

# El rol de la vitamina D en la esclerosis múltiple

ANA MIRALLAVE PESCADOR<sup>1,2</sup>, MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ PÉREZ<sup>3</sup>, AMELIA ARNAU SANTOS<sup>1</sup>,  
IOANNA HADGIGEORGIOU<sup>3</sup>, MANUEL SOSA HENRÍQUEZ<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica HUNSC. Santa Cruz de Tenerife. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>3</sup>Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. <sup>4</sup>Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

**RESUMEN.** La esclerosis múltiple es una enfermedad multifactorial. En relación a sus causas medioambientales, la vitamina D ha sido recientemente estudiada como un factor de riesgo potencial a tener en consideración, no sólo como tal, sino también como una posible medida terapéutica a desarrollar en un futuro. La insuficiencia de vitamina D ha sido muchas veces considerada una verdadera pandemia, cuya causa mayor es la ignorancia acerca de que la exposición solar moderada es esencial en la obtención de sus niveles séricos adecuados, además de la dieta. Se acepta hoy en día que la deficiencia de vitamina D existe cuando los niveles séricos de 25(OH)D son menores a 20 ng/ml. Unos niveles menores a 30 ng/ml son, además, reconocidos como insuficiencia. En esta revisión, se ha estudiado la relación evaluada desde hace años entre el debut de la EM y los niveles séricos de vitamina D, tanto en la manera en que esta afecta al debut y progreso de la enfermedad como en la posible adquisición de nuevas medidas terapéuticas basadas en la administración de vitamina D y los riesgos potenciales que tiene administrar dicha vitamina a dosis muy elevadas.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, vitamina D, tratamiento.

**ABSTRACT.** Multiple sclerosis is a multifactorial medical condition. In relation to the environmental factors which have been related to its onset, Vitamin D has been recently evaluated and studied as a potential factor to take into consideration not only as a risk factor for the development of MS, but also as a therapeutic measure to develop in the future. Vitamin D insufficiency, has many times been considered as a true pandemic and its main cause is the unawareness that exposure to sunlight is its main source for most human beings in spite of the dietary intake. It is currently accepted that vitamin D deficiency exists when 25(OH)D levels are less than 20 ng/mL, while 25(OH)D levels less than 30 ng/mL are considered indicative of vitamin D insufficiency. In this review, we discuss the relationship that has been studied for years between the onset and development of multiple sclerosis and serum vitamin D levels. We also try to assess the up to date recommendations in a therapeutic manner as to whether or not the daily supplementation of vitamin D may decrease the risk of MS onset or improve its development as well as the possible risks that may appear in relation to the supplementation of high doses of vitamin D.

**Key words:** multiple sclerosis, vitamin d, treatment.

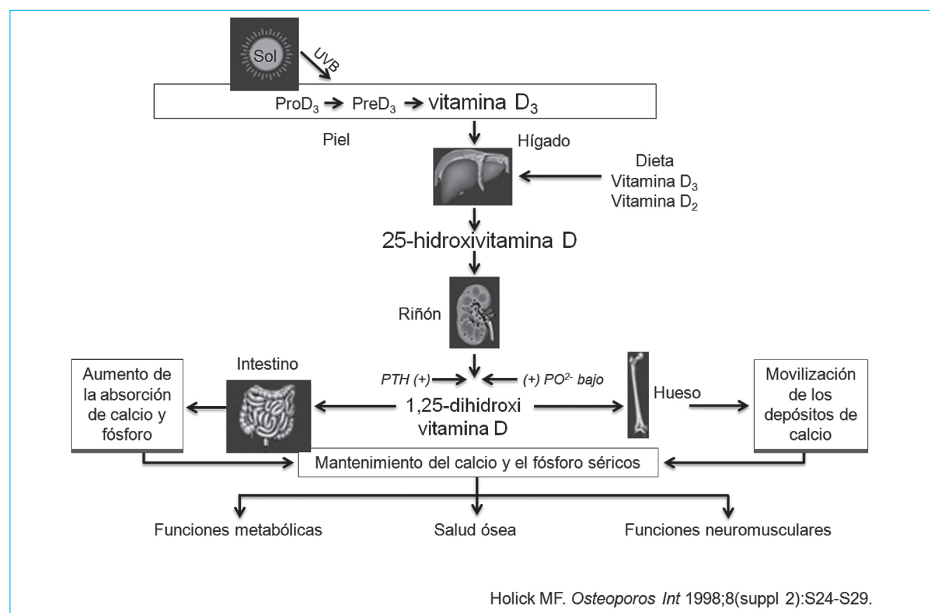
La esclerosis múltiple (EM), como enfermedad multifactorial, incluye en su desarrollo factores de riesgo tanto genéticos como medioambientales, muchos de los que han sido descritos y son sobradamente conocidos desde hace años. Así como los factores genéticos son en muchas ocasiones inevitables, no puede decirse lo mismo de los factores medioambientales, de entre los que la infección por el virus Epstein-Barr es el más conocido (N1), aunque también se ha relacionado el hábito tabáquico, la dieta y, más recientemente, las concentraciones séricas bajas de vitamina D<sup>1-4</sup>.

