

## Renin-angiotensin sistem blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi

*The relationship of vitamin D levels with blood pressure regulation in hypertensive patients using renin-angiotensin system blocker*

Saadet Avunduk, Halil Tanrıverdi, İpek Büber

Gönderilme tarihi:05.12.2021

Kabul tarihi:13.04.2022

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, D vitamini düzeylerinin renin-angiotensin sistem blokeri alan hastalarda kan basıncı regülasyonu, non-dipper durum ve kardiyak hipertrofiye olan etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran esansiyel hipertansiyon nedeniyle en az bir yıldır renin-angiotensin sistem blokeri kullanan 39'u kadın, 35'i erkek toplam 74 hasta dahil edildi. Gruplar, D vitamini düzeyi <10 ng/mL olanlar D vitamini eksikliği, 10-20 ng/mL olanlar D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL olanlar D vitamini normal olarak sınıflandırıldı. Bunların 29 (%39,2)'u D vitamini eksikliği olan hastalar, 26 (%35,1)'sı D vitamini yetersizliği ve 19 (%25,7)'u D vitamini normal olan gruptan oluşmaktaydı. Standart ekokardiyografik inceleme sonrasında M-mod tekniği kullanılarak gram/m<sup>2</sup> cinsinden sol ventrikül kütle indeksi hesaplandı. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik-diyastolik kan basıncı ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diyastolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı. Non-dipper patern, gündüz ve gece saatlerinde ortalama kan basıncı düşüşünün %10'dan az olması olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Gruplar arasında kan basıncı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken sol ventrikül kütle indeksi, D vitamini eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olarak bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Kan basıncı parametreleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Non-dipper hipertansiyonu olanların D vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ve sol ventrikül kütle indeksi daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla D vitamini düzeyi, sol ventrikül kütle indeksi,  $p=0,020$ ,  $p=0,010$ ).

**Sonuç:** Renin-angiotensin sistem blokeri kullanan hastalarda D vitamini düzeyleri kan basıncı kontrolü ile ilişkilendirilmese de, D vitamini eksikliğinin non-dipper durum ve kardiyak hipertrofi için riski artırabileceği söylenebilir. Hipertansiyon hastaları için olması gereken optimal D vitamini düzeyleri ve D vitamini takviyesinin bu parametreler üzerine etkisini incelemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, D vitamini, sol ventrikül kütle indeksi, renin-angiotensin sistemi.

Avunduk S, Tanrıverdi H, Büber İ. Renin-angiotensin sistem blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:513-520.

### Abstract

**Purpose:** In this study, we aimed to investigate the effect of vitamin D levels on blood pressure regulation, non-dipper status and cardiac hypertrophy in patients using renin-angiotensin system blockers.

**Materials and methods:** A total of 74 patients, 39 women and 35 men, who had been using renin-angiotensin system blockers for at least one year due to essential hypertension, who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Cardiology Department between April 10, 2013 and May 14, 2014, were included in the study. The groups were classified as vitamin D deficiency with a vitamin D level <10 ng/mL, vitamin D deficiency with 10-20 ng/mL, and normal vitamin D if >20 ng/mL. Of these, 29 (39.2%) patients had vitamin D deficiency, 26 (35.1%) had vitamin D deficiency, and 19 (25.7%) had normal vitamin D.

After standard echocardiographic examination, left ventricular mass index was calculated using the M-mode technique in grams/m<sup>2</sup>. After 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, day and night systolic-diastolic blood pressure averages and 24-hour systolic-diastolic blood pressure averages were calculated for all subjects. The non-dipper pattern is defined as less than 10% difference between daytime and nighttime blood pressure.

**Results:** While there was no statistically significant difference in blood pressure parameters between the groups, left ventricular mass index was found to be statistically significantly increased in the group with vitamin D deficiency ( $p=0.01$ ). No significant correlation was found between blood pressure parameters and vitamin D levels. Those with non-dipper hypertension had a statistically significant lower vitamin D level and a higher left ventricular mass index (vitamin D level, left ventricular mass index,  $p=0.020$ ,  $p=0.010$ , respectively).

