



55 Yaş Altı Genç İskemik İnmeli Hastalarda Vitamin D Düzeyi ve Diğer Risk Faktörleri

Vitamin D and Other Risk Factors Among Under 55 Years Young Ischemic Stroke Patients

Dilek Yanoğlu¹, Ahmet Tüfekçi¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye.

Özet

Amaç: Bu çalışmada 55 yaş altı genç hastalarda D vitamini düzeyi ve akut iskemik inme ile olan ilişkisini ve diğer risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metot: Nöroloji servisinde Kasım 2013-Ocak 2017 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile izlenen 55 yaş altı hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma grubuna 74 hasta, kontrol grubuna 191 kişi dahil edildi. Tüm olguların kan 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ve hastaların iskemik inme risk faktörleri değerlendirildi.

Bulgular: Vitamin D düzeyi; çalışma grubunun %54,1'inde yetersiz, %17,6'sında eksik ve %28,4'ünde normal olarak saptanmış olup kontrol grubunun %99'unda normal, %1'inde yetersiz olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Hastalarda değiştirilebilir risk faktörü olarak ilk sırada %43,2 ile hipertansiyon ve ikinci sırada ise %25,7 ile sigara kullanımı saptanmıştır.

Sonuç: Yakın zamanda yapılan çalışmalar, düşük vitamin D düzeyinin yüksek kan basıncı ve genç iskemik inme ile ilişkili olduğunu ve ideal vitamin D düzeyi sağlamanın inme riskini azaltabileceğini göstermektedir. Vitamin D replasmanı özellikle gençlerde inmeden korunmada umut verici olabilir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D Eksikliği, Genç İskemik İnme, İnme Risk Faktörleri.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to investigate the association of vitamin D deficiency with acute ischemic stroke in young patients under 55 years-old.

Material-Method: Patients aged 55 years old and younger who were diagnosed with acute ischemic stroke between November 2013 and January 2017 retrospectively screened in Department of Neurology. 74 ischemic stroke patients were included in study group and 191 individuals were included in control group. Vitamin D levels of all cases and ischemic stroke risk factors of patients were studied.

Results: Vitamin D levels; 54.1% of study group was inadequate, 17.6% was lack of vitamin D and 28.4% was normal; while 99% of the control group was normal and 1% was inadequate. There was a statistically significant difference between the two groups ($p<0.05$). Hypertension taked the first place as a changeable risk factor in patients with 43.2% and cigarette use was found in second place with 25.7%.

Conclusions: Recent studies indicate that low plasma vitamin D levels are associated with high blood pressure and young ischemic stroke and that providing optimal vitamin D levels can reduce stroke risk. Replacement of vitamin D can be beneficial in protection from ischemic stroke, especially in young people.

Keywords: Deficiency of Vitamin D, Young Ischemic Stroke, Risk Factors of Stroke.

Giriş

Özürüllüğün önde gelen sebeplerinden olan inme, ölüm sebeplerinin içinde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır. İnme nöroloji kliniklerine başvuran hastalar arasında önemli bir yer tutar (2).

45 yaş öncesi inme tüm olguların %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve ark. 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100000 olarak bildirmişleridir (3). Genç iskemik inme için üst yaş sınırı 44 ve 55 yaş arasında değişmektedir (4). Gençlerde inme nedenlerinin çoğu tedavi edilebilir özelliktedir ve uygun tedavi ile inme sonrası morbidite oranı azaltılabilir (5)

Vitamin D eksikliği prevalansının ilerleyen yaşla birlikte arttığı düşünüldüğünde, vitamin D'nin kas iskelet sistemi üzerindeki öneminin yanı sıra kardiyovasküler hastalık, iskemik inme gibi mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklarla ilişkisinin önemi de artmıştır. Vitamin D'nin inme riski ve inme sonrası erken dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalar, gerek inmeyi önleme, gerek inme sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltmada vitamin D'nin olası rolünü araştıran çalışmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur (6).

