Associação entre deficiência de vitamina D e hemorragia subaracnoidéia: Revisão sistemática

Autores

Vinícius Otávio da Silva, Rafaela Pádua Manicardi, Jhonathan Rodrigues Silva, Lucélia Rita Gaudino Caputo, Nícollas Nunes Rabelo

Palavras-chave: "Deficiência de Vitamina D", "Doenças Cerebrovasculares", "Aneurismas", "Vitamina D" e "Hemorragia Subaracnoidea".

RESUMO

O complexo vitamínico D é um nutriente vital para a saúde, estando associada a processos fisiológicos importantes para a manutenção da homeostase corporal, como a regulação do funcionamento do sistema vascular e nervoso, atuando no controle da pressão arterial e nas células endoteliais, musculares lisas e cerebrais(1). Sendo assim, um possível fator determinante na ocorrência de hemorragia subaracnoidea (HSA). **Objetivo:** Verificar relação entre níveis baixos de vitamina D e a ocorrência de HSA. **Métodos:** Seguindo as diretrizes do PRISMA, realizou-se uma pesquisa em bancos de dados como, SciELO, PUBMED e EBSC HOST, Google Acadêmico e referências, dos anos de 2009 a outubro de 2022. Os dados encontrados foram agrupados em tabelas para uma análise qualitativa. **Resultados:** Dentre os 12 estudos que evidenciaram os níveis séricos de 25(OH)D (vitamina D) relacionando-os com a ocorrência de HSA, 9 deles corroboraram com a ideia central, concluindo que pacientes que apresentam deficiência ou insuficiência de vitamina D possuem também um maior risco de desenvolver HSA e outras doenças cerebrovasculares. Ademais, foram avaliados 3 trabalho cujos autores não encontraram evidências significativas que comprovassem a relação em questão, estabelendo que a ocorrência de HSA independe dos níveis séricos de HSA. **Discussão:** Devido à presença do Receptor de Vitamina D em diversos tecidos, notou-se sua importância na manutenção do funcionamento vascular (vasoconstrição e vasodilatação, remodelamento endotelial, controle da hipertensão e de processos inflamatórios), inclusive nos vasos do espaço subarancoideo. **Conclusão:** A deficiência de vitamina D é um fator de risco para a ocorrência de HSA, e por isso deve ser explorada como um fator de prevenção e melhor avaliado em relação à melhora do prognóstico de pacientes já afetados por esta hemorragia.

1. INTRODUÇÃO

A hemorragia Subaracnóidea atinge aproximadamente 600 mil pessoas no mundo, e caracteriza-se pelo extravasamento de sangue dos vasos para o espaço subaracnóideo, entre as meningeas aracnoide e pia-máter, sendo de início súbito e rápida evolução. Possui 2 origens, uma traumática e uma espontânea, estando a última atrelada ao enfraquecimento da parede dos vasos e consequente formação de aneurismas, podendo ter causas congênitas ou adquiridas. Os principais fatores de risco modificáveis para HSA são hipertensão, tabagismo,

consumo abusivo de álcool e uso de drogas (1). Por fim, as principais consequências deste tipo de hemorragia serão quadros de hipertensão intracraniana, hiponatremia, convulsões, risco de ressangramento, vasoespasmos e evolução para morte súbita. (1)(2).

Em relação à vitamina D, trata-se de uma vitamina do grupo dos secosteroides lipossolúveis de atividade pró-hormônio e sua medição sérica é feita com base na quantificação da concentração de 25(OH)D, seu principal metabólito(3). Estudos recentes apontam esta vitamina como um importante fator para o desenvolvimento de doenças vasculares, uma vez que suas baixas concentrações estão atreladas a uma maior ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, aumento da volemia e consequentemente hipertensão arterial. Além disso, a mesma possui influência sobre os níveis de vasoconstrição e vasodilatação, e aumento da fragilidade vascular, embora ainda faltem dados para correlacionar a ultra estrutura vascular e da biologia molecular com esta hipovitaminose (4) além de diminuição do efeito vasoprotetor das células endoteliais. Esses últimos levam à proliferação e migração de células musculares lisas por ativação do endotélio. Por fim, a hipovitaminose D resulta no aumento de proteínas morfogênicas ósseas e calcificação vascular, além de aumento de citocinas pró-inflamatórias como a TNF-Alfa e prejuízo no remodelamento vascular(5)(6).

