

Uloga vitamina D u neurološkim bolestima

The role of vitamin D in neurologic diseases

Valentino Rački^{1,2*}, Eliša Papić¹, Vladimira Vuletić^{1,2}

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Katedra za neurologiju, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Vitamin D nužan je nutrijent potreban za homeostazu kalcija i zdravlje koštanog sustava, no sve se češće potvrđuje njegova uloga u neurološkim bolestima. U središnjem živčanom sustavu prisutni su svi čimbenici metabolizma vitamina D te je djelovanje moguće parakrinim i autokrinim putem. Vitamin D utječe na razine neurotrofnih čimbenika, regulaciju imunološke funkcije te na homeostazu središnjeg živčanog sustava. Manjak vitamina D i njegova nadoknada predmet je istraživanja većine neurodegenerativnih bolesti te je manjak povezan s povećanim rizikom nastanka bolesti. Dosadašnja su istraživanja nadoknađivanja vitamina D obećavajuća, no postoji nedostatak visokokvalitetnih studija za čvrste dokaze i smjernice.

Ključne riječi: moždani udar; neurodegenerativne bolesti; središnji živčani sustav; vitamin D

Abstract. Vitamin D is an essential nutrient necessary for the homeostasis of calcium and health of the skeletal system, with an increasing role in neurological diseases. All factors of vitamin D metabolism are present in the central nervous system, with autocrine and paracrine mechanisms of action. Vitamin D affects the levels of neurotrophic factors, regulates immune function and nervous system homeostasis. Vitamin D levels and supplementation is the subject of researches in most neurodegenerative diseases, with the lack associated with an increased disease risk. Researches in the field are promising, but there is a lack of high-quality studies needed for guidelines.

Key words: central nervous system; neurodegenerative diseases; stroke; vitamin D

***Dopisni autor:**

Valentino Rački, dr. med.

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Hrvatska

E-mail: valentino.racki@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Vitamin D nužan je nutrijent potreban za homeostazu kalcija i zdravlje koštanog sustava, no u zadnje se vrijeme potvrđuje njegova uloga u patofiziologiji raznih skupina bolesti – poput kardiovaskularnih, autoimunih i neurodegenerativnih bolesti¹. Vitamin D, ili kalciferol, zbog povijesti se svrstava u skupinu vitamina, ali po sastavu više odgovara hormonu zbog svoje steroidne strukture te samog mehanizma djelovanja.

Vitamin D otkriven je još u 19. stoljeću kada je Theobald Palm primijetio da djeca obolijevaju od rahitisa uglavnom u industrijskim gradovima, dok se isto nije moglo primijetiti za djecu koja odrastaju u područjima gdje ima dovoljno sunčevog svjetla². Nekoliko godina nakon toga je američki biokemičar Elmer McCollum identificirao vitamin D kao ključni nutrijent u jetrenom ulju bakalara, koji se u to vrijeme koristio za liječenje i prevenciju rahitisa. Zbog tih je dvaju opažanja postalo jasno da postoji povezanost između vitamina D i sunčevog svjetla te se nakon uvođenja u dijetu na globalnoj razini gotovo u potpunosti eliminirao sekundarni rahitis².

S vremenom je postalo jasno da to nije jedina uloga vitamina D te je velik broj receptora za vitamin D pronađen i u središnjem živčanom sustavu (SŽS), što je upućivalo na moguću funkciju vitamina D u SŽS-u³. Nedavna klinička i pretklinička istraživanja vitamina D pokazuju sve više dokaza za neuroprotektivan učinak u homeostatskim uvjetima središnjeg živčanog sustava te se kronični manjak vitamina D dovodi u vezu s brojnim neurodegenerativnim bolestima⁴.

BIOSINTEZA I FUNKCIJA VITAMINA D

Fiziološki sustav vitamina D uključuje razne steroidne hormone, metabolite, nosače i enzime koji su uključeni u metabolizam vitamina D. U prirodi vitamin D nastaje kroz dva glavna oblika: vitamin D₂, ili ergokalciferol, koji nastaje fotokemijski u biljkama te vitamin D₃, ili kolekalciferol, koji se sintetizira u koži nakon što je izložena ultraljubičastim zrakama (UV), pogotovo UV-B zrakama⁵. Do same aktivne forme vitamin D prolazi kroz dvije uzastopne hidroksilacije u jetri i bubrezima te sami metaboliti cirkuliraju kroz krvotok vezani

za Vitamin D-vezujući protein (DBP). Samo djelovanje vitamina D odvija se putem receptora vitamina D (VDR), koji pripada steroidnim unutarstaničnim receptorima te djeluje kao ligandom aktiviran transkripcijski faktor. Na taj način aktivirani oblici vitamina D dovode do promjene u genskoj ekspresiji u cijelom organizmu⁶.