Son dekarda vitamin D eksikliği ve iskemik inme riskinde artış arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar her ne kadar artsa da sınırlı sayıda yapılan randomize kontrollü çalışmada

kalsiyum ve vitamin D desteğinin inme riski üzerindeki olumlu etkisi olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Vitamin D'nin tüm inmeli hastalarda düşüklüğü gösterilmiş ancak genç inme ile olan ilişkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı; 55 yaş altı genç iskemik inmeli hastalarda vitamin D düzeyini belirlemek ve inme ile vitamin D'nin ilişkisini araştırmaktır.

Materyal–Metot

Bu alışmada; Nöroloji servisinde Kasım 2013-Ocak 2017 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile izlenen 55 yaş altı hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma grubuna 74 hasta ve kontrol grubuna iskemik inme risk faktörlerine sahip olmayan, sağlıklı 191 kişi dahil edildi. Hastalardan yatışımın ilk 24 saatinde kan alınarak 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) değerlendirilmiş olup; serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml üzerinde olması normal, 10-20 ng/ml arasında olması yetersizlik ve 10 ng/ml altında olması eksiklik olarak kabul edildi.

Araştırma bulguları, katılımcılardan elde edilen veriler üzerinde SPSS v23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilen analizlerin sonucunda elde edilmiştir. Araştırma, 74 hasta ve 191 kontrol grubu olmak üzere toplam 265 kişinin verileri üzerinden analiz edilmiştir. Elde edilen veriler yüzde ve frekans yöntemleriyle analiz edilmiştir. Sonuçlar tablolar halinde elde edilmiş ve değerlendirilmiştir. Araştırmada aynı zamanda farklılık analizleri uygulanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 74 hasta ve kontrol grubuna iskemik inme risk faktörlerine sahip olmayan, sağlıklı 191 kişi dahil edildi. Çalışmamıza alınan 74 olgunun %70,3 ile 52'si erkek, %29,7 ile 22'si kadındı. Gruplar 45 yaş ve altı, 45-50 yaş, 51-55 yaş olmak üzere üç yaş grubunda incelendi. Çalışmaya katılan olguların yaş aralığı 20-55 idi. Yaş ortalaması 47,7 olarak tespit edildi. Olguların risk faktörlerine göre dağılımı araştırıldı. Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörü olarak en sık hipertansiyon (HT) (%43,2), ikinci sıklıkta sigara kullanımı (%25,7) varlığı belirlendi (Tablo 1). Tüm risk faktörleri arasında en sık olarak hiperhomosisteinemi, en az sıklıkta ise FV Leiden (FVL) mutasyonu belirlendi (Tablo 2). Hastaların %54,1'inde vitamin D düzeyi yetersiz, %28,4'ünde normal ve %17,6'sında eksik olarak tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde iskemik inme aile öyküsü, FVL mutasyonu bulunmamaktadır. Hastaların %43,2'sinde HT, %17,6'sında diyabetes mellitus (DM), %4,1'inde konjestif kalp yetmezliği (KKY), %4,1'inde atriyal fibrilasyon (AF), %20,3'ünde aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), %20,3'ünde hiperlipidemi (HL), %25,7'sinde sigara kullanımı, %1,4'ünde alkol kullanımı, %9,5'inde semptomatik karotis stenozu, %52,9'unda hiperhomosisteinemi, %5'inde heterozigot protrombin gen mutasyonu, %10,8'inde metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T heterozigot, %4,1'inde homozigot mutasyonu, %6,8'inde MTHFR A1298C heterozigot, %4,1'inde homozigot mutasyonu, %13,5'inde geçirilmiş inme öyküsü saptanmıştır. Hastaların %16,7'sinde Protein C aktivitesi, %18,2'sinde Protein S aktivitesi, %11,2'sinde antitrombin III aktivitesi normalden

düşük tespit edilmiştir. Hastaların tamamında antikardiyolipin ve antifosfolipit antikoarları negatif tespit edilmiştir. Hastaların %6,9'unda ejeksiyon fraksiyonu <%50 ölçülmüştür.

Olguların vitamin D düzeylerine göre dağılımı araştırıldı. Hasta grubunun %54,1'inde D vitamini düzeyi yetersiz, %17,6'sında eksik olarak tespit edilmiş olup %28,4'ünde normal olarak görülmüştür. Kontrol grubunun %99'unda normal, %1'inde yetersiz olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p<0,05).