Saadet Avunduk, Uzm. Dr. Denizli Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye, e-posta: saadetavunduk@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0817-1026>) (Sorumlu Yazar)

Halil Tanrıverdi, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: haliltanriverdi2022@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9320-0129>)

İpek Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: isemerci@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-2457-313X>)

**Conclusion:** Although vitamin D levels are not associated with blood pressure control in patients using renin-angiotensin system blockers, it can be said that vitamin D deficiency may increase the risk for non-dipper status and cardiac hypertrophy. More comprehensive studies are needed to examine the optimal vitamin D levels for hypertension patients and the effect of vitamin D supplementation on these parameters.

**Key words:** Essential hypertension, vitamin D, left ventricular mass index, renin-angiotensin system.

Avunduk S, Tanriverdi H, Buber I. The relationship of vitamin D levels with blood pressure regulation in hypertensive patients using renin-angiotensin system blocker. Pam Med J 2022;15:513-520.

## Giriş

D vitamini (D vit) ve türevleri, biyolojik olarak aktif yağda çözünen çok sayıda gen için transkripsiyon faktörü olan steroid hormonlardır. D vit seviyelerinin düşük olması hipertansiyon (HT) gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarında, D vit eksikliğinin sistemik ve renal renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesini artırarak HT'ye yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir ve D vit eksikliği kardiyak hipertrofi ile ilişkili bulunmuştur [1]. RAS, D vit ile ilişkisinin ötesinde HT tedavisi merkezindeki sistemlerden biridir. RAS blokerleri evre 1 HT dahil olmak üzere HT'nin her evresinde önerilen ajanlardır [2]. RAS blokeri kullanan hastalarda D vit düzeylerinin tansiyon regülasyonuna etkisi net olarak gösterilmemiştir.

Bu çalışmada D vit düzeylerinin RAS blokeri alan hastalarda kan basıncı (KB) regülasyonuna olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve yöntem

### Çalışma popülasyonu

Çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran esansiyel HT nedeniyle en az bir yıldır RAS blokeri kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme koşulları: Çalışmanın amacı ve ölçekler hakkında bilgilendirildikten sonra, katılımcının gönüllü olması, onam belgesini imzalamış olması, esansiyel hipertansiyon tanısı olması ve bir RAS veya RAS blokeri+hidroklorotiazid kombinasyonunu içeren antihipertansif tedavi altında olması, DM veya insülin direnci olmaması, D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek daha önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olmaması, tiroid fonksiyon bozukluğu olmaması, 18-70 yaş arası olması, mental retardasyon, psikotik bozukluk olmaması,

bilinen obstruktif uyku apne sendromu olmamasıdır. HT dışında bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan ve son 6 ay içinde D vit eksikliği nedeniyle D vit replasmanı yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu alınmıştır. Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı almıştır.

### D vitamini ve biyokimya örneklerinin alınması

Bu kan örnekleri 3500 devirde 6 dakika Hastalardan periferik venöz kan örnekleri ilk başvuruda alındı santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatinin ve lipid profilleri ölçüldü. D vit düzeyi ölçmek için serum örnekleri ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Roche, Cobas 8000 Otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüm yapıldı. D vitamini düzeyi <10 ng/mL olanlar D vit eksikliği 10-20 ng/mL olanlar D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL olan D vitamini normal olarak sınıflandırıldı [3].

### Ekokardiyografik kontrol

Ekokardiyografik ölçümler 'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' ultrasonografi cihazı ve 3S transtorasik ekokardiyografi probu kullanılarak yapıldı. Her hastanın boy ve kilosu (cm ve kg) ekokardiyografi değerlendirme öncesi cihaza kaydedildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırıldı. Standart ekokardiyografik inceleme sonrasında 2 boyutlu parasternal uzun aks görüntüsü kılavuzluğunda M-mod ekokardiyografi tekniği kullanılarak gram/m<sup>2</sup> cinsinden sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) hesaplandı. EF'leri kaydedildi.

$SVK 0,8\{1,04\{[LVEDD+IVSd+PWd]3-LVEDD3\}}+0,6$  formülü kullanılarak hesaplandı. SVKI SVK'nın vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edildi.

