

D Vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar

The role of vitamin D in the brain and related neurological diseases

Mustafa Yılmaz, Nigar Yılmaz

ÖZET

D vitamini, epidermiste fotokimyasal olarak üretilen bir steroid hormondur. D vitaminin kemik mineralizasyonu ve kalsiyum-fosfor dengesinin düzenlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir. Ancak son yapılan çalışmalarda, D vitamininin beyinde önemli etkilere sahip olabileceği ve santral sinir sisteminde (SSS) hücre proliferasyonunda, diferansiyasyonda, nörotransmisyonunda, nöroplastisitede farklı değişken rollere sahip olduğu ve nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu etkilerinden dolayı nörosteroid olarak kabul edilebileceği rapor edilmiştir. D vitamini seviyesinin nörodegeneratif hastalıklar olan Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ile ilişkili olabileceği tartışılmaktadır. Bu derlemede bu hastalıklarda D vitamininin oynadığı rol ve mekanizmaları tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, nörosteroid, beyin, nörolojik hastalıklar

GİRİŞ

D vitaminin ana kaynağı kolesterol olmakla beraber ultraviyole ışınlarının D vitamini sentezinde önemli rolü bulunmaktadır. Vitamin D sentezi, epidermiste 7-dehidrokolesterolün B halkasının UVB ışınları (290–315 nM) etkisiyle ayrılmasıyla başlar [1]. Kendiliğinden fotozomerizasyonla bir sekosteroid olan kolekalsiferol (vitamin D₃) oluşur. D vitamini sırasıyla deri, karaciğer ve böbrekte metabolize edilmektedir. Vitamin D₃, 48 saat içinde karaciğerde bulunan mikrozomal 25-hidroksilaz enzimi ile 25-karbonu hidroksillenerek stabil bir prekürsör olan 25 hidroksi-vitamin D₃ (25OHD₃)'e dönüşür. Vücutta vitamin D deposunu en iyi yansıtan 25OHD₃ formudur. 25OHD₃ daha sonra böbrekte 1 α hidroksilaz enzimi ile aktif şekli olan 1,25 dihidroksi-vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) formuna dönüşür. Parathormon, kalsiyum ve fosfat seviyelerine göre böbrekte distal

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormone that is produced photochemically in epidermis. It is known that vitamin D involved in the regulation of bone mineralization and calcium-phosphorus balance. However, in recent studies have suggested that vitamin D may have a significant impact in the development of the cell proliferation, differentiation, neurotransmission, neuroplasticity, neurotropic and neuroprotective effects in central nervous system (CNS). For the reason of the effects, it can be considered as a neurosteroid was reported. It was discussed that the level of vitamin D may be associated to neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis (MS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The role of vitamin D and the mechanisms of these diseases will be discussed in the review. *J Clin Exp Invest 2013; 4 (3): 411-415*

Key words: Vitamin D, neurosteroid, brain, neurologic diseases

tübüllerden sentezlenen bu enzimin aktivitesi düzenlenmektedir [2,3,4]. Vitamin D'nin major metabolitleri olan 25OHD₃, 1,25(OH)₂D₃ ve 24,25OHD₂D₃, kan beyin bariyerini geçtiği ve dolayısıyla beyinde bir metabolizmasının olduğu tespit edilmiş olup, son yıllarda vitamin D ve nörolojik hastalıkların ilişkisi üzerinde yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır.

Vitamin D ve beyin

Vitamin D'nin nörolojik sistemde hücre proliferasyonu, differansiyasyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede farklı değişken rollere sahip olduğu ve nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. Hatta, son on yılda D vitaminin bir nörosteroid olarak sınıflandırılması savunulularak, beyinde farklı işlevleri çalışılmaya başlanmıştır [5]. Beyinde vitamin D metabolizmasıyla ilgili olarak, glial hücrelerinde, sitokrom P450 enzim sistemlerinden olan CY-

¹ Muğla Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Muğla, Türkiye

² Muğla Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Muğla, Türkiye

Correspondence: Mustafa Yılmaz,

Muğla Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Muğla, Türkiye Email: dr_mustafay@hotmail.com