Es conocida la acción inmunomoduladora de la vitamina D<sup>5</sup> y la relación existente entre su déficit y una mayor prevalencia o severidad de enfermedades con etiopatogenia autoinmune y/o crónicas<sup>6-12</sup>. Entre ellas la EM.

La hipótesis basada en el hecho de que la hipovitaminosis D sea un factor de riesgo relacionado

con el desarrollo de la EM fue propuesta por vez primera hace casi 40 años, cuando se estudió la suplementación con vitamina D, calcio y magnesio en un estudio de casos y controles con pacientes afectados de EM, observándose que el número de brotes fue menor en el grupo de pacientes suplementados con los mismos que en los controles<sup>13</sup>. Dicha hipótesis se hizo más sólida, posteriormente, tras el descubrimiento de los efectos inmunomoduladores de la vitamina D<sup>14</sup>.

La hipovitaminosis D ha sido considerada en muchas ocasiones como una pandemia del siglo XXI<sup>15</sup>. En tal medida, se plantea si realizar cambios en las recomendaciones públicas de salud de forma crítica en cuanto a la prevención de la EM, sabiendo como es que se trata de un factor fácilmente reversible si se siguieran las recomendaciones adecuadas de suplemento dietético y exposición solar. Su relación con la EM será revisada en este artículo.



**Figura 1** Producción de vitamina D.

## □ Vitamina D. Metabolismo y funciones

Los efectos de la vitamina D están mediados por la unión de su forma activa la 1,25-Dihidroxicolecalciferol a su receptor el VDR, que regula la expresión de aproximadamente 500 genes actuando como factor de transcripción<sup>16, 17</sup>. No obstante, no es posible adquirir esta forma de vitamina D, por lo que su fabricación está implícita en un proceso complejo que incluye la exposición solar y el aporte nutricional de su precursor.

La forma primaria de la vitamina D es el colecalfiferol o vitamina D3 que se adquiere en la dieta en productos ricos en la misma, como la leche, los cereales o el pescado azul, en un rango de 40-400 UI por ración<sup>18</sup> o mediante la exposición solar a los rayos ultravioleta B (UVB) que, en el rango de 290-315 nm, fotolizan el 7-dehidrocolesterol de la piel a vitamina D3 que luego se isomeriza a colecalfiferol. Esta es la mejor forma, pues 20 minutos de exposición solar completa al día producen alrededor de 10 000 UI de la vitamina<sup>19</sup> (Figura 1).

La activación de la vitamina D desde su forma inactiva, el colecalfiferol requiere de 2 hidroxilaciones a su molécula en posiciones 1 y 25. La primera, en posición 25, se realiza a nivel hepático y la segunda, en posición 1 a nivel renal. La 25-hidroxivitamina D se utiliza para medir los valores séricos de la vitamina<sup>20</sup>.

