ОБЗОР / REVIEW

ВИТАМИН Д – РИСКОВ ФАКТОР ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

РЕЗЮМЕ

ВИТАМИН Д – РИСКОВ ФАКТОР ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Георги С. Славов

Катедра по неврология, Медицински университет, Пловдив, България

Множествената склероза (МС) е автоимунно заболяване с неизвестна етиология, чието лечение е с ограничена ефективност и висока социална тежест. Концепцията за зависимост между модела на миелинната деструкция, клиничните прояви и потенциала на терапевтичен отговор е основание да се проучва участието на различни фактори в автоимунния процес – генетични, хормонални, от околната среда, за да се подобри контрола над разстроената имунна регулация.Резултати от епидемиологични и клинични наблюдения показват връзка на промените в серумните концентрации на витамин Д със степента на риск от развитие на МС, с фазите на пристъп и ремисия и полови различия в метаболизма на витамин Д. Имуномодулираща активност на 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) и 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D) в централната нервна система и периферните органи на имунната система се установява при експериментални и клинични наблюдения. Приетият стандарт за референтни граници на витамин Д в серума 50-80 nmol/l осигурява нормален калциев метаболизъм. Дискусионни са въпросите за: серумната концентрация на витамин Д, необходима за да се потисне аберантния имунен отговор при МС пациенти; субгрупа МС пациенти, подходящи за лечение с витамин Д приложен в оптимално ефективна и безопасна доза. В нашата страна болестността от МС е двукратно по-

ABSTRACT

VITAMIN D – A RISK FACTOR FOR THE OCCURRENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS

Georgi S. Slavov

Department of Neurology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of unknown etiology whose treatment is of limited efficiency and therefore has a high social burden. As it has been suggested that myelin destruction model, the clinical manifestation and the potential of therapeutic response in MS are correlated, it is quite justifiable that we study various factors (genetic, hormonal, environmental) that take part in the autoimmune process in order to improve the control over the disrupted immune regulation. Results from epidemiological and clini¬cal studies clearly suggest that changes in vitamin D serum concentrations are correlated with the magnitude of the risk of developing MS, the phases of relapse and remittance and with gender differences in vitamin D metabolism. Experimental and clinical studies also have established that 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) and 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D) exert an immunomodulatory effect in the central nervous system and pe¬ripheral organs of the immune system. The standard reference range of vitamin D con¬centration in serum is 50-80 nmol/l - it provides normal calcium metabolism. Issues that are discussed include the vitamin D serum concentration needed to suppress the aberrant immune response in MS patients; a subgroup of MS patients suitable for vitamin D treatment, the vitamin D being applied in optimally effective and safe dosage. MS prevalence rate in Bulgaria has increased two-fold in 17 years but this is a rather short interval to be able to assume that

вишена за 17 години – кратък интервал,за да се обсъжда промяна в генния фон на населението.От такъв аспект проучвания за взаимодействието между фактори от околната среда и за ролята им в патогенезата на болестта са обосновани и необходими.

Ключови думи: множествена склероза, витамин Д, рискови фактори

the gene pool of the population changes. Thus further studies on pos¬sible interactions between different environmental factors and these factors' role in the disease pathogenesis are justified and necessary.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D, risk factors

ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза е автоимунно заболяване с неизвестна етиология, висока социална тежест и ограничен терапевтичен отговор. Епидемиологично проучване от 1999 г. в нашата страна установява заболяемост от 44,5 на 100 000 души, което е два пъти повече от предохдно наблюдение през 1983 г. (21,3 на 100 000) [4]. Множествената склероза засяга два пъти повече жените, отколкото мъжете. Основните форми на заболяването са пристъпно-ремитентна, 80% (ПРМС), първично прогресивна, 15%-20% (ППМС) и вторично прогресивна, 50%-60% (ВПМС). Имунообусловените процеси се характеризират с антигенна специфичност в централната нервна система (ЦНС) към: базичния протеин на миелини (MBP), миелиновия олигодендроцитен гликопротеин (MOG), протеолипиден протеин (PLP), миелин свързан гликопротеин (MAG); променен имунен отговор от Th1 и Th17, медиирано дисеминирано възпаление на централни миелинови структури с дисбаланс в секрецията на цитокини на Th1, Th17 и Th2 лимфоцитни (лф) субпопулации. В периферната нервна система, дисбалансът на цитокиновия профил се характеризира с намаляване на регулаторната субпопулация CD4+ CD25+ Foxp3+ лф, свързана с производството на TGFP1 и IL10; повишена секреция на провъзпалителни TNF-a, IL17, IFN-y; инхибиран синтез на противовъзпалителен цитокин IL4. Тезата, че имунопатогенният механизъм, клиничните прояви и терапевтичният ефект са свързани, оправдава изследването на различни генетични, хормонални и фактори от околната среда, участващи в автоимунния процес. Клиничните характеристики като ход на заболяването, тежест на неврологичен дефицит, пристъпна честота ще подмогнат идентифицирането на пациенти със сходен клиничен профил и избор на подходящ терапевтичен режим.[3, 15, 19].

ГЕОГРАФСКИ ОБЛАСТИ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА БОЛЕСТТА

J. Kurtzke и др. през 1982 г. дефинира географски области с висока, средна и ниска честота на МС. Зоните с висока честота, заболяемост над 30 / 100 000 население са областите в Северна Европа (северна ширина от 44° до 64°), северните райони на САЩ, Южна Канада, Югоизточна Австралия, Нова Зеландия и др. Зоните със средна заболяемост от 5 до 20/100 000 (северна ширина 32°-47°) обхващат области около средиземноморския басейн, южните региони на Съединените щати и Африка и големи части от Австралия. Ниска честота на заболяването под 5/100 000 е характерна за тропичния и субтропичен климат – Латинска Америка, Япония, Китай и др . [3, 19]. Коефициентът на корелация между заболяемост и географската ширина е висок (r = 0,79), но в някои страни като Корея и Китай, честотата е значително по-ниска, отколкото в съответните географски ширини в Европа и Северна Америка [7]. Франция има по-ниска честота на МС в сравнение с европейски територии със същата географска ширина като Испания и Италия. В северните региони на Европа разпростра-

нението на заболяването е по-високо, отколкото в южните региони. В Източна Европа и у нас заболяемостта е между 33 и 43 / 100 000 [4, 19].

Северно-южен градиент на разпределение на болестността

Разпространението на МС се характеризира със северно-южно разпределение на болестта. С отдалечаването от екватора заболяемосстта нараства и достига 100/100 000 души в някои северни райони. Епидемиологичните наблюдения показват намаляване на градиента в севрното полукълбо посока север-юг и увеличение в същата посока в Австралия [2]. Проучване в САЩ през 1979 год. при 5305 военни ветерани регистрира северно-южен градиент на болестността от МС на територията на страната. Резултатите показват колебание на показателя, граничещи с 37-ми паралел- повишение и понижение на болестността над и под 37-ми паралел. В източните райони на страната 39-ят паралел разделя зоните с висока от тези със средна честота на МС [5].

Миграция и МС

При проучване на фактора миграция е налице зависимост между зоната на местообитаване в юношеска възраст (10-15 годишна възраст) и риска от развитие на заболяването. При преселването на лица преди 10-та или 15-та година от живота в географска област с различна болестност от тази в предходния район, имигрантите приемат риска на новия район на местообитаване. Показателят не се променя при миграция след тази възраст. Становището се подкрепя и от изследване при европейска популационна група, имигрирала в Южна Африка. При преселване преди 15-та годишна възраст имигрантите приемат риска на новия район – 13/100 000 души, при имиграция след тази възраст се запазва риска на предходния район – 30-80/100 000 души население [22]. Тези данни предполагат етиологичното значение на екзогенни фактори през детските години от живота с последващ дълъг латентен период до първите болестни прояви в по-късна възраст.

