

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**YAŞLI POPULASYONDA 25-OH-VİTAMİN D3 DÜZEYİ İLE
ARTERYAL SERTLİK VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Berna İmge AYDOĞAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. Sim KUTLAY**

**ANKARA
2011**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLESİ**

**YAŞLI POPULASYONDA 25-OH-VİTAMİN D3 DÜZEYİ İLE
ARTERYAL SERTLİK VE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Berna İmge AYDOĞAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. Sim KUTLAY**

**ANKARA
2011**

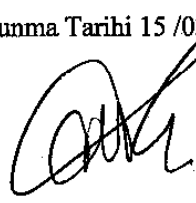
T.C.
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Yaşlı Populasyonda 25-OH- Vitamin D3 Düzeyi İle Arteryal Sertlik ve Mortalite Arasındaki İlişki” başlıklı, Dr.Berna İmge Aydoğan’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 15 /03 /2011

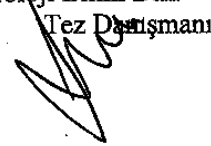


Prof.Dr.Murat TURGAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr.Teslime ATLI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Geriatric Bilim Dalı
Üye



Doç.Dr.Sim KUTLAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Turgay, tez danışmanım Doç. Dr. Sim Kutlay, tezimin gerçekleşmesinde katkısı olan Doç. Dr. Teslime Atlı olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Asistanlık dönemimde birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ederim. Sevgili anneme ve eşime, sevgi ve desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Sevgi ve Saygılarımla,

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Kabul ve Onay.....	i
Önsöz ve Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. D Vitamini	4
2.1.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	4
2.1.2. D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi	6
2.1.3. D Vitamini Eksikliği.....	6
2.1.3.1. Nutrisyonel Eksiklik ve Deride Sentez Azalması.....	7
2.1.3.2. Kalsidiol Sentez ve Metabolizmasında Değişiklikler	8
2.1.3.3 Kalsitriol Sentez ve Metabolizmasında Değişiklikler	9
2.1.3.4 Vitamin D Direnci	9
2.1.4 D Vitamininin Metabolik Etkileri	10
2.1.4.1 Vitamin D reseptörleri	10
2.1.4.2 D Vitamininin İntestinal Kalsiyum Absorbsiyonuna Etkisi.....	10
2.1.4.3 D Vitamininin Paratiroid Bezi Üzerine Etkisi	11
2.1.5 D Vitamini ve Kemik Sağlığı.....	11
2.2 D Vitamininin Kemik Dışı Doku ve Organlarda Etkileri	12
2.2.1 D Vitamininin Kas Dokusu Üzerine Etkileri.....	13
2.2.2 D Vitamininin Nöropsikiyatrik Etkileri.....	13

2.2.3	D Vitamini ile Kanser İlişkisi.....	14
2.2.4	D Vitamini ile İmmün Sistem İlişkisi.....	14
2.2.5	D Vitamini ile Diyabet ve Metabolik Sendrom İlişkisi.....	16
2.2.6	D Vitamininin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri.....	17
2.2.6.1	D Vitamini Eksikliği ile Hipertansiyon İlişkisi.....	19
2.2.6.2	D Vitamini Eksikliği ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi	21
2.2.6.3	D Vitamini Eksikliği ile Kalp Yetmezliği İlişkisi.....	22
2.2.6.4	D Vitamini ile Arteryal Sertlik İlişkisi.....	23
2.2.7	D Vitamini ile Mortalite İlişkisi	25
2.3	Arteryal Sertlik	27
2.3.1	Arteryal sertlik ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	28
2.3.2	Nabız Dalga Hızı Ölçümü	32
2.3.3	Augmentasyon İndeksi	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1	Çalışma Protokolü.....	35
3.2	25-OH-vitaminD3 ölçümü	36
3.3	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	36
3.4	İstatistiksel Analiz	37
4.	BULGULAR	38
4.1	Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	38
4.2	25-OH-Vitamin D3 Konsantrasyonları	40
4.3	D Vitamini Eksikliği ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	41
4.4	D Vitamini Eksikliği ve Mortalite	44
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇLAR	52
	ÖZET	53
	SUMMARY	54
	KAYNAKLAR.....	55
	EKLER.....	77
	EK1- Etik kurul onayı	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKG	: Açlık kan glikozu
Alx	: Augmentasyon İndeksi
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ASA	: Asetil Salisilik Asit
BB	: Beta Blokör
CRP	: C-reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
ENOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
NDH	: Nabız Dalga Hızı
NO	: Nitrik Oksit
PTH	: Parathormon
SKB	:Sistolik Kan Basıncı
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TG	: Trigliserit
25-OH-Vitamin D3	: Kalsidiol
1,25-(OH)2-Vitamin D3	: Kalsitriol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1:	D vitamini sentez ve metabolizması	5
Şekil 2.2 :	D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerinde etki mekanizmaları.....	19
Şekil 2.3:	D vitamini- hipertansiyon ilişkisinin muhtemel bileşenleri.....	21
Şekil 2.4:	Normal koşullarda ve arteryal sertlikte yansıyan dalganınaortaya dönüşü	30
Şekil 2.5:	Yaşlılarda arteryal sertliğin organ hasarına katkısı	31
Şekil 2.6:	Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi; konvansiyonel risk faktörleri, fonksiyonel ve morfolojik vasküler hasar belirteçleri	32
Şekil 2.7:	PWV hesaplanması	33
Şekil 2.8:	Nabız basınç dalgaları ve Aİx hesaplanması	34
Şekil 4.1:	D vitamini eksikliği olan grupta, tüm katılımcılar kadın ve erkek cinsiyet için 25-OH-vitamin D3 düzeyi dağılımı.....	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1:	Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri.....	38
Tablo 4.2:	Tüm katılımcıların ilaç kullanım özellikleri	39
Tablo 4.3:	D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplarda temel özelliklerin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 4.4:	25-OH-vitamin D3 düzeyi ve kardiyovasküler risk faktörler arasındaki ilişki	43

1. GİRİŞ

D vitamini eksikliği dünya genelinde sık görülen bir sağlık problemidir. Sıklığı coğrafi ve etnik farklılıklar göstermekle birlikte, yaklaşık % 50 oranında görülmektedir (1). D vitamini sentezinin mevsimsel değişkenlik göstermesi nedeniyle, kış aylarında yapılan ölçümlerde prevalansı daha yüksek bulunmaktadır (2, 3). 25-OH-vitamin D3' ün optimal serum düzeyi üzerinde halen görüş birliğine varılamamıştır. Günümüzde birçok merkezde alt sınır 30 ng/ml kabul edilmektedir (4).

D vitamininin kalsiyum metabolizması ve kemik dokusu üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Ancak son yıllarda daha çok iskelet dışı etkileri tartışılmaktadır. Karşıt görüşler de bulunmakla beraber; birçok çalışma D vitamini eksikliği ile genel popülasyonda, kronik böbrek hastalarında ve yaşlılarda kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski arasında neden sonuç ilişkisi bildirmiştir (5, 6).

Women's Health Initiative, Framingham Offspring Study gibi geniş epidemiyolojik çalışmaların alt grup analizlerinde, 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski arasında dereceli ilişki bildirilmiştir (7). Women' s Health Initiative çalışmasını da içeren 18 randomize klinik çalışmanın metaanalizinde; D vitamini tedavisi alan hastalarda, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (8).

D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde artış görülmesi, çok sayıda farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. D vitamini reseptörü hemen her organda, vasküler duvarda ve bağışıklık hücrelerinde bulunmaktadır. Normal koşullarda antijen sunucu hücrelerin maturasyonunu, anjiogenezi, düz kas hücre proliferasyonunu, trombozu inhibe etmekte ve sitokin profilini antiinflamatuvar yönde düzenlemektedir (9). Aktif D vitamininin, natriüretik peptid ekspresyonu ve renin sentezi üzerine direkt etkisi hayvan deneylerinde gösterilmiştir (10-13). D vitamini eksikliğinde tüm bu damar koruyucu etkiler ortadan kalkmakta; malign miyokardiyal ve vasküler kalsifikasyon, renin-anjiyotensin sisteminde düzensizlik,

vasküler-endotelyal disfonksiyon gelişmektedir. Bu sürecin arteriyal sertliğin artması, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon ile sonuçlandığı düşünülmektedir (14-17). D vitamini eksikliğinin benzer hücresel mekanizmalar ile obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus gibi kardiyovasküler olay gelişimi için major risk faktörü olan hastalıklarla da ilişkisi olduğu öne sürülmektedir (18-21). Bu durumda D vitamini eksikliği hem direkt, hem de indirekt olarak kardiyovasküler sistem üzerinde olumsuz etki göstermektedir.

Bir başka görüş D vitamini eksikliğinde görülen kardiyovasküler risk artışının, parathormon düzeyindeki ikincil artıştan kaynaklandığı ve D vitamini eksikliğinin, risk artışında bağımsız bir faktör olmadığıdır. Hiperparatiroidi miyozit hipertrofisine ve vasküler remodelinge yol açmaktadır (22,23). Bazı çalışmalarda PTH'nın vasküler düz kas hücrelerinden sitokin salınmasını tetikleyen proinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (24). Normal PTH düzeyinin sağlanması için, serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi'nin 30 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği yaygın olarak kabul görmektedir (25,26). Ancak kardiyovasküler koruma için gereken optimal düzey, kemik metabolizması ve normal PTH fizyolojisine göre değişkendir (27). Bu durum normal D vitamini düzeyinin tanımlanmasında ciddi bir zorluk yaratmaktadır.

Nabız dalga hızı ölçümü (pulse wave velocity); büyük damarların elastik özelliklerini belirlemede sık kullanılan, girişimsel olmayan, güvenilir ve tekrarlanabilir bir tekniktir. Nabız dalga hızı ölçümü hem genel popülasyonda, hem de hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliğinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteçidir (28).

Nabız dalga hızı (PVW), augmentasyon indeksi, ayak bileği-kol indeksi (ankle brachial index) ölçümleri yapılarak 25-OH-vitamin D3 ve 1.25-(OH)₂-Vitamin D3 düzeylerinin, santral ve periferik damar sertliği (arteriyal stiffness) ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, her iki parametre için değişken sonuçlar elde edilmiştir (29). Ancak osteoporoz, kronik böbrek hastalığı ve yaş ile artan kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinin, aynı klinik durumlarda görülen D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu görüşü çok sayıda araştırmacı tarafından savunulmaktadır (30,31). Benzer sonuçlar genç hasta grupları ve genel popülasyon

alışmalarında da elde edilmiştir (21)

Bu alışma, yaşlı populasasyonda 25-OH-vitamin D3 düzeyinin; nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ile ölçülen arteryal sertlik ve mortalite riski üzerine etkisinin değeriendirilmesi amaçlanarak yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D vitamini

2.1.1. D Vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini steroid yapıda bir prohormondur. Besinlerde (balık karaciğer yağı, yumurta sarısı) bulunan D vitamini miktarı oldukça azdır. Kalsitriol sentezi için kullanılacak D vitamininin büyük bölümü, epidermisin malpighi katmanında, enzimsel olmayan morötesi ışın aracılı fotoliz tepkimesi ile 7-dehidrokolesterolden üretilir. Bu çevrimin boyutu ışına maruz kalma şiddeti ile doğru, derinin pigmentasyonu ile ters orantılıdır. Yüz ve kolların kısa süreli güneşe maruziyetinin, 200 IU D vitamini oral takviyesine eşit etkisi olduğu tahmin edilmektedir (32). Deride sentezlenen vitamin D₃ (kolekalsiferol), vitamin D bağlayıcı proteinler aracılığı ile kan yoluyla hedef organlara taşınır (33-35).

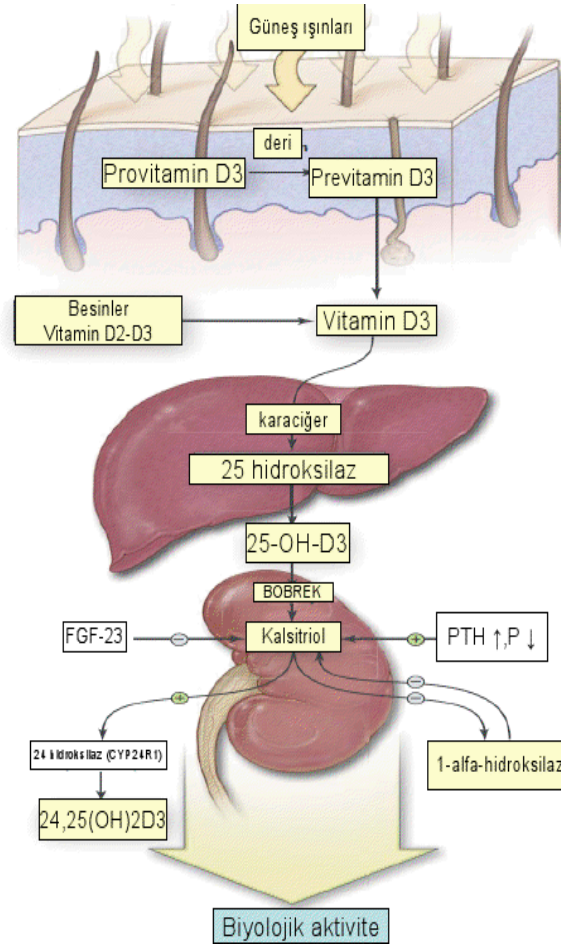
Fotoizomerizasyon yoluyla ciltte sentezlenmesi dışında, bir diğer önemli D vitamini kaynağı intestinal absorpsiyondur. Bu nedenle Amerika ve Kuzey Avrupa gibi birçok ülkede mısır gevreği ve süte vitamin D₂ ve vitamin D₃ takviyesi yapılmaktadır (36).

Diyetle alınan D vitamini miçeller içinde enterositler tarafından absorbe edilir ve şilomikronlarla paketlenir. Şilomikronlar portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınır. D vitamini esas olarak karaciğerde depolanır. Yüksek miktarda D vitamini alımında adipoz doku depo görevini üstlenmektedir (37).

Vitamin D₃ karaciğerde endoplazmik retikulum içerisinde yer alan ve yolun hız kısıtlayıcı basamağı olduğu kabul edilen enzim, 25-vitamin-D hidroksilaz ile 25. konumunda hidroksillenerek 25-OH-vitamin D₃'e dönüştürülür. 25-OH-vitamin D₃ dolaşımdaki D vitamininin ana formudur. Kalsidiol' ün kemik ve barsak üzerinde etkileri olmasına rağmen, son hormon olan kalsitriol' un ancak % 1' i kadar potenttir.

Karaciğerde üretilen kalsidiol dolaşım ile böbreklere ulaşır ve burada tekrar vitamin D bağlayıcı proteine bağlanır. Bu proteinin, D vitamini ve tüm metabolitlerinin

bağlanabildiği tek bir bağlanma bölgesi mevcuttur. Normalde dolaşımdaki vitamin D bağlayıcı proteinin, yalnızca % 3 ila 5' i doygundur. Bu nedenle bağlayıcı protein, D vitamini metabolizmasının düzenlenmesinde çok etkin değildir (38).



Şekil 2.1: D vitamini sentez ve metabolizması (4)

(Clifford J. Rosen. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med 2011;364:248–54'den uyarlanmıştır.)

Tübülde filtre edilen kalsidiol-D vitamini bağlayıcı protein kompleksinin hücre içine alınması, reseptör aracılı endositoz yoluyla olur (39). Bu evrede kübilin ve megalin proteinleri birlikte rol almaktadır. Bu proteinlerin eksikliğinde kalsidiol ekskresyonu artmakta ve deneysel modellerde kalsitriol eksikliği görülmektedir (40).

Tübüler hücrede kalsidiol, bağlayıcı proteinden ayrılır. Böbrek tübül hücresinde P-450 sistemine mensup iki farklı enzim bulunmaktadır. Kalsidiol mitokondriyal bir enzim olan 1,25-vitamin D₃ hidroksilaz (1-alfa hidroksilaz) enzimi tarafından 1. konumunda ileri hidroksilasyona uğratılır (41,42).

İnsan böbreğinde, 1-alfa-hidroksilaz enzim ekspresyonu distal nefronda olmaktadır. 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ (kalsitriol) en güçlü D vitamini metabolitidir (43). Böbrekte bulunan mitokondriyal enzim 24-alfa-hidroksilaz ise inaktif metabolit 24,25-(OH)₂-vitamin D oluşumunu sağlar (44).

2.1.2. D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi

Plazma kalsitriol konsantrasyonu, kalsidiol varlığına ve 1-alfa hidroksilaz fonksiyonuna bağlıdır. 1-alfa hidroksilaz aktivitesi primer olarak üç faktörle düzenlenir (45,47).

- 1- Parathormon (PTH)
- 2- Plazma fosfat konsantrasyonu
- 3- Plazma kalsitriol konsantrasyonu

Artmış parathormon konsantrasyonu (genellikle hipokalsemiye bağlı) ve hipofosfatemi, enzimi stimüle ederek kalsitriol sentezini artırmaktadır. Kalsitriol sentezi aynı zamanda hücre yüzeyindeki vitamin D reseptörleri ile düzenlenmektedir. Reseptörlerin down regülasyonu D vitamininin aktivasyonuna neden olmaktadır (48).

Hem kalsidiol hem de kalsitriol 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif metabolit 24,25-(OH)₂-vitamin D' ye dönüştürülür. 24 hidroksilaz aktivitesi kalsitriol ile artırılırken, PTH ile azaltılır (44).

2.1.3. D Vitamini Eksikliği

Yeterli güneş ışığı maruziyeti ve besinlerin D vitamini ile zenginleştirilmesi, D

vitamini eksikliği sıklığında azalma sağlamıştır. Ancak dünya genelinde D vitamini eksikliği halen önemli bir sağlık problemidir (49). D vitamini eksikliği prevalansı genel popülasyonda oldukça değişkendir. Sıklıkla bildirilen rakamlar % 24-70 arasında değişmektedir (50,51).

