Kalsiyum , Vitamin D ve Atherosklerozis

Prof.Dr.Tamer Tetiker
Ç.Ü.T.F.Endokrin ve Metabolizma BD
50. Ulusal Diyabet Kongresi 2014,ANTALYA

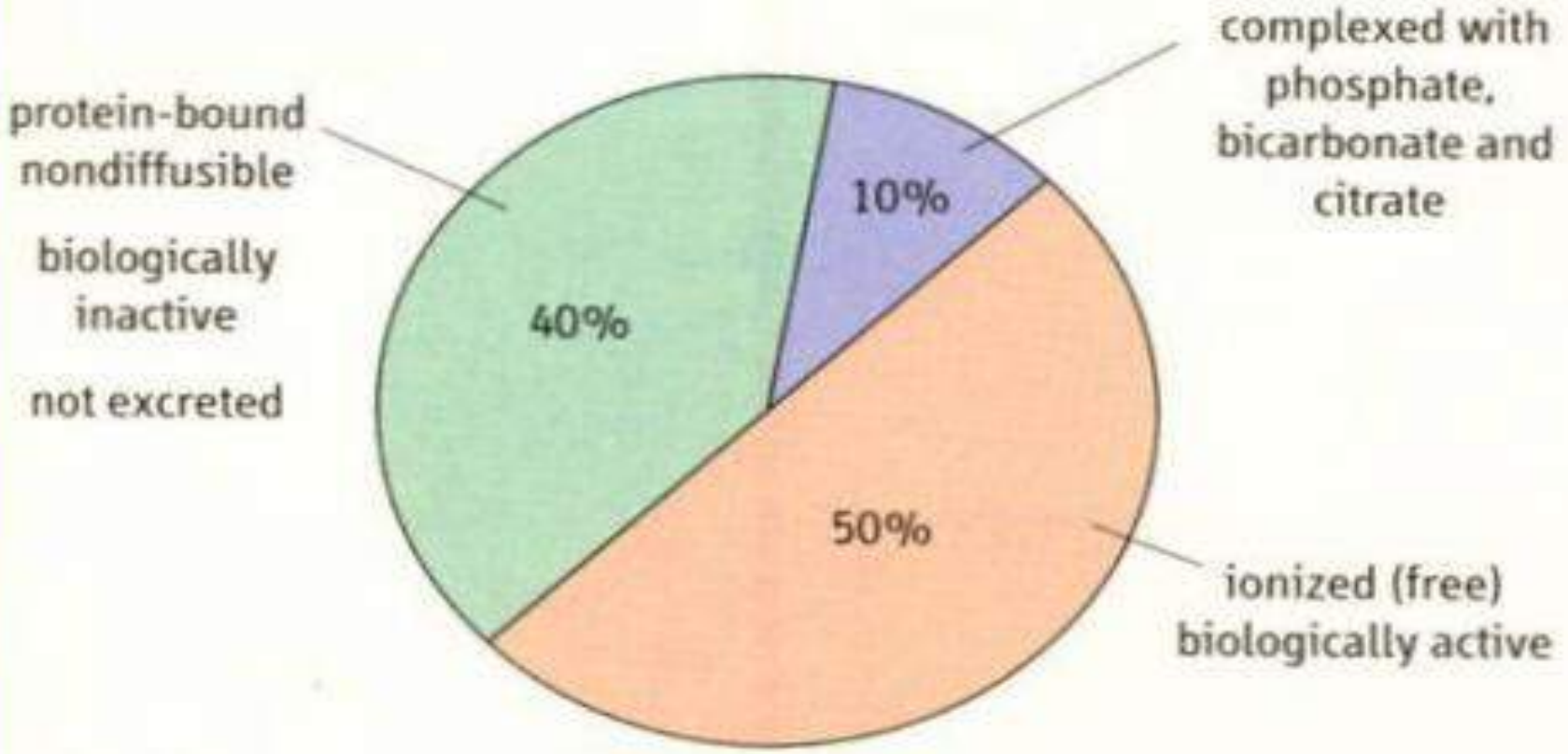
Sunu İçeriği;

- Kalsiyum metabolizması,
- Kalsiyum ve atheroskleroz ilişkisi,
- Vitamin D metabolizması,
- Vitamin D ve atheroskleroz ilişkisi,

Kalsiyum metabolizması

- Başta iskelet mineralizasyonu olmak üzere vücutta pek çok biyolojik fonksiyonda rol alır, sadece beslenme ile alınır,
- Kalsiyum homeostazı; barsak,böbrek ve kemikteki kalsiyumun transportunu kontrol eden entegre bir hormonal sistemle temin edilir,(Parathormon ve PTH reseptörü, 1,25$(OH)_2$D ve Vit d reseptörü)
- Serum Ca düzeyi kalsiotropik hormonlar ile düzenlenir, diyet ile alınan kalsiyumun etkisi azdır,
- Tip1 ve tip 2 DM'ta artmış kalsiyum atılımının kemik metabolizmasına olumsuz etkileri,
- Tip 2 DM'ta intrasellüler kalsiyum düzeylerinde artma ??

Circulating calcium fractions



total Ca^{2+}	=	ionized Ca^{2+}	+	protein bound Ca^{2+}	+	complexed Ca^{2+}
(2.2–2.6 mmol/L)		(1.1–1.3 mmol/L)		(0.9–1.0 mmol/L)		(0.2–0.3 mmol/L)

Kalsiyumun kardiyovasküler sisteme potansiyel etkileri;

- Olumlu kolesterol değişiklikleri;kalsiyum intestinal sistemde yağ ve safra asidi ile birleşir ,lipid atılımı artar, enterohepatik dolaşıma giren lipid miktarı azalır,

- KB düşürücü etki;RAS aktivitesi down regülasyonu, Na-K dengesinin düzelmesi, vasküler düz kas tonusunda azalma,

- İnsülin sekresyonu düzelir; pankreas beta hücresinde intra ve extra sellüler kalsiyum dengesini idame ettirir, İnsülin duyarlılığında artma olur,

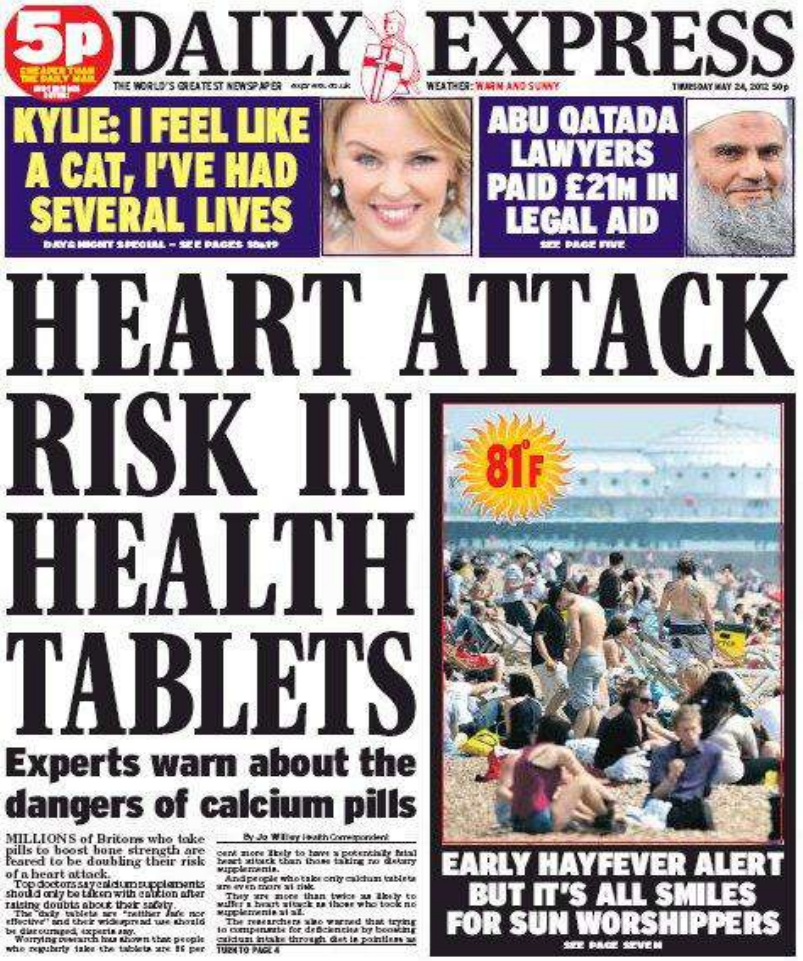
- İnflamatuar profil düzelir; sitokin ile uyarılmış apopitoz azalır,
- Anti-trombotik etki; Plateletlerin intrasellüler serbest kalsiyum yükü azalır, platelet agregasyonu inhibe olur,
- Vazorelaksasyon güçlenir; kalsiyum ile aktive olan K kanalları açılır, NO’ e duyarlılık artar ,superoksid ve vazokonstriktör prostanoid üretimi azalır,
- Vasküler kalsifikasyon ; Atherosklerotik lezyonlarda kalsiyum birikir,

Serum Kalsiyum Düzeyi İle KVH Riski İlişkisi

- Serum Ca düzeyi ve KVH ilişkisini gösteren çalışma az,
- 2183 İsveç'li orta yaş erkek cohort'u; Serum Ca düzeyi yüksekliği , artmış MI için bağımsız bir risk faktörü(takip süresi 18 yıl),
- ARIC study ;12,6 yıllık takip süresi, serum kalsiyumu KKH riski ile ilişkili değil fakat stroke riski ile pozitif ilişkili ,
- Finnish cohort study of elderly men and women; takip süresi > 10 yıl, artmış serum Ca düzeyi ile Akut MI yada stroke riskinde ilişki gözlenmedi.

Kalsiyum tedavisi ve kardiyak sorunlar;

Uzun süreli kalsiyum tedavisinin sonuçları ???