МЕТАБОЛИЗЪМ НА ВИТАМИН D

Витамин D е фактор на околната среда. Серумната концентрация на витамин D е резултат от синтез на холекалциферол (D3) от 7-дехидрохолестерол в кожата след излагане на ултравиолетово лъчение (UV), (70-80% от общото количество); синтез на ергокалциферол (D2) от ергохолестерола в храната (10-20% от общото количество). В циркулацията присъстват два метаболита: 25-хидрокси витамин D (25(OH)D, калцидиол), резултат от хидроксилиране на D2 и D3 в черния дроб; 1,25-дихидрокси витамин D (1,25(OH)2D, калцитриол), биологично активна форма с хормонални свойства, получена чрез метаболизиране на 25(OH)D в бъбреците. Витамин D и неговите метаболити се транспортират до таргетни клетки от серумен гликопротеин. Неговите биологични ефекти се медиират от нуклеарен рецептор VDR- член на nuclear hormone receptor super family, отговорни за клетъчната пролиферация, диференциация и функция. Синтезът на витамин D зависи от различни фактори: излагане на ултравиолетови лъчи, пигментация на кожата, диета, бъбречни и чернодробни заболявания и др. След максимално излагане на слънчева светлина количеството на синтезирания витамин D е сравнимо с това, получено след перорален прием на 250 pg витамин D. Средно 2,5 pg витамин D навлиза в организма с храната дневноИндикатор за състоянието на витамин D е серумната концентрация на 25(OH)D, корелираща с нивото на 1,25(OH)2D [7]. Стандартният референтен диапазон за 25(OH)D от 70-80 nmol/ l е определен чрез изследване на калциевия метаболизъм. Серумните нива на витамин D под 25 nmol/l се считат за дефицит, 25-80 nmol/l се считат за недостатъчност, 80-100 nmol/l се смятат за достатъчни [3, 7, 19, 27].

ОЦЕНКА НА СТАТУСА НА ВИТАМИН D

Индикатор за състоянието на витамин D в организма е серумната концентрация на 25(OH)D, която корелира с биологично активния метаболит със свойствата на хормона 1,25(OH)2D [7]. Използват се следните критерии: нивото, което е необходимо за максимална интестинална Ca абсорбция; нивото, необходимо за постигане на най-висока костна минерална плътност; нивото, при което се реализира минимална костна загуба и се редуцира риска от фрактури [4, 7]. През 2011 г. Институтът по медицина на САЩ (IOM) приема за оптимални нива на концентрация на 25(OH)D ≥ 50 nmol/l, за недостатъчни 30-50 nmol/l и за дефицит 30 nmol/l. Въз основа на епидемиологични наблюдения Американското ендокринно общество препоръчва серумни концентрации на 25(OH)D от 75 до 110 nmol/l, като полезни за общественото здраве – намаляващи риска от автоимунни, сърдечно-съдови и инфекциозни заболявания, диабет тип 2 и др. [16]. Многоцентрово изследване в България, проведено през 2012 г. от А. М. Борисова и съавт., определя за българската популация следните концентрации: ≥ 50 nmol/l-достатъчност; 25-49,99 nmol/l-недостатъчност, и < 25 nmol/l-дефицит. Приетите нива са идентични с тези, посочени на Консенсусната конференция в Германия през 2012 г., което позволява сравнителен анализ на резултатите от изследванията на български и международни колективи и кохорти [5]. Изследването включва 2032 лица на възраст от 20 до 80 години. От тях 47% мъже и 53% жени, всички живеещи в региони, разположени от 41° до 44° северна ширина. В изследваната популация серумните концентрации на 25(OH)D ≥ 50 nmol/l достигат оптимална супресия на PTH и се определят като достатъчно ниво, необходимо за поддържане на оптимален здравен статус на костната система. При 54,5% от изследваните лица резултатите показват дефицит на витамин D при 24,2% недостатъчност. Тежкият дефицит се наблюдава два пъти по-често при жените, в сравнение с мъжете, във възрастовия диапазон от 20 до 44 години (p<0,007). Тези факти предполагат различия между половете, модулирани от естрогените [10,12]. Резултатите са от голям научен интерес, след съпоставка с последното епидемиологично изследване в страната: двукратно увеличение на заболяемостта от МС за периода 1983-1999 г.; съотношение жени/ мъже – 1,9/1; средна възраст на първите симптоми 30,1 години [4].