Dugo vremena se glavnom funkcijom vitamina D smatrala uloga u homeostazi kalcija i kosti, putem djelovanja na kosti, crijeva i bubrege. S druge strane, nedavna istraživanja *in vitro* i *in vivo*

Vitamin D nužan je nutrijent potreban za homeostazu kalcija, zdravlja koštanog, živčanog i imunološkog sustava. Manjak vitamina D i njegova nadoknada predmet je istraživanja većine neurodegenerativnih bolesti te je manjak povezan s povećanim rizikom nastanka i progresije bolesti.

pokazala su djelovanja koja nisu povezana s regulacijom kalcija, što dovodi do novih načina sagledavanja na djelovanje vitamina D⁴. Značajna ekspresija VDR-a pronađena je u stanicama imunološkog sustava, gušterače, središnjeg i perifernog živčanog sustava, dok je u nešto manjoj razini ekspresija VDR-a prisutna u gotovo svim stanicama našeg organizma⁷.

U SŽS-u prisutni su gotovo svi čimbenici metabolizma vitamina D, što omogućuje samostalnu sintezu te djelovanje autokrinim i parakrinim putem na lokalnoj razini između stanica⁸. Značajna ekspresija VDR-a i 1 α -hidroksilaze, ključnog enzima za pretvorbu vitamina D u aktivan oblik, pronađena je u neuronima i glijalnim stanicama temporalnog režnja, cingulumu, orbitalnih girusa, cerebelluma, talamusu i bazalnim ganglijima⁹. Funkcije vitamina D u održavanju homeostaze SŽS-a uključuju učinak na staničnu proliferaciju i diferencijaciju, neurotrofnost i neuroprotekciju¹⁰. Kod životinjskih istraživanja *in vivo* pokazano je da nedostatne količine vitamina D dovode do promjena u morfologiji mozga i ponašanja i slabijeg učenja navika, što ukazuje na moguću ulogu u razvoju mozga¹¹. Slično je pronađeno i kod razvoja neurotransmiterskih sustava, pogotovo dopaminskog, gdje je kod manjka vitamina D u razvoju došlo do neadekvatnog umrežavanja neurona^{12,13}.

Nadalje, postoje dokazi da je jedan od mehanizama neuroprotekcije tijekom čitavog života djelovanje na razine neurotrofnih faktora poput živčanog faktora rasta (NGF) i moždanog neurotrofnog faktora rasta (BDNF), no potrebne su daljnje studije pošto razina dokaza još uvijek nije uvjerljiva^{14,15}. Biosinteza vitamina D postaje manja kako organizam stari, vjerojatno zbog postupnog oštećenja kože, što predstavlja rizik za kronični manjak vitamina D¹⁶. Opservacijske su studije pokazale da održavanje urednih razina vitamina D kod starije populacije dovodi do boljeg kognitivnog funkcioniranja, što potvrđuje važnost vitamina D u održavanju homeostaze mozga¹⁰. Svakako je važna i uloga vitamina D na imunološki sustav jer dolazi do promjene u funkciji lokalnih i sistemskih upalnih stanica kod većine patoloških stanja. Poznato je da gotovo sve vrste upalnih stanica imaju VDR, kao i aktivnu sposobnost sinteze aktivnog vitamina D. Kod manjka vitamina D učestalije su autoimune bolesti te je povećan rizik od infekcija¹⁷. He i sur. pokazali su u uvjetima *in vitro* protuupalni učinak vitamina D na mikroglija stanicama, predstavnicima stanične imunosti u SŽS-u, kao i smanjenu reakciju na egzogene patogene u prisutnosti povećanih koncentracija kalcitriola¹⁸.

