

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/263930863>

Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux

ARTICLE in CAHIERS DE NUTRITION ET DE DIÉTÉTIQUE · JULY 2014

DOI: 10.1016/j.cnd.2014.03.006

READS

30

5 AUTHORS, INCLUDING:



Pascal Millet

Aix-Marseille Université

8 PUBLICATIONS 116 CITATIONS

SEE PROFILE



Verena Landel

Aix-Marseille Université

6 PUBLICATIONS 35 CITATIONS

SEE PROFILE



Isabelle Virard

Aix-Marseille Université

15 PUBLICATIONS 255 CITATIONS

SEE PROFILE



Maria Morello

University of Rome Tor Vergata

25 PUBLICATIONS 712 CITATIONS

SEE PROFILE

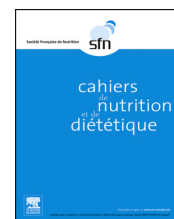


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHYSIOPATHOLOGIE

Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux[☆]



Beneficial effects of vitamin D on neurodegeneration and mental diseases

Pascal Millet^{a,*}, Véréna Landel^a, Isabelle Virard^a,
Maria Morello^{a,b}, François Féron^a

^a Aix-Marseille université, CNRS, NICN, UMR7259, 13344 Marseille, France

^b Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Facoltà di Medicina, Biochimica Clinica, Divisione di Nutrizione Umana, Scienza della Nutrizione, Viale Oxford 1, 00133 Roma, Italie

Reçu le 13 mars 2014 ; accepté le 26 mars 2014

Disponible sur Internet le 15 juillet 2014

MOTS CLÉS

Vitamine D ;
Neuro-immunomodulation ;
Neuro-protection ;
Maladies neuro-dégénératives ;
Maladies psychiatriques ;
Cerveau

Résumé La vitamine D est une hormone stéroïde produite photochimiquement dans l'épiderme des animaux sous l'action des UVB. Au cours des 25 dernières années, un nombre croissant d'études a permis de documenter l'implication de la vitamine D dans le fonctionnement du cerveau, notamment (i) la découverte du récepteur VDR et de la 1 α -hydroxylase dans les neurones cérébraux, (ii) les données épidémiologiques concernant des maladies du système nerveux, (iii) l'association entre mutations de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D et des désordres cérébraux, (iv) les données sur les effets de la carence ou de la supplémentation en vitamine D dans des modèles animaux de maladies neuro-dégénératives, (v) la compréhension des actions spécifiques de la vitamine D sur les cellules cérébrales et (vi) la découverte de l'action de la vitamine D sur le système immunitaire et l'inflammation. Nous passons ici en revue les données qui incitent à penser que la vitamine D pourrait être un cofacteur important de l'apparition et/ou de l'évolution de certaines maladies neuro-dégénératives ou psychiatriques.

© 2014 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Vitamin D ;
Neuro-immunomodulation ;

Summary Vitamin D is a steroid hormone produced photochemically in animal epidermis exposed to ultraviolet light (UVB). During the past 25 years, several studies have raised data showing that vitamin D exerts marked effects on brain physiology: (i) expression of the VDR receptor and 1 α -hydroxylase by cerebral neurons, (ii) the epidemiological links between vitamin D status and

[☆] Texte d'une conférence de Pascal Millet aux Journées francophones de nutrition à Bordeaux en décembre 2013.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.millet@univ-amu.fr (P. Millet).

Neuroprotection;
Neuro-dégénérative
diseases;
Psychiatric diseases;
Brain

central nervous system diseases, (iii) the association between mutations in genes implicated in vitamin D metabolism and cerebral disorders, (iv) the effects of vitamin D supplementation or depletion in animal models of neurodegenerative diseases, (v) the specific action of vitamin D on central nervous system cells, (vi) the discovery of vitamin D action on the immune system and inflammation. Here, we review all the data suggesting that vitamin D is an important cofactor in the occurrence and/or the evolution of neurodegenerative or psychiatric diseases.

© 2014 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La vitamine D a été découverte alors que l'Angleterre de la révolution industrielle faisait face à une épidémie de rachitisme sans précédent. C'est en 1918 que sir Edward Mellanby a démontré qu'un déficit nutritionnel causait la maladie et, peu après, les jeunes patients rachitiques ont été traités avec succès avec de l'huile de foie de morue.

La 1,25(OH)₂D₃ (1 α ,25 dihydroxyvitamine D₃), forme active de la vitamine D, a été isolée pour la première fois en 1922 par Elmer McCollum et nommée vitamine D car sa découverte suivait celle des vitamines A, B et C. Deux ans après, des chercheurs de trois universités différentes ont découvert simultanément que le soleil était une source de vitamine D [1–3]. En 1965, R.B. Woodward a obtenu le prix Nobel pour la synthèse des vitamines D et B12.

Pour des raisons historiques et épidémiologiques, ce composé permettant de lutter contre le rachitisme a été appelé vitamine. Toutefois, il ne s'agit pas à proprement parler d'une vitamine puisque celle-ci est synthétisée par la peau et se propage dans tout le corps grâce à la circulation sanguine. En réalité, la vitamine D est une hormone stéroïde aux fonctions multiples.

L'hormone stéroïde du soleil : synthèse et mode d'action

Synthèse et métabolisme

Stéroïde comportant un cycle brisé, la vitamine D est donc appelée « séco-stéroïde ». Elle existe sous deux formes majeures : la vitamine D₂ (ergocalciférol) et la vitamine D₃ (cholécalférol). La vitamine D₂ est produite photochimiquement par les plantes et la vitamine D₃ est synthétisée au niveau des couches profondes de l'épiderme chez les animaux. Les rayons ultraviolets B (UVB 295–310 nm) agissent sur le 7-déhydrocholestérol et produisent la provitamine D qui, après thermoconversion et deux hydroxylations successives (par les enzymes P450 25-hydroxylase et 1 α -hydroxylase, respectivement), devient la 1,25(OH)₂D₃, également appelée calcitriol (Fig. 1). Le pic de synthèse de la vitamine D se situe aux alentours des longueurs d'onde de 295–297 nm (indice UV supérieur à 3). Ainsi, dans les pays tempérés, la production de vitamine D dépend du lieu de vie (latitude et altitude) et de la saison. Il est possible de modéliser la production de vitamine D₃ dans ces régions au fil des saisons [4,5]. Pour connaître la durée d'exposition quotidienne nécessaire à la production d'un niveau satisfaisant de vitamine D (800 unités par jour), un logiciel gratuit est disponible sur le site suivant : http://nadir.nilu.no/~olaeng/fastr/VitD_quartMED.html.

À noter qu'une durée trop longue d'exposition aux UVB est sans danger d'hypervitaminose puisque la provitamine D est rapidement dégradée, afin de maintenir un équilibre.

Une fois produite, la 1,25(OH)₂D₃ se lie à une protéine de transport (la Vitamin D Binding Protein [VDBP]) et entre dans la circulation sanguine, où elle est transportée vers divers organes cibles. Il est néanmoins approprié de considérer cette molécule comme une vitamine car, dans les régions tempérées où les quantités d'UVB reçues varient de manière considérable [6], il est difficile d'obtenir des quantités adaptées de vitamine D par simple exposition au soleil et donc souhaitable de se supplémenter oralement (spécialement de la moitié de l'automne à la moitié du printemps).

Données épidémiologiques

À travers le monde, une forte prévalence d'hypovitaminose D chez les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées est observable [7–12]. On estime aujourd'hui que plus d'un milliard de personnes présenteraient une déficience ou insuffisance en vitamine D [13].

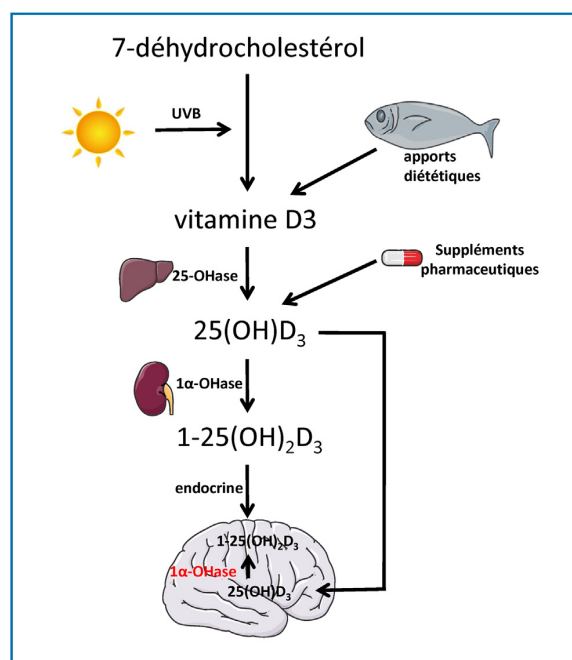


Figure 1. Vitamine D et cerveau. La vitamine D est un séco-stéroïde issu de la transformation dans l'épiderme du 7-déhydrocholestérol sous l'action des UVB. Quand l'ensoleillement est insuffisant, la vitamine D peut être apportée par l'alimentation, notamment les poissons gras. Elle subit deux hydroxylations successives, la première par la 25-OHase hépatique et la seconde par la 1 α -OHase. Toutefois, le cerveau possède également la 1 α -OHase et peut donc réaliser la dernière étape de synthèse. La vitamine D est donc une hormone stéroïde agissant sur le cerveau à la fois par voie endocrine et par voie paracrine.

