

İnme ve Vitamin D

Stroke and Vitamin D

Şeniz Akçay Yalbuzağ¹, Ayşe Banu Sarıfakıoğlu², Sevgi İkbali Afşar³, Kübra Ustaömer⁴

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

²Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Optimed Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

ÖZET

Vitamin D'nin ana rolü kalsiyum ve fosfor homeostazisini dengede tutmak ve kemik sağlığının devamlılığını korumaktır. Bunun yanı sıra pek çok çalışmada vitamin D eksikliği, başta kardiyovasküler, otoimmün ve endokrin sistem hastalıkları olmak üzere iskelet sistemi haricindeki pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiş ve bu korelasyon vitamin D metabolizmasındaki patofizyolojik mekanizmalara bağlanmıştır. Son dönemdeki bazı çalışmalar ise vitamin D ve inme arasındaki ilişkiye odaklanmıştır. Birçok çalışma, vitamin D eksikliğinin inme için bir risk faktörü olabileceği, inme sonrası kötü prognozla ilişkilendirilebileceği sonucuna varmıştır. Bu derlemede yapılan klinik ve deneysel araştırmalar ışığında Vitamin D'nin inme riski, ciddiyeti ve inme sonrası fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkisini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: İnme, prognoz, vitamin D, rehabilitasyon

ABSTRACT

The main role of vitamin D is to maintain the balance of calcium and phosphorus homeostasis. Besides this, in several studies, vitamin D deficiency was associated with extraskelletal system disorders, particularly cardiovascular, autoimmune, endocrine system diseases and these corelations were reconciled to the pathophysiological mechanism in vitamin D metabolism. Recent studies were focused on the relationship between vitamin D, and stroke. Several studies revealed with vitamin D deficiency may be a risk factor, and may be associated with poor prognosis after stroke. In this review we aimed to emphasize the effect of vitamin D on stroke risk, severity and functional outcome after stroke with the help of clinical and experimental studies.

Keywords: Stroke, prognosis, vitamin D, rehabilitation

Yazışma Adresi
Corresponding Author

Şeniz Akçay Yalbuzağ

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, İzmir, Türkiye

E-posta: senizakcay@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 18.08.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 09.10.2014

Giriş

Vitamin D'nin ana fizyolojik rolü kalsiyum ve fosfor homeostazisini dengede tutmak ve kemik sağlığının devamlılığını sağlamaktır (1). Vitamin D, kalsiyum, kemik homeostazisi yanı sıra immün modülasyonda, proliferasyonda, hücre büyümesi ve differansiyasyonunda önemli rol sahibi olan bir hormondur (2-5). Yapılan insan ve hayvan çalışmaları vitamin D'nin iskelet sistemi dışında pekçok olayla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Vitamin D'nin iskelet

sistemi dışı etkilerinin ortaya çıkması vitamin D eksikliğinin genel bir halk sağlığı problemi olmanın ötesinde kardiyovasküler sistem hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar, endokrinolojik hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur. Toplumda önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan inmenin, vitamin D ile ilişkisi bu araştırmaların önemli bir kısmını oluşturmuştur. Bu araştırmalar vitamin D eksikliğinin iskemik inmeyi öngördüğü ve erken dönem inme sonuçları üzerinde etkili olduğunu öne sürmüştür (6, 7).