BMJ

RESEARCH

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

Mark J Bolland, senior research fellow,[1] Alison Avenell, clinical senior lecturer,[2] John A Baron, professor,[3] Andrew Grey, associate professor,[1] Graeme S MacLennan, senior research fellow,[2] Greg D Gamble, research fellow,[1] Ian R Reid, professor[1]

BMJ 2010;341:c3691

[1]Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Private Bag 92 019, Auckland 1142, New Zealand

[2]Health Services Research Unit, University of Aberdeen

[3]Department of Medicine, and Department of Community and

ABSTRACT

Objective To investigate whether calcium supplements increase the risk of cardiovascular events.

Design Patient level and trial level meta-analyses.

Data sources Medline, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966-March 2010), reference lists of meta-analyses of calcium supplements,

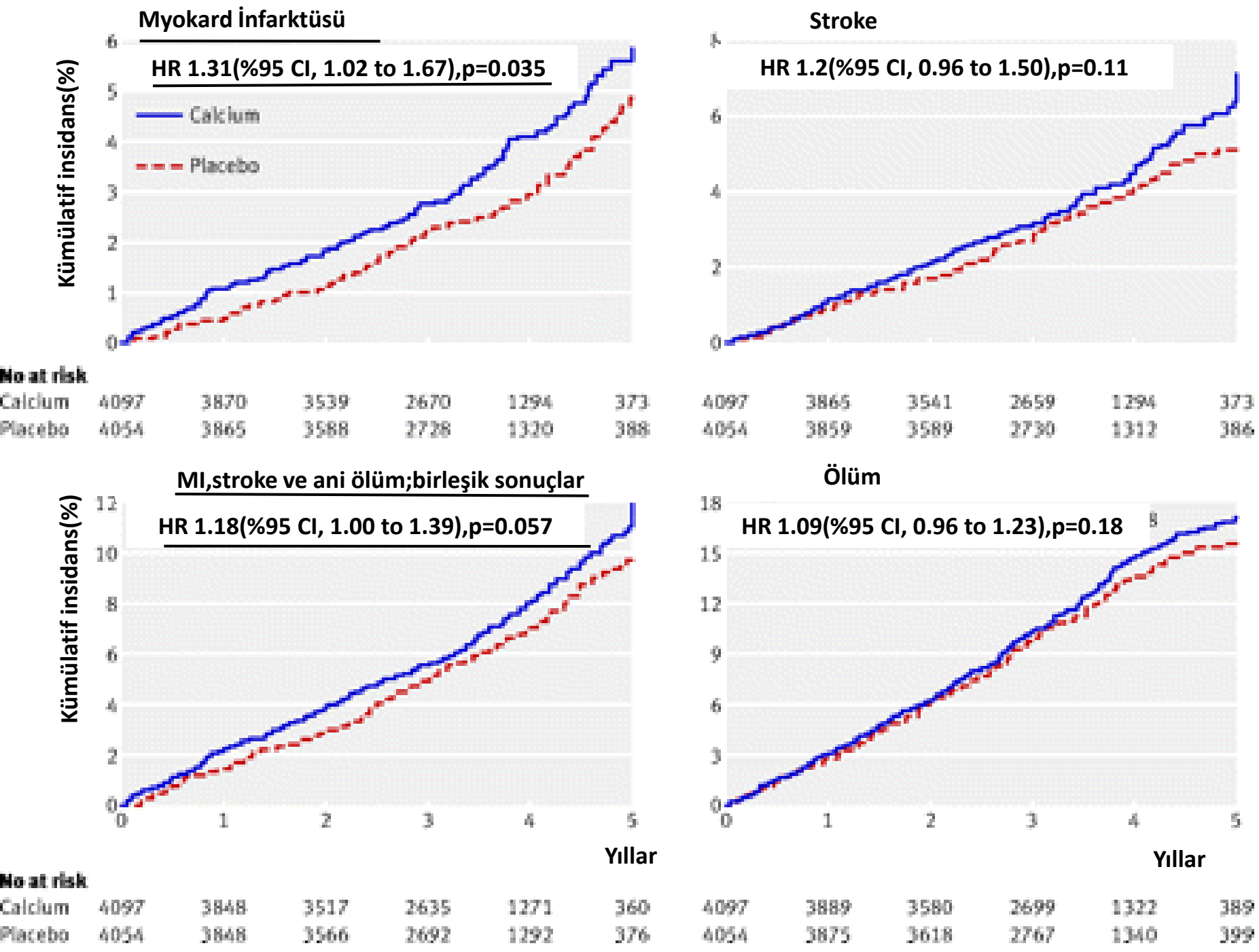
INTRODUCTION

Osteoporosis is a major cause of morbidity and mortality in older people.[1] Calcium supplements marginally reduce the risk of fracture,[2 3] and most guidelines recommend adequate calcium intake as an integral part of the prevention or treatment of osteoporosis.[4 5] Consequently, calcium supplements are commonly

-Kalsiyum suplementasyonu > 500 mg olan,40 yaş üzeri ve enaz 1 yıl takip süreli ve populasyon olarak >100 kişi olan randomize plasebo kontrollu çalışmalar(toplam 15 klinik çalışma) meta-analizde değerlendirildi,

-Vit D olmaksızın yapılan kalsiyum suplementasyonunun artmış MI riski (%30 artış ,p = 0.035 to 0.038). ile birlikte olduğu görüldü,

-Bu çalışmaların tamamı osteoporoz çalışması idi,kardiyak veriler sekonder(post-hoc) analizlerde elde edildi,

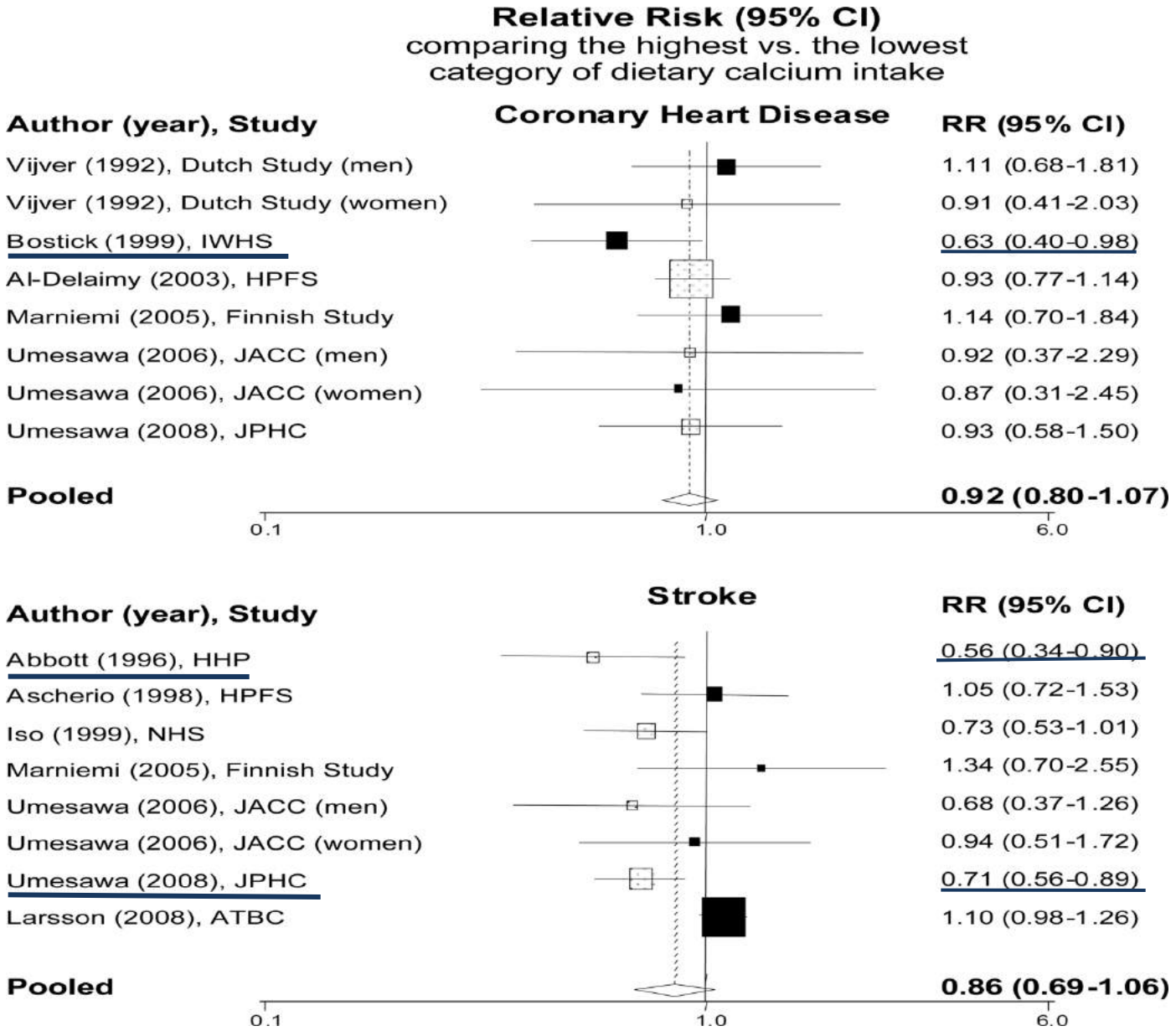

Myokard İnfarktüsü
HR 1.31(%95 CI, 1.02 to 1.67),p=0.035
Kümülatif insidans(%)
Calcium
Placebo
Stroke
HR 1.2(%95 CI, 0.96 to 1.50),p=0.11
No at risk
Calcium 4097 3870 3539 2670 1294 373 4097 3865 3541 2659 1294 373
Placebo 4054 3865 3588 2728 1320 388 4054 3859 3589 2730 1312 386
MI,stroke ve ani ölüm;birleşik sonuçlar
HR 1.18(%95 CI, 1.00 to 1.39),p=0.057
Kümülatif insidans(%)
Yıllar
Ölüm
HR 1.09(%95 CI, 0.96 to 1.23),p=0.18
Yıllar
No at risk
Calcium 4097 3848 3517 2635 1271 360 4097 3889 3580 2699 1322 389
Placebo 4054 3848 3566 2692 1292 376 4054 3875 3618 2767 1340 399

Calcium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Review of Prospective Studies and Randomized Clinical Trials , Lu Wang et al.

