

RAKSA, Karolina, PAWLINA, Mateusz, ZIĘTARA, Karolina, OSKROBA, Aleksander, ORZECZOWSKA, Aleksandra, PAWEŁCZAK, Natalia, ZIELONKA, Bartłomiej, KOWALCZYK, Ilona, PAWŁOWSKI, Piotr & STAWIKOWSKI, Cezary. The immunomodulatory phenomenon of vitamin D in the pathogenesis of Multiple Sclerosis. Journal of Education, Health and Sport. 2023;14(1):32-42. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.14.01.004>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42919>
<https://zenodo.org/record/7733216>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 04.03.2023. Revised: 04.03.2023. Accepted: 14.03.2023. Published: 14.03.2023.

The immunomodulatory phenomenon of vitamin D in the pathogenesis of Multiple Sclerosis

Immunomodulacyjny fenomen witaminy D w patogenezie stwardnienia rozsianego

Karolina Raksa¹, Mateusz Pawlina², Karolina Ziętara³, Aleksander Oskroba⁴, Aleksandra Orzechowska⁵, Natalia Pawełczak⁶, Bartłomiej Zielonka⁷, Ilona Kowalczyk⁸, Piotr Pawłowski⁹, Cezary Stawikowski¹⁰

¹Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych

<https://orcid.org/0000-0001-5571-1035> | karolinaraksa@op.pl

²Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7354-4883> | mateuszpawlina14@gmail.com

³Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Psychologii

<https://orcid.org/0000-0002-6754-9263> | kar.zietara@gmail.com

⁴Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<https://orcid.org/0000-0003-0783-4895> | aleksander.jan.oskroba@gmail.com

⁵Studentka, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<https://orcid.org/0000-0002-6919-0928> | olaorzechowska14@gmail.com

⁶Studentka, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

<https://orcid.org/0000-0001-9933-258X> | n.pawelczak@student.uw.edu.pl

⁷Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342> | bvrtlomiej.zi@gmail.com

⁸Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP w Warszawie

<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068> | ilonaxkowalczyk@gmail.com

⁹Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Rozwoju Pielęgniarstwa

<https://orcid.org/0000-0002-1197-7218> | pawlowskipiotr56@gmail.com

¹⁰Wojskowy Szpital Kliniczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617> | cezary.stawikowski@gmail.com

Autor korespondencyjny: Karolina Raksa, karolinaraksa@op.pl

Abstract

People living in areas with limited access to sunlight, do not produce enough vitamin D and are more likely to suffer from Multiple Sclerosis. Near the equator, where there is high exposure to the sun, the disease is almost non-existent.

Aim of the study: The study aims to statistical data on the literature and presents the current state of Vitamin D deficiency as a risk factor in multiple sclerosis.

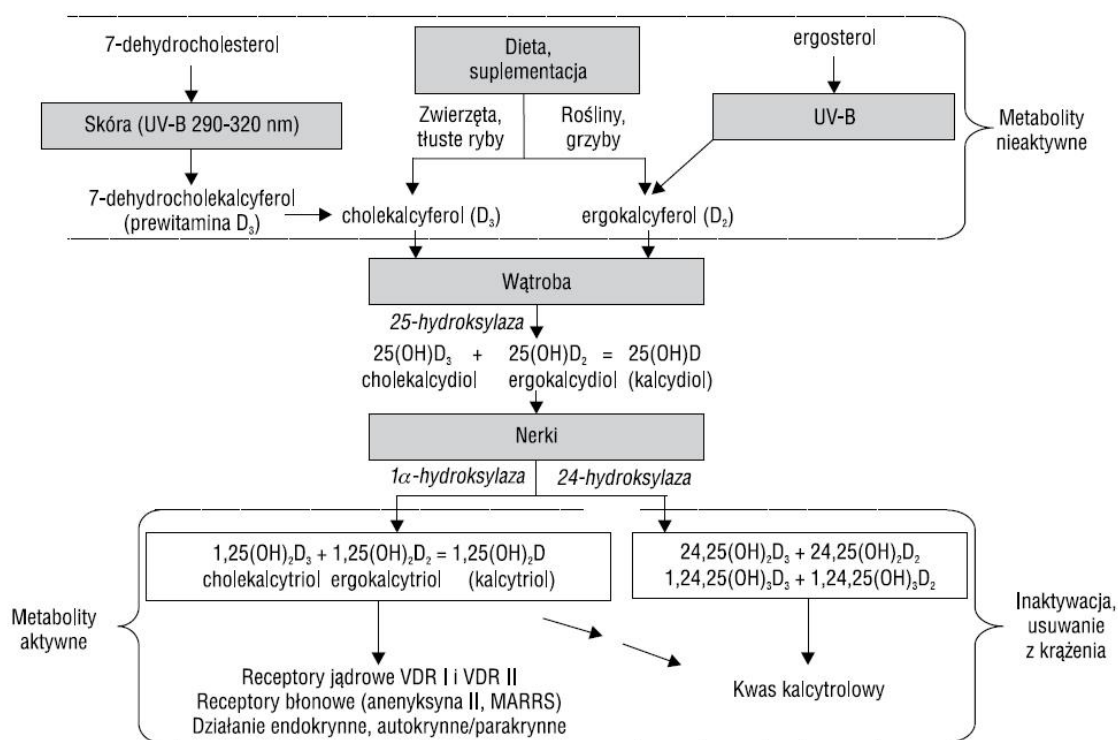
Material and method: The method of study is descriptive epidemiological analysis. Information that has been used is derived from statistical data provided by the WHO. In searching for them on the WHO, PubMed website, Google Scholar, and SCOPUS.

