

Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık

Vitamin D and Cardiovascular Disease

Bekir Uçan¹, Tuncay Delibaşı²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bolu

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Özet

Vitamin D (VD) eksikliği dünyada ve Türkiye’de yaygın bir sağlık sorunudur. Günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, kanser, psoriasis ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük VD düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, obezite, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Dahası VD eksikliğinin karotis intima media kalınlığındaki artış, endotelial disfonksiyonu ve koroner arter kalsifikasyonu gibi subklinik kardiyovasküler hastalıklar ve total mortalitedeki artış ile ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Bu derlemede son çalışmalarda vitamin D ile hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi, ve endotelial disfonksiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi özetledik.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, kardiyovasküler hastalıklar, kardiyovasküler risk faktörleri.

Abstract

Vitamin D (VD) deficiency is a common health problem both in Turkey and worldwide. Today, it is known that vitamin D deficiency plays a role in the occurrence of autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes, cancer, psoriasis and cardiovascular diseases. In recent studies, it has been concluded that low VD levels are associated with cardiovascular risk factors (age, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic kidney disease). Furthermore, there are studies showing the correlation between VD deficiency, and increase in carotid intima-media thickness and subclinical cardiovascular diseases such as endothelial dysfunction and coronary artery calcification and increase in total mortality. We summarize the most recent studies evaluating the relationship between vitamin D and the presence of cardiovascular risk factors, including hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, dyslipidemia and endothelial dysfunction.

Keywords: Vitamin D, cardiovascular diseases, cardiovascular risk factors.

Giriş

Vitamin D (VD) yağda çözünen vitamin olup ya besinlerle alınır ya da cildimizde güneş ışığının etkisi ile oluşur. Klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir ve dolayısıyla hormon olarak ta adlandırılmaktadır. Vitamin D'nin büyük bir kısmı güneş ışınları sayesinde ciltte sentezlenir. Güneş ışığına yeterli maruziyet olduğu sürece vücudun tüm ihtiyacı sentez edilebilir. Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler.

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki biddik etkilerinden başka daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), tip 1

diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu saptanmıştır (1).

Vitamin D eksikliği kliniği ve tanısı

Vitamin D eksikliğinin çoğu asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, genel vücut ağrısı sıktır. Derin ve uzamış D vitamini eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğü ile ilişkilidir (uyuşma, tetani, kasılma vs.). Kemik yoğunluğunda azalma, osteoporoz, osteomalazi, kemik-kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, dengesizlik izlenebilir.

25(OH)D3 yarı ömrü 2-3 hafta olup VD düzeylerini yansıtan belirteçtir ve D vitamini rezervini gösterir. Tanı ve tedavide 25(OH)D3 düzeyinin kullanılması önerilir. 1,25(OH)2D3 yarı ömrü kısa olması (4 saat), kan konsantrasyonunun çok düşük olması ve nedeni ile rezervi yansıtmaz tanı ve tedavi



takibinde kullanılması önerilmez. Serum 25(OH)D düzeylerine göre VD durumu: >30 ng/ml yeterli, 20-30 ng/ml VD yetmezliği, <20 ng/ml VD eksikliği, <10 ng/ml ciddi eksiklik olarak tanımlanmaktadır (2).

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemektedir. Yüksek riskli kişilerde 25(OH)D3 düzeyi ölçülmesi önerilir. D vitamini eksikliği riski yüksek olanlar: Osteomalazi-raşitizm, osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, hiperparatiroidi, ilaçlar (antiepileptikler, glukokortikoidler vs.), gebelik ve uzun laktasyon dönemi, düşme dengesizlik öyküsü olanlar, nontravmatik kırıkları olanlar, obezler vs. olarak sayılabilir.

Vitamin D Tedavisi ve takibi

25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. 25(OH)D3 düzeyi 20-30 ng/ml arasında ise idame doz ile başlanabilir. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D (Devit-3 damla bir şişe (50.000/15 ml) ekmek üzerine dökülerek 1 seferde alınabilir) verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D3 düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılamamışsa ek doz verilebilir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim problemleri veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde, VD metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik) ilaç kullananlarda yükleme ve idame dozu 2-3 kat fazla olmalıdır (8 hafta 100.000 IU/hafta ardından 3000-6000 IU idame). Tedavide hedef, serum 25(OH)D3 vitamin düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.

