

Recommandations – Vitamine D et sclérose en plaques

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

L'association entre le statut en vitamine D et la prévention de la sclérose en plaques (SP) et/ou la modification de l'évolution de cette maladie a fait l'objet de nombreux travaux de recherche et a été au cœur de nombreux débats publics ces dix dernières années. Des chercheurs ont mené divers types d'études (des études mécanistes sur des modèles cellulaires et animaux aux essais cliniques, en passant par des études sur la santé des populations) afin d'examiner les effets d'un statut en vitamine D sous-optimal sur le risque de SP et les possibilités d'utiliser la vitamine D à titre de traitement d'appoint ou en monothérapie (c'est-à-dire sans aucun autre traitement) chez les personnes atteintes de SP. Jusqu'à présent, il a été difficile d'établir des recommandations claires et fondées sur des données probantes quant à l'utilisation de la vitamine D chez les personnes aux prises avec la SP, en raison de la variabilité des stratégies de recherche employées et des résultats contradictoires obtenus.

Malgré l'absence de recommandations formelles en la matière, les personnes qui vivent avec la SP expriment avec force l'intérêt qu'elles manifestent pour la recherche sur la vitamine D et la relation entre celle-ci et la maladie dont elles sont atteintes. Plus particulièrement, elles veulent savoir si elles doivent faire mesurer leur taux de vitamine D et si elles doivent prendre des suppléments, et si tel est le cas, quelle est la dose requise et quelles sont les meilleures sources de vitamine D. Pour obtenir ces renseignements, elles se tournent vers diverses sources telles que leur équipe soignante, les organismes comme la Société canadienne de la SP, leur famille, leurs amis, et Internet (médias sociaux, entre autres). C'est pour toutes ces raisons qu'il est impératif de mettre à leur disposition des éléments d'information clairs et fiables sur la vitamine D afin qu'elles puissent prendre les meilleures décisions possible à cet égard.

ÉLABORATION DES RECOMMANDATIONS ET ÉTABLISSEMENT D'UN CONSENSUS

Au début de l'année 2016, la Société canadienne de la SP a réuni des experts scientifiques, des cliniciens experts, des membres du personnel d'autres organismes nationaux de la SP et une personne atteinte de cette maladie, afin que ceux-ci examinent les données probantes disponibles sur le lien entre vitamine D et SP. Plus précisément, cette réunion devait permettre à ce groupe de commencer à formuler des recommandations fondées sur des données probantes qui pourront aider les personnes atteintes de SP à prendre des décisions éclairées sur leur santé. Ces recommandations seront également utiles aux professionnels de la santé et aux décideurs, en ce sens qu'elles font état d'une évaluation approfondie des données probantes disponibles sur la vitamine D et la SP, qui permettra d'orienter la pratique clinique et les politiques en matière de santé publique.

Les discussions engagées lors de cette réunion, qui s'est tenue en personne, ont abouti à la formulation des principales recommandations relatives à la vitamine D et à la SP qui serviront d'éléments

d'orientation dans les quatre domaines suivants : prévention, modification de l'évolution de la maladie, maladies concomitantes (maladies coexistant avec la SP) et toxicité. La réunion a été suivie d'échanges de courriels et de téléconférences qui ont permis aux membres du groupe de repérer les publications scientifiques dignes d'intérêt pour chaque recommandation et d'évaluer ces dernières (voir le système d'établissement du grade des recommandations fourni en annexe). Il est à noter cependant que le nombre relativement faible d'études pertinentes dont les résultats ont été publiés (en particulier les essais cliniques à répartition aléatoire) limitait la capacité des participants à effectuer un examen systématique et une méta-analyse en bonne et due forme. Par la suite, lors d'une téléconférence de suivi, les participants ont discuté des recommandations et les ont révisées, avant de leur attribuer des grades définitifs en s'appuyant sur une évaluation minutieuse de la qualité des données probantes qui étaient chacune d'entre elles et les consensus d'experts.