Vitamin D Metabolizması

İnsanlar vitamin D'yi deride sentezlenen kolekalsiferol (D_3), diyet (D_3) ve besin desteklerinden veya ergokalsiferolden (D_2) sağlar (8). Ciltte ultraviyole ışınlarına maruziyetle, ısıya bağlı olarak, 7 dehidrokolesterol (D_2), provitamin D_3 ' e dönüşür. Biyolojik olarak tek başına aktif olmayan vitamin D, ilk basamak olarak karaciğerde 25-Hidroksivitamin D'ye [$25(OH)D$] hidroksile olur. $25(OH)D$ 'nin biyolojik olarak aktif aktivitesi çok düşüktür ve esas dolaşımda bulunan formdur. $25(OH)D$ böbrekte 1α hidroksilaz enzimi ile (CYP27B1) biyoaktif hormonal metaboliti olan $1,25(OH)D$ 'ye metabolize olur. $1,25(OH)D$, etkisini nükleer vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. Vücutta neredeyse tüm dokuların VDR ekspresyonu ettiği ve pek çok dokuda CYP27B1 varlığı $1,25(OH)D$ 'nin lokal düzeyde üretimi, parakrin etkilerinden sorumlu tutulmasına ve iskelet sistemi dışı etkileriyle ilişkilendirilmesine neden olmuştur (9). Kalsitriol olarak da isimlendirilen $1,25(OH)D$, vitamin D'nin aktif formu olup; böbrek, düz kas, mikroglia, astrositler ve serebral nöronlarda oluşabilir (10, 11, 12). Bu nedenle serum $25(OH)D$ ölçümü tüm vitamin D düzeyini değerlendirmek için en iyi yöntem olarak öngörülebilmektedir (8,13). Vitamin D durumu, $25(OH)D$ düzeyine göre vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), vitamin D yetersizliği (20-29 ng/ml) ve vitamin D yeterliliği (≥ 30 ng/ml) olarak sınıflandırılmıştır (8).

Vitamin D reseptörleri, tüm vücutta yaygın olarak endotel, aktive monosit ve T hücreleri gibi pek çok hücrede bulunur (3,14,15,16). Vitamin D reseptörleri, rat beyinde hafıza gelişimi için önemli bir bölge olan hipokampusu da saptanmıştır (17). Aynı zamanda insan beyinde de rodent beyinindeki benzer dağılımda vitamin D reseptörlerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Bu sonuçlar, Vitamin D eksikliğinin bazı santral sinir sistemi hastalıkları, Alzheimer Hastalığı ve inme ile ilişkisini inceleyen çalışmaların temelini oluşturmuştur.

Vitamin D eksikliği, arteriyel hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, artmış beden kitle indeksi, tromboz, enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün tiroid hastalıkları, adrenal hastalık ve polikistik over sendromu gibi endokrinolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (19-27).

Vitamin D ve İnme İlişkisi

Özür lülüğün önde gelen sebeplerinden olan inme, ölüm sebeplerinin içinde 3. sırada yer almaktadır (28). Vitamin D eksikliği prevalansının ilerleyen yaşla birlikte arttığı göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D'nin kas iskelet sistemi sağlığı üzerindeki önemini yanı sıra kardiyovasküler hastalık, iskemik inme gibi mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklarla ilişkisi mevcut önemini

arttırmıştır. Vitamin D'nin inme riski ve inme sonrası erken dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalar, gerek inmeyi önleme, gerek inme sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltma yönünde vitamin D' nin olası rolünü araştıran çalışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur (29).

İlk olarak Kilkinen ve ark. vitamin D ile hemorajik ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi ayrı ayrı incelemiştir (29). $25(OH)D$ düzeyi ve fatal iskemik inme gelişimi arasında saptadıkları anlamlı ilişkinin hemorajik inme ile söz konusu olmadığı sonucuna varmışlardır (29). Jacobsen ve ark. $25(OH)D$ düzeyinin dereceli olarak iskemik inme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu, ancak $25(OH)D$ düzeyi ve hemorajik inme arasında buna benzer bir ilişki gösterilemediğini belirtmişlerdir (30). Bu farklılık iskemik inmenin geleneksel risk faktörleri ve azalmış $25(OH)D$ konsantrasyonu arasındaki ilişkiyle açıklanmıştır. Düşük $25(OH)D$ düzeyi, renin gen transkripsiyonunu artırarak hipertansiyon, iskemik inme gelişimine katkıda bulunur (31). Aynı zamanda bu durumun serebral emboliye neden olan ateroskleroz ve atriyal fibrilasyona da neden olduğu belirtilmektedir. Vitamin D reseptörleri sıfırlanmış farelerde plazma anjiyotensin ve renin ekspresyonu anlamlı olarak artmış, $1,25$ hidroksivitamin D enjeksiyonu ile renin üretimi baskılanmıştır (31). Vitamin D'nin antihipertansif etkisi, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu, renoprotektif, vasküloprotektif ve antiinflamatuvar etkileri aracılığıyla gerçekleşir (19). Vasküler düz kas, endotelial hücreler, makrofaj ve adipositlerin fonksiyonu serum $1,25$ hidroksivitamin D düzeyinden bağımsız bir şekilde direk olarak intrasellüler üretilen hormonla düzenlenir (31-35). Buna ek olarak lokal olarak üretilen $1,25$ -dihidroksivitamin D kısmen plazma $25(OH)D$ düzeyinden etkilenir (33). Bu da vitamin D nin otokrin ve parakrin etkilerinin serum $25(OH)D$ 'ye bağlı olduğunu göstermektedir (36). Vitamin D suplementasyonunun endotel bağımlı vasküler relaksasyonu arttırdığı, vasküler düz kas büyümesini inhibe ettiği, insülin direncini ve beta hücre disfonksiyonunu iyileştirdiği, inflamatuvar sitokin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (37-42). Hormon replasman tedavisi alan hastalarda görülen tromboembolizm, koagülasyon, inflamasyon yan etkilerinin, düşük $25(OH)D$ düzeyi varlığında daha abartılı olarak ortaya çıkması da bu mekanizmalarla açıklanabilir (36).

