Derleme

D Vitamininin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Dr. Ayça Yağmur YENİDÜNYA*, Prof. Dr. Selvinaz DALAKLIOĞLU*

Öz

D vitamini insanlarda deride güneş ışınları aracılığıyla endojen olarak sentezlenen veya diyetle alınabilen, yağda çözünen steroid yapıda bir hormondur. Bu vitamin böbreklerde aktif form olan kalsitriole dönüşerek biyolojik etkilerini D vitamini reseptörleri aracılığıyla oluşturmaktadır. D vitamini eksikliği dünya genelinde, tüm yaş gruplarında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bilinmekte ve kas-iskelet sistemi hastalıkları başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün, metabolik hastalıklar ve kanser gibi pek çok önemli sağlık sorunu ile ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda, D vitamini eksikliği ile arterlerde sertleşme, hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu arasındaki olası ilişki gösterilmiş, D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar açısından olası koruyucu rolü ile ilgili görüşler güçlenmiştir. Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit biyoyararlanımında azalma ile karakterize olup, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonu ile endotel disfonksiyonu arasında ters yönde bir ilişki olduğu bilinmekte ve bu olası ilişkiyi işaret eden çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu derlemede, D vitamininin endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde potansiyel fizyolojik rolleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *D vitamini, Endotel disfonksiyonu, Enflamasyon, Nitrik oksit, Oksidatif stres*

Effect of Vitamin D on Endothelial Function

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble steroid hormone which can be produce endogenously in the skin upon exposure to sunlight or it could derive from foods. This vitamin transforms into calcitriol, the active form, in the kidneys and performs its biological effects by binding to the vitamin D receptors. Vitamin D deficiency is a worldwide public health problem in all age groups and associated with many health problems including musculoskeletal diseases, cardiovascular diseases, autoimmune, metabolic diseases and cancer. Several epidemiological studies have shown a possible relationship between vitamin D deficiency and arterial stiffness, hypertension and endothelial dysfunction, and opinions about the possible protective role of vitamin D in cardiovascular diseases have been strengthened. Endothelial dysfunction is characterized by decreased nitric oxide bioavailability and plays a key role in the development of atherosclerosis. The number of studies indicating an inverse relationship between circulating 25(OH)D levels and endothelial dysfunction is increasing. In this review, we summarized the potential physiological roles of vitamin D in the regulation of endothelial function.

Keywords: *Vitamin D, Endothelial dysfunction, Inflammation, Nitric oxide, Oxidative stress*

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Antalya*
Yazışma Adresi: Ayça Yağmur Yenidünya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Farmakoloji Ana Bilim Dalı Dumlupınar Bulvarı Kampüs, Antalya. e-posta: aycayenidunya@akdeniz.edu.tr
Geliş Tarihi: 24.07.2022 Revize Tarihi: 14.09.2022 Kabul Tarihi: 31.10.2022
ORCID No: AYY: 0000-0003-3824-2104, SD: 0000-0001-5612-676X

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: *Yenidünya AY. Dalaklıoğlu S. D Vitamininin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkisi. MN Kardiyoloji. 2022;29(4):203-212*
	Copyright©:2022 Yenidünya ve Ark. Bu eser, Creative Commons 4,0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Güneş ışığının insan sağlığı üzerindeki öneminin farkındalığı, Antik Yunan'da kuzey yarım kürede en fazla gün ışığı alan tepenin güney yüzünün yaşanabilecek en iyi yer olduğunu söyleyen Hipokrat'a dayanmaktadır.[1] D vitamini, insanlarda güneş ışınlarına maruziyet ile deride sentezlendiği gibi diyetle gıdalardan veya takviyelerden de karşılanabilmektedir.[2] Vitamin D3 (kolekalsiferol), UVB ışınların etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden endojen olarak sentezlenmekte, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile taşınmakta ve karaciğerde 25-hidroksilaz (CYP2R1) ile 25-hidroksi vitamin D (25 (OH)D) ye dönüşmektedir. 25(OH)D böbreklerde 1α-hidroksilaz (CYP27B1) ile reaksiyona girer ve biyolojik aktif form olan 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D) yani kalsitriol oluşur.

D vitamininin genomik ve non-genomik etkilere sahip olduğu genomik etkilerinin nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi ve ligandla aktive transkripsiyon faktörü olan nükleer vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir.[3] VDR aktif D vitamini ile bağlandıktan sonra, retinoid X reseptörleri (RXR) ile heterodimer formlar oluşturmakta ve çekirdeğe geçerek D vitamini hedef genlerinde bulunan vitamin D yanıt elementlerine (VDRE) bağlanıp, spesifik hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir. İnsan genomunun yaklaşık %3'ünün kalsitriolden doğrudan veya dolaylı olarak etkilendiği düşünülmektedir.[4] D vitamininin genomik etki ile proliferasyon, hücre farklılaşması, apoptozis ve anjiyogenez gibi pek çok fizyolojik süreçte rol oynadığı bilinmektedir.[2,5] Ayrıca D vitamini ile tedavi sonrası ortaya çıkan hızlı yanıtlar nedeniyle genomik etkilerden ayrı daha hızlı gerçekleşen non-genomik etkilerin varlığı da öne sürülmüştür.[3] Non-genomik etkilerin membran reseptörleri aracılığıyla ve hücre içi sinyal yolakları (protein kinaz A (PKA), protein kinaz C (PKC), proto-onkogenik bir tirozin kinaz olan Src ve mitojenle aktive edilen protein kinazlar (MAPK)) üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir.[3,6,7]