Ankara Üniversitesi Geriatri Kliniğinde yapılan çalışmada kendi evinde yaşayan yaşlı hastalarda D vitamini eksikliği sıklığı % 24.4, bakımevinde yaşayanlarda % 40.1 bulunmuştur. İmmobilizasyonun, giyim özelliklerinin ve bakımevinde yaşıyor olmanın D vitamini düzeyi üzerindeki olumsuz etkisi vurgulanmıştır (52).

25-OH-vitamin D3'ün optimal serum düzeyi konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Birçok çalışmada kabul edilebilir en düşük değerler 20-30 ng/ml arasında bildirilmiştir (53). 2010 yılında International Osteoporosis Foundation, mevcut verilere dayanarak yaşlı popülasyonda, en düşük 25-(OH)2-vitamin D3 düzeyinin 30 ng/ml' nin üzerinde hedeflenmesini ve bunun altındaki değerlerde D vitamini tedavisi verilmesini önermiştir (54).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından daha önce, 25-OH-vitamin D3 düzeyinin 20 ng /ml ve altında olması eksiklik olarak tanımlanmıştır (55). Ancak günümüzde birçok merkezde laboratuvar referans aralıkları değişmiş ve normal 25-OH-vitamin D3 düzeyi 30-76 ng/ml kabul edilmiştir (4). Bu değişikliğin nedeni; 25-OH-vitamin D3 serum düzeyi 30 ng/ml' nin altında olduğunda, parathormon düzeyinin arttığı ve 25-OH-vitamin D3 serum düzeyi 30 ng/ml' nin üzerinde olduğunda, aktif kalsiyum absorpsiyonunun optimal olduğuna dair güncel verilerdir (56). Optimal 25-OH-vitamin-D3 düzeyi; parathormonun maksimum baskılandığı, kalsiyum emiliminin en iyi olduğu, kemik mineral dansitesinin en yüksek olduğu, kemik yıkımının en az olduğu, kırık ve düşme riskinin azaldığı değer olarak tanımlanmaktadır (57).

2.1.3.1. Nutrisyonel Eksiklik ve Deride Sentez Azalması

D vitamini eksikliği ekvatorlardan uzak ve diyetle D vitamini takviyesi uygulanmayan ülkelerde daha sık görülmektedir. Azalmış D vitamini alımı, absorpsiyonu ve deride

sentezi özellikle belirli populasyonlarda göz önünde bulundurulmalıdır (36,58).

Yaşlılarda, özellikle kış aylarında deride D vitamini sentezi azalmaktadır. Azalan endojen üretime ek olarak, oral D vitamini alımı da yaşlılarda daha düşük düzeydedir. 51-70 yaş arasında önerilen günlük D vitamini alımı 400 IU/gün, 71 yaş ve üzeri için önerilen D vitamini alımı ise 600 IU/gün'dür. Önerilen düzeylerde uygun D vitamini alımı sağlansa da, eve bağımlı yaşlılarda 25-OH-Vitamin D3 serum düzeyi düşük saptanabilmektedir (59,60). Çocuklarda, emziren kadınlarda ve anne sütüne bağımlı infantlarda nutrisyonel D vitamini eksikliği sık görülmektedir (61).

Sağlıklı erişkinlerde de, D vitamini düzeyi mevsimsel değişiklik göstermektedir. Boston'da sağlıklı erişkinlerle yapılan çalışmada, kış sonunda yapılan ölçümlerde 25-OH-vitamin-D3 eksikliği (<20 ng/ml) % 36 oranında saptanmış, yaz sonunda tekrarlanan ölçümlerde bu oranın % 4'e gerilediği görülmüştür (62).

Kronik böbrek hastalığı, hospitalizasyon, osteoporoz tedavisi alan postmenapozal kadınlar, gastrointestinal malabsorbsiyon (steatore), gastrik bypass operasyonu, ciddi yanıklar, kistik fibrozis ve sıcak iklimden soğuk iklime göç eden kişiler, nutrisyonel alım ve deride sentez azalmasına bağlı D vitamini eksikliği için diğer risk gruplarıdır (63-69).

2.1.3.2. Kalsidiol Sentez veya Metabolizmasında Değişiklikler

Kalsidiol (25-OH-vitamin D3) eksikliği, sentez azalması, katabolizma artışı ve renal kayıplar nedeniyle olur. Ciddi parankimal ve obstruktif karaciğer hastalıklarında, D vitamininin 25- hidroksilasyonu azalır (70). Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, izoniazid, teofilin, rifampin gibi ilaçlar P-450 enzim indüksiyonu ile kalsidiolün

inaktif metabolite dönüşümüne neden olur (71). Nefrotik sendromda D vitamini bağlayıcı protein-kalsidiol kompleksinin üriner atılımındaki artışa bağlı D vitamini eksikliği gelişebilir (72).

2.1.3.3. Kalsitriol Sentez veya Metabolizmasında Değişiklikler

D vitamini aktivasyonunun son basamağı, proksimal tübül hücresinde kalsitriol sentezlenmesidir. Bu reaksiyon PTH, kalsitonin, hipofosfate mi ile indüklenir. Kalsiyum, 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ ve hiperfosfate mi ile inhibe edilir (73). Glomerüler filtrasyona uğrayan 25-OH-vitamin D₃, megalin tarafından yönlendirilen transferle proksimal tübül hücresine alınır. Kronik böbrek hastalığında azalan GFH (Glomerüler filtrasyon hızı), 1- alfa- hidroksilaz enzim azalması, enzim aktivitesinin hiperfosfate miye bağı supresyonu gibi nedenlerle kalsitriol eksikliği gelişir.

D vitamini ilişkili rikets (Rikets tip 1), klinik ve biyokimyasal bulguların kalsitriol tedavisi ile düzeltilebilir olması nedeniyle psödo vitamin D eksikliği olarak bilinir. Riketsin bu formu, 1-alfa-hidroksilaz genindeki inaktif edici mutasyondan kaynaklanır (74). Sonuç olarak kalsidiol, kalsitriole hidroksillenemez ve normal kalsiyum absorpsiyonu sağlanamaz. Hipokalsemiye yanıt olarak hiperparatiroidi gelişir, idrarla aminoasit ve potasyum kaybı olur. Bu biyokimyasal anomalilere ek olarak hayatın ilk yılında kas güçsüzlüğü, motor gelişim bozuklukları, büyüme geriliği izlenir. Zamanla progresyon olur ve klasik radyolojik rikets ve osteomalazi bulguları saptanır.

2.1.3.4. Vitamin D Rezistansı

Tip 2 vitamin D ilişkili rikets, vitamin D rezistansının bir formudur ve herediter vitamin D dirençli rikets (HVDRR) olarak isimlendirilmektedir. HVDRR, otozomal resesif geçişlidir ve riketsin çok nadir karşılaşılan bir formudur. Klinik tablo, D vitamini reseptöründeki mutasyon tipine ve rezidüel vitamin D reseptör aktivitesine göre, oldukça geniş spektrumludur. Etkilenen çocuklar doğumda normaldir ancak 2 yıl içinde rikets gelişir. D vitamini reseptöründe açıklanabilen defekt ve mutasyonlar aşağıda belirtilmiştir (75).

1. Reseptörlere 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ bağlanmasında azalma
2. 1.25- (OH)₂-vitamin D₃'ün reseptöre bağlanma afinitesinde azalma

3. 1.25-(OH)₂ vitamin D₃' ün reseptöre bağlanma bölgelerinde azalma
4. 1.25-(OH)₂-vitamin-reseptör kompleks translokasyon bozukluğu
5. 1.25-(OH)₂-vitamin-reseptör kompleksin, DNA bağlayan domaine affinitesinde azalma

2.1.4. D Vitamininin Metabolik Etkileri

2.1.4.1. Vitamin D reseptörleri:

1.25-(OH)₂-Vitamin D₃ biyolojik fonksiyonlarını, nükleer reseptörlere bağlanarak, RNA transkripsiyonu üzerinden gösterir. Reseptörün 1,25-(OH)₂-vitamin D₃'e afinitesi, diğer D vitamini metabolitlerinden yaklaşık üç kat daha fazladır. 25-OH-vitamin D₃ ise daha az potent olmasına rağmen, serum serbest konsantrasyonu, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃'ten iki kat fazladır (76).

D vitamini reseptörü çok sayıda doku ve organda eksprese edilir, hücrel differansiasyon ve fonksiyonu düzenler. D vitamininin reseptör aracılı en dramatik etkisi, barsaklarda kalsiyum transportunun düzenlenmesidir. Bu nedenle vitamin D reseptör mutasyonu olan hastalarda kemik mineralizasyonundaki bozukluklar, absorpsiyon aşaması by-pass edilerek yapılan kalsiyum replasmanı ile geri döndürülebilmektedir (77).

2.1.4.2. D Vitamininin İntestinal Kalsiyum Absorpsiyonuna Etkisi

Normalde diyetle alınan günlük kalsiyum miktarı günlük 700-900 mg' dır. İntestinal sekresyon nedeniyle, net alım 200 mg/gün olmaktadır. D vitamini, barsaktan kalsiyum emiliminde majör rol oynar. Kalsiyumun transselüler, veziküler ve parasellüler transportu D vitamini bağımlıdır. En iyi bilinen absorpsiyon mekanizması, transselüler yoldur. Barsaklarda 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ fırçası kenar proteinlerinin aktivasyonunu indüklemektedir. Bu proteinlerin aktivitesi, D vitamini absorpsiyonu ile paralellik göstermektedir.

D vitamininin enterosit üzerinde en açık bilinen etkisi, intestinal kalsiyum bağlayıcı protein- kalbindin 9K sentez indüksiyonudur. Kalbindin kalsiyumun enterosit içindeki transportunu sağlar. Absorbsiyonun son aşaması enterosite alınan kalsiyumun antilüminal yüzeye transportudur. ATP bağımlı kalsiyum pompası 1,25-(OH)₂-vitamin D₃' e duyarlıdır (77).

2.1.4.3. D Vitamininin Paratiroid Bezi Üzerine Etkisi

1.25-(OH)₂-vitamin D₃'ün paratiroid bezde, gen transkripsiyonu ve hücre proliferasyonu üzerine etkisi vardır. Hücre proliferasyonuna inhibitör etkisinin in-vivo ve in-vitro olarak gösterilmesinden yola çıkılarak, D vitamini tedavisi kronik böbrek hastalarında gelişen sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır.

2.1.5. D Vitamini ve Kemik Sağlığı

1.25-(OH)₂-vitamin D₃'ün kemik üzerinde çok sayıda etkisi bulunmaktadır. 1.25-(OH)₂-vitamin D₃, kemik matriks proteinlerinin transkripsiyonunu düzenler. Tip 1 kollajen sentezini baskılar ve osteokalsin sentezini uyarır. İn-vitro koşullarda; monosit-makrofaj kök hücrelerden osteoklast farklılaşmasını, in-vivo olarak; osteoklast differansiasyon faktörünü uyararak, osteoklastik kemik rezorbsiyonuna neden olur. Temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor absorbsiyonunu düzenleyerek kemik mineralizasyonu için uygun mikroçevrenin oluşturulmasıdır (78).

Güncel çalışmalarda D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkilerine odaklanılmış olmasına rağmen, D vitamininin kemik mineralizasyonu için esansiyel olduğu bilinmektedir. Birçok gözlemsel çalışmada serum 25-OH-vitamin D₃ düzeyi ile iskelet sağlığı arasında ilişki gösterilmiştir. Ottawa'da 15 çalışmanın (3 prospektif kohort, 12 vaka kontrol çalışması) sonuçları değerlendirildiğinde postmenapozal

kadınlarda ve yaşlı erkeklerde serum 25-OH-vitamin D3 konsantrasyonu ile fraktür, düşme ve performans (stabilite, aktivite) arasında ilişki gösterilmiştir (79). Agency of Health Care Research and Quality (AHRQ) and Tufts Medical Center aynı çalışmaların analizi sonucunda düşük 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile düşme riskinin arttığı sonucuna varmıştır (80).

D vitamini takviyesine ilişkin yapılan çalışmaların çoğu iskelet sistemindeki etkilerin aydınlatılmasını amaçlamaktadır. Ancak bu çalışmalarda genel olarak D vitamini ve kalsiyum replasmanının beraber yapılması, etkinin ne kadarının D vitamini ilişkili olduğunun anlaşılmasını zorlaştırmaktadır.

Kalsiyum ve D vitamini replasmanı ile kalsiyumun tek başına replasmanının karşılaştırıldığı 29 çalışmanın metaanalizinde, günlük 1200 mg kalsiyum ve en az 800 IU vitamin D desteği ile fraktür sıklığında azalma, kemik mineral dansitesinde orta derecede artış gösterilmiştir (81).

AHRQ çalışmasından sonra yayınlanan randomize çalışmalarda D vitamini desteği ile düşme ve kırık riskinde azalma arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (82,83).

2.2. D Vitamininin Kemik Dışı Doku ve Organlarda Etkileri

D vitamininin kalsiyum ve kemik dengesi ile birlikte çok sayıda sellüler fonksiyonu vardır. D vitamini reseptörü çekirdekli hücrelerin çoğunda eksprese edilmektedir. İnsan genomunun neredeyse % 3' ü 1,25-(OH)₂-vitamin D₃'ün kontrolü altındadır. Böbrek dışında en az on farklı dokuda daha 1-alfa-hidroksilaz enzimi (cyp27b1) bulunmaktadır. Bu nedenle aktif hormon, hem otokrin hem de parakrin yolla etki göstermektedir (84,85). D vitamininin kas fonksiyonu, kanser, immün sistem, kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerinde etkileri son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmuştur.

2.2.1. D Vitamininin Kas Dokusu Üzerine Etkileri

Fare deneylerinde vitamin D reseptörü olmayan kas dokusunda immatür kas genlerinin sentezi, çizgili kas hücrelerinin küçük olması gibi gelişimsel anomaliler gösterilmiştir. Herediter D vitamini eksikliği olan çocuklarda 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ tedavisi ile gerileyen kas güçsüzlüğü mevcuttur (84). Gözlemsel çalışmalarda düşük 25-OH-vitamin D₃ düzeyi ile çocuklarda ve yaşlılarda gelişen kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (86).

Sekiz gözlemsel çalışmanın ve sekiz müdahaleli çalışmanın sistematik analizi sonucunda, düşük 25-OH-vitamin D₃ düzeyi ile fiziksel performans arasında negatif korelasyon saptanmıştır. D vitamini tedavisi verilen çalışma gruplarında ise, destek D vitamini verilmesi ile denge ve yürüyüş arasında ilişki görülmemiştir. Bazı çalışmalarda, proksimal kas kuvveti ile 25-OH-vitamin D₃ düzeyi arasında ilişki görülmüştür (87).

D vitamini desteği ile kas güçsüzlüğünde düzelme bildiren çalışma sayısının az olmasına karşın, bazal D vitamini düzeyi düşük hastalara D vitamini tedavisi verilmesiyle, düşme riskinde azalma görülen çok sayıda meta-analiz bulunmaktadır (88). Yaşlılarda D vitamini, kalsiyum, egzersiz gibi yaklaşımların kombine kullanılması önerilmektedir.

2.2.2. D vitamininin Nöropsikiyatrik Etkileri

D vitamini reseptörü ve 1-alfa-hidroksilaz enzimi beyin dokusunda da bulunmaktadır. Nöronal proliferasyon, differansiasyon, migrasyon ve apoptoz üzerindeki etkileri aracılığıyla beyin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (89,90). Prenatal D vitamini eksikliğinin, şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozuklukların gelişiminde etkili olduğu iddia edilmiştir (91). Depresyon ve Alzheimer hastalarında da D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Bu popülasyondaki D vitamini eksikliğinin, azalmış mobilite ve güneş ışığı maruziyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (92-93).

2.2.3. D Vitamini ile Kanser İlişkisi

D vitamini ile kanser ilişkisi yakın dönemde çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. İn-vitro çalışmalarda aktif hormonun, gen aktivasyonu ve deaktivasyonu yoluyla hücre proliferasyonunu azalttığı görülmüştür (94). Hayvan deneylerinde, D vitamini reseptör eksikliğinde meme ve ince barsaklarda prekanseröz lezyon oluşumu saptanmıştır (95).

İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda da, D vitamini eksikliği hemen her kanser tipinde risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (96). WHO' nun yaptığı bir analizde en yüksek risk artışının kolon kanserinde olduğu görülmüştür (97).

The Third Health and Nutrition Examination Survey, WHO' nun sonuçlarını doğrulamıştır. 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile kolorektal mortalite arasında negatif korelasyon izlenmiştir. 25-OH-vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarla, 32 ng/ml'nin üstünde olan hasta grubu karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği olmayan hasta grubunda, kolorektal kanser riskinde % 72 azalma gözlenmiştir (98).

Kanser riski ile D vitamini desteği arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Women' s Health Initiative (WHI) çalışmasında, 400 IU/gün ve 1000 mg kalsiyum tedavisinin kolorektal kanser insidansı üzerine etkisi görülmemiştir (99).

D vitamini eksikliği ile kanser gelişimi arasındaki ilişki ve yüksek doz D vitamini alımının kanser önlenmesi veya tedavisindeki rolü henüz açıklığa kavuşmamıştır.

2.2.4. D Vitamini ile İmmün Sistem İlişkisi

D vitamininin tüm immün sistem üzerinde majör etkileri mevcuttur. Dendritik hücreler, makrofaj gibi antijen sunan hücreler ve lenfositler vitamin D reseptörü eksprese etmektedir. 1.25- (OH)₂ -vitamin D₃; IL 2, IL6, IFN gamma, TNF-alfa gibi inflamatuvar yanıtta temel önemi olan aracıları, dendritik hücre maturasyonunu ve

fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin teorik olarak otoimmün hastalık riskini arttırdığı düşünülmüş ve hayvan modellerinde bu etki doğrulanmıştır (100).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda; D vitamini eksikliği ile Tip 1 DM, multiple skleroz (MS) ve inflamatuvar barsak hastalıkları arasında ilişki görülmüştür. Vaka kontrol çalışmaları sonucunda, infantlara erken dönemde D vitamini verilmesiyle, ilerleyen dönemde Tip 1 DM riskinde % 30 azalma gözlenmiştir (101,102).

