

D Vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri

Cardiovascular and metabolic effects of vitamin D

Veysel Kıdır

ÖZET

İnsanlarda D vitamini ihtiyacının %95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25(OH)D'den aktif D vitamini sentezi gerçekleşmektedir. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde olur. D vitamini reseptörleri 30'dan fazla dokuda gösterilmiştir. Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi. Kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, diyabet, obezite, metabolik sendrom vitamin D ile ilişkisi en çok araştırılan hastalıklardır. Vitamin D düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda aktif D vitamininin kardiyomyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü vitamin D durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede vitamin D'nin kardiyovasküler ve metabolik etkileri güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: D vitamini; kardiyovasküler sistem; diyabetes mellitus; obezite; metabolik sendrom

Vitamin D'nin üretimi, metabolizması ve etki mekanizması

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının % 95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamininin deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D₃), besinlerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin D₂)'dür [1].

Diyet ve deriden elde edilen vitamin D dolaşıma geçer. Dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine

ABSTRACT

In humans, approximately 95% of the total requirement for vitamin D is synthesized in the skin by the effects of sunlight. The active vitamin D synthesis from 25 (OH) D takes place via the 1-alpha hydroxylase enzyme both in renal and non-renal tissues. The effect of vitamin D on the receptor level is through active vitamin D. Vitamin D receptors are shown in more than 30 tissues. Non-classical effects of vitamin D are grouped under three main headings: Regulation of hormone secretion, regulation of immune function, regulation of cell proliferation and differentiation. Cardiovascular diseases, renal diseases, diabetes, obesity, metabolic syndrome are mostly researched diseases related with vitamin D. Vitamin D levels were shown inversely to be related with hypertension, obesity, diabetes and hypertriglyceridemia. In vitro studies have shown that vitamin D accelerates relaxation in cardiomyocytes and improves diastolic function of the heart. In clinical studies done in patients with chronic kidney disease, poor vitamin D status was shown to be an independent risk factor for coronary vascular calcification, other heart diseases such as heart failure, and cardiovascular mortality. In this review, the cardiovascular and metabolic effects of vitamin D have been reviewed in the light of current knowledge. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (3): 398-404

Key words: Vitamin D; cardiovascular system; diabetes mellitus; obesity; metabolic syndrome

(DVBP) bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşür. 25(OH)D böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D)'ye dönüşür. Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzimi PTH tarafından kontrol edilir. Böbrekte üretilen 1,25(OH)₂D, plazma paratiroid hormon (PTH) düzeylerini, serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) düzeylerini regüle eder. Renal ve intestinal Ca ve P absorpsiyonu 1,25(OH)₂D tarafından artırılır. 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D, 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Osteoblast ve

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

Correspondence: Veysel Kıdır,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Isparta, Türkiye Email: drveysel2000@yahoo.com

Received 27.02.2013, Accepted: 03.06.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kalsiyum mobilizasyonu için artmış olan PTH ve 1-alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini baskılar. Ayrıca FGF-23, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır [2].

Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla $25(\text{OH})\text{D}$ 'den aktif D vitamini sentezi gerçekleşmektedir. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde olur. Bu etki diğer steroid hormonlardaki gibi ya direkt olarak (saatler veya günler içinde) nükleer vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) veya daha kısa sürede gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden iyonların Ca, klor (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz, MAP kinaz) aktive ederek (non genomik etki) gerçekleşmektedir [3].

Dolaşımdaki aktif D vitamini hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçerek nükleusa ulaşır. Orada VDR'ye bağlanır. Daha sonra bu kompleks retinoid asit X reseptörü (RXR)'ne ve ondan sonra DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucu hedef gende DNA transkripsiyonu gerçekleşir. Bu aktivite koaktivatör ve koreseptörlerle kontrol edilir. Diğer yandan aktif D vitamini plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP veya MAP gibi ikinci habercileri aktive ederek ve voltaj bağımlı Ca ve Cl kanallarını açarak vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olmaktadır [3].

Vitamin D reseptörü (VDR)

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoid asit reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. VDR'nin yapısında aktif D vitamininin bağlandığı ligand bağlayıcı bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmaklı çıkıntı yapan bölge ve bunları stabil halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır [3]. VDR renal hücreler dışında 30'dan fazla dokuda (endotel, miyokard, deri, düz kas, akciğer, beyin, prostat, kolon, meme, monosit ve makrofajlar vb.) gösterilmiştir [4-6].