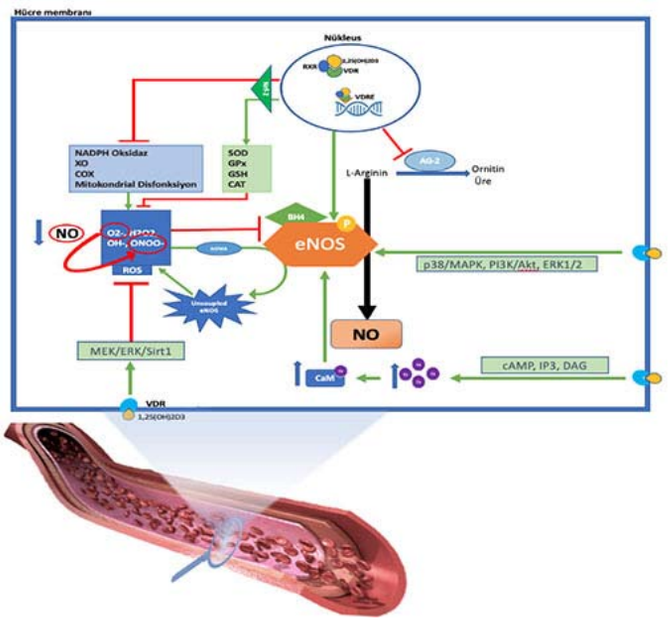
D vitamininin temel fonksiyonu kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasının düzenlenmesi olsa da VDR'nin aktif B ve T lenfositler, pankreas, prostat, meme, kas, beyin, deri gibi neredeyse vücuttaki tüm dokularda bulunduğu bilinmektedir.[4,8,9] Bununla birlikte aktivasyondan sorumlu 1α-hidroksilaz enziminin deride bazal keratinositlerde, kıl foliküllerinde, makrofajlarda, lenf nodları, kolon epiteli, pankreas ve beyin gibi ekstra renal birçok dokuda bulunduğu bilinmektedir.[10] D vitamini aktivasyonunu sağlayan enzimin ve reseptörlerinin birçok dokuda bulunduğu göz önünde bulundurulduğunda yeterli D vitamini konsantrasyonları ile kolon, prostat, meme dahil bazı kanserler, tip-1 ve tip-2 diyabet (DM), romatoid artrit (RA) ve multiple skleroz (MS) dahil otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi pek çok kronik hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışmanın olması şaşırtıcı değildir.[2,11-13]

Basit tek katlı bir tabaka olmasına rağmen, sağlıklı bir endotel çeşitli fiziksel ve kimyasal uyaranlar varlığında vasküler tonusu, hücresel adezyonu, trombosit adezyon ve agregasyonunu, düz kas hücresi proliferasyonunu ve damar duvarında enflamasyonu düzenleyen çok çeşitli faktörler sentezler.[14] Vasküler endotel tabaka damarlarda fonksiyonel ve yapısal düzenlemelerde özellikle nitrik oksit (NO) aracılığı ile önemli rol oynar. NO vazodilatör bir ajan olup, endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi endotel kaynaklı vazokonstriktör ajanların etkilerini dengeler, vazodilatör etkisine ek olarak platelet agregasyonunu, enflamasyonu, lökosit adezyonunu inhibe ettiği ve antioksidan etkilere sahip olduğu da bilinmektedir.[15] NO, endotelde L-arginin aminoasitinden endotelyal NO sentaz (eNOS) aracılığıyla tetrahidrobiopterin (BH4) kofaktörlüğünde sentezlenir, komşu vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) parakrin etki ile çözünebilir guanilatsiklaz (sGC) aktivasonunu artırır, bu durum siklik guanozinmonofosfat (cGMP) üretiminde artışa ve vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olur.[16] Endotel disfonksiyonu; hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, DM gibi kardiyovasküler risk faktörü olarak bilinen patolojik koşullarda sıklıkla bulunmakta, endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmanın bu koşullara eşlik ettiği bilinmektedir.[17] Disfonksiyonel bir endotel tabaka, enflamasyonu, lipoproteinlerin oksidasyonunu, platelet agregasyonunu ve trombüs formasyonunu tetikleyerek ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır. NO sentezinde azalma veya oksidatif inaktivasyonda artma sonucu oluşan NO biyoyararlanımında azalma ve artmış reaktif oksijen radikali (ROS) üretimi ED'nin başta gelen nedenleri olarak bilinmektedir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir tedavi hedefi olarak vasküler endotel öne çıkmaktadır. VDR'nin kardiyovasküler dokularda ve endotelde sentezleniyor olması bilimsel çalışmalarda odağı D vitamininin endotel fonksiyonu da dahil olmak üzere KVH risk faktörlerine etkisi üzerinde yoğunlaştırmaktadır. D vitamini ile endotel fonksiyonu arasındaki olası ilişki çok sayıda preklinik çalışmayla gösterilmiş olduğundan potansiyel mekanizmalar araştırılmaya devam edilmektedir.

D Vitamini: Endotel ve nitrik oksit

D vitamini ve reseptörlerinin eNOS biyoaktivitesinin transkripsiyonel regülasyonu üzerinden NO sentezini düzenlediğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Wee ve ark.[18] diyabetik ratlarda diyet ile oluşturulan D vitamini eksikliğinin endotel fonksiyonu üzerine etkisini araştırmış, D vitamini eksikliği olan grupta mezenterik arterlerde asetilkolin (ACh) ile indüklenmiş endotel bağımlı gevşeme yanıtının anlamlı olarak bozulduğunu ayrıca eNOS seviyelerinin ve antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin anlamlı olarak azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada kalsitriol ile tedavi edilen grupta ACh ile indüklenmiş endotel bağımlı gevşeme yanıtında, eNOS seviyelerinde veya SOD

aktivitesinde anlamlı artış gözlenmemiştir. Zıt olarak Xiang ve ark.'nın[19] çalışmada ise kolekalsiferolün eNOS ekspresyonunu ve NO üretimini artırarak endotel hücre proliferasyonunu uyardığı ve apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir diğer prekliinik çalışmada, endotel hücrelerinde 100 nM 1α,25(OH)2 D3 ile tedaviden sonra NO üretiminin, eNOS protein ekspresyonunun ve biyoaktivitesinin arttığı gözlemlenmiştir.[20] Wistar ratlarda intraperitoneal, 400 ng/kg aktif vitamin D tedavisi ile aort dokusunda, endotel hücrelerinde saptanan NO ve eNOS artışıyla benzer sonuçlar elde edilmiş, VDR çıkarıldığında da bu etkilerin gözlenmiyor oluşu tedavi ile oluşan bu etkinin VDR bağımlı olduğunu telkin etmiştir. Benzer olarak başka bir çalışmada VDR gen yokluğunda aort dokusunda eNOS ekspresyonunun %50 oranında azaldığı bildirilmiş,[21] ek olarak bu çalışmada arginaz-2 (AG-2) ekspresyonunda artış olduğu da saptanmıştır (Şekil 1). Molinari ve ark.[22] insan endotel hücreleri üzerinde yaptıkları deneylerde aktif D vitamini uygulamasının sanıyeler içinde eNOS fosforilasyonunu arttırarak NO sentezini arttırdığını saptamış, bu akut yanıttan D vitamininin non-genomik etkilerinin sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Yapılan bu çalışmada D vitamininin p38/MAPK, PI3K/Akt, ERK1/2 hücre içi yolakları aracılığıyla eNOS fosforilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.