Ainsi, l'hypovitaminose D est relativement commune dans les pays européens, les États-Unis [14–18], mais également sur le continent asiatique [15,19], au Moyen-Orient ou en Afrique du Nord [20]. Une importante étude épidémiologique américaine a mis en évidence que, parmi les femmes de 20 à 39 ans (en âge de procréer), 12% avaient un taux sérique de vitamine D₃ faible [21]. En France, entre novembre et avril, les régimes alimentaires ne suffisent pas à procurer des taux adéquats de vitamine D aux adultes vivant en milieu urbain, en l'absence d'accès à un ensoleillement direct [22]. Les femmes enceintes sont particulièrement à risque d'hypovitaminose D, et ce d'autant plus qu'elles portent des vêtements couvrants [23], en raison, d'une part, des besoins accrus du fœtus et, d'autre part, de leur propension à réduire leurs activités extérieures [24,25]. À la fin du printemps, un nourrisson sur quatre présente des signes d'hypovitaminose D [26].

Modes d'action de la vitamine D

Initialement, le foie et le rein étaient les seuls organes connus capables de produire la 1,25(OH)₂D₃. Il est dorénavant bien établi que nombre de tissus, dont le cerveau [27], expriment la 1 α -hydroxylase, l'enzyme limitante responsable de sa production.

Comme tout autre stéroïde, la 1,25(OH)₂D₃ agirait via deux types de récepteurs : (i) le récepteur de la vitamine D (Vitamin D Receptor [VDR]), membre de la superfamille des facteurs de transcription, récepteurs des hormones stéroïdes et thyroïdiennes et (ii) le récepteur membranaire MARRS (Membrane-Associated Rapid Response Steroid-Binding Receptor), également dénommé Erp57/Grp58. Nous verrons que le VDR agit classiquement au niveau génomique tandis que le récepteur MARRS initierait des effets non génomiques rapides. Néanmoins, les deux modes d'action présenteraient un certain degré d'interdépendance [28].

Les effets génomiques : le récepteur de la vitamine D, un facteur de transcription

Les actions classiques de la vitamine D débutent lors de la fixation du calcitriol au VDR. Une fois lié, le VDR devient phosphorylé et nécessite le recrutement du récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (Retinoic X Receptor [RXR]) pour sa fonction. Le complexe ainsi formé peut se fixer sur des séquences spécifiques de l'ADN, les éléments de réponse à la vitamine D (Vitamin D Responsive Elements [VDRE]), localisés dans les séquences promotrices de plusieurs centaines de gènes [29]. La modulation de l'expression des gènes dépend de la capacité de l'hétérodimère VDR/RXR à recruter des protéines corégulatrices, incluant les co-activateurs du récepteur des stéroïdes (Steroid Receptor Co-activators [SRC]) et la protéine d'interaction avec le récepteur de la vitamine D (Vitamin D Receptor Interacting Protein [DRIP]). Le calcitriol peut activer ou réprimer la transcription de nombreux gènes comme ceux codant pour la parathormone (PTH) ou CYP27B1 [30–33].

Les effets non génomiques rapides

À l'instar des autres hormones stéroïdes, le calcitriol exerce une action par des voies non génomiques rapides. Si le VDR est parfois nécessaire à certains de ces effets non génomiques, une protéine nommée 1,25(OH)₂D₃ MARRS semble également impliquée [34–37], y compris dans les neurones [38]. La 1,25(OH)₂D₃ se fixe sur le récepteur MARRS, situé à la surface des cellules, et déclenche des effets non

génomiques, comme l'entrée rapide de calcium et de phosphore dans la cellule [39]. Ainsi, la 1,25(OH)₂D₃ active diverses voies de transduction incluant les flux calciques, le relargage de stocks de Ca²⁺ intracellulaire et la modulation de l'adénylate cyclase, la phospholipase C, les protéines kinases C et D, et les voies des MAP et Raf kinases. Ces activités ont été observées dans de nombreux types cellulaires, incluant les entérocytes, les kératinocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes et les chondrocytes et peuvent varier selon le type cellulaire [40].

La vitamine D : un neuro-immuno-modulateur

Au cours des 30 dernières années, une quantité considérable d'études se sont accumulées prouvant que les cibles de la 1,25(OH)₂D₃ sont multiples [8,41]. Celles-ci incluent notamment les tissus nerveux [42–47].

La vitamine D et le système nerveux

La vitamine D se fixe dans l'ensemble du cerveau embryonnaire, principalement au niveau du neuroépithélium et des zones de prolifération [48]. Son expression n'est toutefois pas confinée à ces régions. Le VDR est également largement exprimé dans le cerveau adulte (au niveau du cortex temporal, orbital et cingulaire, du noyau accumbens, des zones de la strie terminale, dans l'amygdale et le système olfactif). Il est également détecté dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe du rat et de l'homme [27]. De plus, la 1,25(OH)₂D₃ est présente dans le liquide céphalo-rachidien [49] et les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau [27,50,51]. La synthèse locale de 1,25(OH)₂D₃ est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1 α -hydroxylase (Fig. 1). L'ensemble de ces résultats suggère que la 1,25(OH)₂D₃ pourrait agir de manière paracrine ou autocrine dans le système nerveux [44,45,52].

La vitamine D peut agir à différents niveaux dans le système nerveux. Tout d'abord, elle régule l'expression de facteurs neurotrophiques tel que le Nerve Growth Factor (NGF) [53–56] et le récepteur de basse affinité des neurotrophines, p75^{NTR} [57]. La vitamine D augmente également l'expression de la neurotrophine 3 (NT3) [58] et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, Glial cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) [57] alors qu'elle diminue l'expression de la neurotrophine 4 (NT4) [58]. De plus, la vitamine D stimule la pousse neuritique dans des cultures de cellules d'hippocampe [59]. À l'inverse, dans des modèles de carence prénatale en cholécalférol, quand la vitamine D est retirée de la nourriture de femelles gravides, l'expression du NGF est diminuée dans le cerveau du nouveau-né [60] et, plus tard, de l'adulte [61]. Par ailleurs, la vitamine D est capable de moduler la neurotransmission en agissant sur l'expression de l'acétylcholine, des catécholamines, de la sérotonine et de la dopamine [62–67].

La vitamine D peut également agir sur des processus de la plasticité neuronale comme l'axogénèse. En effet, elle augmente l'expression de Microtubule Associated Protein-2 (MAP2), de la protéine associée à la croissance axonale Growth-Associated Protein-43 (GAP43) et de la synapsine 1 dans des cultures de neurones corticaux de rat [68]. En parallèle, nous avons montré dans un modèle d'hypovitaminose D maternelle, une diminution forte et

permanente de transcrits et de protéines impliqués dans la maintenance du cytosquelette (neurofilament, tubuline, actine, MAP2, GFAP...), le transport des organites (créatine kinase b, kinésine, RhoA, dynactine) et la plasticité synaptique (drebrine, GAP43, connexine 43) [69,70].

Enfin, la vitamine D exerce des effets neuroprotecteurs directs, notamment en induisant la synthèse de protéines de liaison au calcium comme la parvalbumine [71] et la calbindine 28K [72] et en diminuant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants de type L [73]. Elle inhibe également la production de la synthase inductible de l'oxyde nitrique (Inducible Nitric Oxide Synthase [iNOS]) [74].

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une implication de la vitamine D dans certaines maladies neuro-dégénératives. Comme mentionné précédemment, le cholécalférol agit sur la production de certains neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine ou la dopamine, impliqués respectivement dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, ainsi que sur l'expression de facteurs de croissance comme le NGF (essentiel pour les neurones cholinergiques) ou le GDNF (pour les dopaminergiques). De même, la vitamine D participe à (i) la synaptogenèse, (ii) la croissance axonale, (iii) l'homéostasie calcique intraneuronale via les protéines de liaison au calcium ou les canaux calciques, dont certains sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer et (iv) la production d'iNOS, une enzyme liée au stress oxydatif et produite en grande quantité lors d'une ischémie cérébrale, d'atteintes infectieuses du cerveau, y compris du Sida, ou du déclenchement de certaines maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaques). Les différentes actions connues de la vitamine D dans le cerveau sont résumées sur la Fig. 2.

La vitamine D et le système immunitaire

Les études réalisées ces 30 dernières années ont permis de dévoiler que la vitamine D exerce des effets marqués sur les cellules immunitaires [75,76].

La carence en vitamine D représente un facteur de risque pour les infections comme la tuberculose [77] et peut-être la grippe [78]. Il a été également montré que l'hypovitaminose D aggrave les symptômes dans des modèles animaux de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, le lupus érythémateux disséminé ou des pathologies inflammatoires du tube digestif, en y modulant l'immunité [41]. Enfin, à l'inverse, la vitamine D peut modérer l'inflammation liée à l'âge dans le cerveau, notamment dans l'hippocampe de rat, une structure impliquée dans la mémoire [79].

La vitamine D affecte la différenciation et la fonction des cellules du système immunitaire. Les macrophages et certaines cellules dendritiques expriment le VDR ainsi que les enzymes du cytochrome P450 nécessaires à la production de vitamine D [80]. Les lymphocytes T et B expriment la 1 α -hydroxylase et le VDR seulement après activation [81].