Esses efeitos variados da vitamina D no sistema vascular estão relacionados à leitura de um gene específico, encontrado na maioria dos nossos tecidos, que promove a expressão de um receptor nuclear denominado VDR (Vitamin D Receptor). Muito tem sido discutido a respeito da presença deste receptor em células vasculares e até mesmo em células do sistema nervoso(4). De tal forma, é possível estabelecer a hipótese de que a deficiência de vitamina D promove o aparecimento de fatores de risco, como hipertensão arterial e enfraquecimento vascular que contribuem para ocorrência da HSA(7).

Busca-se, então, verificar a relação entre os níveis de vitamina D e a ocorrência de HSA, afim de estabelecer os níveis séricos de vitamina D como um fator de risco a ser levado em consideração.

2. METODOLOGIA

Estratégia de pesquisa na literatura e projeto de estudo

Foram seguidas as diretrizes do PRISMA, para a formulação de uma revisão sistemática, tendo como principais meios de pesquisa as plataformas PUBMED, SciELO, EBSCO HOST, Google Acadêmico e referências. Consideramos artigos publicados entre os anos de 2009 e outubro de 2022, que levantaram a hipótese de uma ligação entre a diminuição dos níveis de Vitamina D e a ocorrência de doenças cerebrovasculares, em especial a hemorragia subaracnoidea, bem como sua influência em variados desfechos. As palavras-chaves utilizadas nas buscas incluem “Deficiência de Vitamina D”, “Doenças Cerebrovasculares”, “Aneurismas”, “Derrames”, “Vitamina D”, “Meta-análise” “Hemorragia Subaracnoidea” e “HSA”. Além disso, utilizou-se de artigos e livros de bioquímica médica para exploração das propriedades da vitamina em questão

para uma melhor compreensão e associação entre os pontos levantados.

Por meio dos e-mails disponibilizados juntos dos trabalhos, houve a tentativa de contato direto com 8 autores: Yarelis Alvarado Reyes, Chong Feng, Armin Zittermann, Kashefiolasl, Abolfazl Talebi, Sen Wei, Guowei Li e Jian Guan. Entretanto apenas Guowei Li respondeu, informando não possuir mais os dados na íntegra. Sendo assim houve uma mudança de perfil do estudo de metanalise para revisão sistemática.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: Considerou-se estudos publicados apenas entre os anos de 2009 a 2022 e disponibilizados na íntegra, que discorreram a respeito dos níveis de vitamina D em pacientes acometidos por hemorragias subaracnoideas ou doenças cerebrovasculares diretamente ligadas ao quadro clínico em questão. Além disso, a busca foi realizada preferencialmente por trabalhos em inglês.

Critérios de Exclusão

Não foram considerados artigos cujos estudos não foram realizados com humanos, aqueles onde o nível de vitamina D não foi especificado, e também os que não estavam dentro do período estabelecido.

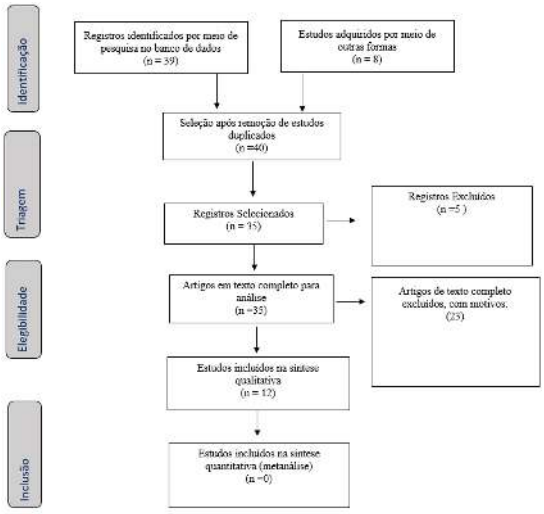

Figura 1. PRISMA Diagrama de fluxo da estratégia de busca de literatura, apresentando os processos de identificação, triagem, elegibilidade, inclusão e excluído

3. RESULTADOS

Foram selecionados 12 estudos, os quais evidenciaram os níveis séricos de 25(OH)D relacionado-os com a ocorrência de eventos cerebrovasculares, especificamente hemorragias subaracnoideas.