***Şekil 1:** D vitamininin nitrik oksit biyoyararlanımı ve reaktif oksijen radikalleri üzerine genomik ve non-genomik etkileri*

Aktif D vitamini (1,25(OH)2D3), nükleer vitamin D reseptörleri aracılığıyla endotelyal NO sentaz ekspresyonunda, oksidatif-antioksidatif dengenin regülasyonundan sorumlu önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf-2) ekspresyonunda ve süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon (GSH), katalaz (CAT) gibi antioksidan savunma mekanizmalarında artışa neden olurken; ROS üreten nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, ksantinoksidaz (XO), siklooksijenaz (COX) gibi enzimlerin ekspresyonlarını ve NO sentez reaksiyonunun substratı L-arginini üreye ve ornitine hidrolize eden arginaz 2(AG-2) enzimini inhibe eder. Membran reseptörleri aracılığı ile p38/MAPK, PI3K/Akt, ERK1/2 yolakları üzerinden eNOS fosforilasyonunu arttırarak etki gösterebileceği gibi siklik AMP (cAMP), inositoltrifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) gibi hücre içi ikincil haberciler aracılığı ile hücre içi kalsiyumu (Ca) ve kalsiyum-kalmodulin (CaM) kompleksini arttırarak, kalsiyum bağımlı bir enzim olan eNOS aktivasyonunu arttırır. Ayrıca MEK/ERK/Sirt1 yolağının aktivasyonu ile de ROS sentezini inhibe eder.

Endotel fonksiyonu için kritik olan eNOS enzimi, kalsiyum bağımlı bir enzim olarak bilinmekte, hücre içi kalsiyum eNOS aktivitesini düzenlemektedir.[23] D vitamini ise membran reseptörleri üzerinden non-genomik etkileriyle siklik AMP (cAMP), inositoltrifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) gibi hücre içi ikincil haberciler aracılığı ile hücre içi kalsiyumu arttırmaktadır.[6,7] Bu artışın kalsiyum-kalmodülin aracılı eNOS aktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.[24]

Preklinik araştırmaların yanında klinik çalışmalarla da D vitamini ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki incelenmiş, düşük D vitamini konsantrasyonları artmış KVH riski ile ilişkilendirilmiştir.[2,13] bununla birlikte D vitamini replasmanının endotel fonksiyonu üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişki sonuçlar bildirilmiştir. Düşük D vitamini düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlerden ölüm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar fiziksel aktivite, beslenme durumu ve eşlik eden kronik hastalıklar gibi 25(OH)D düzeylerini etkileyebilecek kontrol dışı birçok karıştırıcı faktörden etkilenmektedir.[25] D vitamini ve KVH konusunda son yıllarda yapılan randomize klinik çalışmaları içeren meta-analizlere bakıldığında D vitamini takviyesinin ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarda (miyokard enfarktüsü (ME) riski, inme, iskemik kalp hastalığı gibi) veya KVH nedenli ölümlerde azalma sağlamadığı görülmektedir.[25-27] Ancak bu meta-analizlere dahil edilen çalışmaların çoğunda KVH sonuçlarının ikincil sonlanım olarak ele alındığı dikkat çekmektedir. KVH'nin birincil sonlanım olarak değerlendirildiği yakın zamanda yapılmış geniş çaplı iki randomize kontrollü çalışma mevcuttur.[28,29] Birincil sonlanımların KVH ve ölüm şeklinde belirlendiği çalışmada 50-84 yaş arası 5.110 katılımcıya, ortalama 3,34 yıl boyunca, aylık 100.000 IU bolus D3 vitamini veya plasebo verilmiş ve 25(OH)D konsantrasyonları <50 nmol/L olanlarında dahil edildiği alt grup analizleri yapılmıştır.[28] 50 yaş ve üzeri erkek ve 55 yaş ve üzeri kadınların dahil edildiği 25.871 katılımcıyla yapılan, birincil sonlanımları ME, felç ve kardiyovasküler sebeplerden ölüm olan diğer çalışmada ise ortalama 5,3 yıl boyunca günlük 2.000 IU D3 vitamini ve 1 gr

omega-3 yağ asidi veya plasebo verilmiştir.[29] Her iki çalışmada da hem birincil hem de ikincil sonlanımlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca alt grup analizlerinde 25(OH)D konsantrasyonları <50 nmol/L veya ≥50 nmol/L olan gruplar arasında da majör KVH olaylar açısından bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte; her iki çalışmada da sınıflandırmalarda D vitamini eksikliği olarak kabul gören 25(OH)D <30 nmol/L düzeylerinin prevalansının belirtilmediği ve alt grup analizlerinde değerlendirilen gruplar arasında olmadığı görülmektedir. Bu konuda yapılan başka çalışmalarda, KVH'ye bağlı ölümlerde artışın özellikle 25(OH)D <30 nmol/L konsantrasyonlarda görüldüğü dikkat çekmektedir.[30] Benzer şekilde geniş çaplı kohort çalışmalarını içeren bir meta-analizde,[31] özellikle düşük 25(OH)D düzeylerinde KVH olaylarında ve KVH bağlı ölümlerde lineer olmayan ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda D vitamini takviyesinin KVH üzerine potansiyel olumlu etkilerinin 25(OH)D <30 nmol/L düzeylerindeki kişilerde görülebileceği düşünülebilir. Ancak bahsedilen iki randomize klinik çalışmanın da dahil olduğu 21 randomize klinik çalışma ile yapılan, D vitamininin KVH riski üzerine etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, yine dahil edilen çalışmaların çoğunda KVH'nin primer sonlanım olmamasından bahsedilmekle beraber, ortalama 25(OH)D konsantrasyonları ≤25 ng/mL olan çalışmalarla yapılan hassasiyet analizlerinde, D vitamini suplementasyonunun KVH olayları ve tüm nedenlerden mortaliteyi anlamlı olarak azaltmadığı gösterilmiştirir.[25] Dahası, çalışmaların birçoğu düşük 25(OH)D düzeylerine ve KVH açısından yüksek riske sahip olduklarından kronik böbrek hastalığı olanlara odaklanmış ve bu çalışmaların sensitivite analizleri de D vitamini suplementasyonunun kardiyovasküler yararını desteklememiştir.[32-34] Sonuç olarak; her ne kadar farklı dahil etme kriterlerine sahip çalışmalar olsa da günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçları KVH olaylarını ve tüm nedenlerden ölümleri azaltmada D vitamini suplementasyonunun anlamlı yararını gösteremiştir.[25]