Les lymphocytes T CD4⁺ sont une cible préférentielle de la vitamine D : elle exerce sur eux une action modulatrice directe et indirecte [82]. Les trois types fonctionnels de lymphocytes CD4⁺ sont les Th1, Th2 et Th17 (Th pour T helper, car ce sont des lymphocytes T facilitateurs). Les lymphocytes Th1 produisent essentiellement l'interleukine 2 (IL-2), l'interféron γ (IFN- γ) et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et stimulent ainsi le système immunitaire. Les lymphocytes Th2 sécrètent principalement les interleukines 4 et 10 (IL-4, IL-10) et inhibent les fonctions des Th1. Les lymphocytes Th17 expriment de manière prédominante

l'interleukine 17. Les lymphocytes Th1 sont les effecteurs principaux de nombre de maladies auto-immunes et du rejet d'organe [83]. La vitamine D les inhibe et réduit leur production de cytokines [84]. Ce mécanisme implique une inhibition de la transcription des gènes, dépendante du VDR [85,86]. De plus, la vitamine D augmente l'IL-4 [87] et l'IL-10 [88] et inhibe la production d'IL-6 et IL-17 [88] avec, comme conséquence, une diminution de l'inflammation. Enfin, la vitamine D induit la différenciation et la survie des cellules dendritiques, ce qui altère l'allo-réactivité des cellules T [89–91].

La vitamine D induit aussi les lymphocytes T régulateurs (Treg), d'autres lymphocytes CD4⁺ de type immunomodulateurs, ce qui diminue également l'allo-réactivité [92]. Ce phénomène est parfois mis à profit en clinique lors de greffes d'organe [92,93].

La vitamine D a longtemps été considérée comme un facteur préventif de l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) [94]. Dans ce modèle animal de sclérose en plaques, une injection d'extrait cérébral, de protéines ou de peptides issus de la myéline, déclenche une réaction immunitaire contre la myéline et donc sa destruction par les lymphocytes. La vitamine D bloque de manière réversible la progression de l'EAE quand elle est administrée après le début des signes cliniques, que ce soit dans un modèle de rats [95] ou de souris [96]. Dans ces modèles, l'effet bénéfique de la vitamine D s'accompagne d'une modulation des lymphocytes T CD4⁺, des monocytes et des cellules NK (Natural Killer ou lymphocytes tueurs naturels) (voir plus bas). Les cellules patrouillant le système nerveux central (SNC) pourraient représenter des cibles potentielles pour la vitamine D dans les maladies inflammatoires ou immunitaires du cerveau. Toutefois, des cellules constitutives du SNC, la microglie et les astrocytes, répondent également à l'hormone dans les modèles d'EAE ou d'inflammation du cerveau [74,95,97].

Vitamine D et sclérose en plaques (SEP)

La SEP est la plus fréquente des maladies neurologiques du jeune adulte. C'est une maladie inflammatoire auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque le SNC et provoque une démyélinisation et une dégénérescence axonale [14].

Facteurs génétiques

Environ 15 à 20% des patients atteints de SEP ont une histoire familiale de SEP et les études réalisées sur des jumeaux [98–103] et des couples mariés [104] indiquent que les répartitions familiales résultent d'un partage des facteurs de risque génétiques. À ce jour, la région des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) demeure la zone du génome humain la plus fortement associée à la maladie.

Facteurs environnementaux

La SEP est également favorisée par certains facteurs environnementaux. Goldberg est le premier à avoir relié l'ensoleillement et les facteurs diététiques à l'épidémiologie de la SEP [105]. Il a émis l'hypothèse que la SEP pourrait résulter d'un approvisionnement inadéquat en vitamine D et en calcium durant les périodes de myélinisation rapide, principalement au cours de l'adolescence.

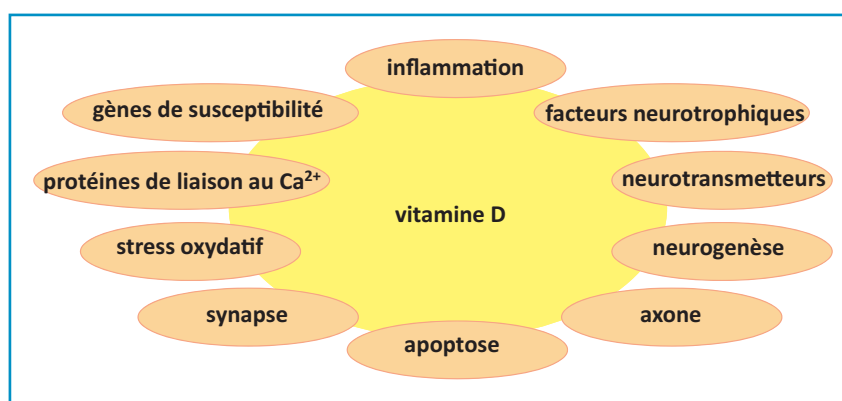


Figure 2. Cibles identifiées de la vitamine D dans le cerveau. La vitamine D est un immuno-modulateur exerçant une action anti-auto-immunité et anti-inflammatoire. Les VDRE (éléments ADN de réponse à la vitamine D) sont retrouvés dans les régions promotrices de nombreux gènes de susceptibilité aux maladies neuro-dégénératives et le gène du récepteur à la vitamine D est lui-même associé à certaines d'entre elles. La vitamine D est stimulatrice de la production de protéines de liaison au calcium ou de canaux calciques et régule ainsi l'excitotoxicité liée au calcium dans les neurones. La vitamine D diminue l'expression d'enzymes productrices de radicaux libres et participe à la diminution du stress oxydatif. Elle induit l'expression de protéines structurales de la synapse ainsi que de facteurs neurotrophiques, exerçant une action neuro-protectrice, et des neurotransmetteurs déficients dans certaines maladies neuro-dégénératives. Par ailleurs, la vitamine D inhibe directement l'apoptose ou la dégénérescence axonale des neurones soumis à différents stress.

Près de trente ans après, les études épidémiologiques et les modèles animaux et cellulaires indiquent tous que l'hypovitaminose D est un facteur de risque dans la survenue de la SEP :

- l'effet latitude : la maladie est pratiquement inconnue dans les régions équatoriales et il existe une corrélation inverse entre la latitude de résidence (un indicateur des niveaux de vitamine D) et la prévalence de la SEP [106–111]. Cette corrélation inverse avec la latitude est également présente au sein même de pays de tailles très différentes comme l'Australie [108,112], la Nouvelle-Zélande [113], les États-Unis [114] ou la France [115] ;
- les rayons ultraviolets B (UVB) : la prévalence de la SEP décroît avec l'exposition au soleil, suggérant son effet protecteur. Le risque de SEP décroît avec (i) une forte exposition au soleil entre les âges de 6 et 15 ans en Tasmanie [116], (ii) des activités extérieures au soleil pendant l'enfance et l'adolescence en Norvège et en Italie [117,118] et (iii) les phototypes de peau 1 et 2 (claires) en Angleterre [119]. Aux États-Unis, une étude prospective réalisée sur 7 millions de personnes ayant fait partie de l'armée suggère que des niveaux élevés de vitamine D circulante sont associés à un risque réduit de SEP [120]. De plus, la démyélinisation dans la SEP fluctue parallèlement aux variations saisonnières des niveaux de vitamine D [121] ;
- l'effet saison de naissance : dans de nombreuses régions, la SEP est associée préférentiellement à une saison de naissance [4,122–126] ;
- les apports oraux de vitamine D ; les zones géographiques procurant des régimes alimentaires riches en huiles de poisson (la source alimentaire majeure de vitamine D) présentent une incidence réduite de SEP [127,128]. Dans une cohorte d'environ 200 000 femmes, il a été observé que des apports adéquats en vitamine D semblent diminuer le risque de développer une SEP [120] ;
- les modèles expérimentaux animaux et in vitro : comme nous l'avons dit précédemment, la vitamine D apportée par supplémentation orale ou l'exposition accrue aux UVB améliore l'état clinique des animaux atteints

d'EAE, un modèle expérimental de SEP [129]. Lorsqu'elle est administrée pendant la période d'immunisation, la vitamine D empêche l'apparition des signes cliniques d'EAE. Quand la vitamine D est donnée après leur apparition, elle améliore significativement l'état de l'animal [95,96,130–136]. À l'inverse, une déficience pré- ou post-natale en vitamine D déclenche des signes d'EAE plus précoces [96,130,137] et des symptômes plus sévères, incluant une deuxième attaque de paralysie avec une baisse importante de la coordination [130].

L'implication de la vitamine D dans la SEP est de plus en plus consensuelle [138]. Des études associent le niveau de vitamine D circulante avec les taux de rechute chez les patients atteints de SEP [139–141]. Les premiers essais cliniques, fondés sur des suppléments oraux en vitamine D et autres nutriments, ont montré une diminution du taux de rechute dans deux groupes de jeunes patients atteints de SEP. Toutefois, des biais méthodologiques, notamment l'absence d'un groupe témoin, jettent un doute sur leurs conclusions [105,142]. Une étude de sécurité et faisabilité, réalisée chez 12 patients, rapporte également une diminution du nombre de plaques de démyélinisation mais sans amélioration des symptômes [143]. Néanmoins, les essais contrôlés les plus récents indiquent que la vitamine D réduit les rechutes chez l'adulte jeune lorsqu'elle est utilisée seule ou en complément à des immuno-supresseurs [141]. D'autres essais thérapeutiques en double insu contre placebo sont actuellement en cours [144].