D vitamini serum düzeyi 150 ng/dl üzerinde olması D vitamini intoksikasyonu olarak tanımlanır. En sık nedeni yüksek doz D3, D2 kalsitriol veya D vitamini analogları alınmasıdır. Klinik belirtileri hiperkalsemiye aittir. Kalsitriole bağlı hiperkalsemi ilacın yarı ömrünün kısa olması nedeni ile ilaç kesildikten 1-2 gün içinde geriler. Bu süre içinde serum fizyolojik ve diüretik ile serum kalsiyum düzeyleri kontrol altına alınabilir (3).

Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar(KVH)ile VD ilişkisi en çok araştırılan hastalıklardandır. İlk olarak 1981 yılında Scragg R, kardiyovasküler mortalitenin mevsimsel olarak değişim gösterdiğini ve UVB ışınlarının kardiyovasküler risk üzerine pozitif ve koruyucu etkileri olduğunu bildirmiştir (4). Çok sayıda gözlemsel çalışmalar, ileriye dönük meta-analizler ve bazı girişimsel çalışmalar D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörlerinin olası bağlantısını göstermiştir (5,6). Ratlarda yapılan bir çalışmada aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (7). Kültüre kardiyomiyositlerde VD metabolitlerinin antihipertrofik ve antiproliferatif etkileri gösterilmiştir (8, 9).

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir (10). Vitamin D metabolitleri RAAS süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlar. Randomize kontrollü 281 diyabetik nefropatili hastadan oluşan bir çalışmada parikalsitolün (sentetik bir vitamin D analogu)albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (11).

Pittas ve arkadaşları 2010 yılında 9 prospektif gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanaliz raporlamışlardır. Bu rapora göre, 9 çalışmadan 5'inde düşük VD düzeyleri ile yüksek KVH riski ilişkisi vardı (12). "Framingham Offspring Study" çalışmasında KVH öyküsü olmayan 1739 katılımcı ortalama 5,4 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düşük olanlarda KVH'lara bağlı olayların %53-80 daha fazla olduğu saptanmıştır (13). Benzer şekilde 18225 erkekte oluşan başka bir vaka-kontrol çalışmasında 25(OH)D düzeyleri 15 ng/mL'den düşük olanlarda >30 ng/ mL olanlara göre miyokard infarktüsü (MI) riskinin arttığı bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 3258 hasta ortalama 7,7 yıl takip edilmiş, 25(OH)D düzeyi düşük olanlarda kardiyovasküler mortalite ve



tüm nedenlere bağlı mortalite 25(OH)D düzeyi normal olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (15).

Vitamin D ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Hipertansiyon

Prospektif çalışmalarda ve gözlemsel çalışmaların meta-analizlerinde VD düzeyleri yüksek kan basıncı düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin olası mekanizmaları;1- Vitamin D düzeyleri ile RAAS aktivitesi arasındaki ters orantı, 2- Vitamin D'nin endotel fonksiyonlarına yönelik iyileştirici etkisi, 3- Sekonder hiperparatiroidizmi önlemesidir (16,17). Bu kapsamda yüksek paratiroid hormon düzeylerinin VD eksikliğinin bir sonucu olduğu, miyokardial hipertrofi ve yüksek kan basıncı düzeyleri ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (18).

Kunutsor ve arkadaşları, yaptıkları geniş meta-analizde, bazal serbest serum VD düzeyleri ile hipertansiyon (HT) riski arasında anlamlı ters orantı olduğunu göstermişlerdir (19). Son dönemde yapılan birkaç çalışmada VD 'nin kan basıncı üzerine etkisini değerlendiren çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar çıkmıştır (20,21). Larsen ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 130 HT hastasına 20 hafta boyunca 3000 IU VD replasmanı sonrası, 24 saatlik kan basıncı değerlerinde anlamlı düşüş saptamamışlardır. İlginç olarak sadece VD eksikliği olan hastaların analizinde, 25(OH)D3 düzeyleri 32 ng/mL'den düşük, 92 hastada sistolik ve diastolik kan basıncı seviyelerinde anlamlı düşüş tespit etmişlerdir (20). Benzer bulguları Forman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada saptamışlardır (21). Bu sonuçlar VD suplementasyonunun özellikle normotansif ve normal serum VD düzeyleri olan hastalardan ziyade hipertansif ve VD eksikliği olan hastalarda etkili olduğunu göstermektedir.