Los valores analíticos adecuados de 25-hidroxivitamina D son de 50 nmol/L, si bien un mínimo de 75 nmol/L o incluso de 90 nmol/L es lo óptimo para mantener un correcto uso de la misma a todos sus efectos<sup>21, 22</sup>.

## □ Esclerosis múltiple y vitamina D

A partir de la hipótesis inicial planteada acerca de la posible relación entre el desarrollo de EM y la hipovitaminosis D, se han realizado múltiples estudios ecológicos con el fin de pulir la misma. Estos estudios muestran conclusiones alentadoras cuyos contenidos muestran observaciones como que la concentración de vitamina D se relaciona inversamente con el incremento de latitud geográfica al igual que lo hace la duración e intensidad de los rayos UVB, que existen diferencias entre norte y sur (este y oeste en los EEUU) en cuanto a prevalencia de EM independientemente de los factores genéticos o raciales, así como que las mayores diferencias se observan en ausencia de diferencia en latitud. Se ha visto igualmente que individuos de una misma raíz étnica muestran diferentes prevalencias de EM si migran a lugares geográficamente distantes<sup>23</sup>.

En cuanto a factores dietéticos, la prevalencia de EM es menor de lo esperado en lugares de latitud alta donde el consumo de pescado azul es mayor<sup>24</sup>.

Estos hallazgos llevan a la conclusión de que la EM puede tener una relación determinante con el consumo y producción de vitamina D al margen de su relación clásica a factores genéticos de predisposición como ya se especulaba en un principio.

## □ Factores genéticos y vitamina D

Aun siendo cierto que los factores ambientales son importantes e imprescindibles en el metabolismo y activación de la vitamina D, no es posible obviar que puedan existir factores genéticos que predis-

pongan a obtener distintos niveles séricos de vitamina D.

En un estudio realizado por Engelman *et al.* en una muestra de americanos hispanos y afro-americanos llevado a cabo mediante el estudio de SNPs asociados al metabolismo de la vitamina D, se pudieron aislar 3 en el genoma de estos individuos que guardaban relación con la DBP (Vitamin D Binding Protein según sus siglas en inglés) que fueron el rs4588 y el rs7041 para la 25(OH)D y el rs4588 también para la 1,25(OH)2D<sup>25</sup>. Además, existen 3 fenotipos de la misma DBP, que son el 1-1, el 1-2 y el 2-2, a los cuales se pueden atribuir concentraciones séricas crecientes de 25(OH)D de la siguiente manera: más bajas en el fenotipo 1-1, intermedias en el 1-2 y altas en el 2-2<sup>26</sup>. Por lo tanto, según la bibliografía, existe relación entre la concentración de vitamina D, sobre todo en su forma de 25(OH)D y los polimorfismos de la DBP, si bien quedan por determinar las consecuencias que ello supone en la relación con sus manifestaciones clínicas. No obstante, los datos sugieren que la probabilidad de hipovitaminosis D en estos sujetos vendría en alguna manera determinada por los distintos polimorfismos de la DBP que existen. Otros genes en el punto de mira de la investigación en el momento actual son el CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1, CYP24A1, IL10, IL12B, IL12RB1, IL4R, SPP1, ADRB2, RXRA, NOD2 y VDR<sup>27-29</sup>.

Es sobradamente conocida la relación del haplotipo HLA-DRB1\*1501 con el riesgo de desarrollar EM en aquellos sujetos que lo presentan, siendo este riesgo hasta 3 veces mayor en estos<sup>30</sup>. Existe un estudio publicado por Ramagopalan SV *et al.* en el que se hace referencia al hallazgo de la secuencia del complejo mayor de histocompatibilidad del elemento de respuesta de la vitamina D, el VDRE (*vitamin D response element* por sus siglas en inglés) en la secuencia promotora del HLA-DRB1. En sujetos homocigotos para HLA-DRB1\*15, el VDRE se mantuvo intacto en su secuenciación en el promotor, mientras que en haplotipos no asociados a la EM se encontraron grandes variaciones en su secuenciación. Además, en células B en las que se introdujo el HLA-DRB1\*15 intacto se mostró una expresión del promotor significativamente aumentada ante la estimulación con 1,25-dihidroxitamina D3 (P=0.002) que no se mantuvo en aquellas en las que se eliminó la secuencia para VDRE en el promotor o en los haplotipos no asociados a EM<sup>31</sup>. De ahí que se pueda establecer la asociación entre haplotipos de HLA relacionados a la EM y el estímulo de su expresión mediado por la vitamina D, de tal forma que los efectos de la 1,25(OH)2D sobre el riesgo de desarrollo de EM dependan de la presencia del HLA-DRB1\*15.

