

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM D VİTAMİN DÜZEYİ İLE
LİPİDLERİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR MELETLİ

İZMİR - 2015

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SERUM D VİTAMİN DÜZEYİ İLE
LİPİDLERİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR MELETLİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. TEVFİK DEMİR

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında gösterdiği yakın ilgi ve desteği için tez danışmanım Doç. Dr. Tevfik Demir'e, tez çalışmasında büyük emeği olan Uzm. Dr. Mehmet Çalan'a, asistanlık süreci içerisinde her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen ve kendisinin şahsında eğitimimize katkıda bulunan tüm öğretim üyelerine, tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı personeline, asistanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan gurur duyduğum ve dostluklarını her zaman hissettiğim, değerli uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma ve varlığımın temel sebebi olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iv
1.ÖZET	v
2. ABSTRACT	vi
3. .GİRİŞ VE AMAÇ	1
4.GENEL BİLGİLER	3
5.GEREÇ VE YÖNTEM	20
6.BULGULAR	21
7.TARTIŞMA VE SONUÇ	27
8.KAYNAKLAR	29

KISALTMALAR

(1,25(OH)₂D): 1,25 dihidroksivitamin D

Ca : Kalsiyum

DM : Diabetes Mellitus

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Hs-CRP : High Sensitivity - C reaktif protein

HT : Hipertansiyon

IDL : Ara Dansiteli Lipoprotein

KB : Kan basıncı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

LPa : Lipoprotein a

LPL : Lipoprotein Lipaz

NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

Pi : Fosfor,inorganik

PTH : Parathormon düzeyi

RANK : Reseptor Activator Nucleus Factor -K

SVO : Serebrovasküler Olay

TG:Trigliserit

TK:Total Kolesterol

TNF:_Tümör nekrozu faktörü

UV-β:Ultraviyole β

VDR : Vitamin D reseptörü

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Bireylerin D vitamin düzeyine göre demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	21
Şekil 1. Serum D vitamin düzeyi ile total kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi	23
Şekil 2. Serum D vitamin düzeyi ile LDL kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi	24
Şekil 3. Serum D vitamin düzeyi ile HDL kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi	25
Şekil 4. Serum D vitamin düzeyi ile trigliserid arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi	26

ÖZET

D vitamini eksikliğinde Kardiyovasküler Hastalık (KVH) riski ve buna bağlı mortalitede artış olduğu bilinmektedir. D vitamini birçok hormon ve enzimin sentezini kontrol etmektedir. Araştırmamızda D vitamin düzeyi ile lipidler arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak incelemeyi planladık.

Ocak 2011-Ağustos 2013 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde serum D vitamini ve serum lipidleri bakılan 18 yaşından büyük tüm hastalar incelemeye alındı. Akut/kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olan, transplantasyonlu hastalar, kanser öyküsü olan ya da lipid metabolizmasına etki eden ilaç tedavisi alan hastalar (statinler , fibratlar , retinoik asit , siklosporin...) inceleme dışı tutuldu.

Araştırmaya dahil edilen bireyler serum D vitamin düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı (<20 ng/ml, 20-30 ng/ml ve >30 ng/ml). 3 grup arasındaki laboratuvar ve demografik verilerin karşılaştırılması One-Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı; gruplar arasında anlamlı bir fark saptandığında bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur. Araştırmamızda istatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0 (SPSS 22.0) programı kullanılarak yapılmıştır.

Araştırmamızda serum High Density Lipoprotein (HDL) , Low Density Lipoprotein (LDL) ve Total Kolesterol (TK) düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. TK ve LDL kolesterol düzeyi D vitamin yetmezliği olan grupta daha yüksek saptandı. HDL kolesterol düzeyi ise D vitamin yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. Serum Trigliserid (TG) düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Araştırmamızda serum D vitamin düzeyi ile HDL, LDL ve total kolesterol arasında ilişki saptandı. D vitamin eksikliği olan bireylerde artmış kardiyovasküler olaylara d vitamin eksikliğine eşlik eden lipid parametrelerindeki bozuklukların katkısı olabilir.

ABSTRACT

It's well known that vitamin D deficiency is associated with cardiovascular morbidity and mortality. Vitamin D controls the synthesis of several hormones and enzymes. In this study we aimed to analyse the association of serum vitamin D levels with serum lipid levels retrospectively.

All patients 18 years of age or older whose serum vitamin D and lipid levels are studied in our institution between January 2011 and August 2013 are enrolled. Patients with acute/chronic kidney or liver disease, patients with transplantation, patients with cancer or those who is under treatment with any lipid modifier drug (statins, fibrates, retioic acid, cyclosporine...) are not included.

Patients who are included are then divided into 3 groups based on their serum vitamin D levels (<20 ng/ml, 20-30 ng/ml and >30 ng/ml). One-Way ANOVA test was used to compare the demographic and laboratory findings of groups; when there was a significant difference between groups, Bonferroni post-hoc anaylsis was performed to understand which group was the cause of difference. Pearson's correlation analysis was performed to search the association between serum vitamin D and serum lipid levels. Data are presented as mean±standard deviation. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant. All anaylses are performed by using the Statistical Package for the Social Sciences software version 22.0 (SPSS 22.0).

In our study there was statistically significant difference between groups for their serum HDL, LDL and total cholesterol levels. Total cholesterol and LDL levels were higher in vitamin D insufficiency group. HDL cholesterol was significantly lower in vitamin D insufficiency group. According to serum triglyceride levels there was no statistically significant difference between groups.

In our study, HDL, LDL and total cholesterol levels were associated with serum vitamin D levels. Increased cardiovascular events in patients with vitamin D deficiency may contribute to the disorder of lipid parameters associated with vitamin D deficiency.

GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini steroid yapıda bir hormondur. İnsanlarda D vitamini ciltten ultraviyole β (UV- β) ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir veya süt ve süt ürünleri gibi besinlerden beslenme yolu ile alınır.

D vitamini eksikliği dünyada çok yaygın bir sağlık sorunudur. D vitamini eksikliği prevalansı atmosferin UV- β dalgalarını daha çok filtre etmesi nedeniyle ekvatorдан uzaklaştıkça artmaktadır.

Geleneksel olarak D vitamini eksikliği iskelet sisteminde sorunlara yol açmaktadır. D vitamini eksikliği çocukluk çağında rikets erişkinlerde ile osteomalazi gelişmesine neden olur [1]. Yeni yapılan araştırmalarda D vitamin eksikliğinin insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) , dislipidemi , KVKH ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir[2,3]. Ayrıca D vitamin eksikliğinin metabolik sendrom ile ilişkisinin olduğunu ve olmadığını gösteren araştırmalar vardır[4,5].

Framingham Offspring çalışmasında D vitamini düşüklüğü ile majör kardiovasküler hastalık arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır. KVKH öyküsü olmayan 1739 kişi üzerinde yapılan bu araştırmada bireyler takip edilmiş ve % 53 bireyde majör KVKH saptanmış ve bu grupta D vitamin eksikliği olan bireylerde ise majör KVKH sıklığının % 80 olduğu görülmüştür[6].

D vitamin eksikliği ile dislipidemi arasında ilişki olduğuna dair çok sayıda araştırma yoktur [7]. Yapılan bir araştırmada D vitamin eksikliği olan 151 hastaya 2 ay süreyle D vitamini replasmanı yapılmış ve 2 ayın sonunda hastaların lipid değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır[8]. D vitamini birçok hormon ve enzimin sentezinde etkili olmaktadır. D vitamin eksikliği ile birlikte olan artmış kardiovasküler olaylarda dislipidemisinde rol oynama potansiyeli vardır.

Bizde araştırmamızda serum D vitamin düzeyi ile serum TK, TG, HDL kolesterol ve LDL kolesterol arasındaki ilişkiyi incelemeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

D VİTAMİNİ

Vitaminler ,gıda maddeleri ile beraber veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanır fakat D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi , diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir [9] D vitamini alt grupları siklopentanofenantren halkasından derive olurlar ve steroid hormonlara benzerler[10]. Ancak dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid hormon değildirler[11]. Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirilmekle birlikte çoğunluğu aktif olmayan bileşiklerdir[12]. 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) mineral iyon homeostaz regülasyonunda yer alan major hormondur. Aktif olan molekül 1,25 Dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃)’dir. Etkilerini hücre sitozolündeki reseptörüne bağlandıktan sonra hücre çekirdeğine taşınarak, Ca bağlayan protein messenger RNA’nın yapılmasını sağlayarak göstermektedir[13]. 25 Hidroksivitamin D (25(OH)D) ‘ nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 21 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir[14].

Bir prehormon olan D vitamininin kolekalsiferol ve ergokalsiferol olmak üzere iki ana kaynağı vardır.[13] Serum 25(OH)D düzeyleri hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃’ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25-hidroksillenmiş radikalın oranı diyetle vitamin D₂ ve vitamin D₃’ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D₃ miktarına bağlıdır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir[15].

Kolekalsiferol dünya yüzeyine erişen en kısa dalga boylu (290–310 nm) solar ultraviyole ışınlarının enerjisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen D vitamininin % 90 oranında temel kaynağıdır[13].

Derideki vitamin D üretimi, ultraviyole ışığın deriye penetrasyonunu önemli ölçüde bozan melanin ve yüksek koruma faktörlü güneş yağları ile azalır. D vitamini eksikliği prevelansı atmosferin UV-β dalgalarını daha çok filtre etmesi nedeniyle ekvatorдан uzaklaştıkça artmaktadır. Ayrıca cilt rengi koyu insanların yeterince güneşten d vitamini sentezi yapabilmeleri için daha fazla güneşe maruz kalmaları gerekmektedir [16]. Bu nedenle dünyadaki d vitamini eksikliği prevelansı etnik ve bölgesel farklılıklar göstermektedir[1]. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da güneş yağı kullanımındaki artış ve güneş ışığına olan maruziyetin azalması ,diyetteki vitamin D miktarının fazlalaştırılması gerekliliğine olan

inancı artırmıştır .Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada’da, bu kaynaklar büyük oranda yumurta sarısı ve balık yağlarına ek olarak takviye edilmiş tahıllardan ve süt ürünlerinden sağlanır[17].

Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irridasyonu ile oluşur ve genellikle süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D2 ve D3 benzer yolla metabolize olduklarından her ikisi de D vitamini şeklinde isimlendirilmektedir. Bitkisel kaynaklardan elde edilen D vitamini D2 formunda iken , hayvansal kaynaklılar D3 formundadır .Bu iki formun insanda eşit derecede biyolojik aktivitesi vardır ve vitamin D tarafından eşit derecede aktive edilir . İster ince barsaktan absorbe edilsin , ister deride sentez edilsin , vitamin D dolaşıma katılır ve karaciğerde sentezlenen bir alfa-globulin olan vitamin-D bağlayıcı globulin’e bağlanır. Vitamin D daha sonra karaciğerde sitokrom mitokondri ve mikrozomlarda sitokrom P450 benzeri enzimler ile (CYP2,CYPA4, CYP2R1, CYP27A1) 25-hidroksilasyona uğrar .Bu hidroksilazın aktivitesi sıkı bir şekilde regüle edilmez ve ortaya çıkan metabolit olan 25(OH)D , D vitamininin major dolaşan ve depo edilen formudur .Kandaki 25(OH)D nin yaklaşık %88 i vitamin-D bağlayıcı proteine , %0.03 serbest ve geri kalan ise albumine bağlı olarak dolaşır . 25(OH)D nin yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 haftadır , ancak nefrotik sendrom gibi durumlarda olduğu gibi idrarla kayıplara bağlı vitamin-D bağlayıcı protein seviyesi azaldığında bu süre dramatik olarak düşer .[10] Matür hormon oluşumu için gereken son hidroksilasyon böbrekte oluşur.25(OH)D-1 α -hidroksilaz , proksimal tübül hücrelerinde bulunan sitokrom P450 benzeri mikst fonksiyonlu oksidaz ile sıkı bir şekilde regüle edilir .Parathormon (PTH) bu mikrozomal enzimi stimüle ederken , kalsiyum ve enzimin etkisi ile oluşan ürün (1,25(OH)2D) bunu baskılar.

25(OH)D-1 α -hidroksilaz ayrıca epidermal keratinositlerde bulunur ancak (1,25(OH)2D) nin keratinosit ürününün bu hormonun kandaki seviyesine katkıda bulunmadığı sanılmaktadır. 1 α -hidroksilaz plasentanin trofoblastik tabakasında da bulunur ve sarkoidoz , tüberküloz ve berylliosisde olduğu gibi lenfomalarda da üretilir .Bahsedilen bu son durumlarda , enzim aktivitesi interferon- α ve Tümör nekrozu faktörü (TNF) ile indüklenir ,ancak kalsiyum yada (1,25(OH)2D) ile regüle edilmez ,bu nedenle yüksek (1,25(OH)2D) nedeni ile hiperkalsemi oluşabilir . Sarkoidoz ile ilişkili hiperkalseminin glukokortikoidler , ketakonazol veya klorokin ile tedavisinde serum (1,25(OH)2D) düzeyinin düştüğü görülmektedir[17].

Vitamin D metabolitlerinin inaktivasyonu için major yolak , birçok dokuda bulunan bir enzim olan vitamin-D 24 hidroksilaz ile ilave bir hidroksilasyon aşamasıdır .Böylece vitamin-D 24 hidroksilazın major indükleyicisi olan (1,25(OH)2D) kendi inaktivasyonunu sağlar ve

bu sayede biyolojik etkilerini sınırlandırır. (1,25(OH)₂D) nin polar metabolitleri safraya sekrete edilir ve enteropatik dolaşımla reabsorbe edilir .Terminal ileum hastalıklarında bu dolaşımın bozulması vitamin D metabolitlerinin hızla kaybolmasına neden olur[17].

(1,25(OH)₂D) ETKİSİ

(1,25(OH)₂D) biyolojik etkisini ,nükleer reseptör süperailisinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir .Bu reseptör tiroid hormon reseptörleri , retinoid reseptörler ve peroksizom proliferatör –aktive reseptörlerin de dahil olduğu bir alt aileye aittir. Bu alt ailenin diğer üyelerinin aksine ,sadece bir VDR izoformu izole edilmiştir .VDR , retinoid X reseptörü ile birlikte bir heterodimer olarak hedef DNA sekansına bağlanır ve hedef gen ekspresyonunun indüksiyonu ile sonuçlanan koaktivatörler serisini harekete geçirir. VDR hedef gen ekspresyonuna neden olduğunda , ya aktive edici transkripsiyon faktörlerinin etkisini engeller yada transkripsiyonal olarak baskılanmasına neden olan VDR kompleksi için yeni proteinleri toplar.

VDR nin 1,25(OH)₂D için afinitesi ,diğer vitamin D metabolitleri için olan afiniteden yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır .Fizyolojik koşullar altında , diğer metabolitler reseptör bağımlı etkiyi stimüle etmez . Bununla birlikte, vitamin D toksisitesinde 25(OH)D seviyesi belirgin olarak yükselerek VDR ile doğrudan etkileşir ya da serum vitamin-D bağlayıcı proteinden (1,25(OH)D) yi uzaklaştırır , sonuçta aktif hormon biyoyararlılığında artış olur. VDR birçok hücre ve dokuda bulunur. (1,25(OH)₂D) nin moleküler etkisi , en çok mineral iyon homeostazında yer alan dokularda çalışılmıştır .Bu hormon ince barsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli bir rol oynadığına inanılan calbindin 9K'nın major indükleyicisidir . İntestinal epitelde eksprese edilen iki major kalsiyum taşıyıcısı (ECaC ve ICaC) de vitamin D'ye duyarlıdır.

(1,25(OH)₂D) ince barsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu indükleyerek intestinal kalsiyum absorpsiyonunun etkinliğini artırır.

VDR osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Hedef genler (1,25(OH)₂D) ve tip 1 kollajen (1,25(OH)₂D tarafından transkripsiyonel olarak baskılanır) tarafından regüle edilen kemik matriks proteinleri , osteokalsin ve osteopontindir. 1,25(OH)₂D ve PTH, osteoklast farklılaşmasını ve osteoklast aktivitesini artıran Reseptör Activator Nucleus Factor-K (RANK) ligandın ekspresyonunu indükler.

Paratiroid bezde , VDR paratiroid hücreler üzerinde antiproliferatif etki gösterir ve PTH geninin transkripsiyonunu baskılar . 1,25(OH)₂ D nin paratiroid bez üzerindeki bu etkileri renal yetersizlik ile ilişkili hiperparatiroidinin önlenmesi ve tedavisine yönelik güncel tedavilerin mantığını oluşturur.

VDR ayrıca mineral iyon homeostazında bir rolü olmayan doku ve organlarda da eksprese edilebilir .Bu konu ile ilgili dikkate değer bir husus , 1,25(OH)₂ D nin keratinositler , meme kanser hücreleri ve prostat kanser hücreleri gibi bazı hücre tipleri üzerinde antiproliferatif etkileri olduğunun gözlenmesidir . Mutant VDR'leri olan insan ve sıçanlarda alopesi görülür , ancak alopesinin vitamin D eksikliğinin bir özelliği olmaması reseptörün hormondan bağımsız etkileri olduğunu düşündürmektedir.

VİTAMİN D'NİN KALSİYUM METABOLİZMASI DIŞI FONKSİYONLARI

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütölmekte iken, son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görölmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, çeşitli kanserler, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir[18,19,20].

VİTAMİN D VE KANSER

1980'lerin sonu ve 1990'ların başında ABD ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir[18]. Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur, kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkisinin hücresel siklusun düzenlenmesi, ayrımlaşmanın stimölasyonu, , anjiogenezisin inhibisyonu , büyüme stimölasyonunun bozulması, malign hücrelerin artmış apoptozisi olduğu düşünölmektedir[21]. Hayvan modelleri ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar vitamin D'nin kanserin önlenmesi ve sağkalımda faydalı olduğunu desteklemektedir[22]. Günlük 1100 IU vitamin D3 ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal

kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin % 60 olarak azaltılabileceği bildirilmiştir[23].

VİTAMİN D VE DİYABET

DM; insülin hormonunun mutlak yokluğu ya da görece olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır [24]. DM, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u DM hastasıdır[25]. Populasyonlardaki büyüme, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır [26]. 2000'li yıllarda tahmini 171 milyon olan diyabetli kişi sayısının 2030'larda 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [24]. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini Tip 2 diyabet, %5-10'unu Tip 1 diyabet ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır [25].

ABD'de NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988–1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur [26]. Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7.8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir.

Obezite, fiziksel aktivite azlığı,hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Genellikle kuvvetli bir genetik yatkınlık vardır, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır [27].

D vitamini düşüklüğünün glukoz intoleransı için risk faktörü olduğu uzun süredir öne sürülmektedir. Tip 2 diyabetlilerde 25(OH)D 3 düzeyi diyabetik olmayanlara göre daha düşüktür. Tip 2 diyabetli kadınlarda D vitamini eksikliği daha sıktır. Diyabet riski taşıyanlarda D vitamini eksikliği bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir. Vitamin D insülin duyarlılığını veya pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM patogenezinde rol oynayabilir. D vitamini eksikliği, metabolik sendrom ve Tip 2 DM için risk faktörüdür [28]. Diyetle D vitamini desteği bozulmuş insülin salınımını düzeltmiştir . D vitamini beta hücrelerinde insülin salınım kapasitesini arttırması yanında proinsülinin insüline dönüşümünü de arttırır. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye çıkması ile insülin duyarlılığında %60'a kadar artış olmaktadır. İnsülin direncinde bu azalma pankreas beta hücreleri üzerindeki yükü azaltarak bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilir [28].

D vitamini reseptörleri (VDR), özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır[29]. VDR'lerin güçlü immünmodülatör etkileri vardır. Epidemiyolojik veriler uzun zamandır, yaşamın erken döneminde vitamin D'ye maruziyetle tip 1 DM gelişimi arasında bir bağlantı bildirmektedir. İnfantlarda artmış vitamin D alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Son dönemlerde vitamin D, tip 2 DM gelişimine katkısı olduğu bilinen pankreatik β hücre fonksiyon defektleri , insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. İlişki bildirilen çalışmaların çoğu gözlemseldir. Bir metaanaliz düşük vitamin D seviyeleri, kalsiyum veya süt alımı ile tip 2 DM veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki göstermiştir[22].

VİTAMİN D VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

VDR ler vasküler düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır ve KVH üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve KVH varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir.[22] D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda, daha az KVH'lara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir[30].

VİTAMİN D VE TRANSPLANTASYON

D vitamini analogları doku transplantasyonu sonrasında kullanıldığında dokunun vücut tarafından reddini engellemeye yardımcı olduğu, enfeksiyonlara olan yatkınlığı azalttığı ve vücut direncini artırdığı gözlenmiş, bu vitaminin ileride tedavi aracı olarak kullanılabileceği düşünülmüştür[30].