### Ambulatuvar KB takibi

24 saatlik KB izlemi amacıyla Plusmed PM-50 marka® ambulatuvar KB izleme (AKBM) cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla gündüz (08:00-20:00 arası süreç) KB ölçümleri her 15 dakikada bir, gece (20:00-08:00 arası süreç) KB ölçümleri her 30 dakikada bir yapıldı. AKBM izleme cihazının manşonu klinik KB ölçümünde iki kol arasındaki KB farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik KB ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'dan fazla fark olmamasına dikkat edildi. Monitörizasyon sırasında olguların fizik aktivitelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı ve günlük aktivitelerini devam ettirmelerine müsaade edildi. AKBM sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik diastolik KB ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diastolik KB ortalamaları hesaplandı. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatlerinde (21:00-06:00) arasında, ortalama KB düşüşünün %10'dan az olması olarak tanımlandı [4].

### İstatiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede tüm veriler Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 20.0 (Inc., Chicago, Illinois, USA) programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *tek örneklem Kolmogorov-Smirnov* testi ile incelendi. Parametrik verileri, ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak; non-parametrik verileri ise yüzde olarak ifade ettik. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa *student T* testi, ikiden fazla grup varsa *One Way Anova*, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun analizinde

*Mann Whitney U* testi, ikiden fazla grup için *Kruskall Wallis* testini, kategorik değişkenlerin analizi için *Ki Kare* testlerini kullandık. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki test etmek için Spearman ve Pearsan'ın korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde  $p<0,05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya ardışık 74 hasta dahil edildi ve hastaların yaş ortalaması  $59,16\pm 11,16$  idi. VKI ortalaması ise  $29,46\pm 4,66$  idi. Antihipertansif tedavi olarak %67,5'i RAS blokeri+HCT, %32,5'i ise sadece RAS blokeri kullanmaktaydı. Tablo 1'de grupların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri görülmektedir. Hastaların 29 (%39,2)'unun D vit eksikliği, 26 (%35,1)'inin D vit yetersizliği mevcuttu. 19 (%25,7) hastanın D vit normaldi. Çalışmaya alınan hastaların 39 (%52,7)'u kadın iken, 35 (%47,3)'i erkekti ve kadın hastalarda D vit eksikliği istatistiksel olarak daha fazla idi ( $p=0,006$ , Tablo 1). D vit eksikliği olan grubun VKI'si istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla idi ( $p=0,025$ , Tablo 1). Laboratuvar verileri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 2 grupların ambulatuvar KB verilerini göstermektedir. Gruplar arasında KB parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken SVKI D vit eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$  Tablo 2). Tablo 3 D vit düzeyi ile KB parametreleri ve SVKI arasındaki korelasyonu göstermektedir ve KB parametreleri ile D vit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tablo 4'de görüldüğü gibi non-dipper HT'si olanların D vit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ve SVKI daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla D vit düzeyi, SVKI,  $p=0,020$ ,  $p=0,010$ , Tablo 4).

**Tablo 1.** Grupların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	D vitamini normal	p değeri
Sayı (n, %)	29 (%39,2)	26 (%35,1)	19 (%25,7)	0,453
Yaş (yıl)	60,51±10,75	57,00±12,18	60,53±10,53	0,475
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	22 (%75,9)	10 (%38,5)	7 (%36,8)	0,006*
Erkek	7 (%24,1)	16 (%61,5)	12 (%63,2)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,23	29,09	27,53	0,025*
Sigara	1 (%5,3)	2 (%7,7)	3 (%10,3)	0,816
Kalsiyum (mg/dL)	9,0±0,43	9,0±0,94	9,3±0,61	0,360 <sup>a</sup>
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,51	3,4±0,57	3,2±0,66	0,428 <sup>a</sup>
Tkol (mg/dL)	187±50,28	185±31,61	193±35,47	0,805 <sup>a</sup>
LDLk (mg/dL)	112±45,51	106±28,80	118±35,50	0,587 <sup>a</sup>
VLDLk (mg/dL)	29±10,29	31±14,96	25±16,16	0,404 <sup>a</sup>
HDLk (mg/dL)	46±13,35	48±10,37	48±10,44	0,793 <sup>a</sup>
Trigliserid (mg/dL)	154±72,91	155±77,49	127±82,57	0,435 <sup>a</sup>
Glukoz (mg/dL)	98±9,28	95±5,9	97±8,01	0,394 <sup>a</sup>
HbA1c %	5,4±0,34	5,5±0,39	5,5±0,34	0,490 <sup>a</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,17	0,81±0,15	0,85±0,17	0,069 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Student T test, \*: p<0,05 ARB: angiotensin reseptör blokleri, ACEb: angiotensin converting enzim blokleri HCT: hidrokloratiazid, TKOL: total kolesterol, HDLk: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDLk: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, VLDLk: çok düşük dansiteli kolesterol, HbA1c: hemoglobin A1c