Vitamin D eksikliği ve Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri

$25(\text{OH})\text{D}$, vitamin D düzeyini gösteren en iyi belirteçtir. $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi <20 ng/mL olduğunda vitamin D eksikliği, $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi >30 ng/mL ise vitamin D yeterliliği olarak kabul edilir. $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi >150

ng/mL olduğu durumda ise vitamin D intoksikasyonu söz konusudur [7].

Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi [3].

Aktif D vitamini normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinde ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar. Aktif D vitamini PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder, paratiroid bezinin proliferasyonunu önler. Aktif D vitamininin bu etkisi, böbrek yetmezlikli hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kontrolünde D vitamini ve analoglarının kullanımını sağlar [8]. Aktif D vitamini etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte insülin sekresyonunu stimüle eder. VDR ve calbindin-D pankreas β hücrelerinde saptanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda calbindin-D'nin intraselüler kalsiyumu düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir [9]. Aktif D vitamini, mekanizması bilinmemekle birlikte FGF-23'ün kemiklerdeki üretimini artırır. FGF-23 böbreklerde aktif D vitamininin sentezini inhibe eder. FGF-23'ün aşırı ekspresyonu düşük aktif D vitamini düzeyleri ile birlikte osteomalaziye ve hipofosfatemiye neden olur [8].

$25(\text{OH})\text{D}$ vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif $25(\text{OH})\text{D}$ vitaminin makrofajların ve doğal killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle $25(\text{OH})\text{D}$ vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir [10,11]. Vitamin D hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirmektedir. Antimikrobiyal peptid katelisinidin üretimini aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir [3,8]. Yapılan çalışmalarda D vitamininin Th 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th 1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geri çevirir, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder [12].

Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir [13]. Aktif D vitamini psöriazisli hastalarda lezyonları geriletmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif

etkisinden faydalanılmaktadır [11]. İn vitro hücre kültürü, in vivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiyogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir [14-16].

Vitamin D ve kardiyovasküler hastalıklar

VDR ve 1- α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında gösterilmiştir. VDR ve 1- α hidroksilazdan yoksun, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde artmış kontraktile ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara bağlı miyokard hipertrofisi ve artmış renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gösterilmiştir [17]. Kültüre kardiyomiyositlerde vitamin D metabolitlerinin antihipertrofik ve antiprolife-

ratif etkileri gösterilmiştir [18-20]. Ratlarda yapılan bir çalışmada aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [21].

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplementasyonu PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir [17].

Vitamin D metabolitleri RAAS süpresyonu, anti-proteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlar [17] (Şekil 1). Randomize kontrollü 281 diyabetik nefropatili hastadan oluşan bir çalışmada parikalsitolün albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir [22].

Kardiyovasküler Sistemde Vitamin D'nin Etkisi

Miyokard üzerine	Damarlar üzerine	KV risk faktörleri üzerine
-Antihipertrofik etki	-Antiaterosklerotik etki	-Renoprotektif etki
-Kalsiyum akımının modülasyonu ve kontraktile	-Vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu	-Antihipertansif etki
-Renin süpresyonu	-Endotel fonksiyonlarının iyileşmesi	-Antidiyabetik etki
-Ekstrasellüler matriks döngüsünün modülasyonu		-PTH süpresyonu
		-Antiinflamatuar etki
		-Antioksidatif etki

Şekil 1. D vitamininin kalp üzerine etkileri (17 numaralı kaynaktan alınmıştır) (KV: kardiyovasküler; PTH: parathormon)

Ekolojik çalışmalar, ekvatorдан uzaklaşıldıkça hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (KVH) oranlarının arttığını göstermiştir [23]. Bir çalışmada kötü vitamin D durumu ile arteriyel hipertansiyon insidansı ve prevalansı arasında ilişki bulunmuştur [24]. Üç randomize kontrollü çalışma (RKÇ)'dan oluşan bir metaanalizde doğal vitamin D suplementasyonunun sistolik kan basıncını 2-6 mmHg azalttığı gösterilmiştir [25,26]. Çok sayıda çalışma kan lipidleri, inflamatuvar ve koagülasyon parametreleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile D vitamini ilişkisini değerlendirmiştir. Ancak nihai sonuca varmak için veriler yetersizdir [17].

