

Rola witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

The role of vitamin D in disorders of the central nervous system

Jan K. Nowak

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 2: 85–96

Adres do korespondencji:

lek. med. Jan K. Nowak
Katedra Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: jan.k.nowak@gmail.com

Streszczenie

Witaminą D nazywa się grupę steroidów rozpuszczalnych w tłuszczach, z których największą aktywnością biologiczną cechuje się kalcytriol. Badania przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu wskazały na istotną rolę witaminy D w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W niniejszej pracy omówiono dowody na związek witaminy D ze stwardnieniem rozsianym, chorobą Parkinsona, otępieniem, udarem mózgu, padaczką, autyzmem, schizofrenią i depresją. W większości przeprowadzonych do tej pory badań poszukiwano zależności między stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi lub podażą witaminy D a częstością występowania lub przebiegiem chorób. W pracy zawarto wnioski z badań klinicznych nad skutecznością suplementacji witaminą D w stwardnieniu rozsianym. Przedstawiono argumenty wskazujące na znaczenie niedoboru witaminy D w okresie płodowym w patogenezie schizofrenii i autyzmu. Zaprezentowano wyniki eksperymentów na modelach zwierzęcych i badań molekularnych wyjaśniających rolę witaminy D w wymienionych schorzeniach. Badania te pozwoliły stwierdzić, że kalcytriol jest neurosteroidem mającym wpływ na rozwój OUN i na regulację aktywności układu odpornościowego. Przedstawiono również aktualne dane dotyczące suplementacji witaminą D. Wskazały one na potrzebę stosowania wyższych dawek w celu uzyskania lepszej skuteczności działania oraz na bezpieczeństwo suplementacji kalcytriolem w dawkach do 10 000 IU dziennie. Bezpieczeństwo, pozytywny odbiór suplementacji diety witaminami przez pacjentów i niski koszt kalcytriolu dają nadzieję na zmniejszenie obciążenia społeczeństw chorobami OUN.

Słowa kluczowe: witamina D, stwardnienie rozsiane, schizofrenia, autyzm.

Wstęp

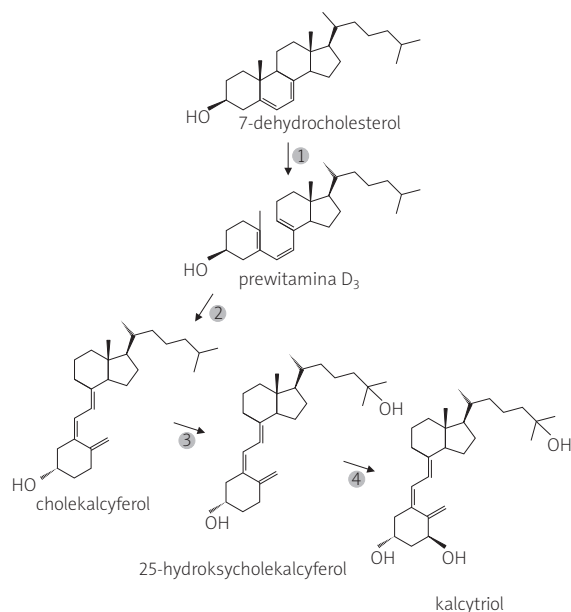
Witamina D to grupa rozpuszczalnych w tłuszczach steroidów, w której skład wchodzi m.in.

Abstract

Vitamin D is a group of fat-soluble secosteroids, of which calcitriol is the most biologically active component. Research conducted in the last decade has indicated a role for vitamin D in pathogenesis of disorders of the central nervous system. The evidence for the role of vitamin D in multiple sclerosis, Parkinson's disease, dementia, stroke, epilepsy, autism, schizophrenia and depression is discussed. This evidence is mainly based on studies that searched for an association between vitamin D blood levels or vitamin D intake and the incidence or the course of disease. Conclusions from clinical research on the value of vitamin D supplementation support the hypothesis of vitamin D involvement in multiple sclerosis. Data indicating a role of prenatal vitamin D deficiency in pathogenesis of schizophrenia and autism are referred to. The results obtained in animal models of vitamin D deficiency and molecular research on effects of vitamin D in pathogenesis of the aforementioned diseases are presented. They show that calcitriol is a neurosteroid that influences central nervous system development and regulates the activity of the immune system. Up-to-date information on vitamin D supplementation is included. The need for use of higher doses of calcitriol and the safety of doses of calcitriol up to 10 000 IU daily are highlighted.

Key words: vitamin D, multiple sclerosis, schizophrenia, autism.

cholekalcyferol, nazywany również witaminą D₃. Prowitaminą cholekalcyferolu jest 7-dehydrocholesterol, który pod wpływem promieniowania ultrafioletowego fotoizomeryzuje w skórze do



Ryc. 1. Biosynteza i metabolizm witaminy D. Przekształcenie 7-dehydrocholesterolu w prewitaminę D₃ zachodzi w naskórku pod wpływem promieniowania ultrafioletowego (1). Prewitamina D₃ ulega następnie izomeryzacji do cholekalcyferolu (2), który w wątrobie jest hydroksylowany do 25-hydroksycholekalcyferolu (3). Dalsza hydroksylacja, która zachodzi między innymi w ośrodkowym układzie nerwowym, prowadzi do powstania kalcytriolu (4)

prewitaminy D. Powstanie cholekalcyferolu z prewitaminy D zachodzi samoistnie pod wpływem energii termicznej. Hydroksylacja cholekalcyferolu na pozycji 25 ma miejsce w wątrobie, natomiast na pozycji 1 – w nerkach, mózgu i innych narządach (Eyles i wsp. 2005). Końcowy produkt hydroksylacji stanowi 1,25-dihydroksycholekalcyferol (kalcytriol), będący najbardziej aktywną biologicznie postacią witaminy D w organizmie człowieka (Prosser i Jones 2004). Etapy biosyntezy i metabolizmu witaminy D przedstawiono na ryc. 1.