**Tablo 2.** Grupların ambulatuvar kan basıncı verileri ve ekokardiyografik bulguları

AKB verileri (mmHg)	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	D vitamini normal	p değeri
Ort. Sistolik KB	121±13,20	123±11,46	120±12,00	0,796
Ort. Diyastolik KB	72±10,41	75±7,95	74±8,79	0,559
Gündüz Ort. Sistolik KB	123±13,26	125±12,82	124±12,78	0,851
Gündüz Ort. Diyastolik KB	73±11,37	76±9,27	75±9,39	0,554
Gece Ort. Sistolik KB	117±14,84	116±12,42	115±14,33	0,887
Gece Ort. Diyastolik KB	69±11,57	70±6,97	69±9,57	0,978
EF (%)	62,47±3,89	62,70±4,72	62,79±5,71	0,969
SVKI (g/m <sup>2</sup> )	110,31±26,44	105,38±24,77	95,95±17,45	0,01 <sup>a</sup>

AKB: ambulatuvar kan basıncı, KB: Kan basıncı ort: ortalama, <sup>a</sup>: Student T test  
\*: p<0,05, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SVKI: sol ventrikül kitle indeksi

**Tablo 3.** D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri ve SVKI arasındaki korelasyon

		24s Ort. Sis (mmHg)	24s Ort. Diy. (mmHg)	Gündüz Ort. Sis (mmHg)	Gündüz Ort. Diy (mmHg)	Gece Ort. Sis (mmHg)	Gece Ort. Diy (mmHg)	SVKI (g/m <sup>2</sup> )
Dvit (ng/ml)	<i>p</i>	0,820	0,892	0,740	0,872	0,515	0,708	0,132
	<i>r</i>	0,027	-0,016	0,039	-0,019	0,077	0,044	-0,177

Ort: ortalama sis: sistolik diy: diyastolik, Dvit: D vitamini SVKI: sol ventrikül kitle indeksi

**Tablo 4.** Non-dipper ve dipper hipertansiyonu olan grupların verileri

	Dipper	Non-dipper	<i>p</i> değeri
Sayı (%)	32 (%)	42 (%)	0,605
D vitamini (ng/mL)	17,96±9,51	11,99±11,44	0,020*
SVKI	97,13±20,39	110,36±25,69	0,010*

\*: *p*<0,05, SVKI: sol ventrikül kitle indeksi

### Tartışma

RAS blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vit düzeylerinin KB regülasyonuna etkisini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada, D vit eksikliği yetersizliği ve normal olan grupta KB değerleri arasında fark saptanmamış ve D vit düzeyleri ile KB parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. D vitamini yeterli olarak kabul ettiğimiz grubun serum D vitamini düzey ortalaması 29,38±10,63 ng/ml idi. Bazı çalışmalar, D vitamininin diğer potansiyel yararları ve toksite potansiyelinin düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda 25(OH)D vitamini düzeyi 25-30 ng/ml nin altında ise tedavi edilmesini önermektedir [5]. Belki de bu farkı ortaya koymak için daha yüksek D vitamini düzeyleri gerekmektedir. Ancak non-dipper HT'si olan hastalarda D vit düzeyleri daha düşük saptanmıştır. SVKI D vit eksikliği ile artarken bu artış D vit düzeyi ile korele değildir. Bu kesitsel çalışmaya 35'i (%47,3) erkek, 39'u (%52,7) kadın toplam 74 esansiyel hipertansiyonlu hasmta dahil edilmiştir. Hipertansiyon hastalarının epidemiyolojik incelemesini gerçekleştiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdan elde edilen verilere bakıldığında hipertansiyon hastalığının kadınlarda daha sık olduğu ve yaş ortalamasının kadınlarda 57,62±10,85, erkeklerde 60,89±11,39 olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz hasta grubunun cinsiyet ve yaş bakımından literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması-III

