

بررسی ارتباط فشار خون با غلظت سرمی ویتامین D، کلسیم و PTH در افراد ۴۰ ساله و بالاتر جمعیت شرق تهران

دکتر زهرا کاشی، پروین میرمیران، دکتر یداله محرابی، دکتر مهدی هدایتی، دکتر فریدون عزیز

چکیده

مقدمه: متوسط فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و شیوع فشار خون بالا در سراسر جهان متفاوت است. علت این اختلاف بیشتر به تغذیه و اختلاف نژادی نسبت داده می‌شود؛ همچنین اثر فاکتورهای دیگر همانند وضعیت کلسیم، ویتامین D و PTH را در این زمینه محتمل دانسته‌اند. هدف از این مطالعه، مشخص کردن ارتباط احتمالی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و فشار خون و همچنین ارتباط بین کلسیم سرم، کلسیم دریافتی و PTH با فشار خون در شرق تهران است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، ۲۵۱ فرد ۴۰ ساله و بالاتر شامل ۱۲۳ نفر با غلظت سرمی ویتامین D پایین (کمتر یا مساوی ۲۰ ng/mL) و ۱۲۸ نفر با ویتامین D طبیعی (بالاتر از ۲۰ ng/mL) از نمونه‌های طرح قند و لیپید تهران (TLGS) به صورت تصادفی انتخاب شدند. خصوصیات فردی و دموگرافیک هر نمونه توسط یک پزشک آموزش دیده، ثبت و معاینه بالینی انجام شد. فشار خون سیستولیک بالاتر یا مساوی ۱۴۰ mmHg و فشار خون دیاستولیک بالاتر یا مساوی ۹۰ mmHg پرفشاری خون محسوب شد. نمونه خون جهت آزمایش‌های لازم گرفته و سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلبومین و PTH در هر فرد اندازه‌گیری شد. ارزیابی تغذیه بر اساس یادامد ۷۲ ساعته صورت پذیرفت و بخش مربوط به میزان دریافت کلسیم و فیبر مورد استفاده قرار گرفت. نسبت انرژی دریافتی به متابولیسم پایه (EI:BMR) برای هر فرد محاسبه شد و کم‌گزارش‌دهی و بیش‌گزارش‌دهی به ترتیب به صورت EI:BMR کمتر از ۱/۳۵ و بیشتر یا مساوی ۲/۴ تعریف شد. هنگام مقایسه میزان کلسیم دریافتی بین دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی و همچنین هنگام بررسی ارتباط بین کلسیم دریافتی و فشار خون، افراد کم‌گزارش‌ده و بیش‌گزارش‌ده از مطالعه خارج شدند. جهت آنالیز داده‌ها از آزمون t و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. **یافته‌ها:** محدوده سنی افراد ۴۰-۷۲ سال و میانگین 50 ± 8 سال بود. گروه مورد مطالعه شامل ۱۳۶ مرد و ۱۱۵ زن بود. میانگین سن، BMI، دور کمر، میزان قند، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، کلسیم، فسفر، PTH، آلبومین خون و میزان فیبر و کلسیم دریافتی بین دو گروه با ویتامین D طبیعی و پایین، اختلاف معنی‌دار نداشت. ۵۷ نفر (۲۲/۷٪) از کل افراد مورد بررسی فشار خون بالا داشتند. در دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی، غلظت کلسیم، PTH و ویتامین D سرم تفاوت معنی‌دار نداشت. بعد از خروج افراد کم‌گزارش‌ده و بیش‌گزارش‌ده و همچنین حذف اثر فیبر، کلسیم دریافتی نیز در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. در این مطالعه ارتباط بین PTH و کلسیم سرم با فشار خون معنی‌دار نبود و ارتباط معنی‌دار بین ویتامین D و فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار خون متوسط شریانی نیز دیده نشد. **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بین فشار خون و غلظت سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، PTH و کلسیم دریافتی در افراد ۴۰ ساله و بالاتر ارتباطی وجود ندارد.

واژگان کلیدی: ویتامین D، کلسیم، PTH، فشار خون

مقدمه

نقش اساسی ویتامین‌ها در حفظ سلامتی بدن از دیرباز شناخته شده است. اگر چه نقش مهم ویتامین D در سلامتی استخوان‌هاست^۱، در بررسی‌های انجام شده، گیرنده‌های ویتامین D در اکثر اعضای بدن پیدا شده است.^۲ لذا تحقیقاتی در جهت شناسایی اثر ویتامین D در اعمال سایر بافت‌های بدن و ارتباط آن با بیماری‌هایی غیر از بیماری‌های متابولیک استخوان انجام شده است. اولین بار در بررسی‌های ارتباط کلسیم با فشار خون، آثار قلبی - عروقی ویتامین D مورد توجه واقع شد. تعدادی از این بررسی‌ها ارتباط معکوس کلسیم و فشار خون را نشان دادند.^{۳-۵} بر همین اساس و با توجه به نقش ویتامین D در متابولیسم و اثرات کلسیم، مطالعات دیگری انجام شد که ارتباط ویتامین D و فشار خون را بررسی کرد. برخی مطالعات ارتباط معکوس بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با فشار خون را نشان داده است^{۶-۱۰} اما گزارش‌های دیگر ارتباطی بین این دو متغیر پیدا نکرده‌اند.^{۱۱-۱۴}