Mécanismes d'action de la vitamine D dans la sclérose en plaques

Comme le mode d'action pléiotropique de la vitamine D peut le laisser attendre, aucun mécanisme moléculaire n'explique à lui seul le rôle de celle-ci dans la SEP et ce sont plusieurs mécanismes, potentiellement complémentaires, qui peuvent être envisagés pour expliquer son effet bénéfique dans cette maladie.

L'action de la vitamine D sur les cellules immunitaires

La vitamine D inverse l'EAE en inhibant la synthèse de cytokines et la mobilisation des monocytes [145]. De même, elle supprime l'expression de TLR8 dans les monocytes, une des voies suractivées dans l'inflammation du SNC [146].

D'autre part, la vitamine D inhibe (i) l'expression des antigènes CD4 [95], (ii) le développement des lymphocytes Th1 dépendant de l'IL-12 [147,148], (iii) la synthèse d'IL-17 pro-inflammatoire [149], (iv) la différenciation et la migration des lymphocytes Th17 [150] et (v) le recrutement des lymphocytes Th dans le SNC [151]. Cette action inhibitrice de la vitamine D sur les lymphocytes T dans l'EAE dépend probablement du VDR [152]. En effet, l'action protectrice de la vitamine D dans l'EAE est accrue chez les femelles. Or, les estrogènes stimulent le VDR et la 1-OH hydroxylase [134,153].

En parallèle, la vitamine D induit (i) l'apoptose des lymphocytes CD4+ [145] et (ii) une différenciation des lymphocytes CD4+ naïfs en lymphocytes T régulateurs produisant de l'IL-10. Ces cellules peuvent diminuer l'inflammation au sein du SNC [133,154]. En accord avec ces constats, un étude a montré que l'IL-10 est essentielle pour que la vitamine D inhibe l'EAE [135]. L'association de la 25(OH)D₃ et la 1-25(OH)₂D₃ en une seule dose suffisent pour améliorer un modèle d'EAE et augmenter la production de lymphocytes T régulateurs [133]. De plus, la vitamine D stimule la maturation des NK anti-inflammatoires [155]. Or, les lymphocytes NK jouent un rôle dans la prévention des maladies auto-immunes [156]. Des déficiences en lymphocytes NK ont été décrites chez des patients atteints de SEP [157,158] ou d'autres maladies auto-immunes.

La vitamine D agit sur des médiateurs du stress oxydatif et de l'inflammation

La vitamine D augmente le niveau de cytokines anti-inflammatoires TGF-β et IL-4 dans un modèle d'EAE chez la souris [87]. Elle inhibe la synthèse d'iNOS dans le SNC [74], une enzyme qui produit de l'oxyde nitrique, liée au stress oxydatif et fortement impliquée dans la SEP [159]. Le même effet de la vitamine D sur iNOS a été démontré dans un modèle d'inflammation d'hippocampe de rat [97].

De manière spécifique et en fonction des tissus, la vitamine D stimule ou réprime l'ostéopontine, une molécule ainsi nommée à cause de son rôle dans l'ossification [160–162]. Également cytokine pro-inflammatoire, l'ostéopontine exerce une action pléiotropique sur le système immunitaire et ferait partie des gènes de susceptibilité à la SEP [163]. L'ostéopontine (i) accroît la production d'IL-12 par les macrophages; (ii) augmente l'expression de l'IFN-γ et du TNF-α dans les lymphocytes T; (iii) bloque la production d'IL-10 par les lymphocytes B et les lymphocytes T régulateurs et (iv) augmente la survie des lymphocytes T activés [164]. De manière intéressante, les souris déficientes en ostéopontine résistent à l'EAE et présentent des rémissions plus fréquentes [165]. De plus, les cerveaux de patients atteints de SEP contiennent plus de transcrits de l'ostéopontine [165].

Les gènes régulés par la vitamine D

Dans une étude précédente, nous avons démontré qu'une carence prénatale en vitamine D conduit, dans les tissus cérébraux de la descendance, à une dérégulation permanente de plusieurs transcrits, incluant la calcineurine et

FKBP (pour FK506 Binding Protein), une protéine de liaison au FK506 [70]. Ces deux molécules ont un rôle pivot dans l'immunosuppression: elles limitent la production d'IL2, nécessaire à la pleine activation des lymphocytes T. Quand elle est liée à son ligand, FKBP bloque la fonction de l'enzyme calcineurine et, par conséquent, inhibe l'activation d'un composant de facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-ATc) et empêche son entrée dans le noyau [166].

Nous avons également observé que la carence prénatale en vitamine D altérait l'expression de transcrits et de protéines comme la catalase, la calnexine, diverses protéines de choc thermique (Heat Shock Proteins [HSP]) et MARRS, le récepteur membranaire supposé de la vitamine D [69,70]. De manière intéressante, ces molécules sont impliquées dans la présentation de l'antigène et le transport du récepteur des stéroïdes du cytoplasme au noyau [167]. De plus, MARRS interagit avec les molécules du CMH de classe I et pourrait donc jouer un rôle potentiel dans l'immunité adaptative.

La région des gènes qui codent pour le CMH constitue la principale région du génome humain associée à la SEP. Au sein de cette région, le HLA-DRB1*1501 est un site majeur de susceptibilité à la SEP [168–170]. Or, la vitamine D régule directement l'expression de ce gène via un VDRE dans sa séquence promotrice [171,172].

Vitamine D et myélinisation

Un apport inadéquat en vitamine D durant les phases développementales de myélinisation, principalement au cours de l'adolescence, prédisposerait à la SEP [127]. De même, dans un modèle EAE chez le rat, les effets protecteurs de la vitamine D vis-à-vis de l'inflammation et de la démyélinisation sont d'autant plus marqués que celle-ci est donnée au cours de la jeunesse de l'animal [173]. Par ailleurs, les oligodendrocytes expriment le VDR et répondent à la 1-25-(OH)₂D₃ [174]. De plus, nous avons montré qu'une carence prénatale en vitamine D diminue de manière permanente le transcrit de la protéine basique oligodendrocytaire associée à la myéline, la MOBP (Myelin-associated Oligodendrocyte Basic Protein), dans le cerveau adulte de la descendance [70]. Le rôle exact de la MOBP reste encore à définir, mais semble important aussi bien dans la constitution de la gaine de myéline [175] que dans le processus d'auto-immunité de la SEP [176].

Implications dans d'autres maladies neuro-dégénératives

L'expression étendue du récepteur de la vitamine D et des enzymes responsables de sa synthèse dans le SNC suggère qu'une plus faible production de cette hormone pourrait être un facteur aggravant pour diverses maladies neuro-dégénératives.

La maladie d'Alzheimer (MA)

Parmi les maladies neuro-dégénératives, la MA est celle dans laquelle l'implication de la vitamine D a été le plus étudiée ces dernières années. De nombreux arguments provenant d'études épidémiologiques, de modèles animaux, de modèles cellulaires et de la génétique convergent pour faire de la vitamine D, non pas un acteur central dans la physiopathologie de la MA, mais un modulateur majeur de celle-ci [177]. Cela a conduit à la mise en place d'un essai

thérapeutique fondé sur l'administration de vitamine D comme supplément à la mémantine, un des médicaments proposés dans la MA [178].

La population âgée des zones tempérées est celle qui présente la plus forte prévalence d'hypovitaminose D. À ce titre, elle représente celle qui devrait bénéficier des effets d'une supplémentation en vitamine D, ne serait-ce que par ses effets osseux classiques. Mais, hormis ces effets. Les premières indications épidémiologiques, associant le déclin cognitif et l'hypovitaminose D dans la population âgée, mettent en avant un autre effet bénéfique potentiel de la vitamine D sur cette atteinte clinique préoccupante [11, 179–183]. Ces études relancent les interrogations antérieures sur l'implication de la vitamine D dans les fonctions cognitives du sujet âgé ou du jeune adulte [42, 47]. La seule étude interventionnelle à ce jour peut sembler décevante au vu de ces arguments [184]. Toutefois, elle est basée sur une supplémentation faible en vitamine D (400 UI/j), dose éloignée des recommandations de l'Académie nationale de médecine (> 1500 UI/j) (Bull Acad Natle Med, 2012, 196, n° 4–5, 1011–1015, séance du 15 mai 2012) ou d'un groupe d'experts français (800 à 1000 UI/j) [11] pour les populations âgées de plus de 70 ans. D'autres études interventionnelles, avec une supplémentation plus importante, s'avèrent donc nécessaires avant de conclure à un effet de la vitamine D sur le déclin cognitif. Néanmoins, dans un modèle animal, la carence en vitamine D accélère le déclin, renforçant l'idée que la vitamine D peut améliorer les fonctions cognitives [185].