Amerika Birleşik Devletlerinde yedi milyon ordu mensubunun katılımı ile yapılan geniş prospektif vaka kontrol çalışmasında 25-OH-vitamin D3 serum düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan grupta, sonraki dönemlerde MS gelişme riski 2 kat yüksek bulunmuştur (103). Ancak kontrollü randomize klinik çalışmaların olmaması nedeniyle D vitamini destek tedavisinin otoimmün hastalıkları önlemedeki etkinliği bilinmemektedir. Mevcut veriler ışığında, bu endikasyonlarda D vitamini kullanımı önerilmemektedir.

D vitamini, kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskılamasına karşın doğal bağışıklık sistem hücrelerinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. Monosit ve makrofajların bakteri ile karşılaşması sonrasında, VDR aktivasyonunda ve 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunda, 48 saat sonra artış olmaktadır. D vitamini eksikliği ile tüberküloz gelişimi arasındaki ilişki olduğu ve tüberküloz tedavisi öncesinde UVB maruziyetinin yararlı olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (104,105). Bir başka hipotez, viral enfeksiyonların sıklığında görülen mevsimsel değişikliklerin, D vitamini sentezindeki mevsimsel değişikliklerden kaynaklandığı yönündedir (106). Ancak viral enfeksiyonların sıklığı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren randomize klinik çalışma yoktur. Vitamin D destek tedavisinin enfeksiyonlar üzerindeki muhtemel yararları üzerine yürütülmekte olan klinik çalışmalar mevcuttur.

D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri, eksikliğinde görülen kardiyovasküler risk artışından sorumlu tutulmuştur. D vitamini replasmanı ile inflamatuvar belirteçler olan CRP, ESH ve sitokin düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (107,108). CRP yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık riski ile iyi

tanımlanmış ilişkisi mevcuttur (109,110). KKY 'de D vitamini eksikliğinin giderilmesi ile sitokin düzeylerinde azalma sağlanmıştır (111). Statinler ile D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki benzer etkileri, statinlerin vitamin D reseptör aktivasyonuna yol açtığı hipotezine yol açmış ve bir çalışmada atorvastatin-in koroner arter hastalarında, vitamin D düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (112).

2.2.5. D Vitamini ile Diyabet ve Metabolik Sendrom İlişkisi

D vitamini ile Tip 1 ve Tip 2 DM 'un ilişkilendirilmesinin birkaç nedeni vardır. Tip 1 diyabet ile D vitamini eksikliği ilişkisi, D vitamininin bağışıklık sistemi üzerine etkileriyle açıklanmıştır (113). Tip 2 DM için muhtemel mekanizmalar beta hücre aktivitesinin ve insülin sensitivitesinin D vitamini ile artırılmasıdır (101).

Obezite, Tip 2 DM ve metabolik sendrom komponentlerinin, düşük D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Women's Health Initiative Çalışmasında yüksek D vitamini alımı ile Tip 2 DM riskinin azaldığı gösterilmiştir (114).

Framingham Offspring Çalışma Grubunun verileri ile yapılan sonraki bir analizde, D vitamini düzeyinin en yüksek olduğu grupta, en düşük olduğu grubun karşılaştırılması sonucunda, yüksek D vitamini grubunda Tip 2 DM insidansı daha düşük bulunmuştur (115). Benzer şekilde NHANES 3 çalışmasında da D vitamini düzeyi yüksek olan grupta metabolik sendrom riski en düşük saptanmıştır (116).

Vitamin D destek tedavisinin, glisemik kontrol üzerine etkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde, glisemik durum ve diyabet gelişimi açısından anlamlı etkisi görülmemiştir (117). Yeni Zelanda'da Asya ırkından ciddi D vitamini eksikliği olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise altı ay D vitamini tedavisi sonrasında, insülin sensitivitesinde orta dereceli artış izlenmiştir (118).

Tip 2 DM hastalarında, D vitamini serum düzeyleri daha düşüktür. Bu ilişkinin nedeni net olarak bilinmemektedir. Diyetle alımın azalması, sedanter yaşam şekli nedeniyle güneş ışığından uzak kalma gibi faktörler genel olarak sorumlu tutulsa da, bunların süreçte sekonder rol oynadığı da iddia edilmektedir (119).

2.2.6. D Vitamininin Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Etkileri

Renin-anjiotensin sistemi, volüm ve elektrolit dengesinin temel düzenleyicilerinden biridir. Hayvan deneylerinde D vitamininin renin-anjiotensin sistemi üzerinde düzenleyici etkisi görülmüştür. Vitamin D reseptörü bulunmayan veya 1-alfa-hidroksilaz gen üretim bozukluğu olan farelerde, hiperreninemik hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi gelişimi izlenmiştir. 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ tedavisi ile bu etkilerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Bu etki D vitamininin renin transkripsiyonunu baskılaması sonucu gerçekleşmektedir (84, 120).

Öne sürülen bir diğer mekanizma D vitamini eksikliği sonucunda gelişen hiperparatiroidinin, kardiyovasküler sistem üzerindeki multiple etkileridir. Sağlıklı popülasyona parathormon infüzyonu yapılması sonrasında, hipertansiyon gelişmektedir (121). Parathormon düzeyi ile hipertansiyon ilişkisi halen aydınlatılamamıştır ancak mevcut veriler ışığında, parathormonun vasküler düz kas hücrelerini etkileyerek, damar sertliğine ve aterosklerotik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (122).

Hipokalseminin de diğer faktörlerden bağımsız olarak, vasküler tonusu ve natriürezisi arttırmak suretiyle bu sürece katkıda bulunduğu iddia edilmektedir (123, 124).

D vitamini ve analogları; damar endoteli, makrofajlar ve düz kas hücreleri üzerinde de etkilidir (1, 84). Kalsitriol'ün, hücre içi serbest kalsiyum seviyesini azaltarak, aortada endotel bağımlı kontraksiyonları inhibe ettiği öne sürülmüştür (125). Diyabet ve üremide artan ileri glikozilasyon son ürünleri endotelyal hücreler üzerine etkilerini, endotelyal adezyon moleküllerini artırarak ve nitrik oksit oluşumunu inhibe ederek göstermektedir (126).

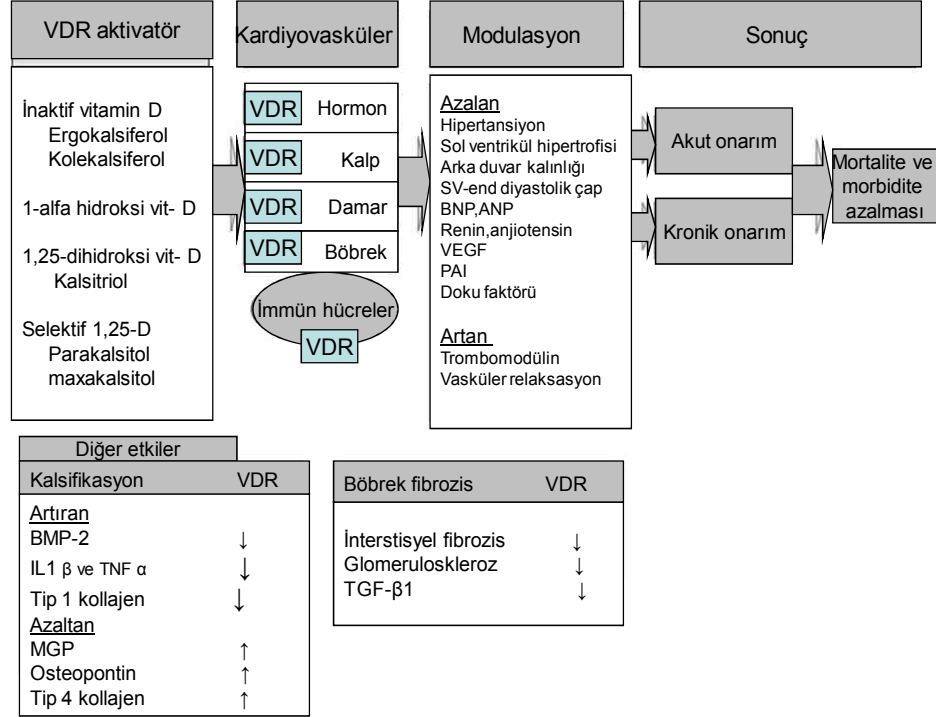
D vitamininin vasküler koruyucu etkileri oldukça kompleks görünmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon, differansiasyon ve migrasyon süreçlerinde etkili olduğu bilinmektedir (127). Böbreklerde podosit hipertrofisini, podosit kaybını, mezengial hücre proliferasyonunu suprese ederek renoprotektif etkiler gösterdiği düşünülmektedir (128, 129).

D vitamini eksikliğinde lipid profilinde değişimler görülmektedir. Artmış periferik insülin rezistansının ve serbest radikallerin, LDL oksidasyonu mekanizmalarıyla ateroskleroza katkısı olmaktadır. Statinlerin D vitamini düzeyini 7-dihidrokoolesterol üzerinden artırdığı öne sürülmektedir. Statin tedavisinin lipid düşürücü etkileri dışında, antiinflamatuvar ve endotel koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Statinlerin kemik mineral dansitesinde artışa ve kırık riskinde azalmaya yol açtığı bilgisinden yola çıkılarak, statinler ile D vitamini etkileri arasındaki benzerliğin sebebinin, statinlerin vitamin D reseptörlerini uyararak etki göstermesi olduğu hipotezi sunulmuştur (130,131). Atorvastatin tedavisi ile serum 25-OH-vitamin D3 düzeyinde artış görülmesi, bazı kaynaklarda bu hipotezin kanıtı olarak gösterilmektedir (132).

D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, kardiyovasküler hastalık gelişim riskinden sorumlu tutulmuştur. Kalp yetmezliğinde D vitamini tedavisi ile inflamatuvar sitokin salınımının azaldığını gösteren çalışmalar, kısıtlı hasta sayısına rağmen, CRP' nin KAH riskini artırdığı bilgisi nedeniyle dikkat çekmiştir (133-135).

Kardiyovasküler hastalık riski ile 25-OH-vitamin D3 düzeyi ilişkisini araştıran çalışmaların çelişkili sonuçlar vermesi, D vitamini reseptör polimorfizmleri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak reseptör polimorfizmleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki de henüz netleşmiş değildir.

Vitamin D reseptörünün B allelinin; kalsifik aort stenozu, Tip 2 DM gelişimi, karotis arter intimal-medial kalınlaşması riskini artırdığına dair çalışmalar bulunsa da, başka çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır (136,137).



Şekil 2.2: D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerinde etki mekanizmaları (138).

(Cuzzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. Eur J Heart Fail. 2010'dan uyarlanmıştır)

2.2.6.1. D Vitamini Eksikliği ile Hipertansiyon İlişkisi

Hipertansiyon sıklığı coğrafi ve etnik farklılıklar göstermektedir. Kuzey yarım kürede hipertansiyon riski, güneyden kuzeye gidildikçe artış göstermektedir. Bu bilgi ultraviyole ışınların veya D vitamininin, hipertansiyona karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmüştür (139).

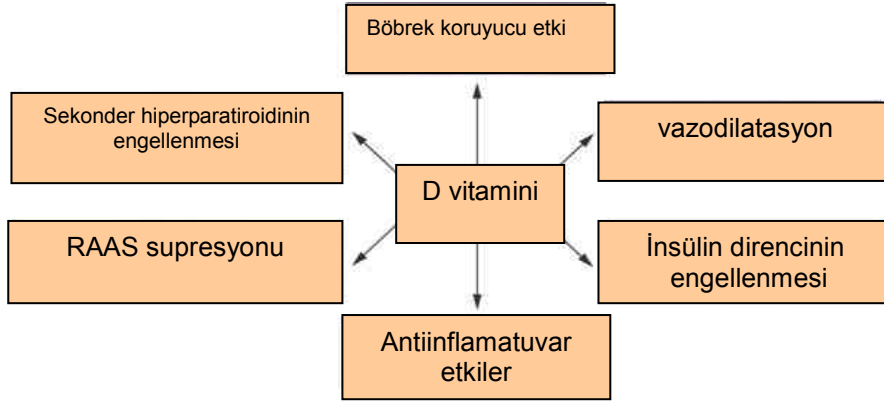
Vasküler endotel ve düz kas hücreleri, D vitaminine kardiyoprotektif gen yanıtı ile cevap vermektedir (84,85). Vitamin D düzeyi ile hipertansiyon riski arasında ilişki olduğuna dair görüş, hipertansiyon gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü olan BMI (vücut kitle indeksi) ile 25-OH-Vitamin D3 düzeyi arasındaki negatif korelasyonun da gösterilmesiyle kuvvetlenmiştir.

Sekiz randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde; D vitamini tedavisi plaseboyla karşılaştırmalı değerlendirildiğinde, hipertansif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı diyastolik kan basıncı düşüşünü sağladığı, fakat sistolik kan basıncı üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (140). Başka bir metaanalizde (önceki meta analizde değerlendirilen 4 çalışmanın da dahil edildiği 10 çalışma ile yapılmıştır) ise D vitamini tedavisi sonrasında sistolik kan basıncında hafif bir düşme gözlenirken, diyastolik kan basıncı üzerine etki gözlemlenmemiştir (141). Dört farklı prospektif çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile hipertansiyon riski arasında negatif korelasyon saptanmıştır (141).

NHANES 3 (The Third Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında, antihipertansif tedavi almayan hastalarda, ortalama kan basıncı değerleri ile D vitamini düzeyinin ilişkili olduğu ve bu ilişkinin 50 yaş üzerinde kuvvetlendiği raporlanmıştır (142).

German National Interview and Examination Survey, Health Professional Follow-up Study, Nurses Health Study gibi epidemiyolojik çalışmalarda, 25-OH-Vitamin D3 düzeyi ile hipertansiyon gelişim riski arasında negatif korelasyon bulunmuştur (143).

Randomize bir çalışmada, 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini tedavisi ile 8 hafta sonunda sistolik kan basıncında ortalama 13 mm/Hg düşüş izlenmiştir (144). Prospektif kohort çalışma sonuçları ise 8 yıllık takip sonucunda D vitamini tedavisinin hipertansiyon gelişimini engellemediğini göstermiştir. Sonuçlar arasındaki farklılıklar, D vitamini replasman tedavisinin serum düzeyini yansıtmıyor olmasına bağlanmıştır (145).



Şekil 2.3: D vitamini- hipertansiyon ilişkisinin muhtemel bileşenleri (146)

(Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR; Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol. 2009 ‘ dan uyarlanmıştır.)

2.2.6.2. D Vitamini Eksikliği ile Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, hipertansiyon ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiden daha geniş spektrumludur. Framingham Offspring çalışmasında; serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi 15 ng/ml’nin altında olan hastalarda ortalama 5.4 yıllık takipte kardiyovasküler olay gelişim riski, 25-OH-Vitamin D3 düzeyi 15 ng/ml’nin üzerinde olan hastalardan daha yüksek saptanmıştır (HR: 1.62 95% CI 1.11-2.36). Risk artışı hipertansif hastalarda görülmüştür ve D vitamini eksikliğinin ciddiyeti ile korelasyon göstermiştir. Kardiyovasküler olay tanımlamasına fatal ve non-fatal miyokard enfarktüsü, anjina, koroner yetersizlik, kalp yetmezliği, kladikasyo, serebrovasküler olay, transient iskemik atak dahil edilmiştir (7).

2001-2004 yılları arasında gerçekleştirilen National Health and Nutrition Examination çalışmasında koroner arter hastalığı prevelansı (anjina, miyokard infarktüsü), 25-OH-vitamin D3 düzeyi 20 ng/dl‘ nin altında olan grupta, 25-OH-vitamin D3 düzeyi 30 ng/dl ve üzerinde olan grupla karşılaştırmalı değerlendirildiğinde daha yüksek bulunmuştur. Diğer risk faktörlerine göre yapılan düzeltmelerden sonra halen anlamlı görünse de risk azalmıştır (147,148).

2000-2009 yılları arasında, 41.947 gönüllü ile yapılan çalışmanın sonucunda, genel popülasyonda D vitamini eksikliği ile koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, stroke ve mortalite arasında kuvvetli neden sonuç ilişkisi gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda D vitamini eksikliği sıklığının daha yüksek olmasına ek olarak, D vitamini eksikliği olup kardiyovasküler hastalık riski olmayan hastalarda takip süresince kardiyovasküler olay gelişim riski yüksek bulunmuştur (149).

Yaşlılarda akut serebrovasküler olay gelişimi ile D vitamini eksikliği arasında da ilişki tanımlanmıştır. Akut SVO geçiren 44 yaşlı hastayla yapılan çalışmada, hastaların %77'sinde D vitamini eksikliği olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SVO riskinin D vitamini eksikliği olan grupta yüksek olduğu gösterilmiştir (150).

2.2.6.3. D Vitamini Eksikliği ile Kalp Yetmezliği İlişkisi

D vitamini eksikliği ile benzer şekilde, kalp yetmezliği kaynaklı hastane başvurularının ve ölümlerin sıklığında, mevsimsel değişiklikler görülmektedir. Fransa'da kalp yetmezliği kaynaklı ölümlerin kış aylarında daha sık olduğu saptanmıştır (151). Japonya ve Fransa'da kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığında mevsimsel değişimler görülmüştür (152). Avustralya'da yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, ek olarak sıcaklık değişiklikleri daha geniş yelpazede olan bölgelerde bu ilişkinin baskın olarak izlendiği belirtilmiştir (153).

