

D-Vitamini Eksikliği: Aterosklerotik Damar Hastalıkları İçin Risk Faktörü Olabilir mi?

Vitamin D Deficiency: Can be a Risk Factor for Atherosclerotic Vascular Diseases?

Gökhan EROL,^a
Barış DURGUN,^a
İsmail SELÇUK,^a
Gökhan ÖZKAN,^b
Murat KADAN,^a
Kubilay KARABACAK,^a
Mehmet Emin İNCE,^b
Suat DOĞANCI,^a
Vedat YILDIRIM,^b
Ufuk DEMİRKILIÇ^a

^aKalp Damar Cerrahisi AD,

^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 31.05.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Gökhan EROL

GATA,

Kalp Damar Cerrahisi AD, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

dr.gokhanerol@gmail.com

ÖZET Amaç: Birçok epidemiyolojik ve klinik veri D Vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Düşük D vitamini düzeyleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, myokard infarktüsü risklerini arttırmakla birlikte konjestif kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı patogenezi etkileyebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliğin kardiyovasküler risk için belirteç olabileceğini, ateroskleroz sürecini hızlandırabileceğini ve kardiyovasküler olaylarda rol aldığını göstermektedir. Bu amaçla KVH tanısı ile kliniğimize başvuran 19 hastanın, vitamin-D düzeylerini retrospektif olarak inceledik. **Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2011- Eylül 2015 tarihleri arasında kliniğimize KVH (aterosklerotik koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı) tanısıyla başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Serum kreatinin, albumin, parathormon, kalsiyum, iyonize kalsiyum, total protein, fosfor, magnezyum, total kolesterol ve D3 vitamini düzeyleri incelendi. **Bulgular:** Çalışmamızda, %21 hastanın D-Vitamini eksikliğine, %42 hastanın D-Vitamini yetersizliğine, %36 hastanın normal D vitamini düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre KVH hastaları, kalsiyum metabolizması normal olmasına rağmen normal popülasyona göre daha düşük D3 Vitamini düzeyine sahiptir. **Sonuç:** İncelememizde diğer araştırmaların da gösterdiği üzere D Vitamini, aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Güncel çalışmalar bu ilişkinin, tansiyon ve lipid metabolizması gibi aterosklerozun risk faktörlerini arttırmak vasıtasıyla, aynı zamanda aterosklerozun yapısını oluşturan kalsiyum metabolizması ve inflamasyon üzerinden olduğunu göstermektedir. İleri çalışmalar ile, D Vitamini eksikliği, kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerozun bir risk faktörü olarak tanımlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği; ateroskleroz; kalp ve damar hastalıkları

ABSTRACT Objective: Several epidemiological and clinical data revealed a relation between cardiovascular diseases (CVD) and Vitamin D deficiency. Low levels of Vitamin D affect the pathogenesis of heart failure and peripheral arterial diseases, and also increase risks for hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and myocardial infarction. Epidemiological studies reported that Vitamin D deficiency could be an indicator for cardiovascular risk, might accelerate atherosclerosis and played role in cardiovascular events. We aimed to investigate Vitamin D deficiency in patients who treated with the diagnosis of CVD in our clinic. **Material and Methods:** CVD (atherosclerotic coronary artery disease and peripheral artery disease) patients who admitted to our clinic between August 2011 and September 2015 were analyzed retrospectively. Serum creatinine, albumin, parathyroid hormone levels, calcium, ionized calcium, total protein, phosphorus, magnesium, total cholesterol and Vitamin D3 levels were recorded. **Results:** Our study revealed that 21% of patients had Vitamin D3 deficiency, 42% of the patients had Vitamin D3 insufficiency, and 36% of the patients had normal Vitamin D3 levels. These results indicated that CVD patients had lower Vitamin D3 levels compared to normal population, and the calcium metabolism was normal. **Conclusion:** In our study, as shown in other studies, vitamin D was found to be associated with atherosclerotic diseases. Recent studies revealed that this relationship was based on the effects on calcium metabolism and inflammation which forms the basis of atherosclerosis, also by increasing atherosclerosis risk factors such as hypertension and lipid metabolism. Further studies may define vitamin D deficiency as a risk factor for atherosclerosis in cardiovascular diseases.