VİTAMİN D VE PSÖRIAZİS

D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur[15].

VİTAMİN D VE DEPRESYON, KOGNİTİF DURUM

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir[31]. Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR lerinin varlığı ve vitamin D nin antioksidatif etkisidir. Alzheimer hastası 225 kişideki bir çalışmada vitamin D seviyeleri ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur[22].

VİTAMİN D VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Vitamin D eksikliği otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynamakta, ortaya çıkma sıklıklarını artırmaktadır. Multiple Skleroz , Sjögren sendromu, romatoid artrit , sistemik lupus eritematozus , tiroidit ve inflamatuvar barsak hastalıklarının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir[32,33,34].

VİTAMİN D VE İMMÜN SİSTEM

D vitamininin aktif metaboliti olan 1-25 dihidroksi vitamin-D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]'nin, bağışıklık sistemini düzenleyici fonksiyonları da vardır. Periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR'lerinin tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur[35]. Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği gösterilmiştir[36]. T helper hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve iki subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2). Th1 hücreler bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama , interlökin-2 ve tümör nekroze edici faktör-alfa sekrete ederler. Th2 hücreleri ise antikör aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 ve interlökin-5 sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir. Th1 ve Th2 hücreler $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamininin direkt hedefleridir.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$, monositleri aktive eder, hücre aracılı bağışıklığı regüle eder, lenfosit proliferasyonu ile immünglobulin üretimi ve sitokin sentezini baskılar. Vitamin D immünmodülatör rolünü antijen sunan hücreler ve T hücreleri tarafından ifade edilen vitamin D reseptörü aracılığıyla yapmaktadır. VDR'lerin immün hücrelerin neredeyse tamamında olduğu birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Vitamin D'nin immün hücre fonksiyonlarını

etkilediği in vitro ortamlarda gösterilmiştir. Vitamin D myeloid serinin diferansiasyonunda rol oynar. Birçok yayın immatür monositlerin, olgun makrofajlara dönüşmesini Vitamin D'nin sağladığını göstermektedir[37]. Vitamin D eksikliğinde immün sistem etkilenmektedir. Vitamin D yetersizliğinin hücreseel seviyede etkisi makrofaj hücreleri üzerinde görülmekte, makrofajlar fonksiyonlarını yerine getirememektedirler. Dolayısı ile kemotaksis, fagositoz, proinflatuvar sitokin üretimi yapılamamaktadır[32].

VİTAMİN D VE LİPİD METABOLİZMASI

D vitamini eksikliğinin lipid profili üzerindeki etkisi ile KVH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak serum D vitamini ve lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapıldığı söylenemez.

Bir çalışmada (üçüncü National Health And Examination Survey (NHANES III) Ford ve arkadaşları hipertrigliseridemili hastalarda 25 (OH) D ve TG düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulmuştur. Bununla birlikte, bu ilişki, sağlıklı bireylerde HDL kolesterol açısından gözlenmemiştir[38].

Renmark ve arkadaşları ise 82 sağlıklı post-menopozal kadın üzerine bir yıl boyunca günlük 40 mg simvastatin veya plasebo tedavisi uygulanan ,başlangıçta ve 26 hafta sonunda D vitamini, TG ve LDL seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, simvastatin kullanımının D vitamini üzerine hiçbir etkisi olmamış ancak TG ve LDL serum seviyelerini azaltmıştır. Elde edilen bu sonuçlar serum TG ve 25 (OH) D düzeylerinin birbiriyle ters ilişkili olduğunu düşündürmektedir[39].Buna karşılık Chiu ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla , sağlıklı kişilerde serum 25 (OH) D düzeyleri ve TG veya HDL kolesterol arasında hiçbir ilişki olmadığını göstermiştir[28].

Serum 25 (OH) D düzeyleri ve lipid arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar hakkında yayınlanmış sadece bir meta-analiz vardır . Jorde ve arkadaşları tarafından yapılan bu analizde, 22 kesitsel ve 10 plasebo kontrollü çalışma yer almış ve tüm kesitsel çalışmalarda, 25 (OH) D serum düzeyleri ve HDL kolesterol düzeyleri arasında doğrudan ilişki olduğu tespit edilmiştir . Buna ek olarak, tüm çalışmalar 25 (OH) D ve TG serum düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda D vitamini desteği sonrası 25(O)HD nin serum TG düzeyine etkileri üzerine genel bir fikir birliği yoktur .Bazı çalışmalarda pozitif bir ilişki gösterilmişken diğer çalışmalar bunun tersini göstermiştir[40].Vitamin D ve lipid profili ilişkisini inceleyen tüm çalışmalarda hiperlipidemi bir dahil edilme kriteri olarak kabul edilmiştir ve bu çalışmaların hiçbiri bu ilişkiyi değerlendirebilecek güce sahip değildir.

Sadece bir çalışmada vitamin D verilen hastalarda plasebo alan gruba göre LDL değerlerinde %8 (0.28 mmol/L) lik bir artış ve TG değerlerinde %16'lık (0.22 mmol/L) bir düşme gibi anlamlı bir etki görülmüştür[41]. Vitamin D nin lipid profili üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri olduğu öne sürülmüştür ve serum TG düzeylerini adipozitte lipoprotein lipaz aktivitesini artıran düzenleyici etkisiyle yapabileceği düşünülmektedir[42].

Bugüne kadar kalsiyumun lipidler üzerindeki etkisini açıklamak için bağırsakta çözilemeyen kalsiyum-yağ komplekslerinin oluşumu ile yağ asidi emilimini azaltıcı bir rol de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Yağ emiliminde azalma (özellikle doymuş yağ asitleri) sonucu total ve LDL kolesterol seviyelerinde de azalma beklenmektedir[43]. Ayrıca kalsiyumun kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü , safra asitleriyle bağlanma yeteneğine bağlı olarak artırabileceği düşünülmektedir[44]. Ancak lipid absorpsiyonunda enterik kalsiyum etkisi çok sınırlıdır ve lipid profilleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir[45]. Öte yandan, in vitro çalışmalar, PTH'un (sitosolik kalsiyum seviyesini artırarak) lipolizi azalttığını [46] ve yağ asidi sentezini artırdığını göstermişlerdir[47]. Garry John ve arkadaşları diyabet veya başka kronik hastalık öyküsü olmayan 170 Bangladeşli yetişkin (69 erkek ve 101 kadın) üzerinde bir çalışma yapmış,verileri serum 25(OH) D düzeyinin apolipoprotein A1 için bağımsız prediktör olduğunu göstermiştir._Bununla birlikte 25 (OH) D düzeyi ile TG veya HDL kolesterol arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir[48]. Apolipoprotein A1 dokulardan kolesterolü toplayıp karaciğere taşıyan HDL kolesterolün bir parçasıdır.

Güneş ışığı maruziyeti ve D vitamininden zengin gıda maddeleri (karaciğer, yağlı balıklar, süt ürünleri ve yumurta sarısı) insanlarda D vitamininin ana kaynaklarıdır.[20] Güneş ışığı ve ultraviyole bileşiklere maruz kalma ile D vitamini sentezi günlük D vitamini gereksiniminin 80-100% ünü karşılayabilir [49] diyetle alınan d vitamini diğer lipidlerle birlikte şilomikronların içinde birleşir ve lenfatik sistem tarafından absorbe edilir.

İran'da 108 tip 2 dm hastası üzerine yapılan bir çalışmada serum 25 (OH) D düzeyleri ile total ve LDL kolesterol arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif bir ilişki gösterilmiştir[50].

Bunun sebebi olarak bölgede tıpkı diğer Ortadoğu ülkeleri gibi yetersiz alım ve sınırlı güneş ışığı maruziyeti nedeniyle (kültürel nedenlerden dolayı) vitamin D eksikliği sıklığının fazla olması [51] ve vitamin D nin ana kaynağı olan hayvansal gıdaların vitamin D'nin yanında diğer lipidleri de ihtiva etmesi olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada vitamin D eksikliğinin serum apolipoprotein düzeyleriyle ilişkili olduğu fakat serum lipid düzeyleriyle bağlantısı olmadığı gösterilmiştir[50].

Ponda ve arkadaşları ise vitamin d replasmanının lipid profili üzerine etkisini görmek için randomize , çift-kör , plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır .Bu çalışmada 8 haftadan uzun süre etkili vitamin d replasmanına rağmen standart ve NMR ile ölçülen lipid değerlerinde bir iyileşme sağlanamamıştır. Serum PTH da düşme ve serum kalsiyum değerlerinde yükselme görüldüğü için vitamin d replasmanı alan grupta end-organ etkilerinin olduğu gösterilmiş fakat bu fizyolojik etkilerin yanında LDL kolesterol seviyelerinde de anlamlı bir artış bulunmuştur. Bu yüzden D vitaminine karşı güçlü fizyolojik cevabı olan bireylerde yüksek doz vitamin replasmanının kardiyovasküler risk üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmüştür. Aynı şekilde kesitsel çalışmalarda tespit edilen yüksek d vitamini değerlerine eşlik eden sağlıklı lipid profili kısa dönem vitamin d replasmanı sonrası sağlanamamıştır[52].

Vitamin D eksikliği toplum geneline nazaran kardiyovasküler hasta grubunda daha sık görülür ve düşük d vitamini düzeylerinin kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir [53], ancak d vitamini replasmanının kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştıran yeterli miktarda prospektif çalışma yapılmamış ve yapılan bazı çalışmalar kardiyovasküler markerlar üzerine vitamin d replasmanının etkisini gösterme konusunda sonuçsuz kalmıştır[54].

Bir genel laboratuvarın veri havuzundan yapılan kesitsel çalışmada vitamin d düzeyi >30 ng/ml olanların < 20 ng/ml olanlara göre daha iyi bir lipid profili olduğu tespit edilmiş fakat aynı popülasyondaki hastalarda kısa süreli d vitamini replasmanının herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Çok çalışmada öncekilere göre daha yüksek doz vitamin d replasmanı yapılmasına rağmen hala tam olarak vitamin d eksikliğinin hedeflendiği söylenemez[55].