Endotel fonksiyonu KVH mortalite riski açısından önemli bir ön gördürücü olarak kullanılmakta, klinik çalışmalarda non-invazif yöntemler olan akım aracılı dilatasyon (FMD), augmentasyon indeksi (AIx) ve nabız dalga hızı (PWV) ile değerlendirilmektedir.[35] Qasemi ve ark.[36] tip 2 DM hastaları üzerinde yaptıkları randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada endotel fonksiyonlarını FMD ile değerlendirmiş, kolekalsiferol tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha fazla iyileşme olsa da plasebo grubunda da FMD değerlerinde başlangıca göre anlamlı iyileşme görülmüştür. Literatürde D vitamini ve endotel fonksiyonu değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta-analizler de mevcuttur. 2017 yılında yapılan 12 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analize göre D vitamini tedavisinin FMD ile değerlendirilen endotel fonksiyonlarını kontrol gruplarına göre anlamlı olarak iyileştirdiği saptanmıştır.[37] Evre 3-4 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireyleri kapsayan 4 randomize kontrollü klinik çalışmanın dahil edildiği bir diğer meta-analizde de D vitamini tedavisi ile FMD sonuçlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir.[38] Ayrıca bu çalışmada en yüksek etkinin genç popülasyon üzerinde olduğu saptanmış, bu durumun vasküler yeniden şekillenmenin hastalığın erken evrelerinde belirgin olmayışından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. 2019 yılında yayınlanan başka bir meta-analize ise D vitamini suplementasyonunun endotel fonksiyonu üzerine etkilerinin FMD, PWV veya AIx ile değerlendirildiği 26 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve D vitamini tedavisinin endotel fonksiyonu üzerinde anlamlı bir iyileştirici etkisi gözlenmemiştir.[39]

D Vitamini: Endotel ve oksidatif stres

Oksidatif stres, superoksit anyonu (O2-), hidrojen peroksit (H2O2), hidroksil radikalleri (OH-) ve peroksinitrit (ONOO-) gibi reaktif oksijen radikalleri ile SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), redükte glutatyon (GSH) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır.[40] Patolojik koşullar altında, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, ksantinoksidaz (XO), siklooksijenaz (COX) gibi ROS üreten enzimlerin artmış aktivasyonu ile beraber uncoupled eNOS, BH4 oksidasyonu ve bozulmuş mitokondriyal elektron transportu sonucu ROS üretiminde artış ve antioksidan sistemlerin ROS süpürücü etkilerinde azalma meydana gelebilmektedir.[41] Uzamış oksidatif stres farklı mekanizmalar üzerinden NO biyoyararlanımında azalmaya neden olmaktadır. Artan O2- iyonları NO ile reaksiyona girerek ONOO- oluşturur ve bu reaksiyon NO biyoyararlanımını belirleyen temel reaksiyondur.[16,41] Ayrıca ROS, eNOS ekspresyonunu direkt olarak inhibe edebileceği gibi[42] eNOS için önemli bir allosterik faktör olan BH4 degradasyonuna ve eNOS proteininde uncouplinge de neden olur.[41] Uncoupled eNOS, NO sentezi yerine ROS üretimini destekler. ROS aracılı endotel fonksiyon bozuklu-

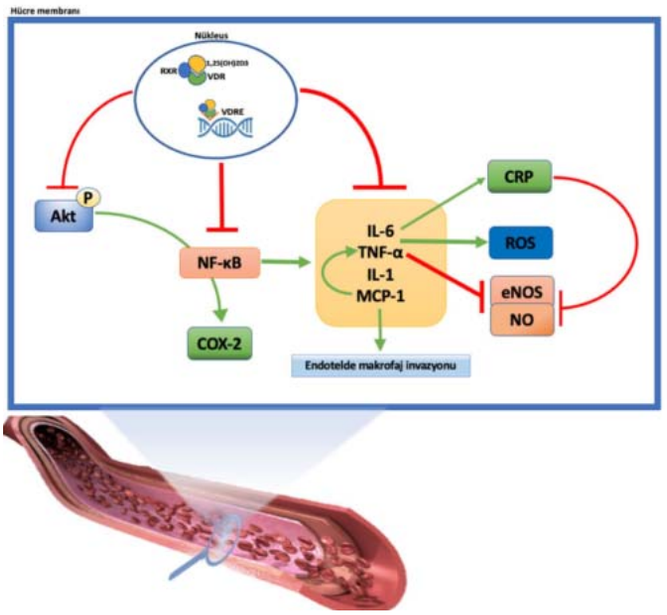
ğuna neden olan bir diğer mekanizma ise artan serbest oksijen radikallerinin eNOS inhibisyonuna ve uncouplinge sebep olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) sentezinden sorumlu enzimlerin ekspresyonlarında artışa, katabolizmasından sorumlu enzimatik reaksiyonun ise inhibisyonuna neden olmalarıdır.[17]

Literatürde D vitamini ve oksidatif stres arasındaki bağlantıya dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Dong ve ark. hem hipertansif hastaların renal arterleri hem de spontan hipertansif ratları kullanarak yaptıkları *in vivo* ve *in vitro* bir çalışmalarda D vitamini tedavisi ile endotelde ACh aracılı gevşeme yanıtının arttığını ve tedavinin NADPH oksidaz, SOD sentezlerini regüle ederek antioksidan etki oluşturduğunu gözlemlemişler.[43] Bu çalışmada D vitamininin tüm etkileri VDR antagonisti ile ortadan kalkmış; bu durum etkinin nükleer VDR aracılı olduğunu düşündürmüştür. İnsan koroner arter endotel hücreleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada, yüksek glukoz ile indüklenen oksidatif strese karşı D vitamininin NADPH oksidaz ekspresyonunu azaltarak koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır.[44] Polidoro ve ark.[45] D vitamini tedavisinin insan endotel hücreleri üzerinde H2O2 aracılı oksidatif strese karşı koruyucu etkili olduğunu ve MEK/ERK/Sirt1 yolağının aktivasyonu ile ROS oluşumunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca D vitamininin çeşitli ROS detoksifikasyon sistemlerinin ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 upregülasyonu ile antioksidatif kapasiteyi arttırdığı da gösterilmiştir.[46] Bunlara ek olarak D vitamininin normal mitokondriyal fonksiyonları destekleyerek mitokondri aracılı ROS üretimini regüle ettiğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur.[47] D vitamininin endotel tabakada nitrik oksit ve oksidatif stres üzerine potansiyel etki mekanizmaları şekil 1'de özetlenmiştir.