Hipertansiyonun yanı sıra vitamin D eksikliği metabolik sendromun diğer komponentleriyle de ilişkilendirilmiştir. Vitamin D eksikliği, endotelial disfonksiyon, vasküler düz kasta proaterosklerotik değişiklikler ve makrofajların köpük hücreye dönüşümünde artışa neden olarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (43-45). Yapılan deneysel çalışmalar vitamin D'nin trombomodulin upregülasyonu, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1, trombospondulin 1 ve prokoagulan doku

faktör supresyonu yoluyla trombozisi önleyebileceğini göstermiştir (3). Ancak 25(OH)D düzeyi ve trombotik aktivite arasındaki ters korelasyonun gösterildiği bir çalışmada vitamin D suplementasyonunun trombogram parametreleri üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (46). Kalsiyum homeostazisinde anahtar rol oynayan vitamin D'nin eksikliğinde görülen azalmış serum kalsiyum düzeyi parathormon (PTH) salınımında artışa neden olur ve yükselmiş PTH düzeyleri inme öyküsü ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak kadın inmeli hastalarda serum PTH düzeyleri, yaş uyumlu kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (46,48). PTH'nin proaterosklerotik özelliğinin olduğu ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

İnflamasyon inme risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Vitamin D'nin antiinflamatuvar etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (50). Öte yandan vitamin D eksikliği'nin serebrovasküler olayları tetikleyen enfeksiyonları da tetiklediği vurgulanmaktadır (51). Bazı çelişkiler olmakla birlikte inme insidansının, UV-B ışını miktarındaki azalmayla ilişkili olarak 25(OH)D düzeyinin daha düşük olduğu kış ayları ve düşük irtifa bölgelerinde daha yüksek olması, vitamin D ve inme arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (51-57).

Tüm bu veriler vitamin D düzeyi ve iskemik inme arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir. Dörtüç altmış dört kadın hastada yapılan bir çalışmada düşük 25(OH)D düzeyi ile iskemik inme ilişkili saptanmakla birlikte en güçlü ilişkinin laküner infarkt ile olduğu bildirilmiştir (36). DM ve HT varlığının laküner inmenin majör risk faktörleri olduğuna inanılmaktadır (58). Bu da vitamin D düzeyinin laküner inme ile ilişkisinin daha güçlü olmasını açıklayabilir. Ancak yakın dönemde yayınlanan bir metaanalizde hipertansiyon ve diabetes mellitusun laküner ve non-laküner inme ile eşit ilişkili olduğu yayınlanmıştır. Bu nedenle vitamin D düzeyi ve inme alt grupları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (59).