Received: 01.07.2013, Accepted: 13.07.2013

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013, All rights reserved

P24A1 tarafından hidroksilasyon işlemi ile aktif metabolit olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezlendiği gösterilmiştir [6]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, bir nükleer steroid reseptör olan vitamin D reseptör (VDR) üzerinden etkisini göstermektedir [7]. Serebellum, talamus, hipotalamus, bazal ganglion, hipokampus, olfaktor sistem, temporal ve orbital bölgelerde VDR varlığı tespit edilmiştir [8]. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Multipl skleroz (MS), Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde, vitamin D ve VDR seviyelerinin çevresel ve genetik olarak etkileyen faktörler olabileceği üzerinde durulmaktadır [9,10]. D vitamini nöroprotektif etkisinin, L-tipi kalsiyum kanallarının ekspresyonunu azaltarak veya VDR seviyesini artırarak gösterebileceği öne sürülmüştür [11]. Dolayısıyla vitamin D eksikliğinin nörolojik hastalıkların oluşma riskini arttıran bir faktör olarak düşünülebilmektedir. Embriyolojik dönemde VDR ekspresyonunun artmasının apoptozu artırıp mitozu azalttığı ve hücre proliferasyonunu etkilediği ve nöron gelişiminde de önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir [12]. Ancak henüz beyinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivitesi tam olarak anlaşılabilmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin nöroblastomda proliferasyonu azalttığı, bunda da etkili mekanizmanın hücre farklılaşma arttığında vitamin D'nin inaktif metabolitlerine çevrilerek proliferasyonu azaltıp bir denge sağladığı düşünülmektedir [7]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin özellikle gelişmekte olan nöronlarda belirgin olan nöron büyüme faktörü (NGF)'nin sinyal iletiminde güçlü regülatör etkisinin olduğu ve böylece beyinde nöronların gelişiminde, migrasyonunda önemli olabileceği savunulmuştur [13].

Hücre kültürü çalışmalarında NGF aktivitesiyle korele şekilde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin nöronlarda akson uzunluğunu arttırdığı böylece sinyal yollarının gelişiminin modülasyonunu, beyinde nöronların migrasyonu, survivi ve fonksiyonunu etkilediği bulunmuştur [14]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, nöroaktif bir steroid olup aynı zamanda güçlü bir bağışıklık modülatörü olup, T-helper hücrelerinde VDR'e bağlanarak T-helper hücreleri suprese eder. Böylece etyopatogenezinde otoimmunité bulunan MS gibi hastalıklarda vitamin D'nin koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir [15,16]. Yapılan çalışmalarda, otoimmun hastalığı bulunan kişilerden alınan kan örneklerinde vitamin D seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda, travmatik beyin hasarı oluşturulmuş ratlarda, travma sonrası oluşan inflamasyonun $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve progesteron verilmesinden sonra azaldığı tespit edilmiş olup, nöroprotektif etkiye sahip olduğu teyit edilmiştir [13]. D vitamini nöroprotektif etkisini açıklamakta kabul gören diğer bir mekanizma da vitamin D'nin reaktif oksijen

substratlarının (ROS) seviyesini azaltmasıdır [17]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin glia ve nöronlarda antioksidant etkiyi arttırdığı ve ölüm hücrelerde ROS'u azalttığı belirtilmiştir [18]. D vitamini sadece bir vitamin olarak kabul edilemeyeceği, beyinde de birçok mekanizmada rol oynadığı ve dolayısıyla seviyesinin bazı nörolojik hastalıkların gelişimiyle sıkı ilişkide olduğu tartışılmaktadır. D vitamini eksikliğinin hayatın çeşitli aşamalarında beyinde olumsuz etkilere yol açabileceği ve Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, MS, ALS gibi hastalıklara neden olabileceği savunulmaktadır [19-22].