Vitamin D eksikliği klinik olarak mineral metabolizması biomarkerları ile korele (PTH yükselmesi gibi) düşük 25(OH)D serum seviyeleri olarak tanımlanır . Ancak vitamin d ye end-organ yanıtında önemli farklılıklar vardır ve normal vitamin d seviyeleri üzerine ciddi tartışmalar yapılmaktadır[56,57]. Bu çalışmada vitamin D replasmanının biyolojik etkileri yani serum ca artışı ve PTH da düşme yanında LDL kolesterol ve LDL partikül sayısında artış tespit edilmiş ve Vitamin D replasmanı sonrası kalsiyum seviyesinde artış olanların medyan üst uçtakilerde alt uçtakilerle karşılaştırıldığında LDL seviyesinde 15,4 mg/dl'lik bir artış görülmüştür. Plasebo grubunda benzer bir subgrup analizinde hiçbir ilişki gösterilememiştir.Bu çalışma vitamin D replasmanının lipidler üzerine etkisini göstermekte başarısız olmuş hatta LDL düzeyindeki değişiklikler beklenenin tersi yönünde bulunmuştur[58]. Niteliksel olarak vitamin D verilen grupta plasebo verilen gruba göre daha

yüksek LDL düzeyleri (4 haftalık tedavi sonrası %52-%36 , 8 haftalık tedavi sonrası %55-%37) tespit edilmiştir.

Bu çalışmadan da anlaşılabacağı üzere D vitamini replasmanı için optimal zaman aralığı henüz net değildir ve uzun dönem replasmanın lipid profili üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir . Ponda ve arkadaşları sonuç olarak kardiovasküler hastalık risk grubunda olanlarda vitamin d replasmanı konusunda daha dikkatli olunması ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiğini belirtmektedir[53].

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Güneş ışığı maruziyeti ve deri kanseri gelişimi arasındaki ilişkiye bağlı endişeler , diyetle vitamin D kaynaklarının artırılması gerektiği inancına yol açmıştır.Vitamin D eksikliği prevalansı değişiklik göstermekle birlikte , NHANES III sonuçlarına göre tüm ABD’de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmüştür. Vitamin D eksikliğinin klinik tablosu deride vitamin üretimindeki yetersizlik , diyetle yetersizlik , vitamin D’nin kaybının artması , bozulmuş vitamin D aktivasyonu yada 1,25(OH)₂ D’nin biyolojik etkisindeki dirençten kaynaklanabilir.Yaşlı ve evde bakım yapılan hastalar özellikle D vitamini eksikliği açısından risk altındadır , çünkü hem deride vitamin D sentezi hem de ince barsaktan vitamin D emilimi yaşlanma ile birlikte azalır[59].

D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler. D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80’e çıkar[60].

Diyetteki yağların intestinal malabsorpsiyonunda vitamin D eksikliğine yol açabilir. Bu durum vitamin D’nin enteropatik dolaşımının bozulduğu terminal ileum hastalığında daha da fazladır .İncebarsak , hepatobilier ağ ve pankreas hastalıklarıyla birlikte görülen gastrointestinal malabsorpsiyon , d vitamini emilmesinin azalmasına ve/veya enterohepatik dolaşım anormalliğine bağlı olarak , 25 hidroksivitamin D stoklarının içten kaynaklanan bir biçimde boşalmasına neden olur. Genelde D vitaminin’in malabsorpsiyonu,yağ emulsifikasyonu ve absorpsiyonu kolaylaştıran şilomikronu bozan steatorenin sonucunda gerçekleşir. Bu gibi anormallikler genellikle rikets ve osteomalazi ile birlikte görülür. Bununla birlikte etkilenmiş hastaların çoğu semptomatik değildir ve bunların birçoğu yetersiz kemik mineralizasyonundan çok sadece azalmış kemik hacmi belirtisi gösterirler.

Bağırsaklarla ilgili bypass ameliyatı ve yetişkinlerde görülen çölyak hastalığı ,D vitamini malabsorbsiyonunun gerçekleştiği ve osteomalazi şüphesinin çok yüksek olduğu hastalıkların en yaygın örnekleridir. Buna karşılık, kolestatik karaciğer hastalığı, ekstrahepatik safra kesesi obstruksiyonu ve bölgesel barsak iltihabı gibi ince barsağın distal bölümünde hastalığı olan hastalarda, sadece zayıf D vitamini absorbsiyonuna bağlı olarak değil aynı zamanda enterohepatik dolaşımın bozulmasından kaynaklı olarak da kemik hastalığı gelişebilir[59].

Gastrointestinal asidite kaybı yada proksimal ince barsağın fonksiyon kaybı D vitamini malabsorbsiyonuna neden olmaktadır. Absorbe edecek yeterli alanın bulunmaması yada intestinal mukozal hücrelerin D vitaminine yada metabolitlerine yanıt verecek şekilde çalışmaması da D vitamini malabsorbsiyonuna yol açmaktadır. Ek olarak bariatrik cerrahiden sonra ortaya çıkan malabsorbsiyon vitamin D eksikliğine neden olabilir ve tedavi edilmeyen hastaların %60'ına varan kısmında kalsiyum metabolizması anormalliği görülebilir. Diğer yandan etkilenen hastaların önemli bir bölümünde ise osteomalazi gelişir. Dvitamini karaciğerde 25-hidroksivitamin D biçimine hidroksilat olduğu için, şiddetli parankimal yada obstruktif karaciğer hastalığı olanlarda bu metabolitin üretimi azalmış olabilir. Bununla birlikte bu hastalar çok nadir olarak osteomalazinin biyokimyasal yada histolojik belirtilerini taşırlar.25-hidroksivitamin D nin açık düşüşü genellikle beslenme eksikliği yada enterohepatik dolaşımın bozulmasıyla bir arada gerçekleşir[59].

25-hidroksivitamin D'nin azalmış dolaşım seviyeleri fenitoin yada fenobarbital gibi ilaçlarla tedavi gören hastalarda da görülebilir. D vitamini metabolizmasında görülen bu eksiklik 25-hidroksivitamin D'yi aktif olmayan metabolitlere metabolize eden hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonuna bağlı olarak gerçekleşir. Çalışmalar bu tip ilaçların orfan nükleer reseptör olan pregnan X reseptörünü aktive ettiğini ve böylece CYP24 promotor transaktivasyonu,CYP24 ekspresyonunda artış ve 25-hidroksivitamin D 24-hirdoksilaz aktivitesinde artış olduğunu göstermektedir. Bu tip enzim aktivitesi artışlarının serum 25-hidroksivitamin D düzeylerini düşürmesi beklenir. Bu anormalliğe ve/veya bu ilaçların intestinal kalsiyum absorbsiyonu ve kemikteki kalsiyum mobilizasyonunu yönlendiren PTH üzerindeki doğrudan önleyici etkilerine bağlı olarak ,tedavi görmüş kişiler sıklıkla iyonize olmuş kalsiyum seviyesinde bir düşüş gösterirler. Bu multiple etkiler kendini hafif osteomalazi veya hiperparatiroid kemik hastalığı şeklinde gösteren bir kemik hastalığına neden olur.

Bozulmuş 1alfa–hidroksilasyon , ağır renal disfonksiyonu olan kişilerde sıktır ve kreatinin klirensi <0.5 mL/s (30 mL/dk) olan hastalarda tedavi düşünülmelidir.

Renal 1alfa–hidroksilazdaki mutasyonlar , genetik bir hastalık olan psödo-vitamin D eksikliği riketsinin nedenidir. Bu otozomal resesif hastalık hayatın ilk yılı içerisinde kendini gösterir . Etkilenmiş çocuklarda büyüme geriliği, rikets ve hipokalsemik nöbetler görülür. Normal 25(OH)D seviyesi ve yüksek PTH seviyesine rağmen , serum 1,25(OH)₂ D seviyesi düşüktür. Bu hastalığın tedavisinde 1alfa–hidroksilasyon gerektirmeyen vitamin D metabolitleri kullanılır ve yaşam boyu sürdürülmelidir. İkinci bir otozomal resesif hastalık olan hereditör vitamin D-dirençli rikets ,VDR mutasyonları nedeniyle oluşur. Etkilenen çocuklar benzer şekilde hayatın ilk yılı içerisinde prezente olur, ancak sıklıkla alopesinin eşlik etmesi postnatal saç yenilenmesinde VDR'nin fonksiyonel bir role sahip olduğunu göstermektedir.Bu bireylerde serum 1,25(OH)₂ D seviyeleri dramatik olarak yüksektir. Bu yüksekliğin iki nedeni vardır: (1) Sekonder hiperparatiroidiye bağlı 1alfa –hidroksilaz aktivitesinde artış ve (2) inaktivasyonda bozulma (çünkü 1,25(OH)₂ D ile 24-hidroksilazın indüksiyonu için sağlam bir VDR gerekir.)Reseptör mutasyonları hormon direnci ile sonuçlandığından , intestinal mineral absorpsiyonundaki defekti atlamak için günlük kalsiyum ve fosfor infüzyonları gerekebilir[59].

LİPOPROTEİNLER

Organizmanın temel enerji kaynağı olan lipidler polar olmayan çözücüler tarafından dokulardan ekstrakte edilebilen, suda çözünmeyen (hidrofobik) organik moleküllerin heterojen bir grubudur[60]. Lipidler polar veya non - polar olarak iki gruba ayrılır. Polar lipidler suda çözünbilme özelliği gösterirler. Bunlar kolesterol ve yağ asitleridir. Nonpolar lipidler ise trigliseridler ve kolesterol esterleridir.Non - polar lipidler hidrofobiktir. Plazmada taşınmaları lipoprotein olarak bilinen özel yapılar sayesinde. Lipoprotein merkezinde trigliserid ve kolesterol esterleri vardır.Burası hidrofobik çekirdek kısmıdır. Yüzeyinde ise serbest kolesterol ve fosfolipidler ile apolipoproteinler bulunur. Bu tabaka ise polar - hidrofildir.

Başlıca lipoproteinler;

- 1 - Şilomikronlar,
- 2 - Çok düşük dansiteli lipoproteinler(VLDL),
- 3 - Ara dansiteli lipoproteinler(IDL),
- 4 - Düşük dansiteli lipoproteinler(LDL),
- 5 - Yüksek dansiteli lipoproteinler(HDL),

6 - Lipoprotein a(Lpa).

Lipoprotein partikülü yapısındaki proteinlere apoproteinler denir. Bunlar polar olmayan lipidlerin çözünmesine yardım ederler, lipoprotein metabolizmasındaki önemli enzimlerin aktivasyonuna katılır, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak lipidlerin uptake ve parçalanma hızlarını ayarlarlar[61].

Son yıllarda yapılan çalışmalar artmış lipid peroksidasyonunun ve serbest radikallerin birçok hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü, ateroskleroz gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, DM , metabolik sendrom, kanser ve birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir [64,65].