Results and conclusions: Vitamin D is a regulator of calcium and phosphorus levels and affects the development and proper functioning of the nervous system. Patients with Multiple sclerosis often have low serum vitamin D levels, which tend to decrease as the disease progresses. There are theories that a deficiency of this vitamin promotes autoimmune, inflammatory demyelination.

Key words: vitamin D, Multiple Sclerosis, nervous system

Wprowadzenie:

Witamina D jest ważnym regulatorem wapnia [14,28,29] a jej niedobór jest skorelowany z wieloma chorobami. Oprócz regulacji metabolizmu wapnia, fosforanu oraz odpowiedzi immunologicznej aktywna forma witaminy D może modulować funkcję mózgu podczas rozwoju i w wieku dorosłym [15,16,17]. Wzory poszczególnych form biologicznych oraz metabolizm witaminy D przedstawiono na Rycinie nr 1.



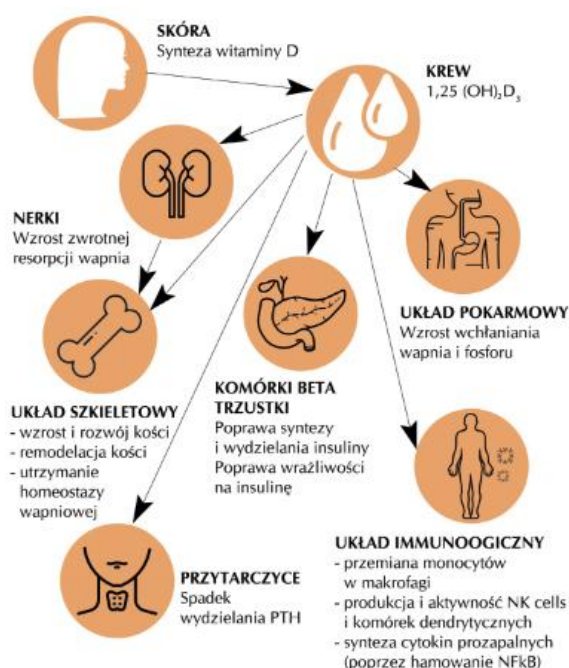
Rycina 1. Synteza i metabolizm witaminy D (źródło: <https://cambridge-diagnostics.pl/osteoporoza/>)

Szczególnie u dzieci, niedobór witaminy D może być głównym czynnikiem ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosismultiplex*, SM), będącego przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [18,30,31]. Choroba ta najczęściej diagnozowana jest u młodych dorosłych (20 – 30 rok życia) [1]. W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano, że osoby zamieszkujące tereny na północ lub

południe od 40. równoleżnika, są bardziej narażone na niedobór witaminy D a rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego jest tam największe. Ludność żyjąca między dwoma czterdziestymi równoleżnikami, na obszarach wysoko nasłonecznionych prezentuje najniższą zachorowalność na SM [2].

Światło słoneczne stanowi główne źródło witaminy D jednak jej pochodzenie z diety oraz suplementów diety, jest również znaczące, szczególnie w sezonie jesienno – zimowym i na wysokich szerokościach geograficznych. Ekspozycja na promienie słoneczne w okresie prenatalnym oraz w pierwszych miesiącach życia prawdopodobnie jest znacząca w etiologii SM. Zgodnie z tym faktem, powstała teoria, iż miesiąc narodzin jest również czynnikiem mającym wpływ na ryzyko wystąpienia choroby w przyszłości. [2]

Witamina ta i jej metabolity pełnią wiele istotnych dla homeostazy organizmu funkcji, najważniejsze z nich zamieszczono na Rycinie 2.