Am J Cardiovasc Drugs. 2012 April 1; 12(2): 105–116

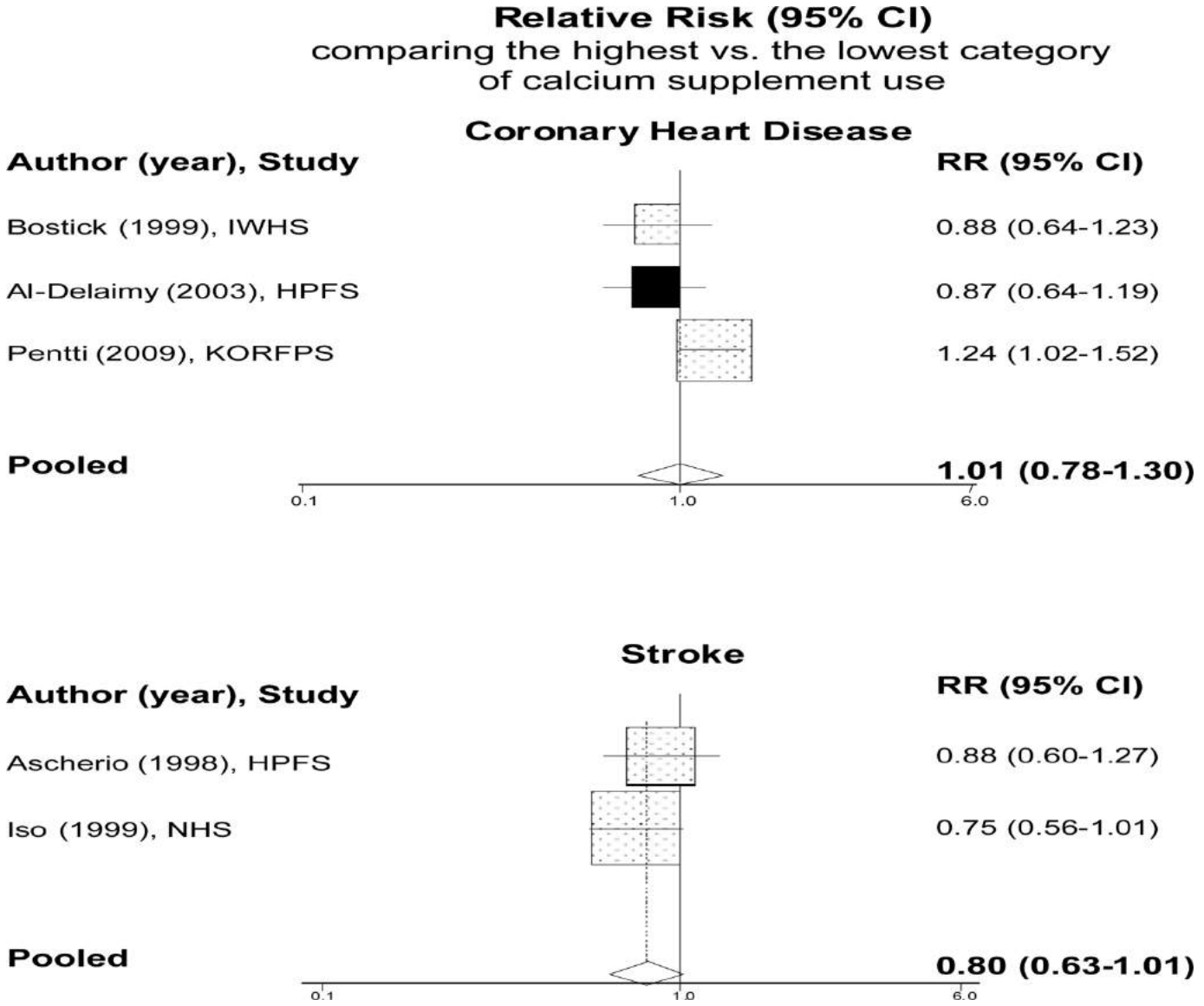
- Iowa Women's Health Study(1999) ; N:34,486 postmenoposal kadın, diyet ile fazla kalsiyum alımı KKH mortalitesini azalttı,
- İsveç erkek populasyon çalışması ; N:23,366 erkek, diyet ile aşırı kalsiyum alımı 10 yıllık sürede KV mortalitede sınırlı istatiki anlamlı azalma gösterdi ,
- Honolulu Heart Program(1996) ve Nurses' Health Study 'de(1999) diyet ile aşırı kalsiyum alımı ile tromboembolik stroke riskinde azalma saptandı,
- Dutch sivil servant, US male health proffesionals,Japanes men and woman çalışması, US-Finnish ve Japanese cohort çalışmalarında benzer ilişki saptanmadı,
- Health Professionals Follow-up Study, Alpha-Tocopherol ve Beta-carotene Cancer Prevention Study'de benzer ilişki gözlenmedi,

Diyet ile Ca alımı ve KVH ilişkisini gösteren prospektif gözlemsel çalışmaların meta-analizi



Am J Cardiovasc Drugs. 2012 April 1; 12(2): 105–116

Ca suplement tedavisi ile ve KVH ilişkisini gösteren prospektif gözlemsel çalışmaların meta-analizi



Am J Cardiovasc Drugs. 2012 April 1; 12(2): 105–116

RESEARCH

Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study


OPEN ACCESS

Karl Michaëlsson *professor*[1], Håkan Melhus *professor*[2], Eva Warensjö Lemming *researcher*[1], Alicja Wolk *professor*[3], Liisa Byberg *associate professor*[1]

[1]Department of Surgical Sciences, Section of Orthopedics, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden; [2]Department of Medical Sciences, Section of Clinical Pharmacology, Uppsala University, Uppsala, Sweden; [3]Division of Nutritional Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Abstract

Objective To investigate the association between long term intake of dietary and supplemental calcium and death from all causes and cardiovascular disease.

Design Prospective longitudinal cohort study.

Setting Swedish mammography cohort, a population based cohort established in 1987-90.

Participants 61 433 women (born between 1914 and 1948) followed-up for a median of 19 years.

Main outcome measures Primary outcome measures, identified from registry data, were time to death from all causes (n=11 944) and cause specific cardiovascular disease (n=3862), ischaemic heart disease

Results The risk patterns with dietary calcium intake were non-linear, with higher rates concentrated around the highest intakes (≥1400 mg/day). Compared with intakes between 600 and 1000 mg/day, intakes above 1400 mg/day were associated with higher death rates from all causes (hazard ratio 1.40, 95% confidence interval 1.17 to 1.67), cardiovascular disease (1 49, 1.09 to 2.02), and ischaemic heart disease (2.14, 1.48 to 3.09) but not from stroke (0.73, 0.33 to 1.65). After sensitivity analysis including marginal structural models, the higher death rate with low dietary calcium intake (<600 mg/day) or with low and high total calcium intake was no longer apparent. Use of calcium tablets (6% users; 500 mg calcium per tablet) was not on average associated with all cause or cause specific mortality but among calcium tablet users with a dietary calcium intake above 1400 mg/day the hazard ratio for all cause mortality was 2.57 (95% confidence interval 1.19 to 5.55).

Conclusion High intakes of calcium in women are associated with higher death rates from all causes and cardiovascular disease but not from stroke.

High intakes of calcium in women(>1400 mg/gün) are associated with higher death rates from all causes and cardiovascular disease but not from stroke.

Introduction

Calcium is one of the most abundant minerals in the human body and plays a pivotal role in human physiology. The serum levels of calcium are strictly regulated and an insufficient calcium intake is met by a more efficient intestinal absorption and renal conservation of calcium. Calcium is also mobilised

and mortality.[3] Insufficient calcium intakes might also lead to secondary hyperparathyroidism, which is associated with higher mortality.[1 4 5] Supplemental use of calcium has become common, and more than 60% of middle aged and older women in the United States are regular users of calcium supplements.[6 7] Worryingly, three recent reanalyses of randomised trials in women have indicated a higher risk of both ischemic heart disease and stroke with calcium supplements,[8-10] a pattern not observed in a reanalysis of another randomised trial.[11] Few cohort studies in women have examined the association between

Correspondence to: K Michaëlsson karl.michaelsson@surgsci.uu.se

Calcium Intake and Serum Concentration in Relation to Risk of Cardiovascular Death in NHANES III

Mieke Van Hemelrijck[1], Karl Michaelsson[2], Jakob Linseisen[3], Sabine Rohrmann[4]*

1 Cancer Epidemiology Group, Division of Cancer Studies, School of Medicine, King's College London, London, United Kingdom, **2** Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden, **3** Institute of Epidemiology I, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany, **4** Institute of Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Abstract

Background: Evidence for an association between calcium int… assessing dietary intake, use of supplements, and … National Health and Nutrition Examin… third

Methods: Mortal… estim… years or older (n = 20,024) was used to …ic heart disease (IHD), acute myocardial infarction …th multivariate Cox proportional hazards regression analysis.

… died of cardiovascular disease and the majority (5.4%) died of IHD. There was … death for those in the bottom 5% of serum calcium compared to those in the mid 90% (HR: …03–2.22)). For women there was a statistically significant increased risk of IHD death for those with serum …lcium levels in the top 5% compared to those in the mid 90% (HR: 1.72 (95%CI: 1.13–2.61)), whereas in men, low serum calcium was related to increased IHD mortality (HR: 2.32 (95% CI 1.14–3.01), $P_{interaction}$: 0.306). No clear association with CVD death was observed for dietary or supplemental calcium intake.

Conclusions: Calcium as assessed by serum concentrations is involved in cardiovascular health, though differential effects by sex may exist. No clear evidence was found for an association between dietary or supplementary intake of calcium and cardiovascular death.