INTRODUCTION

Effets de la vitamine D sur l'état de santé général

La vitamine D joue un rôle essentiel dans la santé humaine, principalement dans la santé osseuse, en régulant l'absorption du calcium et du phosphate. Pour qu'elle puisse agir sur les tissus, elle doit d'abord être convertie en 25-hydroxyvitamine D dans le foie, puis en une hormone active, la 1,25-dihydroxyvitamine D, qui est la principale forme sous laquelle elle exerce ses effets. Le statut en vitamine D d'une personne peut être vérifié de deux façons : soit à partir de son apport alimentaire en vitamine D, soit à partir de son taux sanguin de vitamine D. C'est le taux sanguin de vitamine D, à savoir la quantité de 25-hydroxyvitamine D présente dans le sang¹, qui reflète le mieux ce statut.

Des données probantes récentes provenant d'études écologiques et d'études d'observation indiquent que mis à part ses effets bien établis sur la santé osseuse, la forme active de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, joue un rôle au sein du système immunitaire, de l'appareil cardiovasculaire et du système nerveux, ainsi que dans la régulation de la glycémie et de la fonction placentaire. Ces données sont étayées par le corpus de connaissances actuel, qui indique que la forme active de la vitamine D est synthétisée non seulement dans le foie, mais également dans les cellules du placenta, du pancréas, de la prostate et du sein et dans des cellules immunitaires telles que les macrophages. Ces éléments d'information ont été à la base des observations relatives à l'association entre le statut en vitamine D et certaines maladies (certains types de cancer, troubles immunitaires, maladies cardiovasculaires, anomalies du métabolisme du glucose et maladies neurodégénératives) chez l'humain.

Apport en vitamine D recommandé

Santé Canada a publié des [recommandations](#) relatives à l'apport quotidien en vitamine D, qui sont fondées sur un rapport de l'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis datant de 2010 : 400 UI

¹ Les provinces et les territoires ne couvrent pas le coût des examens relatifs à la vitamine D pour la population générale. Ceux-ci sont couverts dans le cas de certaines maladies seulement, mais la sclérose en plaques n'en fait pas partie.

(10 µg)/jour chez les nourrissons âgés de 0 à 1 an; 600 UI (15 µg)/jour chez les enfants et les adultes âgés de 1 à 70 ans; 800 UI (20 µg)/jour chez les adultes âgés de plus de 70 ans. L'apport recommandé en vitamine D est le même pour les deux sexes. L'apport recommandé chez les adultes s'applique également aux femmes enceintes et à celles qui allaitent. Santé Canada recommande aux adultes de plus de 50 ans la prise quotidienne d'un supplément de 400 UI de vitamine D, parce que l'efficacité des mécanismes de synthèse de la vitamine D dans la peau diminue avec l'âge. Étant donné qu'un apport excessif en vitamine D peut se révéler nocif, Santé Canada préconise en outre de limiter l'apport quotidien en vitamine D à 4 000 UI (100 µg), sauf en présence d'un problème médical (malabsorption ou maladie osseuse) qui nécessite un apport en vitamine D plus élevé, auquel cas il convient de suivre les directives d'un médecin.

Sources de vitamine D

La vitamine D se trouve dans certains aliments et elle est offerte sous forme de suppléments. De plus, chez l'humain, elle peut être synthétisée dans la peau lorsque celle-ci est exposée aux rayons ultraviolets pendant la période estivale. La production de vitamine D diminue en présence d'un pigment noir (mélanine) dans la peau. C'est pourquoi les personnes à la peau pigmentée sont plus susceptibles que les autres d'afficher un statut en vitamine D sous-optimal et sont parfois obligées de prendre des suppléments pour avoir un apport suffisant en vitamine D, en particulier durant nos hivers canadiens. S'il est vrai que l'exposition de la peau aux rayons du soleil permet à l'organisme de produire une quantité suffisante de vitamine D, il n'en demeure pas moins qu'elle est associée à un risque de cancer lorsqu'elle est excessive. Il est donc essentiel de suivre les [recommandations formulées par Santé Canada](#) en vue d'une exposition sécuritaire au soleil. Il est à noter que l'application d'un écran solaire doté d'un faible FPS (< 30) permet tout de même la synthèse d'une certaine quantité de vitamine D dans la peau.