De manière intéressante, des premières études épidémiologiques ont également associé la vitamine D et la MA. Ainsi, les patients atteints de MA non déficients en vitamine D réussissent mieux au test d'évaluation des fonctions cognitives MMSE (Mini Mental State Examination) que les patients déficients [186]. De plus, dans une étude longitudinale réalisée chez des femmes de plus de 75 ans, il a été trouvé que celles qui développent la MA ont le plus faible taux de base en vitamine D et que celles qui bénéficient d'une supplémentation diététique en vitamine D diminuent leur risque de survenue d'une MA [181]. Enfin, une corrélation inverse entre les niveaux de vitamine D et l'atteinte cognitive modérée (Mild Cognitive Impairment [MCI]) laisse supposer que l'hypovitaminose D pourrait être associée à la physiopathologie de la MA dès les phases précoces de la maladie [187]. Les études génétiques, quant à elles, relient le risque de MA à une région du chromosome 12 contenant le locus du gène *vdr* et à un polymorphisme du récepteur [188–192].

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux lésions types : les plaques amyloïdes (des dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde [β -AP]) et la dégénérescence neurofibrillaire (des dépôts intracellulaires de protéine tau anormalement phosphorylée). Le β -AP joue un rôle capital dans la physiopathologie de la MA [193]. Or, il est extrêmement surprenant de constater combien les mécanismes d'action de β -AP et les voies de la vitamine D sont proches : (i) in vivo, Sutherland et al. ont montré pour la première fois que les cerveaux de patients atteints de MA comportaient moins de transcrits du VDR en comparaison des témoins sains du même âge ou atteints de la maladie de Huntington [194]; (ii) le β -AP réduit in vitro l'expression de VDR dans des cultures primaires de neurones corticaux [195]; (iii) le β -AP induit la 24(OH) hydroxylase, une enzyme qui accélère la dégradation de la vitamine D, dans des neurones de l'hippocampe, une cible précoce de la dégénérescence dans la MA [196]; et (iv) la protéine VDBP interagit avec le

β -AP et pourrait constituer un biomarqueur de la MA dans le liquide céphalo-rachidien [197]. En parallèle, et de manière très intéressante, une étude très récente de Grimm et al. a montré que l'hypovitaminose D in vitro, et in vivo dans un modèle de souris sauvage non Alzheimer, provoque une augmentation de la synthèse de β -AP, en dérégulant des enzymes responsables de sa production à partir de la protéine précurseur APP [198].

À l'inverse, la vitamine D semble exercer des effets protecteurs, in vivo, dans des modèles animaux de MA [199, 200], en améliorant la cognition et en diminuant la charge amyloïde. La vitamine D pourrait modérer l'atteinte fonctionnelle et histopathologique dans la MA (i) en augmentant la clairance du β -AP par les macrophages ou par la barrière hémato-encéphalique [201, 202], (ii) en diminuant l'apoptose neuronale induite par le β -AP [195], (iii) en induisant la transcription de gènes protecteurs vis-à-vis de la MA [203], (iv) en bloquant l'induction par le β -AP de canaux calciques voltage-dépendants responsables de l'excitotoxicité dans les neurones du cortex ou de l'hippocampe [195, 204] et (v) en limitant la dégénérescence axonale induite par le β -AP [205]. Enfin, de nombreux arguments indirects, portant sur les effets de la vitamine D dans la modulation du stress oxydatif, de la neuro-inflammation, de l'homéostasie calcique, dans la régulation de certains facteurs neurotrophiques ou neurotransmetteurs, divers processus affectés au cours de la MA, convergent pour affirmer que la vitamine D joue un rôle bénéfique contre la MA [177].

La maladie de Parkinson

La substance noire (zone du SNC en dégénérescence dans la maladie de Parkinson) représente la portion du cerveau où le VDR est le plus exprimé [206]. Il est établi que la vitamine D exerce un effet neuroprotecteur sur les neurones dopaminergiques du mésencéphale dans différents modèles animaux [207–210]. Quelques études ont démontré des facteurs environnementaux équivalents à ceux de la SEP dans la maladie de Parkinson. Un effet saison de naissance a été trouvé en Angleterre et en Écosse [211], ainsi qu'un effet latitude de résidence : la prévalence décroît selon un gradient nord-sud [212–215]. L'hypovitaminose D prévaut chez les patients atteints de maladie de Parkinson comparés aux témoins sains ou aux patients atteints de maladie d'Alzheimer [216].

Au niveau génétique, un polymorphisme du gène *vdr* a été associé à la maladie de Parkinson [217, 218] et en fait un gène de susceptibilité dans le développement de la maladie. Des VDRE ont été identifiés dans les régions promotrices de *GDNFR- α* , *ret* et *neurturine*, trois gènes fortement liés à la maladie de Parkinson [29], et la vitamine D régule positivement l'expression du facteur neurotrophique GDNF [219] et de la tyrosine hydroxylase, enzyme productrice de la L-DOPA [64]. De plus, les rats adultes nés de femelles déficientes en vitamine D ont une réduction permanente de l'expression de PARK7, une protéine directement impliquée dans l'établissement de la maladie de Parkinson [70]. Finalement, la VDBP est un des huit marqueurs biologiques de la maladie de Parkinson retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien [197].

La sclérose latérale amyotrophique [220]

Les liens épidémiologiques entre SLA et vitamine D sont faibles, contrairement à ceux des autres maladies neuro-dégénératives décrits précédemment. L'effet saison de

naissance présente des pics de fréquence variables [221,222] et les résultats sur l'effet latitude de résidence sont contradictoires [223–226]. Sur une cohorte de 74 patients atteints de SLA, l'hypovitaminose D est significativement associée à une mortalité accrue ; la vitamine D pourrait donc représenter un facteur pronostique dans la SLA [227].

Des études d'association pangénomiques ont aussi montré que plusieurs gènes de susceptibilité possédaient un VDRE dans leur séquence promotrices [228]. Très récemment, une équipe de Montpellier a montré de manière très intéressante que la vitamine D augmente la survie des motoneurons en culture en présence de facteurs neurotrophiques et les protège de la mort induite par la voie Fas [227].

Autres implications en neurologie et psychiatrie

Plusieurs indices impliquent la carence en vitamine D dans l'apparition ou l'évolution de différents troubles neurologiques ou psychiatriques. Nous décrivons ceux qui concernent l'épilepsie, la dépression et la schizophrénie.

L'épilepsie

Il existe une forte prévalence d'hypovitaminose D chez les enfants australiens atteints d'épilepsie [229] et des convulsions peuvent révéler un rachitisme congénital [230,231]. Une étude pilote réalisée sur un petit nombre de patients [13] atteints d'épilepsie pharmacorésistante montre qu'une correction de leur hypovitaminose D réduit de 40 % le nombre de crises [232]. La déficience en vitamine D pourrait donc avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie [233] et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements épileptiques classiques [234]. Par ailleurs, certains traitements antiépileptiques, inducteurs du cytochrome P450, augmenteraient la dégradation de la vitamine D₃ [234,235]. Un effet neuroprotecteur de la vitamine D dans un modèle d'épilepsie chez le rongeur a été dévoilé en 1984 : quand la vitamine D est administrée dans l'hippocampe, le seuil épiléptogène est relevé [236]. Plus récemment, l'équipe de Kalueff a démontré que la vitamine D joue un rôle d'anticonvulsivant dans un modèle animal d'épilepsie déclenchée par le chlorure de pentylènetétrazole (PTZ). L'injection de vitamine D 30 à 180 minutes avant l'induction de l'attaque réduit les effets délétères du PTZ [220]. De manière similaire, chez des souris dans lesquelles le gène *vdr* a été invalidé, l'absence de VDR réduit les phases de latence précédant les crises provoquées par le PTZ et accroît la mortalité par rapport aux souris sauvages. Dans un autre modèle de rat le VDR se trouve surexprimé dans l'hippocampe après l'induction de crises par injection de pilocarpine [237]. En parallèle, les patients atteints d'épilepsie temporale présentent une augmentation de la protéine VDBP dans le liquide céphalo-rachidien [238].

La dépression

L'hypovitaminose D est associée à la dépression à tous les âges de la vie [239–241]. Une méta-analyse a montré qu'il existe une corrélation inverse entre les taux de 25(OH)D₃ et le risque de dépression [242]. Une revue systématique des essais thérapeutiques utilisant la vitamine D dans la dépression est en cours [243]. La dépression pourrait être associée

à un état inflammatoire du cerveau, dans lequel un des facteurs de risque serait l'hypovitaminose D [244]. La déficience en vitamine D induit une altération comportementale liée à un état dépressif chez le rat [245]. Le stress chronique, autre facteur de risque de dépression, induit quant à lui l'augmentation des transcrits de *vdr* et de *CYP27B1* et *CYP24A1*, enzymes du métabolisme de la vitamine D [246]. Des VDRE ont été identifiés dans les régions promotrices des récepteurs de la sérotonine et de la tryptophane hydroxylase, deux gènes associés à la dépression nerveuse [29]. Enfin, dans des modèles où des doses neurotoxiques de métamphétamine vident les neurones de leur sérotonine, la vitamine D peut corriger cette déplétion [65].