(NHANES III)'de D vitamini eksikliğinin ABD'de yaygın olarak görüldüğünü ve yetişkinlerdeki sıklığının %25-%57 arasında olduğunu bildirdiler [6]. Bizim çalışmamızda da benzer veriler elde ettik. D vitamini düzeyleri için 10 ng/ml'nin altını eksiklik, 10 ile 19,99 ng/ml arasını yetersizlik, 20 ng/ml ve üzeri değerleri D vitamini için yeterlilik sınırı olarak kabul ettik ve esansiyel hipertansiyonlu katılımcıların, % 39,2'sinde D vitamini eksikliği, %35,1'inde D vitamini yetersizliği ve sadece %25,7'sinde D vitamininin yeterli olduğunu gördük. Bu farkı ortaya koymak için bizim çalışmamızdaki örnek sayısı yetersiz kalmış olabilir ya da çalışma dizaynının uygun olmamasından kaynaklanabilir. Ancak Anderson ve ark.'nın [7] 41,504 katılımcının olduğu Intermountain Heart Collaborative (IHC) çalışma grubunu kapsayan araştırmada dahi yaşlı bireylerle (>50), yaşlı olmayan bireyler arasında da istatistiksel olarak fark yoktu. Bu bulgunun nedenini çalışmadaki katılımcıların cinsiyet dağılımının benzer olmaması olarak açıklamışlardır.

HT kardiyovasküler ve renal hastalık gelişimi için iyi bilinen ve önemli bir risk faktörüdür [8]. Scragg ve ark.'nın [9] çalışması (NHANES 1988-1994), D vit seviyesinin sağlıklı yetişkinlerde KB ile ters orantılı oluşu gösterilmiştir. Ayrıca NHANES 2003-2006 çalışması D vit'in normal seviyelerde olmasının HT'ye koruyucu özellik gösterdiği vurgulanmıştır [10]. Ayrıca düşük D vit düzeyleri yeni başlangıçlı HT ve dirençli HT ile ilişkili bulunmuştur [11]. Li [12], D vit'in renin biyosentezinin güçlü endokrin baskılayıcısı



olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda RAS blokeri kullanan kişilerde D vit düzeyleri ile KB parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Framingham çalışması dahil olmak üzere birçok çalışmada obezitenin HT için riski beş kata kadar arttırabildiğini göstermiştir [13-15]. Obezlerde yağda çözünen D vitamininin yağ dokusunda birikmesi nedeniyle daha düşük D vit konsantrasyonları görülmektedir ve gözlemsel çalışmalarda hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [16]. Çalışmamız popülasyonunun VKI leri hafif kilolu olma özelliği gösterse de D vit eksikliği olan grup obezdir. Özellikle obez hipertansif hastalarda D vit düzeylerinin takibi daha önemli olabilir.

HT'si olan hastalarda gece düşüşünün olmaması yani non-dipper durum kötü kardiyovasküler sonlanımla ilişkili bulunmuştur [17]. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Yılmaz ve ark. [18] non-dipper HT'si olan hastalarda D vit düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Hipertansiyon, arterlerin endotelial fonksiyonunda değişikliklerle ilişkilidir. Non-dipper sirkadian paterne sahip hastalarda, dipper paterne sahip hastalara nazaran kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyon riski daha yüksektir [19]. Daha önce de bahsedildiği gibi D vitamini eksikliği RAS'ı aktive etmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği ve non-dipper hipertansiyon arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatleri (21:00-06:00) arasındaki ortalama kan basıncı farkının %10'dan az olması olarak tanımlandığında; bizim çalışmamızda non-dipper grupta serum D vitamini düzeyi ortalaması 11,99±11 ng/ml iken, dipper grupta ise 17,96±9,51 ng/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,020$ ). Dipper ve non-dipper grupların LVMI ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p=0,01$ ). Non-dipper grupta LVMI 110,36±25,69 kg/m<sup>2</sup> iken, dipper grupta 97,13±20,39 kg/m<sup>2</sup> idi. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda D vitamini eksikliğinin non-dipper hipertansiyonla ilişkili olabileceğini, hipertansiyonla ilişkili istenmeyen kardiyak olay riskini tahmin etmede ise D vitamini ölçümünün kullanılabilirliği sonucunu çıkarabiliriz.