Les principales sources alimentaires de vitamine D sont les poissons gras (comme le saumon et le maquereau), le jaune d'œuf et les aliments enrichis en vitamine D. Au Canada, le lait de vache et la margarine doivent obligatoirement être enrichis en vitamine D conformément à la réglementation en vigueur. Les fabricants d'autres produits alimentaires, comme le jus d'orange et les laits végétaux, peuvent également enrichir leurs produits à titre volontaire.

Au Canada, les suppléments de vitamine D sont essentiellement offerts sous la forme de comprimés de vitamine D₃ (cholécalférol), soit la forme de vitamine D qui est synthétisée dans la peau. La vitamine D₂ (ergocalciférol), elle, est dérivée de sources végétales et utilisée (aux États-Unis surtout) pour enrichir les aliments ou sous forme de suppléments. On croit que la vitamine D₃ est la forme de vitamine D la plus active d'un point de vue biologique, mais cette hypothèse fait encore l'objet de débats. Étant donné que les suppléments de vitamine D ne sont pas réglementés par la Food and Drug Administration (Secrétariat américain aux produits alimentaires et pharmaceutiques), il se peut que la puissance des suppléments vendus aux États-Unis varie d'une préparation à l'autre. Pour que la vitamine D contenue dans un supplément ou un aliment enrichi soit absorbée en quantité maximale, il faut prendre ce

supplément ou cet aliment avec le repas le plus riche en matières grasses de la journée, parce que la vitamine D est liposoluble (c'est-à-dire qu'elle se dissout dans les graisses). Il semble que le moment de la journée où le supplément de vitamine D est pris n'influe pas sur l'absorption de cette vitamine. La vitamine D peut également être offerte sous la forme d'une émulsion et fabriquée à partir d'huile de foie de morue. Quoi qu'il en soit, mieux vaut discuter de ces diverses sources avec un professionnel de la santé pour en savoir plus sur l'innocuité, la posologie adéquate et les bienfaits possibles de celles-ci.

Vitamine D et sclérose en plaques

Forts des nouvelles données de recherche probantes obtenues sur la question, les experts s'efforcent d'évaluer le rôle que la vitamine D joue dans l'apparition et l'évolution de la SP. Les recommandations qui figurent dans le présent rapport sont fondées sur une évaluation des données probantes disponibles et sont destinées aux personnes atteintes de SP et aux personnes à risque (population définie dans la section qui suit).

RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA VITAMINE D ET À LA SP

1. Prévention de la sclérose en plaques chez les populations à risque

1-1 Il est conseillé aux adultes qui sont jugés à risque² de sclérose en plaques (SP) d'atteindre et de maintenir un taux de vitamine D normal, soit par définition un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D se situant entre les valeurs limites cibles de 50 et 125 nmol/L (20 et 50 ng/mL). Une fois ce taux atteint, ils sont invités à consulter leur médecin de premier recours quant à la fréquence de la surveillance du taux de vitamine D qui s'imposera en fonction des changements qui surviendront quant à leur état de santé. La mesure du taux de vitamine D est recommandée, mais non essentielle.

(Données probantes de niveau 3, recommandation de grade C)

Considérations additionnelles

- *Les données probantes additionnelles fournies par les études génétiques (p. ex. analyse par randomisation mendélienne) confirment les données épidémiologiques probantes qui indiquent l'existence d'un lien entre un taux de vitamine D supérieur à la normale et une diminution du risque de SP.*
- *Certes, ces études génétiques ne permettent pas d'établir un taux de vitamine D cible pour les populations à risque, mais elles éliminent à tout le moins les facteurs de confusion possibles et viennent confirmer les observations épidémiologiques.*
- *Il faut s'abstenir d'employer le terme « risque génétique », car il peut amener le public à croire, à tort, qu'il est possible d'évaluer le risque de SP à l'aide de tests de dépistage génétique (p. ex. analyse des allèles des gènes qui codent pour la vitamine D).*