Obezite

Obesite ile VD eksikliği yakından ilişkilidir (22). Obezlerin fiziksel görüntüleri nedeniyle güneşe fazla çıkmadıkları veya fazla olan yağ dokusunda VD'nin fazla tutulmasıyla metabolik

olarak kandan arındırıldığı ileri sürülmüştür (23,24).

Birçok araştırma erişkin obezitesinin 25(OH)D3 düzeyleri ile ters orantılı olduğunu göstermiştir ve adipogenezin 1,25(OH)2D3 ile inhibe olduğu ileri sürülmüştür (25).

Bir çalışmada serum 25(OH)D3, antropometrik ölçümler, vücut yağı ve doruk kemik kütlesi ölçümleri yapılmış; visceral, subkütan yağ ve total vücut yağının DEXA ile ölçümleri arasında çok kuvvetli negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca, normal serum 25(OH)D3 düzeyleri olan kadınlarda, düşük olanlara göre vücut ağırlığı, vücut kütlesi; bütün bölgelerdeki ölçülmüş yağ miktarları daha düşük bulunmuştur (26).

Vitamin D eksikliği ile epidemiyolojik veriler gözden geçirildiğinde, metabolik sendromun bütün elementleri ile 25(OH)D3 düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. NHANES popülasyonu datası gözden geçirildiğinde yıllar içerisinde hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransındaki artma ile birlikte, 25(OH)D3 düzeylerinde meydana gelen düşme ve aynı zaman dilimi içinde BKİ artış gözlenmiştir (27). Araştırmalar intestinal by-pass geçiren morbid obezlerde 25(OH)D3 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir, bu da yağ dokusunun normal 25(OH)D3 düzeylerinde süratle kaybedildiğini göstermektedir (28). Düşük 25(OH)D3 düzeylerinin obezite ile birlikteliğinin nedeni; yağda eriyen VD'nin deride sentez edildikten sonra mevcut olan aşırı yağ dokusundaki yayılımı nedeniyle dolaşımdan arındırıldığını, kısmen de VD'nin bu depolarda tercihan yerleşmesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. İnsanlarda henüz test edilmemiş olmasına karşın normal diyet alan farelerde yapılan deneyler VD eksikliğinin vücut ağırlığını artırdığını ve vitamin D reseptöründe (VDR) veya CYP27B1 hidrosilaz null mutasyonları olanlarda, tersine visceral yağ birikimini ve kilo alımını önlediğini göstermiştir. Vitamin D reseptörü üzerinden vücut yağının bu artışının, bir ileri besleme (feed forward) tarzında VD eksikliğini daha da artırdığı ileri sürülmüştür (29).



Glukoz Metabolizması ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25(OH)D3 düzeyleri ile diabetes mellitus ve metabolik sendrom ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar; 1-Yağ dokusunda VDR ekspresyonunun gösterilmesi, 2- Vitamin D'nin yağda solubl olması ve yağ dokusunda depolanması, 3- Büyük kohort çalışmalarında artan vücut yağı oranı ve vücut kitle indeksi ile VD düzeyi arasında ters ilişki olduğunun gösterilmesi, 4- Hayvan çalışmalarında VD'nin insülin sentezi ve sekresyonunu modüle ettiğinin gösterilmesidir. Aktif D vitamininin invitro olarak β hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışverişini düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, aktif D vitamininin adipozitlerde intrasellüler iyonize kalsiyum sinyalizasyonunu modüle ettiğine dair, uncoupling protein-2 (UCP-2) proteinini inhibe ederek lipolizi azalttığı ve lipogenezi artırdığına dair güçlü kanıtlar vardır (30). Vitamin D reseptöründen yoksun farelerde tüm yağ kitlesinde azalma, serum leptin düzeyinde azalma ve enerji harcamasında artış gösterilmiştir. Yaştan bağımsız olan bu değişikliklere uncoupling protein-1 (UCP-1) gen ekspresyonunda artış ve yağsız fenotip eşlik etmiştir (31,32).