Receptor dla witaminy D (*vitamin D receptor* – VDR), który jest czynnikiem transkrypcyjnym, stanowi pierwszy element klasycznej drogi działania witaminy D w komórce. Jego aktywacja prowadzi do heterodimeryzacji z receptorem retinoidowym X i do ekspresji produktów genowych (Moore i wsp. 2006). Szybka droga działania witaminy D w komórce jest zależna od błonowego receptora steroidowego MARRS (*membrane-associated, rapid response steroid binding*) (Khanal i Nemere 2007; Levin 2008). Witamina D wywiera wpływ na funkcje ponad 500 genów (Kalueff i wsp. 2006; Ascherio i wsp. 2010).

Witamina D wykazuje aktywność biologiczną wobec układów: kostnego, krążenia, roz-

rodczego, mięśniowego, a także nerwowego. Odgrywa ona rolę w mechanizmie homeostazy wapniowej, sprzyjając absorpcji wapnia z jelit i resorpcji wapnia z kości. Wielokierunkowe działanie witaminy D na układ odpornościowy wciąż pozostaje tematem badań. Zostało ono omówione w części dotyczącej roli witaminy D w stwardnieniu rozsianym.

Witamina D pochodzi głównie z syntezy zachodzącej w skórze. Jej źródłem są również ryby, grzyby i suplementy diety (Holick 2007). Dominujące w społeczeństwach zachodnich nawyki żywieniowe sprawiają, że spożycie pokarmów zawierających witaminę D jest zbyt małe, żeby rekompensować zmniejszoną produkcję witaminy D przy niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne.

Niedobór witaminy D można zdefiniować jako stan, w którym stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu jest mniejsze niż 75 nmol/l, co odpowiada wartościom poniżej 30 g/ml (Heaney 2004). Szacuje się, że w skali globalnej niedobór witaminy D występuje u miliarda osób (Holick 2007). Na jej niedobór narażone są szczególnie populacje krajów położonych na wyższych szerokościach geograficznych, w tym Polski. Najważniejsze dane dotyczące roli niedoboru witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zestawiono w tabeli 1.

W ostatnich latach ukazały się prace łączące zmniejszone stężenia witaminy D we krwi z: nowotworzeniem, chorobami autoimmunologicznymi, chorobami układu krążenia, pogorszoną odpowiedzią na prątek gruźlicy i wirus zapalenia wątroby typu C, insulinoopornością, a także upadkami u osób starszych (Annweiler i wsp. 2011; Haussler i wsp. 2011). W niniejszej pracy przeglądowej przedstawione zostały wyniki badań dotyczących zależności między witaminą D a chorobami OUN.

Stwardnienie rozsiane

Hipotezę łączącą niedobór witaminy D ze stwardnieniem rozsianym (łac. *sclerosis multiplex* – SM) sformułował w 1974 r. Paul Goldberg (1974). Miała ona tłumaczyć zależności między występowaniem SM a czynnikami środowiskowymi.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istnienie zależności między występowaniem SM a spożyciem witaminy D i stężeniem witaminy D we krwi. Na podstawie danych pochodzących z bazy *Nurses' Health Study II* można stwierdzić, że ryzyko względne zachorowania na SM u kobiet przyjmujących co najmniej 400 IU

Tabela 1. Najważniejsze dane dotyczące roli niedoboru witaminy D w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

Choroba	Czynniki powiązane z wyższym ryzykiem wystąpienia choroby	Skutki niedoboru	Skutki suplementacji
stwardnienie rozsiane	nieprzyjmowanie suplementacji 400 IU dziennie u kobiet (Munger i wsp. 2004) praca w warunkach mniejszej ekspozycji na światło słoneczne (Simpson i wsp. 2010) mniejsze stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu u matki (Mirzaei i wsp. 2011)	większa aktywność proliferacyjna limfocytów (Burton i wsp. 2010) oraz ich nieprawidłowa czynność (Kimball i wsp. 2011) mniejsze stężenie transformującego czynnika wzrostu 1 i interleukiny 10 we krwi (Mahon i wsp. 2003; Mosayebi i wsp. 2011)	spadek częstości zaostrzeń (Goldberg i wsp. 1986; Wingerchuk i wsp. 2005) mniejszy wzrost objętości zmian w obrazach T1 i T2 rezonansu magnetycznego (Soilu-Hänninen i wsp. 2012)
choroba Parkinsona	mniejsze stężenie witaminy D u zdrowych osób, u których później wystąpiła choroba Parkinsona (Knekt i wsp. 2010)	nieznane; można podejrzewać rolę receptora witaminy D (Kim i wsp. 2005; Suzuki i wsp. 2012)	nieznane
otępienie	niska podaż witaminy D w diecie (Annweiler i wsp. 2010) zmniejszone stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi (Dickens i wsp. 2011; Annweiler i wsp. 2012)	nieznane	brak badań klinicznych
udar mózgu	niedobór 25-hydroksycholekalcyferolu lub kalcytriolu (Marniemi i wsp. 2005; Pilz i wsp. 2008; Sun i wsp. 2012) niedobór witaminy D u osób rasy białej (Michos i wsp. 2012)	gorsza ochrona przed skutkami toksyczności glutaminianu (Kajta i wsp. 2009)	brak badań klinicznych
padaczka	brak danych	obniżenie progu drgawkowego (Kalueff i wsp. 2005); mechanizm pozostaje nieznanym	spadek częstości napadów padaczkowych (Christiansen i wsp. 1974; Holló i wsp. 2012)
autyzm	częstsze występowanie autyzmu u dzieci matek, u których stwierdzano niedobór witaminy D w trakcie ciąży (Cannell 2008) mniejsze stężenie witaminy D we krwi (Meguid i wsp. 2010)	podobny charakter zaburzeń funkcji układu odpornościowego w hipowitaminozie D i w autyzmie (Cantorna i wsp. 2004)	poprawa kliniczna (Humble i wsp. 2010)
schizofrenia	mniejsze stężenie witaminy D stwierdzone przy urodzeniu (McGrath i wsp. 2004, 2010)	trwały wpływ niedoboru witaminy D w okresie rozwojowym na strukturę mózgu u zwierząt (Féron i wsp. 2005)	brak danych

witaminy D dziennie wyniosło 0,59 ($p = 0,006$) (Munger i wsp. 2004). W badaniu, które objęło 148 pacjentów z SM i 296 osób w grupie kontrolnej, wykazano istnienie odwrotnej zależności między ryzykiem wystąpienia SM a stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu zmierzonym u osób rasy białej w wieku poniżej 20 lat ($p = 0,02$) (Munger i wsp. 2006).