Tablo 1. Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörlerine sahip hastaların yaşlara göre dağılımı

| Risk faktörleri | <45 yaş(%) | 45-50 yaş arası(%) | 50-55 yaş arası(%) | <55 yaş(%) |
|-----------------------------|------------|--------------------|--------------------|------------|
| HT | 22,7 | 62,5 | 47,2 | 43,2 |
| DM | 4,5 | 18,8 | 25 | 17,6 |
| KKY | 0 | 0 | 8,3 | 4,1 |
| AF | 0 | 6,3 | 5,6 | 4,1 |
| ASKH | 9,1 | 18,8 | 27,8 | 20,3 |
| HL | 4,5 | 31,3 | 25 | 20,3 |
| Sigara | 22,7 | 31,3 | 25 | 25,7 |
| Semptomatik Karotis Stenozu | 0 | 12,5 | 13,9 | 9,5 |

Tablo 2. Diğer risk faktörlerine sahip hastaların yaşlara göre dağılımı

| Risk faktörleri | <45 yaş(%) | 45-50 yaş arası(%) | 50-55 yaş arası(%) | <55 yaş(%) |
|--|------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| FVL mutasyonu | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protrombin gen mutasyonu | 0 | 12,5 | 8,3 | 5 |
| MTHFR C677T mutasyonu | 0 | 25 heterozigot 12,5 homozigot | 11,1 heterozigot 2,8 homozigot | 10,8 heterozigot 4,1 homozigot |
| MTHFR A1298C mutasyonu | 0 | 18 heterozigot 18 homozigot | 5,6 heterozigot 2,8 homozigot | 6,8 heterozigot 4,1 homozigot |
| Protein C aktivitesi düşüklüğü | 9 | 25,2 | 16,8 | 16,7 |
| Protein S aktivitesi düşüklüğü | 18 | 25,2 | 11,2 | 18,2 |
| Antitrombin III aktivitesi düşüklüğü | 9 | 25,2 | 11,2 | 11,2 |
| Antikardiyolipin ve antifosfolipit antikorları | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alkol | 0 | 0 | 2,8 | 1,4 |
| Hiperhomosisteinemi | 27 | 50,4 | 67,2 | 53,2 |

FVL: Faktör V Leiden; MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz

Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörlerine sahip hastalar ve sahip olmayan hastalarda D vitamini düzeylerinin dağılımına bakıldığında (Tablo3); kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip hastaların %13,5'inde D vitamini yetersiz, %8,1'inde eksik; sahip olmayan hastaların %39,2'sinde D vitamini yetersiz, %10,8'inde eksiktir. Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip olan ve sahip olmayan hastaların D vitamini düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 3. Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip olan ve olmayan hastaların D vitamini düzeyine göre dağılımı

| Grup | | D Vitamini | | | Toplam |
|---------------|--|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | | Eksiklik | Yetersiz | Normal | |
| Grup | Değiştirilebilir Riske Sahip (%) | 6 (8,1) | 10 (13,5) | 4 (5,4) | 20 (27,0) |
| | Değiştirilebilir Riske Sahip Değil (%) | 8 (10,8) | 29 (39,2) | 17 (23,0) | 54 (73,0) |
| Toplam | | 14 (18,9) | 39 (52,7) | 21 (28,4) | 74 (100,0) |

Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip hastalar ve kontrol grubunun D vitamini düzeyinin tüm olgular arasındaki dağılımına bakıldığında; hastaların %14,7'sinde D vitamini yetersiz, %5,3'ünde eksik; kontrol grubunun %0,8'inde D vitamini yetersiz düzeydedir (Tablo 4). Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip hastalar ve kontrol grubunun D vitamini ile arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$). Elde edilen analiz sonuçlarına göre; kontrol grubunun D vitamini düzeyi kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörüne sahip hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun D vitamini düzeyine göre dağılımı

| Grup | | D Vitamini | | | Toplam |
|---------------|-------------|-------------|--------------|---------------|----------------|
| | | Eksiklik | Yetersiz | Normal | |
| Grup | Hasta (%) | 14 (5,3) | 39 (14,7) | 21 (7,9) | 74 (27,9) |
| | Kontrol (%) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 189 (71,3) | 191 (72,1) |
| Toplam | | 14 (5,3) | 41 (15,5) | 210 (79,2) | 265 (100,0) |

