

Dlaczego i jak suplementować witaminę D w stwardnieniu rozsianym?

Why and how to supplement vitamin D in multiple sclerosis?

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

Adres do korespondencji: Weronika Galus, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: wgalus@sum.edu.pl

 <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0022>

ORCID iD

Weronika Galus  <https://orcid.org/0000-0001-6618-7013>

Streszczenie

Obecne dane podkreślają immunomodulującą rolę witaminy D wyrażoną poprzez wzmacnianie mechanizmów tolerancji immunologicznej. Niedobór witaminy D jest ustalonym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym stwardnienia rozsianego. Wyniki eksperymentów *in vitro*, modele zwierzęce oraz analiza próbek z badań klinicznych dostarczają danych wskazujących na neuroprotektoryjne działanie witaminy D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a także jej potencjał naprawczy. Na podstawie licznych badań obserwacyjnych stwierdzono, że obniżony stan witaminy D w surowicy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest związany z wyższym stopniem zaawansowania choroby, nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych i zmęczenia. Nie potwierdzono jednak terapeutycznego wpływu suplementacji witaminy D na zahamowanie klinicznej progresji choroby w zakresie występowania rzutów i niesprawności. Z kolei pewne dane potwierdzają korzystny wpływ suplementacji witaminy D na aktywność radiologiczną. Pomimo powyższych danych stosowanie witaminy D jako terapii dodanej do leczenia stwardnienia rozsianego obecnie nie jest uznanym zaleceniem. Według polskich ekspertów towarzystw endokrynologicznych pacjenci z tą chorobą znajdują się w szczególnej grupie ryzyka niedoboru witaminy D, co wiąże się z koniecznością przesiewowej oceny stanu witaminy D. Podstawą jest oznaczenie stężenia 25(OH)D w surowicy, potem wyrównanie niedoboru pod kontrolą tego parametru w celu uzyskania stężenia optymalnego 25(OH)D (>30–50 ng/ml). Dawki profilaktyczne cholekalcyferolu to 1000–4000 IU/dzień w zależności od wieku. Natomiast w przypadku stwierdzenia niedoboru zalecane jest stosowanie terapeutycznych dawek cholekalcyferolu (4000 IU/dzień) z kontrolnym oznaczeniem 25(OH)D po 8–12 tygodniach terapii. Przedstawione zasady leczenia profilaktycznego oraz terapii niedoboru witaminy D wiążą się z wysoką skutecznością i dobrą tolerancją, a potencjalnie mogą skutkować wzmocnieniem mechanizmów przeciwpalnych u osób ze stwardnieniem rozsianym, a także poprawić ich dobrostan.

Słowa kluczowe: witamina D, stwardnienie rozsiane, rekomendacje, suplementacja

Abstract

Current evidence emphasises the immunomodulatory role of vitamin D, particularly through the enhancement of immune tolerance mechanisms. Vitamin D deficiency is an established risk factor for the development of autoimmune diseases, including multiple sclerosis. Vitamin D has a range of neuroprotective properties and remyelinating potential in multiple sclerosis patients. Reduced serum vitamin D levels are associated with progression of the disease, increased cognitive impairment, and fatigue. However, the therapeutic effect of vitamin D supplementation on clinical progression (incidence of relapses and disability progression) has not been confirmed. In contrast, some findings support a beneficial effect of vitamin D supplementation on radiological activity. Despite the above data, the use of vitamin D as an adjunct therapy to multiple sclerosis treatment is currently not a standardised recommendation. According to the Polish experts' guidelines of endocrinological societies, patients with multiple sclerosis are considered a special risk group for vitamin D deficiency, which necessitates screening for vitamin D status based on the assessment of serum 25(OH)D concentration, with subsequent correction of deficiency under control of this parameter to achieve an optimal 25(OH)D concentration (>30–50 ng/mL). Prophylactic doses of cholecalciferol are 1,000–4,000 IU/day, depending on age. In contrast, the therapeutic dose of cholecalciferol is 4,000 IU/day, with 25(OH)D reassessment after 8–12 weeks of therapy. The presented principles of prophylactic and therapeutic treatment of vitamin D deficiency are associated with high efficacy and safety, and could potentially result in the enhancement of anti-inflammatory mechanisms and improved overall well-being in multiple sclerosis patients.