De una forma similar, no se ha hallado asociación significativa entre ningún alelo de riesgo de HLA-DRB1\*1501 y los niveles de 25(OH)D<sup>32</sup>.

### □ Niveles séricos de vitamina D y EM

Cuando se ha evaluado si existe una asociación directa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de padecer EM, existen aún a día de hoy datos escasos entre la relación establecida en el sentido niveles bajos de vitamina D previos al desarrollo de la enfermedad y el propio desarrollo<sup>33,34</sup>.

En un estudio publicado por Jama en el año 2006, se llevó a cabo una recogida prospectiva de datos en forma de estudio de casos y controles con miembros de las fuerzas armadas de los estados unidos como muestra para sujetos jóvenes inicialmente sanos que tenían al menos realizados 2 controles séricos de vitamina D durante su servicio antes del inicio sintomatológico de la EM. A cada caso se le asociaron 2 controles sanos. Además, se tuvo en cuenta la raza de los individuos, clasificando la muestra en sujetos caucásicos o hispanos y afro-americanos. Se observó así que los sujetos caucásicos con niveles de más de 99.1 nmol/L séricos de 25(OH)D frente al desarrollo de EM presentaron un *odds ratio* de 0,38 con un intervalo de confianza al 95% de entre 0,19-0,75; P=0.006. Esto significa que niveles de más de 99.1nmol/L de vitamina D comienzan a ser un factor de protección frente al desarrollo futuro de EM. No se obtuvo, no obstante, asociación significativa alguna en individuos de otras razas<sup>35</sup>.

A diferencia de este estudio que ha realizado sus observaciones de manera prospectiva en el tiempo, hay muchos otros que documentan la manera en que los niveles séricos de 25(OH)D descienden tras el comienzo de la EM. Se ha descrito que la 1,25(OH)2D tiene un papel importante en la homeostasis de las células T en el curso de la EM y que la corrección de sus niveles séricos, podría ser útil en el tratamiento de la enfermedad. Dicho estudio, además, hizo una clasificación de su muestra en los casos, según el tipo de evolución de la enfermedad de cada caso, concluyendo que los niveles de 25(OH)D y de 1,25(OH)2D medidos por ELISA fueron significativamente más bajos en pacientes con EM recurrente remitente que en los controles y que, de estos, los pacientes presentaban niveles aún más bajos durante los brotes. Además, los niveles en pacientes que sufrían una EM primariamente progresiva fueron similares a los mostrados en sus controles. Este hallazgo sugiere que, en cierta manera, los descensos bruscos en niveles séricos de 25(OH)D se relacionan, más que con la progresión clínica de la EM, con la aparición de nuevos brotes de la enfermedad<sup>36</sup>.

## □ Factores medioambientales, vitamina D y EM

### Suplemento diario de vitamina D y EM

Uno de los grandes problemas en cuanto a la asociación del abastecimiento diario de vitamina D en relación al riesgo de EM, viene dado por la forma en que dicha vitamina es consumida. La mayoría de sujetos de las muestras ofrecidas en los estudios al respecto, tanto ensayos clínicos prospectivos como estudios de casos y controles, hace referencia a la inclusión de dicha vitamina en la dieta, aunque en forma de complejos multivitamínicos o en forma de alimentos ricos en ella, como puede ser el aceite de pescado en el caso de los países nórdicos. Es por ello que resulta difícil distinguir entre los posibles sesgos que puedan encontrarse en dichos estudios cuando se quiere establecer una relación causal directa entre el consumo de vitamina D y el riesgo de EM. No obstante, aquí se muestran los resultados de dichos estudios, que son, como poco, prometedores.