Tartışma

İskemik inme orta ve ileri yaş grubu hastalığı olarak kabul görse de genç erişkinlerde de görülebilmektedir. Genç inme için üst yaş sınırı 44-55 yaşları arasında değişmektedir. Genç inme sıklığı %3,7-10 arasında değişir, bunların çoğunluğunu da iskemik inme oluşturur (7). Genç inme etyolojisi yaşlılara göre çeşitlilik göstermektedir. Gençlerde özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin saptanıp tedavi edilmesi önem kazanır.

Çalışmamıza alınan 74 olgunun %70,3 ile 52'si erkek, %29,7 ile 22'si kadındı. Çoğu çalışmada genç iskemik inme

erkeklerde daha sık görülürken (8,9), bazı çalışmalarda kadın ve erkek cinsiyet arasında fark bulunmamıştır (10). Bu çalışmada erkeklerde daha fazla görüldüğü izlenmektedir.

Çalışmamızda kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri arasında en sık HT (%43,2), ikinci sıklıkta sigara kullanımı (%25,7) varlığı belirlendi. Tüm risk faktörleri arasında en sık olarak hiperhomosisteinemi, en az sıklıkta ise FVL mutasyonu belirlendi. Genel olarak literatürde en önemli risk faktörünün sigara olduğu görülmektedir (11). Kristensen ve ark. ilk sıklıkta sigara kullanımını (kadınlarda %38,6, erkeklerde %33,8) ikinci sıklıkta erkeklerde HT (%25,8), kadınlarda ise migren öyküsünü (%34,1) risk faktörü olarak tespit ettiler (12). Işııkay ve ark. da en önemli risk faktörü olarak sigara kullanımını, ikinci sıklıkta da HT'nu tespit etmiştir (13).

Düşük vitamin D düzeyinin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekleyen birçok klinik ve deneysel çalışma mevcuttur. Manouchehri ve ark. yaş ve cinsiyete göre farklı inme tipleri üzerinde araştırdıkları çalışmada vitamin D eksikliğinin iskemik inme açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (14). Zhou ve ark.nın yaptığı metaanalize 19 çalışma dahil edilmiş ve vitamin D eksikliğinin iskemik inme için rölatif risk artışı 1,62 olarak bulunmuştur. Literatürde bulunan birçok çalışmanın sonucu; düşük vitamin D düzeylerinin iskemik inme ile ilişkili olduğunu desteklemekte fakat özellikle iskemik inmenin alt tipleri ile olan ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (15). Bizim çalışmamızın sonuçları da düşük vitamin D düzeylerinin genç iskemik inmede risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Li ve ark.nın iskemik inmede serum 25(OH)D düzeyini değerlendirdiği derlemede, vitamin D eksikliği (serum 25(OH)D <12 ng/ml olarak tanımlanmış) artmış iskemik inme riski ile ilişkili bulunmuş ve yüksek vitamin D düzeylerinin inme riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Buna göre genç yetişkinlerde ideal 25(OH)D düzeyi sağlamanın, özellikle bayanlarda olmak üzere 50 yaş altı tüm olgularda inme riskini azaltacağı vurgulanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise düşük vitamin D iskemik inme için risk faktörü olarak tespit edilmekle birlikte; vitamin D düzeylerindeki azalma ile iskemik inme riskinde artış arasında ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Son yıllardaki gözlemsel çalışmalar; düşük serum 25(OH)D düzeylerinin, iskemik inme sonrası daha fazla enfarkt alanı ve daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Fakat Evans ve ark. genç farelerde yaptıkları çalışmaya göre diyetle ilişkili vitamin D eksikliği inme sonrası sonuçlara dair herhangi bir etki göstermemektedir (17). Vitamin D'nin inme sonrası prognoz ve mortalite üzerine olan etkilerini araştırmak yeni çalışmaların hedefini oluşturmuştur. Tu ve ark. 220 iskemik inmeli hastayı akut dönemde ve 90. günde olmak üzere incelemişlerdir. Bu çalışmada akut iskemik inmeli hastaların serum 25(OH)D düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir. Aynı zamanda 25(OH)D düzeyinin erken dönemde inme ciddiyetini, 90. gündeki fonksiyonel durumu ve mortaliteyi ön görmede bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermişlerdir (18). Düşük vitamin D düzeyleri ile kötü prognostik sonuçlar arasındaki