D vitamini: Endotel ve enflamasyon

Ateroskleroz, hasar görmüş damar duvarı zemininde gelişen enflamasyon ve immün hücre enfiltrasyonunu içeren, ED'nin ön planda olduğu kronik enflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmekte, literatürde D vitamini eksikliği ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.[48,49] Ayrıca RA ve psöriazisli hastalarda artmış kronik enflamasyonun ED, erken ateroskleroz ve KVH gelişme riskini arttırdığı da bilinmektedir. [50,51] Kronik enflamatuvar hastalıklara sahip olan hastalarda D vitamini eksikliğinin daha yaygın olduğu ve bu durumun artmış enflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğine işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır.[48,52]

Endotel hücrelerine benzer olarak monosit, makrofaj ve lenfositler gibi immün sistem elemanlarının da VDR ve CYP27B1 sentezledikleri bilinmekte ve bu durum D vitamini-immün sistem-enflamatuvar yanıt arasındaki bağlantının işareti olarak kabul edilmektedir.[3,52] D vitamininin endotel ve immün hücrelerde tümör nekroz faktörü (TNF)-α, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), interlökin (IL)-6, IL-1'in ekspresyonlarını azaltarak enflamatuvar yanıtı düzenleyip, ED ve ateroskleroz gelişimi üzerinde potansiyel etkili olabileceği düşünülmektedir.[53,54] Endotel düzeyinde enflamasyonun ED ve aterogenezle ilişkili olduğu bilinse de etkilerin hangi yolaklar üzerinden oluştuğu konusu kesinlik kazanmamıştır. Proenflamatuvar bir sitokin olan TNF-α'nin NADPH oksidaz aracılı oksidatif stresi arttırdığını, eNOS ekspresyonunu inhibe ettiğini ve NO biyoyaralanımını azaltarak endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[55] IL-6'nın ROS artışı ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu[56] ayrıca bir akut faz reaktanı ve serum konsantrasyonları kardiyovasküler olaylar için ön gördürücü olan C-reaktif proteinin (CRP) sentezini arttırdığı gösterilmiştir.[57] Ayrıca CRP, azalmış mRNA stabilitesine bağlı eNOS ekpresyonunda ve NO sentezinde azalmaya neden oluyor gibi görünmektedir.[58] MCP-1'in ise TNF-α aracılı ROS artışı ve NO biyoyaralanımında azalma ile ED gelişiminde önemli bir aracı medyatör olduğu ayrıca endotele makrofaj invazyonunu indükleyerek oksidatif stresi arttırdığı bilinmektedir.[59] Jablonski ve ark.[60] sağlıklı orta yaş yetişkinlerde, düşük 25(OH)D konsantrasyonlarının enflamasyondan sorumlu genlerin düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağının aktivasyonu ve IL-6 aracılığıyla ED oluşmasına aracılık ettiğini, dahası bozulmuş FMD yanıtının NF-κB inhibitörü ile tedaviden sonra düzeldiğini göstermişlerdir.Yapılan preklinik çalışmalarda 1,25(OH) 2D3'ün insan endotel hücrelerinde NF-κB yolağını, TNF- α ve IL-6 salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir.[61] Murin makrofajları üzerinde yapılan bir çalışmada ise D vitamininin, Akt fosforilasyonunu inhibe ederek Akt/NF-κB aksı üzerinden siklooksijenaz (COX)-2 aracılı enflamatuvar yanıtı ve TNF-α, IL-6 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.[62] D vitamininin endotel tabakada enflamasyon üzerine potansiyel etki mekanizmaları şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: *D vitamininin enflamasyon ve endotel disfonksiyonu üzerine etkileri*

D vitamini, direkt veya proenflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağının inhibisyonu aracılığıyla indirekt olarak proenflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktörü (TNF)-α, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), interlökin (IL)-6, IL-1'in ekspresyonlarını inhibe eder. TNF-α, endotelyal nitrik oksit (NO) sentaz (eNOS) ekspresyonu ve NO biyoyararlanımını azaltarak, reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimini arttırarak; IL-6, ROS artışı ile beraber, CRP aracılı eNOS ve NO ekspresyonlarını azaltarak; MCP-1 ise TNF-α aracılı ROS artışı ve NO biyoyararlanımında azalma ile endotel disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca D vitamini, Akt fosforilasyonunu inhibe ederek Akt/NF-κB aksı üzerinden siklooksijenaz (COX)-2 aracılı enflamatuvar yanıtı inhibe eder.

Yapılan pre-klinik çalışmalarda NF-κB aktivitesininin ve pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimininin D vitamini ile baskıladığı gösterilmiş ve enflamasyonun endotel fonksiyonları üzerindeki zararlı etkilerinin D vitamini takviyesi ile önlenebileceği düşünülmüştür. D vitamini replasmanının endotel fonksiyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği birkaç klinik çalışmada enflamatuvar belirteçler değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. 10-18 yaş arası D vitamini eksikliği olan aşırı kilolu veya obez çocuklara, 6 ay süreyle, oral 600 IU, 1.000 IU ve 2.000 IU dozlarında D vitamini tedavisi verilerek yapılan bir klinik çalışmada FMD, AIx ve PWV ile endotel fonksiyonu; yüksek hassasiyetli (hs)CRP, TNF-α ve IL-6 ile de enflamasyon değerlendirilmiş, tedavi sonrası hem FMD, AIx ve PWV ölçümlerinde hem de enflamatuvar sitokinlerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.[63] Hemodiyaliz tedavisi alan 27 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastalara 12 hafta süreyle oral aktif D vitamini tedavisi uygulanmış ve tedavi grubunda hsCRP, TNF-α ve IL-6 değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken antienflamatuvar bir sitokin olan IL-10 değerlerinde artış saptanmıştır.[64] 2020 yılında yayınlanan, 10 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde KBH olan bireylerde, D vitamini takviyesi ile hem endotel fonksiyonunda hem de CRP değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.[65]