با توجه به شیوع بالای فشار خون^{۱۵} و همچنین شیوع بالای کمبود ویتامین D^{۱۶} در کشور ما و با توجه به نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه ارتباط بین این دو متغیر، این تحقیق با هدف بررسی ارتباط فشار خون با غلظت سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، PTH و کلسیم دریافتی در افراد ۴۰ ساله و بالاتر جمعیت شرق تهران در سال ۱۳۸۱ انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه به روش غیرمداخله‌ای^۱ و به صورت مقطعیⁱⁱ در دو بخش توصیفیⁱⁱⁱ و تحلیلی^{iv} انجام شد. تعداد نمونه بر اساس معیار فشار خون و با $\alpha = 0/05$ ، $\beta = 0/1$ ، $\mu_1 - \mu_2 = 10$ و $S = 17$ تقریباً معادل ۶۰ محاسبه شد که برای هر گروه کمبود شدید ویتامین D ۶۰ نفر، کمبود خفیف ۶۰ نفر، افراد با ویتامین D طبیعی ۱۲۰ نفر و مجموعاً ۲۴۰ نفر انتخاب و با محاسبه design effect معادل ۲۰٪، در نهایت ۲۸۰ نفر در نظر گرفته شد. جهت انتخاب نمونه‌های مورد بررسی، از

i- Non-interventional

ii- Cross sectional

iii- Descriptive

iv- Analytic

نمونه‌های موجود در مطالعه بزرگ طرح قند و لیپید تهران (TLGS) که به صورت نمونه‌گیری خوشه‌ای طبقه‌بندی شده^v از منطقه ۱۳ تهران انتخاب شده بودند، استفاده شد. بررسی آینده‌نگر قند و لیپید تهران یک مطالعه اپیدمیولوژیک گسترده است که با هدف تخمین میزان شیوع و بروز اختلالات متابولیک و عوامل خطر ساز بیماری‌های مهم غیر واگیر در شهروندان ساکن در منطقه ۱۳ تهران طراحی و از سال ۷۹-۱۳۷۸ به اجرا گذاشته شده است. در این مطالعه ۱۵۰۰۵ فرد ۳ سال به بالا مورد بررسی قرار گرفتند.^{۱۵} از مطالعه مذکور، ۱۱۷۲ نفر در طرح جامع وضعیت ویتامین D و عوامل مؤثر بر آن به صورت تصادفی انتخاب شدند و ویتامین D آنها اندازه‌گیری گردید.^{۱۶} در مطالعه حاضر از این نمونه‌ها ۷۰ نفر با کمبود شدید (کمتر از ۱۰ ng/mL)، ۷۰ نفر با کمبود خفیف ($10 \leq \text{Vit D} \leq 20$) و ۱۴۰ نفر با ویتامین D طبیعی (بیشتر از ۲۰ ng/ml) بر اساس معیار هالیک^{۱۷} به صورت تصادفی انتخاب شدند که ۲۹ نفر به علت نداشتن معیارهای لازم از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۲۵۱ نفر ۱۲۸ مورد با ویتامین D بالاتر از ۲۰ و ۱۲۳ نفر با ویتامین D کمتر یا مساوی ۲۰ مورد بررسی قرار گرفتند.

همه افراد ۴۰ ساله و بالاتر ساکن دایمی منطقه ۱۳ شهر تهران وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه دیابت یا مصرف داروهای ضد دیابت و قند خون ناشتای بالاتر یا مساوی ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، حاملگی و شیردهی، مصرف داروهای دیورتیک، کورتیکواستروئید، ضد تشنج‌ها، استروژن، آندروژن و OCP، سابقه پانکراتیت، مصرف الکل بیشتر از ۵۰ cc در روز یا ۴۰۰ cc در هفته، هیپو یا هیپرتریئوئیدی، کوشینگ، آدیسون، هیپو یا هیپرپاراتیروئیدی، آکرومگالی، بیماری کلیوی (کراتینین بالاتر از ۱/۵ برابر حد بالای آزمایشگاه و پروتئین اوری^{۱۸} یا بالاتر)، بیماری سیستم کبد و مجاری صفراوی (آلکالن فسفاتاز بیشتر از ۱/۵ برابر طبیعی)، مصرف مکمل ویتامین D در فاصله زمانی کمتر از یک سال قبل، سابقه زخم معده یا اثنی‌عشر فعال با تأیید آندوسکوپی، جراحی معده، روده کوچک و سیستم صفراوی - کبدی بود.

اطلاعات مربوط به افراد مورد بررسی پس از گرفتن رضایت در سه بخش داده‌های بالینی، داده‌های تغذیه‌ای و داده‌های آزمایشگاهی گردآوری شد. هر فرد توسط یک

v- Stratified cluster sampling

آنها کنترل شد. این امتیاز نشانگر آن است که پزشک در خواندن عدد فشار خون از روی فشارسنج خطای سیستماتیک ندارد. مقادیر کمتر از ۲۰ قابل قبول در نظر گرفته شد.

ارزیابی تغذیه بر اساس یادامد ۷۲ ساعته و تکمیل فرم‌های عادت‌ها و مکمل‌های غذایی توسط پرسشگران مجرب انجام شد. نتایج این بررسی با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist 4 به میزان دریافت اجزای مواد غذایی تبدیل و وارد بانک اطلاعاتی شد. میزان متابولیسم پایه با استفاده از معادله‌های استاندارد بر اساس وزن، سن و جنس محاسبه شد.^{۱۸}

سپس انرژی دریافتی به متابولیسم پایهⁱⁱⁱ برای هر فرد محاسبه شد. کم گزارش‌دهی و بیش گزارش‌دهی به ترتیب به صورت EI:BMR کمتر از ۱/۳۵ و بیشتر یا مساوی ۲/۴ تعریف شد.^{۱۹،۲۰} بخش مربوط به میزان دریافت کلسیم و فیبر در این طرح استفاده شد. به علت عدم دقت در ارزیابی میزان مصرف نمک، میزان دریافت سدیم قابل استفاده نبود. هنگام مقایسه میزان کلسیم دریافتی بین دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی و همچنین هنگام بررسی ارتباط بین کلسیم دریافتی و فشار خون، افراد کم گزارش‌دهی و بیش گزارش‌دهی از مطالعه خارج شدند.

پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی ۵cc خون از افراد گرفته شد و در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد سنجش قرار گرفت. کلسیم، فسفر و آلومین سرم با روش رنگ‌سنجی و با کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. محدوده طبیعی کلسیم mg/dL ۱۰/۵-۸/۵، فسفر mg/dL ۳/۸-۵ و آلومین gr/dL ۳/۸-۵ و همچنین ضریب تغییرات (%CV) برابر ۹/۲ بود. PTH با روش ELIZA و کیت شرکت DLS آمریکا با محدوده طبیعی pg/mL ۱۳-۶۰ و CV = %۵/۲ سنجیده شد. ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با روش ELIZA و با کیت DRG اندازه‌گیری شد. محدوده طبیعی آن ng/mL ۱۰-۵۰ و CV = %۱۰/۷ بود.

تحلیل داده‌ها

برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t استفاده شد. برای تعیین وضعیت کلسیم دریافتی در دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی ابتدا از آزمون t استفاده شد و

پزشک عمومی آموزش دیده بررسی و خصوصیات فردی، سن، جنس، شغل، سابقه مصرف دارو، سابقه بیماری، سابقه مصرف سیگار و الکل، قد، وزن، دور کمر، دور هیپ و فشار خون ثبت و معاینه بالینی انجام شد. جهت اندازه‌گیری فشار خون از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای آلمانی استفاده شد و کنترل کیفی دستگاه هر ماه انجام می‌شد. توصیه شد حتی‌الامکان فرد از انجام فعالیت‌های زیر برای حداقل یک ساعت قبل از اندازه‌گیری فشار خون خودداری کند: ورزش شدید، خوردن، آشامیدن به غیر از آب، سیگار کشیدن و مصرف داروهایی که بر فشار خون تأثیر گذارند. کاف فشار خون ۱۲-۱۲/۵ سانتی‌متر پهنا داشت و بلندی آن حداقل دو سوم دور بازو در نظر گرفته شد. پس از ۵ دقیقه استراحت بدون تغییر وضعیت در حال نشسته دو بار به فاصله ۳۰ ثانیه فشار خون روی بازوی راست اندازه‌گیری و ثبت شد. یک هفته بعد این عمل تکرار شد. برای آنالیز از میانگین فشار خون‌های اندازه‌گیری شده استفاده شد. فشار خون سیستمولیک بالاتر یا مساوی ۱۴۰ یا دیاستولیک بالاتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه فشار خون بالا محسوب شد. در این مطالعه کسانی که داروی ضد فشار خون مصرف می‌کردند نیز در شمار افراد دارای فشار خون بالا محسوب شدند. متوسط فشار شریانیⁱ با رابطه زیر محاسبه و ثبت شد:

$$\text{دیاستول} (2 \times) + \text{سیستول}$$

۳

برای حصول اطمینان از صحت و دقت اندازه‌گیری فشار خون، با هماهنگی مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران تمامی فشارسنج‌های جیوه‌ای کالیبره شد. تمامی پزشکان برای اندازه‌گیری صحیح فشار خون، طبق راهکارهای (دستورالعمل‌های) استاندارد سازمان بهداشت جهانی آموزش دیدند. علاوه بر آن صلاحیت تمامی پزشکان برای اندازه‌گیری فشار خون توسط یک فرد مجرب و با استفاده از گوشی‌های مخصوص دو سر (که با یک رابط Y شکل به هم متصل بودند) سنجیده و تأیید شدند. این دوره‌های آموزش و آزمون در فواصل معین تکرار شد تا از بروز روزمرگی جلوگیری شود. به منظور سنجش دقت اندازه‌گیری پزشکان، به شکل ادواری امتیاز ارجحیت رقمیⁱⁱ

i- Mean arterial pressure

ii- Digit preference score

iii- Energy intake: basal metabolism rate

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای دموگرافیک، تغذیه‌ای و بیوشیمیایی به تفکیک جنس در نمونه‌های مورد بررسی

متغیرها	مردان (n=۱۳۶)	زنان (n=۱۱۵)
سن (سال)	۵۰±۸	۵۰±۷
نمایه توده بدنی (kg/m ^۲)	۲۶/۰±۴	۲۹/۷±۵*
دورکمر (cm)	۹۰±۱۰	۹۲±۱۲†
کلسیم دریافتی (mg/d)	۷۰۶±۲۶۷	۶۰۶±۲۸۱*
تری‌گلیسرید سرم (mg/dL)	۱۶۹±۹۰	۱۸۴±۱۰۹
کلسترول سرم (mg/dL)	۲۱۰±۳۶	۲۲۵±۴۳*
LDL سرم (mg/dL)	۱۳۷±۳۳	۱۴۷±۴۳†
کلسیم سرم (mg/dL)	۹/۵±۰/۷	۹/۳±۰/۸
فسفر سرم (mg/dL)	۳/۵±۰/۷	۳/۷±۰/۸
PTH سرم (pg/mL)	۳۳±۱۵	۳۷±۲۳
ویتامین D سرم (ng/mL)	۲۵±۲۸	۲۹±۲۹
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۰±۱۷	۱۲۲±۱۷
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۹±۱۰	۸۱±۱۰
فشار خون متوسط شریانی (mmHg)	۹۳±۱۲	۹۵±۱۱

p<۰/۰۵ †

p<۰/۰۰۵ *

مقایسه افراد با ویتامین D طبیعی و بالا

از کل افراد مورد بررسی ۱۲۸ نفر (۷۹ مرد، ۴۹ زن) ویتامین D طبیعی (بالتر از ۲۰ ng/mL) و ۱۲۳ نفر (۵۷ مرد، ۶۶ زن) ویتامین D پایین (کمتر یا مساوی ۲۰ ng/mL) داشتند. جدول (۲) اطلاعات پایه دو گروه را نشان می‌دهد.