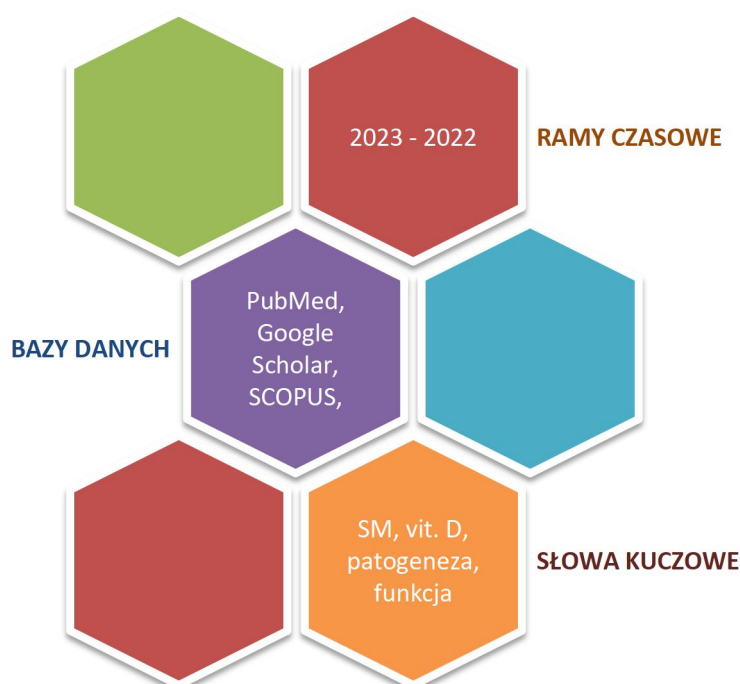
Rycina 2. Rola witaminy D w ustroju (źródło: <https://dilab.com.pl/aktualnosci/sloneczna-witamina-d/>)

Cel pracy

Celem pracy jest wskazanie roli witaminy D w patogenezie stwardnienia rozsianego.

Materiał i metoda

Pracę oparto o metodę retrospektywnej analizy opisowej epidemiologicznej, danych dotyczących roli witaminy D i jej stężenia w osoczu krwi na zdiagnozowanie SM w perspektywie globalnej. Bazy danych, zakres czasowy, słowa kluczowe opisano poniżej.



Schemat 1. *Aspekty metodologiczne wyszukiwani (źródło: opracowanie własne)*

Wyniki

Stwardnienie rozsiane jest zapalną, demielinizacyjną, autoimmunologiczną chorobą OUN. Jest najczęstszą nabytą chorobą neurologiczną dotyczącą młodych dorosłych w krajach rozwiniętych [19,32,33,34]. Dane kliniczno – epidemiologiczne pozwoliły wyodrębnić poszczególne postaci choroby. Zdecydowana większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym doświadcza początkowego przebiegu remisyjno – nawrotowego[3], charakteryzującego się epizodami pogorszenia neurologicznego, z następową pełną bądź częściową remisją. Po zmiennym okresie choroba może wejść we wtórną fazę postępującą charakteryzującą się stopniowym pogorszeniem niepełnosprawności [20,35,36,37]. Mniejszości pacjentów dotyczy postać pierwotnie postępująca, charakteryzująca się systematycznym postępem choroby, wraz z ciągłym nieodwracalnym wzrostem zaburzeń funkcjonalnych na przestrzeni lat [25]. Dokładny opis poszczególnych postaci SM opisano na rycinie nr 3.



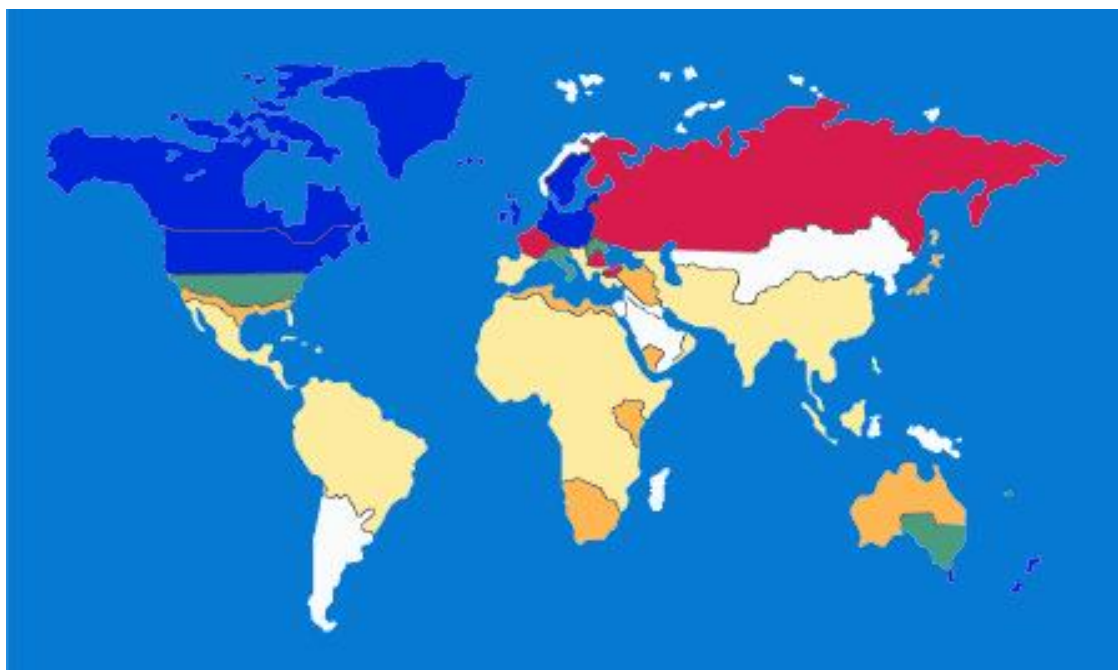
Rycina 3. Postacie stwardnienia rozsianego (źródło: <https://www.msonetoone.pl/fakty-o-sm/jak-sm-zmienia-sie-w-czasie/jak-przebiega-progresja-choroby-w-postaci-rzutowo-remisyjnej>)