1-2 Puisque les données probantes directes à l'appui de la supplémentation en vitamine D sont limitées et que la réponse à ce type d'intervention est variable, les adultes à risque de SP doivent suivre les recommandations formulées par Santé Canada quant aux valeurs limites de la supplémentation quotidienne en vitamine D₃ pour les personnes en bonne santé (de 600 à 4 000 UI pour les personnes qui risquent de présenter un taux de vitamine D inférieur à la normale) afin d'atteindre le taux de vitamine D cible susceptible de réduire le risque de SP, soit de 50 à 125 nmol/L (de 20 à 50 ng/mL).

(Valeurs limites de la supplémentation établies par l'IOM : données probantes de niveau 1+, recommandation de grade A)

(Statut en vitamine D associé à une réduction optimale du risque de SP : données probantes de niveau 4, recommandation de grade D)

² Les personnes « à risque » sont par définition les parents au premier degré (père, mère, enfants, et frères et sœurs) des personnes atteintes de SP. Les enfants qui ont un parent au premier degré (père, mère, frère ou sœur) atteint de SP sont exposés à un risque absolu de SP (de 3 à 5 %) plus élevé que celui observé au sein de la population générale. Rappelons toutefois que d'autres facteurs liés au mode de vie, tels que les antécédents d'exposition au virus d'Epstein-Barr, le tabagisme, l'exposition à la fumée secondaire et l'obésité, sont susceptibles d'influer sur le risque de SP auquel est exposée une personne.

Il est à noter également que l'obésité peut entraîner une baisse du taux de vitamine D. Il se peut donc que les personnes obèses doivent prendre de plus fortes doses de vitamine D que les personnes ayant un poids normal pour atteindre le même taux sérique de vitamine D que ces dernières.

1-3 À la lumière des données probantes qui indiquent qu'un faible taux sérique de 25-hydroxyvitamine D durant l'enfance et l'adolescence est associé à un risque accru de SP, il est proposé que tous les enfants et les adolescents prennent des suppléments de vitamine D (voir les recommandations formulées par [Santé Canada](#) et par l'[American Academy of Pediatrics](#)). Le risque de SP est plus élevé chez les enfants des personnes atteintes de cette maladie qu'au sein de la population générale; par conséquent, il est suggéré aux professionnels de la santé de surveiller le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D de ces enfants et de veiller à ce qu'il demeure entre les valeurs limites cibles recommandées (taux sérique de 25-hydroxyvitamine D d'environ 75 nmol/L (30 ng/mL).

(Pratiques ayant cours)

1-4 Toutes les femmes aptes à procréer devraient prendre un supplément multivitaminique prénatal qui leur fournit un apport de 600 à 4 000 UI/jour de vitamine D. La supplémentation en vitamine D devrait se poursuivre tout au long de la grossesse et pendant l'allaitement. Santé Canada recommande d'administrer à tous les bébés nés à terme et en bonne santé qui sont allaités 400 UI/jour de vitamine D sous forme de supplément.

(Valeurs limites de la dose de supplément établies par l'IOM : données probantes de niveau 1+, recommandation de grade A)

2. Modification de l'évolution de la sclérose en plaques

2-1. Certaines données probantes indiquent que la vitamine D peut modifier l'évolution de la SP chez les adultes qui sont atteints de cette maladie. Le taux optimal de vitamine D à atteindre pour obtenir de tels résultats reste à déterminer; il est en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Selon des données probantes d'observation, le maintien d'un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D compris entre 50 et 125 nmol/L (20 et 50 ng/mL) aurait des effets bénéfiques. La supplémentation en vitamine D₃ à raison d'une dose quotidienne maximale de 4 000 UI est bien tolérée par les adultes et, comme c'est cette dose quotidienne maximale qui est recommandée, elle ne devrait pas avoir d'effets néfastes.

