

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ: B12 VE D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN ROLÜ, YAŞAM TARZI VE İLAÇ KULLANIMI

HYPERTENSION TREATMENT: THE ROLE OF VITAMIN B12 AND D LEVELS, LIFE STYLE, AND MEDICATION

Meral EKİM¹, Hasan EKİM²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yozgat, Türkiye.

² Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye.

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon, hem genetik hem de çevresel faktörlerin katkısıyla oluşan dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar, obezite, alkol tüketimi, sodyum alımı ve fiziksel hareketsizlik gibi birçok çevresel faktörün hipertansiyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Amacımız hipertansif hastalarda B12 ve D vitamini düzeylerinin, yaşam tarzının ve beslenmenin önemini değerlendirmek ve günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini literatür ışığında gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart 2021 ile Mart 2023 tarihleri arasında hipertansiyon nedeniyle izlenen 40 hastayı kapsamaktadır. Hastalarda rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak, B12 vitamini, D vitamini, folat ve magnezyum düzeyleri ölçüldü. Hastalara tuzsuz Akdeniz diyeti önerildi. Bulgularımız ortalama \pm standart sapma (SS) ve sayı (yüzde) olarak belirtildi. İstatistiksel analiz için t testi kullanıldı ve 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 20 (%50) kadın ve 20 (%50) erkek hasta vardı. Hastaların yaşları 36 ile 77 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 60.87 ± 10.65 yıl idi. B12 vitamini eksikliği 6 (%15) hastada tespit edildi. Ortalama B12 vitamini düzeyi bakımından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Tüm hastalarımızda D vitamini seviyesi normal düzeyin altındaydı. Kadın hastalarımızda ortalama D vitamini seviyesi erkek hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Çalışma kapsamına giren 10 (%25) hastada atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi.

Sonuç: Hipertansiyon hastalarında D vitamini eksikliği yaygındır. Eşlik eden diyabet nedeniyle metformin tedavisi gören hipertansiyon hastalarında B12 vitamini eksikliği olacağı göz önüne alınmalıdır. Hipertansiyonda ilaç tedavisi eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Tuz kısıtlaması, Akdeniz diyeti, güneşli havalarda yapılan açık hava aktiviteleri ve stresten kaçınmak hipertansiyon tedavisinde uygulanması gereken başlıca yaşam tarzı değişiklikleridir. Uygun yaşam tarzı değişiklikleriyle antihipertansif ilaçların dozunda da azalma sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Akdeniz Diyeti, B12 Vitamini, D Vitamini, Hipertansiyon.

ABSTRACT

Objective: Hypertension is an important public health problem worldwide, caused by the contribution of both genetic and environmental factors. Epidemiological studies have revealed that many environmental factors such as obesity, alcohol consumption, sodium intake and physical inactivity are associated with hypertension. Our aim is to evaluate the importance of vitamin B12 and vitamin D levels, lifestyle and nutrition in hypertensive patients and to review the effects of drugs used in the treatment of hypertension in the light of the literature.

Materials and Methods: Our study includes 40 patients followed up for hypertension between March 2021 and March 2023. In addition to routine laboratory tests, the levels of vitamin B12, vitamin D, folate and magnesium were measured in the patients. Salt-free Mediterranean diet was recommended to the patients. Our findings were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and number (percent). The t test was used for statistical analysis and a p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Twenty (50%) patients who participated in the study were female and 20 (50%) patients were male. The ages of the patients ranged from 36 to 77, and the mean age was 60.87 ± 10.65 years. Vitamin B12 deficiency was detected in 6 (15%) patients. There was no significant difference between both genders in terms of mean vitamin B12 level ($p > 0.05$). Vitamin D levels were below the normal level in all patients. The mean vitamin D level in female patients was significantly lower than in male patients ($p < 0.05$). Atrial fibrillation (AF) was detected in 10 (25%) patients.

Conclusion: Vitamin D deficiency is common in patients with hypertension. Vitamin B12 deficiency should be taken into account in hypertension patients treated with metformin due to concomitant diabetes. Drug therapy in hypertension should be adjusted taking into account the accompanying diseases. Salt restriction, Mediterranean diet, outdoor activities in sunny weather and avoiding stress are the main lifestyle changes that should be applied in the treatment of hypertension. With appropriate lifestyle changes, the dose of antihypertensive drugs can also be reduced.

Keywords: Hypertension, Mediterranean Diet, Vitamin B12, Vitamin D.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hasan EKİM, Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye.

E-mail: drhasanekim@yahoo.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Ekim, M., & Ekim, H. (2023). Hipertansiyon Tedavisi: B12 ve D Vitamini Düzeylerinin Rolü, Yaşam Tarzı ve İlaç Kullanımı. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 8(4), 978-987. <http://doi.org/10.5281/zenodo.10046284>