Conclusions: No clear evidence was found for an association between dietary or supplementary intake of calcium and cardiovascular death. Whether extremely low or extremely high serum concentrations of calcium are related to cardiovascular mortality, in particular IHD, and whether these associations differ by sex needs to be addressed in future studies in which these markers of calcium are assessed in detail.

Diyet ve/veya suplement olarak alınan kalsiyum miktarları ile total kalsiyum düzeylerinin KV ölüm riski ilişkisi,

	Hazard Ratios and 95%Confidence Intervals (CI) for Death due to:				
	Any CVD	IHD	Acute MI	Heart Failure	Cerebr Disease
	(*ICD10:I00–I99*)	(*ICD10: I20–I25*)	(*ICD10:I21–22*)	(*ICD10: I50*)	(*ICD10: I60–69*)
Ionized serum calcium[1], mmol/L					
<1.16	1.51 (1.03–2.22)	1.94(1.27–2.94)	1.67 (0.86–3.20)	0.64 (0.15–2.67)	0.81 (0.38–1.71)
1.16–1.31	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
1.31+	1.16 (0.85–1.58)	1.32 (0.96–1.81)	1.23 (0.71–2.11)	0.40 (0.14–2.20)	1.35 (0.67–2.72)
Dietary calcium intake[2] (SE), mg					
<500	1.03 (0.75–1.41)	1.13 (0.74–1.71)	1.32 (0.76–2.30)	1.61 (0.59–4.37)	0.79 (0.37–1.68)
500–1000	0.98 (0.76–1.26)	1.01 (0.69–1.46)	1.20 (0.80–1.79)	1.40 (0.52–3.73)	0.96 (0.53–1.74)
1000–1300	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
>1300	0.90 (0.59–1.35)	0.71 (0.38–1.31)	0.80 (0.41–1.55)	1.75 (0.45–6.83)	0.87 (0.37–2.07)
Calcium supplement users[2] (versus no supplements)	0.84 (0.67–1.04)	0.88 (0.68–1.14)	0.85 (0.56–1.31)	0.81 (0.32–2.01)	0.79 (0.45–1.36)
Daily supplemental calcium intake[2], mg					
0	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
0–500	0.85 (0.66–1.09)	0.90 (0.68–1.19)	0.80 (0.46–1.37)	0.71 (0.25–2.06)	0.81 (0.50–1.32)
500–1000	0.71 (0.49–1.13)	0.73 (0.40–1.32)	1.23 (0.53–2.82)	0.51 (0.07–4.01)	0.81 (0.20–3.20)
1000–2000	0.92 (0.59–1.44)	0.95 (0.42–2.15)	1.15 (0.37–3.54)	2.64 (0.57–12.13)	0.42 (0.08–2.16)
≥2000	1.62 (0.27–9.75)	NA	NA	NA	NA
Total daily calcium intake, mg					
<500	1.07 (0.77–1.49)	1.07 (0.71–1.61)	1.30 (0.76–2.22)	1.89 (0.70–5.13)	0.86 (0.47–1.56)
500–1000	1.07 (0.82–1.38)	1.08 (0.75–1.56)	1.34 (0.87–1.76)	1.54 (0.59–4.05)	1.00 (0.59–1.69)
1000–1300	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)
1300–2000	0.86 (0.59–1.25)	0.60 (0.35–1.03)	0.91 (0.42–1.95)	1.51 (0.40–5.68)	1.04 (0.49–2.25)
>2000	1.01 (0.52–1.95)	1.07 (0.44–2.58)	0.82 (0.34–1.96)	2.43 (0.50–11.91)	0.19 (0.05–0.76)

[1]Adjusted for: age, sex, race/ethnicity, poverty to income ratio, comorbidity index, serum vitamin D, alcohol consumption, smoking behaviour, vigorous physical activity, and BMI.

[2]Adjusted for: age, sex, race/ethnicity, poverty to income ratio, comorbidity index, serum vitamin D, alcohol consumption, smoking behaviour, vigorous physical activity, total energy intake, and BMI.

doi:10.1371/journal.pone.0061037.t002

Diyet ve/veya suplement olarak alınan kalsiyum miktarları ile total kalsiyum düzeylerinin erkek ve kadınlarda KV ölüm riski ilişkisi,

	Hazard Ratios and 95%Confidence Intervals (CI) for Death due to:				P for interaction	
	MEN		WOMEN			
	Any CVD	IHD	Any CVD	IHD	Any CVD	IHD
	(*ICD10:I00–I99*)	(*ICD10: I20–I25*)	(*ICD10:I00–I99*)	(*ICD10: I20–I25*)	(*ICD10:I00–I99*)	(*ICD10: I20–I25*)
Ionized serum calcium[1], mmol/L						
<1.16	1.85 (1.14–3.01)	2.32 (1.39–3.88)	1.23 (0.72–2.08)	1.53 (0.69–3.39)		
1.16–1.31	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	0.637	0.306
1.31+	0.93 (0.55–1.57)	0.87 (0.46–1.67)	1.33 (0.88–1.99)	1.72 (1.13–2.61)		
Dietary calcium intake[2] (SE), mg						
<500	1.23 (0.79–1.90)	1.13 (0.66–1.96)	0.86 (0.58–1.28)	1.13 (0.57–2.21)		
500–1000	1.06 (0.81–1.40)	0.99 (0.66–1.47)	0.86 (0.59–1.26)	1.03 (0.53–1.99)		
1000–1300	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	0.025	0.525
>1300	0.78 (0.50–1.22)	0.60 (0.28–1.31)	1.10 (0.61–1.97)	0.96 (0.43–2.15)		
Calcium supplement users[2] (versus no supplements)	0.81 (0.54–1.22)	0.78 (0.47–1.29)	0.85 (0.64–1.12)	0.98 (0.70–1.36)	0.580	0.403
Daily supplemental calcium intake[2], mg						
0	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	0.555	0.439
0–1000	0.78 (0.50–1.21)	0.75 (0.43–1.32)	0.90 (0.69–1.19)	1.07 (0.79–1.45)		
1000–2000	0.89 (0.32–2.45)	1.01 (0.32–3.22)	0.65 (0.33–1.30)	0.67 (0.29–1.53)		
≥2000	1.44 (0.37–5.66)	0.91 (0.13–6.67)	0.82 (0.54–1.25)	0.93 (0.38–2.28)		
Total daily calcium intake[2], mg						
<500	1.25 (0.79–1.97)	1.05 (0.61–1.82)	1.23 (0.86–1.74)	1.41 (0.83–2.39)	0.102	0.589
500–1000	1.14 (0.83–1.57)	1.03 (0.68–1.56)	1.01 (0.69–1.47)	1.20 (0.67–2.14)		
1000–1300	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)	1.00 (Ref)		
1300–2000	0.81 (0.52–1.26)	0.49 (0.25–0.98)	0.85 (0.49–1.47)	0.73 (0.35–1.52)		
>2000	1.01 (0.44–2.29)	0.98 (0.34–2.85)	0.84 (0.44–1.62)	0.92 (0.32–2.62)		

[1]Adjusted for: age, race/ethnicity, poverty to income ratio, comorbidity index, serum vitamin D, alcohol consumption, smoking behaviour, vigorous physical activity, and BMI.

[2]Adjusted for: age, race/ethnicity, poverty to income ratio, comorbidity index, serum vitamin D, alcohol consumption, smoking behaviour, vigorous physical activity, total energy intake, and BMI.

doi:10.1371/journal.pone.0061037.t003

Kalsiyum suplementasyonu ve KVH riski ilişkisi; olası mekanizmalar,

- Kalsiyum suplementleri serum kalsiyum düzeyini akut ve orta derecede yükseltir(aynı yükselme diyet ile alınan kalsiyumda görülmez),
- Artmış serum kalsiyumu pirofosfat gibi kalsifikasyon modülatörlerini etkileyerek vasküler düz kaslardaki kalsiyuma duyarlı reseptörlere bağlanır ve vasküler kalsifikasyona yol açar,
- Artmış serum kalsiyumu koagülabilitede artma ve vasküler akımda değişikliğe neden olabilir,
- Artmış serum kalsiyumu diğer kalsiotropik hormonlarda değişikliğe neden olarak artmış KVH riskine neden olabilir,