Анализът на резултатите от многоцентровото изследване обосновава следните изводи: полът е водещ фактор за синтеза на витамин D; на второ място е начинът на живот ;на трето място е местоживеенето, свързано с условията на околната среда (смог, брой слънчеви дни в годината, прах и др.). При изследваната група оценката за сезонната динамика на витамин Д показва значими разлики при сравнение на определен сезон с останалите три- зима (24,14 nmol/l, 95% CI: 25,70-28,58), пролет (43,56 nmol/l, 95 CI: 41,96-45,17), лято (61,74 nmol/l, 95% CI: 58,95-64,55), есен (52,75 nmol/l, 95% CI: 50,63-54,88),(p<0,001) [4]. Тези данни са основание да се приеме необходимостта от целогодишна профилактика на лицата с дефицит и недостатъчност, за да се редуцират неблагоприятните последици за здравето на населението. Прегледът в литературата показва, че един от дискусионните въпроси е субституиращата доза витамин Д [4, 8, 17, 20, 23, 38].

Екзогенни фактори, повлияващи метаболизма на витамин Д и връзката им с честотата на разпространение на МС.

Слънчева греене / UV радиация – Основен източник за синтезиране на витамин Д е слънчевата светлина. След двадесет минутна експозиция на слънце синтезираният витамин Д е между 15-20 000 IU [36]. В географски области със слънчево огряване по-малко от 2000 часа годишно, честотата на

МС е по-висока в сравнение със зони със слънчево огряване над 2000 часа [31]. Данни от научни наблюдения показват, че след максимална експозиция на слънце, количеството синтезиран витамин Д е съпоставимо с наличния в организма след перорален прием на 250 μgr витамин Д [7, 32]. Интензивното излагане на слънце между 6-тата и 15-та годишна възраст намалява риска от възникване на МС [21]. Интензивността на ултравиолетовите лъчи и синтеза на витамин D зависят от редица фактори: географска ширина, надморска височина, сезонност, наситеност на атмосферата с озон, слънчев зенитен ъгъл (SZA), облачност.

Географска ширина

Дефицитът на витамин Д значимо корелира с географската ширина и с дневните часове на слънчево греене. В страни от Северна Европа – Дания, Финландия, Ирландия, при деца на средна възраст 12,5 години се открива дефицит при 50% от изследваните според нивото прието за достатъчност-50-75 нмол/л 25(OH)D в серума. В Южна Америка се установява дефицит при 53,4% от изследваните в сравнение с общата популация [2, 37].

Надморска височина

Резултати от научни изследвания разкриват, че болестността от МС варира в зависимост от надморската височина на зоната на местообитаване-намалява в зони над 1000 м. от морското ниво и нараства в райони под 1000 м. Тези данни предполагат връзка между количеството синтезиран витамин Д и промените в интезитета на слънчевото и УВ огряване. Показателни са резултатите за повишение на риска с 41% при юноши с ниски серумни нива на витамин Д, произхождащи от бялата американска популация, както и данни за понижение на риска при нарастване на серумните концентрации с 50 nmol/l [7, 18]. У нас Б. Йорданов 1989 г. анализира разпространението на МС в равнинните и планински райони и регистрира по-ниска честота в равнинните райони. Данните на Н. Топалов (1999) за географските характеристики на населеното място, в което е живял болният от МС до първите прояви на заболяването, потвърждават, че равнинният терен е „защитен" фактор (L: OR-0.55; 55% CI- 0.30). до 0,99), [4, 12].

Сезонност

Резултати от научни наблюдения разкриват сезонни колебания в клиничната активност на МС – по-висока през пролетните месеци в сравнение със зимните. Допуска се, че намаления синтез на витамин Д през есента и зимата, обусловен от по-малкия брой на слънчевите дни през двата периода е причина за активиране на заболяването през пролетните месеци [31, 33]. Изследване в Канада при 40 000 МС пациенти установява по-голям брой на родените през м. май в сравнение с тези през м. ноември. CJ Willer и съавт. (2005) регистрират по-голяма честота на пристъпите от МС през топлите годишни месеци в сравнение със студените [30, 34].