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon, dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), koroner kalp hastalığı ve inmeden kaynaklanan ölümlerin %50'den fazlasının hipertansiyonu olan kişilerde meydana geldiği bildirilmiştir (1). İnme ve kardiyovasküler komplikasyonlardan korunma da hipertansiyon kontrolünü öneren çok sayıda çalışma olduğundan, hipertansiyon tedavisi inme ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmak için ideal bir hedefdir (2). Modern toplumda sağlıksız yaşam tarzlarının artmasıyla birlikte, hipertansiyon sıklığı maalesef artmaya devam edecektir (3). Nitekim Kore ve Japonya gibi ülkelerde batı tarzı beslenmeye geçme sonucu hipertansiyon ve ona bağlı koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komplikasyonların sıklığı artmıştır. Ülkemizde de fast-food gibi batı tipi beslenme alışkanlıkları son zamanlarda artmıştır. Özellikle içerdikleri başta Çin tuzu (mono sodyum glutamat) gibi katkı maddeleri nedeniyle bu tip beslenmeler alışkanlık da yapmaktadır. Bunun için dünya çapında önlem alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Hipertansiyon, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, obezite, alkol tüketimi, sodyum alımı ve fiziksel hareketsizlik gibi birçok çevresel faktörün hipertansiyon ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (4). Hipertansiyon, erken dönemde küçük damarları ve daha sonra büyük damarları etkileyerek vasküler hasara yol açar (5). Hipertansiyon, iskemik ve hemorajik inme, miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, bilişsel gerileme ve erken ölüm dahil olmak üzere çok sayıda kardiyovasküler temelli hastalıklar için önemli risk faktörlerinden biridir (6). Hipertansiyon genellikle sinsi seyrettiğinden belirti vermeyebilir. Bu nedenle aralıklı olarak kan basıncı ölçülmelidir. Gereğinde başta beslenme olmak üzere, yaşam tarzı değişimi ve uygun antihipertansif ilaçlar da kullanılmalıdır. Kan basıncını kontrol altında tutmak vasküler nedenli inme ve kardiyovasküler olayları önlemek için gereklidir.

Amacımız hipertansif hastalarda B12 ve D vitamini düzeylerinin, yaşam tarzının ve beslenmenin önemini belirtmek ve günümüzde tedavide kullanılan ilaçların etkilerini literatür ışığında gözden geçirmektir.

MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Mart 2021 ile Mart 2023 tarihleri arasında hipertansiyon nedeniyle izlediğimiz 40 hastayı kapsamaktadır. Sekonder hipertansiyon tanısı konanlar, gebe hastalar ve düzenli kontrole gelmeyenler çalışma kapsamına alınmadı. Hastalarımıza kontrol muayenesinde değerlendirmek amacıyla her gün sabah akşam kan basınçlarını ölçerek kaydetmelerini, dışarıda yemek yememelerini, alkol kullanmamaları ve öğünlerinde tuz kısıtlanmalı Akdeniz diyetini tercih etmelerini önerdik. Akdeniz'e kıyaslı olan ülkelerin beslenme alışkanlıklarından ilham alan Akdeniz diyeti, tam tahıllar, yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, baklagiller, tuzsuz kuruyemişler, otlar, baharatlar ve sızma zeytinyağı, balık ve kümes hayvanları gibi orta derecede yağsız protein alımı, sınırlı kırmızı et ve tatlı tüketimiyle karakterizedir (7).

Hastalarımızda rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak, B12 vitamini, D vitamini, folat ve magnezyum düzeyleri ölçüldü. Çift yönlü toraks grafisi ve EKG çekildi. COVID-19 pandemisi sürecini geçirdiğimizden akciğer grafilerindeki bulgular göz önüne alınarak gereğinde bilgisayarlı akciğer tomografisi de istendi. B12 vitamini seviyesinin 200 pg/ml'nin altında olması B12 vitamini eksikliği, folat seviyesinin 3 ng/ml'nin altında olması folat eksikliği, magnezyum düzeyinin 1.6 mg/dl altında olması ise magnezyum eksikliği olarak kabul edildi. Serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyi 20 ng/ml'den az ise D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml arasındaysa D vitamini yetersizliği ve 30 ng/ml'den fazla ise normal D vitamini düzeyi olarak değerlendirildi.

Bulgularımız ortalama \pm standart sapma (SS) ve sayı (yüzde) olarak belirtildi. İstatistiksel analiz için t testi kullanıldı ve 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 (%50) hasta kadın ve 20 (%50) hasta erkek idi. Hastaların yaşları 36 ile 77 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 60.87 ± 10.65 yıl idi. Kadınlarda ortalama yaş 57.9 ± 11.9 yıl, erkeklerdeyse 63.7 ± 9.4 yıldır. Çalışmaya alınan hastalarımızın hipertansiyon evreleri ve hipertansiyona

eşlik eden diğer hastalıklar tablo 1’de gösterilmiştir. Venöz yetmezliği olan hastalardan dördünde ilk kez hipertansiyon tanısı koyduk. Çalışma kapsamına giren 10 (%25) hastada atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi.

Tablo 1. Hastalarımızda Hipertansiyona Eşlik Eden Diğer Hastalıklar ve Hipertansiyon Evreleri

	Evre 1 hipertansiyon olan olgu sayısı	Evre 2 hipertansiyon olan olgu sayısı	Evre 3 hipertansiyon olan olgu sayısı	Toplam olgu sayısı ve yüzdesi
Diyabetes mellitus	3	5	4	12 (%30)
Koroner arter hastalığı	2	3	2	7 (%17.5)
Venöz yetmezlik	9	2	2	13 (%32.5)
Prostat hipertrofisi	3	2	3	8 (%20)
Toplam (%)	17 (%42.5)	12 (%30)	11 (%27.5)	40 (%100)

Hastalarımızın B12 vitamin seviyesi 133.3 pg/ml ile 669 pg/ml arasında değişmekte ve ortalama B12 vitamini düzeyi 305.9±102.9 idi. B12 vitamini eksikliği 4 (%20) erkek ve 2 (%10) kadın hastada olmak üzere toplam 6 (%15) hastada tespit edildi (Tablo 2). Bu 6 hastamız metformin tedavisi görmekteydi. Erkeklerde B12 vitamini düzeyi 133.3 pg/ml ile 455 pg/ml arasında değişmekte ve ortalama düzey ise 292.80±87.03 pg/ml idi. Kadınlardaysa B12 vitamini düzeyi 152.9 pg/ml ile 669 pg/ml arasında değişmekte ve ortalaması ise 311.87±125.26 pg/ml idi. Ortalama B12 vitamini düzeyi bakımından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 2. Hastalarımızda B12 vitamini düzeyleri