Vitamin D ve Parkinson hastalığı

Parkinson Hastalığı, beyindeki hücre dejenerasyonu ile giden dopaminerjik nöronların harabiyetinden kaynaklanan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Hücreler arası sinyalin iletilmemesi sonucunda bazal ganglia'nın beyin korteksindeki uyarıcı etkisi azalmakta ve hareketlerin yavaşlaması, titreme, denge kayıpları gibi motor semptomlara yol açmaktadır [23]. Dopaminerjik nöronlar özellikle beyin sapında substantia nigra ve bazal gangliada bulunmaktadır. İn vitro bir çalışmada, beyinde özellikle substantia nigra bölgesinde dopamin nöronlarında vitamin D reseptör (VDR)'nin yoğun ekspresyonunun artmasının adrenal medulla hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etkisiyle dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın ekspresyonunun arttırdığı bildirilmiştir [24]. Kore'de yapılan bir çalışmada VDR polimorfizmiyle Parkinson hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir [25]. Zıt olarak, Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada VDR gen polimorfizmiyle Parkinson hastalığı arasında korelasyon olmadığı belirtildi [26]. Farklı sonuçların ortaya çıkması, VDR'den bağımsız mekanizmaların da Parkinson hastalığı etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin beyinde glial kökenli nörotropik faktör (GDNF) ve nöron büyüme faktörü (NGF) gibi iki önemli molekülü regüle ettiği ve GDNF'nin dopamin nöronlarının gelişimini ve fonksiyonunu düzenlediği bildirilmiştir [13,27]. Dolayısıyla D vitamini beyinde GDNF aracılığıyla dopamin seviyesini düzenlediği belirtilmiştir [28]. Dolayısıyla düşük dopamin seviyesi olan Parkinson hastalarında vitamin D eksikliğinin olması şaşırtıcı olmamaktadır. Parkinson hastalığı ile ilgili çeşitli epidemiyolojik ve kohort çalışmalarında, güneş ışığına maruziyet sonucu D vitamini seviyesinin Parkinson hastalığının morbiditesi ile olumlu katkı sağladığı bulunmuştur (29-31). Ayrıca Parkinson hastalarında alınan BOS örneklerinde, vitamin D bağlayıcı protein seviyesinin arttığı ve vitamin D seviyesinin eksikliğine bağlı gelişen bu artışın Parkinson hastalığının

etyopatogenezinde rol alabileceği savunulmaktadır [32]. Başka bir muhtemel mekanizma olarak, Parkinson hastalarındaki nöron hücresi ölümüne oksidatif stresin yol açtığı ve antioksidan olarak rol oynayan glutasyon seviyesinin azaldığı bildirilmiştir [33]. Garcion ve ark., 1,25(OH)₂D₃'nin glutasyon seviyesini arttırdığını tespit etmişlerdir. 1,25(OH)₂D₃'nin beyinde reaktif oksijen substrat (ROS)'un neden olduğu hücrel hasara karşı koruyucu etkisinin tespiti bu ilişkiyi desteklemektedir ve aynı zamanda D vitamini eksikliğin ROS artışına ve nöron ölümüne neden olabileceği düşünülebilir [34]. Sonuç olarak, yapılan birçok çalışmada vitamin D eksikliğin Parkinsonlu hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla görüldüğü ve hastalık gelişiminde vitamin D eksikliğin rolü olabileceği öne sürülmüştür.

Vitamin D ve MS

MS hastalığı otoimmün bir hastalık olup, nöronlarının etrafında koruyucu rol oynayan myelin kılıfına karşı immün cevapta bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Nöronlarda oluşan hasar sonucu beyin nöronları çevresinde sklerotik plaklar mevcuttur [35]. D vitamini immün fonksiyonda önemli anahtar rolü olduğu üzerine yapılan birçok araştırma bulunmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, toplumda artan MS insidansının düşük 25(OH)D₃ seviyesiyle açıklanabileceği ve dolayısıyla Vitamin D eksikliğin MS gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Vitamin D'nin MS'in oluşumunu engelleyici immunomodülatör etkisinin olduğu ve vitamin D alımının MS başlangıcından önce hastalığa bağlı nörodejenarasyonu yavaşlattığı ve hastalığın ileri dönemlerinde de hastalığın morbititesini etkilediği belirtilmektedir [36]. Teşhis konan hastalarda da dahi vitamin D verilmesinin hastalık aktivitesini engellediği yönünde sonuçlar rapor edilmiştir [37]. MS hastalarında vitamin D eksikliğin vitamin D alınımıyla giderilmesi ve hedef seviyenin en az 30 ng/mL olması gerektiği vurgulanmıştır. Bir yıl boyunca günlük 40.000 ünite D vitamini tedavisi verilen MS hastalarında yaklaşık %50'sinde fayda sağladığı belirtilmiştir [38].