W kontekście znaczenia witaminy D w etiopatogenezie SM przywoływane są wyniki badań dotyczących zależności między ekspozycją na światło słoneczne a ryzykiem wystąpienia SM. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym z udziałem 79 par bliźniąt jednojajowych róż-

niących się pod względem statusu SM (osoba zdrowa, osoba z SM), zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia SM w związku ze zmniejszoną ekspozycją na słońce w dzieciństwie. Iloraz ryzyka zachorowania na SM dla osób, które opalały się w dzieciństwie, wyniósł 0,40 (Islam i wsp. 2007). Analiza 839 przypadków zgonów z powodu SM pod kątem ekspozycji na światło słoneczne w środowisku pracy wykazała, że ryzyko względne zachorowania na SM u osób pracujących w warunkach dużej ekspozycji na światło słoneczne wynosiło 0,48 (Simpson i wsp. 2010). Zaobserwowano także zmniejszenie się ryzyka rozwoju SM u osób migrujących z krajów poło-

zonych na wyższych szerokościach geograficznych w rejonie o większym nasłonecznieniu (Gale i Martyn 1995). Interpretacja tych wyników powinna być ostrożna, ponieważ promieniowanie ultrafioletowe wywiera działanie immunomodulujące również w mechanizmach niezależnych od witaminy D (Lucas i Ponsonby 2006).

Stwierdzono, że osoby urodzone w maju są narażone na większe ryzyko wystąpienia SM (Willer i wsp. 2005). Mirzaei i wsp. podjęli próbę wytłumaczenia tego zjawiska małymi stężeniami witaminy D u matki w późnej ciąży, wynikającymi z mniejszego nasłonecznienia w zimie i wczesnej wiosnie. Aby zweryfikować swoją hipotezę, przeprowadzili badanie, w którym wykazali, że większe stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi matki wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia SM u dziecka. Ryzyko względne w porównaniu najwyższego kwintyla stężenia witaminy D z najniższym wyniosło 0,59 ($p = 0,002$) (Mirzaei i wsp. 2011).

Dane z badań dotyczących suplementacji witaminą D również potwierdzają rolę witaminy D w SM. W jednej z pierwszych prac dotyczących tego zagadnienia stwierdzono, że w okresie obserwacyjnym liczba zaostrzeń SM u osób przyjmujących suplementację witaminą D była o połowę niższa, niż można było przewidywać na podstawie wcześniejszego przebiegu choroby (Goldberg i wsp. 1986). W trwającym rok badaniu, przeprowadzonym z udziałem 15 pacjentów z SM, suplementacja witaminą D była związana ze spadkiem częstości zaostrzeń SM o 27% względem stanu wyjściowego (Wingerchuk i wsp. 2005). Kimball i wsp. w grupie 12 pacjentów stwierdzili zależność między suplementacją witaminą D w dawkach 28 000–280 000 IU tygodniowo przez 28 tygodni a spadkiem średniej liczby zmian wzmacniających kontrast w obrazach rezonansu magnetycznego (z 1,75 do 0,83, $p = 0,03$) (Kimball i wsp. 2007).

W 2012 r. opublikowano wyniki trwającego 12 miesięcy badania z randomizacją, kontrolowanego placebo, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym badano skuteczność witaminy D jako terapii uzupełniającej leczenie interferonem β -1b u 66 pacjentów z SM. W grupie badanej stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu większe niż 85 nmol/l uzyskało 84% pacjentów w porównaniu z 3% w grupie kontrolnej. Mediana wzrostu obciążenia zmianami związanymi z chorobą na obrazach T2 rezonansu magnetycznego wyniosła 83 mm³ w grupie otrzymującej witaminę D i 287 mm³ w grupie kontrolnej. Osoby przyjmujące suplementację witaminą D miały również mniej

nowych zmian w obrazach T1 ($p = 0,004$) (Soilu-Hänninen i wsp. 2012).

Suplementacja witaminą D ma także wpływ na wykładniki stanu układu odpornościowego. Wykazano zależność między przyjmowaniem suplementu witaminy D przez 6 miesięcy a zwiększeniem stężenia transformującego czynnika wzrostu β 1 (*transforming growth factor- β – TGF- β 1*) we krwi (Mahon i wsp. 2003). U pacjentów przyjmujących 40 000 IU lub 10 000 IU witaminy D dziennie wykazano zmniejszenie aktywności proliferacyjnej limfocytów T (Burton i wsp. 2010). Jedno z nowszych doniesień opisuje zniesienie nieprawidłowej, związanej z SM czynności limfocytów T *in vivo* przy stężeniach 25-hydroksycholekalcyferolu większych niż 100 nmol/l (40 ng/ml) (Kimball i wsp. 2011). W innym badaniu suplementacja witaminą D w dawce 20 000 IU u 15 pacjentów z SM przez 12 tygodni była związana ze wzrostem ułamka limfocytów T CD4+ IL-10+ ($p = 0,021$) (Smolders i wsp. 2010). Eksperyment, w którym 62 chorym z SM przez 6 miesięcy podawano domięśniowo 300 000 IU witaminy D lub placebo, wykazał istotny wzrost stężenia interleukiny (IL)-10 i TGF- β w grupie badanej względem grupy kontrolnej (Mosayebi i wsp. 2011). W 2011 r. ukazała się praca dotycząca potencjału terapeutycznego witaminy D w SM (Munger i Ascherio 2011). Obecnie trwają dwa badania kliniczne oceniające przydatność suplementacji witaminą D w SM. W obu z nich witamina D dodawana jest do interferonu β (identyfikatory clinicaltrials.gov NCT01005095 i NCT01285401).

Badania na mysim modelu SM, eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE*), wykazały, że witamina D w postaci kalcytriolu może skutecznie zapobiegać wystąpieniu EAE (Lemire i Archer 1991; Hayes i wsp. 1997). To działanie witaminy D jest zależne od aktywności szlaku przekazywania sygnału związanego z IL-10 (Spach i wsp. 2006).