VITAMIN D U NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

Zbog svega navedenog jasno je da vitamin D, kroz svoje funkcije kao neurohormon, utječe na bitne stavke metabolizma stanica u SŽS-u te je samim time moguća uloga u patofiziologiji većine neuroloških bolesti.

Multipla skleroza

Mnogo se istraživalo o mogućem utjecaju manjka vitamina D i njegove nadoknade na multiplu sklerozu. Svakako je to bilo u fokusu i zbog geografske distribucije bolesti, koja je znatno učestalija u sjevernim dijelovima svijeta s manje sunčeve svjetlosti¹⁹. Dosadašnja su istraživanja pokazala povećan rizik za razvoj bolesti u slučaju nedostatka vitamina D²⁰, pogotovo ukoliko je manjak prisutan u važnim fazama mijelinizacije tijekom adolescencije²¹. Nadalje, otkriveno je da kod bolesnika s kliničkim izoliranim sindromom (CIS), svojevrsnom mogućom pretečom multiple skle-

roze, manjak vitamina D dovodi do većeg rizika progresije bolesti i prelaska u klinički potvrđenu multiplu sklerozu²². Utjecaj razina vitamina D na aktivnost bolesti i dalje je nerazjašnjen u potpunosti. Postoje istraživanja u kojima je pronađena značajna povezanost manjka vitamina D i progresije bolesti²³, no isto tako postoji znatan broj istraživanja gdje te povezanosti nije bilo^{24,25}. Iako su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila veza između razina vitamina D i multiple skleroze, postoje dokazi kako nadoknada vitamina D dovodi do boljih ishoda i bolje kontrole bolesti^{26,27}. S druge strane, dosadašnja su randomizirana klinička ispitivanja pokazala da nema razlike u poboljšanju kod kratkoročne nadoknade vitamina D u slučaju CIS-a²⁸ te da nema razlike u novim T2 lezijama kod nadoknade tijekom 24 mjeseca u slučaju multiple skleroze²⁹. Trenutno su u tijeku daljnja multicentrična istraživanja, čiji će rezultati značajno pridonijeti ovom području³⁰.

Parkinsonova bolest

Smanjena ukupna razina vitamina D pronađena je kod većine bolesnika koji boluju od Parkinsonove bolesti, kao i da pacijenti sa smanjenim vrijednostima vitamina D imaju lošije rezultate kod mjerenja motornih i kognitivnih funkcija³¹.

Također, smanjene razine vitamina D dovode do učestalijih padova, kao i ubrzane progresije bolesti^{32,33}. Iznenadujuće je da u slučaju Parkinsonove bolesti manjak vitamina D može biti posljedica gastrointestinalne disfunkcije, što je jedan od najranijih simptoma same bolesti. Istraživanja su pokazala da je prisutan manjak vitamina D koji se unosi prehranom te da je metabolizam vitamina D preko sunčeve svjetlosti nezahvaćen u ovoj populaciji³⁴. Nadalje, poremećaj metabolizma D može biti prisutan i na razini receptora, pošto je otkriveno genomskim analizama da postoji statistički značajna učestalost Fokl C polimorfizama u VDR-u kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti³⁵. Dodatak vitamina D u terapiju zasad se pokazao uspješnim, pogotovo kod nemotornih simptoma bolesti³² te bolesnika s polimorfizmom receptora³⁶.

Kognitivni poremećaji i demencije

Vitamin D ima bitnu ulogu u regulaciji izražaja faktora rasta u središnjem živčanom sustavu, koji su bitni za kognitivni razvoj i funkcioniranje³⁷. Do-

sadašnje studije na većem broju starijih ljudi pokazale su da populacije s manjkom vitamina D imaju veći rizik razvoja kognitivnih poteškoća i demencije, pogotovo ukoliko je smanjeno bivanje na suncu zbog načina života^{38,39}. Chai i sur. su metaanalizom pokazali da je rizik razvoja demencije najveći kod težih nedostataka vitamina D (< 10 ng/mL) nego kod umjerenog manjka vitamina D (10 – 20 ng/mL)⁴⁰. Nadalje, izgledno je da nije samo rizik od demencije veći nego je manjak vitamina D povezan i sa slabijim kognitivnim funkcioniranjem, pogotovo vidnim pamćenjem i izvršnim funkcijama⁴¹. Intervencijske studije u ovom polju imaju obećavajuće rezultate. Pokazano je da su bolesnici na memantinu i vitaminu D tijekom šest mjeseci imali bolje rezultate u kognitivnim testovima nego bolesnici samo na vitaminu D i samo na memantinu, što upućuje na mogući sinergistički učinak ove kombinacije u terapiji⁴². Jia i sur. pokazali su u manjoj randomiziranoj studiji kako uzimanje vitamina D tijekom dvanaest mjeseci dovodi do smanjenja biomarkera Alzheimerove demencije uz uspješnije kognitivno funkcioniranje⁴³, no potrebna su veća randomizirana istraživanja.