D vitamini: COVID-19 ve endotel fonksiyonu

COVID-19 pandemisinin başlangıcından günümüze D vitamini ile ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış ve potansiyel etkileşim mekanizmaları önerilmiştir. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa da,[66-68] D vitamini eksikliğinin COVID-19 riskini, hastalık şiddetini arttırdığına işaret eden çalışmalar yoğunluktadır.[69-71] Ayrıca D vitamini takviyesiyle ilgili çalışmaları kapsayan meta-analizlere bakıldığında yine farklı sonuçlar olmakla beraber, özellikle yoğun bakıma yatış ve mortalitenin D vitamini takviyesi ile azalabileceği dikkat çekmektedir.[72-77] D vitamini düzeylerinin 30 ng/mL'den düşük olduğu COVID-19 hastalarınının şiddetli hastalığa daha eğilimli olması nedeniyle D hipovitaminozu şiddetinin COVID-19 prognozu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.[78] D hipovitaminozu saptanan COVID-19 hastalarının COVID-19 ile ilişkili mortalite riski de daha yüksek bulunmuştur.[79] Bu sonuçlar serum 25 (OH)D konsantrasyonunu artırmanın COVID-19 prognozunu iyileştirebileceğini desteklemektedir. Gerçekten de yapılan bir pilot çalışmanın sonuçları kalsifediol kullanan COVID-19 hastalarında yoğun bakım gereksiniminin kalsifediol kullanmayan gruba göre anlamlı olarak azaldığını göstermektedir.[79] Benzer şekilde yaşlı COVID-19 hastalarında da D vitamini suplementasyonu ile daha yüksek 14 gün yaşam oranları elde edilmiştir.[80,81] Giderek artan sayıda kanıt COVID-19 infektivitesi ve şiddeti ile serum 25(OH)D konsantrasyonu arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. COVID-19 enfeksiyon riski ve hastalık şiddetini minimalize etmek için serum 25(OH)D düzeylerinin en azından 30ng/mL (75nmol/L) ve tercihen 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L) olması gerektiği ileri sürülmektedir.[82]

Hastalık etkeni virüsün, hücrelere giriş kapısı olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri kalp, akciğerler, böbrekler ve bağırsaklarda, özellikle sistemik damarlardaki endotel hücrelerinde eksprese edilmektedir.[83] Jun Zhang ve ark.[83] COVID-19 ile ilişkili vasküler enflamasyon ve koagülopati gibi hastalık şiddetinin iki önemli belirtecine, endotel disfonksiyonunun katkı sağladığını bildirmişlerdir. Endotel disfonksiyonunun 4 aşaması enflamasyon ve koagülopatiye katkı sağlamaktadır. Evre 1, SARS-CoV-2 ACE2 reseptörleri aracı-

lığıyla enfeksiyon sonrası endotel hücre aktivasyonudur. Bu süreç antikoagülan moleküllerin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Evre 2, prokoagülan moleküllerin de novo senteziyle sonuçlanan tip II endotel hücre aktivasyonudur. Evre 3, endotel apoptozunu; evre 4 ise endotel nekrozunu ifade etmektedir. Birçok makalede D vitamininin endotel disfonksiyonu riskini nasıl azalttığı tartışılmıştır. D vitamininin olasılıkla oksidatif stresi ve NF-κB aktivasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonunu önlediğide bildirilmiştir.[84,85] Benzer şekilde başka bir derlemede de D vitamininin reaktif oksijen türlerinin üretimi yanı sıra TNF-α and IL-6 gibi proenflamatuvar medyatörleri azalttarak ve NF-κB yolağını baskılayarak endotel fonksiyonlarını koruduğu ileri sürülmüştür.[24] D vitamini, endotel hücre disfonksiyonu ve vasküler tromboza karşı pleiotropik etkiler göstermekte, sistemik enflamatuvar yanıta ikincil gelişen vasküler sızıntıyı azaltmakta ve COVID-19 ile ilişkili arter ve ven trombozunu önlemektedir.[86-88] Primer dermal insan mikrovasküler endotel hücre modelinde D3 vitamini, 25(OH)D3 ve 1,25 (OH) 2D3'ün nongenomik bir yolak aracılığıyla vasküler endotel membranını stabilize ettiği gösterilmiştir.[86] Ek olarak 1,25(OH)2D3'ten yaklaşık 100 kat fazla konsantrasyonda dolaşımda bulunan D3 vitamininin endoteli stabilize etmede 1,25(OH)2D3'ten en azından 10 kat 25(OH)D3'ten ise en az 1.000 kat güçlü olduğu bildirilmiştir. Dahası, üremik sıçan modelinde aktif D vitamini analoğu olan parikalsitolün (19-nor-1,25(OH) 2D2) endotel hücreleri arası aralık (gap) oluşmasını ve endotel hasarını önlediği bulunmuştur.[87] Son olarak da D vitamininin koagülasyon yolağında rol alan birçok genin ekspresyonu üzerinde direkt ve indirekt antitrombotik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.[88]