Patogeneza stwardnienia rozsianego obejmuje złożoną zależność między genetycznymi i środowiskowymi czynnikami ryzyka. Jednakże czynniki środowiskowe mają największy wpływ, genetyka odpowiada tylko za niewielką część różnic w częstotliwości występowania choroby[9].

Według danych epidemiologicznych, witamina D wykazuje właściwości neuroprotektoryjne. Optymalny poziom witaminy D we wczesnym okresie życia jest istotny dla zminimalizowania ryzyka wystąpienia niektórych chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych w przyszłości. Bezpośrednie neuroprotektoryjne działanie tej witaminy wiąże się z regulacją czynników neurotroficznych oraz redukcją stresu oksydacyjnego. Odpowiedni poziom witaminy D reguluje w dół wewnątrzkomórkowe czynności związane ze stresem oksydacyjnym, podczas gdy suboptymalny powoduje zwiększone ryzyko uszkodzenia oksydacyjnego i apoptozy neuronów [1,38,39,40,60].

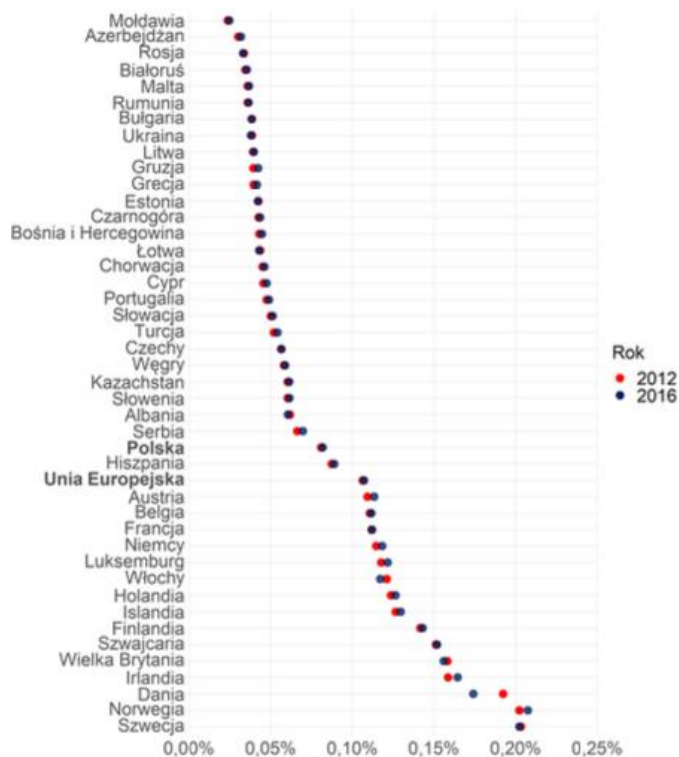
Metaanaliza, obejmująca 11 badań obserwacyjnych potwierdziła niższe poziomy 25 – OHD u pacjentów z SM w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (średnia różnica = – 14,52 nmol/l, 95% CI –23,83 do –5,22, p = 0,002). Badania kliniczne – kontrolne potwierdziły redukcję ryzyka na około 30 – 40% przy wzroście stężenia witaminy D w osoczu o 50 nmol/l. Niektóre obserwacje sugerują, iż w grupie adolescentów jej poziom ma kluczowe znaczenie dla prewencji zachowania na SM. Wyższy poziom ciężowej witaminy D wydaje się mieć ochronny wpływ na ryzyko SM u potomstwa. Związek między 25 – OHD a ryzykiem SM jest wyraźniejszy u osób młodych (< 20 lat)[6,10,59].