(Données probantes de niveau 3, recommandation de grade C)

Considérations additionnelles

- Les [essais cliniques](#) qui ont été menés jusqu'ici sur l'utilisation de la supplémentation en vitamine D pour le traitement de la SP ne permettaient pas d'évaluer les résultats thérapeutiques. Il s'agissait essentiellement d'essais pilotes qui avaient été conçus pour évaluer l'innocuité et qui comprenaient de courtes périodes de suivi. En principe, les essais en cours, qui se termineront dans les prochaines années, devraient permettre de mieux comprendre le profil d'efficacité de la vitamine D à titre d'intervention (monothérapie ou traitement d'appoint) visant à modifier l'évolution de la SP.

2-2. Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, on doit mesurer le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D lors de l'établissement du diagnostic de la première manifestation clinique démyélinisante, puis tous les six mois à des fins de suivi.

(Données probantes de niveau 4, recommandation de grade D)

- 2-3. On doit conseiller aux enfants et aux adolescents qui reçoivent un diagnostic de SP de commencer une supplémentation en vitamine D₃ à raison de 600 à 1 000 UI par jour. Cette dose pourra être augmentée conformément aux recommandations de leur médecin jusqu'à ce qu'ils atteignent un taux sanguin cible de 75 nmol/L (30 ng/mL) et qu'ils puissent le maintenir. On doit mesurer le taux de vitamine D de ces personnes tous les six mois à des fins de suivi. Il peut être nécessaire d'accroître la fréquence de ces mesures de surveillance en cas de changement de l'état de santé ou de variation du poids.

(Données probantes de niveau 3, recommandation de grade C)

- 2-4. Le traitement de la sclérose en plaques ne doit pas consister uniquement en l'administration de vitamine D.

(Données probantes de niveau 3, recommandation de grade B)

3. Sclérose en plaques et maladies concomitantes

- 3-1. Les personnes qui vivent avec la SP sont exposées à un risque accru d'ostéoporose, de chutes et de fractures osseuses. Ce risque est attribuable au fait qu'elles sont plus susceptibles que les autres de présenter des troubles de la mobilité et de l'équilibre et d'avoir un mode de vie sédentaire. Bien qu'il n'y ait pas d'association bien définie entre la supplémentation en vitamine D et les fractures osseuses chez les personnes atteintes de SP, ces dernières doivent prendre une supplémentation en vitamine D à la dose recommandée par Santé Canada pour atteindre le seuil à partir duquel le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D favorise la santé osseuse au sein de la population générale.

(Valeurs limites de la dose de supplément établies par l'IOM : données probantes de niveau 1+, recommandation de grade A)

4. Toxicité

- 4-1. L'apport maximal tolérable de vitamine D (apport maximal quotidien à ne pas dépasser) chez les personnes atteintes de SP et les personnes à risque est celui qui est recommandé actuellement par Santé Canada au sein de la population générale, soit 4 000 UI (100 µg)/jour. Cet apport maximal ne devrait comporter aucun danger et ne devrait pas non plus nécessiter une surveillance continue.

(Données probantes de niveau 2, recommandation de grade B)

Considérations additionnelles

- *Il faut redoubler de prudence chez les personnes atteintes d'une maladie rénale, d'une maladie des glandes parathyroïdes ou d'une tumeur endocrinienne qui sont exposées à un risque accru d'hypercalcémie. Dans de tels cas, la supplémentation en vitamine D doit être surveillée étroitement par un médecin.*
- *Il se peut que la supplémentation hebdomadaire soit aussi efficace que la supplémentation quotidienne pour corriger un déficit en vitamine D. En revanche, la supplémentation mensuelle à forte dose n'est peut-être pas appropriée à cette fin, même si elle permet de maintenir un taux de vitamine D normal une fois que celui-ci a été atteint. Il semble que la prise mensuelle d'une forte dose de vitamine D (50 000 UI) soit sans danger.*

- *On doit vérifier que la dose de vitamine A contenue dans le supplément de vitamine D prescrit, quel qu'il soit (en particulier s'il est fabriqué à partir d'une huile de foie, comme l'huile de foie de morue), n'excède pas l'apport maximal recommandé par Santé Canada, soit 600 µg/jour chez les nourrissons et les bébés âgés de 0 à 3 ans, 900 µg/jour chez les enfants âgés de 4 à 8 ans, 1 700 µg/jour chez les enfants et les adolescents âgés de 9 à 13 ans, 2 800 µg/jour chez les adolescents âgés de 14 à 18 ans, et 3 000 µg/jour chez l'adulte.*