B12 vitamini düzeyi	Olgu sayısı ve yüzdesi
133,3-199 pg/ml (B12 vitamini eksikliği)	6 (%15)
200-299 pg/ml	23 (%57.5)
300 pg/ml ve üzeri	11 (27.5)

Tüm hastalarımızda D vitamini seviyesi normal düzeyin altındaydı, 26 hastada (14 kadın, 12 erkek) D vitamini eksikliği, 14 hastada (6 kadın, 8 erkek) D vitamini yetersizliği mevcuttu (Tablo 3). Kadın hastalarda D vitamini seviyesi 4.8 ng/mL ile 24.9 ng/mL arasında değişmekte ve ortalamasıysa 11.68±5.84 ng/mL idi. Erkeklerdeyse D vitamini seviyesi 3.36 ng/mL ile 24.91 ng/mL arasında değişmekte ve ortalama D vitamini düzeyi ise 15.17±6.32 ng/mL idi. Kadın hastalarımızda ortalama D vitamini seviyesi erkek hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 3. Hastalarımızda D vitamini düzeyleri

Vitamin D düzeyi (ng/ml)	Olgu sayısı ve yüzdesi
3.36-19 ng/mL (D vitamini eksikliği)	26 (%65)
20-29 (D vitamini yetersizliği)	14 (%35)

Antihipertansif tedavi eşlik eden hastalıklarda göz önüne alınarak ayarlandı. B12 ve D vitamini eksiklikleri replase edildi. AF olan hastalarda yeni direkt oral antikoagülan ilaçlarla antikoagülan tedaviye devam edildi. Diyet uygulamasına tam olarak uyan 15 hastamızda kullandığı antihipertansif ilaç dozlarında azalma oldu. Daha önce COVID-19 geçirip iyileşen bir hastamızın bilgisayarlı akciğer grafisinde buzlu cam lezyonları dikkat çekmekteydi (Şekil 1).



Şekil 1. COVID-19 geçiren bir hastamızın bilgisayarlı akciğer tomografisinde buzlu cam görünümüne dikkati çekmektedir.

TARTIŞMA

Hipertansiyon, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde sürekli bir artışla karakterize edilen ve başta beslenme olmak üzere birçok çevresel faktörlerin önemli katkılarına içeren poligenik bir hastalıktır (8). Ülkemizin uzlaşma raporuna göre ise, 18 yaş üzerindeki kişilerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Ancak, sistolik kan basıncının 130 mm Hg veya diyastolik kan basıncının 80 mm Hg olarak tanımlanan eşik değerlerin üstünde olması halinde ise hipertansiyon tanısı atlanmamalıdır. Beyaz önlük etkisi veya maskeli hipertansiyondan şüphelenilirse ev ölçümleri mutlaka yapılmalıdır (9). Beş gün süreyle evde yapılan sabah ve akşam kan basıncı ölçümlerinde, ortalama sistolik kan basıncının 135 mmHg veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg üzerinde olması halinde hipertansiyon tanısı konmalıdır (9).

Özel bir aletin hasta üzerinde 24 saat süreyle taşınarak günlük aktiviteler ve uyuma esnasındaki kan basıncı ölçümlerinin yapılmasıyla uygulanan ambulatuvar kan basıncı ölçümü, hipertansiyonun tanısında ve takibinde mümkün olan her durumda değerlendirilmelidir. Ambulatuvar kan basıncının 24 saatlik ortalaması $\geq 130/80$ mmHg veya gündüz ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ise hipertansiyon tedavisine başlanmalıdır (9).

Artan kan basıncı ile artan kardiyovasküler hastalık riski arasında devam eden bir ilişki vardır. Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzları ve ESC kılavuzlarından alınan güncel önerilere göre (10) kan basıncının çeşitli evreleri tanımlanmıştır (Tablo 4). Bu evrelerin ve eşlik eden hastalıkların dikkatle değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir.

Tablo 4. Uluslararası Hipertansiyon Derneği Küresel Hipertansiyon Uygulama Kılavuzları ve ESC kılavuzlarına göre (2020) hipertansiyonun derecelendirilmesi.

	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Optimal basınç	<120	<80
Normal basınç	120-129	80-84
Yüksek normal basınç	130-139	85-89
1. Evre hipertansiyon	140-159	90-99
2. Evre hipertansiyon	160-179	100-109
3. Evre hipertansiyon	180 ve üzeri	110 ve üzeri

Hipertansiyon, kan damarlarında arteriyel sertliği, vasküler inflamasyonu ve endotel disfonksiyonunu artıran yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri indükler, benzer şekilde, endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyon da kan basıncının artmasına katkıda bulunabilir (11). Hipertansiyon arterlerde patolojik değişikliklere ve sol ventriküler hipertrofiye yol açarak, felç, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, renal yetmezlik, kardiyak yetmezlik, disekan aort anevrizması gibi kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarının sıklığını bariz olarak artırır (12).

Enflamatuar süreç sırasında organizma, endotel disfonksiyonuna yol açan NO üretimini veya biyoyararlanımını azaltabilen C-reaktif protein (CRP) ve serbest radikaller gibi moleküller üretir (13). Endotel disfonksiyonunun yanı sıra CRP gibi inflamatuvar belirteçler, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir ve akut miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylar gibi kardiyovasküler rahatsızlıkları öngörebilir (11). Bu anlamda, endotel fonksiyonunun ve vasküler inflamasyonun iyileştirilmesi, hipertansiyonlu hastalarda antihipertansif ilaçlarla tedavi için önemli bir hedefi temsil edebilir (2).

