

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ВЫРАЖЕННОСТЬ ГИПОВИТАМИНОЗА D У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. Л. ТУРОВА^{1*}, О. М. ЛЕСНЯК²

¹ врач-невролог, к.м.н. ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1, неврологическое отделение;

² д.м.н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО Уральской государственной медицинской академии Минздрава России

Целью исследования было изучение распространённости и выраженности гиповитаминоза D у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в Свердловской области. Обследован 61 пациент с РС в возрасте 18–61 г. (средний возраст $38,0 \pm 10,6$ лет). Контрольную группу составили 32 здоровых добровольца. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Исследование было проведено в марте–начале апреля в 2010 и 2011 гг. Установлено, что все больные РС и 94% лиц контрольной группы имели недостаточность витамина D3. Однако пациенты с РС имели достоверно более низкие цифры концентрации 25 (ОН)D3 в сравнении с контрольной группой ($p=0,01$), и половина из них имела дефицит витамина D, в то время как в контрольной группе дефицит выявлен лишь у 21,9% ($p=0,04$). Не выявлено корреляции концентрации 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови с полом больных, длительностью и типом течения заболевания, степенью инвалидизации по шкале EDSS, уровнем депрессии. Обнаружена умеренная прямая достоверная связь между возрастом больных и концентрацией 25 (ОН)D3 в сыворотке крови.

Ключевые слова: рассеянный склероз, витамин D.



Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное заболевание нервной системы неизвестной природы с преимущественным поражением женщин и представителей белой расы. Хорошо известно, что географическая широта влияет на распространённость РС. По мере удаления от экватора показатели распространённости нарастают по так называемому «градиенту широты» [1]. Существует гипотеза, что широта проживания влияет на риск РС через уровень инсоляции и сывороточный уровень витамина D [2, 3, 4]. Однако только одно проспективное исследование напрямую анализировало риск развития РС в зависимости от уровня витамина D3 в сыворотке крови здоровых людей, обследованных за несколько лет до дебюта РС. Были проанализированы 257 случаев РС, развившихся у американских мужчин (148 белых и 77 чёрных), у которых ранее во время службы в армии, ещё до развития неврологических симптомов, был взят хотя бы один образец сыворотки крови. Контроль составили 514 молодых солдат, у которых в последующем РС не развился. Было обнаружено, что для белой расы риск РС уменьшался с увеличением сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D [5]. Большинство других исследований касалось изучения уровня витамина D у пациентов с уже установленным диагнозом РС или его дебютом. По данным разных исследователей, распространённость гиповитаминоза витамина D у больных РС колеблется от 17% до 86,7% [6, 7, 8].

Многочисленные зарубежные исследования свидетельствуют, что во взрослых популяциях стран с умеренным климатом широко распространён низкий уровень витамина D. Например, в США средняя концентрация сывороточного витамина D в популяции составляет 60 нмоль/л [9], во Франции и Канаде – 61 нмоль/л [10, 11]. В северных странах отмечается ещё более низкий уровень витамина D. Так, в Финляндии он составил 44 нмоль/л летом и 24 нмоль/л зимой [12].

В России уровень витамина D среди больных РС, в частности, на Урале, не изучался. В связи с этим мы провели исследование с целью изучить распространённость и глубину гиповитаминоза D у больных РС в России на примере Свердловской области, а также проанализировать влияние недостаточности витамина D на клиническую картину РС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач на базе ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, проведено клинико-лабораторное исследование больных РС. Критерии включения: наличие у пациента досто-

верного РС и его согласие принять участие в исследовании. Критерии исключения: соматическая патология, способная приводить к дефициту витамина D, а также применение добавок витамина D.

В исследование включён 61 пациент с достоверным диагнозом РС, установленным в соответствии с критериями MacDonald (2005). В анализируемой группе больных было 43 женщины и 18 мужчин (70,5% и 29,5% соответственно), соотношение мужчин и женщин – 1:2,4. Медиана возраста больных составила 38,0 (29–46) лет, минимальный – 18 лет, максимальный – 61 год. Медиана возраста женщин – 40 (32–44) лет, мужчин – 32,5 (28–46) лет.