Epidemiyolojik çalışmalar öne sürülen ilişkinin doğruluğunu kanıtlayan sonuçlar vermiştir. NHANES çalışmasında kalp yetmezliği prevalansı, 25-OH-vitamin D3 düzeyi 20 mg/ml'nin altında olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu ilişki kalp yetmezliği risk faktörlerine göre yapılan düzeltmelerden sonra azalmış, ancak istatistiksel anlamını korumuştur (147). Daha açık ilişki Framingham Offspring Study' de gösterilmiş, üstelik risk faktörleri standardize edilerek yapılan analizlerde risk oranında azalma görülmemiştir (145). Ancak her iki çalışmanın analizlerinde

kalp yetmezliği etiyolojisi ve derecesi yer almamıştır (148).

Başka bir çalışmada kalp yetmezliği NYHA evre 3-4 hastalarda, evre 1 ve 2 hastalarla karşılaştırıldığında D vitamini eksikliği daha sık bulunmuştur. NYHA evre 1 hastalarda D vitamini eksikliği sıklığının, diğer evrelere göre düşük olduğu gösterilmiştir. Sistolik kalp yetmezliği hastaları ile diyastolik kalp yetmezliği hastaları arasında, serum D vitamini düzeyleri açısından fark görülmemiştir. Ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde sol ventrikül diyastol sonu çapı, D vitamini eksikliği olan grupta yüksek bulunmuştur. Sol ventrikül disfonksiyonu ile D vitamini eksikliğinin ciddiyetinin korele olduğu belirtilmiştir (154).

2.2.6.4. D Vitamini ile Arteryal Sertlik İlişkisi

D vitamini eksikliği ile arteryal sertlik arasında ilişki olabileceği düşüncesi çok sayıda araştırmacının dikkatini çekmiştir. Ancak gerek genel popülasyonda, gerek kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Koroner arter hastalığı gelişimi için orta-yüksek risk grubunda bulunan 173 hastayla yapılan çalışmada 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyi ile bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen koroner arter kalsifikasyonu arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Bulgular 1,25-(OH)₂-vitamin D₃'ün hücre proliferasyonu üzerine etkileri ve anti-inflamatuvar özellikleri ile açıklanmıştır. Aynı çalışmada osteoporoz ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki gösterilmiş ve bu ilişkinin D vitamini eksikliği kaynaklı olabileceği savunulmuştur (155). Koroner anjiyografi ile yapılan farklı bir çalışmada D vitamini düzeyi ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki görülmemiştir (156).

D vitamininin vasküler kompliyansı artırarak vasküler sistem üzerine olumlu etkiler sağladığı görüşü yaygın olarak kabul görmektedir (157). D vitamini düzeyi periferik vasküler dirençle negatif, kan akımı ile pozitif korelasyon göstermektedir. NHANES 3 çalışmasında da benzer ilişkiler gösterilmiştir (158).

Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada, asemptomatik D vitamini eksikliği olan

hastalara D vitamini tedavisi verilmesi sonrasında brakiyal arter akım dilatasyon ölçümlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada, tedavi sonrası leptin değerlerinde artış izlenmiştir. Araştırmacılar D vitamini eksikliğinin hem endotelial disfonksiyona, hem de lipid peroksidasyonuna yol açarak ateroskleroz için bağımsız risk faktörü oluşturduğunu savunmuştur (159).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmada hem 25-OH-vitamin D3 hem de 1,25-(OH)2-vitamin D3 düzeyi ile pulse wave velocity (nabız dalga hızı) arasında negatif, brakiyal arter dilatasyonu arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Direkt grafilerle hesaplanan arteriyal kalsifikasyon skoru ile D vitamini düzeyi arasında ilişki gözlenmemiştir (160). Avustralya’da Hemodiyaliz tedavisi altında takip edilen 45 hastayla yapılan çalışmada; 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile vasküler kalsifikasyon skoru (bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen) ve pulse wave velocity arasında ilişki bulunmamıştır (161). Daha geniş hasta grubuyla yapılan başka bir çalışmada ise kalsidiol ve kalsitriol düzeyleri, aynı metodla hesaplanan vasküler kalsifikasyon skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Son dönem böbrek yetmezliğinde, D vitamini tedavisinin damar sertliği riskini % 50 oranında azalttığına dair klinik veri mevcuttur (162).

D vitamini eksikliğinin damar sertliği gelişimine katkısı sadece kronik böbrek hastalarında değil, genel populasyon çalışmalarında da gösterilmiştir.

Amerika ‘da siyah ırktan, adolesan dönemde gönüllülerle yapılan çalışmada, günlük 2000 IU D vitamini tedavisi ile 16 hafta sonunda karotis-femoral pulse wave velocity’de azalma gösterilmiştir. Replasman sonrası D vitamini düzeylerindeki yükselme miktarının, total vücut yağı yüksekliğinden olumsuz etkilendiği ortaya konulmuştur (163).

Güncel bir çalışmada araştırmacılar orta yaş grubu ve yaşlı popülasyonda, damar endotel disfonksiyonu ile serum 25-OH-vitamin D3 ve 1,25-(OH)2-vitamin D3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi, brakiyal arter akım dilatasyonu ölçümü ile değerlendirmiştir. 1,25-(OH)2-vitamin D3 düzeyi ile brakiyal arter akım dilatasyonu arasında ilişki görülmezken, 25-OH-vitamin D3 serum düzeyi ile pozitif korelasyon görülmüştür. Endotelial hücre örneklemesi yapılarak proinflamatuvar sitokin IL6 ve

proinflamatuvar transkripsiyon nükleer faktör κ B ekspresyonu değerlendirildiğinde, her iki molekülün ekspresyonunun, 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (164).

2.2.7. D Vitamini ile Mortalite İlişkisi

Bazı araştırmacılar epidemiyolojik çalışmaların verilerine dayanarak D vitamini eksikliğin mortalite artışı ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. D vitamini düzeyi ile kronik böbrek hastalarında ölüm riski korelasyon göstermektedir. Bu hasta grubunda aktif D vitamini ve metabolitleri ile tedavinin sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (165). D vitamini tedavisinin fraktür riski üzerindeki etkisini gözlemlemek amacıyla dizayn edilen bir meta analizde, replasman ile tüm nedenlerden ölüm riskinde anlamlı azalma görülmüştür (166).

NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında D vitamini eksikliğin tüm nedenlerden mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmanın verilerinin değerlendirildiği farklı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler ve tüm nedenlerden mortalite arasında ilişki gözlemlenmiştir. Ford ve araştırma grubunun çalışmasında 7531 hastanın değerlendirilmesiyle, D vitamini eksikliğin tüm nedenlerden mortalite riskini artırdığı görülmüştür (167).

Ginde ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada 65 yaş üstü 3408 hastada ortalama 7.3 yıl takipte % 44 mortalite raporlanmıştır. Serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi 25 nm/l' den düşük olan hastalarda mortalite riski, 25-OH-vitamin D3 düzeyi 100 nm/l üzerinde olan gruptan yüksek bulunmuştur (HR:1.83 95% CI:1.14-2.94). Mortalite nedenlerinden, kardiyovasküler hastalıkların D vitamini ile ilişkisi, diğer nedenlere göre daha güçlü gözlenmiştir (168). (HR:2.36 95 % CI: 1.17-4.75)

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığı olmayan, orta yaş ve üzerinde 552 erkek, 584 kadın hastanın 25-OH-Vitamin D3 düzeyleri ile mortalite riski değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 25-OH-vitamin D3 düzeyinin ciddi mevsimsel varyasyon gösterdiği ve kadınlarda 25-OH-vitamin D3 düzeylerinin daha

yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliği olmayan grupta vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum CRP değerleri daha düşük; HDL kolesterol düzeyi yüksek ve mortalite riski daha düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler mortalite oranının genel olarak düşük olması nedeniyle D vitamini düzeyi ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Çalışma sonuçları Mini-Finland Health Survey sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Mortalite oranının düşük olması ve parathormon düzeyinin değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlamaları olarak yorumlanmıştır (169). Mini Finland Health Survey çalışmasında D vitamini eksikliği ile serebrovasküler nedenli ölümler arasında ilişki görülürken, D vitamini eksikliği ile koroner ölümler arasında korelasyon gözlenmemiştir (5). Pilz ve arkadaşlarının, Avusturya’da 50-75 yaş arası popülasyonda yaptıkları çalışmanın sonuçları, D vitamini eksikliği ile tüm nedenlerden mortalite riski arasında neden-sonuç ilişkisi olduğunu ve bu ilişkinin kardiyovasküler nedenli mortalitede en belirgin izlendiğini doğrulamıştır (170). Tromsø çalışması Norveç’te yaşam tarzı ilişkili hastalıklara odaklanarak dizayn edilmiştir. Bu toplum kökenli çalışmada, sigara içmeyen hasta grubunda D vitamini eksikliği tüm nedenlerden mortalite riskini arttırmıştır. Sigara kullanan grupta da benzer bir eğilim görülmüş fakat istatistiksel önem arz etmemiştir (171).

Avustralya’da 65 yaş ve üzeri 842 hastanın değerlendirildiği çalışmada hem 25-OH-Vitamin D3 eksikliği, hem de parathormon yüksekliği ile mortalite riski ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli analizler sonucunda parathormon halen mortalite riski için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilirken, 25- OH-Vitamin D3 düzeyi istatistiksel önem arz etmemiştir (172).

Visser ve çalışma grubu, 65 yaş ve üzeri hastalarda D vitamini eksikliği ile kronik hastalık bakım merkezlerine başvuru sıklığında artış olduğunu, ancak diğer risk faktörlerine göre yapılan düzeltmelerden sonra mortalite riskinde artış gözlenmediğini bildirmiştir (173).

2.3. Arteryal Sertlik

Arterlerin fonksiyonel ve yapısal sertleşmesi çok sayıda mekanizma ile gerçekleşir (174-177). Artmış damar duvarı gerilimi fonksiyonel arteryal sertliğe neden olur. Bu süreçte en önemli rolü endotel disfonksiyonu oynar. Endotelin görevi vasküler tonusu, hemostazı ve damar geçirgenliğini düzenlemektir. Bu fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, endotel hücresi çok sayıda vazoaaktif madde üretir. Bu maddelerin içinde nitrik oksit (NO), aterosklerozun başlamasının ve progresyonunun engellenmesinde en önemli rolü oynamaktadır. Nitrik oksit kuvvetli bir vazodilatördür. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu, hücre adezyon kuvvet moleküllerinin nükleer transkripsiyonunu, trombosit aggregasyonunu ve lökosit adhezyonunu inhibe etmektedir (178).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin erken döneminde başlar ve nitrik oksitin biyolojik etkinliği bu dönemde azalmıştır. Nitrik oksit üretiminde dengesizlik ve artmış nitrik oksit inaktivasyonu söz konusudur. ADMA (asimetrik dimetilarjinin) ve/veya eNOS aktivitesinin, nitrik oksit üretimini etkilediği öne sürülmüştür. Sigara kullanımı, dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, yaşlanma, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri eNOS inaktivasyonuna yol açmaktadır (179). Bu risk faktörleri aynı zamanda, nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH) aktivasyonuna neden olur. NADPH, reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla nitrik oksit inaktivasyonunu artırır. Azalan NO biyolojik etkinliği sonucunda, ateroskleroz başlar ve ilerler (180).

Endotelyal disfonksiyon; vasküler inflamasyona yol açar, sitokin ve vazoaaktif maddelerin (anjiotensin 2, endotelin 1) salınımını artırır. İnflamatuvar yanıt arteryal damarın hem fonksiyonel hem de yapısal sertleşmesinde etkilidir. Fonksiyonel damar sertleşmesi sürecinde endotelyal disfonksiyona ek olarak, kan basıncı artışı, kalp hızında artış ve sempatik aktivasyon yer alır (181).

Damar sertliğinin mekanizması ve dağılımı arteryal ağacın tüm segmentlerinde aynı değildir. Bunun nedeni arter duvarının longitudinal olarak farklı katmanlardan oluşmasıdır. Elastik arterlerin media tabakasında elastik lifler yoğun bulunurken, müküler arterlerde kollajen ve düz kas hücreleri baskın olarak bulunmaktadır (182).

Elastik arterlerin media tabakasının iyi bilinen iki ayrı fonksiyonu vardır. İntermittan ventriküler ejeksiyon sonucu oluşan pulsatil basınca karşı bariyer oluşturur ve bu pulsatil akımı, sürekli akıma dönüştürerek dokuların oksijenlenmesini sağlar. Elastisite; diyastol sırasında organların kanlanma ihtiyacını karşılar, özellikle kardiyak ard yükü azaltarak, arteryal duvarı ve mikrovasküler yapıyı kardiyak kontraksiyonlardan kaynaklanan mekanik stresten korur (183).

Media tabakası düz kas hücresi ve ekstra sellüler matriksten (kollajen ve elastin) oluşur. Media tabakasının bu bileşenlerinde ve birbirleriyle etkileşimlerinde bozulma, yapısal arteryal sertliğin major nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar için konvansiyonel risk faktörleri kollajenle elastin arasındaki dengenin bozulmasına, anormal kollajen sentezine ve azalmış elastin üretimine neden olur. Ek olarak glikoprotein ve proteoglikanların arter duvarında birikimi, kollajen moleküllerinin çapraz bağlanması, elastin-düz kas hücre bağlantı sayısı gibi faktörler yapısal arteryal sertliğe katkıda bulunur (184).

Kardiyovasküler risk faktörlerinin yapısal arteryal sertlik üzerine etkileri birbirlerinden farklıdır. Yaşlanma ve hipertansiyon elastik liflerin incelmesine, yıpranmasına ve fragmentasyonuna yol açar.

Diyabette, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimine bağlı yapısal sertleşme olur. İnflamasyona; elastin ve kollajen degradasyonu artırır, proteoglikan bileşimini, hidrasyon durumunu değiştirir ve son olarak medial kalsifikasyona neden olur (185).

2.3.1. Arteryal sertlik ve Kardiyovasküler Hastalıklar

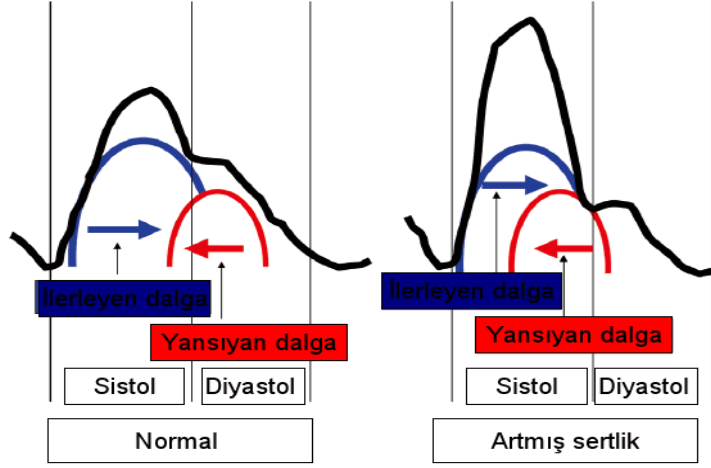
Artmış arteryal sertlik, özellikle büyük çaplı damarlarda geliştiğinde kardiyovasküler olay gelişimi için risk faktörüdür. Bu etki dört farklı mekanizma ile gelişmektedir (186). Birinci mekanizma kardiyak ard yük artışıdır. Elastikiyetini kaybetmiş bir artere kalbin kan pompalaması; sistol sonu basınç artışı, kardiyak hipertrofi ve kardiyak kontraktile için gereken enerji ihtiyacında artışla sonuçlanır (184). Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri yalnızca makrovasküler disfonksiyona neden

olmaz, mikrovasküler fonksiyonda da azalmaya neden olur. Artan oksidatif stres ve inflamasyon, arteriolar remodelingle sonuçlanır (187). Geniş çaplı arterlerin sertleşmesi ve mikrovasküler değişimler bir arada, nabız dalga yansımasının perilerden hızlı dönmesine ve ventrikül basıncının sistol boyunca yüksek kalmasına sebep olur (182).

İkinci mekanizma koroner kan akımında azalmadır. Elastik arterler sistolde kalpten pompalanan kanı depolar ve diyastolde dokulara dağıtır. Koroner arterler diyastolde kanlanır bu nedenle sistolde depolanan kan miktarı koroner kan akımı için belirleyicidir. Sağlıklı bir arteryal ağaçta nabız dalgalarının yayılımı hızlı değildir ve yansıyan dalga diyastol sırasında aortaya döner. Bu fenomen koroner kan akımının idamesini sağlar (188). Arteryal sertlik arttığında, geniş arterlerde sistol sırasında depolanan kan miktarı, yansıyan basınç dalgaları ve sonuç olarak koroner kanlanma azalır, nabız dalga hızı artar (189).

Bir diğer mekanizma arteryal remodeling ve aterosklerozdur. Ateroskleroz, arter duvarının intima tabakasında aterojenik lipoprotein birikmesine bağlı gelişen inflamatuvar ve fibroproliferatif bir hastalıktır. Sıklıkla büyük çaplı arterlerde gelişir ve damar duvarının elastikiyetini kaybetmesi ile sonuçlanır (187).