Hipertansiyon için birinci basamak tedavi, kilo kaybı, düşük sodyum ve yüksek potasyum alımını içeren sağlıklı beslenme modeli, fiziksel aktivite ve alkol tüketiminin azaltılması veya ortadan kaldırılması dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliğidir. Bireysel yaşam tarzı bileşenlerinin kan basıncı düşürücü etkileri kısmen aditif ve serimizde olduğu gibi farmakolojik tedavinin etkinliğini artırır. Antihipertansif ilaç tedavisine başlama kararı, kan basıncı düzeyine ve yüksek aterosklerotik kardiyovasküler rahatsızlık riskinin varlığına dayanmalıdır (14). İlaç tedavisinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri de uygulanarak fazla kilolar verilmeli, güneş ışığından yararlanmalı ve aktif sağlıklı egzersizler de uygulanmalıdır.

Hipertansiyon tedavisine başlamak için eşik klinik sistolik kan basıncı değeri ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı değeri ≥ 90 mmHg olup, yaşı ≥ 80 olanlarda eşik klinik sistolik kan basıncı ≥ 150 mmHg ise tedaviye başlanmalıdır (9). Kardiyovasküler hastalığa yakalanma riskini azaltmada daha iyi etkiye sahip olduğu gösterilen ilaçlar tercihli olarak kullanılmalıdır. Şüphesiz eşlik eden

hastalıklarda göz önüne alınmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar arasında tiazid diüretikleri, beta blokerler, alfa blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ve kalsiyum kanal blokerleri yer alır (5).

Hipertansiyonun tedavisine tek ilaçla veya kombinasyon ile başlanabilir. Tek ilaçla başlanması halinde kan basıncı hedef düzeye düşmezse kombinasyon tedavisine geçilebilir. Kombinasyon tedavisinde ilk basamakta ACE inhibitörleri/ anjiyotensin reseptör blokerleri + kalsiyum kanal blokerleri veya ACE inhibitörleri/ anjiyotensin reseptör blokerleri +diüretik etkili antihipertansifler tercih edilebilir. Eğer bu kombinasyon ile hipertansiyon kontrol edilemezse ACE inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokerleri+kalsiyum kanal blokerleri+diüretik kombinasyonuna geçilebilir. Üçlü kombinasyonla da hipertansiyon kontrol edilemezse tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonisti eklenmelidir (9). Hipertansiyon yeterli dozda verilen ve biri diüretik olan en az üç farklı ilaçla kontrol altına alınamıyorsa, hastada dirençli hipertansiyon veya sekonder hipertansiyon olabileceği düşünülmelidir (9).

Diğer antihipertansif ilaçlara bağlı gelişen su ve tuz tutulmasına karşı koymak için diüretikler yararlıdır. Hidroklorotiyazit'in 12.5- 25 mg dozu günde bir kez verilir. Tiyazitler özellikle yaşlılarda endikedir. Ancak, gut tanısı alanlarda kullanılmamalıdır (12). Tiyazitler böbreklerden kalsiyum atılımını inhibe ettiklerinden hiperkalsemiye neden olabilirler. İndapamit yapısal olarak tiyazitlere benzeyen, diüretik etkisine ek olarak vazodilatör etkisi de bulunan antihipertansif ilaçtır. Spironolakton potasyum tutucu ve aldosteron antagonisti olan bir diüretiktir. Spironolaktonun anti-androjenik yan etkileri olduğundan bazı hipertansifler tarafından tolere edilemeyebilir. Spironolakton erkeklerde jinekomasti, impotans, kadınlardaysa menstruasyon düzensizliğine yol açabilir (15).

Birinci ve ikinci nesil beta blokerler, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon üzerinde yararlı etkiler göstermemiştir. Bununla birlikte, ek farmakolojik özelliklere sahip olan bazı üçüncü nesil beta blokerler, hipertansiyonlu hastalarda endotel disfonksiyonunu azaltmada faydalı bulunmuştur (5). Nebivolol ve karvedilol gibi üçüncü nesil beta blokerlerin, hipertansiyonlu hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirdikleri gösterilmiştir. Seçici bir beta-bloker olan nebivolol, L-Arginin-NO yolağının aktivasyonu yoluyla vazodilatör özelliklere sahiptir ve hipertansiyonu olan hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirmesi muhtemeldir (16).

Paroksizmal veya kalıcı AF'de kalp hızını kontrol etmek için beta blokerler ve dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (17). Ayrıca kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda mineralokortikoid antagonistleri kadar beta blokerlerin de yeni AF başlangıcını önleyebileceğini doğrulayan çalışmalar mevcuttur (18).

Hipertansiyonu olan hastalarda beta bloker tedavisinin antiaterojenik (inflamasyonu, endotel işlev bozukluğu ve plak yırtılma riskini azaltarak), antiaritmik ve antiiskemik etkileri nedeniyle potansiyel yararları mevcuttur (19). Bilindiği gibi endotel disfonksiyonu esansiyel hipertansiyon gelişimi ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Diğer beta blokerlerin aksine nebivolol'un antihipertansif etkisi aynı zamanda endotel disfonksiyonundaki düzelmeye de bağlıdır. Üçüncü nesil beta blokerlerden nebivolol, hidroklorotiyazid ile kombine edildiğinde, hem klinik ölçümlerde hem ambulatuvar ölçümlerde anjiyotensin reseptör blokerlerine eşit etkisi olduğu görülmüştür (19). Ülkemizde uzlaşım raporunda beta-blokerlerin sadece atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda ilk seçenek tedavi olarak kullanılması önerilmiştir (9). Beta blokelerin miyokart enfarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu ve diyabetik nefropati de endike olduğu halde astım ve kalp bloğu olanlarda kontrendikedir (12).