Związek witaminy D z SM na poziomie molekularnym starali się również zidentyfikować Ramagopalan i wsp., którzy odkryli, że ekspresja związanego z występowaniem SM allelu kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex – MHC*) klasy II HLA-DRB1*1501 jest regulowana przez witaminę D (Ramagopalan i wsp. 2009). Próba identyfikacji elementów genomu wiązanych przez VDR wskazała liczne miejsca wiązania VDR, w tym gen *IRF8* (*interferon regulatory factor 8*) odgrywający

rolę w SM (Ramagopalan i wsp. 2010). Rok później badanie asocjacyjne całego genomu (*genome-wide association study* – GWAS) mające na celu wskazać geny wywierające wpływ na odporność komórkową w SM wykazało znaczenie m.in. genów *CYP27B1* i *CYP24A1*, których produkty białkowe metabolizują witaminę D (Sawcer i wsp. 2011).

Choroba Parkinsona

Hipoteza zakładająca wpływ przewlekłego niedoboru witaminy D na patogenezę choroby Parkinsona (*Parkinson's disease* – PD) została sformułowana w 2007 r. (Newmark i Newmark 2007). Badanie porównawcze przeprowadzone przez Evatt i wsp. pozwoliło stwierdzić, że u osób z PD częstość występowania niedoboru witaminy D była istotnie wyższa niż w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera i w grupie kontrolnej zdrowych osób dobranych pod względem płci, wieku, rasy i lokalizacji geograficznej (55% *vs* odpowiednio 41% i 36%; $p = 0,02$) (Evatt i wsp. 2008).

W ostatnio przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono zmniejszonych stężeń witaminy D we krwi osób z PD trwającą krócej niż 6 lat (Miyake i wsp. 2011). Inne badanie obserwacyjne dotyczące stężeń witaminy D we wczesnej PD miało na celu wykluczenie wpływu obniżonej aktywności ruchowej osób z PD na dokonywane pomiary. Początkowo zmniejszone stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu stwierdzono u 69,4% ze 157 pacjentów. Odsetek ten spadł w okresie kontrolnym (Evatt i wsp. 2011). Knekt i wsp. zbadali stężenie witaminy D we krwi 50 pacjentów z PD należących do kohorty liczącej 3173 osób początkowo wolnych od PD. Obserwacja trwała 29 lat. Względne ryzyko wystąpienia PD u osób z kwartyła największego stężenia witaminy D we krwi względem kwartyła najmniejszego stężenia było równe 0,33. Autorzy analizy zwrócili uwagę, że konstrukcja badania nie pozwalała na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (Knekt i wsp. 2010).

Opierając się na danych dotyczących 137 pacjentów z PD, Suzuki i wsp. powiązali stopień zaawansowania PD ze stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu we krwi ($p = 0,02$). Zastanawiające jest, że podobnej zależności nie stwierdzono dla stężenia kalcytriolu we krwi (Suzuki i wsp. 2012). Z PD powiązano także geny, z którymi oddziałuje VDR. Należą do nich m.in. *BST1*, *SFXN2* i *LRRK2* (DeLuca i wsp. 2011).

Po raz pierwszy zależność między polimorfizmem (*BsmI*) genu receptora witaminy D a występowaniem PD stwierdzono w 2005 r.

w grupie koreańskich pacjentów. U chorych z PD częściej opisywano nadekspresję allele *b* i homozygotę *bb* ($p = 0,43$) (Kim i wsp. 2005). We wspomnianym powyżej badaniu Suzuki i wsp. powiązano występowanie genotypu *FokI*CC receptora witaminy D z łagodniejszym przebiegiem choroby (Suzuki i wsp. 2012). Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu końca 5' genu VDR miały związek z ryzykiem rozwoju PD ($p = 0,0008$) i wiekiem na jej początku. Odkrycie to potwierdziło rolę VDR w etiopatogenezie PD (Butler i wsp. 2011).

Godna uwagi jest również obserwacja poczyniona przez Sato i wsp., którzy odnotowali związek stężeń witaminy D we krwi z częstością występowania złamań kręgow u pacjentów z PD. Według autorów charakterystyczna dla PD pochyłona do przodu sylwetka jest związana ze złamaniami kręgow wynikającymi z niedoboru witaminy D (Sato i wsp. 2011).

Otępienie i pogorszenie funkcji poznawczych

Istotnych informacji dotyczących zależności między spożyciem witaminy D a sprawnością funkcji poznawczych u kobiet dostarczyło badanie przeprowadzone przez Annweilera i wsp. Wzięło w nim udział 5596 kobiet w średnim wieku 80,5 roku. Osoby przyjmujące mniej niż 35 μg witaminy D tygodniowo istotnie częściej uzyskiwały w kwestionariuszu SPMSQ (*Short Portable Mental State Questionnaire*) wynik niższy niż 8 ($p = 0,002$), a średnia wyników była niższa niż w grupie kobiet z prawidłową podażą witaminy D ($p < 0,001$). Zbyt niskie spożycie witaminy D zostało w tym badaniu powiązane z pogorszeniem funkcji poznawczych (iloraz ryzyka wynosił 1,42, $p = 0,024$) (Annweiler i wsp. 2010).

W prospektywnym badaniu, którego celem było określenie zależności pomiędzy stężeniem witaminy D we krwi a późniejszą sprawnością funkcji poznawczych, wykazano, że u starszych osób ze stężeniem 25-hydroksycholekalcyferolu poniżej 25 nmol/l ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych było o 60% większe niż w grupie osób, u których stężenie witaminy D wynosiło powyżej 75 nmol/l. W innym badaniu o podobnej konstrukcji iloraz szans pogorszenia funkcji poznawczych u starszych mężczyzn z najniższego kwartyła stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu względem najwyższego kwartyła wynosił 1,4 (Dickens i wsp. 2011).