جدول ۲- میانگین متغیرهای دموگرافیک، تغذیه‌ای و بیوشیمیایی در دو گروه با ویتامین D پایین و ویتامین D طبیعی در نمونه‌های مورد بررسی

متغیرها	vit D ≤ ۲۰ ng/mL (n=۱۲۳)	vit D > ۲۰ ng/mL (n=۱۲۸)
سن (سال)	۴۹±۸	۵۰±۸
نمایه توده بدنی (kg/m ^۲)	۲۷/۷±۴/۳	۲۷/۶±۴/۹
دورکمر (cm)	۹۱±۱۰	۹۲±۱۱
آلبومین سرم (g/dL)	۴/۷±۰/۳	۴/۷±۰/۵
قند خون (mg/dL)	۹۳±۱۱	۹۳±۹
کلسترول سرم (mg/dL)	۲۱۴±۴۳	۲۲۰±۳۷
تری‌گلیسرید سرم (mg/dL)	۱۷۱±۹۹	۱۸۰±۱۰۶

هیچ کدام از متغیرها اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نداشتند.

سپس برای حذف اثر مصرف فیبر، GLMⁱ به کار رفت. برای بررسی ارتباط بین فشار خون با سن، کلسیم سرم و PTH، از همبستگی پیرسون استفاده شد و برای بررسی ارتباط بین فشار خون و ویتامین D به علت توزیع غیر طبیعی ویتامین D، روش همبستگی اسپیرمن مورد استفاده قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط کلسیم دریافتی به علت حذف اثر فیبر، از ضرایب همبستگی نسبی استفاده شد. برای میانگین داده‌ها حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه و p<۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

۲۵۱ نفر با محدوده سنی ۴۰-۷۲ سال و میانگین ۵۰±۸ سال وارد این مطالعه شدند. ۱۳۶ نفر مرد و ۱۱۵ نفر زن بودند. در مقایسه بین زنان و مردان نمایه توده بدنی (BMI) به طور معنی‌دار در زنان بیشتر بود. همچنین کلسترول، LDL و کلسیم دریافتی در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت (جدول ۱).

i- Generalized linear model

جدول ۳- میانگین متغیرهای کلسیم سرم، فسفر، PTH کلسیم دریافتی و ویتامین D در دو گروه با ویتامین D پایین و ویتامین D طبیعی در نمونه‌های مورد بررسی

متغیرها	vit D ≤ ۲۰ ng/mL (n=۱۲۳)	vit D > ۲۰ ng/mL (n=۱۲۷)
دریافت روزانه کلسیم (mg/d)*	۶۲۶±۲۶۷	۶۰۶±۲۸۱
کلسیم سرم (mg/dL)	۹/۳±۰/۷	۹/۵±۰/۹
فسفر سرم (mg/dL)	۳/۶±۰/۹	۳/۶±۰/۷
PTH سرم (pg/mL)	۳۶±۲۰	۳۴±۱۹
ویتامین D سرم (ng/mL)	۱۰/۴±۴/۵ [†]	۵۳±۲۶

* افراد کم‌گزارش ده و بیش گزارش ده از مطالعه حذف شدند. همچنین پاسخها برای فیبر تعدیل شد.
[†] p < ۰/۰۰۱ در مقایسه با افراد با ویتامین D طبیعی

دو گروه با فشار خون طبیعی و بالا را نشان می‌دهد. کلسیم سرم در هر دو گروه ۹/۴±۰/۸ mg/dL بود. میزان PTH در افراد با فشار خون بالا و طبیعی به ترتیب ۳۷±۲۳ و ۳۴±۱۸ pg/mL بود که تفاوت آنها معنی‌دار نبود.

میانگین کلسیم دریافتی در دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی ابتدا تفاوت معنی‌دار داشت اما پس از حذف افراد کم‌گزارش‌ده و بیش‌گزارش‌ده و تعدیل جهت فیبر مصرف شده، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود. میانگین ویتامین D نیز بین دو گروه معنی‌دار نبود.

میانگین سن، BMI، دور کمر و میزان قند، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، آلبومین خون و همچنین میزان فیبر دریافتی بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. همچنین اختلاف بین دو گروه در مقایسه کلسیم سرم، فسفر، PTH و کلسیم دریافتی معنی‌دار نبود (جدول ۳).

مقایسه افراد با فشار خون طبیعی و بالا

۵۷ نفر (۲۲/۷٪) از کل افراد مورد بررسی فشار خون بالا داشتند. از میان افراد با ویتامین D پایین، ۲۵ نفر (۲۰/۳٪) و با ویتامین D طبیعی، ۳۲ نفر (۲۵٪) دارای فشار خون بالا بودند. جدول (۴) مقایسه کلسیم، PTH و ویتامین D سرم بین

جدول ۴- مقایسه میانگین متغیرهای بیوشیمیایی و تغذیه‌ای در دو گروه با فشار خون بالا و طبیعی در افراد مورد بررسی

متغیرها	افراد با پرفشاری خون (n=۵۷)	افراد با فشار خون طبیعی (n=۱۹۴)
سن (سال)	۵۲±۹*	۴۸±۷
دور کمر (cm)	۹۶±۱۰	۹۰±۱۰
کلسیم دریافتی (mg/d) [†]	۷۸۷±۳۳۹	۶۶۲±۲۳۷
کلسیم سرم (mg/d)	۹/۴±۰/۸	۹/۴±۰/۸
PTH سرم (pg/mL)	۳۷±۲۳	۳۴±۱۸
ویتامین D سرم (ng/mL)	۳۵±۲۹	۳۲±۲۹
قندخون (mg/dL)	۹۵±۱۱	۹۲±۱۰
کلسترول سرم (mg/dL)	۲۲۷±۳۶	۲۱۴±۴۱
تری‌گلیسرید سرم (mg/dL)	۱۸۴±۹۲	۱۷۳±۱۰۱

* p < ۰/۰۱ در مقایسه با افراد با فشار خون طبیعی

[†] افراد کم‌گزارش ده و بیش‌گزارش ده از مطالعه حذف شدند. همچنین فیبر دریافتی تعدیل شد.