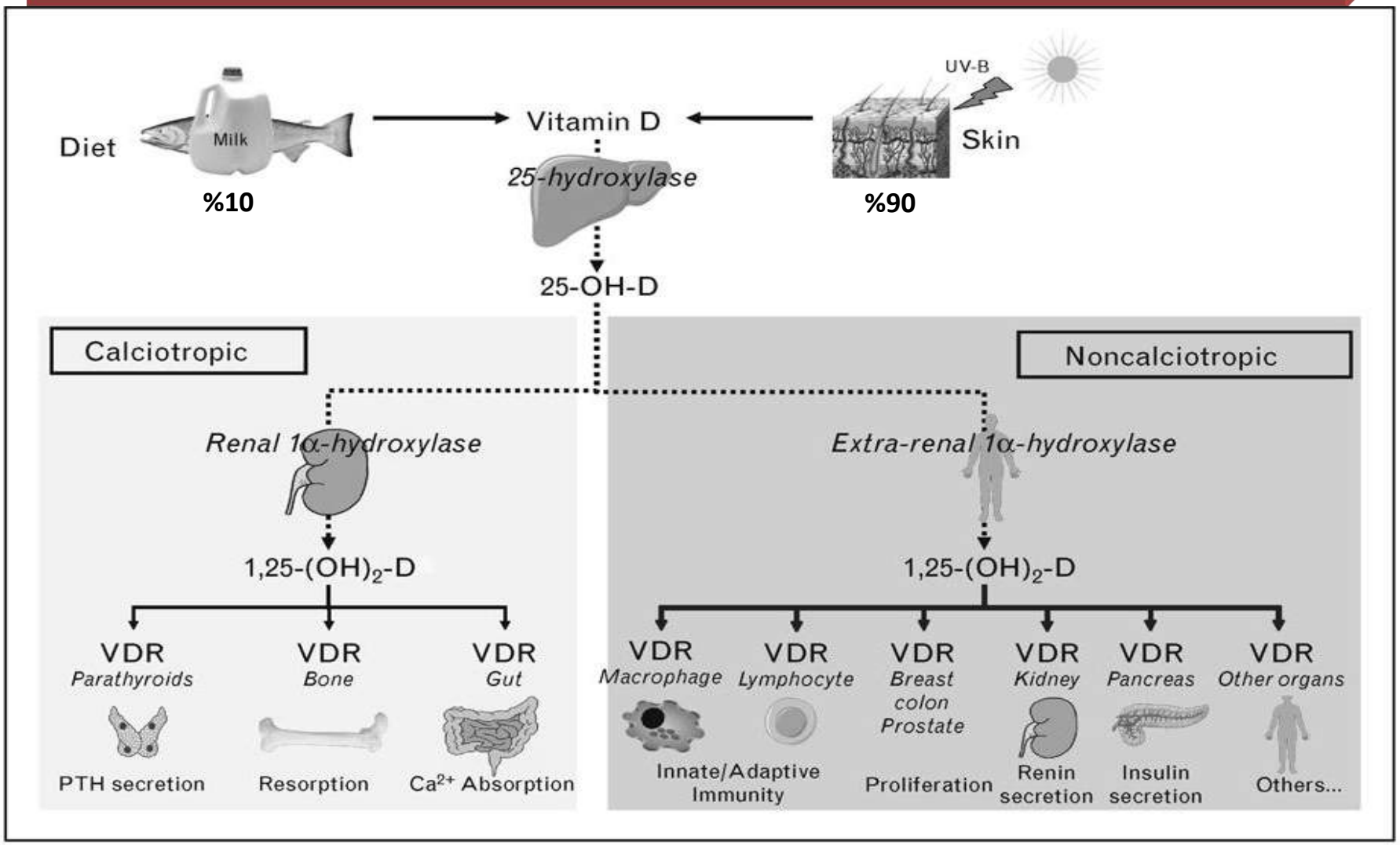
Sonuç;

- Yeterli kalsiyum alımı optimal kemik sağlığı için hayati öneme sahiptir,

- KV mortalite diyabetik hastalarda artmıştır, diyet ile fazla miktarda kalsiyum alımı önemli bir KV yan etkiye neden olmayabilir, ancak kalsiyum suplementleri MI riskini artırabileceğinden dikkatli olunmalı,

- Bu konuda doğrudan kalsiyum suplementasyonu ve KVH ilişkisini hedefleyecek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin D metabolizması ve etkileri



Maalouf NM, Current opinion in Nephrology and hypertension, 2008

Vitamin D Metabolizması

- Kalsitriol vücuttaki pekçok organda(Kemik,iskelet kası, beyin, prostat, meme, kolon, pankreas,immün hücreler)bulunan intranükleer reseptörleri etkiler,
- 25(OH) D ölçümü , vit d düzeyi hakkında fikir verir,
- Serum 1,25(OH)$_2$D (kalsitriol) aktif hormondur,
- Kalsitriol GIS'ten kalsiyum emilimini artırır, idrarla kalsiyum atılımını azaltır, kemikte remodelingi doğrudan uyarır,
- -Vit D eksikliğinde PTH düzeyi artar,

Vitamin D ,Enfeksiyonlar ve Sitokinler

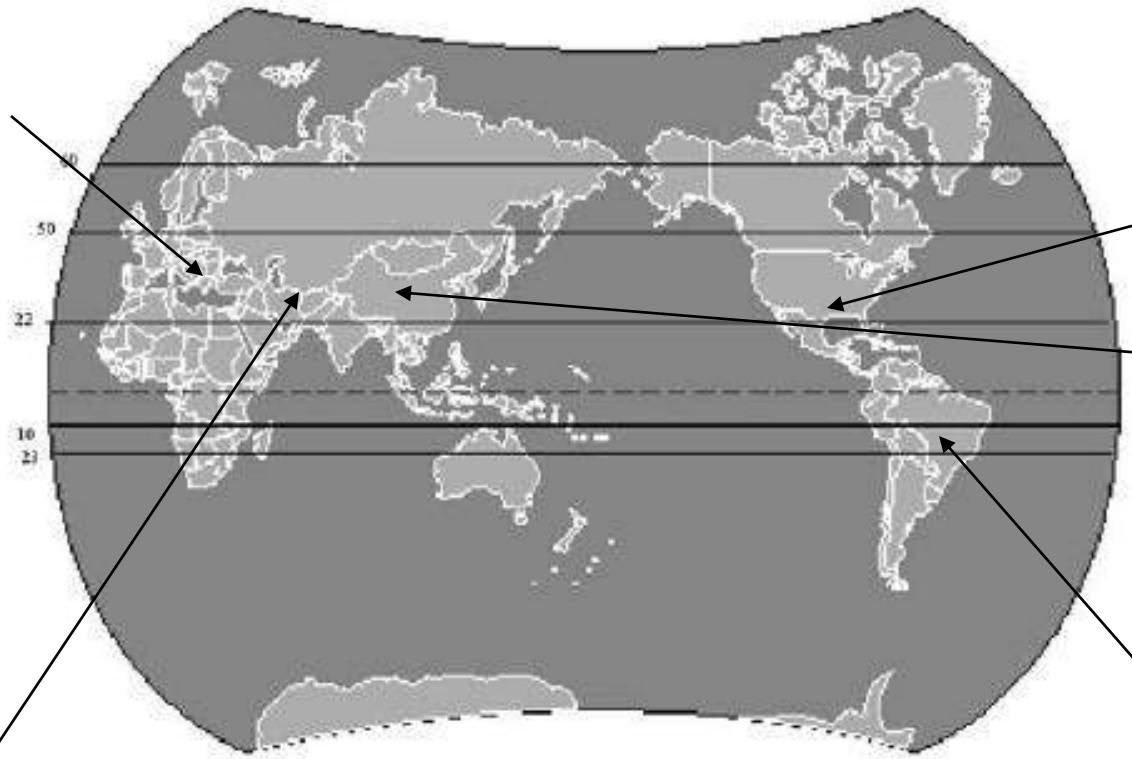
- Vitamin D sitokin ve ilişkili proteinlerin regülasyonunda rol oynar(diyabetik ve nondiyabetiklerde),
- Sitokinlerin çoğu(örn. IL4-IL6) pro-inflamatuardır,
- Vitamin D enfeksiyon sırasında inflamasyonu azaltır,

Vitamin D düzeyleri 25-(OH) D

Seviye (ng/mL)	Değerlendirme
≤ 10	Ciddi eksiklik
10 -20	Eksiklik
21 – 29	Yetersiz
> 30	Yeterli
> 150	Toksik düzey

Hipovitaminoz D: dünyaya bakış

Yaşlılarda %80,
gençlerde %42



%35-73

Adolesanlarda %89

%30-80

%50-97

Figure 1. Northern and southern latitudes (in degrees).
60° N: Oslo, Norway
50° N: Toronto, Canada
22° N: Miami, USA
10° S: Recife, Brazil
23° S: São Paulo, Brazil

Bandeira et al, Arq Bras Endocrinol Metab 50, 2006

Mithal et al, Osteop Int, 2009

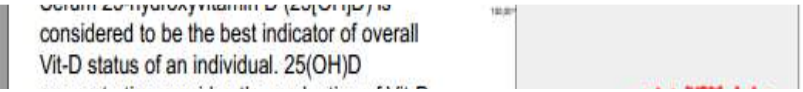
Van der Meer M et al, Ospeop Int, 2011

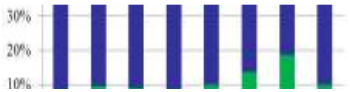
P-1163

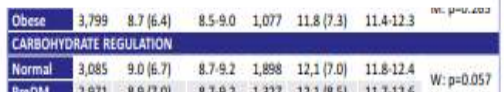
Prevalence and of vitamin D deficiency and associated factors in Turkey

Ilhan Satman[1], Nese Colak Ozbey[1], Harika Boztepe[1], Sibel Kalaca[2], Beyhan Omer[3], Refik Tanakol[1], Sema Genc[3], Faruk Alagol[1],
On behalf of the TURDEP-II Study Group. [1]Div. Endocrinology & Metabolism, Dept. Internal Medicine; [3]Dept. Clinical Biochemistry,
Istanbul University Faculty of Medicine; [2]Dept. Public Health, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul – Turkey.

Vitamin D eksikliği(< 20 ng/ml) prevelansı % 93 ,
Eksiklik kadınlarda erkeklerden daha fazla


considered to be the best indicator of overall
Vit-D status of an individual. 25(OH)D




Obese	3,799	8.7 (6.4)	8.5-9.0	1,077	11.8 (7.3)	11.4-12.3
CARBOHYDRATE REGULATION						
Normal	3,085	9.0 (6.7)	8.7-9.2	1,898	12,1 (7.0)	11.8-12.4

W: p=0.057

•İstanbul, İzmir ve Osmaniye' de 40 yaş üstü toplam 588 kadında vitamin D düzeyleri;

