

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalarda D vitamini düzeyi ile lipid profili ilişkisi

The relationship between vitamin D level and lipid profile in patients admitted to Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic

Asiye Mukaddes Erol¹ Canan Çelik² Kadir Hacıoğlu¹ Didem İldemir¹ Altuğ Güner¹
Aykut Çelik¹ Sezin Solum¹

¹Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

²Giresun Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Giresun, Türkiye

Öz

Amaç: Kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerindedir. Epidemiyolojik çalışmalarda serum 25 Hidroksi D vitamini (25-OH D) ile KVS hastalık risk faktörlerinden olan lipid profili arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte 25-OH D vitamini düzeyi ile hastalık arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı veya sadece yaşam tarzı ile ilişkili bir belirteç olduğu durumu belirsizdir. Vitamin D takviyesinin serum lipid profili üzerine etkileri araştırılan plasebo kontrollü çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bu çalışmanın amacı serum vitamin D konsantrasyonu ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ağrı şikayetiyle başvuran 204 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Açlık serum 25-OH D vitamini, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid konsantrasyonları ölçüldü.

Bulgular: Hastaların ortalama 25-OH D düzeyleri 10.6±6.5 ng/mL, D vitamini eksikliği prevalansı %92.2 idi. Hastalar 25-OH D vitamini düzeylerine göre <20 ng/mL, 20-30 ng/mL ve >30 ng/mL olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Yüksek D vitamini konsantrasyonu olan hastalarda D vitamini eksikliği olan hastalara göre serum total kolesterol, TG ve LDL düzeyleri düşük ve HDL düzeyi daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05).

Sonuç: D vitamini eksikliği prevalansı ve uygun olmayan lipid profilinin olumsuz etkileri göz önüne alındığında, yüksek riskli toplumlarda D vitamini durumunun incelenmesi, düzeltilmesi ve korunmasının uygun olacağı görüşünderiz.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, kardiyovasküler hastalık, lipid profili.

Abstract

Aim: Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of deaths worldwide. Epidemiological studies have shown an inverse association between serum 25-hydroxy vitamin D (25-OH D) and cardiovascular risk factors including lipid profile. However, it is still unclear whether 25-OH D level is causally related to the disease or is just a marker of lifestyle. Placebo-controlled trials that examined the effect of vitamin D supplementation on serum lipid profile have provided divergent results. The aim of this study is to investigate the relationship between serum vitamin D concentration and lipid profile.

Materials and Methods: Two hundred and four patients admitted to physical medicine and rehabilitation outpatient clinic with the complaint of pain were included in this study. The demographic characteristics of patients were recorded. Fasting serum concentrations of 25-OH vitamin D, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride were measured.

Yazışma Adresi: Asiye Mukaddes EROL

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 05.12.2014 Kabul Tarihi: 08.01.2015

Results: The mean level of 25-OH D was 10.6±6.5 ng/mL, the prevalence of vitamin D deficiency was 92.2%. Patients were classified into 3 groups according to the 25-OH vitamin D levels as <20 ng/mL, 20-30 ng/mL, and >30 ng/mL. Although in patients with higher vitamin D concentration, serum levels of total cholesterol, TG, and LDL were lower and HDL was higher compared to patients with vitamin D deficiency, this association was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: Given the prevalence of vitamin D insufficiency and the detrimental consequences of an unfavorable lipid profile, we believe that investigation, correction, and maintenance of vitamin D status may be indicated in high-risk populations.

Keywords: Vitamin D, cardiovascular disease, lipid profile.

Giriş

Vitamin D yağda eriyen sekosteroid yapıda bir prohormondur. D vitamini için kaynak olabilecek çok az sayıda yiyecek vardır. İnsanlar D vitamini ihtiyacını esas olarak güneşlenerek karşılayabilirler. Güneş ışığında bulunan ultraviyole B (UVB) ciltte D vitamini sentezini başlatır (1). Geçmiş bilgilerimiz vitamin D'nin sadece kemik-kas sisteminde etkileri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışında da önemli fonksiyonları olduğu anlaşılmıştır. Birçok hücrede vitamin D reseptör varlığı gösterilmiştir (2).

Kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerindedir. Epidemiyolojik çalışmalarda serum 25 Hidroksi D vitamini (25-OH D) ile KVS hastalık risk faktörlerinden olan lipid profili özellikle de kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (3). Çeşitli araştırmalar koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkların, vitamin D eksikliğine benzer şekilde, ekvator bölgesinden uzaklaştıkça arttığını göstermektedir (4). Bununla birlikte 25-OH D konsantrasyonu ile hastalık arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı veya sadece yaşam tarzı ile ilişkili bir belirteç olduğu durumu belirsizdir. Vitamin D takviyesinin lipid profili üzerine etkileri araştıran plasebo kontrollü çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir (3).

Bu çalışmanın amacı serum 25-OH D konsantrasyonu ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Şubat-Mart 2014 tarihleri arasında ağrı şikayetiyle başvuran 204 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), mesleği, eşlik eden KVS hastalıkları, sigara kullanım durumları ve hiperlipidemi için ilaç kullanımı varsa kaydedildi. Ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı.