Озон

Насищането на атмосферата с озон е специфичен фактор за определена географска зона. Озонът намалява УВ лъчение, достигащо до земната повърхност и понижава синтеза на витамин Д [39].

Слънчев зенитен ъгъл (SZA)

Големината на слънчевия зенитен ъгъл променя интензитета на УВ лъчи. При голям зенитен ъгъл до земната повърхност достигат по-малко УВ лъчи, тъй като изминават по-дълго разстояние през атмосферата със значителна абсорбция/дисперсия. SZA е най-голям рано сутрин и през зимата, най-малък е през лятото и на екватора [39].

Облачни системи

Облаците абсорбират и отразяват УВ лъчи и при дадени условия са причина за висок интезитет на УВ излъчване. С нарастване на надморската височина се увеличава УВ излъчване и синтеза на витамин Д [39].

Епидемиологични и екологични наблюдения установяват обратна връзка между УВ огряване и честотата на МС – на екватора болестта е с най-ниска честота, SZA е най-малък и УВ излъчване е с най-висок интензитет [13, 40].

Диетични навици

В проучването European Action on Nutrition and Health-Survey, 1996 г., при възрастни лица, живеещи в Южна и Северна Европа, се установява по-ниско средно серумно ниво на 25(OH)D (20-30 nmol/l) при населяващите южно-европейски територии в сравнение с тези от северните ширини (40-50 nmol/l). Неочакваната разлика се свързва с диетичния режим-консумация на рибено масло и черен дроб от треска (400 IU или 10 μg дневно) в Северна Европа, както и с по-светлата кожна пигментация, повишаваща синтеза на витамин Д [1]. Интерес представлява установеното различие в честотата на разпространение на МС в Норвегия – по-ниска спрямо другите страни в Скандинавия. Допуска се, че тези данни са свързани с особеност на хранителните навици в страната-много голяма консумация на храни съдържащи витамин Д [40].

ИМУНОМОДУЛИРАЩА АКТИВНОСТ НА ВИТАМИН D – РЕЗУЛТАТИ ОТ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ, ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ И КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Епидемиологични данни

МС е разпространена в географски зони с висока (>30/100 000), средна (5-29/100 000) и ниска (<5/100 000 души население) честота на болестта. Болестността нараства с отдалечаването от екватора и достига в някои северни райони до 100-200/ 100 000 души население. Синтезът на витамин Д корелира с интензитета на слънчевото греене и броят на слънчевите дни, които са зависими от съответната географска ширина [7]. От проучвания на фактора миграция се установява: при преселване преди 16-та годишна възраст в зона с различна честота от тази в предходното местообитаване, се променя риска за развитие на МС, а монозиготните близнаци са дискордантни около 60% по този показател, независимо от генетичната си идентичност [19]. Тези данни предполагат участие на външни фактори в неравномерното разпространение и в механизма, отключващ болестта – един от тези фактори е витамин Д.

Експериментални данни

Експериментални данни доказват имуномодулираща активност на витамин Д в ЦНС и периферни органи на имунната система. Установена е експресия на витамин Д рецептор (VDR) върху АПК, дендритни клетки, Т и В лф, макрофаги; синтез на 1,25(OH)2D от астроцити, участие на витамина в миелинната продукция в ЦНС [13]. Данни получени In vitro обосновават теза за супресивно действие на 1,25(OH)2D върху синтеза на провъзпалителните цитокини IFNγ, IL2, IL17 и стимулиращи ефекти върху антивъзпалителната Th2 медиирана секреция на IL4, IL5, IL13 и регулаторната CD4+ CD25+ Foxp3+ лф субпопулация [7, 11, 14, 24, 29]. Лечението на експериментален алергичен енцефаломиелит (EAE) с метаболити на витамин D предотвратява по-нататъшното развитие на модела, ако се приложат преди индукцията с миелинов протеин и инхибират прогресивното развитие и задържат прогресивното развитите при прилагане след първите клинични признаци. Терапията с 1,25(OH)2D инхибира синтеза на TNF-a, IFN-γ, IL17, повишава секрецията на IL4, стимулира производството на TGFβ1 и IL10 от Т-регулаторните субпопулации, потискайки имунната реакция. Докладвани са противоречиви резултати за незначителни промени в Th2 медиираната секреция на цитокини в ЦНС и периферните лимфни възли след лечение с 1,25(OH)2D [7]. Имуномодулиращият ефект на 1,25(OH)2D често се оценява след приложението му в дози, които са няколко пъти по-високи от нивото му при контролите, и е установена дозозави-