Pittas ve arkadaşlarının sunduğu 'Nurses Health Study' adlı prospektif bir kohort çalışmasında kadınlarda 25(OH)D3 düzeyleri ve glukoz intoleransı 20 yıl boyunca takip edilmiş, VD ve kalsiyum alımının tip 2 diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Öte yandan Dutta D. ve ark. yaptıkları çalışmada VD tedavisinin prediyabetlerin tip 2 diyabete ilerlemesini yavaşlattığı insülin direncini, sistemik inflamasyonu ve dislipidemi iyileştirdiğini göstermişlerdir (33). Deleskog ve ark. 25(OH)D3 düzeyi yüksek olan prediyabetli hastaların diyabete ilerleme riskinde düşüş olduğunu rapor etmişlerdir (34). Ayrıca günde 3 veya daha fazla porsiyon süt tüketenlerde günde sadece 1 porsiyon tüketenlere göre diyabet riskinin düşük olduğu saptanmıştır (29). Devaraj ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı çalışmada VD düzeyleri ile prediyabet arasında ilişki saptanmıştır (35). Obez Afrika kökenli Amerikalı adolesanlarda düşük 25(OH)D3 düzeyleri; düşük adiponektin

düzeyleri, yağlanma artışı, obezite ve insülin direnci ile korele bulunmuştur (36). 2008'de yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 2291 postmenopozal kadına 400 IU/gün VD ve 1000 mg/gün kalsiyum verilmiş. Ortalama 7 yıl takip sonrası diyabet gelişim riski değişmemiştir (37). Başka bir metaanalizde de VD suplementasyonunun glisemik durumu etkilemediği bildirilmiştir (30). Von Hurst ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada insülin direnci olan nondiyabetik kadınlarda 4000 IU/gün VD3'ün 6 ay süre ile verilmesi plaseboya göre insülin duyarlılığını anlamlı olarak iyileştirmiştir (38). RECORD çalışmasında yaşları 70 yaşın üzerinde olan 5292 kişiye osteoporozla bağlı fraktürlerin önlenmesi için 800 IU/günVD3 ve 1000 mg kalsiyum verilmiş, 3 yıl takip sonrası tip 2 diyabet gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (39). Jorde R ve arkadaşlarının yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada yaşları 21-70 arası 438 obez kadına 20000 IU/hafta veya 40000 IU/hafta VD3 suplementasyonu yapılmış, glukoz toleransı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (40).

Lipitler

Bazı gözlemsel çalışmalar VD eksikliği ile düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid ve apoprotein E düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir (41,42). Yine VD düzeylerinin ve kan lipidlerini değerlendiren geniş prospektif bir çalışmada düşük vitamin D düzeyleri ile hiperkolesterolemi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (43). Schnatz PF ve ark. 2014 Mart ayında postmenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada kalsiyum/VD desteğinin 25(OH)D3 konsantrasyonlarını arttırdığını aynı zamanda LDL-kolesterol seviyesini azalttığını göstermişler. Bu çalışmada kadınların 25(OH)D3 düzeyinin artmasıyla HDL kolesterolünde artma, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin azalmasıyla iyi bir lipid profiline sahip olduklarını göstermişlerdir (44). Son zamanlarda kan lipidleri üzerine VD supplementasyonunun etkisini değerlendiren bazı klinik çalışmalarda çelişkili bulgular elde edilmiştir (45,46). Bu çalışmaların sonuçları VD eksikliği ve olumsuz lipid profili arasındaki nedensel ilişki üzerindeki düşünceleri



güçlendirmektedir. Ancak, yine de bu alanda geniş, iyi dizayn edilmiş bir çalışma henüz yapılmamıştır.

Kronik Böbrek Hastalıkları

Kardiyovasküler hastalıklar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Vitamin D eksikliği SDBY gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Hemodiyaliz hastalarında kötü VD durumu ile endotel disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir (47). SDBY olan hastalarda VDR gen polimorfizm'inin sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu ve ventrikül hipertrofisi progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir (48). Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü VD durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diyabetik hemodiyaliz hastaları arasında düşük 25(OH)D3 düzeylerinin ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (49).

Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Vitamin D reseptörleri endotel hücresinde eksprese edilmekte olup, bu da vitamin D'nin ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon gibi vasküler hastalıkların patogeneğinde rol aldığı göstermektedir.