KVH'lar endüstrilemiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Dünya çapındaki tüm ölümlerin %30 u'nun kardiyovasküler nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Gelişen dünyadaki yaşam şekli değişikliklerine bağlı olarak KVH insidansı arttığından bu rakamın daha da yükseleceği düşünülmektedir[63]. Hiperlipidemi, koroner arter hastalıklarının düzeltilebilir önemli bir risk faktörüdür. (TK) veya LDL kolesterol seviyesiyle koroner arter hastalığı atak riski arasında güçlü, bir ilişki vardır. Bu ilişki kadınlar ve erkekler ile tüm yaş grupları arasında açıkça gösterilmiştir. ABD'deki erişkinlerin yarısından fazlasında (105 milyon) TK seviyeleri 200 mg/dL'den fazla olup, bunların 37 milyonunda değerler 240 mg/dL'nin de üzerindedir. Genel olarak LDL de %1'lik artış koroner arter hastalığı riskini yaklaşık olarak %2-%3 artırmaktadır [65,66].

Lipoproteinler kanda kolesterol ve TG lerin taşınması için gerekli olan büyük moleküler yapılardır. Lipoproteinler, TG ve kolesterol esterlerinden oluşan lipid çekirdeklerini ve bunu saran apolipoprotein olarak bilinen özelleşmiş proteinler olan fosfolipidleri içerir.Lipoprotein ailesi, şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL),orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) olarak bilinen beş ana moleküllerden oluşmaktadır [67,69,70].

Apolipoproteinler lipidlerin yapısı ve enzimatik işlevleri için gerekli olan molekülüdür. Apolipoprotein A1 HDL nin temel bileşenidir ve apolipoprotein B geri kalan HDL Kolesterol olmayan lipoproteinler için esas lipoproteindir[63,70].

Hiperlipidemi, plazma lipoproteinlerinin konsantrasyon artışına bağlıdır. Artmış yapım veya dolaşıma salınım ya da azalmış klerens veya dolaşımdan uzaklaştırılma nedeniyle bir veya daha fazla lipoprotein sınıfı kanda birikebilir. Metabolik olaylardaki bu değişiklikler sıklıkla lipoprotein metabolizması ile ilgili proteinlerdeki apolipoproteinler, reseptörler, enzimler veya kofaktörlerdeki değişikliklere bağlıdır. Genetik farklılıklara bağlı olarak ortaya çıkan bu tür değişiklikler, lipid metabolizmasının primer bozuklukları olarak sınıflandırılır.

DM veya hipotiroidizm gibi lipoprotein metabolizmasını değiştiren diğer olaylar plazma lipoprotein konsantrasyonlarını arttıırırlar, bu gibi durumlara ise ikincil bozukluklar denir[61].

Hiperlipidemiler, aterosklerozun gelişiminde önemli rol oynar. Yüksek kolesterolli diyetle beslenen kişilerde aterosklerotik olaylar hızlanır. Aterosklerozun sıklığının total kolesterolün 150 mg/dL'den yüksek olduğu düzeylerde arttığı gösterilmiştir. Yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz gelişimi açısından önemli risk faktörü olup, özellikle düşük HDL kolesterol düzeyi ateroskleroz gelişimi açısından oldukça önemlidir [70].

ŞİLOMİKRONLAR

En büyük lipoproteinlerdir. Başlıca egzojen trigliseridlerden daha az miktarda fosfolipid, serbest kolesterol, kolesterol esterleri ve proteinden oluşurlar. Diyet trigliseridleri incebarsakta absorbe edilip şilomikronlar halinde sistemik dolaşıma katılır. % 1 - 2 si proteindir. Proteinlerin % 5 - 20 si Apo B48, diğerleri Apo A ve C dir.

Lenf şilomikronları plazmaya geçtikten sonra Apo A'larını kaybederken, HDL'den Apo C ve E'leri alır. Şilomikron trigliseridleri lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidrolize edilir.

LPL adipoz doku, iskelet kası, endotel hücreleri, m eme glandı ve akciğerde bulunur . Hidroliz sonucu oluşan yağ asitleri hidrolizin olduğ, miyokard u doku tarafından alınır.

Adipozite alınan yağ asidi trigliseridler halinde depolanır. LPL ile hidroliz sonucu oluşan şilomikron artık ürünlerinin trigliserid muhtevası azalırken kolesterol içeriği artar ve partikülün çapı küçülür. Bu artık ürünler plazmadan Apo E taşıyan hepatik reseptörlerce temizlenir. Şilomikrondaki trigliserid hidrolizi sırasında yüzeydeki fosfolipid ve Apo C dolaşımdaki HDL havuzuna katılır.

VLDL

Şilomikronlardan daha küçüktür. Açlık plazmasındaki endojen trigiseridlerden zengin lipoproteinlerdir. Karaciğerde sentezlenir. % 52 trigliserid, % 18 fosfolipid, % 22 kolesterol, % 8 protein içerir. Proteinleri Apo C, E ve B100'dür. Karaciğerde VLDL üretimi şilomikron trigliseridinden gelen serbest yağ asitlerinden veya hepatik yağ asiti sentezinden olur. Hepatositte integral protein Apo B100 ile birleşir. Plazmaya giren VLDL, HDL'den Apo

C'leri alır. Diyetle aşırı karbonhidrat alımına bağlı olarak endojen yağ asitlerinin hepatik sentez hızı ve karaciğere yağ asidi akışının arttığı durumlarda VLDL sentezinde artış olur[61].

Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbetalipoproteinemi) ,dikkatleri aterojen lipoproteinler olarak şilomikron kalıntıları ve VLDL kalıntılarının rolü üzerine çekmiştir. Lipoprotein metabolizmasının bu genetik bozukluğu, şilomikronların ve VLDL'nin kolesterol yönünden zengin kalıntılarının plazmada birikmesinin neden olduğu düşünülmektedir[65,66].

Tip III hiperlipoproteinemi görülen hastalarda genellikle trigliserid ve kolesterol düzeyleri birbirlerine çok yakındır (300-400 mg/dl).Koroner ve periferik arterleri ilgilendiren hızlanmış ateroskleroz tip III hiperlipoproteinemisi olan hastalarda meydana gelmektedir[65,66,67].

Kolesterol yönünden zengin olan lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alımı yoluyla aterojenitenin gerçekleştiği gösterilmektedir. Şilomikron ve VLDL kalıntılarının, arter duvarının makrofajları da dahil olmak üzere, makrofajlara büyük miktarlarda kolesterol götürdükleri açıkça gösterilmiştir. Makrofajlar, LDL-K reseptörleri aracılığıyla şilomikron ve VLDL kalıntılarını alarak yoğun “kolesterol ester” birikimine ve “köpük

hücre” oluşumuna neden olurlar. Diğer yandan, normal LDL-Kdahil olmak üzere, doğal olarak meydana gelen kolesterol yönünden zengin diğer lipoproteinler bu birikime (LDL kolesterol modifiye olmadığı sürece) yol açmazlar. Arter duvarındaki köpük hücrelerinin, kalıntı lipoproteinleri tutma yeteneğini kazandığı da görülmektedir[66,67,68,69].

IDL

Trigliseridlerin hidrolizi sonucu oluşan yağ asitleri periferde kullanılırken, VLDL - artık ürünleri oluşur. Bunlara IDL de denir. Küçük VLDL partikülleri IDL yolu ile LDL ye dönüşürken, büyük VLDL partikülleri IDL şeklinde plazmadan temizlenir. Apoproteinleri Apo B100 ve E' dir. IDL ya Apo B, E reseptörleri ile karaciğerde temizlenir ya da LDL ye dönüşür.

LDL

Total lipoproteinlerin % 50'sini oluşturur. % 80'i lipid, % 20'si proteindir. Lipid içeriğinin % 50'si ise kolesteroldür. Plazmadaki major kolesterol taşıyıcısı lipoproteindir. Başlıca apoproteini Apo B100'dür. VLDL katabolizması sonucu oluşur[61].

Doymuş yağ ve kolesterol alınması sonrası oluşan kalıntı birikimi LDL reseptörlerinin sayısında azalmaya (down regülasyon) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Aşırı düzeyde doymuş yağ ve kolesterol ile beslenme karaciğerdeki LDL reseptörlerinin sayısını azaltırken, kalıntı (apo-E) reseptörlerinin veya LDL-K reseptörü-ilişkili proteinin üretimini azaltmayabilir. LDL reseptörleri sayısındaki azalma ile ilişkili olarak, diyet içindeki yağ ve kolesterolün başlattığı

aşırı lipoprotein üretimi, lipoprotein reseptörlerinin bu partikülleri plazmadan temizleme yeteneğini zorlar ve dolayısıyla hem şilomikron, hem de VLDL kalıntıları birikimi başlar[56,61,65,71].

LDL reseptörü mutasyonları oldukça yaygındır (yaklaşık 1/500). Kusurlu LDL reseptörlerine ait heterozigozite sonucu reseptör sayısının yarısının hücre yüzeyinde azalması, normal bağlanmayı ve içe alınmayı da yarıya düşürmekte ve sonuçta plazma kolesterol düzeylerinin iki katına çıkmasıyla (350-450 mg/dl) sonuçlanır[72,73,74].

Ailesel hiperkolesterolemi, her iki LDL reseptörü geninde mutasyon bulunan homozigot hastalarda fonksiyonel LDL reseptörleri üretiminin çok az olması yada hiç olmamasıyla sonuçlanır (yaklaşık 1/1.000.000). Bu durumda LDL temizlenmesi belirgin bir şekilde bozulur ve plazmada çok yüksek düzeylerde LDL birikir (total plazma kolesterolü 500-1000 mg/dl arasındadır). Patognomonik deri lezyonları (tüberözksantomalar) erken yaşlarda ortaya çıkar. Miyokard infarktüsleri de 20 yaşından önce meydana gelir. Miyokard infarktüsleri, özellikle erkeklerde, genellikle orta yaşlarda meydana gelir[73].

Elde edilen çeşitli kanıtlar plazmadaki yüksek LDL düzeylerinin ateroskleroz görülme oranı artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. LDL'nin köpük hücre oluşumuna neden olarak aterosklerotik etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Köpük hücreler esas olarak makrofajlardan ve daha küçük bir oranda düz kas hücrelerinden türemektedirler. Ancak, bu hücreler normal plazma LDL kolesterol ile inkübe edilerek aşırı miktarda kolesterol ile yüklenemezler. Diğer yandan, LDL'nin modifikasyonu makrofajlarda belirgin bir kolesterol birikimi ile sonuçlanabilir. LDL, alıma ve kolesterol birikimine aracılık eden özgün reseptörler tarafından tanınacak şekilde değiştirilebilir ve LDL kolesteroler dokusuna girmiş olduğundan, bu değişiklik büyük bir olasılıkla arter duvarında meydana gelebilmektedir[65,66,74,75].