La schizophrénie

C'est en 1999 que l'on a pour la première fois associé de faibles taux prénataux en vitamine D avec la survenue d'une schizophrénie chez l'adulte [247]. Nombre d'études ont montré que les personnes nées l'hiver ou au printemps étaient plus à risque de développer une schizophrénie [248,249]. Ce risque augmente avec la latitude de résidence [250]. L'incidence et la prévalence de la schizophrénie augmentent également sous les latitudes élevées [251]. Dans les pays froids, les immigrants à peau sombre souffrent davantage de schizophrénie que les natifs de ces pays [252]. Ces trois facteurs environnementaux (i) naissance pendant l'hiver et le printemps, (ii) vie sous les latitudes élevées, (iii) atteinte accrue des individus à peau sombre [253] pourraient indiquer qu'une carence prénatale en vitamine D serait un facteur favorisant dans la survenue d'une schizophrénie. De fait des analyses épidémiologiques préliminaires suggèrent également que les taux pré- et périnataux de vitamine D devraient être mieux contrôlés. En effet, la supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie réduit le risque de schizophrénie chez les garçons [254]. De plus, une étude pilote a démontré que les taux sériques de vitamine D₃ chez 26 mères de schizophrènes étaient plus bas que ceux de 51 mères témoins et que cette différence était encore plus marquée chez les mères à peau sombre [255]. Enfin, les études d'association pangénomiques ont montré que plusieurs gènes de susceptibilité possédaient un VDRE dans leur séquence promotrice [256]. L'effet de la vitamine D sur ces gènes reste encore à déterminer.

Conclusion

La vitamine D présente toutes les caractéristiques d'un neurostéroïde dont les fonctions neuro-immuno-modulatrices et neuroprotectrices sont progressivement dévoilées par des études portant sur la physiopathologie des maladies neuro-dégénératives ou psychiatriques. L'hypovitaminose D, à différents âges sensibles de la vie, pourrait donc représenter un réel facteur aggravant plutôt qu'une cause seconde dans la progression de celles-ci. Fort heureusement, ce facteur aggravant, très répandu dans les pays tempérés, est évaluable et peut être facilement corrigé. Cela ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes dans la prise en charge de nombreuses maladies en neurologie, psychiatrie et gériatrie. Il est donc indispensable de persévérer dans le travail de déchiffrement des effets de la vitamine D sur le fonctionnement cérébral normal et pathologique, afin d'établir avec certitude ses effets bénéfiques et d'en tirer toutes les conséquences thérapeutiques utiles.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Nous remercions l'Association de Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP), l'association Demain Debout, l'association ALARME, l'Institut de Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (IRME), la Fondation de l'Avenir, la Fondation Aix-Marseille Université, santé, sport et développement durable (chaire vieillissement et santé) et le CNRS pour le financement de nos travaux.

Références

- [1] Hess AF. On the induction of antirachitic properties in rats by exposure to light. *Science* 1924;60(1551):269.
- [2] Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924;60(1549):224–5.
- [3] Hume EM, Smith HH. The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. The part played by irradiated sawdust. *Biochem J* 1924;18(6):1334–48.
- [4] 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(147):132–47.
- [5] Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) serum seasonality in the United States. *PLoS One* 2013;8(6):e65785.
- [6] Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med* 2008;29(6):453–61.
- [7] Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):531–7.
- [8] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353–73.
- [9] Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2):161–70.
- [10] Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30(5):771–7.
- [11] Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. [Vitamin D in the elderly: 5 points to remember]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;9(3):259–67.
- [12] Fantino B, Beauchet O, Savignat S, Bouvard B, Legrand E, Annweiler C. Profile of French community-dwelling older adults supplemented with vitamin D: findings and lessons. *Adv Ther* 2011;28(6):483–9.
- [13] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
- [14] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–17.
- [15] Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):620–5.
- [16] Lawson M, Thomas M, Hardiman A. Dietary and lifestyle factors affecting plasma vitamin D levels in Asian children living in England. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(4):268–72.
- [17] Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777–83.
- [18] Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338(12):828–9.
- [19] Song HR, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Lee YH, Nam HS, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in adults aged 50 years and older in Gwangju, Korea: the Dong-gu Study. *J Korean Med Sci* 2014;29(1):149–52.
- [20] Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel H. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol* 2013;5(2):274–98.
- [21] Looker AC, Gunter EW. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;339(5):344–5 [author reply 5–6].
- [22] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439–43.
- [23] Belaid S, Martin A, Schott AM, Laville M, Le Goaziou MF. [Hypovitaminosis D among 18-to-49-years-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice]. *Presse Med* 2008;37(2 Pt 1):201–6.
- [24] Hillman LS, Haddad JG. Perinatal vitamin D metabolism. III. Factors influencing late gestational human serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125(2):196–200.
- [25] Markestad T, Aksnes L, Aarskog D, Dahl LB. Vitamin D metabolism in pre-term infants. *Lancet* 1983;2(8356):976.
- [26] Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, Walrant-Debray O, Boutignon H, Garabedian M. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65(3):771–8.
- [27] Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21–30.
- [28] Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:125–30.
- [29] Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19(11):2685–95.
- [30] Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids* 2013;78(2):127–36.
- [31] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29(6):726–76.
- [32] Kato S, Kim MS, Yamaoka K, Fujiki R. Mechanisms of transcriptional repression by 1,25(OH)2 vitamin D. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(4):297–304.
- [33] McDonald Jr JL. Nutritional fact and fiction. *Alumni Bull Sch Dent Indiana Univ* 1984;Spring:4–13.
- [34] Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2007;17(1):31–47.
- [35] Nemere I, Safford SE, Rohe B, DeSouza MM, Farach-Carson MC. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90(1–5):281–5.
- [36] Rohe B, Safford SE, Nemere I, Farach-Carson MC. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS)-binding protein in rat IEC-6 cells. *Steroids* 2005;70(5–7):458–63.
- [37] Teillaud C, Nemere I, Boukhobza F, Mathiot C, Conan N, Oboeuf M, et al. Modulation of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3-membrane associated, rapid response steroid binding protein expression in mouse odontoblasts by 1alpha, 25-(OH)2D3. *J Cell Biochem* 2005;94(1):139–52.
- [38] Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D(3)-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Sci Rep* 2012;2:535.
- [39] Khanal RC, Peters TM, Smith NM, Nemere I. Membrane receptor-initiated signaling in 1,25(OH)2D3-stimulated calcium uptake in intestinal epithelial cells. *J Cell Biochem* 2008;105(4):1109–16.

- [40] Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, non-genomic effects. *Pharmacol Rev* 2000;52(4):513–56.
- [41] Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68(3):261–9.
- [42] Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing “D”ecline? *Mol Aspects Med* 2008;29(6):415–22.
- [43] Cherniack EP, Troen BR, Florez HJ, Roos BA, Levis S. Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(1):12–9.
- [44] 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(3):100–5.
- [45] Kaluuff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(1):12–9.
- [46] Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *Sci World J* 2006;6:125–39.
- [47] McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioural evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 2008;22(4):982–1001.
- [48] Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1982;215(4538):1403–5.
- [49] Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Wien Klin Wochenschr* 1984;62(22):1086–90.
- [50] Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D. Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport* 1993;5(3):255–7.
- [51] Neveu I, Naveilhan P, Menaa C, Wion D, Brachet P, Garabedian M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994;38(2):214–20.
- [52] DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013;39(5):458–84.
- [53] Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1998;53(6):742–6.
- [54] Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994;24(1–4):70–6.
- [55] Saporito MS, Brown ER, Hartpence KC, Wilcox HM, Vaught JL, Carswell S. Chronic 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated induction of nerve growth factor mRNA and protein in L929 fibroblasts and in adult rat brain. *Brain Res* 1994;633(1–2):189–96.
- [56] Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991;28(1):110–4.
- [57] Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996;7(13):2171–5.
- [58] Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994;6(1):124–6.
- [59] Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343(2):139–43.
- [60] Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D₃ and brain development. *Neuroscience* 2003;118(3):641–53.
- [61] Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005;65(2):141–8.
- [62] Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res* 1982;242(2):387–90.
- [63] Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 1986;118(4):1433–9.
- [64] Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;36(1):193–6.
- [65] Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:261–71.
- [66] Kesby JP, Cui X, Ko P, McGrath JJ, Burne TH, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neurosci Lett* 2009;461(2):155–8.
- [67] Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012;60(2):186–91.
- [68] Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N, et al. Chronic vitamin D₃ treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006;83(7):1179–89.
- [69] Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007;7(5):769–80.
- [70] Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, Mackay-Sim A, McGrath J, et al. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3–5):538–45.
- [71] de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(10):3887–90.
- [72] Wood TL, Kobayashi Y, Frantz G, Varghese S, Christakos S, Tobin AJ. Molecular cloning of mammalian 28,000 Mr vitamin D-dependent calcium binding protein (calbindin-D28K): expression of calbindin-D28K RNAs in rodent brain and kidney. *DNA* 1988;7(9):585–93.
- [73] Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001;21(1):98–108.
- [74] Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;45(2):255–67.
- [75] Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74(2):657–61.
- [76] Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest* 1984;74(4):1451–5.
- [77] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770–3.
- [78] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129–40.
- [79] Moore ME, Piazza A, McCartney Y, Lynch MA. Evidence that vitamin D₃ reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 4):573–7.
- [80] Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for