Moždani udar

Moždani udar predstavlja jednu od najčešćih neuroloških bolesti, kao i najčešći uzrok invalidnosti u zapadnom svijetu⁴⁴. Kod manjka vitamina D i većeg rizika za ishemijski moždani udar postoje oprečni rezultati. Rezultati Rotterdamske studije pokazali su da niže razine vitamina D ne dovode do većeg rizika ishemijskog moždanog udara, već su u većoj mjeri posljedica moždanog udara⁴⁵. S druge strane, Brøndum-Jacobsen i sur. pokazali su da u općoj populaciji pad razine vitamina D dovodi do progresivnije većeg rizika za razvoj ishemijskog moždanog udara, dok kod hemoragijskih nije bilo poveznice⁴⁶. Nadalje, u nekoliko je istraživanja pronađena manja razina vitamina D u akutnoj fazi moždanog udara, kao i da je manja razina vitamina D povezana s opetovanim ishemijskim moždanim udarima i većim mortalitetom^{47,48}. Narasimhan i sur. pokazali su da nadoknađivanje vitamina D kod pacijenata s dokazanim manjkom dovodi do boljih ishoda tri mjeseca nakon moždanog udara⁴⁹. Važno je napomenuti da se u dosadašnjim studijama pokazalo da nadoknađivanje vitamina D ne dovodi do po-

boljšanja markera vaskularne funkcije^{50,51}, stoga je izgledno da su poboljšani ishodi posljedica endogenih zbivanja unutar moždanog parenhima.

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)

Za razliku od ostalih neurodegenerativnih bolesti, epidemiološka poveznica između rizika za nastanak ALS-a i manjka vitamina D je nedostatna, s oprečnim rezultatima nekolicine epidemioloških istraživanja⁴. Značajan manjak vitamina D povezan je s četverostrukim povećanjem funkcionalnog

Dosadašnja istraživanja moguće uloge vitamina D uglavnom su usredotočena na povezanost razina vitamina D i bolesti, no postoji manjak randomiziranih kliničkih studija koje proučavaju njegovu nadoknadu.

porogoršanja i značajno smanjenim preživljavanjem⁵². Nejasno je je li to pogoršanje posljedica djelovanja na motoneurone ili je posljedica poznatog pozitivnog djelovanja vitamina D na mišićni sustav⁵³. U svakom slučaju, nadoknada vitamina D povezana je s povećanjem mišićne snage u ALS-u⁵⁴, kao i poboljšanom funkcionalnošću kod korekcije manjka⁵⁵. Međutim, navedeno poboljšanje snage nije praćeno predviđanjem pogoršanja i rizika, što upućuje da su pozitivni učinci najvjerojatnije posljedica pozitivnih sistemskih djelovanja vitamina D⁵⁴. Nadalje, Blasco i sur. pokazali su da su ishodi lošiji kod bolesnica s višim vrijednostima vitamina D⁵⁶. Stoga je jasno da su kod ALS-a, od svih navedenih bolesti u ovom članku, vjerojatno najmanje uzročno-posljedične veze s vrijednostima vitamina D, no daljnja su istraživanja potrebna da bi se ustanovile eventualne pozitivne posljedice nadoknade.