Vitamin D ve Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı, beyinde amiloid β peptidlerin çökmesiyle oluşan senil plakların varlığı ile karakterize kognitif fonksiyon bozukluğu olan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır [39]. Özellikle kognitif fonksiyonlarda önemli olan hipokampusda CA1 ve CA2 bölgelerinde bulunan piramidal hücrelerde VDR ekspresyonunun fazla olduğu bulunmuştur. VDR'ün beyinde yaygın olması ve 1,25(OH)₂D₃'ün amiloid plakların ortadan kaldırılmasında nöropro-

tektif etkisinin olduğunun bulunması, D vitamini eksikliğin Alzheimer hastalığının oluşmasında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Alzheimer hastalığı kognitif fonksiyon kaybıyla seyretmektedir ve vitamin D seviyesiyle kognitif fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [40]. İleri yaşlarda plazma 1,25(OH)₂D₃ düzeyi düşük olan kişilerde kognitif fonksiyonlarında normal olan kişilere göre dört kat daha fazla bozulma olduğu ve vitamin D'nin nörosteroid bir hormon olup Alzheimer hastalığında potansiyel bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [41]. Tedaviye vitamin D eklenmesinin Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonları arttırdığı da rapor edilmiştir [42,43]. Başka bir çalışmada ise farklı olarak kognitif fonksiyonla, 25(OH)D₃ seviyesi arasındaki ilişkinin tam olarak net olmadığı belirtilmiştir [44]. Bu farklılık, bu hastalığın etyolojisinde başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Alzheimer hastalığı etyopatogenezinde 1,25(OH)₂D₃ fonksiyonu hala tam olarak açık değildir.

Vitamin D ve ALS

ALS, protein yanlış katlanması ve sonuçta protein agregasyonu olan ve SSS'de motor nöronların progresif dejenerasyonu sonucu kas güçsüzlüğü olan ilerleyici nörodejeneratif ve nöromusküler bir hastalıktır [45]. D vitamini seviyesinin ALS hastalarında çok düşük düzeyde olmasının bu hastalığın gelişiminde bir faktör olabileceğini göstermektedir [46]. D vitamini tedavisinin, ALS hastalığının ilerlemesini geciktirdiği belirtilmiştir. Burada muhtemel mekanizmanın, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) seviyesinin azalmasının rol oynayabileceği ve vitamin D replasmanının VEGF promotör gen bölgesini etkileyerek ekspresyonunu arttırdığı ve ALS progresyonunu engellediği belirtilmiştir [47]. ALS oluşturulmuş rat modelinde D vitamini sinir hücresine enjeksiyonu ile akson rejenerasyonunu başlattığı bildirilmiştir [48]. Ancak başka bir çalışmada, ALS oluşturulmuş deneysel rat modelinde diyetle vitamin D verilmesinin hastalığın başlangıç yaşını ve bacak felci oluşumunu etkilemediği ifade edilmiştir [45].

SONUÇ

D vitamini sadece bir vitamin olarak kabul edilemeyeceği, beyinde birçok mekanizmada rol oynadığı ve dolayısıyla seviyesinin bazı hastalıkların gelişimiyle sıkı ilişkide olduğunu son yapılan çalışmalar desteklemekle beraber bunun tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda tam bir düşünce birliği bulunmamakla beraber, beyinde, D vitamini