сима хиперкалциемия, свързана с риск от бъбречни и сърдечни усложнения [10]. Проучване от 2007 г. изследва комбинирано лечение с IFN-β, циклоспорин и хипокалциемичен аналог на 1,25(OH)2D – TX527. Комбинацията от TX527 и IFN-β притежава синергична имуномодулираща активност – инхибиране на антигенното представяне, индукция на Th2 медиирана цитокинна секреция. Клиничните ефекти – отлагане на първите прояви на EAE, удължаване на периода без парализи са сигнификантно променени в сравнение с ефектите при приложение на TX527 и IFNβ поотделно [25]. Научен интерес представляват откритите при EAE полови различия:25(OH)D статистически значимо инхибира EAE при женски животни; от лечение с IL4 и IL10 се повлияват женски опитни животни и др. [12].

Данни от клинични проучвания

Доказателствата за имунния потенциал на витамин D при МС до голяма степен са получени чрез експериментални проучвания и няколко проучвания върху пациенти с МС. Наблюденията при пациенти с PRMS са установили значително по-ниски серумни нива на 25(OH)D и 1,25(OH)2D във фазата на пристъп в сравнение с ремисията и при пациентите в сравнение с контролите [32]. Средни серумни концентрации на 25(OH)D по-ниски от 50 nmol/l са описани при 48-78% от всички пациенти, включени в различни популации с МС между 2003 и 2007 г. [7, 11, 35]. Пет годишно проучване при 469 пациенти с МС или клинично изолиран синдром изследва връзката между нивата на D и магнитно-резонансната активност. Авторите установяват, че по-ниските нива на витамин D са свързани с развитието на нови Т2 лезии, а суплеметанция с 10 ng/mL увеличение на 25(OH)D се свързва с 15% по-нисък риск от нови Т2 лезии [6]. Австралийско проучване случай-контрола представя връзка между излагането на слънце, 25(OH)D статуса и риска от МС . Продължителното излагане на слънце и по-високите нива на 25(OH)D са свързани с намален риск от развитие на множествена склероза [26]. Проучване при испаноговорящи пациенти (Буенос Айрес, 2010 г.) се различава от тези данни, отчитайки серумни нива на 25(OH)D в ремисия между 115 и 120 nmol/l, спрямо тези в пристъп 96-98 nmol/l [10].

Полът също влияе върху статуса на витамин D. M. L. McCullough et al оценяват концентрацията на витамин D и влиянието на различни фактори на околната среда сред 2588 жени и 2135 мъже. Установено е, че участниците в проучването с концентрация от (75 nmol / L) 25 (OH) D са мъже, докато други изследователски екипи съобщават за по-високи нива на витамин D сред жените [28]. Клиничните проучвания потвърждават някои експериментални резултати, показващи различия между половете в метаболизма и имуномодулиращия потенциал на витамин D. Има доказателства, че при жените с PRMS доминират имунните възпалителни промени, докато при мъжете еволюцията е по-тежка, с деструктивни Т1 лезии [12]. Установена е обратна корелация между серумните концентрации на 25(OH)D и тежестта на дефицита (EDSS) при жените и значително по-високи серумни нива на метаболитите в сравнение с мъжете [9]. Тези факти предполагат участие на естрогени в модулирането на половите различия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложените данни потвърждават необходимостта от допълнителни проучвания за участието на витамин Д в имунообусловения процес при подгрупа пациенти с определен клиничен профил на протичане и да се оценят нуждата от лечение с витамин Д и дозите на приложение.