Dwa przeprowadzone wcześniej badania również wskazały na związek między niedoborem wita-

miny D a pogorszeniem funkcji poznawczych. W jednym z nich tę zależność stwierdzono u 30 Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, a w drugim u 40 pacjentów z chorobą Alzheimera i 40 zdrowych osób z grupy kontrolnej (Wilkins i wsp. 2006, 2009). Zebrane dotąd informacje uzupełniła najnowsza publikacja Annweilera i wsp., w której opisano związek małych stężeń 25-hydroksycholekalcyferolu z występowaniem łagodnych zaburzeń poznawczych u osób starszych z subiektywnym pogorszeniem sprawności pamięci. Średnie stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi było istotnie mniejsze ($p = 0,006$), a iloraz szans wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych był najmniejszy dla największych stężeń witaminy D (Annweiler i wsp. 2012).

Podstawy molekularne zależności między stężeniem witaminy D a sprawnością funkcji poznawczych nie zostały dobrze poznane. W badaniu przeprowadzonym na hodowlach szczurzych komórek hipokampalnych po dodaniu kalcytriolu stwierdzono wzrost wydzielania czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF), zmniejszenie odsetka komórek przechodzących mitozę i większy wzrost aksonów (Brown i wsp. 2003). W badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem makrofagów pobranych od osób z chorobą Alzheimera wykazano, że kalcytriol silnie stymulował fagocytozę amyloidu- β (Masoumi i wsp. 2009).

Nie jest jasne, czy suplementacja witaminą D u osób starszych mogłaby zapobiec pogorszeniu funkcji poznawczych. W celu uzyskania odpowiedzi na to pytanie potrzebne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych z randomizacją (Soni i wsp. 2012).

Udar mózgu

Znaczenie witaminy D dla ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych jest aktualnym tematem w angiologii. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów mają duże znaczenie dla rozumienia zależności między witaminą D a udarem mózgu.

W badaniu *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) bierze udział 33 16 pacjentów, którzy przeszli angiografię przed 2000 r. Analiza pobranych w ramach LURIC próbek krwi pod kątem stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu wykazała istotny wzrost ryzyka udaru mózgu u osób z mniejszym stężeniem witaminy D ($p = 0,032$). Zwiększone ryzyko można było przewidzieć także na podstawie pomiaru stężenia kalcytriolu (Pilz i wsp. 2008). Analiza

danych dotyczących 7981 pacjentów na przestrzeni 14 lat pozwoliła stwierdzić, że niedobór witaminy D był związany ze zwiększonym ryzykiem śmiertelnego w skutkach udaru mózgu u osób rasy białej. U osób rasy czarnej takiej zależności nie zaobserwowano (Michos i wsp. 2012). Inne badanie, przeprowadzone z udziałem 755 kobiet i mężczyzn, powiązało obniżone spożycie 25-hydroksycholekalcyferolu i kalcytriolu oraz zmniejszone stężenie kalcytriolu we krwi ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu. Wyniki były istotne statystycznie po uwzględnieniu wieku, płci, sprawności fizycznej i palenia tytoniu (Marniemi i wsp. 2005).

W 2012 r. Sun i wsp. opublikowali wyniki uzyskane po zebraniu danych z 7 artykułów opisujących częstość występowania udaru mózgu w zależności od stężenia witaminy D. Dane dotyczyły łącznie 1214 przypadków udaru mózgu. Ryzyko względne wystąpienia udaru przy małym stężeniu witaminy D w porównaniu z dużym stężeniem witaminy D wyniosło 1,52. Dla niedokrwiennego udaru mózgu ryzyko względne było równe 1,59 (Sun i wsp. 2012). Warto zwrócić uwagę, że w badaniu LURIC zaobserwowano zmniejszenie ogólnej śmiertelności, jak również śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z zespołem metabolicznym, u których stężenie witaminy D było prawidłowe (Thomas i wsp. 2012). Podkreśla to potrzebę przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją oceniających wartość suplementacji witaminą D (McGreevy i Williams 2011). Aktualne omówienie znaczenia witaminy D dla ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zostało zawarte w pracy Motiwali i Wanga (2012).

W badaniu przeprowadzonym na szczurach wykazano, że zwierzęta z niedoborem witaminy D doznawały po zamknięciu tętnicy środkowej mózgu udarów na większym obszarze niż szczury zdrowe. Większemu ognisku martwicy towarzyszyły cięższe zaburzenia zachowania. Suplementacja witaminą D przez 8 tygodni przed zamknięciem tętnicy środkowej mózgu wiązała się z większymi stężeniami IL-1, IL-2, IL-4 i interferonu γ w obszarze niedokrwienia. U zwierząt z niedoborem witaminy D zmniejszone było stężenie działającego neuroprotekcynie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) (Balden i wsp. 2012). Na szczurzym modelu niedokrwienia tkanki mózgowej wykazano również, że kalcytriol podany *in vivo* chroni przed skutkami toksyczności glutaminianu (Kajta i wsp. 2009).

Padaczka

Pierwsze badanie łączące witaminę D z padaczką przeprowadzono w 1974 r. Christiansen i wsp. zastosowali w terapii 23 chorych na padaczkę witaminę D, w konsekwencji czego odnotowano spadek częstości napadów, który nie mógł być wytłumaczony zmianami stężenia wapnia (Christiansen i wsp. 1974). Na rolę witaminy D w padaczce wskazuje także ciekawe badanie przeprowadzone przez Holló i wsp. U 13 pacjentów z padaczką lekooporną zmierzono, a następnie wyrównano stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu. Porównanie 90-dniowego okresu przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu terapii wykazało redukcję częstości występowania napadów padaczkowych. Mediana zmniejszenia częstości występowania napadów wyniosła 40% (Holló i wsp. 2012).

W badaniach na zwierzętach opisano wpływ kalcytriolu na podniesienie progu drgawkowego u szczurów. Efekt dożylnego podania kalcytriolu był wyraźny, ale trwał tylko 30 minut (Siegel i wsp. 1984). W innym zwierzęcym modelu padaczki, opartym na podawaniu chlorku pentylenetetrazolu (PTZ), wykazano utrzymujące się przez trzy godziny działanie ochronne kalcytriolu podanego podskórnie (Kalueff i wsp. 2005). Kalueff i wsp. sugerowali, że poznanie mechanizmu wpływu witaminy D na podwyższenie progu drgawkowego mogłoby doprowadzić do opracowania nowych leków przeciwpadaczkowych.