Epilepsije

Manjak vitamina D učestala je pojava kod oboljelih od epilepsije, pogotovo kod djece⁵⁷. Lee i sur. longitudinalno su pratili kohortu od 143 bolesnika od početka uvođenja antiepileptičke terapije do godinu dana nakon te je otkriven pad u razini vitamina D kod 79 % bolesnika⁵⁸. Teagarden i sur. pokušali su klasificirati razne antiepileptike i njihov moguć učinak na razine vitamina D, no nije bilo značajnih razlika između više vrsta antiepi-

leptika, iako je potvrđeno da gotovo 45 % bolesnika pod terapijom ima manjak vitamina D⁵⁹. S druge strane, retrospektivnim istraživanjem na bolesnicima s idiopatskom epilepsijom pokazan je manjak vitamina D naspram zdrave populacije i prije uvođenja antiepileptičke terapije⁶⁰. Etiologija je manjka vitamina D iz navedenih istraživanja i dalje nejasna te je potrebno daljnje proučavanje. Dosadašnja intervensijska istraživanja pokazala su da korekcija manjka vitamina D kao potporna terapija ima antikonvulzivni učinak^{57,61}. Iako postoji nedostatak kliničkih podataka, dosadašnja pozitivna iskustva i fiziološka osnova djelotvornosti vitamina D otvaraju put kliničkih istraživanja prve i druge faze kako bi se točnije procijenila terapijska vrijednost kod epilepsija⁶².

ZAKLJUČAK

Sve je više dokaza da vitamin D ima funkciju steroidnog hormona, kao i ključnog nutrijenta za normalan razvoj i funkciju živčanog sustava. Kod većine neuroloških bolesti postoji povezanost razina vitamina D i rizika ili njihove progresije, s iznimkom amiotrofične lateralne skleroze. Dosadašnja istraživanja moguće uloge vitamina D uglavnom su usredotočena na povezanost razina vitamina D i bolesti, dok postoji manjak opsežnih randomiziranih kliničkih istraživanja vezanih za nadoknadu i liječenje kako bi se postigle značajnije razine dokaza. Metodološki problem dosadašnjih istraživanja jest velik utjecaj životnog stila na razine vitamina D, kao i mjesta prebivališta, koja mogu prouzročiti velik broj „zbunjujućih“ (engl. *confounding*) faktora za analizu. Međutim, uzevši sve u obzir, jasno je da su dosadašnje spoznaje obećavajuće i vrijedne daljnjih istraživanja.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: *Rev Neurol* 2016;172:109-22.
- O'Riordan JLH, Bijvoet OLM. Rickets before the discovery of vitamin D. *Bonekey Rep* 2014;3:478.
- Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus* 2018;10:2960.
- Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya VV, Savastano S, Mele C et al. *Int J Mol Sci* 2017;1811:2482.
- Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108-10.
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:255-269.
- Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010;20:1352-60.
- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
- Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1367:57-63.
- Yates NJ, Tesic D, Feindel KW, Smith JT, Clarke MW, Wale C et al. Vitamin D is crucial for maternal care and offspring social behaviour in rats. *J Endocrinol* 2018;237:73-85.
- Kesby JP, Turner KM, Alexander S, Eyles DW, McGrath JJ, Burne THJ. Developmental vitamin D deficiency alters multiple neurotransmitter systems in the neonatal rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2017;62:1-7.
- Pertile RAN, Cui X, Eyles DW. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience* 2016;333:193-203.
- Khairy EY, Attia MM. Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutr Neurosci* 2021;24:650-9.
- Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Hippokampal nöronlardaki sinir büyüme faktörü (NGF) sali ni mi üzerine vitamin D'nin etkisi. *Noropsikiyatri Ars* 2014;51:157-62.
- Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42:319-332.
- Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the immune system. *Isr Med Assoc J* 2017;19:510-1.
- He J, Guo X, Liu ZQ, Yang PC, Yang S. Vitamin D inhibits the Staphylococcal enterotoxin B-induced expression of tumor necrosis factor in microglial cells. *Immunol Res* 2017;65:913-9.
- Wade BJ. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Mult Scler Int* 2014;2014:1-7.
- Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014;570:108-13.
- Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Féron F. Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cah Nutr Diet* 2014;49:279-93.
- Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014;71:306-14.