Kalsiyum kanal blokerleri, özellikle izole sistolik hipertansiyonda tek başına kullanılırsalar da genellikle kombine tedavide kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri, arteriolar düz kası gevşeterek ve periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürür (20). Voltaja duyarlı L tipi kalsiyum kanalları, elektriksel depolarizasyona yanıt olarak hücre dışı kalsiyumun düz ve kalp kası hücrelerine ve sinoatriyal düğüm ile atriyoventriküler düğüm hücrelerine girişini kontrol eder (20). Sitoplazmada artan kalsiyum konsantrasyonları, vasküler düz kas ve kalp kası hücrelerinin kasılmasında artışa neden olur. Kalsiyum kanal blokerleri etkilerini L tipi kalsiyum kanallarının α_1 alt birimine bağlanarak gösterirler ve kanal boyunca kalsiyum akışını azaltırlar (21). Kalsiyum kanal blokerleri, tiazid diüretikleri tolere edilemediğinde veya ek tedavi olarak ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri ile kombinasyon halinde başlangıç tedavisine bir alternatif olarak endikedir (8).

Kalsiyum kanal antagonistleri, antioksidan özelliklere sahip oldukları için NO mevcudiyetini eski haline getirerek hipertansiflerde endotel disfonksiyonunu ve vasküler inflamasyonu azaltabilirler.

Böylece, hipertansiyonlu hastalarda endotele bağlı vazodilatasyonu geri yükleyebilirler ve antioksidan aktivite yoluyla NO biyoyararlanımını artırabilirler (5). Nitekim kalsiyum kanal blokerlerinin, özellikle de nifedipinin endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği gözlenmiştir (5).

Kalsiyum kanal blokerlerinin vazodilatör etkileri, arteriyollerde venüllerdekine göre çok daha barizdir. Arteriyel kan basıncını düşürmelerine rağmen, diğer bazı gruplardaki ilaçların aksine, serebral ve renal kan akım hızında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma yapmazlar (12). Baş ağrısı, baş dönmesi, yüz kızarması, yüzde ve bacaklarda yanma hissi, ayak bileği ödemi, çarpıntı ve bazen taşikardi, hipotansiyon ve kabızlık gibi yan etkileri olabilir (12).

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin diabetes mellitusu olan bazı hipertansif hastalarda, böbrek hasarını önlediği belirtilmiştir (8). ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri daha iyi endotel fonksiyonu ve azalmış enflamatuar belirteç seviyeleri göstermiştir ve bu etkiler muhtemelen NO'nun artan biyoyararlanımına ve anjiyotensin II (Ang II) tarafından indüklenen oksidatif stres ve vasküler inflamasyonun önlenmesine bağlıdır (5). ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri, sırasıyla Ang II üretimini ve etkisini inhibe ederek renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) etkilerini gösterirler. RAAS'nin bloke edilmesinin atriyal dilatasyonu ve fibrozu önleyebileceği göz önüne alınarak bu sistemi bloke eden ilaçların yeni başlayan AF'yi önleyebileceği hipotezi geliştirilmiştir (22). Bu nedenle, sonuçların heterojenliği göz önüne alındığında, mevcut AF kılavuzları bu ilaçların kalp yetmezliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda ve ayrıca sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda kullanılmasını önermektedir (22). ACE inhibitörleri kuru öksürük gibi yakınmalara yol açabilir. Bu durumda Losartan, kandesartan, telmisartan, ibresartan, eprosartan ve resartan gibi anjiyotensin II reseptör blokerleri tercih edilebilir (12).

Alfa blokerler tek başına pek kullanılmazlar, genellikle diğer ilaçlarla kombine kullanılırlar. İyi huylu prostat hipertrofisi olan hipertansiyon hastalarında tercih edilmesinde fayda vardır. Baş ağrısı, taşikardi, burunda tıkanıklık, baş dönmesi ve ödem gibi yan etkileri olabilir (12). Alfa blokerler başlangıçta, arterioller direnci düşürerek venöz kapasitansı arttırmırlar. Böylece sempatik aracılı nabız ve plazma renin aktivitesinde refleks bir artışa sebep olur. Devamlı kullanımda birçok olguda su ve tuz tutulumu olur (12).

Doksazosin selektif bir alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistidir. Periferik vasküler direnci düşürerek refleks taşikardiye yol açmadan kan basıncını düşürür. Plazma yarı ömrü 19-24 saattir. Yaşlanma veya renal disfonksiyon nedeniyle yarılanma ömrü değişmez (23). Prostat hipertrofisi olan hastalarımızda doksazosin ile beta blokerlerin kombinasyonu olumlu sonuçlar alındı. Hastalarımızın hem prostat yakınmaları düzeldi hem de tansiyonları normal düzeyde seyretti.

Alfa blokerler total LDL kolesterol ve trigliserit plazma düzeylerini azaltıp, HDL kolesterol düzeylerini arttırmak gibi olumlu tarafları vardır. Ancak, hipertansiyon tedavisinde yalnız başına doksazosin kullanılmasının konjestif kalp yetmezliği gelişme riskini yükseltebileceği bildirilmiştir (24).

Renal denervasyon, hipertansiyon gelişiminde sempatik sinir sisteminin önemli rolüne dayanan, hipertansiyon tedavisi için kateter bazlı bir yaklaşımdır. Renal denervasyonun hayvan modellerinde sadece kan basıncını düşürmekle kalmayıp aynı zamanda AF indüklenebilirliğinde ilişkili bir azalma ile birlikte atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesini azalttığı gösterilmiştir (25).