Os artigos favoráveis à ideia central foram 9; a princípio todos concordaram que níveis plasmáticos condizentes com a hipovitaminose D estão relacionados com um maior risco de Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) hemorrágicos e subaracnoídeos.

Isso se dá devido a um maior número de pacientes acometidos por este tipo de hemorragia em grupos com deficiência de vitamina D, quando comparados a pacientes com níveis séricos normais. Entretanto, foram encontradas divergências em relação aos valores de 25(OH)D considerados como deficiência, insuficiência ou fisiológicos. Os valores estudados para vitamina D, incidência de HSA nos pacientes, resultados positivos e conclusões podem ser vistos na tabela 1 (table 1).

Foram encontrados também, 3 estudos que divergem dos resultados já

apresentados (tabela 1), como o produzido por Brian Fianil et. al.(8) que não encontrou diferenças significativas nos desfechos clínicos dos grupos de pacientes com HSA que tinham níveis séricos de vitamina D normais ou elevados e aqueles que possuíam a deficiência. Já o artigo de Suzanne E. Judd et.al.(9) tentou estabelecer uma relação étinica entre a ocorrência dos AVE em brancos e negros, entretanto não houve resultados comprobatórios, além disso foram encontrados dados positivos para a relação entre a vit. D e o AVE hemorrágico, porém não especificamente para os de etiologia subaracnoidea. Por fim, Tao Huang et.al.(10) estudou amostras de pacientes chineses e europeus, medindo seus valores séricos de 25(OH)D e encontrando que a deficiência em questão pode não ter relação alguma sobre doenças cerebrovasculares como o aneursima, e consequentemente hemorragias subaracnoideas. Os resultados da análise dos 3 estudos são demonstrados na tabela 2 (table 2).

Estudo, ano e Referência.	**Título do estudo**	**Valores considerados como deficiência de 25(OH)D**	**N° de pacientes com Def. Vit. D**	**N° de pacientes com HSA**	**Resultados**	**Conclusão**
Yarelis Alvarado Reyes et. al. (2017)(11)	Vitamin D is not associated with outcomes in aneurysmal subarachnoid patients: A case Control Study.	≤ 50 nmol/L	0.39	40 pacientes	Prevalência de níveis menores de Vitamina D em pacientes com HSA.	A hipovitaminose D é um fator de risco para HSA, porém não para possíveis desfechos clínicos como vasoespasmos.
Sen Wei et. al. (2021)(12)	The Relationship between the level of vitamin D and ruptured intracranial aneurysms.	N/A	N/A	N/A	Níveis de Vitamina D em pacientes com: aneurismas não rotos – 19.28 ± 7.91 Aneurismas rotos – 16.86 ± 9.167, (p=0.019). Além disso o número de pessoas com	Pacientes com maiores valores de Vitamina D tiveram seus aneurismas íntegros. Assim, diferentes níveis de vitamina D estão independentemente

					aneurismas rotos foi de 105 (36.21%).	relacionada com a ruptura de aneurismas.
Sen wei et. al. (2022)(13)	Vitamin D level is associated with rupture of intracranial aneurysm in patients with subarachnoid hemorrhage.	N/A	N/A	193 pacientes com HSA (160 por aneurismas)	Níveis de Vitamina D em pacientes com HSA aneurismática - 16.95 ± 8.69 ng/ml. E em pacientes com HSA por outras causas - 22.74 ± 9.12 ng/ml (p = 0.008).	O estudo demonstra que níveis mais baixos estão relacionados com a ruptura de aneurismas em pacientes com hemorragia subaranoidea.
Kuldeep Singh et. al. (2022)(14)	Study of association of Serum vitamin D and serum calcium with spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a tertiary care centre.	Valores entre 62.1 e 24. 95 nmol/L (10 – 24.9 ng/ml) = deficiência moderada. valores abaixo de 24.95 nmol/L ou 10 ng/ml =	0.80 dos pacientes.	40 pacientes com HSA.	Valores médios de vitamina D = 43.4 ± 17.47 nmol/L (17.4 ± 7 ng/ml). Apenas 20% dos pacientes identificados apresentou valores normais de vitamina D (> 62.4	Hemorragias Subaracnoideas de origem aneurismática são uma causa considerável de óbitos e estão associadas com um menor nível tanto de vitamina D, quanto de cálcio.