- İstanbul'da 19.7 ng/ml,
- İzmir'de 21.9 ng/ml ,
- Osmaniye'de 15.4 ng/ml ,

Sarıdoğan M.ve ark. Türk Osteoporoz dergisi,2010

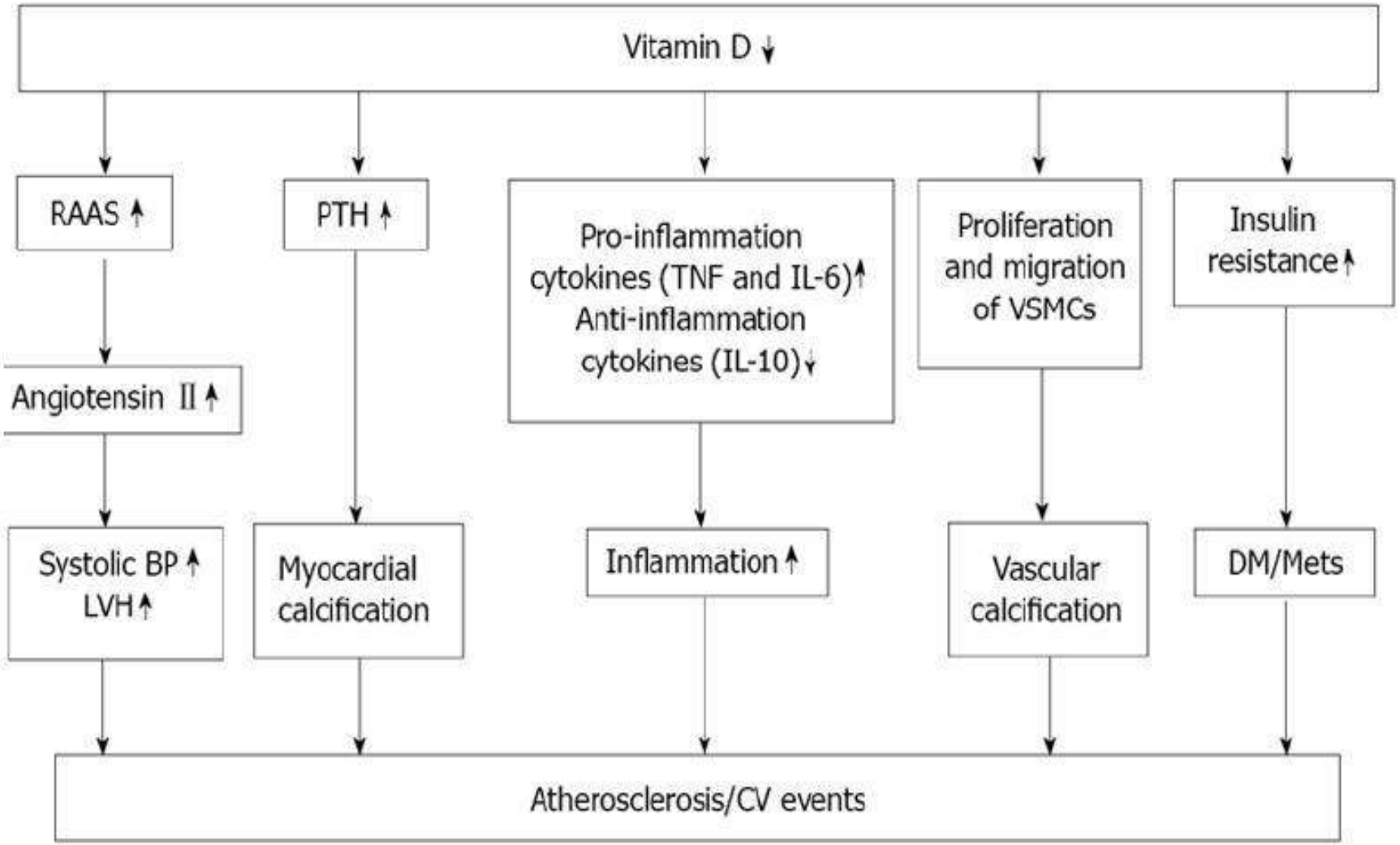
Vit D eksikliği için risk faktörleri

- Yaşlılar, eve bağımlılar,
- Cilt rengi koyu olanlar,
- Ekvator bölgesinden uzak olanlar,
- Kış mevsimi,
- Hava kirliliği, sigara, obezite,
- Malabsorbsiyon, KC-Böbrek hastalıkları,
- İlaçlar,

Vitamin D ve Atheroskleroz

- Vit D reseptörleri başlıca ;kardiomyositler, beta hücreleri, vasküler endotelyal hücreler ve osteoblastlarda bulunur,
- Vit D eksikliği KV hastalık(MI veya stroke) riskini artırır,
- Vit D eksikliği ile DM, HT, Met Sendr, LVH, KKY ve Vasküler İnflamasyon birlikteliği sıktır,

Vitamin D eksikliğinin potansiyel KV etki mekanizmaları



Vitamin D Suppression of Endoplasmic Reticulum Stress Promotes an Antiatherogenic Monocyte/Macrophage Phenotype in Type 2 Diabetic Patients*[S]

Received for publication, May 31, 2012, and in revised form, September 12, 2012 Published, JBC Papers in Press, September 24, 2012, DOI 10.1074/jbc.M112.386912

Amy E. Riek[‡1], Jisu Oh[‡], Jennifer E. Sprague[§2], Alexandra Timpson[‡], Lisa de las Fuentes[¶], Leon Bernal-Mizrachi[‖], Kenneth B. Schechtman[**], and Carlos Bernal-Mizrachi[‡‡3]

From the Divisions of [‡]Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research, [§]Pediatric Endocrinology and Diabetes, [¶]Cardiovascular Diseases, and [**]Biostatistics and the [‡‡]Department of Cell Biology and Physiology, Washington University, St. Louis, Missouri 63110 and the [‖]Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University, Atlanta, Georgia 30322

Background: Interactions between environmental conditions and monocyte phenotype are critical for the development of vascular complications in diabetes.

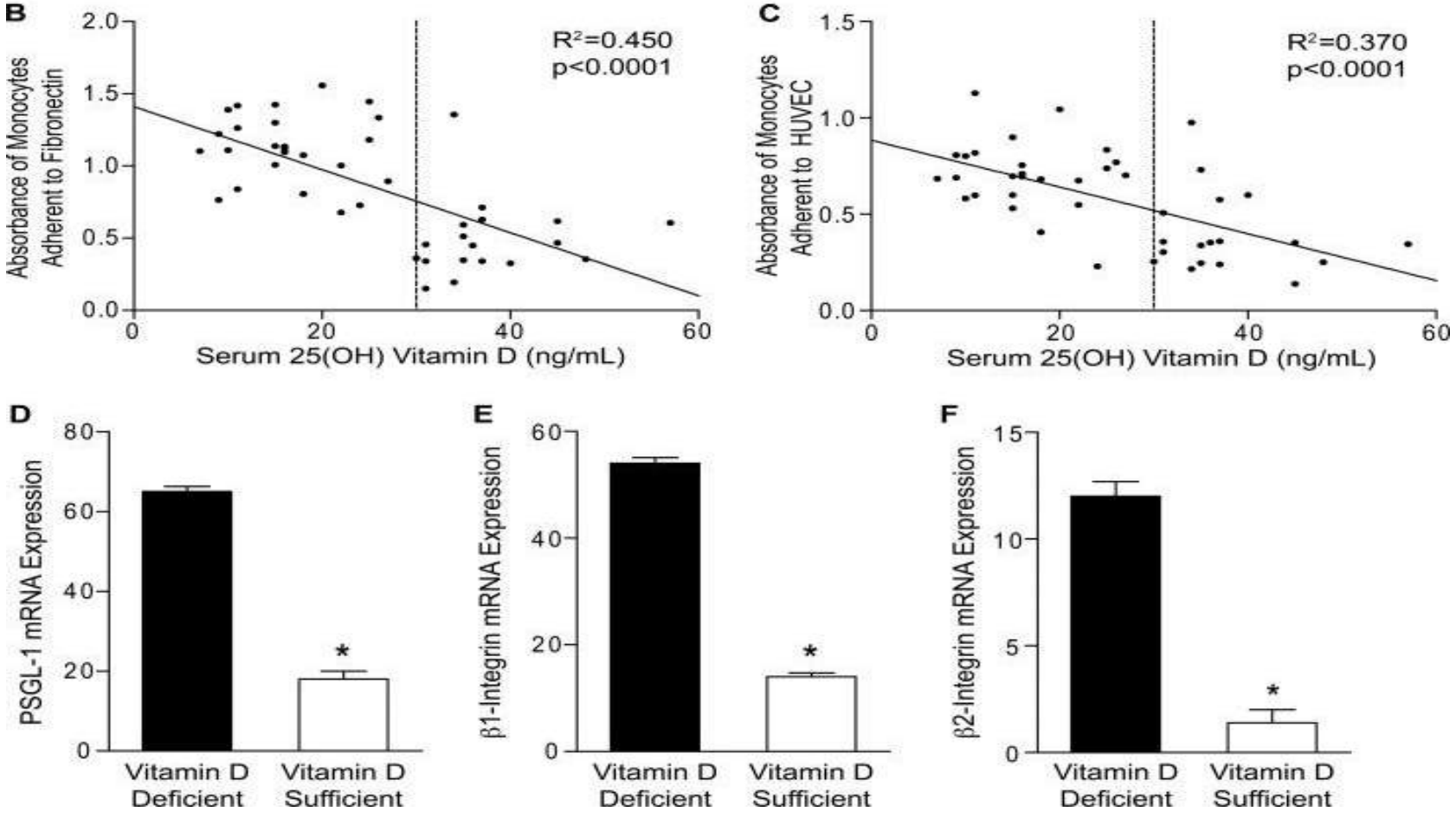
Results: Modulation of ER stress by vitamin D controls monocyte/macrophage phenotype and vascular adhesion.

Conclusion: Vitamin D is a natural ER stress reliever that promotes an anti-inflammatory monocyte/macrophage phenotype.