Hasta 5-10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sağ kol kalp hizasında, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Sistolik kan basıncı 140 mmHg \geq ve diastolik kan basıncı 90 mmHg \geq olanlar kan basıncı yüksek olarak kabul edildi (5). Biyokimyasal tetkikler için hastalardan serum örnekleri sabah aç olarak alındı ve aynı gün çalışıldı. Serumda 25-OH D, kolesterol, yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri

ölçüldü. Düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), Friedewald formülü ile hesaplandı.

Bu çalışma ile ilgili yerel komiteden etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamı alındı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilk* testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı *Student's t* veya *Mann-Whitney U* testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare veya Fisher'in Tam Olasılık testi kullanılarak yapıldı. İki'den fazla grup karşılaştırılmalarında *Kruskal-Wallis* testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde *Mann-Whitney U* test kullanıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 204 hastanın yaş ortalaması 47.4±11.3 yıldır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de ve laboratuvar bulguları Tablo-2'de gösterilmektedir.

Tablo-1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.

	Polikliniğe başvuran hastalar (n=204)
Yaş, ortalama±SD, yıl	47.4 ± 11.3
Cinsiyet, n (%)	
kadın	171 (83.8)
erkek	33 (16.2)
Sigara kullanımı, n (%)	
yok	153 (75.0)
var	51 (25.0)
Ağrı, ortalama±SD, (VAS)	7.4 ± 1.8
VKİ, ortalama±SD, kg/m ²	29.9 ± 5.9
Kardiyovasküler hastalık, n (%)	
yok	152 (74.5)
var	52 (24.5)
Lipid düşürücü ilaç kullanımı, n (%)	
yok	190 (93.1)
var	14 (6.9)
Sistolik kan basıncı, ortalama±SD, mmHg	135.3 ± 19.9
Diastolik kan basıncı, ortalama±SD, mmHg	80.9 ± 11.2

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo-2. Hastaların Laboratuvar Bulguları.

	Polikliniğe başvuran hastalar (n=204)
25-OH D vitamin, ortalama±SD, ng/mL	10.6 ± 6.5
Total kolesterol, ortalama±SD, mg/dL	198.4 ± 43.6
LDL, ortalama±SD, mg/dL	116.7 ± 37.9
Trigliserid, ortalama±SD, mg/dL	147.4 ± 91.4
HDL, ortalama±SD, mg/dL	53.5 ± 12.5

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein.

Hastaların ortalama 25-OH D düzeyleri 10.6±6.5 ng/mL idi ve % 92.2'sinde vitamin D eksikliği mevcuttu. Hastalar 25-OH D düzeylerine göre <20ng/mL, 20-30ng/mL ve >30ng/mL olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında

kan basıncı ölçümleri, kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Fakat vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda kolesterol, TG ve LDL düzeyleri yüksekken HDL düzeyi daha düşük olarak bulundu. Grupların ortalama kan basıncı ve lipid düzeyleri Tablo-3'te gösterilmektedir. Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda ilaç kullanımı olmayanlara göre vitamin D düzeyi daha yüksek bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Eşlik eden KVS hastalığı olan hastalarda olmayanlarla karşılaştırıldığında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Sigara kullanımı olan ve olmayanlarla, VKİ>30 olan ve VKİ<30 olan hastalar karşılaştırıldığında D vitamin düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo-3. 25 Hidroksi D Vitamini Düzeyine göre Lipid Profili.

	25-OH D < 20 ng/mL (n=188)	25-OH D, 20-30 ng/mL (n=12)	25-OH D, > 30 ng/mL (n=4)
Total kolesterol, ortalama±SD, mg/dL*	199.1 ± 44.4	191.9 ± 37.3	187.0 ± 20.9
LDL, ortalama±SD, mg/dL*	116.9 ± 38.3	116.0 ± 38.4	111.5 ± 15.6
Trigliserid, ortalama±SD, mg/dL*	148.1 ± 92.5	145.6 ± 89.5	123.3 ± 37.1
HDL, ortalama±SD, mg/dL*	53.3 ± 12.6	55.0 ± 12.6	57.2 ± 6.8

* p>0.05

Tartışma

Çalışmaya alınan hastaların %92.2'sinde ortalama 25-OH D düzeyi 20 ng/mL'in altında bulundu. İdeal D vitamini yeterlilik düzeyi hakkında tam bir fikir birliği olmamasına rağmen serumda ölçülen 25-OH D düzeyinin <20 ng/mL olması, birçok uzman tarafından vitamin D eksikliği olarak kabul edilmektedir (6). Bu çalışmanın sonuçları da, çalıştığımız popülasyonda vitamin D eksikliğinin yaygın bir problem olduğunu göstermektedir ve Türkiye gibi güneşli bir bölgede yaşamak bile yeterli D vitamini düzeyini garanti etmemektedir. Yüksek riskli popülasyonlarda güneşten kaçınma önerilirken bu gerçek dikkate alınmalıdır.