جدول ۵- ضریب همبستگی فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار خون متوسط شریانی با ویتامین D، کلسیم، فسفر، PTH و کلسیم دریافتی در افراد مورد بررسی

متغیرها	فشار خون سیستولیک		فشار خون دیاستولیک		فشار خون متوسط شریانی	
	p	r	P	r	p	r
سن	۰/۰۰۱	۰/۳	۰/۰۷	۰/۳	۰/۰۰۱	۰/۲
ویتامین D سرم	۰/۷	-۰/۰۲	۰/۴	۰/۰۵	۰/۶	۰/۰۳
کلسیم سرم	۰/۹	۰/۰۱	۰/۸	۰/۰۲	۰/۸	۰/۰۲
فسفر سرم	۰/۸	۰/۰۲	۰/۷	۰/۰۳	۰/۸	۰/۰۲
PTH سرم	۰/۸	۰/۰۲	۰/۰۷	۰/۰۲	۰/۳	۰/۱
کلسیم دریافتی*	۰/۰۵	۰/۱۵	۰/۰۱	۰/۲	۰/۰۱	۰/۲

* افراد کم گزارش ده و بیش گزارش ده از مطالعه حذف شدند. همچنین فیبر دریافتی و سن تعدیل شد.

همبستگی بین متغیرها

همبستگی معنی‌داری بین ویتامین D با کلسیم سرم، فسفر، PTH و کلسیم دریافتی به دست نیامد. جدول (۵) ارتباط فشار خون و سایر متغیرها را نشان می‌دهد. بین فشار خون و سن به ویژه فشار خون سیستولیک، همبستگی مستقیم و معنی‌دار به دست آمد ($r=0/33$ و $p=0/001$). بین کلسیم سرم با فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار خون متوسط شریانی همبستگی معنی‌دار به دست نیامد و همچنین ارتباط PTH با فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار خون متوسط شریانی معنی‌دار نبود. ضریب همبستگی بین فشار خون و کلسیم دریافتی معنی‌دار ولی ضعیف بود.

بین ویتامین D و فشار خون همبستگی معنی‌دار وجود نداشت. جهت فشار خون سیستولیک، $r=-0/02$ و $p=0/7$ ؛ جهت فشار خون دیاستولیک، $r=0/05$ و $p=0/4$ ؛ و جهت فشار خون متوسط شریانی $r=0/03$ و $p=0/6$ به دست آمد. بعد از تعدیل سن و کلسیم دریافتی نیز این ارتباط معنی‌دار نبود. بر اساس معیار جدید پیشنهادی هالیک^{۲۱} که سطح ویتامین D حداقل ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر را جهت سلامتی سلول توصیه کرده است، میانگین فشار خون در افراد با ویتامین D کمتر از ۳۰ با افراد با ویتامین D بالاتر یا مساوی ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر نیز مقایسه شد که با این معیار نیز اختلاف معنی‌دار نبود. برای بررسی بیشتر ارتباط فشار خون و ویتامین D، افراد مورد مطالعه به سه گروه طبیعی (ویتامین D بیشتر از ۲۰)، کمبود خفیف (ویتامین D بالاتر یا مساوی ۱۰ و کمتر یا مساوی ۲۰) و کمبود شدید (ویتامین D کمتر از ۱۰ نانوگرم

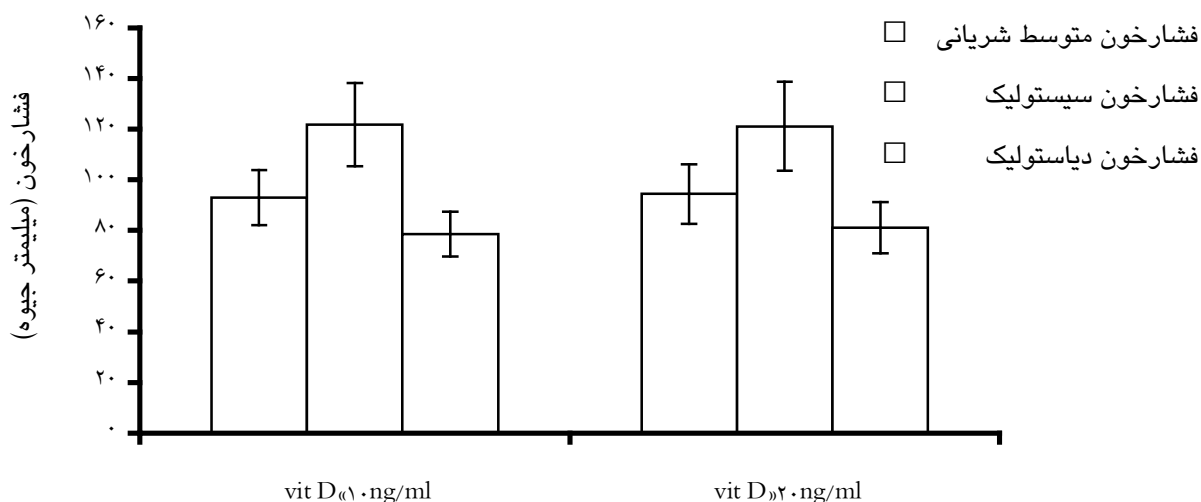
بر میلی‌لیتر) تقسیم شدند و افراد دارای ویتامین D طبیعی و افراد با کمبود شدید از نظر میانگین فشار خون مقایسه شدند. متوسط فشار خون شریانی در گروه دارای کمبود شدید ویتامین D 93 ± 11 mmHg و در گروه دارای ویتامین D طبیعی 94 ± 12 mmHg بود که با $p=0/7$ تفاوت معنی‌دار نبود. اختلاف بین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نیز در دو گروه معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

همچنین در هر سه گروه به صورت جداگانه ارتباط بین ویتامین D و فشار خون بررسی شد که ارتباط معنی‌دار به دست نیامد (نتایج نشان داده نشده است).