Son dekatta vitamin D eksikliği ve iskemik inme riskinde artış arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar her ne kadar artsa da kısıtlı sayıda yapılan randomize kontrollü çalışmada kalsiyum ve vitamin D desteğinin inme riski üzerindeki olumlu etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır (60, 61). Bu çalışmaların en önemli kısıtlılıkları; elde edilen 25(OH)D düzeyinin serum PTH düzeyinde istenen iyileşmeyi sağlama ya da yükselmesini önleme bakımından yeterli olup olmadığının incelenmemesidir. Vitamin D desteğine yanıt bakımından kişisel varyasyonlar olabilmekte ve bu durum özellikle inme riski yüksek obezitesi olan hastalarda daha büyük önem taşıyabilmektedir (52). Çünkü bu hastalarda istenen vitamin D düzeyine ulaşmak için gerekli olan replasman dozu daha yüksek olabilmektedir (62).

İn vitro olarak vitamin D₃'ün rat kortikal nöronlarını, retinal ganglion hücrelerini glutamat bağlı nörotoksisiteden koruduğu gösterilmiştir (63, 64). Ayrıca vitamin D'nin -glutamil transpeptidaz gibi endojen yolakları arttırdığı, nitrik oksit (NO) sentezini azalttığı belirtilmekte ve vitamin D'nin indüklediği nöroprotektif mekanizmalardan bahsedilmektedir (65, 66). Ek olarak vitamin D, nöronal büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3, nörotrofin-4, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), gliyal hücre derive nörotrofik faktör (GDNF) gibi nörotrofik faktörlerin üretimini artırır. İnmeden sonra fonksiyonel iyileşme için kritik rol oynayan IGF-1 aksonal ve dendritik filizlenmeyi, büyümeyi artırarak santral sinir sistemi iyileşmesine katkıda bulunur (67). Vitamin D'nin santral sinir sisteminde nöronal iyileşme ve antioksidan etkisi olduğuna dair pek çok invitro çalışma olmasına karşın inme ciddiyeti, inme sonrası fonksiyonellik üzerine etkisini pek az çalışma incelemiştir. Balden ve ark. yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği olan ratlarda infarkt hacminin daha büyük olduğunu, inme sonrası daha ciddi davranış yetersizlikleri olduğunu belirtmişlerdir. Vitamin D eksikliği olan grupta IGF-1 ve antiinflamatuvar sitokin düzeyi daha düşük saptanmıştır. Ancak inme sonrası akut vitamin D tedavisinin inme hacmi ve davranışsal performansın iyileşmesinde anlamlı bir etkisi olmamıştır (68). Reaktif oksijen türlerine maruz bırakılan rat mezensefalik nöronal kültürlerinde 1,25-OH₂D₃ ile eşzamanlı değil ama maruziyetten önceden tedavi edilen örneklerde azalmış hücre ölümü saptanmıştır (69). Balden ve ark'nın elde ettiği sonuç da bu verilerle örtüşmektedir.

25(OH)D'nin inme riskini öngördüğüne dair pek çok kanıt olmasına karşın vitamin D desteğinin serebrovasküler hastalık ve mortaliteyi azaltmadığı yönünde metaanaliz sonuçları mevcuttur (70, 71). Buna rağmen vitamin D desteğinin serebrovasküler hastalık ve mortalite riskini azalttığı ve sağlıklı popülasyona kıyasla özellikle risk grubunda bu etkisinin daha önemli olduğuna dair veriler de mevcuttur (71-75). Vitamin D desteğinin farklı dozları ve farklı uygulama zamanları ile ilgili deneysel ve klinik araştırmalar gerekmektedir.

İnme Ciddiyeti ve Prognozu Öngörmede Vitamin D'nin Rolü

İnme hastalarında vitamin D eksikliğinin kemik rezorbsiyonunda hızlanma ve kemik mineral yoğunluğunda azalmayla ilişkili olduğuna dair pek çok çalışma vardır (52). Buna rağmen akut iskemik inme sonrası yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda vitamin D desteğinin prognostik rolünü inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Son yıllarda vitamin D'nin inme riskini öngörmedeki rolü ve nöroprotektif özelliklerini vurgulayan çalışmaların artmasıyla, vitamin D'nin inme sonrası prognoz ve mortalite üzerinde olası etkisini araştırmak yeni

çalışmaların hedefini oluşturmuştur. Bu konuda yapılan ilk çalışma Daubail ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Üçyüz seksen iki inmeli hastada yapılan çalışmada düşük serum 25(OH)D düzeyi, hastaneye kabulde daha ciddi klinik tablo ve taburculukta daha fazla engellilikle ilişkili bulunmuştur (6). Tu ve ark. 220 iskemik inmeli hastayı akut dönemde ve kısa dönem fonksiyonel durumlarını da 90. günde incelemişlerdir. Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastaların serum 25(OH)D düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük olmanın yanı sıra, 25(OH)D düzeyinin erken dönemde inme ciddiyetini, 90. gündeki fonksiyonel durumu ve mortaliteyi öngörmeye bağımsız prognostik bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır (7).