Среди обследованных пациентов ремиттирующий РС был диагностирован у 54 (88,5%) больных, вторично прогрессирующий – у 6 (9,8%), первично прогрессирующий – у 1 (1,6%). В связи с малочисленностью две последние группы при анализе были объединены в одну – прогрессирующий РС. В группе больных с ремиттирующим РС забор крови проведён в стадии обострения у 11 (20,4%) больных, в ремиссию – у остальных 43 (79,6%). Медиана возраста в дебюте заболевания составила 23,5 (19,5–32,5) лет. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 40 лет, медиана – 8,6 (4,5–16) лет.

Оценка неврологического статуса проводилась по шкалам функциональных систем FS и расширенной шкале инвалидизации EDSS. Средний балл группы по шкале EDSS составил 3,0 (2–4) и колебался от 1,0 до 6,5. Преобладали пациенты с легкой и умеренной степенью инвалидизации. Так, пациентов, имевших 0–3,0 баллов по шкале EDSS, было 36 чел. (59%), 3,5–6,0 баллов – 24 (39,3%), более 6,0 баллов – 1 (1,7%).

Уровень депрессии оценивался по шкале Бека, уровень тревоги – по шкале Спилберга.

Контрольную группу составили 32 здоровых добровольца с медианой возраста 37,5 лет (25–46). Среди них женщин было 24 чел., мужчин – 8 чел., соотношение мужчин и женщин – 1:3. Медиана возраста женщин составила 39,5 (27–48) лет, мужчин – 30,5 (23–38) лет. По полу и возрасту основная и контрольная группа не различались.

В обеих группах проведено исследование концентрации 25 (ОН)D3 в сыворотке крови. Кровь на анализ собиралась в период март – начало апреля в 2010 г. и 2011 г. У 21 пациента, не принимавшего дополнительно препаратов витамина D, исследование проведено повторно в динамике в сентябре. Мужчин было 5, женщин – 16, медиана возраста больных – 40 (28,5–42,5). Для анализа использовалась Roche диагностическая иммунологическая система Elecsys.

* e-mail: eturova@mail.ru

Международной общепринятой нормы содержания витамина D в сыворотке крови не существует. По оценкам экспертов, оптимальный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови находится между 75 и 200 нмоль/л (30–80 нг/мл) [13,14]. Уровень 75 нмоль/л (30 нг/мл) – 25 нмоль/л (10 нг/мл) считается субклинической D-витаминной недостаточностью, уровень ниже 25 нмоль/л (10 нг/мл) – дефицитом витамина D. Существующие рекомендации определяют должный сывороточный уровень витамина D в пределах 75–100 нмоль/л, поскольку такой уровень необходим не только для оптимизации обмена кальция и фосфора, но и для профилактики некоторых аутоиммунных заболеваний вследствие его плейотропных эффектов [15]. В связи с вышеизложенным, дефицитом витамина D в данном исследовании считались концентрации менее 10 нг/мл, недостаточностью – от 10 до 30 нг/мл, нормальными уровнями – концентрации выше 30 нг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 8.0. Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – стандартное отклонение. Данные с распределением, отличающимся от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей (25–75). Для сравнения количественных непараметрических показателей в двух группах применялся тест Манна-Уитни. Для выявления корреляции использовался коэффициент Спирмена. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значения концентрации 25(OH)D3 в группе больных РС в сравнении с контрольной группой приведены в табл. 1. Как следует из таблицы, пациенты с РС имели статистически значимо более низкие цифры концентрации 25 (OH)D3 в сыворотке крови по сравнению с контролем ($p = 0,01$).

Вместе с тем, при сравнении концентрации 25-гидроксивитамина D3 у мужчин и женщин обеих групп, различия между лицами разного пола не было получено ($p = 0,34$). При сравнении концентрации 25(OH)D3 отдельно у мужчин и женщин основной и контрольной группы установлено, что пациенты с РС обоих полов имели значимо более низкие цифры концентрации витамина D по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$, $p = 0,008$ соответственно).

Концентрация 25(OH)D3 [Ме (25–75)] у больных рассеянным склерозом в сравнении с контрольной группой

	Пациенты с рассеянным склерозом			Контрольная группа		
	Женщины n=43	Мужчины n=18	Всего n=61	Женщины n=24	Мужчины n=8	Всего n=32
25(OH)D3, нг/мл	10,3 (4–15)**	8,8 (4–12,1)***	10,2 (4–14,3)*	16,1 (10,4–20,0)	16,2 (12,2–20,7)	16,1 (11,8–20,1)