4-2. La stratégie qui consiste à prescrire une supplémentation en vitamine D de courte durée à une dose supérieure à l'apport maximal tolérable (traitement d'attaque) est une pratique clinique acceptable pour le traitement des personnes atteintes de SP aux prises avec une hypovitaminose D, pourvu que l'état de santé de ces dernières fasse l'objet d'un suivi approprié.

(Données probantes de niveau 2, recommandation de grade B)

Considérations additionnelles

- *Le traitement d'attaque n'est pas nécessaire à moins que (1) le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D ne soit < 30 nmol/L (12 ng/mL) et (2) le patient ne réponde pas à la supplémentation orale. Il faut poursuivre ce traitement au moins jusqu'à ce que le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D dépasse 50 nmol/L (20 ng/mL).*

APPROUVÉ PAR :



Vitamine D et SP – Système de gradation fondé sur des données probantes

Niveau ou grade	Critère
Données probantes	
1+	Examen systématique ou méta-analyse d'essais comparatifs à répartition aléatoire
1	Essai comparatif à répartition aléatoire comportant un échantillon suffisant
2+	Essai comparatif à répartition aléatoire ne répondant pas au critère de niveau 1
3	Essai clinique ne comportant pas de répartition aléatoire ou étude de cohorte
4	Étude avant-après, étude de cohorte avec témoins non contemporains, étude cas-témoins
5	Étude de série de cas avec témoins
6	Étude de série de cas sans témoins
Recommandations	
A	Données probantes de niveau 1 ou 1+ et consensus
B	Données probantes de niveau 2 ou 2+ et consensus
C	Données probantes de niveau 3 et consensus
D	Données probantes de tout niveau inférieur ayant fait consensus

Adapté à partir des recommandations publiées en 2002 par Ostéoporose Canada relativement à la prise en charge de l'ostéoporose.

Vitamine D et SP – Membres du comité d'experts

Présidente : Mme Stephanie Atkinson, Ph. D.

Professeure, Département de pédiatrie

Membre associé, Département de biochimie et des sciences biomédicales, Université McMaster

Présidente, conseil consultatif de l'Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

Mme Robyn Baldwin

Directrice du marketing

Blogueuse sur le conditionnement physique et les habitudes de vie (www.RobynBaldwin.com)

Battante face à la SP

Dre Brenda Banwell

Chef, Service de neurologie, Children's Hospital of Philadelphia

Chercheuse adjointe principale, Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants malades

Dr Amit Bar-Or

Professeur distingué du Département de neurologie Melissa and Paul Anderson, École de médecine Perelman, Université de la Pennsylvanie

Président, Réseau canadien des cliniques de SP

(Anciennement : neurologue, neuroimmunologue et professeur, Service de neurologie et de neurochirurgie, Institut et hôpital neurologiques de Montréal)

Mme Kathryn Fitzgerald, Ph. D.

Chercheuse de niveau postdoctoral, Département de nutrition

École de santé publique de l'Université Harvard

M. James Fleet, Ph. D.

Professeur, Département de science nutritionnelle

Université Purdue

M. Glenville Jones, Ph. D.

Professeur, Département des sciences biomédicales et moléculaires

Université Queen's

Dr Jonathon Maguire

Médecin, Service de pédiatrie, Hôpital pour enfants malades

Scientifique, Centre de recherche appliquée sur la santé, Li Ka Shing Knowledge Institute, Hôpital St. Michael

Professeur adjoint, Pédiatrie

Université de Toronto

Dre Ruth Ann Marrie

Professeure, Département de médecine interne (neurologie) et Département des sciences de la santé communautaire

Collège de médecine Max Rady, Université du Manitoba

Directrice, Clinique de SP, Centre des sciences de la santé de Winnipeg

Mme Cassandra Munger, Ph. D.

