

## ORTA DERECEDE BÖBREK YETMEZLİKLİ ÇOCUKLARDA DÜŞÜK SERBEST 1,25-DİHİDROKSİKOLEKALSİFEROL İNDEKSİ

Hatice Paşaoğlu\*, Ruhan Düşünsel\*\*, Sefer Kumandaş\*\*\*

**Özet:** Çalışmamızda orta derecede böbrek yetmezliği bulunan 12 çocuk hastanın serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) değerleri ve serbest 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D indeksi 14 normal çocuğun değerleriyle karşılaştırıldı. Hastaların serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D (28,1±1,6 pg/ml) ve DBP (295±24,2 mg/L) değerleri kontrol grubuna (53,3±3,8pg/ml; 332±13,3 mg/L) göre önemli derecede düşüktü (p<.001). Serbest 1,25 (OH)<sub>2</sub> D indeksi de normalin altındaydı (1,6±0,13; 1,0±0,17) (p<.001). Orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D değerlerindeki düşmenin kemik ve mineral metabolizmasını bozacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, DBP, renal hastalık

**Decreased free 1,25-Dihydroxycholecalciferol index in children with moderate renal insufficiency.**

**Summary:** In the present study serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D, vitamin D binding protein (DBP) levels and free 1,25 (OH)<sub>2</sub> D index of 12 children with renal disease were compared with 14 normal children. Serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D (28.1±1,6 pg/ml) and DBP (295±24,2 mg/L) levels of patients were significantly lower than in controls (53,3±3,8 pg/ml ; 332±13,3 mg/L) (p<.001). The free 1,25 (OH)<sub>2</sub> D index was also significantly below normal (1,6±0,13 ; 1,0±0,17) (p<.001). The results indicate that, low serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D levels in the patients with moderate renal insufficiency are likely to disturb bone and mineral metabolism.

**Key words:** 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, DBP, renal disease

Kalsiyum metabolizması anormallikleri nefrotik sendromlu kişilerde normal filtrat oranlarında bile sık görülür (12-14). Kronik renal yetmezlikte vitamin D'nin bilinen en etkin metaboliti olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D'nin azalması hipokalsemi, hiperfosfatemi, serum alkalen fosfataz ve Paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonunda yükselmeye karekterize renal osteodistrofinin gelişmesine neden olmaktadır (7,10). Nefrotik sendromda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile kompleksi haldeki 25-OH vitamin D'nin idrarla kaybı söz konusudur (13,21). Dihidroksilli vitamin D metabolitleri hakkında ise değişik yorumlar vardır. 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) için normal (16) ve düşük (12,14,15) değerler rapor edilmiştir. Daha önce

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

yaptığımız bir çalışmada orta derecede böbrek yetmezlikli çocuklarda ve hemodiyaliz hastalarında düşük 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D değerleri ölçtük (9).

Bu çalışmamızda amaç orta derecede böbrek yetmezlikli hastalarda 1,25 (OH)<sub>2</sub> D değerlerinin DBP ile ilişkisini ve serbest 1,25-(OH)<sub>2</sub> D indeksini incelemektir.

### Materyal ve Metod

Çalışmada orta derecede böbrek yetmezlikli 12 çocuk hasta ile 14 sağlıklı çocuk kontrolde serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, DBP düzeyleri ölçüldü. Hasta grubunun beşi kız, yedisi erkek olup yaşları 9-16 yıl (Ort: 12,2+1,3 yıl) arasında değişmekteydi. Hastaların sekizinin membranoproliferatif glomerülo nefriti, dördünün obstrüktif üropatisi vardı. Kontrollerin altısı kız, sekizi erkek olup yaşları 9-15 yıl (ort:12,9+0,9 yıl) arasındaydı.

Serum örneklerinin BUN, kreatinin değerleri Technicon RA-XT otoanalizörde, total protein, albumin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), Alkalin fosfataz (AIP) değerleri Encore (Baker) otoanalizörde ölçüldü. Diğer ölçümler için serum -20°C'de bekletildi. Serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D Amersham firmasının kitiyle (TRK 810) "competitive protein binding assay" ile belirlendi. DBP, Bouillon ve arkadaşlarının (3) "single radial immünodifüzyon" tekniği kullanılarak ölçüldü. DBP ölçümlerinde kullandığımız antiserum ve standartlar Prof.Dr.Bouillon'dan (Leuven-Belçika) temin edildi. Serbest 1,25 (OH)<sub>2</sub> D indeksi 1,25 (OH)<sub>2</sub> D ve DBP değerlerinden hesaplandı (5). İstatistik hesaplar için student's t testi kullanıldı.