Vitamin D vasküler koruyucu etkilerini; 1- Nitrik oksit(NO) üretimini artırarak, 2-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe ederek, 3-Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun azaltarak, 4-Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonunu yaparak gerçekleştirir(50,51).

Yapılan çok kesitli gözlemsel çalışmalar düşük VD düzeylerinin endotel disfonksiyonu ve arteriyel sertlik artışı arasındaki ilişkisini göstermiştir (52).

Ayrıca VD, kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önlemektedir. Bu veri koroner arter kalsifikasyonu ile 25(OH)D3 düzeyleri

arasında ters bir ilişki olduğunu ileri süren bulgularla uyumludur.

Vitamin D'nin vasküler hastalıklar üzerine etkisini gösteren klinik çalışmalar az olup, sonuçlar tutarsızdır. Yukarıdaki çalışmalar VD'nin endotel fonksiyonu üzerine yapılan bazı çalışmaları olup, bu konuda yapılan tüm çalışmalar VD'nin endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermemektedir (53,54).

Vitamin D suplementasyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Az sayıda randomize kontrollü çalışma ile VD'nin kardiyovasküler sonuçları değerlendirilmiş olup, tüm geniş randomize kontrollü çalışmalarda VD'nin kemik sağlığına olan etkileri değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar üzerine VD suplementasyonuna yönelik karışık sonuçlar veren bazı küçük çalışmalar bildirilmesine rağmen (55) bu randomize kontrollü çalışmaların metaanalizlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında VD suplementasyonunun kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma yapmadığı görülmüştür (56,57).

Autier ve arkadaşlarının raporladığı randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir metaanalizde zayıf, yaşlı hastalarda nativ VD suplementasyonunun mortaliteyi plaseboya göre %7 azalttığı gösterilmiştir (58). Başka bir metaanalizde VD suplementasyonu anlamlı olmamakla beraber KVH riskini azaltma eğilimi göstermiştir (56). Trivedi ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada 5 yıl boyunca 100000 IU/4 ay VD3 replasmanı yapılmış. Ancak kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir (59). Daha büyük bir çalışmada postmenapozal 36282 kadına V D3 (400 IU/gün) ve kalsiyum (1000 mg/gün) replasmanı yapılmış, ortalama 7 yıllık takipte kardiyovasküler olaylarda (MI, koroner kalp hastalığı, inme) ve mortalitede anlamlı bir etki görülmemiştir (60). Cochrane'nin 2011'den bu yana randomize kontrolü çalışmalardan yaptığı derlemede ve meta-analizde, Bjelakovic ve arkadaşları VD suplementasyonunun plaseboya göre istatistiki olarak anlamlı olarak



total mortalite oranlarını azalttığına değinilmiştir (61).

Vitamin D suplementasyonu sıklıkla kalsiyum replasmanı ile birlikte verilmekte olup, bu da çalışma sonuçlarını yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Çünkü önceki meta analizlerde öngörüldüğü gibi özellikle kalsiyum replasmanı artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilmektedir (62). Bjelakovic ve arkadaşlarının elde ettiği bu sonuç temel alınarak çeşitli gözlemsel çalışmalarında öne sürdüğü gibi VD eksikliğinin özellikle yaşlı popülasyonda mortalite için risk faktörüdür (63). Ek olarak, Sanders ve arkadaşlarının çalışmalarında gösterdikleri yüksek doz VD suplementasyonunun düşmeler ve fraktürlerde artışlara neden olduğunun altında çizilmelidir (64).

Sonuç

Bazı epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişkiler göstermiştir. D vitamini takviyesinin kardiyovasküler prognozu iyileştirdiğini gösteren kesin bir kanıt yoktur, ancak çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024- 7.
2. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8.
3. TEMD Metabolik kemik hastalıkları kılavuzu. 2012
4. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultraviolet radiation. *Int. J. Epidemiol.* 1981, 10, 337-341.
5. Burgaz A, Orsini N, Larsson S. Et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J. Hypertens.* 2011, 29, 636-645.
6. Wang L, Song Y, Manson J.E et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A metaanalysis of prospective studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2012, 5, 819-829.
7. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via

protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:350-359.

8. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD et al. 1,25(OH)₂Vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localisation, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:533-537.

9. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997;272:H1751- H1758

10. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C et al. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.

11. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, 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. *Lancet* 2010;376:1543-1551.

12. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314.

13. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.

14. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW et al. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.

15. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25OHD and 1,25 D with all cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340-1349.

16. Forman J.P, Williams J.S, Fisher N.D.L. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010, 55, 1283-1288.

17. Brewer L.C, Michos E.D, Reis J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr. Drug Targets* 2011, 12, 54-60.

18. Snijder, M.B, Lips P, Seidell J.C et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. *J. Intern. Med.* 2007, 261, 558-565.

19. Kunutsor, S.K, Apekey, T.A, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur. J. Epidemiol.* 2013, 28, 205-221.

20. Larsen, T, Mose, F.H, Bech, J. Net al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Hypertens.* 2012, 25, 1215-1222. 33.

21. Forman, J.P, Scott J.B, Ng K et al. Effect of vitamin d supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013, 61, 779-785.



22. Earthman, C.P, Beckman L.M, Masodkar K et al. The link between obesity and low 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2012, 36, 387–396.
23. Wortsman J, Matsuoka L.Y, Chen T.C et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 690–693.
24. Foss Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med. Hypotheses* 2009, 72, 314–321.
25. Parikh SJ, Edlman M, Uwaifo GI et al. The relationship between obesity and serum 1,25 dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
26. Kremer R, Campbell PP, Reinhart T et al. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:67-73.
27. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:558-64.
28. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O et al. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:234-9.
29. Adams JA, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:471-8.
30. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal effects of Vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33:456-492.
31. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
32. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E et al. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology* 2009;150:651-661.
33. Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S et al. Vitamin D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Jan 6. pii: S0168-8227(13)00478-6. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.044. [Epub ahead of print]
34. Deleskog A, Hilding A, Brismar K et al. Low serum 25-hydroxyvitamin-D level predicts progression to type-2 diabetes individuals with prediabetes but not normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2012; 55: 1668-78.
35. Devaraj S, Jialal G, Cook T et al. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2011;43:72-74.
36. Nunlee-Bland G, Gambhir K, Abrams C et al. Vitamin D deficiency and insulin resistance in obese African-American adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:29-33.
37. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701-707.
38. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549-555.
39. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009;38:606-609.
40. Jorde R, Sneve M, Emaus N et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010;49:401-407.
41. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog. Lipid Res.* 2011, 50, 303–312.
42. Jaimungal, S, Wehmeier, Mooradian A.D et al. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein AI synthesis. *Nutr. Res.* 2011, 31, 805–812.
43. Skaaby T, Husemoen L.L.N, Pisinger C et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: A prospective study of a general population. *Cardiology* 2012, 123, 62–70.
44. Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S et al. Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause.* 2014 Mar 3. [Epub ahead of print]
45. Ponda M.P, Dowd K, Finkelstein D et al. The short-term effects of vitamin D repletion on cholesterol: A randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 2510–2515.
46. Salehpour A, Shidfar F, Hosseini F et al. Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: A randomized controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 1866–1873.
47. London GM, Guerin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620.



48. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:313-319.
49. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010;31:2253-2261.
50. Molinari C, Uberti F, Grossini E et al. $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2011, 27, 661-668.
51. Tare M, Emmett S.J, Coleman et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J. Physiol. (Lond.)* 2011, 589, 4777-4786.
52. Pilz S, Tomaschitz A, März W et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2011, 75, 575-584.
53. Harris R.A, Pedersen-White J, Guo, D.-H et al. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *Am. J. Hypertens.* 2011, 24, 557-562.
54. Gepner A.D, Ramamurthy R, Krueger D.C et al. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One* 2012, 7, e36617.
55. Sokol S.I, Srinivas V, Crandall, J.P et al. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vasc. Med.* 2012, 17, 394-404.
56. Wang L, Manson J.E, Song Y et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann. Intern. Med.* 2010, 152, 315-323.
57. Avenell A, MacLennan G.S, Jenkinson, D.J et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 614-622.
58. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737.
59. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four-monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-473.
60. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-567.
61. Bjelakovic G, Gluud L.L, Nikolova D et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011, doi:10.1002/14651858.CD007470.pub2.
62. Bolland M.J, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: Reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011, 342, d2040.
63. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, E653-E657.
64. Sanders K.M, Stuart A.L, Williamson E.J et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 303, 1815-1822.