En un estudio publicado en 2004 en *Neurology* se comparó, en una amplísima cohorte de mujeres, el consumo de vitamina D de todas ellas. Dicho consumo fue evaluado al inicio del estudio mediante un cuestionario y revalorado 4 años después. Así mismo, se midió la incidencia de EM entre las participantes. Se dividió la cohorte en quintiles, comparando la cantidad de vitamina D consumida en forma de suplementos vitamínicos, de donde se pudo observar que el RR en relación a la incidencia de EM comparando las mujeres cuyo consumo era  $< 0 = a$  400 UI/día, en relación con las mujeres sin suplemento de vitamina D fue de 0,59 (IC 95% = 0.38 hasta 0.91)<sup>37</sup>. Otro estudio del mismo autor, esta vez en adolescentes, obtuvo, no obstante, no tan buenos resultados. En él se llegó a postular que el suplemento de  $< 400$  UI de vitamina D de suplementos vitamínicos se relacionó a una reducción de riesgo de padecer EM, no obstante sin alcanzar significación estadística. Además, el obtener la vitamina D a partir del consumo de leche entera, fuente supuestamente rica en la vitamina, se relacionó con un incremento del riesgo de EM. Concluyendo que el aporte debía de tener algún tipo de control sobre la manera en que se obtiene<sup>38</sup>.

Junto con estos estudios, existen otros de casos y controles, como por ejemplo uno realizado en Noruega con 119 casos de EM y 251 controles en los que se comparó el consumo de aceite de pescado como fuente rica en vitamina D. En estos, se observó un riesgo significativamente menor de desarrollo de EM en aquellos individuos que comieron pescado de 2 a 3 veces por semana<sup>39</sup>. De esto es posible concluir que probablemente el aporte correcto de vitamina D sea esencial.

### Exposición solar

Como se vio anteriormente, la exposición solar es un factor determinante en la formación de vitamina D. En un estudio de casos y controles con 136 casos de EM y 272 controles, se pudo observar que en ocasiones de mayor exposición solar, sobre todo en pacientes entre 6-15 años (2-3 horas o más al día en verano, fines de semana y vacaciones), el riesgo de padecer EM era menor con un RR de 0.31 (IC al 95% 0.16-0.59). Así dicho estudio postuló que la exposición insuficiente a los rayos UV podía estar relacionada con un riesgo mayor de desarrollar EM<sup>40</sup>.

No obstante, muchos factores están implicados en el hecho de poder seguir una exposición solar correcta y necesaria para la activación de la vitamina D. Además, aunque dichos factores sean recogidos por medio de cuestionarios muy exigentes entre los individuos que forman parte de los estudios realizados, existe una enorme probabilidad de encontrar factores de confusión entre los datos, así como sesgos. No obstante, entre los parámetros estudiados hasta ahora se encuentran el daño actínico, que se postula menor en los casos de EM debido a la menor exposición solar de los mismos<sup>41</sup>, la frecuencia de exposición solar en el pasado de los individuos, las profesiones de exterior e incluso el mes de nacimiento o la cantidad de sol a la que los individuos fueron expuestos los primeros meses del nacimiento.

Pese a no existir consenso alguno, de momento, en cuanto a los niveles óptimos de vitamina D medidos en suero, la deficiencia de vitamina D se define por la mayoría de expertos como un nivel de 25-Hidroxivitamina D menor a 20 ng/ml<sup>42</sup> y se toma por insuficiencia valores de 25-HD menores a 30 ng/ml<sup>43</sup>. La deficiencia de vitamina D, además, está reconocida como una pandemia cuya causa primera es la falta de consciencia acerca de la exposición solar moderada como factor de importancia mayor. Tanto es así, que incluso en países donde se esperaría una mayor consciencia al respecto y donde se esperaría que la exposición solar fuera mayor, dado que son países soleados por su cercanía al ecuador, se ha podido estudiar que del 30-50% de los niños y adultos sorprendentemente tienen niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/mL<sup>44-47</sup>. Es por ello que resulta útil tener en consideración los siguientes factores que influyen en los niveles óptimos de 25(OH)D en cuanto a la posible modificación futura de factores medioambientales y sociosanitarios (Tabla I).