Hipertansiyon bir kez meydana geldiğinde, AF'ye zemin hazırlar. Daha sonra hipertansiyon kontrol altına alınsa bile artık AF için bir zemin oluşmuştur (26). Hipertansiyon ayrıca AF rekürrensi için bir risk faktörüdür ve paroksizmal veya persistan AF için seçilen stratejinin ritim kontrolü olduğu durumlarda, etkili hipertansiyon yönetimi AF'siz dönemi uzatır (27). Mevcut ESH/ESC kılavuzları, tüm hipertansif hastaların kalp hızını belirlemek ve aritmileri araştırmak için istirahat halindeyken nabız palpasyonunun yanı sıra bir EKG çekilmesini de önermektedir (28).

Hipertansiyon, AF gelişmesinin altında yatan en yaygın kardiyovasküler risk faktörüdür ve atriyal fibrilasyonu olan hastaların %40 kadarında bulunur. Ayrıca, atfedilebilir risk çalışmaları, bir hipertansiyon öyküsünün atriyal fibrilasyon vakalarının %24'üne kadar katkıda bulunduğunu göstermiştir (29). Yeni veriler, hipertansiyonun erken formlarının bile (prehipertansiyon ve aort sertliği) artmış AF gelişme riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (29). Kontrolsüz kan basıncının, AF ablasyonundan sonra AF nüksünün bağımsız bir belirleyicisi olduğu da gösterilmiştir, oysa etkili bir şekilde tedavi edilen hipertansiyon, AF nüksü ile ilişkili değildir (30).

Birçok yaşam tarzı stratejisinin hipertansiflerde kan basıncını düşürmede etkili olduğu kanıtlanmış olsa da (31), hipertansiyonu ve AF olan çoğu hastada, kan basıncını normalleştirmek için ek farmakolojik tedaviye ihtiyaç vardır. AF gelişme riski taşıyan hastalarda, ACE inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokleri ve beta blokerlerin AF ve AF nüksünü azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Ortalama kan basıncı ve sistolik kan basıncında her 10 mm Hg artışın inme riskinde %6-7'lik bir artış oluşturduğu gözlenmiştir (32). Bu nedenle, majör kanamanın yanı sıra tromboembolizmin önlenmesinde sürekli kan basıncı kontrolünün zorunlu olduğu açıktır (33). Bu nedenle kan basıncı kontrolünü sağlamak için mevcut olan her antihipertansif ilaç sınıfı değerlendirilmelidir. Çünkü tüm majör antihipertansif ilaç sınıfları, eşit derecede olmasa bile kan basıncı düzeylerini düşürerek sol ventriküler yeniden şekillenmeyi ve hipertrofiyi tersine çevirebilir (34).

Meta-regresyon uygulandığında, sistolik kan basıncının azaltılmasının, tekrarlayan inme, miyokard enfarktüsü, tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölüm riskinin daha düşük olmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Veriler, yeniden yapısal değişiklikler meydana gelmeden önce hızlı sistolik kan basıncı kontrolünün hipertansiyona bağlı AF'yi önlemek için gerekli olabileceğini göstermiştir (26). Sistolik hipertansiyon, AF olan hastalarda inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörünü temsil etmektedir (26). Ancak, diyastolik kan basıncı ile AF insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (36).

Kan basıncı ile periferik dirençten sorumlu düz kas hücreleri arasındaki konumu nedeniyle, endotelin arteriyel hipertansiyonun hem hedefi hem de aracısı olduğu düşünülmektedir. Kan basıncı arttıkça endotel fonksiyonu ilerleyici olarak bozulur ve disfonksiyonun derecesi hipertansiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir. Antihipertansif tedavi ile endotel disfonksiyonunun düzeldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, birkaç deneysel ve klinik çalışma, bu ilişki ile ilgili çelişkili sonuçlar göstermiştir (37).

Beslenmeyi de içeren sağlıklı bir yaşam tarzı, kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölümler için ana risk faktörü olan hipertansiyon tedavisinde şüphesiz önemli bir rol oynar. Akdeniz diyetinin endotel fonksiyonunu iyileştirebileceğine ve hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar riskine karşı önemli bir fayda sağlayabileceğine dair kanıtlar vardır (38). Akdeniz diyetinin ana bileşenleri taze sebze ve meyveler, kepekli tahıllar, balık ve deniz ürünleri, baklagiller ve kuruyemişlerden ibarettir. Bu diyet modelinde yemeklerde genellikle sızma zeytinyağı kullanılmakta, kırmızı et ve kırmızı et ürünleri kısıtlıdır ve mandıra ürünleri orta düzeyde kullanılır. Akdeniz diyetinin, doğal olarak antioksidanlar sağladığı, vasküler inflamasyonu azalttığı, pro-aterojenik genleri modüle ettiği, bağırsak mikrobiyomunu değiştirdiği ve lipid panellerini iyileştirdiği için tek besin takviyesinden ziyade bir gıda modeli olarak uygun olduğu bildirilmiştir (7). Küçük bir bardak alkolün bile, artmış AF riski ile ilişkili olduğu bildirildiğinden (7,39), hastalarımıza Akdeniz diyetinin alkolsüz ve tuzsuz bir versiyonunu önerdik.

Polifenol açısından zengin sızma zeytinyağı içeren bir diyetin, yüksek normal kan basıncı veya evre 1 esansiyel hipertansiyonu olan genç kadınlarda kan basıncını önemli ölçüde azaltabileceği ve endotel fonksiyonunu iyileştirebileceği görülmüştür (40). İlginç bir şekilde, son araştırmalar zeytinyağında bulunan polifenollerin kan basıncı üzerinde vazoprotektif bir etkisi olduğunu bildirmiştir ve bu etkiyi nitrik oksidin endotelial sentezini artırma gücü ve endotel kaynaklı hiperpolarizasyon faktörünün aracılık ettiği yanıtla açıklanmıştır (40). Ayrıca, Akdeniz diyetindeki meyve ve sebzelerin, kabuklu yemişlerin ve tam tahılın da diyetle alınması, daha düşük hipertansiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (41). Akdeniz diyeti düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-C) azaltarak ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) yükselterek sağlığı olumlu etkiler (7).