Düşük 25(OH)D ve inme sonrası kötü sonuç arasındaki ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tartışılmaktadır. Hayvan modellerinde vitamin D eksikliği morfolojik beyin değişiklikleri, motor yetersizlik ve hafıza-öğrenme yetersizlikleriyle ilişkilendirilmiştir (76-78). Düşük vitamin D düzeyleri beyin hasarını arttırmanın yanısıra, kognitif ve fonksiyonel bozukluğu da arttırabilir (79, 80). Düşük 25(OH)D düzeyi aterosklerotik plaklarda makrofaj ve lenfosit aktivitesini etkileyebilir ve arteriyel duvarda kronik inflamasyonu hızlandırabilir (81). Tu ve ark.'nın elde ettiği sonuçlar Daubail ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu saptanmıştır (6, 7).

Sonuç olarak; düşük 25(OH)D düzeyinin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekleyen birçok deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Vitamin D'nin iskemik inme ve iskemik inmenin geleneksel risk faktörleriyle ilişkisi, vitamin D'nin mortalite ve morbiditeyi önleme konusundaki önemini giderek arttırmaktadır. Ayrıca vitamin D'nin inme ciddiyeti ve prognozunu belirleyici bir faktör olduğunu vurgulayan son çalışmalar, vitamin D'nin nöroprotektif, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleriyle ilişkilendirilmektedir. Vitamin D eksikliği iskemik inme için risk faktörü olsa da nöroprotektif özellikleri nedeniyle inme ciddiyeti ve prognozu üzerindeki olası rolünü inceleyen; hem iskemik hem de hemorajik inme alt gruplarında yapılacak deneysel ve klinik birçok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, Mezza T, Vieth R, Colao A, Pittas A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R101-R110.
2. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1597-606.
3. Bouillon R, Carmeillet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luederer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-776.
4. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-47.
5. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK, Bartik L, Egan JB, Wu Y, Kubicek JL, Lowmiller CL, Moffet EW, Forster RE, Jurutka PW. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:88-97.
6. Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Hervieu M, Osseby GV, Rouaud O, Giroud M, Béjot Y. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *Eur J Neurol* 2013;20:57-61.
7. Tu WJ, Zhao SJ, Xu DJ, Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke. *Clin Sci (Lond)* 2014;126:339-46.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
9. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
10. Bikle DD. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:58-63.
11. Stoffels K, Overbergh L, Giulietti A, Verlinden L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2006;21:37-47.
12. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
13. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005;35:290-304.
14. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:365-79.
15. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest* 2002;109:1091-9.
16. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells; *Nat Immunol* 2010;11:344-349.
17. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:273-8.
18. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
19. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-30.

20. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in type 2 diabetes. A systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2017–2029.
21. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
22. Martins, D, Wolf M, Pan , Zadshir A Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey 2007;167:1159-1165.
23. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009 Oct;161:575-82.
24. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation* 2000;102:2867-72.
25. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2007;44:11-8.
26. Bobryshev YV. Vitamin D₃ Suppresses Immune Reactions in Atherosclerosis, Affecting Regulatory T Cells and Dendritic Cell Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2317-2319.
27. Lopez ER, Zwermann O, Segni M, Meyer G, Reincke M, Seissler J, Herwig J, Usadel KH, Badenhoop K. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *Eur J Endocrinol* 2004;151:193-7.
28. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
29. Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol* 2009;170:1032-9.
30. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;73:38-47.
31. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92.
32. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, Jaccard N, Knoll E, Stern N. *Circulation* 2005;111:1666-71. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds.
33. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:621-9.
34. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-894.
35. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, Burgess JR, Teegarden D. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;112:122-6.
36. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. Stroke. 2012;43:1470-7. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis.
37. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension*. 1999;34:897-901.
38. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Recovery of impaired K⁺ channels in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats by prolonged treatment with cholecalciferol. *Br J Pharmacol*. 1999;127:772-8.
39. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*. 1989;13:954-9.
40. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820-5.
41. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care* April 2007;30:980-986.
42. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, Zügel U, Steinmeyer A, Pollak A, Roth E, Boltz-Nitulescu G, Spittler A. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006;36:361-70.
43. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med* 2008;29:423-32.
44. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008;25:320-5.
45. Chen S, Law CS, Gardner DG. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118:135-41.
46. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y, Hansen JB. Parameters of the thrombogram are associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels at baseline, but not affected during supplementation with vitamin D. *Thromb Res*. 2010;125:e210-3.

