Review Article

کمبود ویتامین D و سکته مغزی

علی امیری*[۱]، علی اصغر کریمی[۱]، حبیب‌الله ذاکری[۲]، لیلا زمانی[۱]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، فارس، ایران.
۲- گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، فارس، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۲/۱۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۵/۰۲

چکیده

ویتامین D گروهی از پیش سازهای هورمونی محلول در چربی بوده که توسط نور خورشید، غذا و مکمل‌های غذایی به دست می‌آید و جهت فعال شدن در بدن باید تحت دو واکنش هیدروکسیلاسیون قرار گیرد. مطالعات مختلف نقش ویتامین D در فرایندهای تنظیم متابولیسم مواد معدنی (به خصوص کلسیم، فسفر و متابولیسم استخوان) را نشان داده‌اند. فاکتورهایی از جمله مصرف کم ویتامین، بیماری‌های کبد و کلیه می‌توانند منجر به کمبود ویتامین D شوند؛ همچنین، سوء تغذیه ویتامین D با افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌های مزمنی مانند نارسایی قلبی، بیماری عروق محیطی، فشار خون بالا، اختلالات شناختی شامل فراموشی و گیجی و عدم شناخت و بیماری‌های خود ایمنی مانند دیابت نوع ۱ مرتبط می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطح پایین ویتامین D می‌تواند منجر به افزایش خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی و مرگ و میر به دنبال سکته مغزی شود. همچنین فشارخون بالا با کاهش تراکم مغز استخوان و افزایش خطر ابتلا به سکته مغزی و مرگ و میر ارتباط دارد. این مقاله به مرور نقش و فیزیولوژی ویتامین D و بررسی اثر کمبود این ویتامین بر افزایش استعداد ابتلا به سکته مغزی به عنوان یکی از عوارض قلبی عروقی و ناتوانی و مرگ و میر به دنبال آن خواهد پرداخت.

کلمات کلیدی: **ویتامین D، فیزیولوژی، عوارض قلبی عروقی، سکته مغزی**

مقدمه

نقش ویتامین D: ویتامین D گروهی از پیش سازهای هورمونی محلول در چربی بوده که توسط نور خورشید، غذا و مکمل‌های غذایی به بدن وارد می‌شود و دارای دو شکل مهم ویتامین D2 (ارگوکلسیفرول) و ویتامین D3 (کولکلسیفرول) می‌باشد (۱). این ویتامین جهت فعال شدن در بدن تحت دو واکنش هیدروکسیلاسیون قرار می‌گیرد و کلسیتریول (۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کوله‌کلسیفرول) که فرم فعال آن می‌باشد را به وجود می‌آورد. به متابولیت‌ها و سایر آنالوگ‌های این مواد نیز ویتامین D اطلاق می‌شود.

اثر ویتامین D بیشتر روی کلسیم و فسفر خون و متابولیسم استخوان بوده به گونه‌ای که از ریکتز[1] در کودکان، نرمی استخوان در بالغین و انقباضات عضلانی به دنبال هیپوکلسمی جلوگیری می‌کند. تا سال ۱۹۸۰ بیشتر پژوهش‌ها در زمینه تعیین نقش ویتامین D در فرایندهای تنظیم متابولیسم مواد معدنی شکل می‌گرفت (۲).