* – $p = 0,01$ при сравнении с общей контрольной группой

** – $p = 0,008$ при сравнении с женщинами контрольной группы

*** – $p = 0,03$ при сравнении с мужчинами контрольной группы

Таблица 2.
Частота различных уровней концентрации 25-гидроксивитамина D3 у пациентов с РС в сравнении с контрольной группой

Уровень 25 (OH)D3	Пациенты с РС (абс, %), n=61	Контрольная группа (абс, %), n=32
Дефицит (<10 нг/мл)	30 (49,2%)*	7 (21,9%)
Недостаточность (10–30 нг/мл)	31 (50,8%)	23 (71,9%)
Норма (>30 нг/мл)	0	2 (6,2%)

* – $p = 0,04$ при сравнении с контрольной группой

Как видно из табл. 2, дефицит витамина D3 выявлен у 30 пациентов с РС – 49,2%, недостаточность – у 31 (50,8%). Нормальных показателей у пациентов с РС не было. В группе контроля дефицит витамина D3 обнаружен у 7 (21,9%), D-витаминная недостаточность – у 23 (71,9%), у двоих здоровых добровольцев уровень витамина D3 был в норме. Таким образом, гиповитаминоз D установлен у 93,8% лиц контрольной группы. Дефицит витамина D3 у больных РС наблюдался в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,04$).

При изучении корреляции возраста больных и концентрации 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови выявлена статистически достоверная умеренная прямая связь ($r = 0,3$, $p = 0,01$): чем меньше возраст пациента, тем ниже уровень витамина D. Так, в группе пациентов в возрасте до 30 лет дефицит витамина D наблюдался у 68,4% больных, а в группе после 30 лет – у 40,5% ($p = 0,04$). В контрольной группе корреляции между возрастом и концентрацией 25 (OH)D3 не установлено ($r = 0,04$, $p = 0,58$).

Анализ показал отсутствие связи между концентрацией 25(OH)D3 и клиническими характеристиками РС. Так, нами не было выявлено связи между длительностью заболевания и содержанием витамина D3 ($r = 0,06$, $p = 0,7$). При ремиттирующем РС уровень витамина D составил 10,5 (4,0–15,0) нг/мл (минимально 4 нг/мл, максимально 23 нг/мл), при прогрессирующем РС – 9,5 (4–14) нг/мл (минимально 6 нг/мл, максимально 15,4 нг/мл). Таким образом, концентрация 25 (OH)D3 не различалась между двумя группами с разным типом течения РС ($p = 0,73$). Среднегодовая частота обострений также не зависела от концентрации витамина D ($r = 0,09$, $p = 0,24$). Не получено корреляции между концентрацией 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови и степенью инвалидизации больных по шкале EDSS ($r = 0,06$, $p = 0,6$).

В группе больных в стадии ремиссии концентрация витамина D составила –10,7 (4,0–15,0) нг/мл, а группе больных в стадии обострения была в 2 раза меньше – 5,3 (4,0–16,0) нг/мл, но различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$).

У всех больных РС были выявлены аффективные расстройства. У подавляющего большинства пациентов РС выявлен высокий уровень ситуационной тревожности (у 81%), умеренная степень ситуационной тревожности (у 19%). Высокая личная тревога диагностирована у 69%, умеренная – у 31%. При этом не обнаружено влияния уровня витамина D

на степень как ситуационной ($r = 0,09$, $p = 0,75$), так и личностной тревоги ($r = 0,1$, $p = 0,78$).

Депрессивные расстройства по шкале Бека обнаружены у 48,3% больных, которые также не коррелировали с уровнем витамина D в сыворотке крови ($r = 0,07$, $p = 0,71$).

При исследовании концентрации витамина D в динамике у 21 пациента с РС было выявлено, что медиана концентрации 25 (OH)D3 у них выросла в 4 раза с 10,7(4,7–13,0) нг/мл (конец зимы-начало весны) до 41,6 (34,6–47,2) нг/мл (начало осени) и стала соответствовать норме ($p = 0,00001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Территория Свердловской области вытянута с юга на север от 56° до 61°58' северной широты. Таким образом, проживая в северных широтах, все жители Свердловской области имеют потенциальный риск развития гиповитаминоза D. Впервые результаты изучения распространенности гиповитаминоза D у жителей Екатеринбурга были опубликованы в