HDL

% 50 protein, % 50 lipid içerir. Miktarı yönünden en önemli lipidi fosfolipiddir (%30).

Major apoproteini A1 ve A2'dir. A1 primer olarak barsakta, sekonder olarak karaciğerde sentezlenir. A1 lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivatörüdür, kolesterolün hücrelerden temizlenmesinde rol alır. A2 karaciğerde sentezlenir. Açlık plazmasında ki Apo C'nin yarısı HDL'de bulunur. Apo C, VLDL ve HDL arasında çift taraflı transfer edilir.

Lipoliz esnasında HDL; VLDL ve şilomikronlardan çıkan Apo C'ler için depo görevi görür. HDL partikülü büyüklük ve yoğunluğuna göre HDL2 ve HDL3 olarak ikiye ayrılır. HDL2, HDL3'den daha büyüktür. Premenapozal kadınlarda HDL2 daha yüksek

konsantrasyondadır. Koroner kalp hastalığından koruyucu olduğu düşünülür. HDL hem karaciğer hem de incebarsakta sentezlenir. Apo E, Apo C, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşur. Daha sonra Apo E'lerin yerini Apo A1 alır. Serbest kolesterol LCAT enzimi ile esterleşince HDL küreleşmeye başlar. Serbest kolesterolün esterleşmesi, HDL'yi oluşturması ve karaciğer ve diğer dokularda kullanılmak üzere nakledilmesi 'tersine kolesterol nakli' olarak bilinir. Tersine kolesterol nakli serbest kolesterolün Apo A1, LCAT ve lesitin içeren HDL kompleksine birleşmesi ile başlar. Esterleşen kolesterol HDL'nin çekirdeğine geçer. Tersine kolesterol nakli, kolesterolün ekstrahepatik dokulardan karaciğere nakledilmesidir. LCAT ile esterleşen serbest kolesterol HDL'nin çekirdeğine geçtikten sonra kolesterol ester transfer protein ile LDL'ye nakledilir. Daha sonra LDL hepatik reseptörlerce vücuttan uzaklaştırılır. HDL'nin % 50'si intravasküler kompartmanda yerleşir[61].

LİPOPROTEİN (a)

Karaciğerde sentez ve sekrete edilir. Apoproteinleri Apo B ve Apo (a) 'dır. Apo (a) plazminojen ile benzerlik gösterir. Bu nedenle trombogenezde rol oynar. Lipoprotein (a) düz kas hücre proliferasyonunu uyarması, köpük hücre oluşumunu artırması ve subendotelyal yüzeyde monosit kemotaktik aktiviteyi indüklemesi ile aterogenezde önemli rol oynar[61].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2011-Ağustos 2013 yılları arasında serum D vitamini ve serum lipidleri bakılan tüm hastaların verileri retrospektif olarak incelemeye alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak,
- D vitamini ve lipidleri bakılmış hastalar.

Dışlama kriterleri:

- Akut ve kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar.
- Karaciğer veya böbrek transplantasyonu yapılmış hastalar.
- Kanser öyküsü olan hastalar,
- Lipid metabolizmasına etkili ilaç tedavisi alan hastalar (statinler, fenofibratlar, retinoik asit, siklosporin...)

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ayrıntılı hastalık hikayesi, özgeçmişi, anamnezlerinden kan basınçları, bel çevresi, kilo ve boyları ölçülmüş olanların bu verileri kayıt edildi.

Hastaların bakılan laboratuvar ölçümlerinden hemogram, hs-CRP, açlık kan şekeri (AKŞ), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, ALP, GGT), serum elektrolitleri (Na, K, Cl), serum lipidleri (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL), serum D vitamin düzeyi, Ca, Pi, PTH, 24 saatlik idrarda Ca ve albumin atılımı verileri incelemeye dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilen bireyler serum D vitamin düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı (D vitamini yetmezliği <20 ng/ml, 20-30 ng/ml ve >30 ng/ml). 3 grup arasındaki laboratuvar ve demografik verilerin karşılaştırılması One-Way ANOVA testi kullanılarak yapıldı, gruplar arasında anlamlı bir fark saptandığında bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni post hoc analizi yapıldı. D vitamin düzeyi ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson's korelasyon analizi kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Araştırmamızda istatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 22 (SPSS 22) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Tablo 1. Bireylerin D vitamin düzeyine göre demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	<20 ng/ml n=491	20-30 ng/ml n=260	>30 ng/ml n=205	P
Yaş, yıl	30.61 ± 4.32	30.01 ± 5.69	30.34 ± 4.82	0.184
Cinsiyet, K/E	390/101	200/60	154/51	0.423
VKİ, kg/m ²	23.07 ± 3.41	23.17 ± 2.14	23.36 ± 2.35	0.547
Sistolik KB, mm/hg	111.75 ± 11.04	112.11 ± 10.09	111.42 ± 11.29	0.862
Diastolik KB, mm/hg	68.44 ± 9.11	67.00 ± 7.98	70.00 ± 7.58	0.012*
Açlık Glukoz, mg/dL	86.70 ± 5.92	78.95 ± 4.68	79.17 ± 4.55	<0.001*
İnsülin, IU/ml	7.40 ± 2.84	7.18 ± 2.65	7.10 ± 2.56	0.408
HOMA-IR	1.48 ± 0.56	1.40 ± 0.52	1.45 ± 0.56	0.191
PTH, pg/ml	64.98 ± 27.63	49.88 ± 17.14	47.47 ± 12.53	<0.001*
Ca, mg/dl	9.26 ± 0.33	9.28 ± 0.31	9.32 ± 0.33	0.046*
Pi, mg/dl	3.25 ± 0.42	3.40 ± 0.27	3.43 ± 0.26	<0.001*
Albumin, g/dl	4.27 ± 0.22	4.13 ± 0.23	4.09 ± 0.23	<0.001*
BUN, mg/dl	11.13 ± 3.67	10.90 ± 1.62	10.84 ± 1.57	0.378
Kreatinin, mg/dl	0.63 ± 0.04	0.65 ± 0.04	0.65 ± 0.05	<0.001*
ALT, U/L	13.30 ± 5.97	14.97 ± 5.43	13.86 ± 4.52	0.001*
AST, U/L	16.67 ± 3.60	16.52 ± 3.53	16.21 ± 3.43	0.305
Hs-CRP, mg/L	2.89 ± 3.96	2.87 ± 3.90	1.58 ± 2.14	<0.001*
TK, mg/dL	201.65 ± 32.29	191.90 ± 37.74	181.14 ± 34.32	<0.001*
HDL, mg/dL	55.29 ± 10.01	60.57 ± 12.24	63.36 ± 11.71	<0.001*
LDL, mg/dL	131.17 ± 29.61	105.45 ± 27.25	104.13 ± 29.25	<0.001*
TG, mg/dL	75.80 ± 34.02	75.72 ± 32.80	77.93 ± 33.85	0.720

VKİ; Vücut kitle indeksi , HOMA-IR;_Homeostatic Model Assessment, IR:İnsülin Rezistansı (direnci) , HDL;High Density Lipoprotein , LDL;Low Density Lipoprotein, TK:Total Kolesterol , TG:Trigliserit PTH;parathormon , Ca;kalsiyum , Pi;fosfor,inorganik, BUN; Kan Üre Azotu , ALT:Alanin Amino Transferaz , AST;Aspartat Amino Transferaz, Hs-

CRP; High Sensitivity – C Reaktif Protein. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak sunuldu.
* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

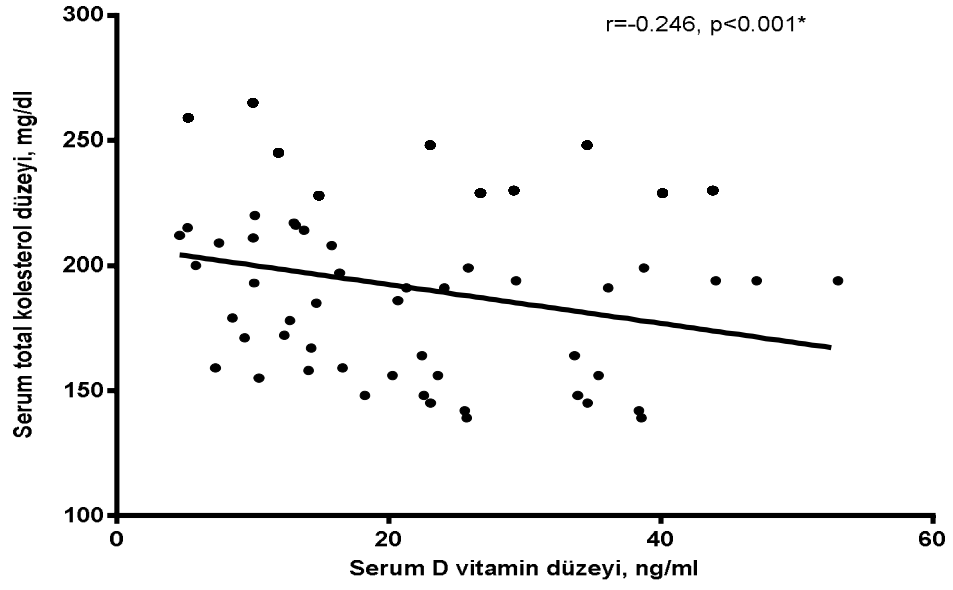
Araştırmamızda retrospektif olarak 956 kişi incelendi. Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 30.34 ± 4.82 yıl olarak saptandı. Bireyler serum D vitamin düzeylerine göre yetmezlik (<20 mg/dL), eksiklik ($20-30$ mg/dL) ve normal (>30 mg/dL) olarak üç gruba ayrıldı ve bireylerin demografik ve laboratuvar verileri bu gruplar arasında karşılaştırılması olarak yapıldı (Tablo 1).