Autyzm

Hipotezę dotyczącą związku autyzmu z niedoborem witaminy D przedstawiono w 2008 r. (Cannell 2008). Ma ona tłumaczyć różne aspekty epidemiologii autyzmu, w tym: różnice w występowaniu autyzmu w mieście i na wsi (Williams i wsp. 2006), niekorzystny wpływ dużej liczby dni deszczowych, zanieczyszczenia powietrza, większą liczbę urodzeń dzieci z autyzmem w marcu i listopadzie (Stevens i wsp. 2000), ochronny wpływ spożywania owoców morza i związek występowania autyzmu z przyjmowaniem leków przeciwpadaczkowych, które zmniejszają stężenie witaminy D (Cannell 2010).

Zdaniem J.J. Cannell przedstawiona hipoteza wyjaśnia również częstsze występowanie autyzmu u migrantów rasy czarnej do Szwecji i Stanów Zjednoczonych. Dzieci kobiet rasy czarnej są bardziej narażone na występowanie niedoboru witaminy D (Bodnar i wsp. 2007; Fernell i wsp. 2010). Badanie przeprowadzone przez Gillberga i wsp. w Szwecji wykazało, że częstość występowania

autyzmu u dzieci kobiet urodzonych w Ugandzie była 200 razy większa niż w populacji ogólnej (Gillberg i wsp. 1995). Warto zwrócić uwagę, że analiza ta opierała się na stwierdzeniu zaledwie trzech przypadków autyzmu. W innym szwedzkim badaniu określono stężenie witaminy D w różnych grupach dorosłych pacjentów poradni zdrowia psychicznego. Średnie najmniejsze stężenie, 12 ng/ml, odnotowano u 10 pacjentów z autyzmem. Według relacji autorów publikacji suplementacja witaminą D w dawce 4000 IU dziennie zdawała się prowadzić do złagodzenia objawów (Humble i wsp. 2010). Badanie, w którym porównano stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu u 70 dzieci z autyzmem i 70 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej, wykazało istotnie mniejsze stężenie witaminy D w grupie dzieci z autyzmem ($p < 0,00001$) (Meguid i wsp. 2010).

Krzywica wynikająca z niedoboru witaminy D w dzieciństwie jest schorzeniem, które wiąże się z odkryciem witaminy D. Jak podaje J.J. Cannell, dwie prace z początku ubiegłego wieku wskazywały na zaburzenia rozwoju intelektualnego podobne do tych, które opisywane są dziś w autyzmie (Gilmour 1912; Hallerhan 1938). Sprawność intelektualna dzieci z krzywicą miała się poprawiać po podaniu suplementów, o których wiadomo, że są źródłem witaminy D.

Zespół Williamsa to zaburzenie neurozwojowe objawiające się charakterystycznym „elfim” wyglądem twarzy i szczególnie radosnym zachowaniem, które można by uznać za przeciwieństwo autyzmu z uwagi na wyjątkową łatwość nawiązywania kontaktu z osobami obcymi (Mervis i Klein-Tasman 2000; Kaplan i wsp. 2001). Istnieją doniesienia wskazujące na zwiększone stężenie kalcytriolu we krwi części badanych dzieci z zespołem Williamsa (Garabedian i wsp. 1985) oraz opisujące rodzinne przypadki zespołu Williamsa ze zwiększonym stężeniem kalcytriolu we krwi i normokalcemią (Knudtson i wsp. 1987). Informacje te wskazują na celowość oznaczania stężeń witaminy D w grupach dzieci z zespołem Williamsa, ale nie stanowią jeszcze dowodu na istnienie określonej zależności.

W analizie związku witaminy D z autyzmem na poziomie molekularnym warto uwzględnić porównanie profilu zmian stężenia cytokin obserwowanego w autyzmie z zaburzeniami cechującymi niedobór witaminy D, które mają podobny charakter (Cantorna i wsp. 2004, Ashwood i wsp. 2006). Młode szczurów karmione pokarmem pozbawionym witaminy D miały mózgi o powiększonych komorach, co również jest cechą spotykaną w autyzmie (Eyles i wsp. 2003).

Warto dodać, że w badaniu, które objęło 206 zdrowych ochotników, większe stężenie kalcytriolu we krwi powiązано z cechą ekstrawersji w kwestionariuszu osobowości *NEO Five-Factor Inventory* ($p = 0,004$). Zdaniem autorów badania kalcytriol może mieć wpływ na cechy osobowości, promując ekstrawersję i otwartość (Ubbenhorst i wsp. 2011).

Najnowsze dane dotyczące związku niedoboru witaminy D z występowaniem autyzmu podsumowano w pracy przeglądowej Kočovskiej i wsp. (2012).

Schizofrenia

Po raz pierwszy na możliwość związku prenatalnego niedoboru witaminy D z występowaniem schizofrenii zwrócono uwagę w 1999 r. McGrath postulował, że zmniejszone stężenie witaminy D może negatywnie wpływać na rozwój mózgu. Hipoteza tłumaczyła większą częstość urodzeń osób ze schizofrenią zimą, częstszy rozwój choroby na wyższych szerokościach geograficznych, a także zwiększoną częstość występowania schizofrenii w miastach oraz u potomków migrantów rasy czarnej w krajach Europy i Stanach Zjednoczonych (McGrath 1999, 2007).

Szczególnie ciekawe w kontekście związku witaminy D z patogenezą schizofrenii są dane pochodzące z fińskiej kohorty 9114 osób urodzonych w 1966 r. Przyjmowanie co najmniej 2000 IU witaminy D dziennie przez noworodki i niemowlęta płci męskiej wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem względnym wystąpienia schizofrenii wynoszącym 0,23. Nie zaobserwowano podobnego związku u płci żeńskiej (McGrath i wsp. 2004). Analiza próbek krwi zebranych przy urodzeniu 424 osób ze schizofrenią i 424 dobranych pod względem płci i daty urodzenia osób z grupy kontrolnej wykazała dwukrotny wzrost ryzyka wystąpienia schizofrenii u osób, których stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu przy urodzeniu należało do trzech dolnych kwintyli. W świetle uzyskanych wyników autorzy badania oszacowali odsetek przypadków schizofrenii związanych z niedoborem witaminy D na 44% w skali populacji (McGrath i wsp. 2010). Analizy epidemiologiczne wskazują, że ryzyko urodzenia osoby, u której rozwinię się schizofrenia, przez matkę rasy czarnej, która osiedliła się w kraju europejskim, jest 4,8 razy wyższe niż w populacji osób rasy białej i ogólnej (Cantor-Graae i Sellen 2005).