در سال ۱۹۶۸ این ایده که ویتامین D غیر فعال بوده و برای اعمال اثر نیاز به فعال شدن دارد شکل گرفت (۲ و ۳) و منجر به جداسازی و شناسایی شیمیایی فرم‌های فعال ویتامین D شد (۴). تحقیقات بیشتر منجر به فهم این نکته شد که ویتامین D ابتدا باید در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_3 ($25\text{-OH-}D_3$)، اصلی‌ترین فرم در گردش این ویتامین، تبدیل شود. این فرم غیر فعال بوده و در نهایت در سلول‌های پیچیده توبول پروگزیمال کلیه به فرم فعال ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D3 (1,25-(OH)2D3) تبدیل می‌شود. این ویتامین با اثر بر روی انتروسیت‌های روده کوچک باعث افزایش جذب کلسیم و فسفر از لومن به داخل پلاسما می‌شود، همچنین نقش اساسی در جذب کلسیم از استخوان در حضور هورمون پاراتیروئید بازی می‌کند. این ویتامین به همراه هورمون پاراتیروئید باعث بهبود بازجذب کلسیم از توبول‌های دیستال می‌شود که در نهایت منجر به افزایش سطح کلسیم و فسفر تا حد ضروری برای معدنی کردن اسکلت از یک سو و جلوگیری از انقباضات عضلانی به دنبال هیپوکلسمی از سوی دیگر خواهد شد (۴ و ۵). میزان نیاز به کلسیم و فسفر با تولید ویتامین D تنظیم می‌شود (۵ و ۶). سطح پایین کلسیم باعث تحریک پاراتیروئید و افزایش تولید هورمون پاراتیروئید شده و به دنبال آن این هورمون به استئوبلاست‌های استخوان و نفرون‌های کلیه متصل می‌شود (۴ و ۶) و آنزیم ۱-آلفا هیدروکسیلاز موجود در کلیه را که باعث تولید محصول نهایی ویتامین D می‌شود، تحریک می‌کند. در صورتی که کلسیم خون بالا باشد، کلسیتونین از سلول‌های C موجود در تیروئید ترشح می‌شود. این هورمون به استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها متصل شده و از تجزیه کلسیم استخوان جلوگیری می‌کند و منجر به کاهش سطح کلسیم خون می‌شود. رسپتور ویتامین D^{2}(VDR) متعلق به خانواده رسپتورهای درون هسته‌ای استروئید/هورمون تیروئید بوده که توسط سلول‌های اغلب ارگان‌ها از جمله مغز، قلب، پوست، غدد، پروستات و پستان بیان می‌شود. فرم فعال ویتامین D با اتصال به VDR که در هسته سلول‌های هدف می‌باشد اثر خود را اعمال می‌کند (۷). اتصال

* نویسنده مسئول: علی امیری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، فارس، ایران. تلفن: ۷۱۱-۸۳۲۰۲۶۱
Email: dr.aliamiri84@gmail.com

1- Rickets
2- Vitamin D Reseptor

کلسیتریول به VDR به این رسپتور اجازه می‌دهد تا در نقش فاکتور رونویسی باعث تعدیل بیان ژن پروتئین‌های حامل (از جمله TRPV6 و کالبیندین) مؤثر در جذب کلسیم موجود در روده شود. فعال شدن VDR در روده، استخوان، کلیه، سلول‌های غده پاراتیروئید و در همراهی با هورمون پاراتیروئید و کلسیتونین منجر به قرار گرفتن کلسیم، فسفر و محتوای استخوان در حالت تعادل می‌شود (۸).

VDR علاوه بر ایفای نقش در تکثیر و تمایز سلولی با بیان شدن در گلبول‌های سفید خون از جمله مونوسیت‌ها، سلول‌های B و T فعال شده، روی سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارد. نقش این سیستم غدد درون ریز در سایر مکان‌ها به صورت دقیق گزارش شده است (۶-۲).

کمبود ویتامین D: سطح خونی کلسیدیول (۲۵ هیدروکسی ویتامین D) روشی مناسب برای تخمین وضعیت تغذیه‌ای ویتامین D می‌باشد. اخیراً سطح مطلوب ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکی اختلاف نظر در میان دانشمندان ng/ml ۶۰-۳۰ (یا nmol/l ۱۷۵-۱۵۰) گزارش شده است (۹) و سطح زیر ng/ml ۱۰ را کمبود شدید این ویتامین می‌دانند. به گونه‌ای که در راهنماهای جدید توصیه شده تا سطح خونی کلسیدیول در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه بالای ng/ml ۶۰ باشد (۱۰). کمبود ویتامین D می‌تواند به دنبال عواملی از جمله مصرف کم این ویتامین در همراهی با قرار گرفتن ناکافی در معرض نور خورشید، بیماری‌هایی که منجر به کاهش جذب این ویتامین از دستگاه گوارش می‌شوند، شرایطی که منجر به نقص تبدیل ویتامین D به متابولیت‌های فعال می‌شود مانند بیماری‌های کلیه و کبد و خصوصیات بدنی مثل رنگ پوست و میزان چربی پوست و همچنین چندین بیماری ارثی ایجاد شود (۱۱ و ۱۲). سوء تغذیه ویتامین D همچنین با افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌های مزمنی مانند فشار خون بالا، سل، سرطان، بیماری لثه، مالتیپل اسکلروزیس، درد مزمن، اختلالات خلقی فصلی، بیماری عروق محیطی، اختلالات شناختی شامل فراموشی و گیجی و عدم شناخت و چندین بیماری خود ایمنی مانند دیابت نوع ۱ مرتبط می‌باشد (۲۱-۱۳).