		deficiência severa.			nmol/L ou 25 ng/ml).	
Sepide Kashefiolas et. al. (2019)(15)	Vitamin D – A new Perspective in Treatment of Cerebral Vasospasm	Valores baixos foram considerados como sendo: < 62.4 nmol/L (25 ng/ml).	0.56 (n = 157).	278 pacientes com HSA (10 pacientes foram excluídos).	Os pacientes com menores valores de vitamina D eram maioria dentre os pacientes com HSA, e obtiveram maior pontuação nas escalas de Fisher e Hunt & Hess, quando comparados ao grupo com valores normais.	A deficiência de vitamina D é relevante no contexto das hemorragias subaracnoideas, estando relacionada com o desenvolvimento de desfechos negativos.
Achal Sharma et. al. (2020)(16)	Association of Bone Mineral Density, Vitamin D, and Serum Calcium in Intracranial Aneurysm.	36.4 $\pm$ 13.9 nmol/L (14,57 $\pm$ 5,60 ng/ml).	0.85 dos pacientes.	N/A	Dos 100 pacientes acometidos por aneurismas, apenas 1 deles possuía valores normais, enquanto	O estudo indica que a deficiência de vitamina D representa um possível risco na ocorrência de aneurismas, o que

					que os demais apresentaram deficiência (85%) ou insuficiência (14%)	inclui os hemorrágicos, e assim a hemorragia subaracnoidea.
Annamari Kikkine et. al. (2009)(17)	Vitamin D Status and the Risk of Cardiovascular Disease Death	N/A	N/A	22 pacientes.	O valor médio de vitamina D encontrado foi de 43.4 nmol/L. Identificou-se 293 mortes cerebrovasculares, sendo 22 dessas por HSA.	Os níveis de vitamina D possuem influência sobre o número de mortes por doenças cerebrovasculares, incluindo hemorragias do espaço subaracnoideo.
Jian Guan et. al. (2016) (18)	Increased of hypovitaminosis D among Patients Reguiring Treatment for Cerebral Aneurysms.	N/A	N/A	N/A	39% dos aneurismas registrados foram rotos, sendo que este grupo apresentou valores menores de vitamina D (53. 1 ±	Os pacientes com aneurismas rotos possuem valores mais baixos do que aqueles com aneurismas íntegros e principalmente o grupo controle.

					25.2 nmol/L ou 21.3 ± 10.1 ng/ml), quando comparados aos pacientes com aneurismas íntegros (61.6 ± 33.7 nmol/L ou 24.7 ± 13.5 ng/ml) ou do grupo controle (72.6 ± 36.4 nmol/L ou 29.1 ± 14.6.1 ng/ml).	A hemorragia subaracnoidea foi referida como uma consequência importante da ruptura de aneurismas, sendo responsável por levar à morte (HSA represente de 4% a 10% de todos os aneurismas).
Sedat Yasin, Halil Ay (2022)(19)	Investigação da relação entre a doença hemorrágica subaracnóidea tratada endovascularmente	< 49.92 nmol/L (20ng/ml)	0.51	45 pacientes	51% dos casos de HSA estavam relacionados com pacientes com deficiência de vitamina D, e 49% referentes a	Concluiu-se que quadros de deficiência/insuficiência de vitamina D acompanharam o diagnóstico de HSA, porém não os

	e os níveis de vitamina D.		pessoas com valores normais.	prognósticos destes pacientes.

Abreviações: HSA (Hemorragia Subaracnoidea).

Tabela 1: Estudos de (2009 a 2022) classificados para análise e que estão de acordo com a ideia central a respeito da relação dos níveis baixos de 25(OH)D e a ocorrência de HSA.