Vitamin D, ayrıca vasküler hastalıkların patogenezinde rol alır. Endotel hücreleri vitamin D için hedef hücrelerdir. Vitamin D'nin antiaterosklerotik etkileri; 1-Makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü inhibe etmesi, 2-Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun down regülasyonu, 3-Endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonun süpresyonu ile olmaktadır [27]. Ayrıca vitamin D, kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonunu inhibe ederek vasküler kalsifikasyonu önleyebilir [27-29]. Bu veri koroner arter kalsifikasyonu ile 25(OH)D düzeyleri

arasında ters bir ilişki olduğunu ileri süren verilerle uyumludur [30].

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 vitamin D durumu ile endotel disfonksiyonu ilişkisi gösterilmiştir [31]. SDBY olan hastalarda VDR gen polimorfizminin sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu ve ventrikül hipertrofisi progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir [32]. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü vitamin D durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [17]. Diyabetik hemodiyaliz hastaları arasında düşük 25(OH)D düzeylerinin ani kardiyak ölüme ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [33].

Yapılan prospektif gözlemsel çalışmalarda düşük 25(OH)D düzeyleri ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [34]. 2011 yılında vitamin D'nin kan basıncı ve lipidler üzerine etkisini araştıran 14 randomize çalışmanın incelendiği bir rapor yayınlanmıştır. Bu rapora göre; vitamin D'nin sonlanım noktalarına anlamlı etkisi olmamıştır [35]. Pittas ve arkadaşları 2010 yılında 9 prospektif gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanaliz raporlamışlardır. Bu rapora göre, 9 çalışmadan 5'inde düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek KVH riski ilişkisi vardı [25]. "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 [36]. 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 [37]. 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 [38]. NHANES III çalışmasında 25(OH)D düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [39].

Autier ve arkadaşlarının raporladığı RKÇ'lerden oluşan bir metaanalizde zayıf, yaşlı hastalarda nativ vitamin D suplementasyonunun mortaliteyi plaseboya göre % 7 azalttığı gösterilmiştir [40]. Başka bir metaanalizde vitamin D suplementasyonu anlamlı olmamakla beraber KVH riskini azaltma eğilimi göstermiştir [41]. Trivedi ve arkadaşlarının

yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada 5 yıl boyunca 100000 IU/4 ay vitamin D3 replasmanı yapılmış. Ancak kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir [42]. Daha büyük bir çalışmada postmenapozal 36282 kadına vitamin 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 [43]. KBH olan hastalarda yapılmış bir çalışmada vitamin D suplementasyonunun kardiyovasküler olaylar veya mortaliteye etkisi görülmemiştir [44]. 158 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada vitamin D'nin natriüretik peptid düzeylerini ve sol ventrikül kitlesini azalttığı gösterilmiştir [45].

Aktif D vitamini ve diğer VDR aktivatörleri (örneğin parikalsitol), KBH'da mortalite azalması ve kardiyovasküler risk profiline iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur [46]. Diyaliz hastalarında aktif D vitamini uygulamasının miyokardiyal yapı ile ilgili parametreleri (örneğin miyokardiyal hipertrofi) ve sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir [17]. Hemodiyaliz hastalarında kalsitriol tedavisinin QT dispersiyonunu ve QT intervalını azalttığı gösterilmiştir [47]. Hemodiyaliz hastalarında parikalsitol tedavisinin miyokard hipertrofisini azalttığı, diyastolik fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir [48].

Vitamin D ve obezite, diyabetes mellitus, metabolik sendrom

Gözlemsel çalışmalarda düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile obezite, diyabetes 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 vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğunun gösterilmesi, 4- Hayvan çalışmalarında vitamin D'nin insülin sentezi ve sekresyonunu modüle ettiğinin gösterilmesidir. Aktif D vitamininin invitro olarak β hücrelerinde ve fare modellerinde kalsiyum alışıverişini 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 [34].

VDR'den 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 [49-51].