Eksperyment przeprowadzony na szczurach wskazał na istotne zmiany w mózgach zwierząt

narazonych w okresie rozwoju płodowego na niedobór witaminy D, polegające na powiększeniu komór, zmniejszeniu grubości kory mózgu i zwiększonej proliferacji komórek (Eyles i wsp. 2003). Zwiększonej proliferacji komórek u zwierząt rozwijających się w warunkach niedoboru witaminy D towarzyszyła zmniejszona apoptoza (Ko i wsp. 2004). Trwały wpływ niedoboru witaminy D w okresie rozwojowym na strukturę mózgu szczura został stwierdzony w badaniu przeprowadzonym dwa lata później (Féron i wsp. 2005). Rolę witaminy D w rozwijającym się mózgu podkreśla zwiększona ekspresja receptora witaminy D między 15. a 23. dniem życia szczura (McGrath i wsp. 2004). W szczurzym modelu niedostatecznego stężenia witaminy D w okresie płodowym stwierdzono również upośledzone powstawanie neuronów dopaminergicznych, objawiające się niedoborem *Nurr1* i *p57Kip2* (Cui i wsp. 2010). Szczury, które rozwijały się w warunkach niedoboru witaminy D, wykazywały większą nadaktywność po podaniu MK-801, niekompetytywnego antagonisty receptora glutaminergicznego NMDA. Efekt ten ulegał odwróceniu po podaniu haloperidolu w małych dawkach (Kesby i wsp. 2006). U szczurów hodowanych w podobnych warunkach stwierdzono również osłabienie mechanizmu utajonego hamowania, które występuje w schizofrenii u ludzi (Becker i wsp. 2005).

Przegląd dowodów po 10 latach od postawienia hipotezy wskazującej na związek prenatalnego niedoboru witaminy D z występowaniem schizofrenii znaleźć można w wydanym niedawno artykule McGratha i wsp. (McGrath i wsp. 2010).

Depresja

Dowody dotyczące roli witaminy D w depresji nie są liczne i pozostają trudne do interpretacji ze względu na możliwość występowania zmniejszonych stężeń witaminy D w związku ze zmniejszoną aktywnością pacjentów. Badanie, które objęło 1000 osób starszych, wykazało występowanie istotnie mniejszych stężeń 25-hydroksycholekalcyferolu u 195 osób z depresją w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Odnotowano związek stopnia ciężkości depresji mierzonej za pomocą skali depresji amerykańskiego Centrum Badań Epidemiologicznych ze zmniejszonymi stężeniami witaminy D ($p = 0,03$) (Hoogendijk i wsp. 2008).

Na poziomie molekularnym interesujące jest zidentyfikowanie elementów wiązanych przez receptor witaminy D w regionach promotoro-

wych genów związanych z depresją: hydroksylazy tryptofanu i receptorów serotoninowych (Wang i wsp. 2005).

Suplementacja

W związku z wynikami licznych badań dotyczących niedoboru witaminy D i częstością jego występowania wynoszącą 50% (Bischoff-Ferrari 2012) pojawiają się argumenty na rzecz rekomendacji powszechnej suplementacji diety witaminą D. W ostatnich latach coraz częściej sugerowano, że zalecane do tej pory dawki rzędu 400 IU dziennie są niewystarczające. Jako optymalną dawkę w 2012 r. zaproponowano 2000 IU dziennie. Jak dziś wiadomo, dawki sięgające nawet 10 000 IU nie stwarzają istotnego ryzyka rozwoju hiperkalcemii i są bezpieczne (Hathcock i wsp. 2007; Glade 2012). Ze względu na dużo większą aktywność w suplementacji stosowany powinien być kalcytriol, a nie witamina D pochodzenia roślinnego (nazywana witaminą D₂) (Armas i wsp. 2004).

Dowody przedstawione do tej pory wyraźnie wskazują na potencjalną przydatność suplementacji witaminą D w SM i profilaktyce udaru mózgu (Pilz i wsp. 2011). Biorąc pod uwagę szerokie spektrum schorzeń związanych z niedoborem witaminy D, można podejrzewać, że korzyści suplementacji w efektywnej dawce nie ograniczałyby się do tych dwóch jednostek chorobowych.

Podstawowymi zaletami suplementacji diety witaminą D są: bezpieczeństwo, pozytywne nastawienie społeczeństwa do witamin i niski koszt suplementów. Jest jednak możliwe, że kalcytriol zostanie w przyszłości zastąpiony analogami wywierającymi mniejszy wpływ na gospodarkę wapniową.

Podsumowanie

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wzrost zainteresowania witaminą D, który zaowocował odkryciami pokazującymi nowe działania kalcytriolu w zakresie OUN. Badania epidemiologiczne i molekularne dostarczyły argumentów na rzecz uznania kalcytriolu za neurosteroid odgrywający rolę w etiopatogenezie SM, PD, otępienia, udaru mózgu, autyzmu, padaczki, schizofrenii i depresji. Udowodnione bezpieczeństwo i niski koszt suplementacji kalcytriolem dają nadzieję na zmniejszenie ryzyka zapadalności na wymienione choroby, stanowiące dziś ogromne obciążenie dla społeczeństw oraz źródło cierpienia dla pacjentów.

Podziękowania

Dziękuję prof. dr. hab. Januszowi Rybakowskiemu za wskazanie ciekawego tematu badań i cenne dyskusje.