- the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61(4):457–61.
- [81] Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8(9):685–98.
- [82] Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38(1):125–39.
- [83] Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16(1):34–8.
- [84] Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995;125(6 Suppl.):1704S–8S.
- [85] Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol* 1995;15(10):5789–99.
- [86] Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 1998;28(10):3017–30.
- [87] Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* 1998;160(11):5314–9.
- [88] Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132(Pt 5):1146–60.
- [89] Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):60–4.
- [90] Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(12):6800–5.
- [91] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174–9.
- [92] Ardalan MR, Maljaei H, Shoja MM, Piri AR, Khosroshahi HT, Noshad H, et al. Calcitriol started in the donor, expands the population of CD4+CD25+ T cells in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39(4):951–3.
- [93] Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002;195(5):603–16.
- [94] Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87(3):1103–7.
- [95] Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 exerts regional effects in the central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55(8):904–14.
- [96] Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(15):7861–4.
- [97] Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia* 1998;22(3):282–94.
- [98] Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315(26):1638–42.
- [99] Heltberg A, Kalland T, Kallen B, Nilsson O. A study of some immunological variables in twins, discordant for multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1985;24(6):361–73.
- [100] Kinnunen E, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K. Multiple sclerosis in a nationwide series of twins. *Neurology* 1987;37(10):1627–9.
- [101] Mackay RP, Myrianthopoulos NC. Multiple sclerosis in twins and their relatives. *Arch Neurol* 1966;15(5):449–62.
- [102] Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994;44(1):11–5.
- [103] Williams A, Eldridge R, McFarland H, Houff S, Krebs H, McFarlin D. Multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1980;30(11):1139–47.
- [104] Robertson NP, O’Riordan JI, Chataway J, Kingsley DP, Miller DH, Clayton D, et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349(9065):1587–90.
- [105] Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986;21(2):193–200.
- [106] Esparza ML, Sasaki S, Kesteloot H. Nutrition, latitude, and multiple sclerosis mortality: an ecologic study. *Am J Epidemiol* 1995;142(7):733–7.
- [107] Giovannoni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007;20(3):261–8.
- [108] Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P, English DR. Multiple sclerosis in Australia: prognostic factors. *J Clin Neurosci* 2000;7(1):16–9.
- [109] Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 1999;53(8):1711–8.
- [110] Kurtzke JF, Hyllested K, Arbuckle JD, Bronnum-Hansen H, Wallin MT, Heltberg A, et al. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case control questionnaire with multiple controls. *Acta Neurol Scand* 1997;96(3):149–57.
- [111] McGuigan C, McCarthy A, Quigley C, Bannan L, Hawkins SA, Hutchinson M. Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):572–6.
- [112] McLeod JG, Hammond SR, Hallpike JF. Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med J Aust* 1994;160(3):117–22.
- [113] Fawcett J, Skegg DC. Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology* 1988;38(3):416–8.
- [114] Templer DI, Trent NH, Spencer DA, Trent A, Corgiat MD, Mortensen PB, et al. Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992;85(2):107–9.
- [115] Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011;76(5):425–31.
- [116] van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327(7410):316.
- [117] Bjornevik K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmoy T, et al. Sun exposure and multiple sclerosis risk in Norway and Italy: the EnvIMS study. *Mult Scler* 2014;20(8):1042–9.
- [118] Kampman MT, Wilsaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007;254(4):471–7.
- [119] Woolmore JA, Stone M, Pye EM, Partridge JM, Boggild M, Young C, et al. Studies of associations between disability in multiple sclerosis, skin type, gender and ultraviolet radiation. *Mult Scler* 2007;13(3):369–75.
- [120] Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832–8.
- [121] Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossel C, Trenkwalder C. Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;47(2):276–7.
- [122] Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review,

- meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(4):427–32.
- [123] Fernandes de Abreu DA, Babron MC, Rebeix I, Fontenille C, Yaouanq J, Brassat D, et al. Season of birth and not vitamin D receptor promoter polymorphisms is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(10):1146–52.
- [124] Leibowitz U, Sharon D, Alter M. Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain* 1968;91(1):37–52.
- [125] Sutherland JM, Tyrer JH, Eadie MJ. The prevalence of multiple sclerosis in Australia. *Brain* 1962;85:149–64.
- [126] Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonal birth patterns of neurological disorders. *Neuroepidemiology* 2000;19(4):177–85.
- [127] Agranoff BW, Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet* 1974;2(7888):1061–6.
- [128] Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216(1):21–7.
- [129] Wang Y, Marling SJ, McKnight SM, Danielson AL, Severson KS, DeLuca HF. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by 300–315 nm ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 2013;536(1):81–6.
- [130] Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F, Montero-Menei CN. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2003;105(5):438–48.
- [131] Meehan TF, DeLuca HF. The vitamin D receptor is necessary for 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Arch Biochem Biophys* 2002;408(2):200–4.
- [132] Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D(3) prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2001;119(1):16–29.
- [133] Nashold FE, Nelson CD, Brown LM, Hayes CE. One calcitriol dose transiently increases Helios⁺ FoxP3⁺ T cells and ameliorates autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 2013;263(1–2):64–74.
- [134] Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005;175(6):4119–26.
- [135] Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177(9):6030–7.
- [136] Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA, et al. Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol Genomics* 2004;18(2):141–51.
- [137] Fernandes de Abreu DA, Landel V, Barnett AG, McGrath J, Eyles D, Feron F. Prenatal vitamin d deficiency induces an early and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis in the second generation. *Int J Mol Sci* 2012;13(9):10911–9.
- [138] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(2):81–116.
- [139] Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67(5):618–24.
- [140] Simpson Jr S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68(2):193–203.
- [141] Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Pechoux S, Clerson P, de Paz R, Souberbielle JC. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(4):187–98.
- [142] Nordvik I, Myhr KM, Nyland H, Bjerve KS. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand* 2000;102(3):143–9.
- [143] Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):645–51.
- [144] O'Connell K, Kelly S, Kinsella K, Jordan S, Kenny O, Murphy D, et al. Dose-related effects of vitamin D on immune responses in patients with clinically isolated syndrome and healthy control participants: study protocol for an exploratory randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials* 2013;14:272.
- [145] Pedersen LB, Nashold FE, Spach KM, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res* 2007;85(11):2480–90.
- [146] Li B, Baylink DJ, Deb C, Zannetti C, Rajaallah F, Xing W, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses TLR8 expression and TLR8-mediated inflammatory responses in monocytes in vitro and experimental autoimmune encephalomyelitis in vivo. *PLoS One* 2013;8(3):e58808.
- [147] Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000;30(2):498–508.
- [148] Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 2006;83(7):1299–309.
- [149] Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* 2011;31(17):3653–69.
- [150] Chang JH, Cha HR, Lee DS, Seo KY, Kweon MN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One* 2010;5(9):e12925.
- [151] Grishkan IV, Fairchild AN, Calabresi PA, Gocke AR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(52):21101–6.
- [152] Mayne CG, Spanier JA, Relland LM, Williams CB, Hayes CE. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 2011;41(3):822–32.
- [153] Nashold FE, Spach KM, Spanier JA, Hayes CE. Estrogen controls vitamin D3-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D3 metabolism and receptor expression. *J Immunol* 2009;183(6):3672–81.
- [154] O'Garra A, Barrat FJ. In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by Th1- and Th2-inducing cytokines. *Immunol Lett* 2003;85(2):135–9.
- [155] Cantorna MT, Zhao J, Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc Nutr Soc* 2012;71(1):62–6.
- [156] Baxter AG, Smyth MJ. The role of NK cells in autoimmune disease. *Autoimmunity* 2002;35(1):1–14.
- [157] Takahashi K, Aranami T, Endoh M, Miyake S, Yamamura T. The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(Pt 9):1917–27.
- [158] Takahashi K, Miyake S, Kondo T, Terao K, Hatakenaka M, Hashimoto S, et al. Natural killer type 2 bias in remission of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2001;107(5):R23–9.
- [159] Okuda Y, Nakatsuji Y, Fujimura H, Esumi H, Ogura T, Yanagihara T, et al. Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in the central nervous system of mice correlates with the severity of actively induced experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 1995;62(1):103–12.