Akdeniz tarzı beslenmede tam tahıllar ve sebzeler gibi yüksek lifli gıdalar, bağırsak mikrobiyomuna da fayda sağlar (42). Artan diyet lifi tüketiminin bağırsak mikrobiyomunda biyolojik çeşitliliği artırmasıyla, metabolik sağlığın olumlu yönde etkilenmesi muhtemeldir (43). Diyet lifi, amilaz gibi insan genomunda kodlanan sindirim enzimleri tarafından metabolize edilemeyen bitki bazlı karbonhidratlardan oluşur. Ama insanların sindiremediği bu bitki bazlı karbonhidratlar, anaerobik fermantasyon yoluyla yalnızca belirli bağırsak mikrobiyota türleri tarafından metabolize edilebilir ve bu reaksiyonun ana ürünü olarak kısa zincirli yağ asitleri oluşur. Daha yüksek lif alımı, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin artmasıyla ilişkilidir (42) ve daha yüksek lifli bir diyet, hipertansiyona ve kardiyovasküler hastalık riskine karşı yararlı olabilir (44).

B12 vitamini, D vitamini ve magnezyum eksikliklerinin görülme sıklığı, açık hava aktivitelerinin kısıtlanması ve endüstriyel gıdalarla beslenme nedeniyle içinden geçtiğimiz pandemi döneminde artmıştır. Yöremizde endüstriyel tarım gelişmediğinden doğal gıdalarla beslenme yaygın olduğundan serimizde magnezyum eksikliği görülmemiştir. Altı hastamızda görülen B12 vitamini eksikliği de metformin tedavisine bağlıdır.

Serimizde tüm hastalarda D vitamini düzeyi normal düzeyin altındaydı. Küresel bir sağlık sorunu olan D vitamini eksikliği ile artmış oksidatif stres belirteçleri seviyeleri arasında ilişki vardır. D vitamini, kemik ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen ana faktörlerden biridir. D vitamini eksikliği aynı zamanda tip 1 diyabet, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, COVID-19 ve arteriyel hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla da ilişkilidir (45). D vitamini takviyesi, oksidatif stresi ve endotel hasarını azaltarak hipertansiyonu da kapsayan bazı risk gruplarında yararlı olabilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

AF ve arteriyel hipertansiyon sıklıkla bir arada bulunduğundan hipertansif hastalar aralıklı EKG çekilerek AF bakımından değerlendirilmeli ve AF olan olgularda gerektiğinde antikoagülan tedavi de başlanmalıdır. Pandemi süreci geçirdiğimizden dolayı hastaların akciğer grafileri dikkatle değerlendirilip raporlanmalı böylece COVID-19'a bağlı değişikliklerin ilerde yanlışlıkla malign lezyonlar olarak değerlendirilmesi önlenmelidir.

Mevcut, gözlemsel epidemiyolojik kanıtlar hipertansiyonun bunama ve bilişsel bozuklukla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı özellikle B12 vitamini eksikliğinden de kaçınılması gerekir. Eşlik eden diyabet nedeniyle metformin tedavisi görenlerde B12 vitamini eksikliği olacağı göz önüne alınarak B12 vitamin düzeyi aralıklı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, hipertansiflerde D vitamini eksikliğinin de sık olduğu göz önüne alınmalıdır.

Hipertansiyonda ilaç tedavisi eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınarak ayarlanmalıdır. Ayrıca, sağlığımıza yararları olduğunu düşündüğümüz tuz kısıtlaması ve alkol yasağını da içeren Akdeniz diyeti, güneşli havalarda yapılan açık hava aktiviteleriyle vücudun D vitamini gereksiniminin karşılanması ve stresten kaçınmak hipertansiyon tedavisinde uygulanması gereken başlıca yaşam tarzı değişiklikleridir. Uygun yaşam tarzıyla antihipertansif ilaçların dozunda da azalma sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Goshgarian C, Gorelick PB. Perspectives on the relation of blood pressure and cognition in the elderly. Trends in Cardiovascular Medicine 2019;29(1):12-8.
2. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM, et al. Defining optimal brain health in adults. A presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2017;48.
3. Wang C, Yuan Y, Zheng M, Pan A, Wang M, Zhao M, et al. Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2921-2930. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.038. PMID: 32527401.
4. Tamura T, Kuriyama N, Koyama T, Ozaki E, Matsui D, Kadomatsu Y, et al. Association between plasma levels of homocysteine, folate, and vitamin B12, and dietary folate intake and hypertension in a cross-sectional study. Sci Rep. 2020;10(1):18499. doi: 10.1038/s41598-020-75267-3. PMID: 33116160; PMCID: PMC7595187.
5. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. Int J Mol Sci. 2019 Jul 14;20(14):3458. doi: 10.3390/ijms20143458.
6. Reeve E, Jordan V, Thompson W, Sawan M, Todd A, Gammie TM, Hopper I, Hilmer SN, Gnjdic D. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 10;6(6):CD012572. doi: 10.1002/14651858.CD012572.pub2. PMID: 32519776; PMCID: PMC7387859.
7. Alaa Diab, L Nedda Dastmalchi, Martha Gulati, Erin D Michos. A Heart-Healthy Diet for Cardiovascular Disease Prevention: Where Are We Now? Vascular Health and Risk Management 2023;19.
8. Whelton, P.K.; Carey, R.M.; Aronow, W.S.; Casey, D.E.; Collins, K.J.; Himmelfarb, C.D.; DePalma, S.M.; Gidding, S.; Jamerson, K.A.; Jones, D.W.; et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the american