2006 г. [16]. Группу составили 25 мужчин и 39 женщин возрастной группы 50 лет и старше (средний возраст $68,8 \pm 9,5$ лет), перенесших перелом проксимального отдела бедра. Отмечена чрезвычайно высокая распространенность гиповитаминоза D в этой группе. Контроль составили 44 мужчины и 53 женщины той же возрастной группы, находившиеся на лечении в глазных отделениях областной больницы и не имевшие в анамнезе переломов. Средние показатели витамина D в группе пациентов с переломом проксимального отдела бедра находились в пределах дефицита витамина D, а в контрольной группе – в пределах недостаточности витамина D, причём независимо от пола. Была найдена отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией витамина D и возрастом ($p < 0,05$). В нашем исследовании, проведённом в конце зимы – начале весны, были выявлены низкие цифры 25(OH)D3 в группе здоровых добровольцев молодого возраста (средний возраст – 37,5 (25–46) лет). Это подтверждает факт, что Свердловская область является регионом с высокой распространенностью гиповитаминоза D.

Результаты международных исследований распространенности гиповитаминоза D у больных РС не однозначны. Большинство исследований подтверждает наличие недостаточности или дефицита витамина D у больных РС [6, 7, 8]. В то же время ряд работ не обнаружил статистически значимой разницы в сывороточном уровне 25 (OH)D3 у больных РС и контроле [17, 18]. Так, в финском исследовании группы из 40 пациентов, находившихся в дебюте РС, не обнаружено разницы в уровне 25(OH)D3 между ними и 40 субъектами контрольной группы, если образцы исследовались зимой. Вместе с тем пациенты имели значительно более низкий уровень 25 (OH)D3 в период с июня по сентябрь [19]. В другом исследовании, также проведённом в Финляндии, дефицит витамина D выявлен с одинаковой частотой (у 50%) в группе пациентов и в контроле. При этом сезонные вариации 25 (OH)D3 были схожими у больных и лиц контрольной группы, однако уровень витамина D был ниже у пациентов в период обострения РС [20]. В Ирландии не было получено разницы в уровне витамина D3 у пациентов с РС и контрольной группой, но набор обеих групп осуществлялся зимой [21].

Наше исследование было проведено ранней весной. При этом у всех обследованных больных РС и 94% лиц контрольной группы того же возраста в Свердловской области обнаружено снижение концентрации 25 (OH)D3 в сыворотке крови. Медианы уровня витамина D3 в обеих группах находились в пределах недостаточности витамина. Принимая во внимание данные литературы и географическое расположение Свердловской области, обнаруженный гиповитаминоз D был ожидаем. Однако важно, что пациенты с РС имели достоверно более низкие цифры концентрации 25 (OH)D3 в сравнении с контрольной группой, и половина пациентов испытывала дефицит витамина D, в то время как в контрольной группе дефицит выявлен лишь у 21,9%.

Нами была выявлена прямая достоверная связь между возрастом больных и концентрацией 25 (OH)D3 в сыворотке крови: чем моложе пациент, тем ниже у него уровень витамина D. В целом дефицит витамина D преобладал в группе пациентов моложе 30 лет. Полученные нами данные о преобладании дефицита витамина D у молодых больных РС в настоящее время не нашли своего объяснения и требуют дальнейшего особого внимания именно к этой группе пациентов. В изученных нами литературных источниках вопрос возраста больных РС и гиповитаминоза D не обсуждался.

Глубина гиповитаминоза D не зависела от пола больных, продолжительности заболевания, типа течения РС, среднегодовой частоты обострений. Поскольку также не было выявлено корреляции между уровнем EDSS и уровнем витамина D3, объяснить низкий уровень витамина D3 у обследованных больных уменьшением инсоляции вследствие ограничения их выхода на улицу нельзя. Тем более что в нашей группе преобладали пациенты с лёгкой и умеренной

степенью инвалидизации. Наши данные совпадают с результатами исследования, проведённого в Германии [7]. Вместе с тем одно австралийское исследование по типу «случай-контроль» выявило сильную отрицательную корреляцию между степенью инвалидизации больных РС и сывороточным уровнем 25 (OH)D3 [22].