- [160] Broess M, Riva A, Gerstenfeld LC. Inhibitory effects of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on collagen type I, osteopontin, and osteocalcin gene expression in chicken osteoblasts. *J Cell Biochem* 1995;57(3):440–51.
- [161] Reinholt FP, Hulthen K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin—a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(12):4473–5.
- [162] Yoon K, Buenaga R, Rodan GA. Tissue specificity and developmental expression of rat osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;148(3):1129–36.
- [163] Fukazawa T, Kikuchi S, Niino M, Yabe I, Miyagishi R, Fukaura H, et al. [Susceptibility genes for multiple sclerosis]. *Nihon Rinsho* 2003;61(8):1311–6.
- [164] Stromnes IM, Goverman JM. Osteopontin-induced survival of T cells. *Nat Immunol* 2007;8(1):19–20.
- [165] Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001;294(5547):1731–5.
- [166] Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2000;2(4):1–23.
- [167] Desjardins M. ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol* 2003;3(4):280–91.
- [168] Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10(5):436–45.
- [169] Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, Para AE, Burrell AM, Fries A, et al. Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis* 2010;2011:932351.
- [170] Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007;165(10):1097–109.
- [171] Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC. Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology* 2010;74(23):1905–10.
- [172] Ramagopalan SV, Mauger NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymont DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009;5(2):e1000369.
- [173] Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, Gustafsson SA, Jagodic M. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol* 2013;249:39–48.
- [174] Baas D, Prufer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarlieve LL, et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D(3) receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Glia* 2000;31(1):59–68.
- [175] Montague P, McCallion AS, Davies RW, Griffiths IR. Myelin-associated oligodendrocytic basic protein: a family of abundant CNS myelin proteins in search of a function. *Dev Neurosci* 2006;28(6):479–87.
- [176] Kaushansky N, Eisenstein M, Zilkha-Falb R, Ben-Nun A. The myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP) as a relevant primary target autoantigen in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(4):233–6.
- [177] Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2014;40(2):257–69.
- [178] 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(3):121–7.
- [179] Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, Ishani A, Rossom R, Yaffe K, et al. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67(10):1092–8.
- [180] Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010;74(1):33–41.
- [181] Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32(4):273–8.
- [182] Constans T, Mondon K, Annweiler C, Hommet C. [Vitamin D and cognition in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2010;8(4):255–62.
- [183] Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):188–95.
- [184] Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2197–205.
- [185] Keeney JT, Forster S, Sultana R, Brewer LD, Latimer CS, Cai J, et al. Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomics changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline. *Free Radic Biol Med* 2013;65:324–34.
- [186] Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D₃ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(6):539–43.
- [187] Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G, Beauchet O. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol* 2012;19(7):1023–9.
- [188] Wang L, Hara K, Van Baaren JM, Price JC, Beecham GW, Gallins PJ, et al. Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: a genetic and functional study. *Neurobiol Aging* 2012;33(8):1844e1–9.
- [189] Beecham GW, Martin ER, Li YJ, Slifer MA, Gilbert JR, Haines JL, et al. Genome-wide association study implicates a chromosome 12-risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2009;84(1):35–43.
- [190] Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgic B, Hanagasi H, Ertan T, Gurvit H, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2012;228(3):189–96.
- [191] Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007;212(3):275–82.
- [192] Lehmann DJ, Refsum H, Warden DR, Medway C, Wilcock GK, Smith AD. The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2011;504(2):79–82.
- [193] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362(4):329–44.
- [194] Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Hausler MR, McLachlan DR. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;13(3):239–50.
- [195] Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid-beta and preventing the amyloid-beta induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* 2011;23(2):207–19.
- [196] Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. Beta amyloid suppresses the expression of the vitamin d receptor gene and induces the expression of the vitamin d catabolic enzyme gene in hippocampal neurons. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;36(1–2):76–86.
- [197] Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008;129(4):526–9.
- [198] Grimm MO, Lehmann J, Mett J, Zimmer VC, Grosgen S, Stahlmann CP, et al. Impact of vitamin D on amyloid precursor protein processing and amyloid-beta peptide degradation in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis* 2014;13(2–3):75–81.

- [199] Taghizadeh M, Djazayeri A, Salami M, Eshraghian MR, Zavareh SA. Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2011;121(1):16–24.
- [200] Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattoni-Celli S, et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AbetaPP transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 2011;25(2):295–307.
- [201] Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Duran A, Tse S, Cashman JR, et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1 α , 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ promotes the recovery of amyloid-beta phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis* 2012;29(1):51–62.
- [202] Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D $_3$ enhances cerebral clearance of human amyloid-beta peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8:20.
- [203] Nissou MF, Brocard J, El Atifi M, Guttin A, Andrieux A, Berger F, et al. The transcriptomic response of mixed neuron-glia cell cultures to 1,25-dihydroxyvitamin d $_3$ includes genes limiting the progression of neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis* 2013;35(3):553–64.
- [204] Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neuro Sci* 2013;34(8):1453–8.
- [205] Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, Bartha R, Beauchet O. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging* 2014;35(2):331–5.
- [206] Cui X, Pelekanos M, Liu PY, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience* 2013;236:77–87.
- [207] Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001;904(1):67–75.
- [208] Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res* 2006;31(4):533–9.
- [209] Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res* 2000;62(3):374–82.
- [210] Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001;40(6):761–71.
- [211] Mattock C, Marmot M, Stern G. Could Parkinson's disease follow intra-uterine influenza: a speculative hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(6):753–6.
- [212] Lux WE, Kurtzke JF. Is Parkinson's disease acquired? Evidence from a geographic comparison with multiple sclerosis. *Neurology* 1987;37(3):467–71.
- [213] Wermuth L, Bech S, Petersen MS, Joensen P, Weihe P, Grandjean P. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in The Faroe Islands. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):126–31.
- [214] Wermuth L, Pakkenberg H, Jeune B. High age-adjusted prevalence of Parkinson's disease among Inuits in Greenland. *Neurology* 2002;58(9):1422–5.
- [215] Wermuth L, von Weitzel-Mudersbach P, Jeune B. A two-fold difference in the age-adjusted prevalences of Parkinson's disease between the island of Als and the Faroe Islands. *Eur J Neurol* 2000;7(6):655–60.
- [216] Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65(10):1348–52.
- [217] Kim JS, Kim YI, Song C, Yoon I, Park JW, Choi YB, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 2005;20(3):495–8.
- [218] Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2011;75(2):201–10.
- [219] Sanchez B, Lopez-Martin E, Segura C, Labandeira-Garcia JL, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 2002;108(1–2):143–6.
- [220] Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 2006;394(1):69–73.
- [221] Ajdacic-Gross V, Wang J, Gutzwiller F. Season of birth in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol* 1998;14(4):359–61.
- [222] Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocco R, Ronnevi LO, Sparen P, Fall K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991–2005. *Arch Neurol* 2009;66(4):515–9.
- [223] Betemps EJ, Buncher CR. Birthplace as a risk factor in motor neurone disease and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 1993;22(5):898–904.
- [224] Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, Kochanek KD, Schonberger LB. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979–2001. *Neuroepidemiology* 2005;25(3):144–52.
- [225] Uccelli R, Binazzi A, Altavista P, Belli S, Comba P, Mastrantonio M, et al. Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data. *Eur J Epidemiol* 2007;22(11):781–90.
- [226] Chio A, Cucatto A, Calvo A, Terreni AA, Magnani C, Schiffrer D. Amyotrophic lateral sclerosis among the migrant population to Piemonte, northwestern Italy. *J Neurol* 1999;246(3):175–80.
- [227] Camu W, Tremblier B, Plassot C, Alphonso 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(5):1198–205.
- [228] van Es MA, Veldink JH, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Birve A, et al. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2009;41(10):1083–7.
- [229] Fong CY, Riney CJ. Vitamin D deficiency among children with epilepsy in South Queensland. *J Child Neurol* 2014;29(3):368–73.
- [230] Mantadakis E, Deftereos S, Tsouvala E, Thomaidis S, Chatzimichael A. Seizures as initial manifestation of vitamin D-deficiency rickets in a 5-month-old exclusively breastfed infant. *Pediatr Neonatol* 2012;53(6):384–6.
- [231] Karabel D, Karabel M, Yilmaz AE, Tas T, Karayel M. [An uncommon cause of hypocalcemic convulsion: congenital rickets. Case report]. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):e123–5.
- [232] Hollo 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(1):131–3.
- [233] Hollo A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci* 2014;124(6):387–93.
- [234] Karczmarewicz E, Czekuc-Kryskiewicz E, Pludowski P. Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: impact on cost-effective management in medicine. *Endocrinol* 2013;5(1):1–6.
- [235] Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):235–43.
- [236] Siegel A, Malkowitz L, Moskovits MJ, Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats. *Brain Res* 1984;298(1):125–9.
- [237] Janjoppi L, Katayama MH, Scorza FA, Folgueira MA, Brentani M, Pansani AP, et al. Expression of vitamin D receptor mRNA in the hippocampal formation of rats submitted to a model of temporal lobe epilepsy induced by pilocarpine. *Brain Res Bull* 2008;76(5):480–4.

- [238] Xiao F, Chen D, Lu Y, Xiao Z, Guan LF, Yuan J, et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with idiopathic temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2009;1255:180–9.
- [239] Black LJ, Jacoby P, Allen KL, Trapp GS, Hart PH, Byrne SM, et al. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48(5):464–71.
- [240] Lapid MI, Cha SS, Takahashi PY. Vitamin D and depression in geriatric primary care patients. *Clin Interv Aging* 2013;8:509–14.
- [241] Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry* 2014;19(4):444–51.
- [242] Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2013;17(5):447–55.
- [243] Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 [jc20133450].
- [244] Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
- [245] Byrne JH, Voogt M, Turner KM, Eyles DW, McGrath JJ, Burne TH. The impact of adult vitamin D deficiency on behaviour and brain function in male Sprague-Dawley rats. *PLoS One* 2013;8(8):e71593.
- [246] Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Liu YP, Chen LY. Stress and vitamin D: altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38(10):2091–8.
- [247] McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999;40(3):173–7.
- [248] Suvisaari JM, Haukka JK, Lonnqvist JK. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: evidence for the procreational habits hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):754–7.
- [249] Torrey EF, Miller J. Season of birth and schizophrenia: southern hemisphere data. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;31(2):308–9.
- [250] Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29(3):587–93.
- [251] Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114(1):36–9.
- [252] Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):12–24.
- [253] Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135(11):2739S–48S.
- [254] McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67(2–3):237–45.
- [255] McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003;63(1–2):73–8.
- [256] Esslinger C, Walter H, Kirsch P, Erk S, Schnell K, Arnold C, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science* 2009;324(5927):605.