47. Fisher A, Goh S, Srikusalanukul W, Davis M. Elevated serum PTH is independently associated with poor outcomes in older patients with hip fracture and vitamin D inadequacy. *Calcif Tissue Int* 2009;85:301-9.
48. Sato Y, Kaji M, Metoki N, Satoh K, Iwamoto J. Does compensatory hyperparathyroidism predispose to ischemic stroke? *Neurology*. 2003;60:626-9.
49. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:77-83.
50. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
51. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15:438-
52. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Zittermann A, Dekker JM, März W. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011;12:88-96.
53. Myint PK, Vowler SL, Woodhouse PR, Redmayne O, Fulcher RA.
54. Winter excess in hospital admissions, in-patient mortality and length of acute hospital stay in stroke: a hospital database study over six seasonal years in Norfolk, UK. *Neuroepidemiology* 2007;28:79-85.
55. Klimaszewska K, Kułak W, Jankowiak B, Kowalczyk K, Kondzior D, Baranowska A. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season. *Adv Med Sci* 2007;52 Suppl 1:112-4.
56. Lanska DJ, Hoffmann RG. Seasonal variation in stroke mortality rates. *Neurology* 1999;52:984-90.
57. Turin TC, Kita Y, Murakami Y, Rumana N, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Higher stroke incidence in the spring season regardless of conventional risk factors: Takashima Stroke Registry, Japan, 1988-2001. *Stroke* 2008;39:745-52.
58. Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M; Swiss National Cohort Study Group. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation* 2009;120:495-501.
59. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother* 2009 Feb;9(2):179-96.
60. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, Anderson CS, Hankey GJ, Jamrozik K, Appelos P, Sudlow CL. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke* 2010;41:624-9.
61. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, Gass M, Johnson KC, Ko M, Larson J, Manson JE, Stefanick ML, Wactawski-Wende J. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-67.
62. Trivedi DP, Roll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469
63. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med* 2009;122:1056-60.
64. Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, Yoneda Y. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res*. 2006;83:1179-89.
65. Suemori S, Shimazawa M, Kawase K, Satoh M, Nagase H, Yamamoto T, Hara H.
66. Metallothionein, an endogenous antioxidant, protects against retinal neuron damage in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3975-82.
67. Garcion E, Thanh XD, Bled F, Teissier E, Dehouck MP, Rigault F, Brachet P, Girault A, Torpier G, Darcy F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain. *Neurosci Lett* 1996;216:183-6.
68. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;45:255-67.
69. Ron-Harel N, Schwartz M. Immune senescence and brain aging: can rejuvenation of immunity reverse memory loss? *Trends Neurosci* 2009;32:367-75.
70. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology* 2012;153:2420-35.
71. Milbi M, Sawada H, Makanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, Shimohama S, Akaike A. Protective effects of 1 α ,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40:761-771.
72. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
73. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42.

74. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
75. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
76. Barnard K, Colón-Emeric C. Extraskkeletal effects of vitamin D in older adults: cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:4-33.
77. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Glud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD007470.
78. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641-53.
79. Burne TH, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004;154:549-55.
80. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005;161:306-12.
81. Ekici F, Ozyurt B, Erdogan H. The combination of vitamin D3 and dehydroascorbic acid administration attenuates brain damage in focal ischemia. *Neurol Sci* 2009;30:207-12.