Dodatni gradient szerokości geograficznej w rozpowszechnieniu i zapadalności na stwardnienie rozsiane, przypisywany częściowo wpływowi witaminy D i ekspozycji na promienie słoneczne, ustala się we wczesnym okresie życia.[56,57,58] Istotnym aspektem są również migracje. Szerokość geograficzna jest powiązana z wieloma czynnikami fizycznymi, chemicznymi, biologicznymi i społecznymi, ale najsilniejsko korelowana jest z czasem trwania i intensywnością światła słonecznego [10,41]. Wzrost ryzyka SM jest największy, gdy migracja następuje w dzieciństwie[6,54,55]. Gdy do migracji dochodzi przed okresem dojrzewania ryzyko wystąpienia stwardnienia rozsianego wynosi tyle ile na obszarze docelowym, natomiast po okresie dojrzewania ryzyko jest równe, temu z którego obszaru się migruje. Podsumowanie danych dotyczących zależności zapadalności na SM, a lokalizacją geograficzną obrazuje rycina nr 3 oraz wykres 1. Dane epidemiologiczne dotyczące Polski przedstawiono na Rycinie nr 5 i 6.



Rycina 4. Zapadalność na SM w zależności od geograficznego położenia.
Legenda: Wysokie ryzyko Prawdopodobne wysokie ryzyko Niskie ryzyko
Prawdopodobne niskie ryzyko Ryzyko stopniowe Inne (źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/Stwardnienie_rozsiane)

Wykres 1.1: Odsetek osób chorych na stwardnienie rozsiane (G35 wg ICD-10) w wybranych krajach europejskich w latach 2012 i 2016



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

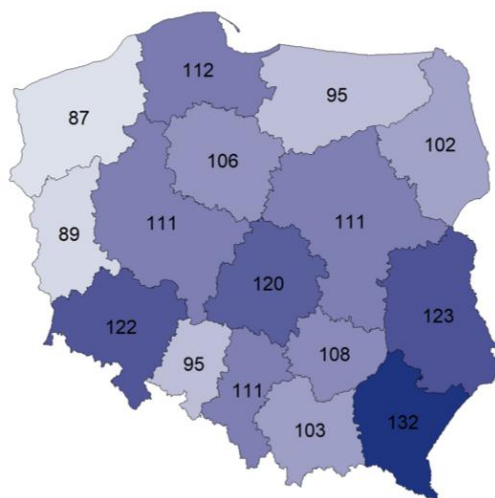
Wykres 1.

Źródło: <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>

Światło słoneczne jest najczęstszym źródłem witaminy D dla większości ludzi. Zależność szerokości geograficznej od częstości stwardnienia rozsianego jest odwrotna na obszarach z przewagą kultur stosujących dietę wzbogaconą w witaminę D.[51,52,53] W Norwegii średnie spożycie witaminy D w pożywieniu i suplementach jest równe obecnemu dziennemu zaleceniu spożycia witaminy D dla zdrowych osób wynoszącemu 300 j.m. co prawdopodobnie wyjaśnia, dlaczego nie ma dowodów na gradient szerokości geograficznej w ryzyku stwardnienia rozsianego i ukazuje domniemaną rolę wyższych poziomów witaminy D w zmniejszaniu ryzyka stwardnienia rozsianego [8]. Poza normalną dietą przyjmowanie witaminy D poprzez suplementy jest również związane ze zmniejszonym ryzykiem stwardnienia rozsianego.[42,43,44,45] Duże prospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na kobietach przyjmujących multiwitaminy (witamina D ≥ 400 IU/dzień) wykazało 40% redukcję ryzyka stwardnienia rozsianego. Nie można jednak wykluczyć ochronnej roli innych witamin wchodzących w skład multiwitamin [12].

Munger i in. przeprowadzili prospektywne badanie kliniczno-kontrolne na 257 personelu wojskowym USA z rozpoznaniem SM.Oszacowanie poziomu witaminy D w próbkach pobranych przed wystąpieniem początkowych objawów SM wykazało zmniejszone ryzyko SM wraz ze wzrostem poziomu 25(OH)D (OR dla wzrostu 25(OH)D o 50 nmol/l, 0,59; 95% CI, 0,36-0,97). Zaobserwowali również, że związek ten był silniejszy dla poziomu witaminy D mierzonego przed ukończeniem 20 roku życia [13,46,47,48].

Wykres 2.8: Współczynnik chorobowości stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na 100 tys. ludności w 2016 r. wg województwa zamieszkania pacjenta



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ oraz GUS

Źródło: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>

Wnioski

1. Istnieją mocne dowody potwierdzające rolę witaminy D w patogenezie i przebiegu stwardnienia rozsianego.
2. Niedobór witaminy D oraz szerokość geograficzną wyróżnia się jako ważne czynniki środowiskowe w stwardnieniu rozsianym (MS). [7,8]W rzeczywistości kilka badań

epidemiologicznych wykazało, że częstotliwość MS wzrasta wraz ze wzrostem szerokości geograficznej [25,26,27].