اثرات ویتامین D بر سلامت: کمبود ویتامین D یکی از مشکلات مهم جهان بوده که ۸۰-۳۰% از اطفال و جوانان (۲۲ و ۲۳) و حداقل نصف افراد سالمند جامعه را شامل می‌شود (۲۴). از آنجا که ویتامین D در تنظیم کلسیم خون و هموستاز استخوان نقش دارد، مطالعات جدید نشان داده‌اند که کمبود این ویتامین می‌تواند در بدتر شدن بیماری‌هایی از جمله فشار خون شریانی، دیابت، نارسایی قلبی نقش داشته باشد (۲۱-۱۳). شواهد موجود ارتباط بین سطح پایین ویتامین D به خصوص ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با بیماری‌های قلبی عروقی را نشان داده است (۲۵ و ۲۶). همچنین سطح سرمی پایین (و یا مصرف غذایی پایین این ویتامین) با عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی که شامل چاقی (۲۷ و ۲۸)، فشار خون (۲۷، ۲۹ و ۳۰)، دیابت (۲۷ و ۳۱)، بیماری عروق محیطی (۱۵)، بیماری مزمن کلیه (۳۲)، و بیماری‌های قلبی می‌باشد، در ارتباط است. مطالعات همچنین بروز بیماری‌های قلبی عروقی (۳۳) از جمله سکته قلبی (۳۴) با سطح پایین این ویتامین را نشان داده است. سطوح پایین این ویتامین همچنین می‌تواند باعث دست‌کاری محور رنین- آنژیوتنسین از طریق سرکوب مستقیم بیان ژن رنین (۳۵)، تحت تأثیر قرار دادن اندوتلیوم عروقی از طریق تکثیر ماهیچه‌های صاف (۳۶)، التهاب (۳۵) و ترومبوز (۳۷)؛ تغییر شار کانال‌های کلسیم و ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه شود. افزایش هورمون پاراتیروئید احتمالاً از طریق اثرات عروقی (۳۹)، باعث افزایش مرگ و میر در سالمندان (۳۸) می‌شود؛ اگر چه یافته‌ها در مورد ارتباط این هورمون با مرگ و میر قلبی عروقی با علل دیگر درهم آمیخته شده است (۴۰ و ۴۱). این یافته‌ها مسیری را که در آن سطح پایین ویتامین D منجر به افزایش خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی (از جمله فشار خون، دیابت، بیماری‌های کلیوی، قلبی و قلبی عروقی) و به دنبال آن مرگ و میر می‌شوند، را پیشنهاد می‌دهند. سیاه پوستان در مقایسه با سفید پوستان عوامل خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی داشته و در این افراد رابطه معنی داری بین سن و جنس برقرار می‌باشد (۴۲). این افزایش خطر به دلیل عوامل خطر مرسوم (که در بین سیاه پوستان بیشتر بوده) و وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین (که خود نیز در ارتباط با عوامل خطر مرسوم قلبی عروقی می‌باشد) برای این افراد رخ خواهد داد (۴۳). این وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین خود با استرس مزمن بیشتر، دسترسی نامناسب به مراکز بهداشتی و منابع کمتری برای اصلاح و رفع عوامل خطر رفتاری در ارتباط است. سیاه پوستان به طور معناداری دارای سطح پایین‌تری از ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بوده (۲۷ و ۴۳)، که این خود با عوامل بیولوژیک (افزایش پیگمنتاسیون پوستی و کاهش فعال شده ویتامین D خوراکی (۴۴)) و عوامل اجتماعی یا رفتاری (مصرف کم (۴۵)، کم قرار گرفتن در معرض نور خورشید (۴۶)) در ارتباط است. بنابراین، سطوح پایین‌تر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D از طریق تفاوت‌های نژادی در عوامل بیولوژیک و اجتماعی یا رفتاری که باعث افزایش خطر شرایط مرتبط با قلب و عروق و به دنبال آن مرگ و میر می‌شود، به این نابرابری بین سیاه و سفید در مرگ و میر قلبی عروقی کمک می‌کند.