Ateroskleroz gelişiminde major risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede erken koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, HDL kolesterol düşüklüğü, metabolik sendrom ve insülin direncidir. Diyabet, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile koroner arter hastalığı ile eşdeğer sayılmaktadır



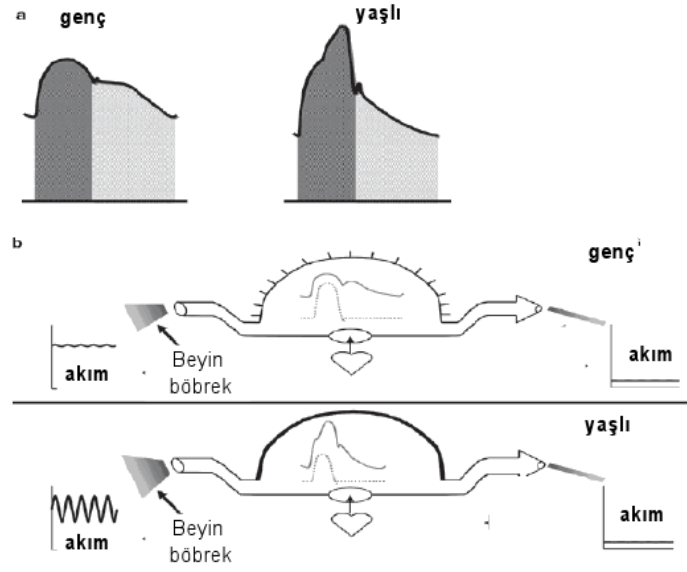
Şekil 2.4: Normal koşullarda ve arteriyel sertlikte yansıyan dalganın aortaya dönüşü (195)

(Hirofumi Tomiyama, MD; Akira Yamashina, MD. Non-Invasive Vascular Function Tests: Their Pathophysiological Background and Clinical Application. Circ J 2010'dan uyarlanmıştır.)

Artmış arteriyel sertlik, arteriyel lümende kan akım hızında ve basıncında artış nedeniyle mekanik strese neden olur. Bu stres damar duvarında sinyalizasyon kaskadını aktive eder; tirozin kinaz, fosfatidil inozitol-3 kinaz, protein kinaz C, NADPH oksidaz aktivasyonu ile vasküler büyümeye katkıda bulunur.

Endotelial disfonksiyonun ve azalmış nitrik oksit aktivasyonunun, hem arteriyel sertlik hem de ateroskleroz gelişiminde major rolü vardır. Sonuç olarak damar sertliğinde artış aterojenik etki yapmaktadır (190).

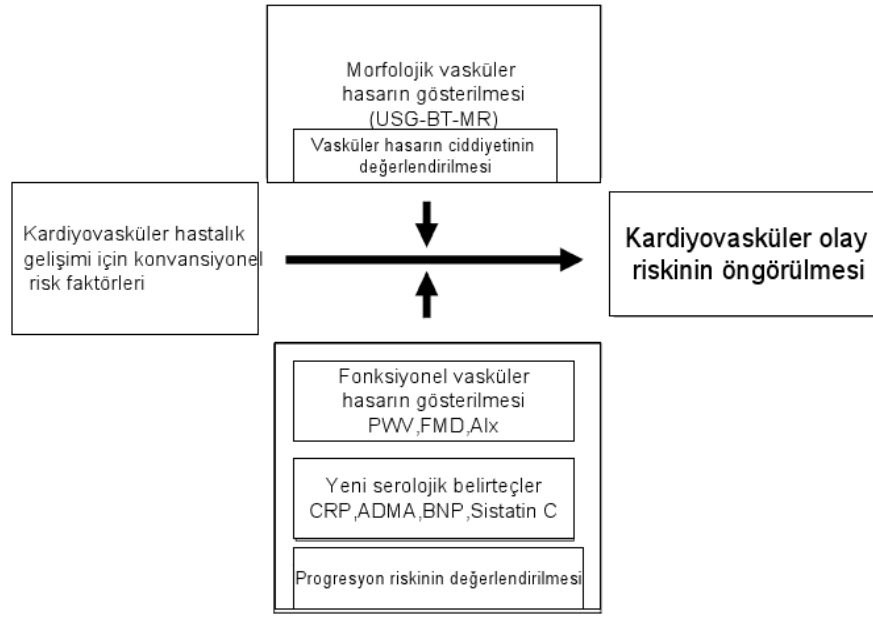
Son olarak, damar sertliği geliştiğinde elastik arterlerin, pulsatil basınca karşı oluşturduğu bariyer etkisi kaybolmaktadır. Beyin ve böbrek gibi yüksek kan akımlı organlarda pulsatil basınç, mikrosirkülasyona nüfus ederek hasara neden olmaktadır(191).



Şekil 2.5: Yaşlılarda arteriyel sertliğin organ hasarına katkısı (192).

(Audrey Adji, Michael F. O'Rourke , Mayoaran Namasivayam, Arterial Stiffness, Its Assessment, Prognostic Value and Implications for Treatment. Am J Hypertens. 2011' den uyarlanmıştır.)

Sağlıklı ve hipertansif gönüllüler ile yapılan çok sayıda çalışmada nabız dalga hızı ile değerlendirilen arteriyel sertliğin kardiyovasküler olay riskini öngördüğü sonucuna varılmıştır. SHS (Strong Heart Study) çalışmasında santral nabız basıncının kardiyovasküler olay riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda santral nabız basıncı; karotis intima-media kalınlığı, plak skoru ile de ilişkili bulunmuştur (193,194).



Şekil 2.6: Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi; konvansiyonel risk faktörleri, fonksiyonel ve morfolojik vasküler hasar belirteçleri (195).

(Hirofumi Tomiyama, MD; Akira Yamashina, MD. Non-Invasive Vascular Function Tests: Their Pathophysiological Background and Clinical Application. Circ J 2010’ dan uyarlanmıştır.)

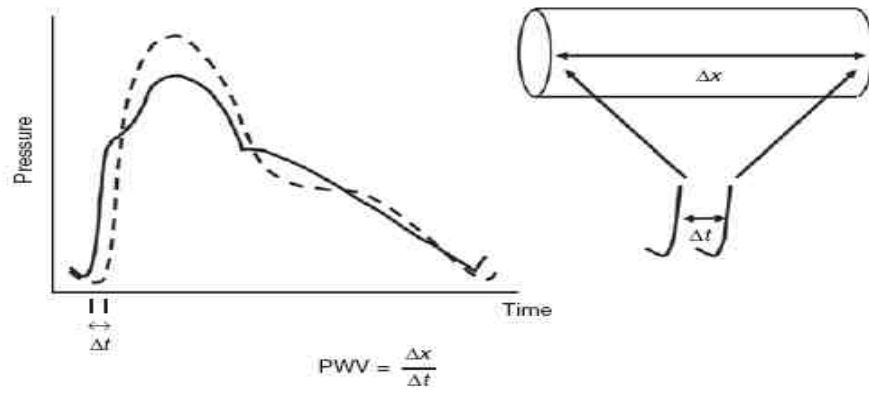
2.3.2. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Arteryal sertlik noninvazif metotlarla kolaylıkla değerlendirilebilir. Nabız dalga hızı ölçümü; segmental arteryal elastisiteyi yansıtır. Tonometri yardımı ile SphygmoCor cihazı kullanılarak nabız dalga hızı değerlendirilmesi, santral nabız basıncı dalga formunun ölçülmesinde güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Tonometri basınç ölçümü anlamına gelmektedir. Arter üzerine hafif basınç uygulanır ve iki farklı yüzeyel arter bölgesinden periferik arteryal dalga formu, basınç sensörlerinin aracılığı ile kaydedilir. Ölçüm için radial, femoral, karotis arter kullanılabilir (186).

Santral arterlerden periferik arterlere doğru damar direnci artmaktadır. Bu nedenle periferik arterlerde basınç dalgalarının amplitüdü daha yüksektir ve santralden perifere ilerleyen dalgalar geriye doğru yansımaktadır. Arteryal sertliğin artmasıyla

yansıyan dalgalar hızlanır, erken yansıyan dalga oluşur ve sistolik basınç artar (197).

Nabız dalga hızı (PWV) nabız dalgasının kat ettiği mesafenin, süreye bölünmesiyle hesaplanır. EKG kayıtları kullanılarak, R dalgası ile basınç dalgası arasındaki ortalama zaman farkı hesaplanır (Δt). Dalgalar arasındaki mesafe kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece $PWV = \Delta x \text{ (metre)} / \Delta t$ (saniye) olarak hesaplanır.



Şekil 2.7: PWV hesaplanması

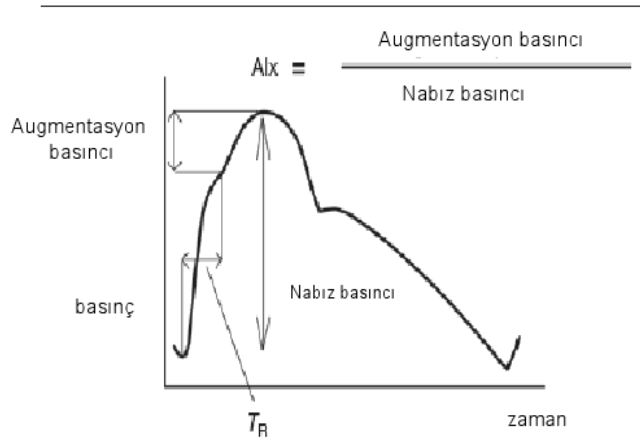
2.3.3. Augmentasyon İndeksi

Arteryal sertliğin artmış olduğu durumlarda; PWV yüksek olduğu için; yansıyan dalga (refleksiyon dalgası) , santral artere (aort kökü) daha erken ulaşır. Aort kökünde ilerleyen dalga ile birleşir ve sistolik basınç artışına neden olur. Augmentasyon indeksi bu fenomenin ölçülmesinde kullanılabilir (198).

Nabız basınç eğrileri kullanılarak erken ve geç sistolik dalgalar arasındaki basınç farkının hesaplanması, mutlak augmentasyon basıncını verir. Augmentasyon indeksi mutlak augmentasyon basıncının, sistolik-diastolik basınç farkına bölünmesiyle hesaplanır.

Augmentasyon indeksi, arteryal sertleşmenin indirekt ölçüm metodudur. Bazı

çalışmalarda augmentasyon indeksi ve santral kan basıncı ölçümlerinin koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı için prognostik önemi vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmalara dahil edilen hasta sayıları oldukça kısıtlıdır. Augmentasyon indeksinin; kalp hızı, kontraktilite, yaş, cinsiyet, ejeksiyon süresinin kısalması, sol ventrikül disfonksiyonu gibi; çok sayıda faktörden etkileniyor olması nedeniyle prognostik belirteç olarak kullanımı net değildir. Teorik olarak, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kullanılmadığı sürece güvenilirliği yüksektir (199).



şekil 2.8: Nabız basıncı dalgaları ve AIx hesaplanması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Bu çalışma, 2008 yılında Ankara Mamak ilçesinde yapılan “yaşlılarda sağlık taraması” projesinin bir parçası olarak gerçekleştirildi. Bölgedeki tüm yaşlılar sağlık taraması için davet edildiler. Sağlık taramasına 55-101 yaş Aralığında 1200 yaşlı katıldı. Önceden bilinen ciddi organ yetmezliği olanlar, ciddi immobilizasyonu olanlar, genel durum bozukluğu olanlar ve laboratuvar tetkiklerini yaptırmayanlar çalışmaya alınmadılar. Geri kalan 966 kişi içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, onam belgesini imzalayan, serum örneği 25-OH-vitamin D3 düzeyinin çalışılması için yeterli olan 261 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Tüm katılımcıların yaş, medeni durum, kronik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, eğitim ve gelir düzeyi, mobilizasyon durumu, kullandıkları ilaçlar, vücut ağırlığı, boy ve bel çevresi ölçümleri, kan basıncı ölçümü, açlık kan glukozu (AKG), total kolesterol, trigliserit (TG), LDL, HDL, CRP, kreatinin düzeyleri sağlık kayıtlarının geriye dönük taranması ile elde edildi.

25-OH-vitamin D3 düzeyi, kişilerden bir gecelik açlık sonrası alınan ve analize kadar -80° C’de saklanan venöz kan örnekleri ile çalışıldı. 25-OH- vitamin D3 ölçümünde Dia Source Radioimmünassay (Nivelles, Belçika) kit kullanıldı. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ($186 \times (\text{Plazma kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kadın ise})$) ile hesaplandı. Hipertansiyon (HT) , hastanın bildirimi veya sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diyabet (DM), hastanın bildirimi, açlık kan şekeri ≥ 126 veya oral antidiyabetik ilaç- insülin kullanımı olarak tanımlandı. BMI: vücut ağırlığı (kg) / boy² (cm²) formülü ile hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi verileri geriye dönük tarandı. Nabız dalga hızı (PVW) ve augmentasyon indeksi (Alx)

ölçümleri 2008 yılında SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System (Atcor Medical, Australia) cihazı kullanılarak yapılmıştı. Katılımcıların basınç kayıt noktaları olarak sağ karotis arter ve sağ femoral arter kullanılmış ve dalga geçiş zamanı cihaz yardımıyla otomatik olarak hesaplanmıştı. Cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrot yardımıyla, NDH kaydı yapılmış ve NDH ölçümleri aynı cihazdaki bir bilgisayar programı tarafından değerlendirilerek, sonuçlar m/sn $\pm$ standart sapma şeklinde elde edilmişti.

3.2. 25-OH-vitaminD3 ölçümü

Bir gecelik açlık sonrası sabah saatlerinde alınan ve analize kadar -80°C ' de saklanan venden alınan örnekler analize kadar -80°C 'de saklandılar. Numuneler 2008 yılında yaz çıkışı döneminde (kasım ayı) alınmıştı. Tüm ölçümler RIA yöntemiyle Dia source Radyoimmunassay kit (Nivelles, Belçika) kullanılarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Laboratuvar'ında yapıldı. Güncel verilere dayanarak D vitamini eksikliği 25-OH-vitamin D3'ün 30 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlandı (4).

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 65 yaş ve üzeri kişiler
- 2) Bilinen kardiyovasküler olay hikayesi olmaması
- 3) İleri evre kronik böbrek hastalığı olmaması (serum kreatinin değeri 1.4 mg/dl'den düşük ve/veya $\text{GFH} \geq 60 \text{ ml/dk}$)
- 4) D vitamini ve/veya kalsiyum tedavisi alınmaması
- 5) 25-OH-Vitamin D3 çalışılması için yeterli serum örneği bulunanlar
- 6) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayanlar

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 16 paket programı kullanılarak yapıldı. İki grup karşılaştırmasında, parametrik test varsayımlarını sağlamayan sürekli veriler Mann Whitney-U testi, kategorik veriler Ki-kare testi ve Fischer's Exact testi ile değerlendirildi. Ek olarak değişkenler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon katsayısı ile de değerlendirildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 125 erkek (% 47.9) ve 136 kadın (% 52.1) toplam 261 hasta dahil edildi.. Katılımcıların ortalama yaşı 71.2 ± 5.9 (65-101) idi. Tablo 4.1’ de katılımcıların genel özellikleri ve laboratuvar değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1: Tüm katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	<i>Tümü</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
N(%)	261 (%100)	125 (%47.9)	136 (%52.1)
Yaş *	$71,2 \pm 5.9$	$72,3 \pm 6,1$	$70,3 \pm 5.6$
SKB(mmHg)	136.9 ± 23	$137,9 \pm 22,5$	$135,9 \pm 23,4$
DKB(mmHg)	81.4 ± 12	$82,5 \pm 12,7$	$80,4 \pm 11,3$
NH(dk)	82.1 ± 7	82.0 ± 6.7	$82,2 \pm 7.3$
HT, n (%)*	152 (%58.2)	52 (%41.6)	100 (%73.5)
DM, n (%)	50 (%19.2)	18 (%14.4)	32 (%23.5)
Sigara, n (%)*	32 (%12.3)	32 (%25.6)	0 (%0)
LDL (mg/dl)*	133.6 ± 38.8	125.8 ± 35.5	140.7 ± 40.4
HDL(mg/dl)*	54.9 ± 13.7	52.6 ± 13.8	57.0 ± 13.4
TG(mg/dl)*	151.7 ± 96.8	$147,1 \pm 113,0$	$155,8 \pm 79,2$
Total kolesterol(mg/dl)*	197.6 ± 59.2	$184,7 \pm 44,6$	$209,4 \pm 68,1$
AKG(mg/dl)	112.6 ± 52.1	$109,1 \pm 47,0$	$115,7 \pm 56,3$
Kreatinin(mg/dl) *	0.83 ± 0.19	0.9 ± 0.21	0.77 ± 0.15
GFR(ml/dak/1.73m²)*	86.9 ± 23.3	$93,5 \pm 25,9$	80.8 ± 18.8
CRP(mg/L)	4.2 ± 3.5	4.4 ± 3.7	4.0 ± 3.4
Bel çevresi (cm)*	98.6 ± 10	$96,4 \pm 7,7$	101.2 ± 11.7
NDH(m/sn)	14.4 ± 4.2	$14,3 \pm 3.5$	14.4 ± 4.7
Alx (%)	31.9 ± 10.3	$30,8 \pm 10,6$	32.9 ± 10.0
BMI (kg/m²)*	29.3 ± 4.9	27.0 ± 3.7	$31,5 \pm 4.9$
25-OH-vitamin D3 (ng/ml)	39.7 ± 16.6	36.7 ± 14.3	42.5 ± 18.1

Tüm katılımcıların %51.9'u ilköğretim, %1.6'sı lise ve/veya üniversite mezunuydu ve %56.5'i hiç okula gitmemişti. Okur-yazarlığı olmayan hastaların %78.2'si kadındı. Erkek katılımcıların yaş ortalaması kadınlara göre daha yüksekti (p=0.003). Kadın cinsiyette sigara öyküsü olan hasta yoktu. Erkeklerin %25.6'sında sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Katılımcıların LDL kolesterol ortalamaları, HDL kolesterol ortalamaları, TG ortalamaları ve total kolesterol ortalamaları kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002, p<0.001, p=0,017 ve p<0,001). Erkeklerde GFH ve serum kreatinin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001, p<0.001). BMI ve bel çevresi ölçümleri ise kadın cinsiyette anlamlı yükseklik gösteriyordu (p<0.001, p=0.009).