Что касается изучения уровня витамина D3 при разных типах течения РС, то результаты опубликованных исследований противоречивы. Так, в Нидерландах при обследовании 267 больных с РС оказалось, что уровень 25(OH)D3 был значительно ниже при прогрессирующих формах РС в сравнении с ремиттирующим РС. В этом же исследовании показано, что низкий уровень 25 (OH)D3 ассоциирован с высоким уровнем EDSS [23]. Напротив, Corrale et al. (Аргентина) выявили снижение концентрации витамина D только у пациентов с ремиттирующим РС [24]. Уровень 25 (OH)D3 был значительно ниже у пациентов с ремиттирующим РС, чем у здоровых контролей. Также ими продемонстрировано, что в период обострения уровень витамина D был значимо ниже, чем в стадию ремиссии. У пациентов с первично прогрессирующим РС уровень 25 (OH)D3 составил $52,2 \pm 6,5$ нг/мл, что не отличалось от контроля. В нашем исследовании разницы в концентрации 25 (OH)D3 при разных типах течения РС не получено, возможно, потому, что наша группа (61 чел.) была меньше, чем в предыдущем исследовании (132 чел.), а большинство наших пациентов обследованы вне обострения РС. При исследовании уровня витамина D в разные стадии заболевания нами отмечено снижение концентрации витамина D в стадию обострения, но оно не было достоверным, возможно из-за малочисленности групп.

Причина недостаточности и дефицита витамина D при РС остаётся до настоящего времени неизвестной. Концентрация 25 (OH)D3 в сыворотке крови отражает баланс между, с одной стороны, поступлением витамина D с пищей и его синтезом в коже под влиянием солнечных лучей и, с другой стороны, его катаболизмом 24-гидроксилазой. Таким образом, уменьшение синтеза или увеличение распада витамина D могут объяснить низкий сывороточный уровень 25 (OH)D3, наблюдаемый у пациентов с РС. Доказанный дефицит витамина D у больных РС ранней весной, когда концентрация 25 (OH) D3 максимально снижается у всех жителей северных широт, может свидетельствовать о повышенном катаболизме витамина D у больных РС при условии достаточного его синтеза. Данную гипотезу подтверждает тот факт, что в нашей группе из 21 пациента, обследованного в динамике в сентябре, когда концентрация витамина D максимальна, медиана концентрации 25 (OH)D3 была статистически значимо выше, чем результаты обследования этих же пациентов ранее весной.

Результаты, подобные нашим, недавно были опубликованы при системной красной волчанке [25]. В Бразилии было обследовано 78 пациентов с СКВ (сезон, в который проводилось обследование, не был указан), при этом гиповитаминоз/дефицит выявлен у 57,7%. Так же, как и в нашем исследовании, не было обнаружено ассоциации между уровнем 25-гидроксивитамина D, клиническими параметрами и лабораторными тестами. Авторы были склонны связать эти находки с тем, что пациентам с СКВ рекомендуется избегать солнечных лучей. Хотя такую же рекомендацию обычно дают и при РС, увеличение концентрации 25(OH)D3 у наших пациентов к началу осени свидетельствует о том, что эту рекомендацию они не выполняют, и депривацией солнечных лучей объяснить дефицит витамина D у них невозможно.

Роль дефицита витамина D в развитии и течении аутоиммунных заболеваний до конца не изучена и является предметом дискуссий. Существует гипотеза о возможном влиянии гиповитаминоза D на усиление дефицита CD8+ клеток, который является общей чертой многих аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что при этом дефицит CD8+ приводит к снижению контроля за инфекцией Эпштейн-Барра

с последующим развитием каскада аутоиммунных реакций в органе-мишени [26]. Можно предположить, что восполнение дефицита витамина D может оказать благотворное влияние на течение различных аутоиммунных болезней, однако существующие исследования по использованию витамина D в лечении РС ограничены и методически слабы [27,28].

Как известно, депрессия – частый симптом при РС. Есть данные об ассоциации депрессии с гиповитаминозом D у пациентов без РС [29]. Кроме того, S.Knippenberg et al. (2010) [30] провели исследование уровня витамина D и депрессии у 59 больных РС. Оценка уровня депрессии проведена по Госпитальной шкале тревоги и депрессии. Уровень витамина D отрицательно коррелировал с уровнем депрессии ($r=-0,326$, $p=0,006$). Авторы делают вывод, что состояние по витамину D может вносить вклад в наличие депрессивных симптомов при РС, хотя и указывают на необходимость подтверждения этих данных. Нами такой корреляции не выявлено. Причиной может быть, помимо прочего, то, что мы пользовались другой шкалой для диагностики депрессии. Мы также не обнаружили связи дефицита витамина D с наличием тревоги.