## □ ¿Vitamina D para la prevención y tratamiento de la EM?

En cuanto a lo anteriormente expuesto a lo largo de esta revisión analizando la relación de la vitamina D

**Tabla I** Niveles óptimos de 25(OH)D\*

<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Exposición solar moderada (15 minutos/día).</li> <li>2.- Suplemento dietético adecuado.</li> <li>3.- Consumo bajo de cafeína.</li> <li>4.- Abstención al hábito tabáquico.</li> <li>5.- Latitud.</li> <li>6.- Color de piel.</li> <li>7.- Hábitos de vida que potencien la exposición solar adecuada.</li> <li>8.- Uso de protección solar adecuado.</li> <li>9.- Suplemento de vitamina D adecuado en los casos en que sea necesario.</li> <li>10.- Factores genéticos individuales.</li> </ol>
---

\*Siendo deficiencia valores <20 ng/ml e insuficiencia menores a 30 ng/ml.

y el riesgo de EM, se señalan datos que suscitan un gran interés en cuanto a sus posibles aplicaciones clínicas. Si bien fuera cierto que los niveles séricos de vitamina D pudieran disminuir el riesgo de debut de EM y de su progresión, sería necesario quizás realizar estudios acerca de las medidas terapéuticas que se puedan ejercer en este sentido, sobre todo delimitando las concentraciones séricas adecuadas y dosis de vitamina D para alcanzarlas.

Los datos al respecto que existen a día de hoy hacen referencia a cifras de vitamina D mayores a 100 ng/ml para reducir el riesgo de EM en un 70%<sup>25</sup>. Dichas cifras pueden ser alcanzadas mediante el suplemento diario de vitamina D con facilidad, aunque existe controversia acerca de la seguridad de dicha medida pues las cifras necesarias para la suplementación adecuada de la misma son elevadas. Se estima que serían necesarias cifras de 400UI al día de vitamina D para alcanzar niveles séricos óptimos de vitamina D tales que pudieran prevenir el

riesgo de padecer EM en sujetos susceptibles<sup>48</sup>. No obstante, han sido necesarios estudios prospectivos que evalúen la seguridad a largo plazo de la suplementación con altas dosis de vitamina D, ya que aunque existen datos que aseguran que la suplementación por encima de la dietética de vitamina D no presenta un riesgo incrementado de factores adversos, existen dudas acerca de si los mismos han sido adecuadamente diseñados con tal fin<sup>49</sup>. Se ha estudiado que, a largo plazo, dosis de hasta 280.000UI, con una dosificación media semanal de al menos 70.000UI durante 36 semanas, han sido bien toleradas, no existiendo evidencia de hipercalcemia relacionada al tratamiento<sup>50,51</sup>.

Además, se ha visto que dosis de 10.000 UI diarias son adecuadas para individuos con función renal normal. No obstante, una revisión del Cochrane reciente ha concluido que aún existe la necesidad de realizar ensayos clínicos que tengan en cuenta parámetros radiológicos, inmunológicos y clínicos en cuanto al desarrollo y progresión de la EM cuando se instaura un tratamiento con vitamina D a altas dosis<sup>52</sup>. Con este fin y siguiendo la línea de trabajo más adecuada a partir de los datos ofrecidos, existe publicado un protocolo de ensayo clínico en fase II que relaciona el suplemento de vitamina D a altas dosis y a bajas en un grupo de sujetos con EM en tratamiento con interferón-β1b que mide efectos del mismo mediante aparición de nuevas lesiones en la RMN además de aspectos clínicos de la enfermedad. La hipótesis de trabajo baraja la posibilidad de que altas dosis de vitamina D en relación a bajas son seguras y superiores en cuanto a la reducción de nuevas lesiones radiológicas y en cuanto a aspectos clínicos de la enfermedad<sup>53</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007;61:288-99.
- 2.- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007;61:504-13.
- 3.- Lauer K. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010 Mar;10(3):421-40.
- 4.- Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011 Jul;17(7):788-93. Epub 2011 Mar 3.
- 5.- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011 Oct;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
- 6.- Sundar IK, Rahman I. Vitamin d and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. *Front Pharmacol* 2011;2:50. Epub 2011 Aug 30.
- 7.- Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, Admon D. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail* 2012 Feb 3. [Epub ahead of print].
- 8.- Arshi S, Ghalehbaghi B, Kamrava SK, Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac Allergy* 2012 Jan;2(1):45-8. Epub 2012 Jan 18.