В нашата страна болестността от МС двукратно се увеличава през период от 17 години – кратък интервал, за да се обсъжда промяна в генния фон на населението. От такъв аспект проучвания за взаимодействието между фактори от околната среда, ролята

им в патогенезата на болестта са обосновани и необходими.

Литература:

1. Топалов Н.Л., (1999) Клинико-епидемиологично изследване на множествената склероза в България. София: Медицински университет-София. [Topalov N.L., (1999) Kliniko-epidemiologichno izsledvane na mnozhestvenata skleroza v Bulgaria. Sofia: Meditsinski universitet-Sofia.]
2. Миланова И.Г. Множествена склероза и демиелинизиращи заболявания. София: Медицина и Физкултура - София, 2014 г. [Milanova I.G. Mnozhestvena skleroza i demielinizirashti zabolyavania. Sofia: Meditsina i Fizkultura-Sofia, 2014 g.]
3. Йорданов Б.И. Множествена склероза. София: Медицина и Физкултура-София., Неврология 1979, 29, 1228-1235. [Yordanov B.I. Mnozhestvena skleroza. Sofia: Meditsina i Fizkultura-Sofia., Nevrologia 1979, 29, 1228-1235.]
4. Борисова А-М, Божанов М, КоларовЗ, Попиванов П, Шинков А, Стоилов Р, Свинаров Д, Петранова С, Пилософ В. Препоръки за диагностика, профилактика и лечение на дефицит на витамин D и дефицит на D. София, балг. Дружество по ендокринология, 2013, 5-7. [Borisova A-M, Bozhanov M, Kolarov Z, Popivanov P, Shinkov A, Stoilov R, Svinarov D, Petranova S, Pilosof V. Preporaki za diagnostika, profilaktika i lechenie na defitsit na vitamin D i defitsit na D. Sofia, balg. Druzhestvo po endokrinologia, 2013, 5-7.]
5. Борисова А.М., Шинков А., Влахов Й., Даковска Л., Тодоров Т., Свинаров Д., Касабова Л. Дефицит, недостатъчност и достатъчността на витамин D в българското население. Ендокринология. 2012Г, 3, 3, 122-134. [Borisova A.M., Shinkov A., Vlahov Y., Dakovska L., Todorov T., Svinarov D., Kasabova L. Defitsit, nedostatachnost i dostatachnostta na vitamin D v balgarskoto naselenie. Endokrinologia. 2012g, 3, 3, 122-134.]
6. Giesser BS.,(2011) Primer on Multiple Slcerosis. In: Piccio L, Cross AH. Immunology of Multiple Sclerosis. New York: Oxford University Press: 47-56.
7. Harroud A, Richards JB. Mendelian randomization in multiple sclerosis: a causal role for vitamin D and obesity? Multiple Sclerosis Journal. 2018 Jan; 24(1):80-5.
8. Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa, with an example of its importance. S Arf Med J 1970; 44:663-669.
9. Bartosik-Psujek H, Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. Neurol Neurochir Pol. 2019; 53(2):113-122.
10. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. Autoimmun Rev. 2019 Sep;18 (9).
11. Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics.In: Friedman PA, Brunton LL. Updated Vitamin D and Calcium Recommendations. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
12. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2011 Dec 15; 311(1-2):23-31.
13. Eikelenboom MJ, Killestein J, Kragt JJ, Uitdehaag BM, Polman CH. Gender differences in multiple sclerosis: cytokines and vitamin D. J Neurol Sci 2009; 15; 286(1-2).
14. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. Nat Rev Endocrinol. 2022 Feb;18(2):96-110
15. Grimnes G, R. Joakimsen, Y. Figenschau, P. A. Torjesen, B. Almås, R. Jorde. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass a randomized controlled 1-year trial. Osteoporos Int 2011 2012; 23(1): 201-211.
16. Holick MF, Binkle NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney R P, Murad M H, Weaver CM.Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7): 1911-1930.
17. Leidig-Bruckner G., H. J. Roth, T. Bruckner, A. Lorenz, F. Raue, K. Frank-Raue. Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels – an observational study during clinical practice conditions. Osteoporos Int. 2011; 22(1): 231-240.
18. Wasnik S, Sharma I, Baylink DJ, Tang X. Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We? Int J Mol Sci. 2020 Apr 28; 21(9).
19. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. Mayo Clin Proc 2011;86(1): 56-60.
20. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. Neurol Ther. 2018 Jun; 7(1):59-85.
21. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2008; 14: 1220-1224.
22. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J,