ilişkinin temelleri tartışılmaya devam etmektedir. Düşük vitamin D düzeyleri beyin hasarını artırmakla kalmayıp kognitif ve fonksiyonel bozukluğu da arttırabilir (19).

Sonuç

Vitamin D eksikliğinin iskemik inme için risk faktörü olduğunu destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Vitamin D'nin iskemik inme ile olan ve iskemik inmenin hipertansiyon, diyabet ateroskleroz gibi risk faktörleri ile olan ilişkisi vitamin D'nin önemini giderek artırmaktadır. Ayrıca son çalışmalar vitamin D'nin inme ciddiyeti ve inme sonrası prognozu etkilediğine dair kuvvetli veriler sunmaktadır. Özellikle genç inmede pek çok etyolojik faktör vardır. Yaşam beklentisinin uzun olduğu genç inmeli hastalarda etyolojiye yönelik detaylı araştırma yapmak, akut dönem ve uzun vadede nörolojik defisiti en aza indirmek ve inme öncesi fonksiyonel durumuna dönme olanağı sağlamak için daha da önem kazanmaktadır. D vitamini replasmanı; risk faktörü olan gençleri inmeden korumada önemli olabileceği gibi, nöroprotektif özellikleri nedeniyle genç hastalarda inme sonrası iyi fonksiyonel sonuçların oluşması açısından da faydalı gözükmektedir.

Kaynaklar

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121(7): 948-54.
- Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet*. 1987; 2(8569): 1196-200.
- Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L et al. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke*. 1988; 19(8): 977-81.
- Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*. 2013; 81(12): 1089-97.
- Gilroy J, Karabudak R. editörler. *Temel Nöroloji*. 1th ed. Ankara, 2002: 199-224.
- Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*. 2009; 170(8): 1032-9.
- Özdemir AÖ. Genç Stroklu Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri*. 2004; 2(1): 31-40.
- Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K et al. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. *J Stroke*. 2014; 16(3): 173-7.
- Putala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitkäniemi J, Vassilopoulou S, Nardi K et al. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke*. 2012; 43(10): 2624-30.
- Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging and thrombolysis.

JAMA Neurol. 2013; 70(1): 51-7.

- Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. *Stroke*. 1993; 24(3): 362-7.
- Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke*. 1997; 28(9): 1702-9.
- Işıkay CT, Tuncel D, Mutluer N. Farklı yaş gruplarındaki genç erişkinler arasında iskemik inme alt tipleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi*. 2004; 10: 57-60.
- Manouchehri N, Vakil-Asadollahi M, Zandifar A, Rasmani F, Saadatnia M. Vitamin D Status in Small Vessel and Large Vessel Ischemic Stroke Patients: A Case-control Study. *Adv Biomed Res*. 2017; 6: 146.
- Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10(3).
- Li J, Lai H, Yang L, Zhu H, Chen S, Lai S. Age and Gender Differences in the Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Stroke in the General US Population: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(11): 2510-2518.
- Evans MA, Kim HA, De Silva TM, Arumugam TV, Clarkson AN, Drummond GR et al. Diet-induced vitamin D deficiency has no effect on acute post-stroke outcomes in young male mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018; 38(11): 1968-1978.
- 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(5): 339-46.
- 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(2): 549-55.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008; 29(6): 726-76.
- 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(4): 273-8.
- 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(1): 21-30.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6(10): 621-30.
- You RX, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Thrift AG, Donnan GA. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke*. 1997; 28(10): 1913-8.