Kadın ve erkekler arasında DM görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu. Hipertansiyonu olan hastaların % 65.8'i kadın, % 34.2'si erkekti. Kadınlarda HT sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.001)

Katılımcıların ortalama NDH 14.3±4.2 m/sn, augmentasyon indeksi %31.9 ± 10.3 bulundu. Cinsiyetler arasında NDH ve augmentasyon indeksi açısından anlamlı fark yoktu. Katılımcıların % 40.9'u antihipertansif tedavi almaktaydı. Tüm katılımcıların ilaç kullanım özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir

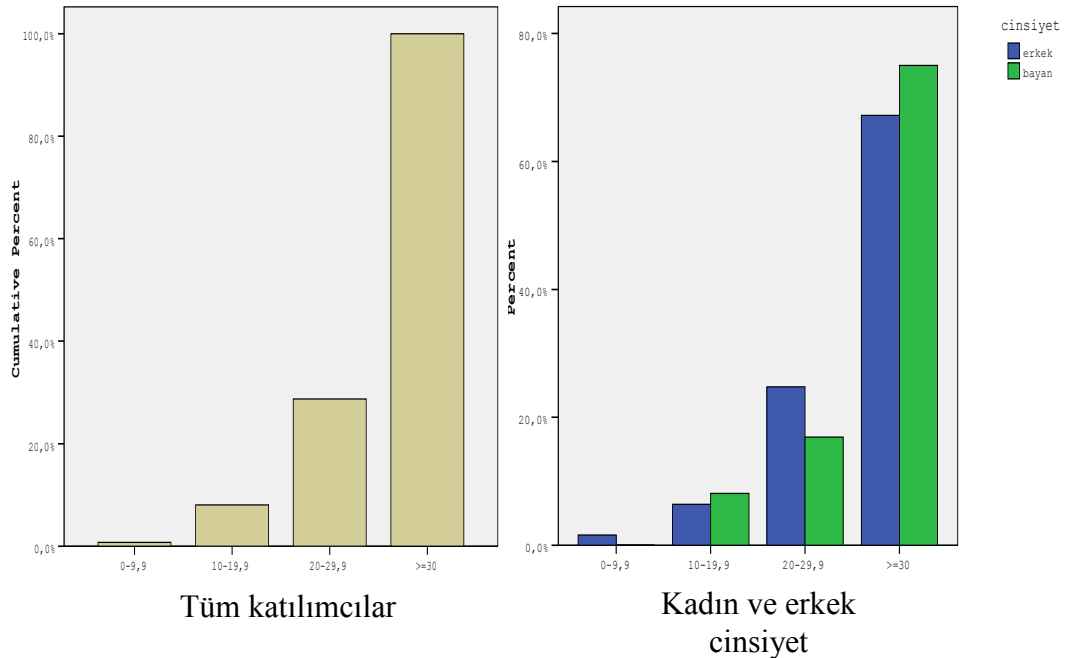
Tablo 4.2: Tüm katılımcıların ilaç kullanım özellikleri

	<i>Tümü</i>	<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>
Statin kullanımı	19 (% 7.3)	6 (%4.8)	13 (%9.6)
ARB kullanımı	29 (% 11.1)	9 (%7.2)	20 (%14.7)
ACEİ kullanımı	34 (% 13)	15 (%12)	19 (%14)
KKB kullanımı	27 (% 10.3)	7 (%5.6)	20 (%14.7)
Beta blokör kullanımı	17 (% 6.5)	8 (%6.4)	9 (%6.6)
ASA kullanımı	18 (% 6.9)	6 (%4.8)	12 (%8.8)
NSAİİ kullanımı	15 (% 5.7)	6 (%4.8)	9 (%6.6)

Antihipertansif tedavi alan katılımcılarda ACE inhibitörü kullanımı % 31.7 (n:34), ARB kullanımı % 27.1 (n:29), beta bloker kullanımı % 15.8 (n:17), kalsiyum kanal bloker kullanımı % 25.2 (n:27) idi. Hastaların 18'i (% 6.9) asetilsalisilik asit ve 15'i (%5.7) NSAİİ kullanmaktaydı. Hiperlipidemi tanısıyla statin kullanımı % 7,3'tü. Kadınlarda KKB kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.016). Diğer antihipertansif ilaçlar, ASA, statin kullanımı açısından karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu.

4.2. 25-OH-Vitamin D3 Konsantrasyonları

Tüm katılımcıların ortalama serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi 39.7 ± 16.6 (5-99, median 37) ng/ml bulundu. Kadınlarda ortalama 25-OH-vitamin D3 düzeyi 42.5 ± 18.1 ng/ml, erkeklerde 36.7 ± 14.3 ng/ml saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.016). 25-OH-vitamin D3 düzeyinin tüm katılımcılarda, kadın ve erkek cinsiyette dağılımı şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 D vitamini eksikliği olan grupta, tüm katılımcılar, kadın ve erkek cinsiyet için 25-OH-vitamin D3 düzeyi dağılımı

D vitamini eksikliği, 25-OH-vitamin D3 düzeylerinin dağılımına göre değerlendirildiğinde, % 0.77 (n:2) hastada 25-OH-vitamin D3 düzeyi 10 ng/ml'den düşük, %7.27 (n: 19) hastada 25-OH-vitamin D3 düzeyi 10-19 ng/ml, %20.6 (n:54) hastada 20-29 ng/ml bulundu. Kadın katılımcılar arasında 25-OH-vitamin D3 düzeyi 10 ng/ml'den düşük hasta yoktu. Kadın katılımcıların % 16.9'unda 25-OH-vitamin D3 düzeyi 20-29 ng/ml, % 8'inde 10-19 ng/ml bulundu. Erkek katılımcıların % 1.6'sında 25-OH-vitamin D3 düzeyi 10 ng/ml'den düşük, % 6.4'ünde 10-19 ng/ml, % 24.8'inde 20-29 ng/ml bulundu. Serum 25-OH-vitamin D3 ortalaması erkek cinsiyette anlamlı olarak düşüktü (p=0.01)

4.3. D Vitamini Eksikliği ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

D vitamini eksikliği (25-OH-Vitamin D3< 30 ng/ml) % 28.7 (n:75) hastada görüldü. D vitamini eksikliği olan grupta ortalama 25-OH-vitamin D3 düzeyi 22.1±5.3 ng/ml, D vitamini eksikliği olmayan grupta ortalama 25-OH-vitamin D3 düzeyi 46.8 ±14.2 ng/ml'ydı

Erkeklerin % 32.8'inde, kadınların % 25'inde D vitamini eksikliği mevcuttu. D vitamini eksikliği olan hastaların % 45.3'ü (n:34) kadın, % 54.7'si (n:41) erkekti. Cinsiyetler arasında D vitamini eksikliği görülme sıklığı açısından anlamlı fark yoktu.

D vitamini eksikliği olan grupta katılımcıların yaş ortalaması 71.8±6.5, D vitamini eksikliği olmayan grupta ise 71.0±5.6 bulundu. D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi.

D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplarda kardiyovasküler risk faktörlerinin ve temel özelliklerin karşılaştırılması tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3 D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplarda temel özelliklerin ve kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırılması

	25-OH-D3 ≥ 30 ng/ml	25-OH-D3 <30ng/ml	p
N(%)	186 (%71.3)	75(%28.7)	
Yaş	71.0±5.6	71.8±6.5	0.372
SKB(mmHg)	136.6±23.8	137.6±21.0	0.48
DKB(mmHg)	81.5±12.7	81.1±10.4	0.93
NH(dk)	82.3±7.0	81.8±7.0	0.816
HT, n (%)	108 (% 58.1)	44 (%58.7)	0.929
DM, n (%)	38 (% 20.4)	12(% 16)	0.411
Sigara, n (%)	24 (% 12.9)	8 (%10.7)	0.618
LDL (mg/dl)	135.7±39.2	128.3±37.4	0.173
HDL(mg/dl)*	56.5±13.4	51.1±13.8	0.001
TG(mg/dl)	156.1±104.2	140.6±74.7	0.319
Total kolesterol(mg/dl)	201.6±65.2	187.6±39.2	0.208
AKG(mg/dl)	111.0±48.7	116.4±59.9	0.631
Kreatinin(mg/dl) *	0.85±0.19	0.80±0.17	0.018
GFH(ml/dak/1.73m2)*	84.4±23.4	92.9±22.1	0.001
CRP(mg/L)	4.3±3.6	3.8±3.3	0.288
Bel çevresi (cm)	98.1±10.3	100.6 ±9.2	0.229
NDH(m/sn)	14.2±3.8	14.8±5.0	0.272
Alx (%)	32.6±10.5	30.4±9.4	0.054
BMI (kg/m²)	29.0±4.9	30.1±5.0	0,109

D vitamini eksikliği ile LDL, trigliserit, total kolesterol, bel çevresi, BMI, CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki görülmedi.

D vitamini eksikliği olan grupta ortalama HDL düzeyi 51.1±13.8 mg/dl (ortanca 50 mg/dl) , D vitamini eksikliği olmayan grupta ortalama HDL düzeyi 56.5±13.4 mg/dl (ortanca 55 mg/dl) bulundu. D vitamini eksikliği olan grupta HDL düzeyi daha

düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

D vitamini eksikliği olan grupta serum kreatinin düzeyi anlamlı olarak düşük ve GFH anlamlı olarak yüksekti ($p=0.018$, $p=0.001$).

D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar ilaç kullanımları açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında ASA, ACE inhibitörü, beta blokör, kalsiyum kanal blokörü, statin ve NSAİİ kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. D vitamini eksikliği olan grupta ARB kullanımı daha fazlaydı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$).

D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplarda; nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi ile ölçülen arteriyel sertlik arasında anlamlı ilişki yoktu.

25-OH-vitamin D3 düzeyi sürekli değişken olarak kullanılarak kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi değerlendirildi. Tablo 4.4'te 25-OH-vitamin D3 düzeyi ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4.4: 25-OH-vitamin D3 düzeyi ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki

	Rho (korelasyon katsayısı)	P
Yaş	-0.084	0.177
HT	-0.014	0.827
DM	0.088	0.155
Sigara	-0.083	0.181
LDL, mg/dl*	0.153	0.013
HDL, mg/dl*	0.170	0.006
Bel çevresi, cm	0.033	0.722
Kreatinin, mg/dl	0.086	0.165
CRP, mg/dl	0.029	0.639
NDH, m/sn*	-0.130	0.036
Alx, %	0.053	0.400
BMI	0.013	0.831

25-OH-vitamin D3 düzeyi sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde HDL ve kreatinin düzeyi ile pozitif korelasyon, GFH ile negatif korelasyon izlendi. 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile HDL arasındaki ilişki kadın cinsiyette belirgin olarak gözlenirken erkeklerde anlamlı ilişki yoktu ($p=0.008$, $p=0.71$). 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile LDL arasında pozitif korelasyon görüldü. Ek olarak NDH ile negatif korelasyon gözlendi ($p=0.036$). Diğer parametreler açısından anlamlı fark yoktu.

4.4. D Vitamini Eksikliği ve Mortalite

Tüm katılımcılar arasında mortalite sıklığı % 8 (n:21) bulundu. Kadınlarda mortalite % 2.9 (n:4), erkeklerde % 13.6 (n:17) oranında görüldü. Mortalite riski açısından D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi. 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile mortalite riski arasında korelasyon yoktu.

Mortalite açısından parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde mortaliteyi belirlemede hiç bir parametrenin tek başına belirgin etkide bulunmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA

D vitamininin kemik dışı doku ve organlar üzerine etkisi güncel bir araştırma konusudur. Kardiyovasküler sistem, immünite ve metabolizma üzerinde olumlu etkisi olan 25-OH-vitamin D3 düzeyi henüz tanımlanmamıştır. Ancak yakın dönemde yayınlanan çalışmalarda kemik sağlığı ve uygun PTH düzeylerinin sağlanmasında, 25-OH-vitamin D3 düzeyinin en az 30 ng/ml olması gerektiği savunulmaktadır. Bu nedenle araştırmamızda D vitamini eksikliği, 25-OH-vitamin D3 düzeyinin 30 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanmıştır (4).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği (25-OH-Vitamin D3 < 30 ng/ml) hastaların % 28.7' sinde mevcuttu. Önceki çalışmalarda D vitamini eksikliği prevalansı % 24 ile % 70 arasında bildirilmiş ve farklı sonuçların mevsimsel varyasyonlardan ve eksiklik tanımındaki farklılıklardan kaynaklandığı belirtilmişti (50,51). Özellikle Kuzey Avrupa ve Amerika gibi ekvatordan uzak ülkelerde iklim koşulları nedeniyle D vitamini eksikliği prevalansı daha yüksekti (200). Aynı zamanda bazı çalışmalarda farklı dönemlerde temin edilen serum örnekleri birarada değerlendirilmiş ve mevsimsel farklılıklar göz önünde bulundurulmamıştı (167). Çalışmamızda değerlendirilen tüm serum örnekleri aynı dönemde ve yaz sonunda alınmıştı. Ayrıca D vitamini eksikliğin sıklıkla görüldüğü evre 3-5 kronik böbrek hastaları ve immobil hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenlerle D vitamini eksikliği sıklığı, literatürde belirtilen ortalama % 50 değerinin altındaydı.

65 yaş ve üzeri hasta grubunda yapılan bu çalışmada ortalama 25-OH-vitamin D3 düzeyi 39.7 ± 16.6 ng/ml saptandı. Atlı ve çalışma grubunun Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Kliniği'nde yaptığı çalışmada kendi evinde yaşayan hasta grubunda ortalama 25-OH-vitamin D3 düzeyi, kadınlar için 41.3 ± 39 ng/ml, erkekler için 63.2 ± 43 ng/ml bulunmuştu. D vitamini eksikliği 25-OH-vitamin D3 düzeyi 15 ng/ml 'nin altı olarak tanımlandığında kendi evinde yaşayan hastalarda sıklığı % 24.4, bakımevinde yaşayanlarda %40.1' di. D vitamini eksikliği kadın cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermişti (52).

Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hastaların % 45.3'ü kadın, % 54.7'si erkekti. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Önceki yayınlarda D vitamini eksikliği için kadın cinsiyetin risk faktörü olduğuna dair veriler elde edilmiş ancak bu ilişki tüm çalışmalarda doğrulanamamıştı (52,167). Erkeklerde D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğüne dair veriler de mevcuttu (169).

Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile yaş arasında ilişki görülmedi. İleri yaşlarda hem nutrisyonel alım hem sentez azalması nedeniyle D vitamini eksikliğinde artış olduğu, çok sayıda çalışmada bildirilmişti (60,201). Ancak bu çalışmalar daha geniş yaş aralığında hastalarla veya genel populasyonda yapılmıştı. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların tamamı 65 yaşın üzerindeydi. Bu nedenle yaş faktörünün D vitamini düzeyi üzerine etkisi yoktu. Jablonski ve arkadaşlarının orta ve ileri yaş grubunda yaptıkları çalışmada da yaş ve cinsiyetin, D vitamini eksikliği ile ilişkisi görülmemişti (164).

25-OH-vitamin D3 düzeyi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkinin değerlendirdiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça çelişkiliydi. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler risk faktörleri olan DM, HT, sigara kullanımı ve BMI arasında korelasyon izlenmedi. Almıral ve arkadaşlarının benzer bir hasta grubuyla yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği serum 25-OH-vitamin D3 düzeyinin 25 ng/ml altında olması olarak tanımlanmıştı. D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında DM, hiperlipidemi, BMI ile anlamlı ilişki saptanmamıştı (202). Bu bulgular çalışmamızla uyumluydu. Ancak hipertansiyon riski ile 25-OH-vitamin D3 düzeyi arasında negatif korelasyon gözlenmiş ve bu ilişkinin nasıl yorumlanması gerektiği tartışılmıştı. D vitamini eksikliğinin non spesifik hastalıklar için risk faktörü değil, belirteç olabileceği ihtimalinin göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmıştı. Nitekim çok sayıda müdahaleli çalışmada D vitamini tedavisinin hipertansiyon, metabolik sendrom, DM riski üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiş ve sebep-sonuç ilişkilerinin gözden geçirilmesi önerilmiştir (117,141,145). D vitamininin osteoporoz dışı kronik hastalıklardaki rolünün geniş, randomize, kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi gerekliliği açıkça görülmektedir. Bir başka dikkate alınması gereken nokta BMI hesaplamasının, adipozite değerlendirilmesinde yeterli bir yöntem olmamasıdır.