В целом в результате нашего исследования в конце зимы была установлена высокая частота гиповитаминоза D в Свердловской области как среди больных рассеянным склерозом, так и здоровых добровольцев. Однако у пациентов с РС гиповитаминоз D встречался чаще и был более выражен. Глубина снижения уровня 25(OH)D3 не коррелировала ни с одной изученной характеристикой РС, но была более выражена у молодых пациентов. Отмечалась тенденция к снижению концентрации витамина D3 при обострении РС. В динамике за лето у больных РС отмечен рост концентрации 25(OH)D3 до нормальных величин. Вклад витамина D в развитие РС и его проявлений требует дальнейшего изучения.

SUMMARY

The purpose of the study was to investigate the prevalence and severity of vitamin D insufficiency in multiple sclerosis (MS) patients in Sverdlovsk region. Was examined 61 patients with MS of 18 to 61 year old ($38,0 \pm 10,6$). The study was performed in March-April in 2010 and 2011. The control group included 32 healthy volunteers. The groups were comparable in age and sex. All MS patients and 94% of control group had hypovitaminosis D3.

However, patients with MS had clearly lower 25 (OH) D3 concentration as compared to control group ($p=0,01$). Half of the patients had vitamin D deficiency, whereas in the control group the deficit was identified only in 21.9% ($p=0,04$). We did not find any correlation between concentration of serum 25-hydroxyvitamin D3 and sex, duration and type of MS, degree of disability on EDSS scale, as well as with depression. A moderate direct correlation between patients' age and concentration of 25 (OH) D3 in serum was found.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurtzke JF. On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1967; 43:257–282.
2. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation and other variables. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1960; 35:37–42.
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non-infectious factors. Ann Neurol. 2007; 61:504–513.
4. Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. Curr Opin Neurol. 2007; 20:261–268.
5. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA. 2006; 296:2832–2838.
6. Hiremath GS, Cettomai D, Baynes M, Ratchford JN, Newsome S, Harrison D, Kerr D, Greenberg BM, Calabresi PA (2009) Vitamin D status and effect of low-dose cholecalciferol and high-dose ergocalciferol supplementation in multiple sclerosis. Mult Scler. 15:735–740.

7. Kragt J, van Amerogen B, Killestein J, Dijkstra CD, Vitdehaag BMJ, Polman CH et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. Mult Scler. 2009; 15:9–15.
8. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I (2008) A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79:152–157.
9. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. Arch Intern Med. 2009; 169:626–632.
10. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1996; 7:439–443.
11. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA (2002) Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. CMAJ. 2002; 166:1517–1524.
12. Välimäki VV, Alftan H, Lehmuskallio E, Löyttyneemi E, Pettersson K, Stenman UH et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:76–80.
13. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-hughes B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. 2006; 84:18–28.
14. Cannel JJ, Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. Altern Med Rev; 13(1):6–20.
15. Шилин Д.Е. Витамин – гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. №12; 2010; 17–23.
16. Bakhtiarova S., Lesnyak O., Kyznesova N., Blankenstein M.A., Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. Osteoporos Int. 2006; 17: 441–446.
17. Barnes MS, Bonham MP, Robson PJ, Strain JJ, Lowe-Strong AS, Eaton-Evans J, Ginty F, Wallace JM (2007) Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. Mult Scler. 13:670–672.
18. Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J et al (1998) Fracture history and bone loss in patients with MS. Neurology. 51:1161–1165.
19. Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen N, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. Mult Scler. 2005; 11:266–271.
20. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I (2008) A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79:152–157.
21. Desseignly C.P. Clinical implication of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. J. Neurolog. 2009; 256(9): 1468–1479.
22. Mei IA, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, McMichael AJ (2007) Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. J Neurol. 254:581–590.
23. 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(9):1220–1224.
24. Jorge Correale, Maria Celica Ysraelit, Maria Ines Gaitan. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Oxford Journal Brain V132, Issue 5: 1146–1160.
25. Thiago Sotero, Andrea Tavares Dantas, Claudia Diniz Lopes Marques et al. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patient with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. Rev Bras Reumatol. 2012; 52(1):55–65.
26. Michael P. Pender. CD8+T-Cell deficiency, Epstein-Barr Virus infection, vitamin D deficiency, and steps to autoimmunity: a unifying hypothesis. Autoimmune diseases.
27. 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.
28. 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.
29. Viet R, Rimbault S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J. 2004; 3:8.
30. Knippenberg S, Bol Y, Damoiseaux J, Hupperts R, Smolders J. Vitamin D status in patient with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. Acta Neurol Scand. 2011 Sep; 124(3):171–5.