### Bulgular

Orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan çocuk ve sağlıklı çocuk kontrol grubundan elde ettiğimiz serum değerleri tablo I'de gösterilmiştir.

Hasta grubun serumlarında BUN, kreatinin, P, AIP değerleri yükselirken, total protein, albumin, Ca, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, DBP değerleri ve serbest 1,25 (OH)<sub>2</sub> D indeksi kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmış bulundu.

Tablo 1: Orta derecede böbrek yetmezliği olan çocukların ve kontrol grubunun serum değerleri ( $\bar{X} \pm SD$ )

Değerler	Hasta	Kontrol	P
BUN (mg/dl)	31,1±6,6	11,6±0,8	<.001
Kreatinin (mg/dl)	2,2±0,5	0,7±0,1	<.001
T.protein (g/dl)	6,5±0,6	7,5±0,2	<.001
Albumin (g/dl)	3,3±0,4	4,1±0,3	<.001
Ca (mg/dl)	8,4±0,4	10,3±0,2	<.001
P (mg/dl)	5,1±0,6	4,7±0,2	<.05
AIP (Ü/L)	119±17	73±7	<.001
1,25 (OH) <sub>2</sub> D (pg/ml)	28,1±1,6	53,3±3,8	<.001
DBP (mg/l)	295±24,2	332±13,3	<.001
Serbest 1,25 (OH) <sub>2</sub> D	1,0±0,17	1,6±0,21	<.001
İndeksi x10 <sup>-5</sup>			

## Tartışma

Tiroid hormonları ve kortizolün serum konsantrasyonları transport proteinlerinin miktarına bağlıdır ve sadece serbest hormon fizyolojik olarak önemli kabul edilir (20,22). Vitamin D metabolitleri de kanda spesifik transport proteini olan vitamin D-bağlayıcı protein ile taşınır (11). Serum 25-OH vitamin D<sub>3</sub> ve DBP arasında korelasyon görülmemiştir ve bu durum serbest 25-OH D seviyesinin feedback regülasyonu olmadığını gösterir (4,8). Oysa serum 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> ile DBP değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur ve bu korelasyon serbest steroid konsantrasyonunun feedback regüle olduğunu göstererek fizyolojik olarak önem kazanır (5).

Nefrotik sendromlularda, orta derecede böbrek yetmezliği bulunan kişilerde 25-OH D ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D değerleri azalmaktadır (9,12,14,15,19). Çalışmamızda serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D değerlerinin yanısıra DBP seviyeleri de orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda düşme gösterdi, ayrıca serbest 1,25 (OH)<sub>2</sub> D indeksi de düşük bulundu.

Bu bulgu Auwerx ve arkadaşlarının (2) nefrotik sendromlularda ve orta derecede böbrek yetmezlikli kişilerde yaptıkları çalışmayla uyum göstermektedir.

Çalışmalarda elde edilen düşük 25-OH D seviyeleri, DBP ile kompleks halde üriner kayıp olarak düşünülür (13,21). DBP 59000 dalton civarında molekül ağırlığı ile 69000 dalton civarında molekül ağırlığındaki albuminden daha küçüktür (1). DBP normal kişilerin idrarında bulunmazken glomerüler permeabilitenin arttığı nefrotik hastaların glomerüler bazal membranında kolaylıkla filtre olarak idrara geçer (8).

Düşük  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  için ise birkaç mekanizma söz konusu olabilir. Birincisi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  DBP ile bağlı olarak idrarla kaybedilir. Ancak gerçekte DBP'in afinitesi 25-OH D yapısına  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  yapısından daha fazladır (5,11). İkincisi serum DBP'deki düşme  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin serbest konsantrasyonunun feedback regülasyonu ile total  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin düşmesine neden olabilir (5,6). Ancak her iki mekanizma sadece total  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  seviyesinin düşmesini izah edebilir. Serbest  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  konsantrasyonundaki azalma 25-OH D (substrat) miktarındaki azalma ve/veya renal 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesindeki azalma ile izah edilebilir. Bazı araştırmacılara göre  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'deki azalma böbrek 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin bozulmasından dolayı olan bir durum gibi görünmemektedir. Çünkü glomerüler filtrasyon oranı 50 ml/dk /1,73 m<sup>2</sup> değerinden yüksek hastalarda da azalma görülmektedir (2,18).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'deki azalmanın 25-OH D ile birlikte olduğu düşünülerek, 25-OH-D azalmasının  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'deki azalmanın ana nedeni olduğu üzerinde durulmaktadır (2,17). Hatta aynı mekanizma nefrotik hastalarda gözlenen serum 24,25(OH)<sub>2</sub>D'deki azalmaya da neden olur denmektedir (14,17).