3. Liczne badania pokazują, że suplementacja witaminy D w umiarkowanych dawkach (2000 IU–4000 IU/dobę), poparta regularnymi pomiarami stężenia witaminy D u pacjentów z SM, jest bezpieczna i gwarantuje odpowiedni poziom witaminy D.[4]
4. Przed podjęciem decyzji o przyjmowaniu witaminy D należy oznaczyć jej poziom, ponieważ nie jest korzystne przekraczanie stężenia powyżej 80 ng/ml. Należy również oznaczyć poziom wapnia przed wdrożeniem leczenia oraz kontrolować go po 6 i 12 miesiącach[2,49,50].

References:

1. Gombash SE, Lee PW, Sawdai E, Lovett-Racke AE. Vitamin D as a Risk Factor for Multiple Sclerosis: Immunoregulatory or Neuroprotective? *Front Neurol.* 2022 May 16;13:796933. Doi: 10.3389/fneur.2022.796933. PMID: 35651353; PMCID: PMC9149265.
2. Witamina D a stwardnienie rozsiane – Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (ptsrkonskie.org.pl).
3. Vasileiou ES, Hu C, Bernstein CN, Lublin F, Wolinsky JS, Cutter GR, Sotirchos ES, Kowalec K, Salter A, Saidha S, Mowry EM, Calabresi PA, Marrie RA, Fitzgerald KC. Association of Vitamin D Polygenic Risk Scores and Disease Outcome in People With Multiple Sclerosis. *NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm.* 2022 Nov 23;10(1):e200062. Doi: 10.1212/NXI.0000000000200062. PMID: 36418179; PMCID: PMC9747144.
4. Galus W, Walawska-Hrycek A, Rzepka M, Krzystanek E. Vitamin D Supplementation Practices among Multiple Sclerosis Patients and Professionals. *J Clin Med.* 2022 Dec 8;11(24):7278. Doi: 10.3390/jcm11247278. PMID: 36555896; PMCID: PMC9787609.
5. https://pl.wikipedia.org/wiki/Stwardnienie_rozsiane.
6. Vandebergh M, Degryse N, Dubois B, Goris A. Environmental risk factors in multiple sclerosis: bridging Mendelian randomization and observational studies. *J Neurol.* 2022 Aug;269(8):4565–4574. Doi: 10.1007/s00415-022-11072-4. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35366084.
7. Elkama A, Orhan G, Karahalil B. Association of vitamin D receptor polymorphisms with vitamin D and calcium levels in Turkish multiple sclerosis patients. *Neurodegener Dis Manag.* 2022 Dec;12(6):323–331. doi: 10.2217/nmt-2022-0005. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35848285.
8. Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fadiora OE. Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept. *Cureus.* 2022 Jun 22;14(6):e26186. doi: 10.7759/cureus.26186. PMID: 35911285; PMCID: PMC9311493.
9. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ascherio A, Munger KL. *Ann Neurol.* 2007;61:288–299.
10. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ascherio A, Munger KL. *Ann Neurol.* 2007;61:504–513.
11. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis - observations from Norway. Kampman MT, Brustad M. *Neuroepidemiology.* 2008;30:140–146.
12. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. *Neurology.* 2004;62:60–65.
13. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. *JAMA.* 2006;296:2832–2838.
14. Zhang Y, Liu H, Zhang H, Han Z, Wang T, Wang L, Liu G. Causal association of genetically determined circulating vitamin D metabolites and calcium with multiple sclerosis in participants of European descent. *Eur J Clin Nutr.* 2023 Jan 12. doi: 10.1038/s41430-023-01260-4. Epub ahead of print. PMID: 36635366.
15. Bivona G, Scazzone C, Sasso BL, Giglio RV, Gambino CM, Agnello L, Ciaccio M. Multiple Sclerosis Pathogenesis: Possible Interplay between Vitamin D Status and Epstein Barr Virus Infection. *J IntegrNeurosci.* 2023 Jan 4;22(1):7. doi: 10.31083/j.jin2201007. PMID: 36722238.

16. Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL, et al. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: More than an association. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018; 80: e12991.
17. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018; 175: 108–118.
18. Scazzone C, Agnello L, Sasso BL, Ragonese P, Bivona G, Realmuto S, et al. Klotho and vitamin D in multiple sclerosis: an Italian study. *Archives of Medical Science*. 2019; 16: 842–847.
19. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):87. doi: 10.3390/ijms24010087. PMID: 36613531; PMCID: PMC9820561.
20. Brownlee W.J., Hardy T.A., Fazekas F., Miller D.H. Diagnosis of Multiple Sclerosis: Progress and Challenges. *Lancet*. 2017;389:1336–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
21. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A., Cutter G.R., Sørensen P.S., Thompson A.J., Wolinsky J.S., Balcer L.J., Banwell B., Barkhof F., et al. Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: The 2013 Revisions. *Neurology*. 2014;83:278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
22. Miller D.H., Leary S.M. Primary-Progressive Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:903–912. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70243-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
23. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):87. doi: 10.3390/ijms24010087. PMID: 36613531; PMCID: PMC9820561.
24. Ascherio A. Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Expert Rev. Neurother*. 2013;13:3–9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
25. Vukusic S., van Bockstael V., Gosselin S., Confavreux C. Regional Variations in the Prevalence of Multiple Sclerosis in French Farmers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78:707–709. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
26. Hammond S.R., Mcleod J.G., Millingen K.S., Stewart-wynne E.G., English D., Holland J.T., Mccall M.G. The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Three Australian Cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain*. 1988;111:1–25. doi: 10.1093/brain/111.1.1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
27. Miller D.H., Purdie G., Hammond S.R., McLeod J.G., Skegg D.C.G. Multiple Sclerosis in Australia and New Zealand: Are the Determinants Genetic or Environmental? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1990;53:903–905. doi: 10.1136/jnnp.53.10.903. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
28. Rabenberg M., Scheidt-Nave C., Busch M.A., Thamm M., Rieckmann N., Durazo-Arvizu R.A., Dowling K.G., Škrabáková Z., Cashman K.D., Sempos C.T., et al. Implications of Standardization of Serum 25-Hydroxyvitamin D Data for the Evaluation of Vitamin D Status in Germany, Including a Temporal Analysis. *BMC Public Health*. 2018;18:845. doi: 10.1186/s12889-018-5769-y. - DOI - PMC – PubMed
29. Pilz S., März W., Cashman K.D., Kiely M.E., Whiting S.J., Holick M.F., Grant W.B., Pludowski P., Hilgsmann M., Trummer C., et al. Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front. Endocrinol*. 2018;9:373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373. - DOI - PMC – PubMed
30. Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W., Kemper A.R., Krist A.H., et al. Vitamin D, Calcium, OR Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults Us Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319:1592–1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185. - DOI – PubMed
31. Jääskeläinen T., Itkonen S.T., Lundqvist A., Erkkola M., Koskela T., Lakkala K., Dowling K.G., Hull G.L.J., Kröger H., Karppinen J., et al. The Positive Impact of General Vitamin D Food Fortification Policy on Vitamin D Status in a Representative Adult Finnish Population: Evidence from an 11-y Follow-up Based on Standardized 25-HydroxyVitamin D Data. *Am. J. Clin. Nutr*. 2017;105:1512–1520. doi: 10.3945/ajcn.116.151415. - DOI – PubMed

32. Wilson L.R., Tripkovic L., Hart K.H., Lanham-New S.A. Vitamin D Deficiency as a Public Health Issue: Using Vitamin D2 or Vitamin D3 in Future Fortification Strategies. *Proc. Nutr. Soc.* 2017;76:392–399. doi: 10.1017/S0029665117000349. - DOI – PubMed
33. Sales N.M.R., Pelegrini P.B., Goersch M.C. Nutrigenomics: Definitions and Advances of This New Science. *J. Nutr. Metab.* 2014;2014:202759. doi: 10.1155/2014/202759. - DOI - PMC – PubMed
34. Pike J.W. Genome-wide Principles of Gene Regulation by the Vitamin D Receptor and Its Activating Ligand. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011;347:3–10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.012. - DOI - PMC – PubMed
35. Carlberg C., Molnár F. Vitamin D Receptor Signaling and Its Therapeutic Implications: Genome-Wide and Structural View. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015;93:311–318. doi: 10.1139/cjpp-2014-0383. - DOI - PubMed
36. Nandi S., Blais A., Ioshikhes I. Identification of cis-regulatory modules in promoters of human genes exploiting mutual positioning of transcription factors. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:8822–8841. doi: 10.1093/nar/gkt578. - DOI - PMC - PubMed
37. Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2017;46:815–843. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001. - DOI - PMC – PubMed
38. Wei Z., Yoshihara E., He N., Hah N., Fan W., Pinto A.F.M., Huddy T., Wang Y., Ross B., Estepa G., et al. Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect β Cells. *Cell.* 2018;173:1135–1149. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.013. - DOI - PMC - PubMed
39. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients.* 2013;5:2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502. - DOI - PMC - PubMed
40. von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Ødum N., Geisler C. Vitamin D Controls T Cell Antigen Receptor Signaling and Activation of Human T Cells. *Nat. Immunol.* 2010;11:344–349. doi: 10.1038/ni.1851. - DOI – PubMed
41. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. . Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* (2020) 26:1816–21. 10.1177/1352458520970841 - DOI - PMC – PubMed
42. Bhatia S., Rawal R., Sharma P., Singh T., Singh M., Singh V. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development. *Curr. Neuropharmacol.* 2021;20:675–692. doi: 10.2174/18756190MTE1dNjU60. - DOI - PubMed
43. Halliday G., Robinson S.R., Shepherd C., Kril J. Alzheimer's Disease and Inflammation: A Review of Cellular and Therapeutic Mechanisms. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000;27:1–8. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03200.x. - DOI – PubMed
44. Etgen T., Sander D., Bickel H., Sander K., Förstl H. Vitamin D Deficiency, Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2012;33:297–305. doi: 10.1159/000339702. - DOI - PubMed
45. Knekt P., Sääksjärvi K., Järvinen R., Marniemi J., Männistö S., Kanerva N., Heliövaara M. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Dementia. *Epidemiology.* 2014;25:799–804. doi: 10.1097/EDE.0000000000000175. - DOI – PubMed
46. Jia J., Hu J., Huo X., Miao R., Zhang Y., Ma F. Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Function and Blood A β -Related Biomarkers in Older Adults with Alzheimer's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90:1347–1352. doi: 10.1136/jnnp-2018-320199. - DOI - PubMed
47. Yang T., Wang H., Xiong Y., Chen C., Duan K., Jia J., Ma F. Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *J. Alzheimers Dis.* 2020;78:1509–1518. doi: 10.3233/JAD-200926. - DOI - PubMed
48. Lai R.H., Hsu C.C., Yu B.H., Lo Y.R., Hsu Y.Y., Chen M.H., Juang J.L. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: Animal model and human cohort studies. *Aging Cell.* 2022;21:e13670. doi: 10.1111/accel.13670. - DOI - PMC – PubMed
49. Luthra N.S., Kim S., Zhang Y., Christine C.W. Characterization of Vitamin D Supplementation and Clinical Outcomes in a Large Cohort of Early Parkinson's Disease. *J. Clin. Mov. Disord.* 2018;5:7. doi: 10.1186/s40734-018-0074-6. - DOI - PMC - PubMed