Key Words: Vitamin D deficiency; atherosclerosis; cardiovascular diseases

Damar Cer Derg 2016;25(1):6-10

doi: 10.9739/uvcd.2016-51735

Copyright © 2016 by
Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

Birçok epidemiyolojik ve klinik veri D Vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Düşük D vitamini düzeyleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, myokard infarktüsü risklerini arttırmakla birlikte konjestif kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı patogenezi etkileyebilmektedir. D Vitamini reseptörlerinin (DVR); ateroskleroz sürecinde rol oynayan endotel hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve immün hücreler üzerine bir çok etkisi vardır.¹

D-Vitamini, D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) olmak üzere iki formda bulunmaktadır. D3 ultraviyole ışınım sayesinde insan epidermisinde sentez edilebileceği gibi, balık ürünlerinden veya hazır D3 ürünleri vasıtasıyla vucuda alınabilir. D2, ergosterolün ışınım ürünü olarak bitkilerde bulunur. D Vitamini, karaciğerde ve böbreklerde D vitamini reseptörleri üzerinde etkili olan kalsidiol ve kalsitriol formlarına dönüştürülür. Kalsitriol aktif formdur ve barsak, kemik ve böbreklerdeki D Vitamini reseptörlerine bağlanarak barsaklarda kalsiyum emiliminin artmasına, kemiklerde kalsiyum depolanmasını arttırarak ve paratiroid hormon konsantrasyonlarını düşürerek etki gösterir. Ancak DVR'ler beyin, myositler, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreler, pankreatik beta hücreleri, iskelet kası, meme, prostat, kolon, makrofaj ve cilt gibi kalsiyum metabolizması etkileyen hücrelerin dışında da birçok hücrede bulunur.² Bunun sonucu olarak aktive D vitaminin hücre büyümesi, hücre çoğalması, apoptozis, oksidatif stress, membran transportu, matriks homeostazi, adezyon, immün sistem fonksiyonları, gen regülasyonu ve yaşlanma ile ilgili olaylarda etkisi vardır.³

D Vitamini, renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sisteminde regülatuar rol oynamakta olup, eksikliğinde RAA mediatörlerinde değişiklik sonucu vasküler endotel hücreler ve vasküler düz kas hücreleri etkilenmektedir.⁴ Bu değişiklikler ateroskleroz için bilinen risk faktörlerinden hipertansiyona ve buna bağlı ventrikül hipertrofisine sebep olabilir. D Vitaminin, paratiroid hormon (PTH) salınımına ve kan kalsiyum düzeyine etkisi bilinmektedir. PTH ise vasküler kalsifikasyon ve

remodelling, ventriküler hipertrofi, renal disfonksiyon ve inflamasyonla ilişkilidir.⁵

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler risk için belirteç olabileceğini, ateroskleroz sürecini hızlandırabileceğini ve kardiyovasküler olaylarda rol aldığını göstermektedir.⁶⁻⁹ Üçüncü "National Health and Nutrition Examination Survey'e (NHANES III)" göre erkeklerin yaklaşık %41'inde, kadınların ise %53'ünde D Vitamini eksikliği görülmektedir.¹⁰

Uzun zamandır, kardiyovasküler hastalıkları önlemek amacıyla yoğun çalışmalar yapılmış ve kardiyovasküler hastalık oluşturan risk faktörleri araştırılmıştır.¹¹ Güncel kılavuzlarda klasik risk faktörleri tanımlanmıştır, bir çok yeni risk faktörü de araştırılmaktadır. Literatüre bakıldığında vitamin-D'nin kardiyovasküler hastalıklar ve bunların risk faktörleri üzerinde etkisinin olduğu, ve ateroskleroz süreci ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Bu amaçla KVH tanısı ile kliniğimize başvuran 19 hastanın vitamin-D düzeylerini retrospektif olarak inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimize 2011-2015 tarihleri arasında KVH (periferik arter hastalığı veya koroner arter hastalığı) tanısıyla başvuran hastaların dosyaları retrospektif incelendiğinde 19 hastanın ameliyat ve/ya medikal tedavi öncesinde kalsiyum metabolizmasını etkileyen belirteçlerin düzeylerine ve bununla bağlantılı olarak D Vitamini düzeylerine bakıldığı saptanmıştır. Kliniğimize yatmadan önce KVH tanısıyla herhangi bir ameliyat olan hastaların dosyaları inceleme dışı bırakılmıştır. İncelenen hastaların 2'si kadın, 17'si erkektir. İncelenen hastalarda en yüksek yaş 90, en düşük yaş 45, yaş ortalaması ise 61,63 yıldır (Tablo 1). Hastaların ameliyat ve/veya medikal tedavi öncesinde alınan biyokimyasal kan analizlerinde kreatinin, albumin, parathormon, kalsiyum, iyonize kalsiyum, total protein, fosfor, magnezyum, total kolesterol ve Vitamin D3 düzeyleri incelendi.