بحث

در این مطالعه که در جامعه شهری تهران انجام گرفت، بین ویتامین D و فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و فشار خون متوسط شریانی ارتباط معنی‌دار پیدا نشد. همچنین ارتباط بین کلسیم سرم، کلسیم دریافتی و PTH با فشار خون معنی‌دار نبود.

به نظر می‌رسد که افزایش کلسیم سلولی نقش مهمی در فشار خون اولیه داشته باشد. این اثر احتمالاً از طریق افزایش مقاومت عروقی است.^{۲۲،۲۳} علاوه بر آن، کمبود دریافت کلسیم منجر به کاهش کلسیم یونیزه، افزایش سطح PTH و کلسیتریول می‌شود.^{۲۳،۲۴} و این هورمون‌ها موجب افزایش ورود کلسیم به سلول و افزایش فشار خون می‌شوند.^{۲۵} همچنین مطرح شده است که به دنبال کاهش



از نظر آماری اختلاف معنی‌دار در هیچ یک از متغیرها بین دو گروه وجود ندارد. ارتفاع ستون‌ها mean \pm SD را نشان می‌دهد.

نمودار ۱- مقایسه فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و فشارخون متوسط شریانی در دو گروه با کمبود شدید و ویتامین D طبیعی در ۲۵۱ نمونه مورد بررسی.

فشار خون رد کردند. پان^{۳۳} نیز در بررسی خود تجویز کلسیم را در کاهش فشار خون مؤثر ندانسته است. مطالعه حاضر با مطالعه کستلوت^{۳۹} که ارتباط بین این دو را معنی‌دار گزارش کرد، موافق نبود. کستلوت و همکاران در ۴۱۶۷ مرد و ۳۸۹۱ زن ارتباط کلسیم، سدیم و فسفر دریافتی را با فشار خون مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ارتباط معکوسی بین کلسیم دریافتی و فشار خون دیاستولیک به دست آمد. همچنین در متا آنالیزی که توسط گریفیث^{۴۰} و همکاران در سال ۱۹۹۹ بر ۴۲ مطالعه شاهددار تصادفی انجام دادند، ارتباط معکوس بین فشار خون و کلسیم دریافتی (به ویژه از طریق غذا و نه دارو) یافت شد. در این مطالعات اثر عناصر دیگر که روی فشار خون اثر گذارند و مهمترین آنها فیبر غذاست، در نظر گرفته نشده بود. همچنین در بعضی مطالعات، افراد کم گزارش‌ده و بیش گزارش‌ده از مطالعه خارج نشده بودند و ارتباط به دست آمده در هر دو مطالعه ضعیف بود. در مطالعه حاضر ابتدا افراد کم گزارش (EI/BMR < ۱/۳۵) و بیش گزارش‌ده (EI/BMR > ۲/۴) از

سنتز 25OH-Vit D و در نتیجه ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D سرم، PTH افزایش می‌یابد تا کمبود ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D جبران شود. آنگاه PTH و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D با تحریک رشد عضلات صاف عروق و افزایش مقاومت عروقی، موجب افزایش فشار خون می‌شوند.^{۲۶} در سال‌های اخیر گیرنده‌های ویتامین D روی بسیاری از اندام‌ها از جمله عضلات قلب و عضلات صاف جدار عروق پیدا شده^۲ اما هنوز ارتباط ویتامین D با فشار خون کاملاً به اثبات نرسیده است و مطالعه حاضر بر همین اساس انجام شد.

در این بررسی میزان کلسیم دریافتی در افراد دچار فشار خون بالا اختلاف معنی‌دار با افراد دارای فشار خون طبیعی نداشت. همچنین ارتباط قوی بین کلسیم دریافتی و فشار خون دیده نشد. مطالعه حاضر موافق با مطالعه سیانیکو^{۳۷} بود که در دو گروه با فشار خون حداکثر طبیعی و حداقل طبیعی تفاوت معنی‌داری در میزان کلسیم دریافتی دیده نشد. همچنین ساکس^{۳۸} و همکاران نیز تأثیر کلسیم را در کاهش

مطالعه خارج شدند و سپس با حذف اثر فیبر، ارتباط کلسیم دریافتی و فشار خون بررسی شد. از طرفی در این مطالعه میزان مصرف کلسیم در همه افراد پایین‌تر از حد توصیه شده بود و فقط افراد بالای ۴۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند که این خود می‌تواند در اختلاف نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر نقش داشته باشد. همچنین در این مطالعه، بین کلسیم سرم و فشار خون ارتباطی دیده نشد. در مطالعه سیانیکو^{۲۷} نیز بین کلسیم و فشار خون ارتباط معنی‌دار نبود اما در این مطالعه ارتباط فشار خون با کلسیم یونیزه معنی‌دار گزارش شد. کریستال - بونه^{۲۸} نیز ارتباطی بین این دو متغیر پیدا نکرد. بین کلسیم و فشار خون در مطالعه سنت جان^{۱۰} گرچه ارتباط وجود داشت، این ارتباط وابسته به PTH بود. ارتباط کلسیم سرم و فشار خون در مطالعه حاضر معنی‌دار نبود گرچه در این مطالعه کلسیم یونیزه اندازه‌گیری نشده بود. در نهایت به نظر می‌رسد که ارتباط کلسیم با فشار خون، در صورت وجود، ارتباطی ضعیف آن هم بیشتر با کلسیم یونیزه باشد و هنوز در این زمینه نیاز به مطالعات جامعتری است.