-Hipotez; Vitamin D eksikliği olan kişilerin monositleri, Vitamin D yeterli tip 2 diyabetik monositlerine göre daha fazla proatherojenik fenotipe sahiptir,

-Çalışma grubu;43 tip 2 diyabetli hasta(Vit D normal), ve 25 nondiyabetik ,farklı düzeyde vit d eksikliği olan sağlıklı kişi (ort,vit d:26±12 mg/ml)

genic phenotype compared with vitamin D-sufficient subjects in 43 patients with T2DM. Serum 25(OH)D level inversely corre-


B
Absorbance of Monocytes Adherent to Fibronectin
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
20
40
60
Serum 25(OH) Vitamin D (ng/mL)
R²=0.450
p<0.0001
C
Absorbance of Monocytes Adherent to HUVEC
1.5
1.0
0.5
0.0
0
20
40
60
Serum 25(OH) Vitamin D (ng/mL)
R²=0.370
p<0.0001
D
PSGL-1 mRNA Expression
80
60
40
20
0
*
Vitamin D Deficient
Vitamin D Sufficient
E
β1-Integrin mRNA Expression
60
40
20
0
*
Vitamin D Deficient
Vitamin D Sufficient
F
β2-Integrin mRNA Expression
15
10
5
0
*
Vitamin D Deficient
Vitamin D Sufficient

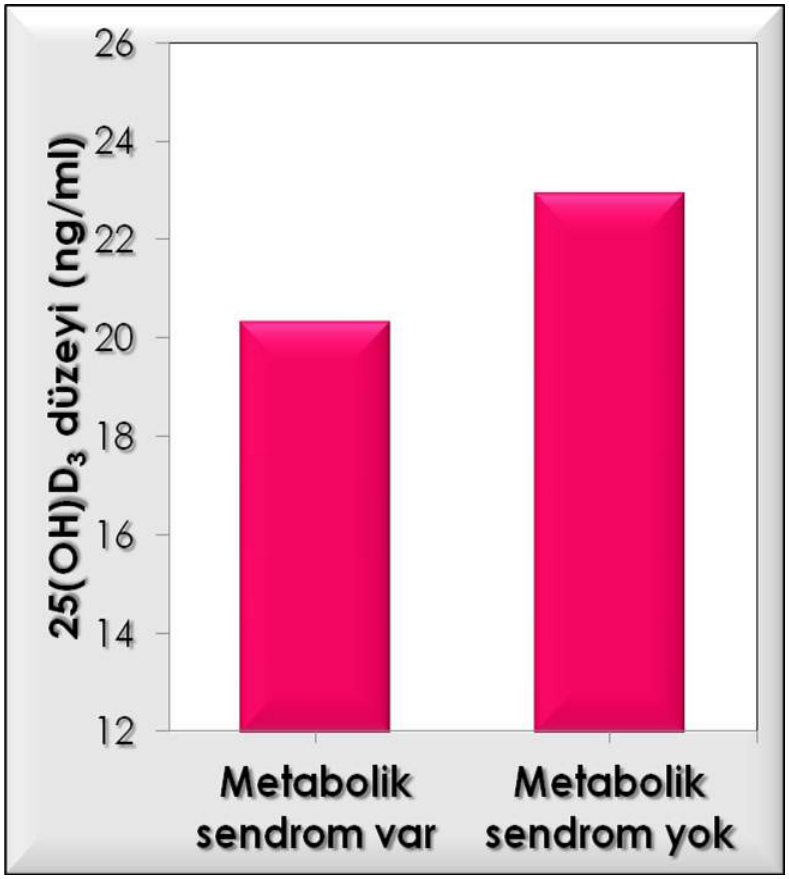
- Vit D yeterli(>30 ng/ml) olan hastaların monosit endoplazmik retikulum stresinde azalma,M1 makrofaj membran reseptör baskınlığı ve monosit adhezyon moleküllerinin mRNA expresyonu azalması 25(OH)D <30 ng/ml olanlara göre daha belirgin idi.

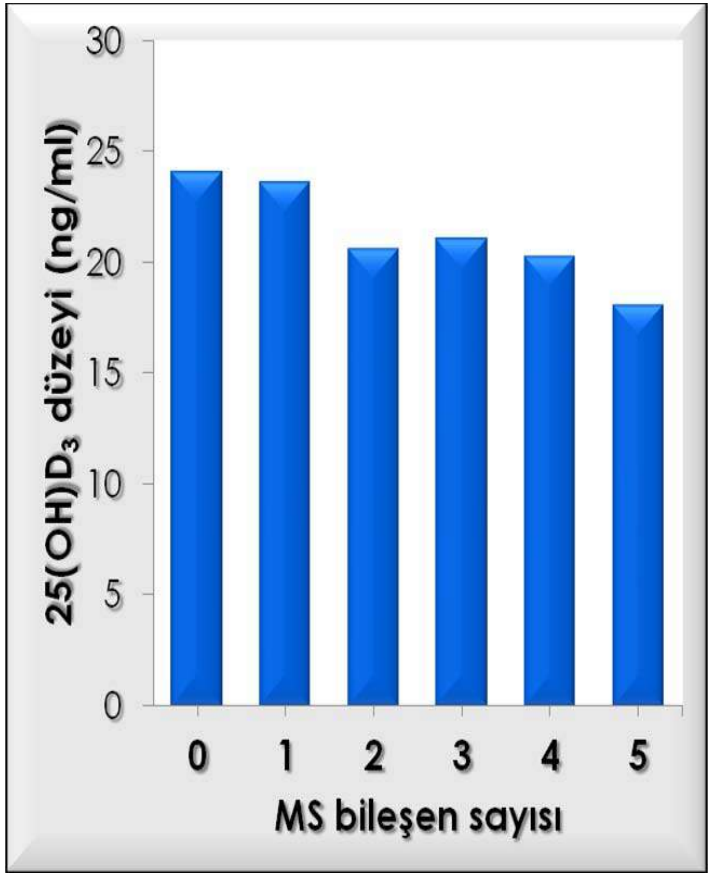
- Vit d yetersiz makrofajlarda görülen artmış ER stresi ,adhezyona ve adhezyon moleküllerinin expresyonunda artışa ve M2 fenotipin (atherojenik) dominant olmasına neden olur,

- Aktif vit D verildiğinde ise ER stresi suprese olur,atherojenik fenotip olan M2, M1 fenotipe dönüşür ve adhezyon suprese olur,