Silva DDD, Remião F, Saso L, Malá-Ládová K, Malý J, Nováková L, Mladěnka P. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022 Dec;59(8):517-554.

23. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Dec;46(4):845-870.
24. Gandhi F, Jhaveri S, Avanthika C, Singh A, Jain N, Gulraiz A, Shah P, Nasir F. Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis. Cureus. 2021 Oct 5;13(10).
25. Sintov AC, L Yarmolinsky, A Dahan, S Ben-Shabat. Pharmacological effects of vitamin D and its analogs: recent developments. Drug discovery today 2014; 00(00):1-6.
26. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Genetics and Epidemiology of multiple Sclerosis. In :Giesser BS. Primer on Multiple Slcerosis. New York: Oxford University Press; 2011; 15-25.
27. Stridh P, Huang J, Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J, Manouchehrinia A, Kockum I. Season of birth is associated with multiple sclerosis and disease severity. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021 Dec 22;7(4).
28. Yang, W., Ge, M., Wang, Y. et al. Spatial distribution differences of 25-hydroxyvitamin D in healthy elderly people under the influence of geographical environmental factors. Sci Rep 12, 12781 (2022).
29. Zorzella-Pezavento SFG, Mimura LAN, Fraga-Silva TFC, Ishikawa LLW, França TGD, Sartori A. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Is Successfully Controlled by Epicutaneous Administration of MOG Plus Vitamin D Analog. Front Immunol. 2017 Oct 16; 8:1198.
30. Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fadiora OE. Therapeutic Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis: An Essentially Contested Concept. Cureus. 2022 Jun 22; 14(6).
31. Cantorna MT (2008) Vitamin D and multiple sclerosis: an update. Nutr Rev; 66(2):S135-S138.
32. Peeien E, Knippenberg S, Muris A-H, et al. (2011) Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. Autoimmunity Rev; 10(12):733-43.
33. Lysandropoulos AP, Jaquiery E, Jilek S, et al. (2011) Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple scle¬rosis and healthy control subjects. J Neuroimmunol; 233(1-2):240-4.
34. Fawaz L, Mrad MF, Kazan JM, et all (2016) Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation. Clin Immunol. doi:10.1016/j.clim.2016.02.011.
35. Lu M, Taylor BV, Körner H. Genomic effects of the vitamin D receptor: potentially the link between vitamin D, immune cells, and multiple sclerosis. Frontiers in immunology. 2018 Mar 12; 9:477.
36. Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, et al. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. doi:10.1136/jnnp.2006.105320 published online 19 jun 2007.
37. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. JAMA Neurol. 2014;71(3):306-314.
38. Lucas R, Ponsonby A, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. Neurology. 2011; 76(6): 540-548. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820af93d.
39. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K, et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. Am J Epidemiol. 2010; 172(1):21-35.
40. Burton JM, Eliasziw M, Trufyn J et all (2016) A prospective cohort study of vitamin D in optic neuritis recovery. Mult Scler. pii: 1352458516642315.

Адрес за кореспонденция:
доц. Георги Славов, дм
Катедра по неврология, Медицински университет, Пловдив, България
e-mail: georgi.slavov.15130@gmail.com

Address for correspondence:
doc. Georgi Slavov
Department of Neurology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria
e-mail: georgi.slavov.15130@gmail.com