Adipozitenin belirlenmesinde total vücut yağ oranının kullanılması önerilmektedir (203). D vitamini düzeyinin adipozite üzerine etkisinin ve bu etkinin diğer değişkenlerle ilişkisinin net olarak açıklanamaması, BMI ile yapılan değerlendirmelerden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile HDL arasında pozitif korelasyon görüldü. LDL, trigliserit düzeyleri ve statin kullanımı, D vitamini eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında farklı değildi. Bu ilişkiye önceki çalışmalarda da sıklıkla rastlanmıştır. Ford ve arkadaşlarının 7531 katılımcı ile gerçekleştirdiği NHANES çalışmasının alt grup analizinde, Pilz ve arkadaşlarının yaşlı hastalarla yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak, LDL düzeyi ile D vitamini eksikliği arasında ilişki görülmemiş ancak HDL düzeyi D vitamini eksikliği olan grupta daha düşük bulunmuştu (167,170). Kazlauskaite ve çalışma grubu post menopozal kadınlarda 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile HDL arasında pozitif korelasyon saptamış ve D vitamininin büyük HDL partiküllerinin üretiminin stimülasyonu ile lipid transportunu etkileyerek kardiyoprotektif etkide bulunuyor olabileceğini iddia etmişti (204). Ding ve Mikirova'nın çalışma sonuçları da 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile total kolesterol/ HDL oranı arasında negatif korelasyon göstermişti (205,206). Statin kullanımının D vitamini düzeyi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösteren çalışmalar mevcuttu. Ancak güncel bir çalışmada D vitamini düzeyi üzerine bazı statinlerin etki gösterdiği, fakat tüm statinlerle aynı sonucun elde edilemediği vurgulanmıştı (207). Bizim çalışmamızda ise statin tedavisi tek başlık altında toplandı ve kullanılan statinlerin karşılaştırmalı değerlendirilmesi mümkün değildi.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan grupta GFH yüksek, serum kreatinin düzeyi ise düşük saptandı. Son dönem kronik böbrek hastalığında farklı mekanizmalar sonucu D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü açıkça bilinmekteydi. Fakat çalışma grubumuzda evre 3-5 kronik böbrek hastaları yer almadı. Bu nedenle D vitamini eksikliği ile GFH arasındaki ilişkinin hemodiyaliz hastaları ve genel popülasyonda yapılan çalışmalarla uyumlu olmaması şaşırtıcı değildi. Jablonski ve arkadaşlarının çalışmasında GFH ile D vitamini düzeyi arasında ilişki görülmemiş ve bu sonuç hem ileri evre böbrek hastalarının dışlanmasına hem de MDRD formülünün kullanımına bağlanmıştı. MDRD ile yapılan GFH tahmini çalışmanın kısıtlamaları içinde

gösterilmişti (164). Visser ve arkadaşlarının çalışmasında da kreatinin düzeyi ile 25-OH-vitamin D3 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon görülmüş ancak bu sonuç tartışılmamıştı (164). Bizim çalışmamızda da böbrek fonksiyonu MDRD formülü ve serum kreatinin düzeyi ile değerlendirildi. MDRD formülünün son dönem böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmede güvenilirliği yüksekken, hafif ve orta dereceli renal disfonksiyonda daha düşüktür. Ayrıca serum kreatinin düzeyi nutrisyonel durum ve kas kitlesinden etkilenmektedir. Bu nedenle her zaman renal disfonksiyonun derecesini yansıtmamaktadır. Hafif renal disfonksiyonda GFH'nın 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ile hesaplanması daha güvenilirdir. Sonuçlar değerlendirilirken bu kısıtlamanın göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

D vitamininin renin-anjiyotensin sistemi üzerinde inhibitör etkisi in-vitro ve in-vivo çalışmalarda gösterilmişti. D vitamini analoglarının ve selektif vitamin D reseptör aktivatörlerinin, Anjiyotensin 1 reseptör antagonistleri ile sinerjistik etki gösterdiğine dair kısıtlı sayıda veri mevcuttu (208,209). Diğer yandan D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların büyük bir kısmında, kullanılan antihipertansifler açısından sonuçlar analiz edilmemişti. Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan grupta anjiyotensin reseptör blokörü kullanımının daha fazla olduğu saptandı (p:0.004). Bu bulgu D vitamini eksikliğinde renin-anjiyotensin sistem blokaj ihtiyacının daha fazla olduğu yönünde hipotezi destekler niteliktedir. Ancak ACE inhibitörü kullanımı ve HT sıklığı ile D vitamini eksikliği arasında ilişki görülmemiş olması sonucun bu şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Konunun daha geniş hasta gruplarıyla kontrollü çalışmalarda araştırılması uygun olacaktır.

Son yıllarda D vitamini eksikliğinin arteriyel sertlik üzerinde etkisi olup olmadığını açıklığa kavuşturmayı amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu hem arteriyel sertlik hem de D vitamini eksikliği riski taşıyan kronik böbrek hastaları ile gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı genç ve yaşlı populasyonun değerlendirildiği çalışma sayısı ise kısıtlıdır. Bu çalışmalarda arteriyel sertlik nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, akım aracılı dilatasyon gibi yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda arteriyel sertlik femoral-karotis nabız dalga hızı ve

augmentasyon indeksi ile değerlendirildi. D vitamini eksikliği ile arteriyel sertlik artışı arasında anlamlı ilişki görülmedi. 25-OH-vitamin D3 düzeyi sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde, nabız dalga hızı ile ölçülen arteriyel sertlik ile negatif korelasyon gösterdi. Andrade ve çalışma grubu; serum 1,25-(OH)₂-vitamin D3 düzeyi ile augmentasyon indeksi arasında ilişki göstermiştir. Aynı çalışmada 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile augmentasyon indeksi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Ancak Andrade ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların hiçbirinde D vitamini eksikliği saptanmamıştır. Bu nedenle D vitamini düzeyi ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki, yalnızca normal 25-OH-vitamin D3 düzeylerinde değerlendirilebilmiştir (210). Geniş bir hasta grubuyla yapılan populasyon bazlı bir çalışmada, kalsiyum, fosfor ve 25-OH-vitamin D3 düzeylerinin normal olduğu hasta grubunda, 1,25-(OH)-vitamin D3 eksikliği prevalansı oldukça yüksek saptanmıştır. Ancak D vitamini rezervi yaygın olarak 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile değerlendirilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-(OH)₂-vitamin D3 düzeyi, 25-OH-vitamin D3 düzeyinden bağımsız değişiklikler gösterebilmektedir (211). Bu durum 25-OH-vitamin D3 düzeyinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermesinin nedeni olabilir.

Raggi ve arkadaşları D vitamini kullanımı ile PWV ile ölçülen arteriyel sertliğin %50 oranında azaldığını öne sürmüştü (162). Ancak bu çalışmada serum D vitamini düzeyi ölçülmemiştir. Serum 25-OH-vitamin D3 veya 1,25-OH-vitamin D3 düzeyi, dışarıdan D vitamini alımı ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle çalışmanın güvenilirliği yeterli değildir. Bir başka çalışmada asemptomatik D vitamini eksikliği olan 23 hastaya D vitamini tedavisi verilmesi ile akım aracılı dilatasyonda artış gösterilmişti. Ayrıca D vitamini düzeyi ile akım aracılı dilatasyonun korele olduğu saptanmıştı (159). Ancak bu çalışmada hem hasta sayısı oldukça kısıtlıydı hem de değerlendirmeye alınan hasta grubunda 25-OH-vitamin D3 düzeyi 10 ng/ml'nin altındaydı. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliğinin 25-OH-vitamin D3 serum düzeyine göre dağılımı incelendiğinde, 10 ng/ml'nin altındaki değerlerin çok düşük oranda görüldüğü ve eksiklik olan hasta grubunun çoğunluğunu 25-OH-vitamin D3 düzeyi 20-29 ng/ml arasında olan grubun oluşturduğu görülmekteydi. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi arasında ilişki görülmemesi diğer çalışmalardaki değerlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak

yüksek 25-OH-vitamin D3 düzeyleri ile ilişkili olabilir. Daha öncede belirtildiği gibi kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkisi olan 25-OH-vitamin D3 düzeyi tanımlanmamıştır. Üstelik farmakolojik dozlarda 25-OH-vitamin D3 tedavisinin aterojenik etki gösterdiğine dair deneysel veri de bulunmaktadır (212).

NHANES gibi geniş populasyon bazlı çalışmalarda ve bazı randomize çalışmaların meta-analizlerinde 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile mortalite riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmişti. Ancak NHANES çalışmasının alt grup analizlerinde bu ilişki oldukça zayıf görünmekteydi (167). Bizim çalışmamızda ise 25-OH-vitamin D3 düzeyi hem sürekli değişken olarak hem de kategorik değişken olarak analiz edildiğinde mortalite ile ilişkisi görülmedi. MrOS (Osteoporotic Fractures of Old Men) çalışmasında 65 yaş ve üzeri 5995 erkek hastada, 25-OH-vitamin D3 düzeyinin mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmişti. Ortalama 7.3 yıllık takip sonucunda serum 25-OH vitamin D3 düzeyi ile tüm nedenlerden ve nedene spesifik mortalite arasında ilişki görülmemişti. Bu çalışmada PTH düzeyleri de değerlendirilmiş ve tüm nedenlerden mortalite riski ile istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştı. PTH düzeyi nedene spesifik mortalite ile ilişki göstermemişti ve ek olarak PTH düzeyi normal hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildiğinde mortalite üzerine etkisi ortadan kalkmıştı. Çalışmada D vitamini eksikliği serum 25-OH-vitamin D3 düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanmıştı. D vitamini eksikliği hastaların % 25'inde görülmüştü ve 10 ng/ml 'nin altındaki değerler %5'in altındaydı (213). Cawthorn ve çalışma grubunun verileri bizim çalışmamızla uyumluydu. D vitamini eksikliği ile mortalite ilişkisinin ancak çok düşük 25-OH-vitamin D3 değerlerinde görülüyor olabileceği ihtimaline bu çalışmada da değinilmişti.

Çalışmamızda mortalite sıklığı % 8'di ve nedene spesifik mortalitenin değerlendirilmesi mümkün değildi. Bu düşük mortalite oranının D vitamini düzeyinin etkisini maskeliyor olabileceği göz ardı edilmemelidir. Diğer yandan orta ve ileri evre kronik böbrek hastalarının, bilinen kardiyovasküler olay hikayesi olan hastaların dışlanması, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi komorbid durumların çok düşük sayıda görülmesi çalışma sonuçlarımızın güvenilirliğini artırmaktadır.

25-OH-vitamin D3'ün kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin değerlendirildiği farklı çalışmalarda elde edilen şaşırtıcı sonuçların birkaç açıklaması olabilir. İlki genel olarak hasta grupları arasında yeterli standardizasyon sağlanamamasıdır. İkincisi çalışmalarda aynı parametre farklı metodlarla değerlendirilmektedir. Örneğin 25-OH-vitamin D3 düzeyi radyoimmünolojik metodların dışında likit kromatografi/kütle spektroskopisi, ELISA ile de değerlendirilebilmektedir. Adipozite değerlendirilmesi BMI, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi farklı ölçümlerle tanımlanmaktadır. Veriler sağlık kayıtları ve anket doldurulmasıyla elde edilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık, DM, ilaç kullanım hikâyelerinin güvenilirliğini belirlemek zordur. D vitamini ölçümü bir kez yapılmaktadır ve doğrulama çalışmalarının yapılamaması güvenilirliği azaltmaktadır..

Bizim çalışmamızda 25-OH-vitamin D3 düzeyi RIA (diasorin) metoduyla çalışıldı. Bu teknik 25-OH-vitamin D2 ile 25-OH-vitamin D3'ü eşit oranda tanımakta ve diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır. Bu nedenle 25-OH-vitamin D3 ölçümleri %10-20 fazla bulunabilmektedir (214). Çalışmamızda 25-OH-vitamin D3 düzeyi, -80 'de 2 yıl saklanan serum örneklerinde ölçüldü . Yapılan çalışmalar 25-OH-vitamin D3 molekülünün oldukça potent olduğu ve -20 'da saklanan serumlarla yaklaşık 4 yıl sonra yapılan ölçümlerin güvenilir olduğunu göstermiştir (215). Bu nedenle yapılan ölçümlerde serum örneklerinin saklanma koşullarından kaynaklanan ölçüm hatası olma ihtimali oldukça düşüktür. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da komorbid hastalık ve ilaç hikâyesi hastadan alınarak ve anket doldurularak elde edilmiştir. Özellikle bilgilerin yaşlı ve eğitim düzeyi düşük bir hasta grubundan alındığı göz önünde bulundurulursa verilerde eksiklik olması ihtimali dışlanamamaktadır.

6. SONUÇLAR

65 yaş ve üzeri popülasyonda yaptığımız çalışmada ortalama serum 25-OH-Vitamin D3 düzeyi 39.7 ± 16.6 ng/ml saptanmıştır. D vitamini eksikliği % 28.7 hastada görülmüştür. Serum 25-OH-Vitamin D3 düzeyi, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon göstermiştir. D vitamini eksikliğinin BMI, DM, HT, yaş, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile anlamlı ilişkisi görülmemiştir. 25-OH-vitamin D3 düzeyi, sürekli değişken olarak NDH ile negatif korelasyon göstermiştir. Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi metodları ile değerlendirilen arteriyel sertlik, D vitamini eksikliği olan grupta farklı değildir. 25-OH-vitamin D3 düzeyinin tüm nedenlerden mortalite üzerinde istatistiksel anlam taşıyan etkisi saptanmamıştır.

ÖZET

Yaşlı popülasyonda 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile arteriyel sertlik ve mortalite riski arasındaki ilişki

Amaç: D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar, subklinik arteriyel sertlik gelişimi, tüm nedenlerden ve kardiyovasküler nedenlerden mortalite üzerine etkisi çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar oldukça tutarsız görünmektedir. Çalışmamızda, yaşlı hasta grubunda 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile arteriyel sertlik ve mortalite riski ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem ve Bulgular: 2008 yılında Ankara ili Mamak bölgesinde yapılan ‘yaşlılarda sağlık taraması’ verileri retrospektif olarak tarandı. 64 yaş üzerinde, kardiyovasküler olay hikayesi, ileri evre kronik böbrek hastalığı olmayan ve D vitamini replasman tedavisi almayan 261 hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların komorbid hastalık, ilaç kullanımı öyküleri, fizik muayene bulguları, mortalite verileri, biyokimyasal parametreleri, NDH ve Alx ölçümleri kayıtların geriye dönük incelenmesi ile temin edildi. 2008 yılında alınan ve -80°C ’de muhafaza edilen serumlarla 25-OH-vitamin D3 düzeyi çalışıldı. Ortalama serum 25-OH-Vitamin D3 düzeyi 39.7 ± 16.6 ng/ml’ ydi. D vitamini eksikliği 75 (% 28,7) katılımcıda mevcuttu. Serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile HDL düzeyi arasında pozitif korelasyon görüldü (p: 0.006). D vitamini eksikliği olan grupta ARB kullanımı daha yüksek orandaydı (p: 0.004). D vitamini eksikliği ile NDH ve Alx ölçümleri ilişkili değildi (p:0.272, p: 0.054). Serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi sürekli değişken olarak kullanıldığında, NDH ile negatif korelasyon görüldü. Mortalite riski ile D vitamini eksikliği veya 25-OH-vitamin D3 düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Popülasyonumuzda ortalama serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi 39.7 ± 16.6 ng/ml’dir ve D vitamini eksikliği % 28.7 hastada görülmüştür. D vitamini düzeyi serum HDL düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. D vitamini eksikliği olan grupta ARB kullanımı daha fazladır. 25-OH-Vitamin D3 düzeyi ile mortalite riski arasında ilişki görülmemektedir. D vitamini eksikliği ile NDH ve Alx ölçümleri arasında anlamlı ilişki yoktur. Serum 25-OH-vitamin D3 düzeyi ile NDH arasında negatif korelasyon mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: 25-OH-Vitamin D3, arteriyel sertlik, mortalite

SUMMARY

The Association of Vitamin D Deficiency with Arterial Stiffness and Mortality in a Elderly Population

Background: The effect of vitamin D deficiency on cardiovascular diseases, all cause and cardiovascular mortality was investigated in several studies. The results from different populations seem to be conflicting. In our study, we aimed to ascertain the relationship between vitamin D deficiency, arterial stiffness and mortality.

Methods and Results: The data from ‘Health Screening Study’, which was performed at Ankara Mamak district in 2008, were collected retrospectively. The sample for the current study comprised 261 participants over 64 years old, without any evidence of cardiovascular event, advanced stage chronic renal disease and previous vitamin D treatment. Data of comorbidities, medications, biochemical parameters, PWV and Alx measurements obtained retrospectively. 25-OH-vitamin D3 measurements were performed with the serum samples that obtained in 2008 and stored at -80°C. The mean serum 25-OH-vitamin D3 concentration was 39.7 ± 16.6 ng/ml. Vitamin D deficiency was present in 75 (28.7%) participants. There was a positive correlation between serum 25-OH-vitamin D3 concentration and HDL ($p:0.006$). Usage of ARB was higher among the vitamin D deficient group ($p: 0.004$). Vitamin D deficiency wasn’t associated with PWV and Alx. When we used 25-OH-vitamin D3 as a continuous variable, a negative correlation with PWV was seen. The risk of mortality wasn’t significantly associated with either vitamin D deficiency or serum 25-OH-vitamin D3 concentration.

Conclusions: The mean serum 25-OH-vitamin D3 concentration was 39.7 ± 16.6 ng/ml and vitamin D deficiency was present in 28.7% of the participants. Vitamin D deficiency was correlated positively with using of ARB and negatively with HDL concentrations. No association was seen between 25-OH-vitamin D3 concentration and mortality. Vitamin D deficiency wasn’t significantly associated with PWV and Alx. Serum 25-OH-vitamin D3 concentration was negatively correlated with PWV.

Key words: 25-OH-vitamin D3, arterial stiffness, mortality

KAYNAKLAR

- 1- Michael F. Holick, M.D, Ph. D. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.
- 2- Harris SS & Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. American Journal of Clinical Nutrition 1998; 67,1232–1236
- 3- Melin A, Wilske J, Ringertz H & Saaf M. Seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. Journal of the American Geriatrics Society 2001;49,1190–1196
- 4- Clifford J. Rosen. Vitamin D Insufficiency. N Engl J Med 2011;364:248–54
- 5- Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. Em J Epidemi ol. 2009 Oct 15;170(8):1032-9.
- 6- Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4,1515–1522.
- 7- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008; 117(4): 503–511.
- 8- 26. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167:1730–1737.
- 9- Levin A, Li YC: Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? Kidney Int 2005;68: 1973–1981.
- 10- Li YC. Molecular Mechanism of Vitamin D in the Cardiovascular System. J Investig Med. 2011;59 .