Sonuç

Endotel fonksiyonu ve D vitamini ayrı ayrı pek çok hastalığın patogenezinde yer alan potansiyel mekanizmalara sahip iki büyük konu başlığı iken; birbirleriyle ilişkileri kaçınılmaz bir şekilde ilgiyi üzerlerine çekmektedir. Bu derlemede endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde D vitaminin rolüne ilişkin potansiyel mekanizmaları değerlendirmek ve bir bakış açısı oluşturmak amaçlanmıştır. Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler D vitamininin NO biyoyaralanımı ve sentezini arttırdığı, antioksidatif ve antienflamatuvar çeşitli mekanizmalarla endotel fonksiyonunu geliştirdiği hipotezini desteklemektedir. D vitamini tedavisinin faydalarını gösteren bazı kanıtlar olsa da yapılan klinik çalışmalarda insanlarda endotel fonksiyonunu düzeltmek için tedavide D vitamini kullanımını destekleyecek seviyede kanıt henüz sağlanamamıştır. Bu durumun sebebi yeterli dozlarla, bir yıl veya daha uzun sürelerde tedaviyi içeren çalışmaların yetersizliği olabilir. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda çalışma popülasyonları, tedavide kullanılan D vitamini türü, dozları ve tedavi süreleri arasındaki farklılıkların çelişkili sonuçlara katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Derlemeye dahil edilen çalışmalar incelendiğinde takviye için daha çok D3 vitamini kullanıldığı, günlük dozların 1.000-5.000 IU arasında, haftalık dozların 15.000-50.000 IU arasında, aylık protokollerde ise dozların 18.000-120.000 IU arasında değiştiği görülmektedir ve yükleme dozu olarak 200.000- 300.000 IU dozların kullanıldığı da görülmektedir. Ayrıca parikalsitolün 1-2 µg dozlarında kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda beden kitle indeksine göre doz düzenlenen bir protokol bulunmamaktadır. İnsanlarda endotel fonksiyonunu geliştirmek amacıyla D vitamini kullanımına yönelik etkililik, optimal doz ve optimal tedavi süresinin belirlenebilmesi için daha homojen ve büyük çalışma gruplarında, daha geniş doz aralıklarında, daha uzun süreli klinik çalışmaların yapılması, konunun aydınlatılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Kaynaklar

1. Mohr SB. A brief history of vitamin d and cancer prevention. Ann Epidemiol. 2009;19(2):79-83.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357 (3):266-81.
3. Hii CS. Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. Nutrients. 2016;8(3):135.
4. Bouillon R. Carmeliet G. Verlinden L. van Etten E. Verstuyf A. Luderer HF. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008; 29(6):726-76.
5. Nagpal S. Na S. Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005;26(5):662-87.
6. Fleet JC. Rapid. membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? J

Nutr. 2004;134(12):3215-8.

7. Doroudi M. Schwartz Z. Boyan BD. Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D3: a review of the roles of phospholipase A2 activating protein and Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;147:81-4.
8. Charoenngam N. Shirvani A. Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. J Clin Orthop Trauma. 2019;10(6):1082-93.
9. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D(2), vitamin D(3), and vitamin D analogs. Annu Rev Nutr. 2013;33:23-44.
10. Zehnder D. Bland R. Williams MC. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):888-94.
11. Munger KL. Levin LI. Hollis BW. Howard NS. Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006;296(23):2832-8.
12. Harrison SR. Li D. Jeffery LE. Raza K. Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. Calcif Tissue Int. 2020;106(1):58-75.
13. Trehan N. Afonso L. Levine DL. Levy PD. Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. Crit Pathw Cardiol. 2017;16(3):109-18.
14. Deanfield JE. Halcox JP. Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;115(10):1285-95.
15. Luscher TF. Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol. 1997;20(11 Suppl 2):II-3-10.
16. Forstermann U. Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation. 2006;113(13):1708-14.
17. Tousoulis D. Simopoulou C. Papageorgiou N. et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. Pharmacol Ther. 2014;144(3):253-67.
18. Wee CL. Mokhtar SS. Banga Singh KK. Rasool AHG. Vitamin D deficiency attenuates endothelial function by reducing antioxidant activity and vascular eNOS expression in the rat microcirculation. Microvasc Res. 2021;138:104227.
19. Xiang W. He XJ. Ma YL. et al. 1,25 (OH)(2)D(3) influences endothelial cell proliferation, apoptosis and endothelial nitric oxide synthase expression of aorta in apolipoprotein E-deficient mice. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2011;49 (11):829-33.
20. Martinez-Miguel P. Valdivielso JM. Medrano-Andres D. et al. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;307(12):E1085-96.
21. Andrukhova O. Slavic S. Zeitz U. et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. Mol Endocrinol. 2014;28(1):53-64.
22. Molinari C. Uberti F. Grossini E. et al. 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. Cell Physiol Biochem. 2011;27(6):661-8.
23. Busse R. Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. Ann Med. 1995;27(3):331-40.
24. Kim DH. Meza CA. Clarke H. Kim JS. Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. Nutrients. 2020;12(2):575.
25. Barbarawi M. Kheiri B. Zayed Y. et. al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4(8):765-76.
26. Bolland MJ. Grey A. Gamble GD. Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):307-20.
27. Jenkins DJA. Spence JD. Giovannucci EL. et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2570-84.
28. Scragg R. Stewart AW. Waayer D. et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2017;2(6):608-16.
29. Manson JE. Cook NR. Lee IM. et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2019;380(1):33-44.
30. Gaksch M. Jorde R. Grimnes G. et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. PLoS One. 2017;12(2):e0170791.
31. Emerging Risk Factors Collaboration E-CVDVDSC. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(12):837-46.
32. Investigators JD. Shoji T. Inaba M. al. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis: The J-DAVID Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(22):2325-34.
33. Wang AY. Fang F. Chan J. et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD-the OPERA trial. J Am Soc Nephrol. 2014;25(1):175-86.
34. Sarnak MJ. Levey AS. Schoolwerth AC. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2003;108(17):2154-69.
35. Barac A. Campia U. Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. Hypertension. 2007;49(4): 748-60.