در مطالعه حاضر، گرچه سطح PTH در افراد با فشار خون بالا اندکی بالاتر از افراد طبیعی بود، این اختلاف معنی‌دار نبود. این نتیجه موافق با مطالعه کریستال^{۲۸} است که ارتباط معنی‌دار بین PTH و فشار خون نیافت و مخالف با مطالعات فایفر^۳ و یورده^۴ بود که بین PTH و فشار خون ارتباط مستقیم یافته بودند. در مطالعه فایفر زنان یائسه مورد بررسی قرار گرفتند و متوسط سنی، بالاتر از افراد مورد مطالعه در این جامعه بود و در این مطالعه تمامی افراد ویتامین D پایین داشتند. در مطالعه یورده ۱۱۱۳ فرد ۷۹-۳۰ ساله بررسی شدند. در این مطالعه ارتباط بین PTH با فشار خون به ویژه در زنان معنی‌دار بود. فاکتورهای دیگر که بر فشار خون اثرگذارند، در این مطالعه حذف نشده بودند و همچنین افراد با PTH بالا، کلسیم دریافتی پایین نیز داشتند؛ بنابراین از دیگر دلایل اختلاف می‌تواند خصوصیات بالینی متفاوت باشد.

در مطالعه حاضر، ارتباطی بین ویتامین D و فشار خون دیده نشد. در زنان که ویتامین D پایین‌تری نسبت به مردان داشتند، میزان فشار خون بالاتر بود اما اختلاف معنی‌دار نبود و وقتی کل افراد با ویتامین D طبیعی و پایین مقایسه شدند، اختلاف معنی‌دار در فشار خون بین دو گروه دیده نشد. نتایج موافق با مطالعه اسکراگ^{۳۱} بود که بین فشار خون

و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D ابتدا ارتباط معکوس خفیف پیدا کرد اما پس از تعدیل اثر سن و نور خورشید ارتباط معنی‌دار نبود. در مطالعه دیگر اسکراگ^{۱۱}، در افراد با پرفشاری خون تازه تشخیص داده شده، ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را اندازه‌گیری کردند. سطح ویتامین D در این افراد با افراد طبیعی تفاوت معنی‌دار نداشت. در مطالعه پان^{۱۲} که اثر ترکیبات کلسیم و ویتامین D بررسی شد، افزودن ویتامین D به کلسیم نه تنها موجب کاهش فشار خون نشد بلکه فشار خون سیستولیک مختصری افزایش یافت. در مطالعه‌ای که دوپره^{۲۲} انجام داد ۲۵ نفر با فشار خون بالای خفیف بررسی شدند، در این افراد سطح ویتامین D با فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ارتباط معکوس داشت. در مطالعه کریستال - بونه^{۲۸} بین 25 OH-vit D و فشار خون ارتباط دیده نشد اما بین ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و فشار خون ارتباط معنی‌دار بود. در مطالعاتی که بر زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی انجام شده بود نشان داده شد که سطح ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در این افراد کمتر از افراد طبیعی است اما سطح ۲۵ ویتامین D در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.^{۳۳} در مطالعاتی که بر افراد دیالیزی انجام شده است، نشان داده شده که تجویز ویتامین D و همچنین اشعه فرابنفش موجب کاهش فشار خون در افراد با فشار خون بالا می‌شود اما این اثر در افراد طبیعی دیده نشد.^{۳۴} اختلاف بین این مطالعات ممکن است به علت حجم کوچک نمونه‌ها یا ویژگی‌های بالینی متفاوت باشد. در اکثر مطالعات از جمله مطالعه دوپره^{۲۲} و کروز^{۲۴} اثر درمانی ویتامین D فقط در افراد با فشار خون بالا نشان داده شده است. در مطالعه کریستال - بونه^{۲۸} و سیلی^{۳۳} متابولیت ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با فشار خون مرتبط بوده است و این ارتباط با ۲۵- هیدروکسی ویتامین D رد شده است. در مطالعه حاضر بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و فشار خون ارتباط دیده نشد اما سطح سرمی ۱-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D همزمان با ۲۵ هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری نشده بود. همچنین ارتباط ویتامین D و فشار خون در مطالعه کروز و سیلی در افراد دیالیزی و زنان باردار پره‌اکلامپتیک دیده شده است که از نظر شرایط فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک با دیگر افراد جامعه تفاوت دارند و از طرفی در مطالعاتی هم که ارتباط ویتامین D و فشار خون را نشان داده‌اند، این ارتباط بسیار ضعیف بوده است. علت دیگر عدم ارتباط بین ویتامین D و

نتایج پژوهش ما نشان می‌دهد که بین فشار خون و سن ارتباط وجود دارد ولی بین فشار خون و ویتامین D، فشار خون و کلسیم دریافتی، فشار خون و کلسیم سرم و فشار خون و PTH ارتباط معنی‌دار وجود ندارد اما با توجه به عوامل مختلف مؤثر در فشار خون از جمله عوامل ژنتیک، فرهنگی، اقتصادی، اجتماعی، عادات غذایی و غیره لازم است یک مطالعه بزرگ اپیدمیولوژیک با هدف بررسی ارتباط فشار خون و ویتامین D و فشار خون و دیگر متغیرهای ذکر شده با در نظر گرفتن عوامل مؤثر در فشار خون، صورت پذیرد تا بتوان با قطعیت در این زمینه به نتیجه رسید.