Araştırmaya dahil edilen bireyler arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Araştırmamızda serum HDL, LDL ve total kolesterol açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde D vitamin yetmezliği olan grupta daha yüksek saptandı. HDL kolesterol düzeyi ise D vitamin yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. Serum trigliserid düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

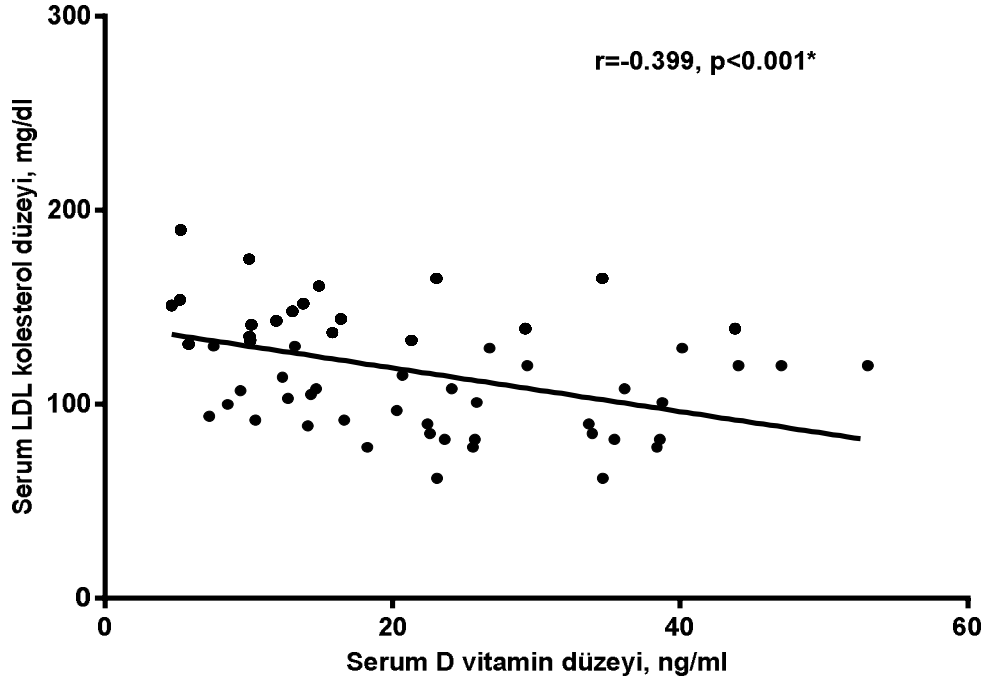
Ayrıca araştırmamızda serum hs-CRP düzeyi D vitamin yetmezliği grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde D vitamini normal olan gruba göre yüksek saptanmıştır. Bu istatistiksel anlamlı fark D vitamin eksikliği olan grup ile D vitamin düzeyi normal grup arasında da gözlemlenmiştir. Ancak D vitamin düzeyi yetmezlik seviyesinde olan grup ile eksiklik seviyesinde olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Korelasyon analizi: Serum D vitamin düzeyi ile lipid parametreleri arasındaki ilişki Pearson's korelasyonu kullanılarak değerlendirildi.



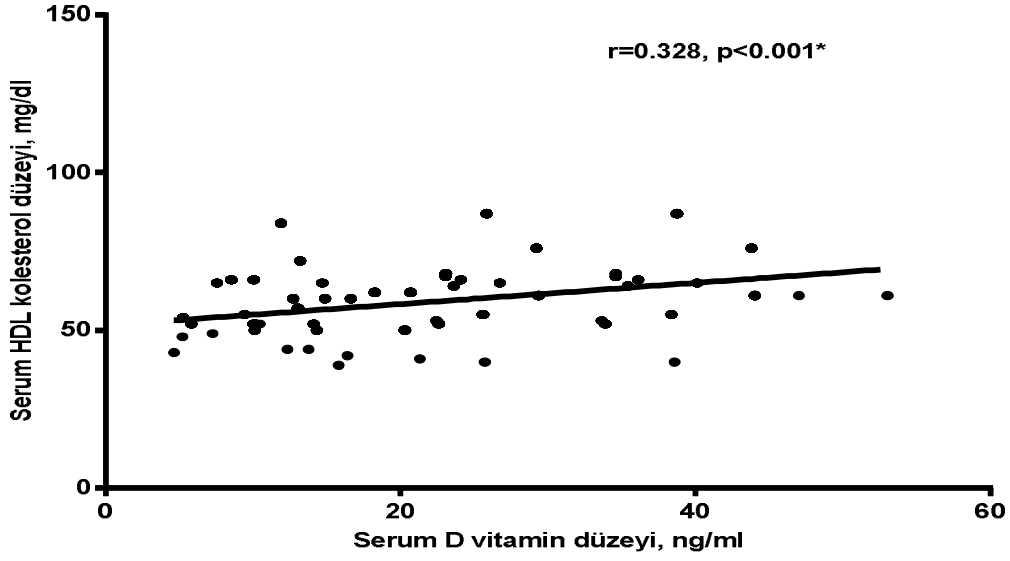
Şekil 1. Serum D vitamin düzeyi ile total kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

Serum D vitamin düzeyi ile total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir ilişki saptandı ($r=-0.246$, $p<0.001^*$).



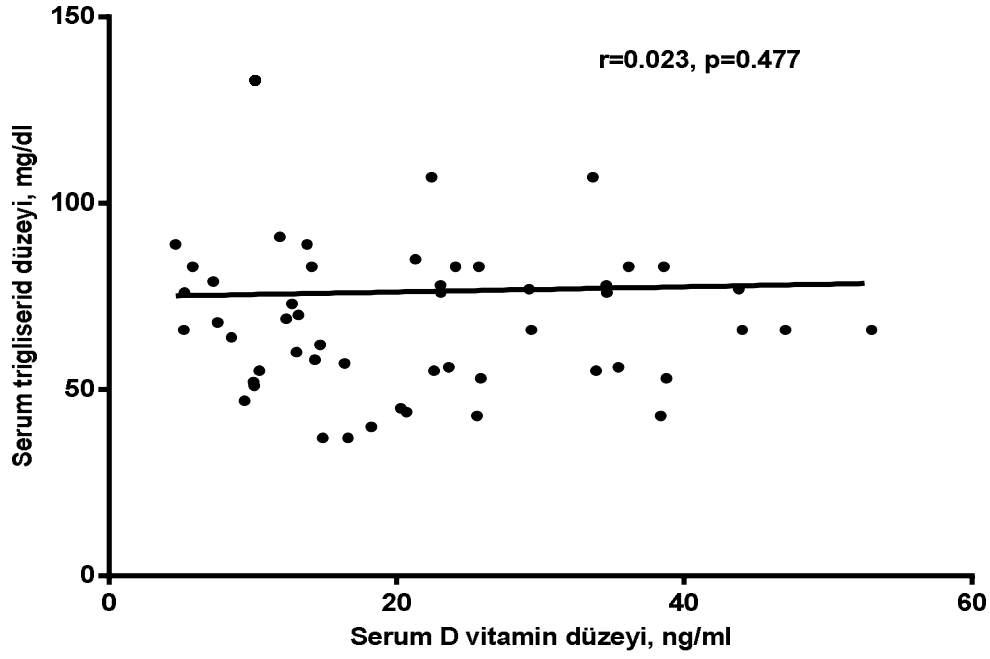
Şekil 2. Serum D vitamin düzeyi ile LDL kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

Serum D vitamin düzeyi ile LDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir ilişki saptandı ($r=-0.399, p<0.001^*$).



Şekil 3. Serum D vitamin düzeyi ile HDL kolesterol arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

Serum D vitamin düzeyi ile HDL kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptandı ($r=0.328$, $p<0.001^*$).



Şekil 4. Serum D vitamin düzeyi ile trigliserid arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile gösterilmesi.

Serum D vitamin düzeyi ile trigliserid arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0.023, p<0.477$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

D vitamini birçok hormon ve enzimin sekresyonunda rol oynamaktadır. D vitamin eksikliğinde kardiovasküler olay görülme sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Ancak bu fizyopatolojik yolak tam olarak aydınlatılamamıştır. D vitamini eksikliğinde artmış kardiovasküler olaylarda lipidlerinde rol oynama potansiyeli vardır. Ancak Serum D vitamini ve lipid düzeyleri arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konudaki çalışmalar özellikle son 10 yılda artış göstermiştir.

Norveç'te yapılan bir çalışmada 4751 kişi 11 yıllık bir sürede takip edilmiş ve vitamin d düzeyine göre çeyreklere ayrılmış düşük çeyrekte bulunan bireylerdeki mortalite riskinin üst çeyrekte bulunan bireylere göre % 32 artmış olduğu saptanmıştır [76]. Aynı şekilde 5.4 yıllık sürede 1739 kişi üzerinde yapılan Framingham Offspring Çalışmasında serum vitamin D düzeyi <10 ng/ml olanlarda >15 ng/ml olanlara göre kardiyovasküler hastalıklarda 1.8 kat artış görülmüştür [79].

Ponda ve arkadaşları 4 milyondan fazla hastaya ait laboratuvar verisini incelemeye almış ve bunların içinden 4-26 haftalık süre içinde birkaç kez vitamin D düzeyi bakılmış olan 108.711 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. İlk incelemede D vitamini seviyeleri arttıkça TK, LDL ve TG düzeylerinde küçük ama anlamlı bir azalma HDL seviyesinde ise artış tespit etmişlerdir. Bununla beraber ilk ölçümde d vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olanlardan 6260 hastalık bir grubun replasman sonucu d vitamini düzeyinin takipte 30-100 ng/ml arasına yükselmiş olduğu görülmüş , 2332 kişilik ikinci bir grubun ise bu süre arasındaki tüm ölçümlerine d vitamini seviyeleri 20 ng/ml altında tespit edilmiştir. Replasman alan grupta D vitamini düzeyinde ortalama 27,3 ng/ml lik artışa karşılık diğer grupta sadece 0.9 ng/ml lik artış görülmüş ,ayrıca replasman alan grupta vitamin D2 ve vitamin D3 seviyeleride ayrı ayrı analiz edilmiş ve bu artış %81 vitamin D2 olarak tespit edilmiştir. Vitamin D replasmanı alan grupta kontrol grubuna göre HDL miktarında 0.8 mg/dl gibi küçük ama anlamlı bir yükselme tespit edilmiş , LDL ve TG seviyelerine anlamlı etki görülmemiştir[34].

Bu konuda Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz yayınlanmış , bu meta-analizde 1351 kişi üzerinde yapılan 12 klinik çalışma yer almıştır.Lipid profilindeki tek anlamlı etki 3,23 mg/dl lik artışla LDL de olmuş , TK de 1,52 mg/dl lik artış , HDL deki 0,14 mg/dl lik azalma ve TG değerindeki 1,92 mg/dl lik azalma anlamlı bulunmamıştır.

Ancak bu meta-analizde yer alan çalışmaların çoğu küçük çaplı çalışmalar ve hastalara verilen günlük oral d vitamini desteği 300-6000 IU arasında , izlem süresi 8 hafta-3 yıl arası

değişirken yüksek lipid seviyeleri dahil etme kriteri olarak alınmamış ve katılanların çoğunda ilk ölçümlerde d vitamini yetersizliği görülmemiştir [78].