Autor, ano e referência	**Título do Estudo**	**Valores considerados como deficiência de 25(OH)D**	**N° de pacientes com def. de vitamina D**	**N° de pacientes com HSA**	**Resultados**	**Conclusão**
Brian Fianil et.Al (2021) (8)	Vitamin D as a modifable risk factor, predictor, and theoretical therapeutic agent for vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage	N/A	N/A	N/A	Há respaldo na literatura que justifique a relação entre a deficiência de vitamina D e a HSA, entretanto na prática não houve diferença estatisticamente importante.	Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes com maior ou menor valor de 25(OH)D, sendo necessário mais estudos a respeito.
Suzanne E. Judd (2016) (9)	Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community – living black and white adults	< 49.92 nmol/L (20ng/ml)	N/A	13	Apenas 13 dos 61 eventos hemorrágicos foram subaracnoídeos, e destes, 6 ocorreram em pacientes com	Os níveis de vitamina D foram um fator independente para a ocorrência de aneurismas, entretanto sem dados significativos

					valores menores que 20ng/ml.	a respeito da HSA. Diferenças étinicas não foram encontradas.
Tao Huang et. Al (2019) (10)	Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults	N/A	N/A	56	Nos chineses, o nível sérico de 25(OH)D não foi relacionado com eventos vasculares, com exceção da hemorragia intracerebral. Em Europeus, os níveis de vitamina D foram inversamente associados à ocorrência de eventos vasculares.	Não foram encontradas evidências que suportem a ideia de que níveis mais elevados de vitamina D estão associados a um menor risco de HSA, hemorragia intracerebral, aneurisma isquêmico e controle lipídico.

Tabela 2: Estudos de (2009 a 2022) classificados para análise e que não estão de acordo com a ideia central a respeito da relação dos níveis baixos de 25(OH)D e a ocorrência de HSA

4.DISCUSSÃO

Por meio da análise dos resultados individuais de cada artigo selecionado, fica evidente que há uma relação direta entre a hipovitaminose D e a ocorrência de hemorragias subaracnoideas após a ruptura de aneurismas, já que uma parcela considerável dos pacientes acometidos pela HSA possuíam valores compatíveis com a insuficiência, ou principalmente deficiência de vitamina D. Existem, porém, estudos que apesar de concordarem com tal ligação evidenciam que os prognósticos decorrentes desta hemorragia dependem de outros fatores, que não a vitamina D. Há ainda aqueles que não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre grupos de pessoas afetadas pela HSA com valores normais ou aquelas com valores reduzidos desta vitamina.

A HSA é uma patologia caracterizada pelo extravazamento de sangue dos vasos para o espaço subaracnoideo e suas possíveis causas são congênitas ou adquiridas, como má-formações vasculares ou hipertensão e lesões endoteliais(1). As células de grande parte dos nossos tecidos expressam um gene ligado à síntese de receptores de vitamina D, o VDR(4). O fato destes receptores estarem presentes de maneira disseminada, indica também que a vitamina D pode ter ações diversas, como atuação no funcionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona e controle da pressão arterial sistêmica(4) (fator de risco para ruptura de aneurismas)(1). Além de atuar na promoção de uma vasoproteção, pois se relaciona com a manutenção do equilíbrio entre vasodilatadores, como óxido nítrico (NO) e prostaciclina, e vasoconstritores, como endotelina-1, angiotensina-2 e espécies reativas do oxigênio (ROS)(20). Há ainda, uma função anti-oxidante por parte desta vitamina, que ao conter o avanço do estresse oxidativo impede também a ocorrência de disfunções endoteliais(20). Ademais, há uma influência da vitamina D sobre os processos inflamatórios, indicando que níveis séricos normais são essenciais para que as respostas anti-inflamatórias ocorram normalmente, impedindo que estes se tornem crônicos e promovam disfunções endoteliais por meio da liberação de seus mediadores químicos, como fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucinas (IL-1 e IL-6), que com o tempo promovem lesão na parede dos vasos, e consequentemente a ruptura dos mesmo, tornando plausível o estabelecimento de uma relação entre esta hipovitaminose e a ocorrência da hemorragia subaracnoidea(20).

Limitações

O objetivo primordial desta pesquisa era a realização de uma coleta de dados para análise apurada, afim de se construir uma meta-análise. Entretanto, a metodologia adotada foi alterada, perante a presença de fatores limitantes como a escassez de estudos disponibilizados na íntegra, a falta de informações e dados estatísticos compatíveis entre os trabalhos encontrados e a indisponibilidade dos autores contatados em compartilharem os bancos de dados por eles utilizados. Outra limitação, é que o estudo em questão tem como foco apenas a deficiência de vitamina D, deixando outros fatores de risco para HSA em segundo plano.