Erişkinlerde vitamin d düzeyi ve metabolik sendrom

1705 NHANE katılımcısı

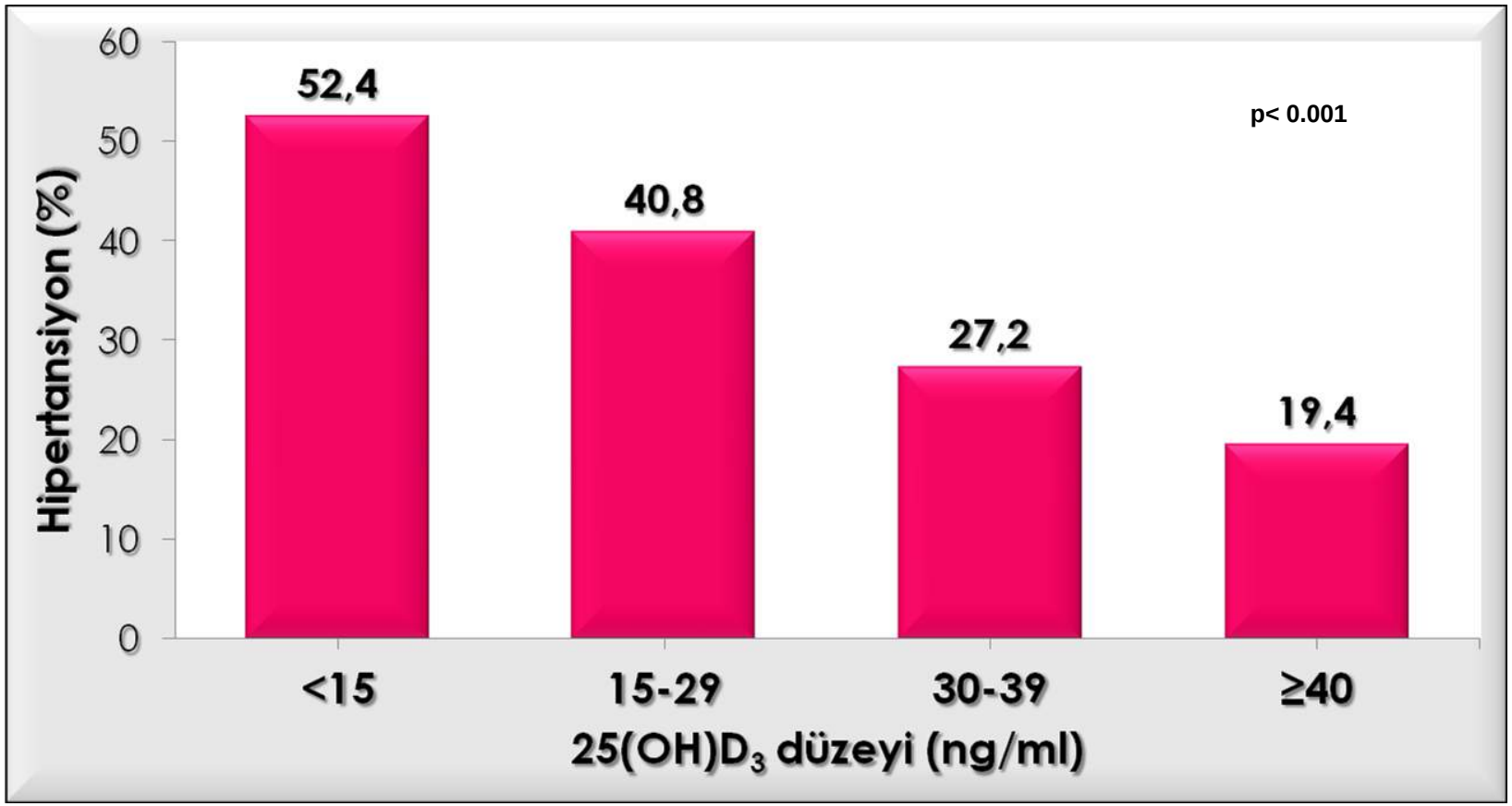




Ford ES , et al. J D iab e t es 2009;1:296 -303

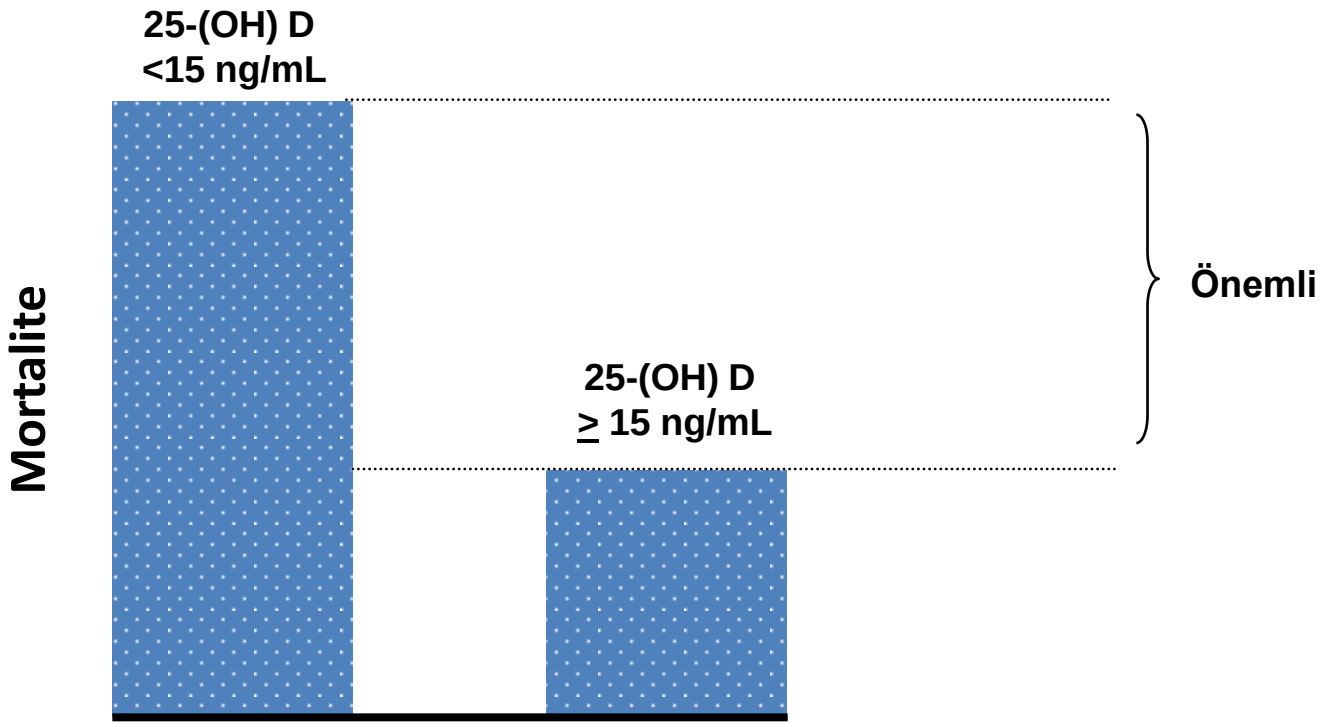
Vitamin D düzeyi ve HT sıklığı

18 YAŞ ÜZERİ , 2.722 Bİ REYDE KESİ TSEL Ç ALIŞMA



Bh an d a r i SK, e t al. J Cl i n Hy pe r t e n s 2011; 13: 1707

HT hastalarda 25-(OH) D düzeyi ile KVH ilişkisi



Wang et al, Circulation 2008;117:503-11

KVH-mevsim ilişkisi

- Kış mevsiminde yaza göre KVH riski %20-25 daha yüksektir,
- Vitamin D düzeyleri kış aylarında ,yaz aylarından daha düşüktür,
- İnflamasyon önemli bir risk faktörüdür,
- İnfeksiyonlar(örn.influenza) pro-inflamatuar sitokin salınımını ve inflamasyonu uyarır,
- Bir çalışmada, akut myokard infarktüsünde influenza ilişkili sitokinlerde artış olduğunu göstermiştir,
  - Inflamm Res. 2012 Jun;61(6):591-8

$1,25(OH)_2$ Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

by Jisu Oh, Sherry Weng, Shaili K. Felton, Sweety Bhandare, A...
Butler, Brandon M. Proctor, Marvin Petty, Zhouji C...
Leon Bernal-Mizrachi

1,25(OH)2D3 verilen diyabetik kişilerde makrofajların okside LDL uptake'i ve bununla ilişkili köpük hücresi oluşumu azalmıştır.

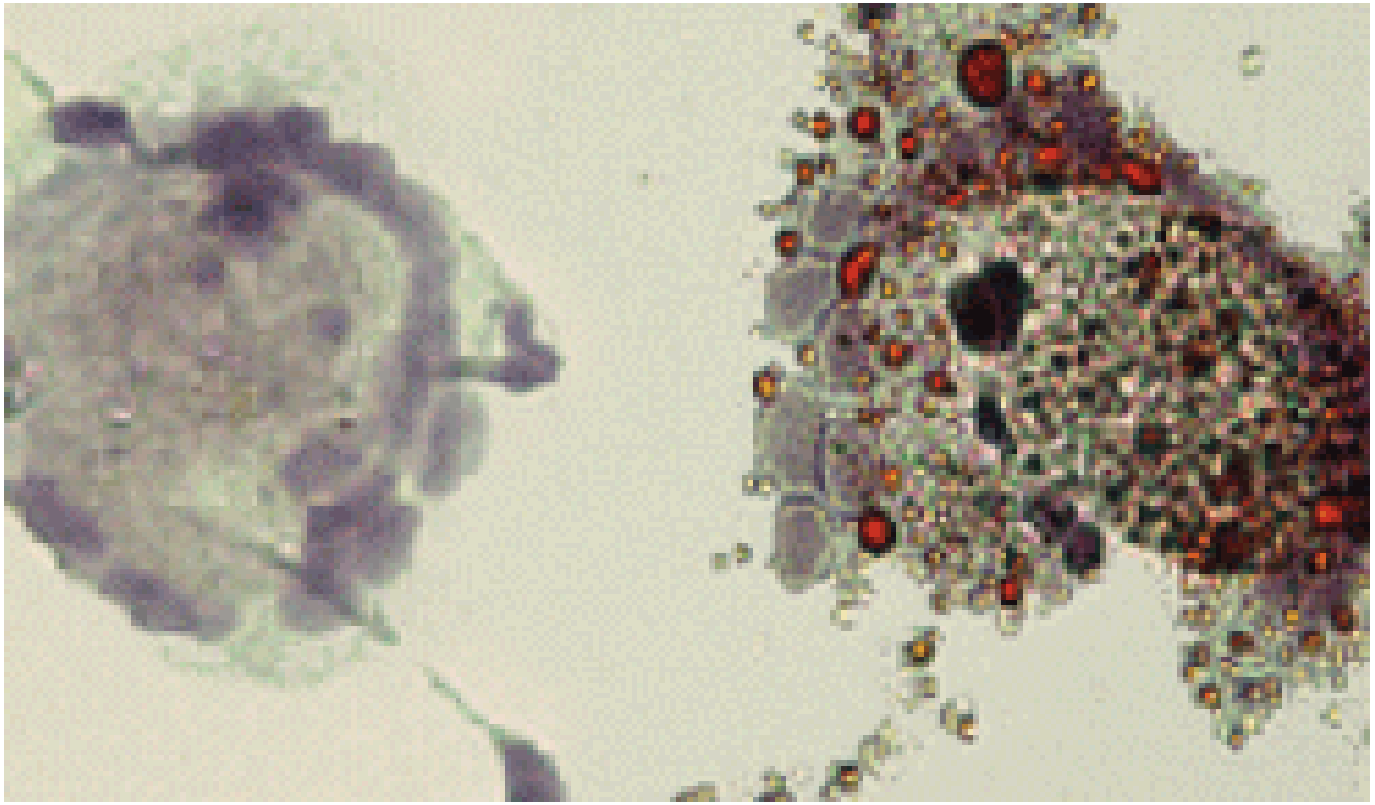
Aksine, diyabetik hastaların makrofajlarındaki vitamin d reseptörlerinin delesyonu LDL'nin okside olması ve köpük hücre oluşumunun stimülasyonu ile sonuçlanmıştır.

...e expression,
...uptake. In addition,
...mic reticulum stress improved insulin
...pression, and prevented oxidized and acetylated low-density
...cholesterol uptake.

Conclusion—These results identify reduced vitamin D receptor signaling as a potential mechanism underlying increased **foam cell formation and accelerated cardiovascular disease in diabetic subjects. (*Circulation. 2009;120:687-698.)***

Circulation Volume 120(8):687-698 August 25, 2009

Vitamin D kolesterolun makrofajlar tarafından uptake'ini inhibe eder.



Solda; Yeterli vit D ile birlikte sağlıklı bir makrofaj,
Sağda; Yetersiz vitamin D ile birlikte artmış kolesterol içeriği olan makrofaj(atherojenik)

Vitamin D eksikliği tedavisi

Vitamin D Eksikliği
25(OH)D < 20 ng/dL

↓

50,000 IU / D_2 veya D_3 / hafta
X 8 hafta

↓

İdame tedavisi
(veya)

↓ ↓

50,000 IU / D_2
2 haftada bir

1- 2,000 IU / D_3 /
günde

↓

3-6 ay sonra 25(OH)D kontrolu

Erişkinlerde Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi

- Gençler ve yetişkinler; haftada 3 kez , gün ortasında 20-30 dakika güneş ışınına maruziyet yeterli(her defasında 2000 IU sentez)

- Yaşlı ve cilt rengi koyu olanlarda daha sık ve daha uzun güneş ışını maruziyeti (2 - 10 kat)

Vitamin D,sonuçlar;

- Hipovitaminoz D tüm dünyada yaygın görülen bir problemdir,
- Çalışmalarda vit d eksikliği ile diyabet ve KVH'lar arasında ilişki gösterilmiştir,
- Gençlerde,erişkinlerde ve diyabetik populasyonda olası KVH'ların önlenmesi ve kemik sağlığının temini için yeterli kasiyum ve vitamin d alınması sağlanmalıdır,
- Diyabetik populasyonda Vit D eksikliği ve KV hastalık ilişkisi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.