Ayrıca SV hipertrofisi, HT'nun uç organ hasarlarından en önemlilerinden birini oluşturmaktadır. Hem konsantrik hem de

eksantrik hipertrofi sadece kardiyovasküler değil nörolojik kötü sonlanımlarla da ilişkili bulunmuştur [20]. Hipertrofi  $\alpha$ -skeletal actin, and  $\beta$ -myosin heavy chain, ve atrial natriuretic peptide gibi fetal genlerin aktivasyonu sonucu sol ventrikül miyositlerindeki genişleme ile oluşur ve anjiotensin 2 KB'den bağımsız olarak direk olarak hipertrofiyi indükleyebilir [21]. D vit eksikliği RAS'ı aktive ederek SV hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir [22, 23]. Çalışmamızda SVKI hem D vit eksikliği olan hem de non-dipper grupta daha yüksektir ancak D vit düzeyleri ile korele değildir.

46 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde D vit takviyesinin sistolik ve diyastolik KB üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir ve HT özelinde optimum D vit seviyesi bilinmemektedir [24]. Ayrıca tek bir D vit ölçümü uzun dönem düzeyi yansıtmadığı gösterilmiştir [25].

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardır; kesitsel bir çalışma olması neden-sonuç ilişkilerini değerlendirmemize olanak sağlamamaktadır. Tek merkezli küçük bir hasta popülasyonu ile yapılmıştır. RAS blokeri kullanan hastalar diğer antihipertansif ajan kullananlarla kıyaslanmamıştır. Tek bir D vit ölçümünün uzun dönem sonuçları yansıtması yeterli değildir ve son olarak çalışmamızdaki D vit düzeylerinin HT hastaları için olması gereken sınır olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, RAS blokeri kullanan hastalarda D vit düzeyleri KB kontrolü ile ilişkilendirilmese de D vit eksikliğinin non-dipper durum ve kardiyak hipertrofi için riski arttırabileceği söylenebilir. HT hastaları için olması gereken optimal D vit düzeyleri ve D vit takviyesinin bu parametreler üzerine etkisini incelemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Eur J Epidemiol 2013;28:205-221. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens 2020;38:982-1004. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>

3. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BJM* 2010;340:142-147. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
4. Guidelines Subcommittee of The World Health Organization. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
5. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:633-646. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.04.001>
6. Looker AC, Dawson Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25(OH)Vitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30:771-777. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00692-0](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00692-0)
7. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106:963-968. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.027>
8. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
9. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713-719. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017>
10. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28:1821-1828. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833bc5b4>
11. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol* 2014;29:1-14. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9874-z>
12. Li Y. Vitamin D and vitamin D analogs or derivatives as new anti-hypertensive agents. US20100222307 A1, Patent Application Publication Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/b8/95/50/7e2de3d421f5d4/US20100222307A1.pdf>. Accessed Sep 2, 2010
13. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, et al. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Hypertens* 2012;30:1122-1128. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352b879>
14. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008;207:928-934. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022>
15. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.76>
16. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:57. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01059-9>
17. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.6.793>
18. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, et al. The relationship between vitamin D levels and non-dipper hypertension. *Blood Press Monit* 2015;20:330-334. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000146>
19. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
20. Lavie CJ, Patel DA, Milani RV, Ventura HO, Shah S, Gilliland Y. Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:3-9. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.05.003>
21. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390507>
22. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014;114:379-393. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>
23. Al Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem* 2021;127:195-209. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1628064>
24. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015;175:745-754. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237>
25. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008;52:847-855. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991>

**Etik kurul onayı:** Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.01.2013 tarih ve 2013-8 sayılı yazı ile etik kurul onayı almıştır.

**Finansal destek:** Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.08.2013 tarih ve 2013TPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

H.T. ve S.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.A. tarafından yapılmıştır. Makalenin tartışma bölümü S.A. ve İ.B. tarafından yazılmış, H.T. tarafından gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.