5.CONCLUSÃO

Conclui-se, a partir dos estudos identificados, que, fisiologicamente, é possível relacionar a deficiência de vitamina D à ocorrência de quadros hemorrágicos no espaço subaracnoideo. Dessa forma, os níveis séricos de vitamina D podem ser tomados como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cerebrovasculares, e assim pode-se desenvolver protocolos de avaliação dos pacientes, levando em consideração diversos fatores que possam influenciar a produção deste complexo vitamínico, e estabelecer tratamentos que possam

reduzir os impactos deste quadro, uma vez que a HSA costuma apresentar um prognóstico negativo de evolução rápida. Por fim, é importante ressaltar que há uma carência na literatura de estudos que envolvam especificamente os dois pontos aqui levantados, sendo assim importante fomentar o desenvolvimento pesquisas na área.

6. FONTES CONSULTADAS

[1] Rabelo NN, Paula MCG, Chaves PHS, Rabelo NN, Tallo FS. Hemorragia subaracnóidea. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência; Lopes AC, Tallo FS, Lopes RD, Vendrame LS, organizadores. PROURGEM Programa de Atualização em Medicina de Urgência e Emergência: Ciclo 15. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2022. p. 153–84. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 4). https://doi.org/10.5935/978-65-5848-653-4.C0002.

[2] Bogliolo,_patologia_9._ed.

[3]Devlin TM. Textbook of biochemistry : with clinical correlations. John Wiley & Sons; 2011. 1204 p.

[4] Franczyk A, Stolarz-Skrzypek K, Wesołowska A, Czarnecka D. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net Vitamin D and Vitamin D Receptor Activators in Treatment of Hypertension and Cardiovascular Disease. Vol. 14, Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets. 2014.

[5] Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. Vol. 12, Current Drug Targets. 2011.

[6] Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–15.

[7] De R, Santos S, Marques Vianna L. N o 1 jan-fev-mar. Vol. 44, Revista Brasileira de Neurologia. 2008.

[8] Fiani B, Barthelmass M, Siddiqi I, Kortz M, Pennington E, Pasko K. Vitamin D as a modifiable risk factor, predictor, and theoretical therapeutic agent for vasospasm in spontaneous subarachnoid hemorrhage. Vol. 122, Acta Neurologica Belgica. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 11–5.

[9] Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS, et al. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. International Journal of Stroke. 2016 Jan 1;11(1):93–102.

[10] Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, et al. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: A Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. BMC Med. 2019 Aug 30;17(1).

[11] Alvarado Reyes Y, Perez A, Rodriguez-Vega G. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Outcomes in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Case Control Study. World Neurosurg. 2017 Jan 1;97:501–4.

[12] Wei S, Yuan X, Fan F, Guo X bin, Guan S. The relationship between the level of vitamin D and ruptured intracranial aneurysms. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).

[13] Aaron Cuoco J, Luo X, Bhomia M, Xu Y, Guan S. Vitamin D level is associated with rupture of intracranial aneurysm in patients with subarachnoid hemorrhage.

[14] Singh K, Pandey S, Kumar P, Gupta LN, Mehto A, Prakesh R. Study of association of serum vitamin D and serum calcium with spontaneous aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a tertiary care centre. 2022;XXXVI(2):230–6. Available from: www.journals.lapub.co.uk/index.php/roneurosurgery

[15] Kashefiolasl S, Leisegang MS, Helfinger V, Schürmann C, Pflüger-Müller B, Randriamboavonjy V, et al. Vitamin D - A New Perspective in Treatment of Cerebral Vasospasm. Neurosurgery. 2021 Mar 1;88(3):674–85.

[16] Sharma A, Sharma J. Association of bone mineral density, Vitamin D, and serum calcium in intracranial aneurysm. Asian J Neurosurg. 2020 Sep;15(03):521–6.

[17] 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 Oct;170(8):1032–9.

[18] Guan J, Karsy M, Eli I, Bisson EF, McNally S, Taussky P, et al. Increased Incidence of Hypovitaminosis D among Patients Requiring Treatment for Cerebral Aneurysms. World Neurosurg. 2016;88:15–20.

[19] YAŞİN S, AY H. Investigation of the Relationship Between Endovascularly Treated Subarachnoid Hemorrhage Disease and Vitamin D Levels. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2022 Aug 28;378–81.

[20] Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020.