نقش سطوح پایین ویتامین D و تراکم مواد معدنی استخوان در سکته مغزی: دکتر Pilz و همکارانش در مقاله خود به بررسی ارتباط بین سطح ویتامین D و سکته مغزی کشنده در افرادی که برای آنژیوگرافی عروق کرونر ارجاع داده شده بودند پرداخته و نتایج مطالعه وی نشان داد که سطوح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D پیش بینی کننده مستقل سکته مغزی کشنده بوده که در افراد با سابقه قبلی بیماری قلبی عروقی کاهش یافته است. به دنبال این نتایج، این محققان مصرف مکمل‌های ویتامین D که روشی امید بخش در پیشگیری از سکته مغزی می‌باشد را مطرح کردند (۴۷).

شواهد نشان داده‌اند که ارتباطی قوی بین سطح پایین تراکم مواد معدنی استخوان با سکته مغزی در زنان سالمند وجود دارد (۴۸ و ۴۹). در مطالعه‌ای که به منظور بررسی ارتباط بین تراکم مواد معدنی استخوان با فشار خون در زنان با استفاده از روش dual-energy x-ray absor-tiometric انجام گرفت، نشان داده شد که تراکم مواد معدنی استخوان در مهره‌های کمری به صورت معنی‌داری در زنان سالمند با فشار خون کاهش بیشتری نسبت به زنان سالمند بدون فشار خون داشته است. به علاوه، تراکم مواد معدنی استخوان با فشار خون سیستولیک رابطه معکوس داشته به گونه‌ای که فشار خون بالا می‌تواند با کاهش تراکم مواد معدنی استخوان در زنان سالمند در ارتباط باشد. مطالعات

متعددی نشان داده‌اند که فشار خون با متابولیسم غیر عادی کلسیم از جمله افزایش دفع کلسیم از کلیه، فعال شدن ثانویه غدد پاراتیروئید و کمبود ویتامین D مرتبط است. همچنین نشان داده شده است که هر چه دفع ۲۴ ساعته کلسیم در ادرار بیشتر باشد، تراکم مواد معدنی استخوان در زنان نیز کم‌تر است (۵۰). علاوه بر این، دکتر Sato و همکارانش نشان دادند که بین تراکم مواد معدنی استخوان و ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D در بیماران سالمند بعد از سکته مغزی ارتباط منفی وجود دارد (۵۱). در این زمینه، می‌توان بر این باور بود که در افراد با فشار خون و تراکم مواد استخوانی پایین، اختلال در متابولیسم کلسیم برجسته‌تر است.

در مطالعه دیگری که توسط دکتر Witham و همکارانش روی ۵۸ بیمار مبتلا به سکته مغزی انجام شد، دو گروه را به مدت ۱۶ هفته تحت پیگیری قرار دادند، یک گروه مکمل ویتامین D و گروه دیگر دارونما دریافت می‌کردند. علی رغم این که تفاوت معنی داری در کاهش فشار خون دو گروه مشاهده نشد اما در این میان کاهش فشار خون در بیماران با فشار خون بالا نسبت به افراد با فشار خون طبیعی بیشتر بود (۵۲) که این مهم با نتایج مطالعه فرامینگهام نیز هم‌خوانی دارد (۳۳). همچنین مشاهده شد که افرادی که مکمل دریافت می‌کردند در هفته هشت درمان، عملکرد اندوتلیالی (به عنوان فاکتور غیر مستقل در وقایع قلبی عروقی به خصوص آترواسکلروز(۵۳) بهتری داشتند با این وجود این عملکرد در انتهای هفته ۱۶ تفاوت معنی داری در بین دو گروه نداشت.