36. Qasemi R. Ghavamzadeh S. Faghfouri AH. Valizadeh N. Mohammadi A. Sayyadi H. The effect of vitamin D supplementation on flow-mediated dilatation, oxidized LDL and intracellular adhesion molecule 1 on type 2 diabetic patients with hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4): 102200.
37. Mazidi M. Karimi E. Rezaie P. Vatanparast H. The impact of vitamin D supplement intake on vascular endothelial function; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food Nutr Res. 2017;61(1):1273574.
38. Lundwall K. Jacobson SH. Jorneskog G. Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018;19(1):247.
39. Pincombe NL. Pearson MJ. Smart NA. King N. Dieberg G. Effect of vitamin D supplementation on endothelial function - An updated systematic review with meta-analysis and meta-regression. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019;29 (12):1261-72.
40. Pizzino G. Irrera N. Cucinotta M. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763.
41. Cai H. Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000; 87(10):840-4.
42. Peterson TE. Poppa V. Ueba H. Wu A. Yan C. Berk BC. Opposing effects of reactive oxygen species and cholesterol on endothelial nitric oxide synthase and endothelial cell caveolae. Circ Res. 1999;85(1):29-37.
43. Dong J. Wong SL. Lau CW. et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. Eur Heart J. 2012;33(23):2980-90.
44. Hirata M. Serizawa K. Aizawa K. et al. 22-Oxacalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(5): 1166-74.
45. Polidoro L. Properzi G. Marampon F. et al. Vitamin D protects human endothelial cells from H(2)O(2) oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6(2):221-31.
46. Nakai K. Fujii H. Kono K. et al. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats. Am J Hypertens. 2014;27(4):586-95.
47. Zhang M. Lin L. Xu C. Chai D. Peng F. Lin J. VDR Agonist Prevents Diabetic Endothelial Dysfunction through Inhibition of Prolyl Isomerase-1-Mediated Mitochondrial Oxidative Stress and Inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:1714896.
48. Surdu AM. Pinzariu O. Ciobanu DM. et al. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. Biomedicines. 2021;9(2):172.
49. Kassi E. Adamopoulos C. Basdra EK. Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. Circulation. 2013;128(23): 2517-31.
50. Lo Gullo A. Mandraffino G. Bagnato G. et. al. Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis: Inflammation, Arterial Stiffness and Circulating Progenitor Cell Number. PLoS One. 2015;10(8):e0134602.
51. Weber B. Merola JF. Husni ME. Di Carli M. Berger JS. Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(11):67.
52. Yin K. Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. J Inflamm Res. 2014;7:69-87.
53. Szeto FL. Reardon CA. Yoon D. et al. Vitamin D receptor signaling inhibits atherosclerosis in mice. Mol Endocrinol. 2012;26(7):1091-101.
54. Giulietti A. van Etten E. Overbergh L. Stoffels K. Bouillon R. Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. Diabetes Res Clin Pract. 2007;77(1):47-57.
55. Zhang H. Park Y. Wu J. Chen X. Lee S. Yang J. et al. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. Clin Sci (Lond). 2009; 116(3):219-30.
56. Wassmann S. Stumpf M. Strehlow K. et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. Circ Res. 2004;94(4):534-41.
57. Shrivastava AK. Singh HV. Raizada A. Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. The Egyptian Heart Journal. 2015;67(2):89-97.
58. Verma S. Wang CH. Li SH. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002;106(8):913-9.
59. Yang J. Park Y. Zhang H. et al. Role of MCP-1 in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009;297(4):H1208-16.
60. Jablonski KL. Chonchol M. Pierce GL. Walker AE. Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. Hypertension. 2011;57(1):63-9.
61. Talmor-Barkan Y. Bernheim J. Green J. Benchetrit S. Rashid G. Calcitriol counteracts endothelial cell pro-inflammatory processes in a chronic kidney disease-like environment. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;124(1-2):19-24.
62. Wang Q. He Y. Shen Y. et al. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. J Biol Chem. 2014; 289(17):11681-94.
63. Rajakumar K. Moore CG. Khalid AT. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a ran-

domized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2020;111(4):757-68.

64. Navarro-Gonzalez JF. Donate-Correa J. Mendez ML. de Fuentes MM. Garcia-Perez J. Mora-Fernandez C. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in hemodialysis patients: a prospective, open-label, pilot study. J Clin Pharmacol. 2013;53(4):421-6.
65. Hu C. Wu X. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Function and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Controversial Issue. Ther Apher Dial. 2020;24(3):265-74.
66. Chen J. Mei K. Xie L. et al. Low vitamin D levels do not aggravate COVID-19 risk or death, and vitamin D supplementation does not improve outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and GRADE assessment of cohort studies and RCTs. Nutr J. 2021;20(1):89.
67. Rawat D. Roy A. Maitra S. Shankar V. Khanna P. Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(4):102189.
68. Bassatne A. Basbous M. Chakhtoura M. El Zein O. Rahme M. El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and VItamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2021;119:154753.
69. Pereira M. Dantas Damascena A. Galvao Azevedo LM. de Almeida Oliveira T. da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(5):1308-16.
70. Wang Z. Joshi A. Leopold K. et al. Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;96(3): 281-7.
71. Kaya MO. Pamukcu E. Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Epidemiol Health. 2021;43: e2021074.
72. Pal R. Banerjee M. Bhadada SK. Shetty AJ. Singh B. Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2022;45(1):53-68.
73. Varikasuvu SR. Thangappazham B. Vykunta A. et al. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Expert Rev Anti Infect Ther. 2022;20(6):907-13.
74. Hosseini B. El Abd A. Ducharme FM. Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2022; 14(10):2134.
75. D'Ecclesiis O. Gavioli C. Martinoli C. et al. Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022;17(7):e02683 96.
76. Tentolouris N. Samakidou G. Eleftheriadou I. Tentolouris A. Jude EB. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(4):e3517.
77. Dissanayake HA. de Silva NL. Sumanatilleke M. et al. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(5):1484-502.
78. Maghbooli Z. Sahraian MA. Ebrahimi M. et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. PLoS One. 2020;15(9): e0239799.
79. Hastie CE. Mackay DF. Ho F. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):561-5.
80. Annweiler G. Corvaisier M. Gautier J. et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. Nutrients. 2020;12(11):3377.
81. Annweiler C. Hanotte B. Grandin de l'Eprevier C. Sabatier JM. Lafaie L. Celarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;204:105771.
82. Charoenngam N. Shirvani A. Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. Endocr Pract. 2021;27(5):484-93.
83. Zhang J. Tecson KM. McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. Rev Cardiovasc Med. 2020; 21(3):315-9.
84. Zhang J. McCullough PA. Tecson KM. Vitamin D deficiency in association with endothelial dysfunction: Implications for patients with COVID-19. Rev Cardiovasc Med. 2020; 21(3):339-44.
85. Kanikarla-Marie P. Jain SK. 1,25(OH)2D3 inhibits oxidative stress and monocyte adhesion by mediating the upregulation of GCLC and GSH in endothelial cells treated with acetoacetate (ketosis). J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;159: 94-101.
86. Gibson CC. Davis CT. Zhu W. et al. Dietary Vitamin D and Its Metabolites Non-Genomically Stabilize the Endothelium. PLoS One. 2015;10(10):e0140370.
87. Vila Cuenca M. Ferrantelli E. Meinster E. et al. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. J Am Heart Assoc. 2018;7(17):e008776.
88. Mohammad S. Mishra A. Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. Biomolecules. 2019; 9(11):649.