Pittas ve arkadaşlarının sunduğu 'Nurses Health Study' adlı prospektif bir kohort çalışmasında kadınlarda 25(OH)D düzeyleri ve glukoz intoleransı 20 yıl boyunca takip edilmiş, vitamin D ve kalsiyum alımının tip 2 diyabet gelişme riski ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca günde 3 veya daha fazla porsiyon süt tüketenlerde günde sadece 1 porsiyon tüketenlere göre diyabet riskinin düşük olduğu saptanmıştır [25]. Devaraj ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı çalışmada vitamin D düzeyleri ile prediyabet arasında ilişki saptanmıştır [52]. Obez Afrika kökenli Amerikalı adolesanlarda düşük 25(OH)D düzeyleri; düşük adiponektin düzeyleri, yağlanma artışı, obezite ve insülin direnci ile korele bulunmuştur [53]. 2008'de yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada, 2291 postmenapozal kadına 400 IU/gün vitamin D3 ve 1000 mg/gün kalsiyum verilmiş. Ortalama 7 yıl takip sonrası diyabet gelişim riski değişmemiştir [54]. Başka bir metaanalizde de vitamin D suplementasyonunun glisemik durumu etkilemediği bildirilmiştir [34]. Von Hurst ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü çalışmada insülin direnci olan nondiyabetik kadınlarda 4000 IU/gün vitamin D3'ün 6 ay süre ile verilmesi plaseboya göre insülin duyarlılığını anlamlı olarak iyileştirmiştir [55]. RECORD çalışmasında yaşları 70 yaşın üzerinde olan 5292 kişiye osteoporozla bağlı fraktürlerin önlenmesi için 800 IU/gün vitamin D3 ve 1000 mg kalsiyum verilmiş, 3 yıl takip sonrası tip 2 diyabet gelişimi açısından anlamlı bir fark görülmemiştir [56]. Jorde R ve arkadaşlarının yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada yaşları 21-70 arası 438 obez kadına 20000 IU/hafta veya 40000 IU/hafta vitamin D3 suplementasyonu yapılmış, glukoz toleransı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir [57].

SONUÇ

Vitamin D metabolitleri RAAS süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlar. KBH olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda kötü vitamin D durumunun koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diyaliz hastalarında aktif D vitamini uygulamasının miyokardiyal yapı ile ilgili parametreleri ve sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Aktif D vitamini ve diğer VDR aktivatörleri (örneğin parikalsitol), KBH'da mortalite azalması ve kardiyovasküler risk profilinin iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D ile obezite ve tip 2 diyabet ilişkisi kesin değildir. Güncel kanıtların çoğu gözlemseldir. RKÇ'lar ise az sayıdadır.

KAYNAKLAR

1. Muszkat P, Camargo MB, Griz LH, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:110-117.
2. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42:14-27.
3. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
4. Nemere I, Carson F. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com* 1998;248:442-449.
5. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)2D3: past, present and future. *J Bone Miner Res* 1998;13:1360-1369.
6. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15:2579-2585.
7. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Ips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
8. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
9. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-2029.
10. Ünal T, Özkan B, Çayır A, ve ark. Serum 25(OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Tıp Dergisi* 2012;39:531-535.
11. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647.
12. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)2D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:355-360.
13. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
14. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? (perspective). *N Engl J Med* 2011;364:1385-1387.
15. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:311-336.
16. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
17. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.
18. Nibelink 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.
19. O'Connell TD, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of myocardial growth and c-myc lev-

- els in the rat heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;213:59-65.
20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Fleck A. Latitude and ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;1:613.
 24. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2010;29:636-645.
 25. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-314.
 26. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1599-1608.
 27. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12:54-60.
 28. Garcia-Canton C, Bosch E, Ramirez A, et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2250-2256.
 29. Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:321-326.
 30. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk of developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1805-1812.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-1942.
 36. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
 37. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.
 38. 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.
 39. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-1165.
 40. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737.
 41. Wang L, Manson JE, Song Y, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-323.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
 45. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:905-911.
 46. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1529-1539.
 47. Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:21-29.
 48. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16810-16815.

49. 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.
50. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E820-E828.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Jorde R, Sneve M, Emaus N, et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. *Eur J Nutr* 2010;49:401-407.