شواهد و مطالعات نشان داده‌اند که بین سطح پایین ویتامین D خون و اختلالات شناختی در میان‌سالان ارتباط وجود دارد (۵۴) و هرچه سطح این ویتامین پایین‌تر باشد وسعت سکته مغزی بیماران نیز بیشتر خواهد بود (۵۵). در مطالعه‌ای در فنلاند نشان داده شد که هر چه سطح ویتامین D خون بالاتر باشد احتمال سکته مغزی و مرگ و میر به دنبال آن در ۲۷ سال آینده کم‌تر خواهد بود و هر چه سطح این ویتامین پایین‌تر باشد احتمال سکته مغزی نیز بیشتر است (۵۶).

در مطالعه‌ای که توسط دکتر Daubail و همکارانش (۵۷) انجام شد نشان دادند که بین سطح پایین ویتامین D و شدت سکته مغزی حاد ارتباط وجود دارد و پیشنهاد دادند که می‌توان با درمان این کمبود شدت ناتوانی بیماران مبتلا به سکته مغزی را کاهش داد. البته باید توجه داشت که این مطالعه محدودیت‌های زیادی داشته زیرا افراد سیگاری و دیابتی را نیز وارد مطالعه کرده و به ناتوانی بیماران قبل از سکته توجهی نداشته و همچنین نتایج مطالعه او را نمی‌توان به سیاه پوستان تعمیم داد. علی رغم این محدودیت‌ها مطالعه دکتر Balden و همکارانش (۵۸) روی موش‌های بالغ باعث تقویت نتایج او شدند. در مطالعه دکتر Balden مشاهده شد که موش‌های دارای کمبود ویتامین D که دچار حمله سکته مغزی می‌شوند در مقایسه با گروه کنترل، ناحیه وسیع‌تری از مغز آن‌ها دچار سکته مغزی شده و تغییرات رفتاری بیشتری پیدا می‌کردند، همچنین در این موش‌ها عدم توانایی در تنظیم پاسخ التهابی مشاهده شد.

در مطالعه دیگری که توسط دکتر Anderson و همکارانش روی اطلاعات از پیش ثبت شده ۴۱۵۰۴ بیمار انجام شد نیز نشان داده شد که سطح پایین ویتامین D خون قویاً با افزایش خطر حوادث قلبی عروقی و به تبع آن سکته مغزی جدید و یا مجدد ارتباط دارد (۵۹). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که با تجویز مکمل ویتامین D در بیماران دارای کمبود ویتامین D مبتلا به سکته مغزی می‌توان تا حدودی از مشکلات اسکلتی عضلانی جلوگیری کرد زیرا به طور چشمگیری باعث کاهش افتادن‌ها و شکستگی‌ها شده و بهبود کارکرد شناختی بیماران را نیز در پی خواهد داشت (۱۷ و ۶۰). این بیماران به دلیل کم تحرکی، قرار گرفتن کم‌تر در برابر نور خورشید و سوء تغذیه، مستعد کمبود ویتامین D نیز می‌باشند (۶۰). باید توجه داشت که سکته مغزی قبلی خود مستعد کننده کمبود ویتامین D بیشتر و در نتیجه وقوع بیماری‌های مرتبط با کمبود ویتامین D مانند سکته مغزی مجدد می‌شود. علی رغم این یافته‌ها، به نظر می‌رسد به دلیل ارتباط قوی کمبود این ویتامین با افزایش وقوع سکته مغزی می‌توان با تجویز مکمل ویتامین D از وقوع این وقایع جلوگیری کرد. با این وجود این یافته‌ها باید توسط کارآزمایی‌های بالینی به اثبات برسد.

بنابراین ارزیابی دقیق‌تر ارتباط کمبود ویتامین D با بروز سکته مغزی و ناتوانی و مرگ و میر به دنبال آن ضروری می‌باشد.