Piśmiennictwo

- Annweiler C, Fantino B, Schott AM, et al. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1023-1029.
- Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 2010; 75: 1810-1816.
- Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, et al. Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; 9: 259-267.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-5391.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 599-612.
- Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 1-15.
- Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology* 2012; 153: 2420-2435.
- Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005; 161: 306-312.
- Bischoff-Ferrari HA. "Vitamin D – why does it matter?" – defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 3-6.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-452.
- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343: 139-143.
- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D₃ and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1852-1859.
- Butler MW, Burt A, Edwards TL, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2011; 75: 201-210.
- Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses* 2008; 70: 750-759.
- Cannell JJ. On the aetiology of autism. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1128-1130.
- Cantor-Graae E, Seltén JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 12-24.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717S-1720S.
- Christiansen C, Rodbro P, Sjö O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J* 1974; 2: 258-259.
- Cui X, Pelekanos M, Burne TH, et al. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in

- dopamine specification in the developing rat mesencephalon. *Neurosci Lett* 2010; 486: 220-223.
20. DeLuca GC, Li G, Ramagopalan S. Parkinson disease and vitamin D: an interplay between genes and the environment? *Arch Neurol* 2011; 68: 1615-1616.
 21. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* 2011; 25: 629-639.
 22. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1348-1352.
 23. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 314-319.
 24. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
 25. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-653.
 26. Fernell E, Barnevik-Olsson M, Bågenholm G, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatr* 2010; 99: 743-747.
 27. Féron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141-148.
 28. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 425-448.
 29. Garabédian M, Jacqz E, Guillozo H, et al. Elevated plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and an elfin facies. *N Engl J Med* 1985; 312: 948-952.
 30. Gillberg C, Schaumann H, Gillberg IC. Autism in immigrants: children born in Sweden to mothers born in Uganda. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39 (Pt 2): 141-144.
 31. Gilmour A. The mental condition in rickets. *School Hygiene* 1912; 9: 6-16.
 32. Glade MJ. A 21st century evaluation of the safety of oral vitamin D. *Nutrition* 2012; 28: 344-356.
 33. Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (A viewpoint). Part I: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud* 1974; 6: 19-27.
 34. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986; 21: 193-200.
 35. Hallerhan MM. The effect of rickets on the mental development of young children. *Arch Psychol* 1938; 229: 1-67.
 36. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 6-18.
 37. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543-559.
 38. Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 21-27.
 39. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1706S-1709S.
 40. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
 41. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, et al. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 131-133.
 42. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 508-512.
 43. Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric outpatients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121: 467-470.
 44. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69: 381-388.
 45. Kajta M, Makarewicz D, Ziemińska E, et al. Neuroprotection by co-treatment and post-treating with calcitriol following the ischemic and excitotoxic insult in vivo and in vitro. *Neurochem Int* 2009; 55: 265-274.
 46. Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* 2005; 67: 156-160.
 47. Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, et al. The vitamin D neuroendocrine system as a target for novel neurotropic drugs. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 363-371.
 48. Kaplan P, Wang PP, Francke U. Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol* 2001; 16: 177-190.
 49. Kesby JP, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters MK 801-induced hyperlocomotion in the adult rat: an animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 591-596.
 50. Khanal RC, Nemere I. The ERp57/GRP58/1,25D3-MARRS receptor: multiple functional roles in diverse cell systems. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1087-1093.
 51. Kimball S, Vieth R, Dosch HM, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2826-2834.
 52. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 645-651.
 53. Kim JS, Kim YI, Song C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 495-498.
 54. Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 808-811.
 55. Knudtzon J, Aksnes L, Akslen LA, Aarskog D. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and normocalcaemia in presumed familial Williams syndrome. *Clin Genet* 1987; 32: 369-374.
 56. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, et al. Vitamin D and autism: clinical review. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 1541-1550.
 57. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 153: 61-68.
 58. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103-1107.
 59. Levin ER. Rapid signaling by steroid receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R1425-1430.
 60. Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 140-149.
 61. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, et al. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003; 134: 128-132.
 62. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 188-197.

63. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 703-717.
64. McGrath JJ. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999; 40: 173-177.
65. McGrath JJ. The surprisingly rich contours of schizophrenia epidemiology. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 14-16.
66. McGrath JJ, Burne TH, Féron F, et al. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010; 36: 1073-1078.
67. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 889-894.
68. McGrath JJ, Féron FP, Burne TH, et al. Vitamin D3-implications for brain development. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 557-560.
69. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004; 67: 237-245.
70. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011; 155: 820-826.
71. Meguid NA, Hashish AF, Anwar M, Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 641-645.
72. Mervis CB, Klein-Tasman BP. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 148-158.
73. Michos ED, Reis JP, Post WS, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: The NHANES-III linked mortality files. *Nutrition* 2012; 28: 367-371.
74. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol* 2011; 70: 30-40.
75. Miyake Y, Tanaka K, Fukushima W, et al. Lack of association of dairy food, calcium, and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 112-116.
76. Moore DD, Kato S, Xie W, et al. International Union of Pharmacology. LXI. The NR1H and NR1I receptors: constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, farnesoid X receptor alpha, farnesoid X receptor beta, liver X receptor alpha, liver X receptor beta, and vitamin D receptor. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 742-759.
77. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest* 2011; 40: 627-639.
78. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 209-218.
79. Munger KL, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Mult Scler* 2011; 17: 1405-1411.
80. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
81. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60-65.
82. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease – a hypothesis. *Mov Disord* 2007; 22: 461-468.
83. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611-2613.
84. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 88-96.
85. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-673.
86. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010; 20: 1352-1360.
87. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000369.
88. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Vitamin D deficiency-induced vertebral fractures may cause stooped posture in Parkinson disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 281-286.
89. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214-219.
90. Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. *Brain Res* 1984; 298: 125-129.
91. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 193-203.
92. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One* 2010; 5: e15235.
93. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012; 83: 565-571.
94. Soni M, Kos K, Lang IA, et al. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243: 79-82.
95. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177: 6030-6037.
96. Stevens MC, Fein DH, Waterhouse LH. Season of birth effects in autism. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 399-407.
97. Sun Q, Pan A, Hu FB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 1470-1477.
98. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 264-271.
99. Thomas GN, Ó Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1158-1164.
100. Ubbenhorst A, Striebich S, Lang F, Lang UE. Exploring the relationship between vitamin D and basic personality traits. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215: 733-737.
101. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2685-2695.
102. Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance

- and lower bone density in older African Americans. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 349-354.
103. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 1032-1040.
104. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330: 120.
105. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 8-15.
106. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, et al. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76: 1294-1296.