Chercheuse

Directrice des projets sur la SP, Groupe de recherche en neuroépidémiologie

École de santé publique de Harvard

Mme Anne-Louise Ponsonby, Ph. D.

Professeure auxiliaire, Département de pédiatrie

Université de Melbourne

Responsable du groupe de recherche sur l'épidémiologie environnementale et génétique

Institut de recherche pédiatrique Murdoch

Dr Brent Richards

Professeur agrégé, Départements de médecine, de génétique humaine, d'épidémiologie et de biostatistiques

Université McGill

Clinicien chercheur des IRSC

Références

1. ASCHERIO, A. et coll. « Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. », *JAMA Neurology.*, 2014;71(3):306-14.
2. BÄÄRNHIELM, M., T. OLSSON et L. ALFREDSSON. « Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis », *Multiple Sclerosis Journal*, 2015;20(6):726-32.
3. BACON, C. J. et coll. « High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly », *Osteoporosis International*, 2009;20(8):1407-15.
4. BANWELL, B. et coll. « Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study », *Lancet Neurology*, 2011;10(5):436-45.
5. BHARGAVA et coll. « Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls », *Multiple Sclerosis Journal*, 2016;22(6):753-60.
6. BOTHRA, M., N. GUPTA et V. JAIN. « Effect of intramuscular cholecalciferol megadose in children with nutritional rickets », *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016;29(6):687-92.
7. BROWN, J. P. et R. G. JOSSE. « Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada », *CMAJ*, 2002;167.
8. BURTON, J. K. et coll. « A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis », *Neurology*, 2010;74(23):1852-9.
9. CASHMAN, K. D. et coll. « Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? », *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2016;103(4):1033-44.
10. CHRISTAKOS, S. et coll. « Vitamin D: beyond bone », *Ann N Y Acad Sci*, 2013;1287:45-58.
11. CORTESE, M. et coll. « Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study », *Multiple Sclerosis Journal*, 2015;21(14):1856-64.

12. CRANNEY, A. et coll. « Effectiveness and Safety of Vitamin D in Relation to Bone Health ». *Evidence Report/Technology Assessment*, No. 158. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication No. 07-E013. 2007.
13. DAWSON-HUGHES, B. et coll. « Dietary fat increases vitamin D-3 absorption », *J Acad Nutr Diet*, 2015;115(2):225-30.
14. DIMITRIS, M. C. et coll. « Effect of weekly high-dose vitamin D3 supplementation on serum cholecalciferol concentrations in pregnant women », *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016;158:76-81.
15. FIOLETOV, V. E., L. J. Mcarthur, T. W. MATHEWS et L. MARRETT. « Estimated ultraviolet exposure levels for a sufficient vitamin D status in North America », *J Photochem Photobiol B*, 2010;100(2):57-66.
16. FITZGERALD, K. C. et coll. « Association of Vitamin D Levels with Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b », *JAMA Neurology*, 2015;72(12):1458-65
17. FORSYTHE, L. K. et coll. « Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults », *The British Journal of Nutrition*, 2012;107(1):126-34.
18. GHAZI, A. A. et coll. « Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH, calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren », *European Journal of Clinical Nutrition*, 2010;64(12):1415-22.
19. GILL, P. et S. KALIA. « Assessment of the feasibility of using sunlight exposure to obtain the recommended level of vitamin D in Canada », *CMAJ OPEN*, 2016;3(3).
20. GOZDZIK, A. et coll. « Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations fluctuate seasonally in young adults of diverse ancestry living in Toronto », *The Journal of Nutrition*, 2010;140(12):2213-20.
21. HATHCOCK, J. N., A. SHAO, R. VIETH et R. HEANEY. « Risk assessment for vitamin D », *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007;85(1):6-18.
22. INSTITUTE OF MEDICINE. « Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D », Washington DC: National Academies Press 2011.
23. JELINEK, G. A. et coll. « Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis », *BMC Neurology*, 2015;15:32.