نتیجه گیری

این یافته‌ها نیاز به کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی اثر مکمل‌های ویتامین D روی پیشرفت بیماری و مرگ و میر مرتبط با حوادث قلبی عروقی و مغزی را برجسته‌تر می‌کند. این مطالعات باید جهت ارزیابی پتانسیل مکمل درمانی در افراد با سطح پایین ویتامین برای بهبود پیامدهای قلبی عروقی- مغزی و کاهش نابرابری‌ها با تعداد کافی از افراد سیاه پوست انجام شود. در غیاب این کارآزمایی‌ها، مشاهدات کنونی صرفاً پیشنهادی می‌باشند.

مطالعات قبلی ارتباط بین سایر ویتامین‌ها (برای مثال، ویتامین E و بتاکاروتن) و مرگ و میر قلبی عروقی را نشان داده‌اند (۶۳-۶۱) اما این نتایج به دنبال مطالعات کارآزمایی بالینی به دست نیامده‌اند (۶۴ و ۶۵).

References

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
2. Lund J, DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. J Lipid Res. 1966;7(6):739-744.
3. Morii H, Lund J, Neville PF, DeLuca HF. Biological activity of a vitamin D metabolite. Arch Biochem Biophys. 1967;120(3):508–512.
4. DeLuca HF. Vitamin D: the vitamin and the hormone. Federa-

tion Proc. 1974;33:2211–2219.
5. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular action of vitamin D. Physiol Rev. 1998;78(4):1193-231.
6. DeLuca HF. The transformation of a vitamin into a hormone: the vitamin D story. Harvey Lect. 1979-1980;75:333-379.
7. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res. 1998;13(3):325-349.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1678S-1688S.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-281.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;(113):S1-130.
11. Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. Eur J Clin Invest. 2005;35(5):290-304.
12. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2010;376(9736):180-8. Epub 2010 Jun 10.
13. "Vitamin D" - Evidence-based monograph. Mayo Clinic. Natural Standard Research Collaboration (2008-03-01). November 2008
14. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. J Nutr Health Aging. 1999;3(1):5-7.
15. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(6):1179-1185. Epub 2008 Apr 16.
16. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2009;22(3):188-195. Epub 2008 Dec 10.
17. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev. 2010;9(11):709-715. Epub 2010 Jul 1.
18. Papandreou D, Malindretos P, Karabouta Z, Rousso I. Possible health implications and low vitamin D status during childhood and adolescence: An Updated Mini Review. Int J Endocrinol. 2010;2010:472173.
19. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol. 2010;2010:351385.
20. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J Mol Med (Berl). 2010;88(5):441-450. Epub 2010 Feb 1.
21. 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):726-776. Epub 2008 Aug 11.
22. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. J Nutr. 2005;135(2):310-316.
23. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, Kivity S, Zafrir Y, Altman A, Lerner A, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. Isr Med Assoc J. 2010;12(12):751-756.
24. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3-5):204-205. Epub 2007 Jan 17.
25. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol. 2008;52(24):1949-1956.
26. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol. 2008 Dec;102(11):1540-1544. Epub 2008 Sep 24.
27. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. 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. Arch Intern Med. 2007;167(11):1159-1165.
28. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. Arch Intern Med. 2007;167(9):893-902.
29. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. Hypertension. 2008;51(4):1073-1079. Epub 2008 Feb 7.
30. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007;49(5):1063-1069. Epub 2007 Mar 19.
31. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2006;29(3):650-656.
32. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Am J Kidney Dis. 2007;50(1):69-77.
33. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008;117(4):503-511. Epub 2008 Jan 7.
34. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med. 2008;168(11):1174-1180.
35. Li YC, Kong J, Wei M Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002;110(2):229-238.
36. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro

and in vivo. Circ Res. 2000;87(3):214-220.
37. Beer TM, Venner PM, Ryan CW, Petrylak DP, Chatta G, Dean Ruether J, et al. High dose calcitriol may reduce thrombosis in cancer patients. Br J Haematol. 2006;135(3):392-394. Epub 2006 Sep 19.
38. Björkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. Elevated serum parathyroid hormone predicts impaired survival prognosis in a general aged population. Eur J Endocrinol. 2008;158(5):749-753.
39. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a prosclerotic effect on vascular smooth muscle cells. Kidney Blood Press Res. 2003;26(1):27-33.
40. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168(12):1340-1349.
41. 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(15):1629-1637.
42. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. Ann Fam Med. 2010;8(1):11-18.
43. Seeman T, Merkin SS, Crimmins E Koretz B, Charette S, Karlamangla A. Education, income and ethnic differences in cumulative biological risk profiles in a national sample of US adults: NHANES III (1988-1994). Soc Sci Med. 2008;66(1):72-87. Epub 2007 Oct 24.
44. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys. 2007;460(2):213-217. Epub 2007 Jan 8.
45. Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups. J Nutr. 2005;135(10):2478-2485.
46. Santmyire BR, Feldman SR, Fleischer AB Jr. Lifestyle high-risk behaviors and demographics may predict the level of participation in sun-protection behaviors and skin cancer primary prevention in the United States: results of the 1998 National Health Interview Survey. Cancer. 2001;92(5):1315-1324.
47. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. Stroke. 2008;39(9):2611-2613. Epub 2008 Jul 17.
48. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. Stroke. 1993;24(7):940-946.
49. Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. Stroke. 2001;32(1):47-51.
50. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. Am J Hypertens. 2001;14(7 Pt 1):704-707.
51. Sato Y, Kaji M, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Abnormal calcium homeostasis in disabled stroke patients with low 25-hydroxyvitamin D. Bone. 2004;34(4):710-715.
52. Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, Doney AS, Struthers AD. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients - A randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010. [Epub ahead of print]
53. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J A m Coll Cardiol. 2003;42(7):1149-1160.
54. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. Eur J Neurol. 2009;16(10):1083-1089. Epub 2009 Jul 29.
55. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. Neurology. 2010;74(1):18-26. Epub 2009 Nov 25.
56. Kilkkinen 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):1032-1039. Epub 2009 Sep 17.
57. Daubail B, Jacquin A, Guilland JC, Hervieu M, Osseby GV, Rouaud O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. Eur J Neurol. 2012. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03758.x. [Epub ahead of print]
58. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. Endocrinology. 2012;153(5):2420-2435. Epub 2012 Mar 9.
59. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, diseases status, and incident events in a general healthcare population. Am J Cardiol. 2010;106(7):963-968. Epub 2010 Aug 11.
60. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin d levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. Stroke. 2008;39(9):2611-2613. Epub 2008 Jul 17.
61. Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. Ann Epidemiol. 1995;5(4):255-260.
62. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. N Engl J Med. 1996;334(18):1156-1162.
63. Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. Am J Clin Nutr. 1999;69(2):261-266.
64. Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK, Udani J, Spar M, Tu W, et al. Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. J Gen Intern Med. 2004;19(4):380-389.
65. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):23-33.

Review Article

Vitamin D Deficiency and Stroke

Amiri A[1*], Karimi AA[1], Zakeri H[2], Zamani L[1]

1- Student Research Committee, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.
2- Department of Anesthesia, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

Recieved Date: 2012/05/08 Accepted Date: 2012/07/23

Abstract

Vitamin D comprises a group of fat-soluble pro-hormones, obtained from sun exposure, food, and supplements, and it must undergo two hydroxylation reactions to be activated in the body. Several studies have shown the role of vitamin D in mineral metabolism regulation, especially calcium, phosphorus, and bone metabolism. Some factors such as inadequate vitamin intake and liver or kidney disorders can lead to vitamin D deficiency. Furthermore, vitamin D malnutrition may also be linked to susceptibility to chronic diseases such as heart failure, peripheral artery disease, high blood pressure, cognitive impairment including foggy brain and memory loss, and autoimmune diseases including diabetes type I. Recent research has revealed that low levels of vitamin D increase the risk of cardiovascular-related morbidity (Sato et al., 2004) and mortality (Pilz et al., 2008). Also, hypertension contributes to a reduction in bone mineral density and increase in the incidence of stroke and death. This article reviews the function and physiology of vitamin D and examines the effects of vitamin D deficiency on susceptibility to stroke, as a cardiovascular event, and its morbidity and subsequent mortality.

Keywords: Vitamin D, Physiology, Cardiovascular Morbidity, Stroke

*** Corresponding author: Amiri Ali,** Student Research Committee, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Fars, Iran
Tel: +98 711 8320261
Email: dr.aliamiri84@gmail.com