D3 Vitamini (25(OH)D) düzeyi 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30

ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir.¹²

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) ve kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Tanımlayıcı istatistikler için SPSS Statistics Version 20.0 (SPSS Inc. Software, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Retrospektif inceleme sonucunda kan kalsiyum düzeyi ortalaması normal sınırlarda (ortalama: $9,62 \pm 0,38$ ng/ml), iyonize kalsiyum düzeyi normal sınırlarda (ortalama $5,06 \pm 0,17$ ng/ml), PTH düzeyi ortalaması normal sınırlarda (ortalama $46,43 \pm 28,22$ ng/ml) olmasına rağmen, D3 vitamini düzeyi düşük (ortalama $25,10 \pm 9,06$ ng/ml) olarak bulunmuştur (Tablo 1). Dört hastada 20 ng/ml'den düşük, 8 hastada 20-30 ng/ml arasında, 7 hastada ise 30 ng/ml'den büyük olarak saptanmıştır. Hastaların %21'inde D Vitamini eksikliği, %42'sinde D Vitamini yetersizliği, %36'sında ise normal D Vitamini bulunmuştur, ve hastaların %63'ünde D Vitamini düzeyleri normal sınırların altındadır. Bu sonuçlara göre kardiyovasküler hastalık tanısı olan hastalarda, kalsiyum metabolizmasında bozukluk olmamasına rağmen D Vitamini düzeyleri popülas-

yonun D Vitamini düzeylerinin altındadır (Tablo 2).

TARTIŞMA

D Vitamininin, Ca metabolizması fonksiyonları üzerine düzenleyici anahtar rolü geleneksel bilgi haline gelmiştir. Ancak D Vitaminin tek fonksiyonu kalsiyum metabolizması üzerine değildir.¹³ DVR'ler nükleer reseptörler ailesinden olup, ligandla aktive transkripsiyon faktör gibi çalışır ve dokularda yaygın dağılımları vardır.¹⁴

D Vitamini, prostoglandin ve siklooksijenaz yollarını inhibisyonu, anti-inflamatuar sitokinlerin upregülasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltması, matris metalloproteinaz 9'un azalması, RAA sisteminin downregülasyonu gibi birçok yolak ile inflamasyonu azaltmaktadır.⁹ D vitamini eksikliği ise ateroskleroza sebep olan sistemik ve vasküler inflamasyonu uyarmaktadır.² Diğer yandan, D vitamini eksikliği hipertansiyonla ilişkili olup, bu da RAA sisteminin aktivasyonu vasıtasıyla plak formasyonunun ilk aşaması olan endotelial disfonksiyon sebep olmaktadır.⁹

D vitamininin kardiyovasküler koruyucu etkileri; vasküler düz kas hücresi çoğalmasını inhibe ederek, proaterojenik T lenfositleri suprese ederek, endotel fonksiyonlarını koruyarak ve ileri glikoliz ürünlerinden koruyarak gerçekleşmektedir.^{15,16}

TABLO 1: Demografik veriler ve laboratuvar sonuçları.

	Ortalama	Standart Sapma	Referans Aralığı	Birim
Yaş	61,63	11,52		Yıl
Boy	171,08	4,76		cm
Kilo	80,61	14,20		kg
Glukoz	95,00	33,64	65-107	mg/dL
Kreatinin	1,58	1,32	0,81-1,4	mg/dL
Albumin	3,99	0,47	3,5-5,2	g/dL
Total protein	7,00	0,56	6,4-8,3	g/dL
Kalsiyum	9,62	0,38	8,5-10,5	mg/dL
İyonize kalsiyum	5,06	0,17	4,2-5,4	mg/dL
Fosfor	3,52	0,81	2,6-4,5	mg/dL
Magnezyum	2,03	0,16	1,9-2,5	mg/dL
D3 vitamini	25,10	9,06	<20, 20-30, >30	ng/mL
Paratiroid hormon	46,43	28,22	12-88	pg/mL
Total kolesterol	173,35	35,23	150-240	mg/dL

TABLO 2: Hastaların D Vitamini düzeyleri.