- 11- Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, Pritchett Y, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson T, Audhya P, Andress D, Zhang W, Ye J, Packham D, Singh B, Zehnder D, Manning WJ, Pachika A, Solomon SD. Vitamin D Receptor Activation and Left Ventricular Hypertrophy in Advanced Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2011;33(2):139–149.
- 12- Meems LM, Van der Harst P, Van Gilst WH, de Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets.* 2011 Jan;12(1):29–41.
- 13- Kong J, Kim GH, Wei M, Sun T, Li G, Liu SQ, Li X, Bhan I, Zhao Q, Thadhani R, Li YC. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol.* 2010 Aug;177(2):622-3.
- 14- Langle F, Abela C, Koller-Strametz J, Mittelbock M, Bergler-Klein J, Stefenelli T, Woloszczuk W, Niederle B: Primary hyperparathyroidism and the heart: Cardiac abnormalities correlated to clinical and biochemical data. *World J Surg* 1994; 18(4): 619–624.
- 15- Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R: Primary hyperparathyroidism and heart disease—A review. *Eur Heart J* 2004; 25(20): 1776–1787.
- 16- Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ: Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3326–3330.
- 17- Kiernan TJ, O’Flynn AM, McDermott JH, Kearney P: Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. *Int J Cardiol* 2006; 113(3): E89–E92
- 18- Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D. Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obes Surg.* 1993 Nov; 3(4):421–424.
- 19- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.

- 20- Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Sep;62(9):1079–89.
- 21- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 11;167(11):1159–65.
- 22- Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol.* 1992;263:H1739–H1746.
- 23- Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a prosclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003; 26:27–33.
- 24- Martin-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernandez-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke.* 2003;34:1783–1789.
- 25- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct;97(1-2):13-9.
- 26- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency and calcium intake. *JAMA.* 2005 Nov 9;294(18):2336-41.
- 27- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 18
- 28- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.

- 29- Jason Andrade, Lee Er, Andrew Ignaszewski, Adeera Levin. Exploration of Association of 1,25-OH₂D₃ with Augmentation Index, a Composite Measure of Arterial Stiffness. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1800–1806.
- 30- London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb; 18(2): 613–20.
- 31- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Feb; 14(1): 105–12.
- 32- Haddad, JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med* 1992; 326: 1213.
- 33- DeLuca, HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988; 2:224.
- 34- Reichel, H, Koeffler, HP, Norman, AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320:980.
- 35- Brown, AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 11.
- 36- Lamberg-Allardt, CJ, Outila, TA, Kärkkäinen, MU, et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001; 16. 2066
- 37- DeLuca, HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S.
- 38- Vaziri, ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13: 360.
- 39- Nykjaer, A, Dragun, D, Walther, D. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 1999; 96: 507.

- 40- Nykjaer, A, Fyfe, JC, Kozyraki, R. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 13895.
- 41- Kawashima, H, Torikai, S, Kurokawa, K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 1199.
- 42- Zierold, C, Darwish, HM, DeLuca, HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 900.
- 43- Zehnder, D, Bland, R, Walker, EA, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2465.
- 44- DeLuca, HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988; 2: 224.
- 45- Takeyama, K, Kitanaka, S, Sato, T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277:1827.
- 46- Portale, AA, Halloran, BP, Morris RC, Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83: 1494.
- 47- Beck, L, Karaplis, AC, Amizuka, N, et al. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 5372.
- 48- Iida, K, Shinki, T, Yamaguchi, A, et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6112.
- 49- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006 Aug; 116(8): 2062-72.
- 50- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar; 81(3): 353-73.

- 51- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998 Mar 14; 351(9105): 805-6.
- 52- Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2005 Jan-Feb; 40(1): 53-60.
- 53- Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ et al. 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol* 2007;103:204-205.
- 54- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1151-4.
- 55- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization, 2003.
- 56- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
- 57- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul; 16(7): 713-6.
- 58- Binkley, N, Novotny, R, Krueger, D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130.
- 59- Tsai, KS, Wahner HW, Offord KP, et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 241.
- 60- Harris, SS, Soteriades, E, Coolidge, JA, et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 412 .
- 61- Callaghan, AL, Moy, RJ, Booth, IW, et al. Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2006; 91: 606.
- 62- Tangpricha, V, Pearce, EN, Chen, TC, Holick, MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659.

- 63- Thomas, MK, Lloyd-Jones, DM, Thadhani, RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777.
- 64- Guardia, G, Parikh, N, Eskridge, T, et al. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int* 2008; 19: 13.
- 65- LaClair, RE, Hellman, RN, Karp, SL, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026.
- 66- Taskapan, H, Ersoy, FF, Passadakis, PS, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 247.
- 67- Compston, JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073.
- 68- Johnson, JM, Maher, JW, DeMaria, EJ, et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006; 243: 701.
- 69- Awumey, EM, Mitra, DA, Hollis, BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 169.
- 70- Kumar, R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med* 1983; 98: 662.
- 71- Hahn, TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9: 107.
- 72- Goldstein, DA, Haldimann, B, Sherman, D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 116.
- 73- Reichel, H, Koeffler, HP, Norman, AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980.

- 74- Wang, X, Zhang, MY, Miller, WL, Portale, AA. Novel gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency that confer partial enzyme activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2424.
- 75- Malloy, PJ, Eccleshall, TR, Gross, C, et al. Hereditary vitamin D resistant rickets caused by a novel mutation in the vitamin D receptor that results in decreased affinity for hormone and cellular hyporesponsiveness. *J Clin Invest* 1997; 99: 297.
- 76- Proscal DA, Okamura WH, Norman AW. Structural requirements for the interaction of 1alpha, 25-(OH) 2-vitamin D3 with its chick intestinal system. *J Biol Chem* 1975; 250: 8382-8388
- 77- F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Henry M. Kronenberg. Actions of Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed; 1319
- 78- F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Henry M. Kronenberg. Actions of Vitamin D, Actions on bone. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed; 1320
- 79- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S,. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment no. 158. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
- 80- Chung M, Balk E, Brendel M, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evidence report/technology assessment no. 183. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.
- 81- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- 82- Bunout D, Barrera G, Leiva L. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41: 746.

- 83- Salovaara K, Tuppurainen M, Karkkainen M. Effect of vitamin D3 and calcium on fracture risk in 65- to 71-yearold women: a population based 3-year randomized controlled trial — the OSTPREFPS. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1487-95.
- 84- 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.
- 85- Bouillon, R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action, to clinical applications. In: *Endocrinology*, De Groot, LJ, Jameson, JL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2009.
- 86- Bischoff-Ferrari, HA, Dietrich, T, Orav, EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752.
- 87- Annweiler, C, Schott, AM, Berrut, G, et al. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 893.
- 88- Cameron, ID, Murray, GR, Gillespie, LD, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD005465.
- 89- Eyles, DW, Smith, S, Kinobe, R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29:21.
- 90- Eyles, DW, Feron, F, Cui, X, et al. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 Suppl 1: S247.
- 91- McGrath, J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56: 367.
- 92- Llewellyn, DJ, Lang, IA, Langa, KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1135.
- 93- Lee, DM, Tajar, A, O'Neill, TW, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol* 2010.

- 94- Bouillon, R, Eelen, G, Verlinden, L, et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 156.
- 95- Welsh, J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1721S.
- 96- Giovannucci, E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83.
- 97- IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008; Vol.5.
- 98- Freedman, DM, Looker, AC, Chang, SC, Graubard, BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1594.
- 99- Wactawski-Wende, J, Kotchen, JM, Anderson, GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684.
- 100- Ponsonby, AL, McMichael, A, van der Mei, I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 71.
- 101- Mathieu, C, Gysemans, C, Giulietti, A, Bouillon, R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247.
- 102- Zipitis, CS, Akobeng, AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512.
- 103- Munger, KL, Levin, LI, Hollis, BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832.
- 104- Liu, PT, Stenger, S, Li, H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770.
- 105- Nnoaham, KE, Clarke, A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 113.

- 106- Ginde, AA, Mansbach, JM, Camargo CA, Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169: 384.
- 107- Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D, and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95: 787–796.
- 108- Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4623–4632.
- 109- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk factor or mediator in atherothrombosis. *Hypertension* 2004; 44:6–11.
- 110- Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2004; 20S: 29B–32B.
- 111- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a doubleblind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutri* 2006; 83: 754–759.
- 112- Perez-Castrillo' n JL, Vega G, Abad L, et al. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 903–905.
- 113- Takiishi, T, Gysemans, C, Bouillon, R, Mathieu, C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419.
- 114- Liu, S, Song, Y, Ford, ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926.
- 115- Liu, E, Meigs, JB, Pittas, AG, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627.

- 116- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5): 1228-30
- 117- Pittas, AG, Chung, M, Trikalinos, T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307.
- 118- 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.
- 119- Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005 Mar; 15(3): 330-5.
- 120- Li, YC, Kong, J, Wei, M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229.
- 121- Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*. 1986; 2(4): 360-70.
- 122- Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep*. 2008 Jun; 6(2): 77-83.
- 123- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest*. 2005 May; 35(5): 290-304.
- 124- Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2): CD004639
- 125- Wong MS, Delansorne R, Man RY, Vanhoutte PM. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Jul;

295(1): H289-96.

- 126- Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 May; 294(5): F1059-64.
- 127- Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, Onaya T. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins*. 1991 Aug; 42(2): 127-36.
- 128- 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 Jun; 92(6): 2017-29.
- 129- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, Reulbach U, Holzinger M, Schwarz U, Ritz E, Amann K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Mar; 286(3): F526-33.
- 130- Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des*. 2001 May; 7(8): 715-36.
- 131- Grimes DS. Are statins analogues of vitamin D? *Lancet*. 2006 Jul 1; 368(9529): 83-6.
- 132- Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, Dueñas A. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 15; 100(8): 1329.
- 133- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr; 83(4): 754-9.
- 134- Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004 Jul; 44(1): 6-11.
- 135- Verma S. C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2004; 20.

- 136- Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart*. 2001; 85(6): 635-8.
- 137- Ortlepp JR, von Korff A, Hanrath P, Zerres K, Hoffmann R. Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *Eur J Clin Invest*. 2003 Feb; 33(2): 106-9.
- 138- Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct; 12(10): 1031-41.
- 139- Rostand, SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150.
- 140- Witham, MD, Nadir, MA, Struthers, AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948.
- 141- Pittas, AG, Chung, M, Trikalinos, T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307.
- 142- 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 Jul; 20(7): 713-9.
- 143- Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-HydroxyvitaminD levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008; 168(15): 1629–1637.
- 144- Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008 Mar; 25(3): 320-5.
- 145- Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension*. 2005 Oct; 46(4): 676-82.

- 146- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR; Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Oct; 6(10): 621-30.
- 147- Kim, DH, Sabour, S, Sagar, UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1540.
- 148- Kendrick, J, Targher, G, Smits, G, Chonchol, M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255.
- 149- Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group.
- 150- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, Warburton EA. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):243-5. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010 Oct 1; 106(7): 963-8.
- 151- Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreiike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999; 100(3): 280-286.
- 152- Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, et al. A community based epidemiological and clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circ J*. 2007; 71(4): 455-459
- 153- Barnett AG, de Looper M, Fraser JF. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health*. 2008; 32(5): 408-413.
- 154- Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(10): 3927-3935.

- 155- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997; 96(6): 1755-60.
- 156- Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Scordo J, Goodman K, Sherman S, Lerner G, Newstein D, Guerci AD. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron Artery Dis*. 1998; 9(8): 513-8.
- 157- Duprez D, de Buyzere M, de Backer T, Clement D. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press*. 1994; 3(6): 389-93.
- 158- Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun; 28(6): 1179-85.
- 159- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, Toprak A, Yazici D, Sancak S, Deyneli O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct; 94(10): 4023-30.
- 160- London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb; 18(2): 613-20.
- 161- Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Feb; 14(1): 105-12.
- 162- Paolo Raggi; Antonio Bellasi; Emiliana Ferramosca; Geoffrey A. Block; Paul Muntner. Pulse Wave Velocity Is Inversely Related to Vertebral Bone Density in Hemodialysis Patients Hypertension. 2007; 49: 1278.

- 163- Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, Huang Y, Li K, Bassali R, Guo DH, Thomas J, Pierce GL, White J, Holick MF, Zhu H. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct; 95(10): 4584-9.
- 164- Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011 Jan; 57(1): 63-9.
- 165- Teng, M, Wolf, M, Lowrie, E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446.
- 166- Autier, P, Gandini, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730.
- 167- Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol.* 2011.
- 168- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Sep; 57(9): 1595-603.
- 169- Virtanen JK, Nurmi T, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen TP. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr.* 2010.
- 170- Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, van Dam RM, Dekker JM. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Nov; 71(5): 666-72.
- 171- Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr.* 2010 Oct; 49(7): 401-7.

- 172- Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Schwarz J, Seibel MJ. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov; 89(11): 5477-81.
- 173- Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep; 84(3): 616-22
- 174- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932 – 943.
- 175- Lacoller R, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J, editors. *Central aortic blood pressure*. Amsterdam: Elsevier; 2008; 27 – 34.
- 176- Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1202 – 1206.
- 177- Heerkens EHJ, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1 – 4.
- 178- Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 266 – 274.
- 179- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411 – 418.
- 180- Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708 – 1714.
- 181- Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: Can't live with it, how to live without it. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F871 – F880.
- 182- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1 – 13.

- 183- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864 – 2869.
- 184- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932 – 943.
- 185- Lacoller R, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J, editors. *Central aortic blood pressure*. Amsterdam: Elsevier; 2008; 27 – 34.
- 186- McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Does arterial stiffness predict atherosclerotic coronary events? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 665 – 671.
- 187- Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaud E, Safar ME. Impaired tissue perfusion: A pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 118: 968 – 976.
- 188- Safar ME. Arterial stiffness: A simplified overview in vascular medicine. In: Safar ME, Frohlich ED, editors. *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Berlin: Karger; 2007; 1 – 18.
- 189- London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J* 1999; 138: 220 – 224.
- 190- Beaussier H, Masson I, Collin C, Bozec E, Laloux B, Calvet D. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension* 2008; 52: 729 – 736.
- 191- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652 – 1660.
- 192- Audrey Adj, Michael F. O'Rourke, Mayoora Namasivayam, Arterial Stiffness, Its Assessment, Prognostic Value and Implications for Treatment. *Am J Hypertens*. 2011; 24(1):5-17.

- 193- Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 73: 549-553.
- 194- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population, *Circulation* 2006; 113: 664 – 670.
- 195- Hirofumi Tomiyama, MD; Akira Yamashina, MD. Non-Invasive Vascular Function Tests: Their Pathophysiological Background and Clinical Application. *Circ J* 2010; 74: 24 –33
- 196- Crilly M, Coch C, Bruce M, Clark H, Williams D. Repeatability of central aortic blood pressures measured non-invasively using radial artery applanation tonometry and peripheral pulse wave analysis. *Blood Press*. 2007; 16(4): 262-9.
- 197- McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1; 46(9): 1753-60.
- 198- London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 2: 10–19.
- 199- Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens* 1995; 13: 943–952.
- 200- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Aug; 67(2): 373-8.

- 201- Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, Gil C, Cortez J, Ferreira A. 25-Hydroxyvitamin D₃, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(2): 611-8.
- 202- Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb; 25(2): 5039.
- 203- Shahar E. *Am J Epidemiol*. The association of body mass index with health outcomes: causal, inconsistent, or confounded? 2009 Oct 15; 170(8): 957-8.
- 204- Kazlauskaitė R, Powell LH, Mandapakala C, Cursio JF, Avery EF, Calvin J. Vitamin D is associated with atheroprotective high-density lipoprotein profile in postmenopausal women. *J Clin Lipidol*. 2010; 4(2): 113-9.
- 205- Mikirova NA, Belcaro G, Jackson JA, Riordan NH. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors. *Panminerva Med*. 2010 Jun; 52(2 Suppl 1): 81-7.
- 206- Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med*. 2010; 268(5): 501-10.
- 207- Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2010.
- 208- Zhang Y, Deb DK, Kong J, Ning G, Wang Y, Li G, Chen Y, Zhang Z, Strugnelli S, Sabbagh Y, Arbeeney C, Li YC. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(3): F791-801.
- 209- Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, Parving HH, Ritz E, Remuzzi G, Audhya P, Amdahl MJ, Andress DL, de Zeeuw D. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol*; 2009; 30(3): 280-6.

- 210- Andrade J, Er L, Ignaszewski A, Levin A. Exploration of association of 1,25-OH₂D₃ with augmentation index, a composite measure of arterial stiffness. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(6): 1800-6.
- 211- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71: 31–38
- 212- Mohtai M, Yamamoto T. Smooth muscle cell proliferation in the rat coronary artery induced by vitamin D. Atherosclerosis. 1987 Feb; 63(2-3): 193-202.
- 213- Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Ensrud KE, Hoffman AR, Shikany JM, Cauley JA, Lane NE, Bauer DC, Orwoll ES, Cummings. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Oct; 95(10): 4625-34.
- 214- Joseph E. Zerwekh Annals of Clinical Biochemistry; The Measurement of vitamin D: analytical aspects, Jul 2004, Health & Medical Complete pg.272.
- 215- Ocke MC, Schrijver J, Obermann-de Boer GL, Stability of blood (pro)vitamins during four years of storage at -20 degrees C:consequences for epidemiologic research. J Clin Epidemiol 1995;48:1077-1085.

EKLER

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	64 yaş üstü popülasyonda 25 OH vitamin D3 düzeyinin artmış aortik sertlik ve mortalite üzerine etkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sim Kutlay		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nefroloji		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ			
	BAŞVURULAN DEĞERLENDİRME KOMİSYONUNUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ BE/BY ☐ DİĞER ☐	Diger ise belirtiniz: Belirtiniz: Retrospektif Çalışma ☐	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.08.2010	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diger ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diger ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SIGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:16-340	Tarih: 04 Ekim 2010
	Doç.Dr.Sim Kutlay'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu ve SOP
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Mehmet MELLİ	
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Mehmet Melli	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	M. Melli
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Şehirdışında
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Tıbbi Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Ecz. Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.H.Serap Sivri	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	Serap Sivri
Prof.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Toplantıda
Prof.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

Hacettepe Tıp Fakültesi
 Etik Kurul Başkanı
 17.10.2010