Gözlediğimiz yüksek P değeri sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde önemli rol oynar (19).

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesinde P retansiyonunun önemli rol oynadığı da gözönüne alınırsa orta dereceli böbrek yetmezlikli çocuklarda bulduğumuz yüksek P, düşük Ca,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , DBP ve serbest  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  indeksi bu hastalarda kemik ve mineral metabolizmasının bozulmasına, osteomalasi ve renal osteodistrofinin gelişmesine yolaçacaktır. Serbest  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'deki düşmenin başlıca nedeni 25(OH) D'nin (substrat) idrarla kaybı olabildiği gibi renal 25-OH-D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesindeki azalma da gözardı edilmemelidir.

## Kaynaklar

1. Alon U, Chan JCM: Calcium and vitamin D homeostasis-in the nephrotic syndrome: Current status. **Nephron** 36:1-4, 1984.
2. Auverx J, De Keyser L, Bouillon R, De Moor P: Decreased Free 1,25-Dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome. **Nephron** 42:231-235, 1986.
3. Bouillon R, Van Baelen H, De Moor P: The measurement of vitamin D-binding protein in human serum. **J Clin Endocrinol Metab** 45:225-231, 1977.
4. Bouillon R, Van Baelen P, De Moor R: 25-Hydroxyvitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. **J Clin Endocrinol Metab** 45:679-684, 1977.
5. Bovtton R, Van Assche FA, Van Baelen H, et al: Influence of the vitamin D-binding

- protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. **J Clin Invest** 67:589-597, 1981.
6. Bouillon R, Auwerx J, Dekeyser L, et al: Serum vitamin D metabolites and their binding protein in patient with liver cirrhosis. **J Clin Endocrinol Metab** 59:86-89, 1984.
7. Chan JC, Deluca HF: Calcium and Parathyroid Disorders in children (chronic Renal failure and treatment with calcitriol). **JAMA** 241:1242-1244, 1979.
8. Colston K, Williams NJ, Cleeve JM: Studies on vitamin D Binding Protein in the nephrotic syndrome. **Clin chem** 31:718-721, 1985.
9. Düşünsel R, Hasanoğlu E, Hasanoğlu A, Paşaoğlu H: Orta derecede böbrek yetmezlikli çocuklarda ve hemodiyaliz hastalarında serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D konsantrasyonu. **Erciyes Tıp Dergisi** 11:37-43, 1989.
10. Fournier A, Moriniere P, Boudaillez B, et al: 1,25 (OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> Deficiency and osteodystrophy: Should its well-Accepted Pathogenetic Role in secondary Hyperparathyroidism Lead to its systematic preventive Therapeutic use? **Nephron Dial Transplant** 2:498-503, 1987.
11. Franceschi RT, Simpson RU, De Luca HF: Binding proteins for vitamin D metabolites: Serum carriers and intracellular Receptors. **Arc Bioc Biophys** 210:1-13, 1981.
12. Freundlich M, Jacot AI, Canterbury JM, et al: Altered mineral homeostasis in children with nephrotic syndrome and normal renal function. **Kidney Int** 23:100, 1983.
13. Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K, Massry SG: Blood levels of 25 hydroxy vitamin D in nephrotic syndrome. **Ann Intern Med** 87:664-667, 1977.
14. Goldstein DA, Haldiman B, Sherman D: Vitamin D-metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. **J Clin Endocrinol Metab** 52:116-121, 1981.
15. Holdiman B, Trechsel U: Vitamin D replacement therapy in the nephrotic syndrome. **Kidney Int** 21:65-69, 1982.
16. Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M, et al: Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. **J Clin Endocrinol Metab** 56:496-500, 1983.
17. Lambert PW, Oreo PB, Fu IY, et al: Urinary and plasma vitamin D metabolites in the nephrotic syndrome. **Metab Bone Dis Relat Res** 4:715, 1982.
18. Norman ME: Vitamin D in bone disease. **Pediatr Clin N Am** 29:947-971, 1982.

19. Portale AA, Booth BE, Tsai HC, Morris C: Reduced plasma concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 21:627-632, 1982.
20. Refotoff S: Thyroid hormone transport. In De Groot LJ, Cahill GF, Martini L, et al (eds): *Endocrinology*. Grune and stratton, New York 1979, pp 347-356.
21. Sato KA, Gray RW, Lemann J: Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 69:325-330, 1982.
22. West CD, Meikle AW: Laboratory tests for the diagnosis of Cushing's syndrome and adrenal insufficiency and factors affecting those tests. In De Groot LJ, Cahill GF, Martini L, et al (eds): *Endocrinology*. Grune ant Strotton, New York 1979, pp1157-1177.