24. KAMPMAN, M. T. et coll. « Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial », *Multiple Sclerosis Journal*, 2012;18(8):1144-51.
25. KAMPMAN, M. T., T. WILSGAARD et S. I. MELLGREN. « Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle », *Journal of Neurology*, 2007;254(4):471-7.
26. KHAWAJA, N. et coll. « Vitamin D Dosing Strategies Among Jordanians With Hypovitaminosis D », *Journal of Pharmacy Practice*, 2017;30(2):172-9.
27. KUCHAY, M. S. et coll. « Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children », *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016;29(4):413-6.
28. KUHLE, J. et coll. « Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study », *Multiple Sclerosis Journal*, 2015;21(8):1013-24.
29. LØKEN-AMSRUD, K. I. et coll. « Vitamin D and disease activity in multiple sclerosis before and during interferon- β treatment », *Neurology*, 2012;79(3):267-73.
30. LOWE et coll. « Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic », *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(2):291-5.
31. MAHON, B. D. et coll. « Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation », *Journal of Neuroimmunology*, 2003;134(1-2):128-32.
32. MARTINELLI, V. et coll. « Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes », *Multiple Sclerosis Journal*, 2014;20(2):147-55.
33. MAY, E., K. ASADULLAH, et U. ZÜGEL. « Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs », *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004;3(4):377-93.
34. MISRA, M. et coll. « Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations », *Pediatrics*, 2008;122(2):398-417.
35. MOKRY, L. E. et coll. « Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study », *PLoS Med*, 2015;12(8):e1001866.
36. MOSAYEBI, G. « Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients », *Immunological Investigations*, 2011;40(6):627-39.
37. MOTLAGHZADEH, Y. et coll. « Assessment of Vitamin D Status and Response to Vitamin D3 in Obese and Non-Obese Iranian Children », *Journal of Tropic Pediatrics*, 2016;62(4):269-75.

38. MOWRY, E. M. et coll. « Vitamin D in clinically isolated syndrome: evidence for possible neuroprotection », *European Journal of Neurology*, 2016;23(2):327-32.
39. MOWRY, E. M. et coll. « Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis », *Annals of Neurology*, 2012;72(2):234-40.
40. MULLIGAN, G. B. et A. LICATA. « Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D », *J Bone Miner Res*, 2010;25(4):928-30.
41. MUNGER, K. L. et coll. « Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis », *Neurology*, 2004;62(1):60-5.
42. MUNGER, K. L. et coll. « Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort », *JAMA Neurology*, 2016;73(5):515-9.
43. MUNGER, K. L. et coll. « Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis », *JAMA*, 2006;296(23):2832-8.
44. RAMAGOPALAN, S. V. et coll. « Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D », *PLoS Genetics*, 2009;5(2):e100369.
45. RAMAGOPALAN, S. V. et coll. « Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis », *Annals of neurology*, 2011;70(6):881-6.
46. ROTSTEIN, D. L. et coll. « Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class », *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015;2(6):e167.
47. RØSJDØ, E. et coll. « Vitamin D supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Journal of Neurology*, 2015;262(12):2713-21.
48. RØSJDØ, E. et coll. « Vitamin D status and effect of interferon- β 1a treatment on MRI activity and serum inflammation markers in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Journal of Neuroimmunology*, 2015;280:21-8.
49. RUNIA, T. F. et coll. « Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis », *Neurology*, 2012;79(3):261-6.
50. SALZER, J. et coll. « Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis », *Neurology*, 2012;79(21):2140-5.

51. SIMPSON, S. Jr. et coll. « Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis », *Annals of Neurology*, 2010;68(2):193-203.
52. SMOLDERS, J. et coll. « Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis », *Multiple Sclerosis Journal*, 2008;14(9):1220-4.
53. SOILU-HÄNNINEN, M. et coll. « A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012;83(5)565-71.
54. SOTIRCHOS, E. S. et coll. « Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis », *Neurology*, 2016;86(4):382-90.
55. STEIN, M. S. et coll. « A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Neurology*, 2011;77(17):1611-8.
56. YAO, Y. et coll. « A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity », *Int J Clin Exp Med*, 2015;8(9):14977-84.