سپاسگزاری

نویسندگان وظیفه خود می‌دانند که از همه کسانی که در اجرای این پروژه همکاری (به ویژه افراد مورد بررسی در طرح) یا امکان اجرای آن را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی نمایند.

References

- Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:S1014-31.
- Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev* 1982; 3:331-66.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-7.
- Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Bonaa KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000; 35:1154-9.
- Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990; 258:E134-42.
- Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30:1289-94.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319-28.
- Argiles A, Mourad G, Mion C. Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339:1364-70.
- Kokot F, Schmidt-Gayk H, Wiecek A, Mleczko Z, Bracel B. Influence of ultraviolet irradiation on plasma vitamin D and calcitonin levels in humans. *Kidney Int Suppl* 1989; 27:S143-6.
- St John A, Dick I, Hoad K, Retallack R, Welborn T, Prince R. Relationship between calcitrophic hormones and blood pressure in elderly subjects. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:446-50.
- St John A, Dick I, Hoad K, Retallack R, Welborn T, Prince R. Relationship between calcitrophic hormones and blood pressure in elderly subjects. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:446-50.
- Lopez-Miranda V, Civantos B, Blasco R, Hernandez R, de Artinano MA. Parathyroid hormone and calcitriol in hypertension caused by dietary calcium deficiency in rats. *J Vasc Res* 1998; 35:397-404.
- Pan WH, Wang CY, Li LA, Kao LS, Yeh SH. No significant effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure and calcium metabolism in elderly Chinese. *Chin J Physiol* 1993; 36:85-94.
- Young EW, Morris CD, Holcomb S, McMillan G, McCarron DA. Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8:957-64.
- Azizi F, Rahmani M, Emami H, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD Prevention* 2000;3:242-7.
- عزیزی فریدون، رئیس زاده فرید، میر سعید قاضی علی اصغر. کمبود ویتامین D در گروهی از ساکنان شهر تهران. پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۹؛ شماره ۴، صفحات ۲۹۱ تا ۳۰۳.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351:805-6.
- Commission of the European Communities Reports of the Scientific Committee for Food: nutrient and

فشار خون در مطالعه حاضر شاید پراکندگی زیاد سطح سرمی ویتامین D در افراد مورد مطالعه باشد.

با توجه به این که اثر ویتامین D به ویژه در افراد با فشار خون حساس به نمک گزارش شده است،^{۲۵} به نظر می‌رسد که علت دیگر اختلاف بین این مطالعه و دیگر مطالعات، تفاوت ژنتیکی جامعه مورد بررسی با جوامع دیگر باشد. درباره ارتباط سدیم دریافتی و فشار خون مطالعاتی با نتایج متفاوت وجود دارد. بعضی از مطالعات از جمله مطالعه نیشیجیما^{۲۶} این ارتباط را نشان داده‌اند و بعضی این ارتباط را ضعیف و فقط در افراد حساس به نمک گزارش کرده‌اند^{۲۹،۳۷} که تشخیص آنها کار آسانی نیست.

از جمله کاستی‌های مطالعه حاضر برآورد نکردن دقیق میزان سدیم دریافتی و عدم وجود داده‌های معتبر در زمینه فعالیت فیزیکی است. همچنین در مطالعه حاضر سطح ۲۵-۱ هیدروکسی ویتامین D سرم همزمان با ۲۵- هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری نشده بود.

- energy intakes for the European community. Luxembourg:Office for Official Publications of the European Communities.1992
19. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45:569-81.
 20. Prentice AM, Black AE, Coward WA, Cole TJ. Energy expenditure in overweight and obese adults in affluent societies: an analysis of 319 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:93-7.
 21. Michael F.Holick. Vitamin D: the underappreciated D- lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology &Diabetes* 2002;9:87-98.
 22. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1084-8.
 23. Hatton DC, McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review. *Hypertension* 1994; 23:513-30.
 24. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma rennin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986;105:649-54.
 25. Sowers JR, Zemel MB, Zemel PC, Standley PR. Calcium metabolism and dietary calcium in salt sensitive hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4:557-63.
 26. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30:150-6.
 27. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Smith CL, Prineas RJ. Comparison of serum calcium levels between junior high school children with high-normal and low-normal blood pressure. The child and adolescent blood pressure program. *Am J Hypertens* 1994;7:1045-51.
 28. Sacks FM, Willett WC, Smith A, Brown LE, Rosner B, Moore TJ. Effect on blood pressure of potassium, calcium, and magnesium in women with low habitual intake. *Hypertension* 1998; 31:131-8.
 29. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of dietary sodium, potassium, calcium and magnesium with blood pressure. *Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. Hypertension* 1998; 12:594-9.
 30. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92.
 31. Scragg R, Holdaway I, Jackson R, Lim T. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Ann Epidemiol* 1992; 2:697-703.
 32. Duprez D, de Buyzere M, de Backer T, Clement D. Relationship between vitamin D3 and the peripheral circulation in moderate arterial primary hypertension. *Blood Press* 1994; 3:389-93.
 33. Seely EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW. Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1436-40.
 34. Krause R, Klamroth R, Bennhold I, Holick MF, chen TC, Molzahn M, Uv (B) Irradiation reduces cardiac risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1452A.
 35. Thierry-Palmer M, Carlyle KS, Williams MD, Tewolde T, Caines-McKenzie S, Bayorh MA, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations are inversely associated with blood pressure of Dahl salt-sensitive rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 66:255-61.
 36. Nishijima K, Tochikubo O. Relation between sodium intake and blood pressure during sleep in young men. *Hypertens Res* 2003; 26:135-40.
 37. Suter PM, Sierro C, Vetter W. Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care* 2002;5:9-19.