- 9.- Anker SD, von Haehling S. Vitamin D in chronic kidney disease: more questions than answers. *JAMA* 2012 Feb 15;307(7):722-3.
- 10.- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;25(5):769-81.
- 11.- Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and Vascular Disease: The Current and Future Status of Vitamin D Therapy in Hypertension and Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep* 2012 Feb 14. [Epub ahead of print].
- 12.- Pittas AG, Nelson J, Mitri J, Hillmann W, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B; the Diabetes Prevention Program Research Group. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Progression to Diabetes in Patients at Risk for Diabetes: An ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2012 Mar;35(3):565-73. Epub 2012 Feb 8.
- 13.- Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (a viewpoint). Part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Intern J Environ Stud* 1974;6:19-27.
- 14.- Hayes CE, Cantorra MT, Deluca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc soc Exp Biol Med* 1997;216:21-27.
- 15.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 16.- Norman AW. Vitamin D receptor (VDR): new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8.
- 17.- Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system Essentials for good health.
- 18.- Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88 (suppl):558S-64S.
- 19.- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995 61 (suppl): 638S-45S.
- 20.- Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest* 1971;50:2159-67.
- 21.- Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789-95.
- 22.- Hollick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-81.
- 23.- Ebers GC, Sadovnick AD. The Geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiol* 1993;12(1):1-5.
- 24.- Swank RL, Lerstad O, Strom A, et al. Multiple sclerosis in rural Norway it's Geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Eng J Med* May 8;246(19):722-8.
- 25.- Engelman CD, Fingerlin TE, Langefeld CD, et al. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3381-8.
- 26.- Lauridsen AI, Veestergaard P, Hermann AP, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:15-22.
- 27.- Orton S, Morris AP, Herrera BM, et al. Evidence for genetic regulation of vitamin D status in twins with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:441-7.
- 28.- Ahn J, Albanes D, Berndt SI, et al. Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30:769-76.
- 29.- Abbas S, Nieters A, Linseisen J, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2008;10:R31.
- 30.- Dymment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-10.
- 31.- 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.
- 32.- Ahn J, Stolzenberg-Solomon R, Simon K, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; online April 23. DOI: 10.1093/hmg/ddq155.
- 33.- Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, et al. Higher levels of 25-Hydroxyvitamin D levels are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9-15.
- 34.- Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
- 35.- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-38.
- 36.- Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132: 1146-60.
- 37.- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62: 60-5.
- 38.- Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(3):479-85.

- 39.- Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the arctic circle. *J Neurol* 2007;254:471-7.
- 40.- Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;9;327(7410):316.
- 41.- Van der Mei IAF, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ* 2003;327:316-20.
- 42.- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
- 43.- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005 Jul;16(7):713-6.
- 44.- Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Annals of nutrition & metabolism* 1984;28(3):181-5.
- 45.- Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *The American journal of clinical nutrition* 2005 Aug;82(2):477-82.
- 46.- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):E53.
- 47.- McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *The Medical journal of Australia* 2001 Feb 5;174(3):150-1.
- 48.- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
- 49.- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1-235.
- 50.- Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:645-51.
- 51.- Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch H-M, Cheung R, Gagne D, D'Souza C, Ursell M, O'Connor P: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1852-9.
- 52.- Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L: Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008422.
- 53.- Dorr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012 Feb 8;13(1):15.