Bir çalışmada Ford ve arkadaşları (NHANES III) hipertrigliseridemili hastalarda 25 (OH) D ve TG düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulmuştur. Bununla birlikte, bu ilişki, sağlıklı bireylerde HDL kolesterol açısından gözlenmemiştir[31].

Renmark ve arkadaşları,82 sağlıklı post-menopozal kadın üzerine bir yıl boyunca günlük 40 mg simvastatin veya plasebo tedavisi uygulanan ,başlangıçta ve 26 hafta sonunda D vitamini, TG ve LDL seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ,simvastatin kullanımının D vitamini üzerine hiçbir etkisi olmamış ancak TG ve LDL serum seviyelerini azaltmıştır. Elde edilen bu sonuçlar serum TG ve 25 (OH) D düzeylerinin birbiriyle ters ilişkili olduğunu düşündürmektedir[32].

İran'da 108 tip 2 dm hastası üzerine yapılan bir çalışmada serum 25 (OH) D düzeyleri ile total ve LDL kolesterol arasında istatistiksel anlamlı olmayan pozitif bir ilişki gösterilmiştir[44]. Bunun sebebi olarak bölgede tıpkı diğer Ortadoğu ülkeleri gibi yetersiz alım ve sınırlı güneş ışığı maruziyeti nedeniyle (kültürel nedenlerden dolayı) vitamin D eksikliği sıklığının fazla olması [45] ve vitamin D'nin ana kaynağı olan hayvansal gıdaların vitamin D yanında diğer lipidleri de ihtiva etmesi olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada vitamin D eksikliğinin serum apolipoprotein düzeyleriyle ilişkili olduğu fakat serum lipid düzeyleriyle bağlantısı olmadığı gözlenmiştir [44].

Vitamin D ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkide D vitaminin lipidler ile olan etkisinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak birçok çalışmada yüksek D vitamini değerleri daha sağlıklı lipid profiliyle ilişkili bulunmakla beraber bu çalışmalar kesin bir kanıt olarak değerlendirilemez. Çünkü sağlıklı insanlar daha fazla dış ortamda bulunur, daha fazla güneş ışığına maruz kalır ve daha sağlıklı beslenme alışkanlıkları vardır[79]. Ayrıca vitamin D eksikliği etkileri uzun sürede ortaya çıkmaktadır ve belki bu sebepten dolayı kısa süreli vitamin D replasmanı sonucu beklenenin dışında bulgular elde edilmiş olabilir. Vitamin D ve lipid profili arasındaki ilişki ve Vitamin D replasmanın daha uzun süre sonucu etkilerini görmek için yeni ve kapsamlı prospektif çalışmaları yapılması gerekmektedir.

Bizim araştırmamızda serum HDL, LDL ve total kolesterol açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde D vitamin yetmezliği olan grupta daha yüksek saptandı. HDL kolesterol düzeyi ise D vitamin yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. Serum trigliserid düzeyi açısından üç grup karşılaştırıldığında ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Lavie, C.J., J.H. Lee, and R.V. Milani, Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(15): p. 1547-56.
2. Zhao, G., E.S. Ford, and C. Li, Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care*, 2010. 33(2): p. 344-7.
3. Kwok, R.M., D.M. Torres, and S.A. Harrison, Vitamin D and NAFLD: Is it more than just an association? *Hepatology*, 2013.
4. Guasch, A., et al., Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*, 2012. 11: p. 149.
5. Kayaniyil, S., et al., Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013.
6. Wang, T.J., et al., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 117(4): p. 503-11.
7. Skaaby, T., et al., Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology*, 2012. 123(1): p. 62-70.
8. Ponda, M.P., et al., The short-term effects of vitamin D repletion on cholesterol: a randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. 32(10): p. 2510-5.
9. Holick MF, McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
10. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F. Serum 25-hydroxy D vitamini: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537-540.
11. Karlson P. Intrduction to Modern Biochemistry. Çeviri: Telefoncu A. Biyokimya. Kırklareli: Sermet Matbaası, 1988;12 Baskı, 253.
12. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Brook CGD (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology* 3. edition. Oxford: Backwell Science Ltd, 1995;712-743.
13. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11: 345-386.
14. Vieth R. D vitamini supplementation, 25-hidroksyD vitamini concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
15. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Çeviri editörü: Sağlıker Y. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-205.
16. Clemens, T.L., et al., Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*, 1982. 1(8263): p. 74-6.

17.harrison endokrinoloji s.425

18. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-71.

19. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1678-88.

20. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-96.

21. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(3):265-81.

22. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(6):698-706.

23. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):1080-6.

24. Lebovitz HE: Sulfonylurea Drugs. Therapy for Diyabetes Mellitus and related disorders.Ed Harold E. Lebovitz, ADA, Virginia, 1991; 112-119,

25. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003. p. 1-12

26. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demohraphy of type 2 Diyabetes. *Diyabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:3-7

27. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431

28. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insülin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-825

29. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449-52.

30. Ardeniz, Ö. Vitamin D ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 2008; 28:198-205.

31. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80(8):841-6.

32. Cantorna, MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *PSEBM*, 2000; 223:230-3.

33.Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-4.

34. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women"s Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.

35. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1308-10
36. Manolagas SC, Wernitz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 595-600.
37. Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP. Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int Suppl.* Sep 1990; 29:9-16.
38. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228–1230. doi: 10.2337/diacare.28.5.1228
39. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. *Inte J Endocr.* 2009. Volume 2010 (2010), Article ID 957174, 6 pages
40. 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):303–312. doi: 10.1016/j.plipres.2011.05.001.
41. Querfeld U, Hoffmann MM, KLAUS G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D, Kern PA. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(10):2158–2164.
42. Wang JH, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoA1, LXR [beta] and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *The J Steroid Biochem.* 2009;113(3–5):222–226
43. Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR, Bartels E, Melanson E, Saris W, Tremblay A, Astrup A. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2009;10(4):475–486. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00599.x.
44. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppänen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. *Brit J Nutr.* 2002;87(03):239–245.
45. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, Orr-Walker B, Wu F, Evans MC, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: A randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002;112(5):343–347. doi: 10.1016/S0002-9343(01)01138-X

46. Ni Z, Smogorzewski M, Massary SG. Effect of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. *Endocrin.* 1994;135:1837–1844.
47. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.* 2000;14:1132–1138
48. John WG, Noonan K, Mannan N, Boucher BJ. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein AI but not with fasting lipids in British Bangladeshis. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):517
49. Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):301–317. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1057
50. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hassanzadeh J. *ARYA Atheroscler.* 2014 Mar;10(2):82-8.
51. Lips P. World wide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:297–300. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021.
52. Ponda MP, Dowd K, Finkelstein D, Holt PR, Breslow JL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Oct;32(10):2510-5. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254110. Epub 2012 Sep 4.
53. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, Curhan GC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1063–1069.
54. Shapses SA, Manson JE. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short. *Jama.* 305:2565–2566
55. Manson JE. Vitamin D and the heart: why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin J Med.* 77:903–910.
56. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:53–58
57. Maxmen A. Nutrition advice: the vitamin D-lemma. *Nature.* 475:23–25.
58. Ponda MP, Huang XX, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Serial Clinical Laboratory Data Predict Vitamin D Repletion May Not Improve Lipid Levels. *Circulation.* 2012 In Press.
59. *cecil endokrinoloji*
60. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 3rd Edition by Pamela C. Champe and Richard A. Harvey. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD 2005.
61. Avramoglu RK, Adeli K: Hepatic regulation of apolipoprotein B. *Rev Endocr Metab: Disord.* 5(4):293-301. Dec. 2004
62. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856

63. Brian P. Griffin, Eric J. Topol editors Matthew A Kaminski , MD:Manual of Cardiovascular Medicine: Cleveland: 2010
64. Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance: J. Biol. Chem.: 272: 20963–66: 1997.
65. Michael B. Clearfield: Altering the Pathophysiology of Atherosclerosis: The Multidimensional Role of Statins: DO :2010
66. Chen Z, Peto R, Collins R, et al: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations: BMJ 1991; 303: 276-82.
67. Y. Baykal,K.Sağlam, B.Koç, MT. Ünal, İ.H.Koçar: Hiperlipidemiler ve tedavisi: GATA Basımevi: Şubat 2002
68. Ira J. Goldberg, Robert H. Eckel, Ruth McPherson Arterioscler Thromb Vasc Biol:Triglycerides and Heart Disease, Still a Hypothesis? Author manuscript: available in PMC 2011: August 1. Published in final edited form as: Arterioscler Thromb Vasc Biol: August2011
69. Sameer Ansar, Juraj Koska, and Peter D Reaven: Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins July 7, 2011.
70. Richard A Harvey PhD Denise R Ferrier PhD Champe, Pamela C. Biochemistry/Pamela C. Champe. Richard A. Harvey (Lippincott's Illustrated Reviews): Jul 12, 2010
71. Sharma S, Merchant J, Fleming SE. Lp(a)-cholesterol is associated with HDL Cholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD: Cardiovasc Diabetol: 27:11:10.:Jan2012
72. Practical Approach to Diagnosis and Management of Lipid disorders : Stephen J. Nicholls,Pia Lundman 2011/chapter 2
73. Tranchesi, B, Barbosa V, Abluquerque CP: Diagonal earlobe crease as a marker of the presence and extend of coronary atherosclerosis: A.J. Cardiol: 70.1417: 1992
74. Sharma P, Boyers D, Boachie C, Stewart F, Miedzybrodzka Z, Simpson W, Kilonzo M, McNamee P, Mowatt G. :Elucigene FH20 and LIPOchip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation::16(17):1-266: Mar:2012
75. C Fahed and Georges M Nemer: Familial Hypercholesterolemia: The Lipids or the Genes:Received January 17, 2011: Accepted: April 22, 2011
76. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ.:Discriminative Ability of LDL Cholesterol to Identify Patients with Familial Hypercholesterolemia: A Cross-Sectional Study in 26, 406 Individuals Tested for Genetic FH: May 2: 2012
77. Eagle KA, Rihal CS, Foster ED: Longterm survival in patients with coronary artery disease: Importance of peripheral vascular disease: J.Am.Coll.Cardiol 23-1091: 1994.

78. Schofield PM, Whorwell PJ, Jones PE: Differentiation of esophageal and cardiac chest pain: *Am. J. Cardiol*: 62:315: 1988.
79. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R . Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 935– 942.
- 80.Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117: 503– 511.
- 81.Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 42.
- 82.Jorde R, Grimnes G. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):252-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.119693. Epub 2012 Jun 20.