- college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71, e127–e248.
9. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A ve ark. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. Turk Kardiyol Dern Ars 2019;47(6):535-546 doi: 10.5543/tkda.2019.62565.
 10. Middeldorp ME, Ariyaratnam JP, Kamsani SH, Albert CM, Sanders P. Hypertension and atrial fibrillation. J Hypertens. 2022 40(12):2337-2352. doi: 10.1097/HJH.0000000000003278. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36204994.
 11. Gimbrone, M.A.; García-Cardena, G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. Circ. Res. 2016, 118, 620–636.
 12. Ölmez E. Antihipertansif İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2009;2(5):1-12.
 13. Cameron, A.C.; Lang, N.N.; Touyz, R.M. Drug treatment of hypertension: Focus on vascular health. Drugs 2016, 76, 1529–1550.
 14. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. 2022;328(18):1849–1861. doi:10.1001/jama.2022.19590.
 15. Çiçek Yılmaz D. Dirençli hipertansiyon tanımı, prevalansı ve etyopatogenezi. Akkuş MN, Çelik A, editörler. Hipertansiyon. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.38-42.
 16. Taddei, S.; Virdis, A.; Ghiadoni, L.; Sudano, I.; Salvetti, A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: Clinical implications. Drugs 2002, 62, 265–284.
 17. P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, et al., ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Eur. Heart J. 37 (2016) 2893–2962.
 18. G.Y. Lip, L. Frison, M. Grind, SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation, Eur. Heart J. 28 (2007) 752–759.
 19. Ertaş FS. Sistemik hipertansiyon tedavisinde nebivolol'un yeri. Updates Cardiol 2019;2(1):15-19 doi: 10.5543/ucard.2019.76486.
 20. Oigman, W.; Fritsch, M. Antagonistas de canais de cálcio. HiperAtivo 1998, 5, 104–109.
 21. Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 12th ed.; Artmed: Guelph, ON, Canada, 2012; p. 2101.
 22. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. Pharmacol Res. 2018;128:322-326. doi: 10.1016/j.phrs.2017.10.007. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29055746.
 23. Özdemir M, keleş T, Diker E, Aydoğdu S, Şaşmaz H, tuncer H, ve ark. Effects and Safety of Doxazosin in Mild to Moderate Essential Hypertension. Turk Kardiyol Dern Ars. 1996; 24(7): 421-424.
 24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. JAMA 2002;288:2981-97.
 25. Linz D, van Hunnik A, Hohl M, Mahfoud F, Wolf M, Neuberger HR, et al. Catheter-based renal denervation reduces atrial nerve sprouting and complexity of atrial fibrillation in goats. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8:466–474.
 26. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension. 2017;70(5):854-861.
 27. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, Lip GY. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. Am J Hypertens. 2017;30:733–755.
 28. G. Mancia, R. Fagard, K.J. Narkiewicz Redón, A. Zanchetti, M. Böhm, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), J. Hypertens. 31 (2013) 1281–1357.
 29. Middeldorp ME, Ariyaratnam JP, Kamsani SH, Albert CM, Sanders P. Hypertension and atrial fibrillation. J Hypertens. 2022 40(12):2337-2352. doi: 10.1097/HJH.0000000000003278. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36204994.
 30. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, et al. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. JACC Clin Electrophysiol 2015; 1:164–173.
 31. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Ga'lvéz BG, Ruiz-Hurtado G, Ordoñas JM, Ruilope LM, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. Nat Rev Cardiol 2021; 18:251–275
 32. R. Nagarakanti, L. Wallentin, H. Noack, M. Brueckmann, P. Reilly, A. Clemens, et al., Comparison of characteristics and outcomes of dabigatran versus warfarin in hypertensive patients with atrial fibrillation (from the RE-LY Trial), Am. J. Cardiol. 116 (2015) 1204–1209.
 33. E. Kodani, H. Atarashi, H. Inoue, K. Okumura, T. Yamashita, T. Otsuka et al, J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients

- with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM registry, *J. Am. Heart Assoc.* (2016) 5.
34. A.U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus, F.H. Messerli, R.E. Schmieder, A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension, *Am. J. Med.* 115 (2003) 41–46.
 35. GISSI-AF Investigators; Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1606-17. doi: 10.1056/NEJMoa0805710.
 36. Rahman F, Yin X, Larson MG, Ellinor PT, Lubitz SA, Vasani RS, McManus DD, Magnani JW, Benjamin EJ. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2016;68:597–605.
 37. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(12):1299-306.
 38. De Pergola G, D'Alessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients.* 2018;10(11):1700. doi: 10.3390/nu10111700. PMID: 30405063; PMCID: PMC6266047.
 39. Marcus GM, Vittinghoff E, Whitman IR, Joyce S, Yang V, Nah G, et al. Acute Consumption of Alcohol and Discrete Atrial Fibrillation Events. *Ann Intern Med.* 2021;174(11):1503-1509. doi: 10.7326/M21-0228.
 40. Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, Vallejo-Vaz AJ, et al. Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. *Am J Hypertens.* 2012 Dec;25(12):1299-304. doi: 10.1038/ajh.2012.128.
 41. Medina-Remón A, Estruch R, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. The effect of polyphenol consumption on blood pressure. *Mini Rev Med Chem.* 2013;13(8):1137-49. doi: 10.2174/1389557511313080002. PMID: 22931531.
 42. Cronin P, Joyce SA, O'Toole PW, O'Connor EM. Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(5):97.
 43. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553–570.
 44. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10170):434–445.
 45. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, et al. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2023;15(3):769. doi: 10.3390/nu15030769. PMID: 36771474; PMCID: PMC9920542.