NHANES III çalışmasında 25-OH D düzeyleri ile hipertrigliseridemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve obezite arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, ortalama sistolik kan basıncı, serum 25-OH D vitamin düzeyleri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre daha düşük olarak bulunmuştur (1). Wang ve ark. (7), yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği, bilinen risk faktörleri ötesinde artmış KVS hastalık riski ile ilişkilendirilmiş ve hipertansiyonu olup, 25-OH D vitamin düzeyleri 15 ng/mL'in altında olan bireylerde, KVS hastalık riskinin 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Total kolesterol/HDL oranı da D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda 25-OH D düzeyi ile

total kolesterol (8), LDL(8) ve trigliserid (1,8) arasında negatif ilişki, HDL (9) ile pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Jorde ve ark. (10) tarafından yapılan metaanalizde, 12 kesitsel ve 10 plasebo kontrollü girişimsel çalışma değerlendirmeye alınmış ve tüm kesitsel çalışmalarda serum 25-OH D düzeyi ile HDL arasında pozitif ilişki ve TG ile negatif ilişki bulunmuştur. Öte yandan vitamin D replasmanı yapılan çalışmaların bazılarında olumlu bazılarında ise olumsuz sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızda da diğer araştırmalarla benzer şekilde vitamin D düzeyi düşük olanlarda kolesterol, TG ve LDL düzeyleri yüksekken HDL düzeyi daha düşük olarak bulundu fakat bu fark anlamlı değildi.

Vitamin D ile hipertansiyon insidansı arasındaki ilişki, yapılan çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda incelenmiştir. Forman ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, dört yıllık takip süresinde D vitamini eksikliği (<15 ng/ml) olan katılımcılarda, optimal vitamin D düzeyi olanlara göre hipertansiyon gelişme riski üç ila altı kat daha yüksek bulunmuştur. İngiltere'de yapılan kohort bir çalışmada hipertansiyonda dahil olmak üzere metabolik sendromun bileşenleriyle vitamin D düzeyi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (12). Biz çalışmamızda vitamin D düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Vitamin D'nin KVS hastalıklarına karşı altta yatan hangi mekanizmalarla koruyuculuk gösterdiği tam olarak anlaşılmamakla birlikte çeşitli görüşler öne sürülmüştür.

İlk olarak, deneysel çalışmalar, 1,25-OH vit D'nin, renin gen ekspresyonunu doğrudan baskılaması yoluyla renin-anjiyotensin aksının düzenlenmesinde rol almakta olduğunu göstermektedir (13). İkinci olarak, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde D vitamini reseptörleri bulunmakta ve bu hücrelerde 25-OH D'den 1,25-OH D dönüşümü yapılabilmektedir. Vitamin D'nin damar etkileri geniş kapsamlıdır ve düz kas hücre proliferasyonu, enflamasyon ve tromboz modülasyonunu içerir. Üçüncü olarak, D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizmi tetikler (14). Paratiroid hormonu (PTH) miyosit hipertrofi ve vasküler yeniden şekillenmeyi artıran bir hormondur. Diğer çalışmalar PTH'nin vasküler düz kas hücrelerinden sitokin salınımının uyarılmasında proinflatuvar bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (4,7).

Her ne kadar şu ana kadar yapılan çalışmalarda farkı sonuçlar rapor edilse de, Vitamin D'nin kolesterolün de öncü maddesi olan 7-dehidrokolesterolden yapılmasın-

dan dolayı lipid profili üzerine etkisi ilgi çekici bir konu olmuştur. Genel olarak yapılan çalışmaların ortak sonucu yüksek 25-OH D düzeyleri ile daha iyi bir lipid profili arasında ilişki olduğu yönündedir (15).

Sonuç

Çalışmamızda D vitamininin lipid düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamakla birlikte D vitamini yetersizliğinin yaygınlığı ve lipid profili bozukluğunun zararlı etkileri göz önüne alındığında, KVS hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan kişilerde serum D vitamini düzeyinin taranması, düzeltilmesi ve korunmasının uygun olacağı görüşünderiz. Vitamin D eksikliği ile artmış KVS hastalık riski arasındaki bağlantıyı açıklayacak mekanizmaları anlamak ve vitamin D düzeyinin düzeltilmesinin KVS hastalıkları önlemede etkisini araştırmak için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. 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; 167(11):1159-65.
2. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
3. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Hyppönen E. APOA5 genotype influences the association between 25-hydroxyvitamin D and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 2013;228(1):188-92.
4. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009; 338(1):40-4.
5. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
6. 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(1):18-28.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
8. García-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. Plasma vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007-2009. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E91.
9. 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.
10. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011;50(4):303-12.
11. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5):1063-9.
12. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57(2):298-305.
13. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
14. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013;5(8):3005-21.
15. Cutillas-Marco E, Prosper AF, Grant WB, Morales-Suárez-Varela MM. Vitamin D status and hypercholesterolemia in Spanish general population. *Dermatoendocrinol* 2013;5(3):358-62.