	D Vitamini Eksikliği Vitamin D3<20 ng/ml	D Vitamini Yetersizliği Vitamin D3 20-30ng/ml	Normal D Vitamini Düzeyi Vitamin D3>30 ng/ml
Hastalar (n)	4	8	7
Yüzde (%)	21	42	36

Aynı zamanda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için prediktör olduğu bilinen subklinik aterosklerozun belirteçlerinden vasküler stiffness üzerine etkileri de vardır.⁹

Gözlemsel çalışmaların sistematik inceleme ve meta-analizleri, düşük D Vitamini düzeylerinin diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risklerle bağlantılı olduğunu, ve serebrovasküler olaylar da dahil olmak üzere kardiyovasküler olaylarda rol oynadığını ön görmektedir.¹⁷ Grandi ve ark.nın çalışmasında düşük D Vitamini düzeylerinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.¹⁸ Bir çalışmada, düşük D Vitamini düzeyi ile ölümcül inmeler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.¹⁹

Bir meta-analiz 65994 hastadaki 6123 kardiyovasküler olay incelemiş, ve düşük D Vitamini değerleriyle kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bağlantı saptamıştır.²⁰ Ancak D Vitamini düzeyindeki düşüşün kardiyovasküler olaylarda artışa sebep mi olduğu, yoksa obezite ve düşük fiziksel aktivite sonucu D Vitamini düzeylerindeki düşme mi olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁷

D Vitamini içeren preparatların kullanımı sonucu glukoz metabolizmasının olumlu yönde etkilendiğini bildiren çalışmalar olsa da, randomize kontrollü çalışmalarda bu preparatların kullanımı sonrasında kardiyovasküler olaylardaki azalma net olarak saptanamamıştır.²¹ Bir çalışmada ise, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda D-Vitamini preparatlarının diyastolik kan basıncını düşürdüğü bulunmuştur.²²

Bir meta-analizde 6853 kronik böbrek yetmezliği hasta incelenmiş, D Vitamini preparatlarının kullanımı sonrasında total mortalitenin azaldığı saptanmıştır.²³

Naharci ve ark. D-Vitamini içeren preparatların kullanımı sonrasında iyonize kalsiyum düzeylerinde ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı yükselme saptamışlardır.²⁴ D Vitamini lipid metabolizmasını etkileyerek ateroskleroz süreci üzerinde etkili olabilir.

SONUÇ

İncelememizde diğer araştırmaların da gösterdiği üzere D Vitamininin aterosklerotik hastalıklarla ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Güncel çalışmalar bu ilişkinin, tansiyon ve lipid metabolizması gibi aterosklerozun risk faktörlerini arttırmak vasıtasıyla, aynı zamanda aterosklerozun yapısını oluşturan kalsiyum metabolizması ve inflamasyon üzerinden olduğunu göstermektedir. Ancak neden-sonuç ilişkisini daha tutarlı ortaya koyan geniş çaplı araştırmalara, D Vitamini içeren preparatların kullanımıyla ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmaya, ve D Vitaminin aterosklerotik sürecin hangi basamaklarını etkilediğini gösteren deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların sonunda D Vitamini eksikliği aterosklerozun bir belirteci olarak, belki de kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü kabul edilebilecektir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bozic M, Álvarez Á, de Pablo C, Sanchez-Niño MD, Ortiz A, Dolcet X, et al. Impaired Vitamin D Signaling in Endothelial Cell Leads to an Enhanced Leukocyte-Endothelium Interplay: Implications for Atherosclerosis Development. *PLoS One* 2015;10(8):e0136863.
2. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(24):1949-56.
3. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
4. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2012;61(4):450-8.
5. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119(21):2765-71.
6. Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? *Arch Toxicol* 2013;87(12):2083-103.
7. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74(2):170-9.
8. Norman PE, Powell JT. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(1):39-46.
9. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J* 2014;167(3):283-91.
10. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.
11. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X and Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006;186(1):20-8.
12. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
13. Verhave G, Siegert CE. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010;68(3):113-8.
14. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F8-28.
15. Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J* 2012;33(23):2980-90.
16. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J* 2013;34(48):3691-8.
17. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(5):575-84.
18. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51(3-4):228-33.
19. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, Dekker JM, März W. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):88-96.
20. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;1(5(6)):819-29.
21. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(2):81-7.
22. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, et al. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol* 2014;29:1-14.
23. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
24. Naharci I, Bozdoglu E, Kocak N, Doganci S, Doruk H, Serdar M. Effect of vitamin D on insulin sensitivity in elderly patients with impaired fasting glucose. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(3):454-60.