50. Masrori P., van Damme P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Clinical Review. *Eur. J. Neurol.* 2020;27:1918–1929. doi: 10.1111/ene.14393. - DOI - PMC - PubMed
- Hardiman O., Al-Chalabi A., Chio A., Corr E.M., Logroscino G., Robberecht W., Shaw P.J., Simmons Z., van den Berg L.H. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71. - DOI - PubMed
52. Lanznaster D., Bejan-Angoulvant T., Gandía J., Blasco H., Corcia P. Is There a Role for Vitamin D in Amyotrophic Lateral Sclerosis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2020;11:697. doi: 10.3389/fneur.2020.00697. - DOI - PMC – PubMed
53. Smolders J., Menheere P., Kessels A., Damoiseaux J., Hupperts R. Association of Vitamin D Metabolite Levels with Relapse Rate and Disability in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler.* 2008;14:1220–1224. doi: 10.1177/1352458508094399. - DOI - PubMed
54. Zhang Y., Liu G., Han X., Dong H., Geng J. The Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels with Multiple Sclerosis Severity and Progression in a Case-Control Study from China. *J. Neuroimmunol.* 2016;297:127–131. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.05.022. - DOI - PubMed
55. Mandia D., Ferraro O.E., Nosari G., Montomoli C., Zardini E., Bergamaschi R. Environmental Factors and Multiple Sclerosis Severity: A Descriptive Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014;11:6417–6432. doi: 10.3390/ijerph110606417. - DOI - PMC - PubMed
56. Ascherio A., Munger K.L., White R., Köchert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung H.P., Miller D.H., Montalbán X., et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol.* 2014;71:306–314. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. - DOI - PMC – PubMed
57. Harroud A., Manousaki D., Butler-Laporte G., Mitchell R.E., Davey Smith G., Richards J.B., Baranzini S.E. The relative contributions of obesity, vitamin D, leptin, and adiponectin to multiple sclerosis risk: A Mendelian randomization mediation analysis. *Mult. Scler.* 2021;27:1994–2000. doi: 10.1177/1352458521995484. - DOI - PubMed
58. Vandebergh M., Dubois B., Goris A. Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9:e1165. doi: 10.1212/NXI.0000000000001165. - DOI - PMC – PubMed
59. O’Connell K., Sulaimani J., Basdeo S.A., Kinsella K., Jordan S., Kenny O., Kelly S.B., Murphy D., Heffernan E., Killeen R.P., et al. Effects of Vitamin D3 in Clinically Isolated Syndrome and Healthy Control Participants: A Double-Blind Randomised Controlled Trial. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2017;3:2055217317727296. doi: 10.1177/2055217317727296. - DOI - PMC - PubMed
60. Hupperts R., Smolders J., Vieth R., Holmøy T., Marhardt K., Schlupe M., Killestein J., Barkhof F., Beelke M., Grimaldi L.M.E. Randomized Trial of Daily High-Dose Vitamin D3 in Patients with RRMS Receiving Subcutaneous Interferon β -1a. *Neurology.* 2019;93:e1906. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445. - DOI - PMC - PubMed