nöron koruyucu etkisinin olduğu bilinmesi dolayısıyla Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, MS ve ALS gibi hastalıklarda eksikliğinin etyolojide muhtemel rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
- Ohyama Y, Ozono K, Uchida M, et al. Identification of a vitamin D-responsive element in the 5-flanking region of the rat 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase gene. *J Biol Chem* 1994;269:10545-10550.
- Hoenderop JG, Chon H, Gkika D, et al. Regulation of gene expression by dietary Ca² in kidneys of 25-hydroxyvitamin D₃-1-hydroxylaseknockout mice. *Kidney Int* 2004;65:531-539.
- Ünal T, Çayır A, Kaya A, et al. Is low serum 25(OH) vitamin D a risk factor for childhood pneumonias? *Dicle Med J* 2012;3: 531-535
- Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2012;34:47-64.
- Harms LR, Burne TH, Eyles DW, et al. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:657-669.
- Gumireddy K, Ikegaki N, Phillips PC, et al. Effect of 20-epi-1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the proliferation of human neuroblastoma: role of cell cycle regulators and the Myc-Ik2 pathway. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1943-1955.
- Walbert T, Jirikowski GF, Prüfer K. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the limbic system of the rat. *Horm Metab Res* 2001;33:525-531.
- Lv Z, Tang B, Sun Q, et al. Association study between vitamin d receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in chinese han population. *Int J Neurosci* 2013;123:60-64.
- Deluca GC, Kimball SM, Kolasinski J, et al. The Role of Vitamin D in Nervous System Health and Disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013 [Epub ahead of print]
- Taniura H, Ito M, Sanada 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;83:1179-1189.
- Veenstra TD, Prüfer K, Koenigsberger C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in the central nervous system of the rat embryo. *Brain Res* 1998;804:193-205.
- Sanchez B, Relova JL, Gallego R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res* 2009;87:723-732.
- Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, et al. Effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus* 2010;20:696-705.
- Van Etten E, Decallonne B, Mathieu C. 1,25-dihydroxycholecalciferol: endocrinology meets the immune system. *Proc Nutr Soc* 2002;61:375-380.
- Atif F, Sayeed I, Ishrat T, et al. Progesterone with vitamin D affords better neuroprotection against excitotoxicity in cultured cortical neurons than progesterone alone. *Mol Med* 2009;15:328-336.
- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, et al. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001;40:761-771.
- Wang T, Bengtsson G, Kärnefelt I, et al. Provitamins and vitamins D₂ and D₃ in *Cladina* spp. over a latitudinal gradient: possible correlation with UV levels. *J Photochem Photobiol B* 2001;62:118-122.
- Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-1352.
- McGrath JJ, Burne TH, Féron F, et al. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010;36:1073-1078.
- Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease--a hypothesis. *Mov Disord* 2007;22:461-468.
- Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032-1040.
- Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F18 activity. *Arch Neurol* 2005;62:378-382.
- Furtada S, Payami H, Lockhart PJ, et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) *Mov. Disord* 2004;19:622-629.
- Kim JS, Kim YI, Song C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 2005;20:495-498.
- Lv Z, Tang B, Sun Q, et al. Association study between vitamin d receptor gene polymorphisms and patients with Parkinson disease in chinese han population. *Int J Neurosci* 2013;123:60-64.
- Kholodilov N, Yarygina O, Oo TF, et al. Regulation of the development of mesencephalic dopaminergic systems by the selective expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in their targets. *J Neurosci* 2004;24:3136-3148.
- Tekes K, Gyenge M, Folyovich A, et al. Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm Metab Res* 2009;41:277-280.

29. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-1352.
30. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20:1598-1603.
31. Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *MArch Neurol* 2010;67:808-811.
32. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008;129:526-529.
33. Perry TL, Yong VW. Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients. *Neurosci Lett* 1986;30;67:269-274.
34. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem* 1999;73:859-866.
35. Bol Y, Smolders J, Duits A, et al. Fatigue and heat sensitivity in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2012;126:384-389.
36. Dörr J, Döring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualized vitamin D supply? *EPMA J* 2013;29;4:4.
37. Minen MT, Karceski S. Multiple sclerosis and disease-modifying therapies. *Neurology* 2011;77:26-30.
38. Summerday NM, Brown SJ, Allington DR, et al. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. *J Pharm Pract* 2012;25:75-84.
39. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
40. Soni M, Kos K, Lang IA, et al. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:79-82.
41. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2013;33:659-674.
42. Qiao DL, Zhang SQ, Giunta B. Is vitamin D beneficial to Alzheimer disease? A surprising dilemma. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18:601-603.
43. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 2012;25:121-127.
44. Annweiler C, Allali G, Allain P, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol* 2009;16:1083-1089.
45. Gianforcaro A, Solomon JA, Hamadeh MJ. Vitamin D(3) at 50x AI Attenuates the Decline in Paw Grip Endurance, but Not Disease Outcomes, in the G93A Mouse Model of ALS, and Is Toxic in Females. *PLoS One* 2013;8:302-343.
46. Karam C, Scelsa SN. Can vitamin D delay the progression of ALS? *Med Hypotheses* 2011;76:643-645.
47. Devos D, Moreau C, Lassalle P, et al. Low levels of the vascular endothelial growth factor in CSF from early ALS patients. *Neurology* 2004;62:2127-2129.
48. Chabas JF, Alluin O, Rao G, et al. Vitamin D₂ potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma* 2008;25:1247-1256.