23. Scott TF, Hackett CT, Dworek DC, Schramke CJ. Low vitamin D level is associated with higher relapse rate in natalizumab treated MS patients. *J Neurol Sci* 2013;330: 27-31.
24. Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22:564-9.
25. Holmøy T, Moen SM, Gundersen TA, Holick MF, Fainardi E, Castellazzi M et al. 25-Hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1280-5.
26. Soilu-Hänninen M, Åivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D 3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83: 565-71.
27. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med* 2011;40:349-56.
28. O'Connell K, Sulaimani J, Basdeo SA, Kinsella K, Jordan S, Kenny O et al. Effects of vitamin D3 in clinically isolated syndrome and healthy control participants: A double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2017;3:1-11.
29. Bhargava P, Cassard S, Steele SU, Azevedo C, Pelletier D, Sugar EA et al. The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: Study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials* 2014;39:288-93.
30. Soliman RH, Oraby MI, Hussein M, El-Shafy SA, Mostafa S. Could vitamin D deficiency have an impact on motor and cognitive function in parkinson's disease? *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 2019;55:1-6.
31. Zhang HJ, Zhang JR, Mao CJ, Li K, Wang F, Chen J et al. Relationship between 25-Hydroxyvitamin D, bone density, and Parkinson's disease symptoms. *Acta Neurol Scand* 2019;140:274-80.
32. Sleeman I, Aspray T, Lawson R, Coleman S, Duncan G, Khoo TK et al. The Role of Vitamin D in Disease Progression in Early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2017;7:669-75.
33. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Mov Disord* 2015;30:560-6.
34. Török R, Török N, Szalardy L, Plangar I, Szolnoki Z, Somogyvari F et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians. *Neurosci Lett* 2013;551:70-4.
35. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1004-13.
36. Forlenza OV, Miranda AS, Barbosa IG, Talib LL, Diniz BS, Gattaz WF et al. Decreased neurotrophic support is associated with cognitive decline in non-demented subjects. *J Alzheimer's Dis* 2015;46:423-9.
37. Annweiler C, Le Gall D, Fantino B, Beauchet O. 25-Hydroxyvitamin D, Dementia, and Cerebrovascular Pathology in Elders Receiving Home Services. *Neurology* 2010;75:95.
38. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83: 920-928.
39. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q et al. Vitamin d deficiency as a risk factor for dementia and alzheimer's disease: An updated meta-analysis. *BMC Neurol* 2019; 19:284.
40. van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;1:1013-23.
41. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 2012; 25:121-7.
42. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of Vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1347-52.
43. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:29-39.
44. Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Zillikens MC et al. Vitamin D Status and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2019;50:2293-8.
45. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-Hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: An original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;73:38-47.
46. Qiu H, Wang M, Mi D, Zhao J, Tu W, Liu Q. Vitamin D status and the risk of recurrent stroke and mortality in ischemic stroke patients: Data from a 24-month follow-up study in China. *J Nutr Heal Aging* 2017;21:766-71.
47. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006;37:243-5.
48. Narasimhan S. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2017;11:6-10.
49. Thomas T, Briot K. Effets osseux et musculaires de la vitamine D. *Presse Med* 2013; 42:1351-1357.
50. Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, Doney AS, Struthers AD. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients – A randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:864-70.
51. Camu W, Tremblier B, Plassot C, Alphandery S, Salsac C, Pageot N et al. Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2014;35:1198-205.
52. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:859-71.
53. Paganoni S, Macklin EA, Karam C, Yu H, Gonterman F, Fetterman KA et al. Vitamin D levels are associated with gross motor function in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 2017;56:726-31.
54. Karam C, Barrett MJ, Imperato T, Macgowan DJL, Scelsa S. Vitamin D deficiency and its supplementation in pa-

- tients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci* 2013;20:1550-3.
55. Blasco H, Madji Hounoum B, Dufour-Rainfray D, Patin F, Maillot F, Beltran S et al. Vitamin D is Not a Protective Factor in ALS. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:651-6.
56. Al Khalifah R, Hudairi A, Al Homyani D, Hamad MH, Bashiri FA. Vitamin D supplementation to prevent Vitamin D deficiency for children with epilepsy: Randomized pragmatic trial protocol. *Medicine* 2018;97:12734.
57. Lee YJ, Park KM, Kim YM, Yeon GM, Nam SO. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: Prevalence and risk factors. *Pediatr Neurol* 2015;52:153-9.
58. Teagarden DL, Meador KJ, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:1352-6.
59. Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, Canbal M, Orun E. Vitamin D deficiency in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *J Child Neurol* 2015;30:1428-32.
60. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szucs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy Behav* 2012;24:131-3.
61. Pendo K, De Giorgio CM. Vitamin D3 for the treatment of epilepsy: Basic mechanisms, animal models, and clinical trials. *Front Neurol* 2016;7:218.