Keywords: vitamin D, multiple sclerosis, recommendation, supplementation

WSTĘP

Witamina D w ujęciu klasycznym jest odpowiedzialna za utrzymanie homeostazy wapnia i fosforu, zapewniając tym samym prawidłową mineralizację kości. Aktualne dane podkreślają immunomodulującą rolę witaminy D, głównie w stymulowaniu odpowiedzi przeciwzapalnej oraz zachowaniu tolerancji immunologicznej. Prawidłowy stan witaminy D może pełnić funkcję ochronną przed rozwojem chorób autoimmunologicznych (Yang *et al.*, 2013), w tym stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM). Jednym z ustalonych czynników ryzyka zachorowania na SM jest niedobór witaminy D (Ascherio *et al.*, 2016). SM jest najczęstszą przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (*central nervous system*, CNS), która rozwija się u młodych dorosłych, powodując niesprawność i pogorszenie jakości życia (Compston i Coles, 2008). Procesy zapalne oraz neurodegeneracyjne, a także wyczerpanie mechanizmów kompensacyjnych oraz naprawczych prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia CNS (Peterson *et al.*, 2007). Pomimo znaczącego rozwoju terapii modyfikującej przebieg choroby (*disease modifying therapy*, DMT) SM pozostaje chorobą nieuleczalną (Hauser i Cree, 2020). W badaniach obserwacyjnych wielokrotnie stwierdzano związek między niskim stężeniem tej witaminy w surowicy pacjentów z SM a gorszym przebiegiem choroby. W modelach zwierzęcych oraz w badaniach klinicznych potwierdzono oczekiwany immunomodulujący efekt podawanej witaminy D, sugerując dodatkowo jej potencjał neuroprotektoryjny oraz naprawczy. Jednak do tej pory nie potwierdzono jednoznacznie terapeutycznego wpływu suplementacji witaminy D na progresję choroby. Nie ustalono również zasad suplementacji witaminy D u pacjentów z SM jako terapii dodanej do leczenia modyfikującego przebieg choroby.

Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie dotychczasowej wiedzy na temat roli witaminy D w SM oraz przedstawienie aktualnych zaleceń co do profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z SM.

ŹRÓDŁA I METABOLIZM

Zarówno ergokalcysterol (witamina D₂), którego źródłem są suszone na słońcu grzyby oraz drożdże, jak i cholekalcysterol (witamina D₃), który pochodzi z syntezy skórnej i jest dostarczany z dietą (tłuste ryby, olej z wątroby dorsza) i w suplementach, lekach bez recepty (*over-the-counter*, OTC) oraz lekach na receptę, są hydroksylowane w wątrobie do 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D). W rzeczywistości 25(OH)D reprezentuje zarówno 25(OH)D₂, jak i 25(OH)D₃ i jest głównym krążącym metabolitem z okresem półtrwania około 135 dni, a także najlepszym wskaźnikiem suplementacji. 25(OH)D jest hydroksylowany w nerkach do aktywnego biologicznie metabolitu 1,25-dihydroksywitaminy D – 1,25(OH)D₂, czyli kalcytriolu (Saponaro *et al.*, 2020).

Dwoma głównymi drogami degradacji powyższych metabolitów są szlak laktonowy C23 i szlak utleniania C24. Po kilku etapach, pod wpływem działania enzymu CYP24A1 powstaje kwas kalcytroinowy, który jest wydalany głównie z żółcią (Jones, 2013).

DZIAŁANIE IMMUNOMODULUJĄCE

Oprócz dobrze znanej roli witaminy D w homeostazie wapnia i różnicowaniu komórek kości w ostatnich latach opisano dodatkowe efekty, ze szczególnym uwzględnieniem układu immunologicznego. U podstaw pozaszkieletowego działania witaminy D leży zdolność różnych tkanek, w tym komórek układu odpornościowego, do lokalnej syntezy aktywnego hormonu, tj. 1,25(OH)D₂ za pomocą enzymu 1 α -hydroksylazy (White *et al.*, 2012). Wyniki eksperymentów *in vitro*, modele zwierzęce oraz analiza próbek z badań klinicznych dostarczają danych wskazujących na plejotropowe działanie witaminy D na układ odpornościowy u pacjentów z SM (Galoppin *et al.*, 2022). Efekt immunomodulujący wyrażony jest poprzez zmniejszenie różnicowania efektorowych limfocytów T i B przy jednoczesnym promowaniu podgrup regulatorowych (Correale *et al.*, 2009). Witamina D moduluje również wrodzone komórki odpornościowe, takie jak makrofagi, monocyty i komórki dendrytyczne, a także działa na poziomie bariery krew–mózg, zmniejszając przemieszczanie się komórek odpornościowych (Takahashi *et al.*, 2017). Ponadto hamuje aktywację mikrogleju i astrocytów, a także stymuluje proliferację oligodendrocytów, wykazując potencjalne działanie remielinizacyjne i neuroprotektoryjne (Sangha *et al.*, 2023). Suplementacja witaminy D u pacjentów z SM wiązała się ze wzrostem stężenia cytokin przeciwzapalnych, głównie interleukiny 10 i transformującego czynnika wzrostu (*transforming growth factor*, TGF), a także wzrostem cytokin regulatorowych, tj. interferonu γ , przy mniejszym wpływie na stężenie cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 17 (Sparaco *et al.*, 2024; Walawska-Hrycek *et al.*, 2021).

USTALONY CZYNNIK RYZYKA SM

Pierwsze hipotezy wiążące niedobór witaminy D z ryzykiem zachorowania na SM pochodzą z 1974 roku (Goldeberg *et al.*, 1974). W prospektywnym badaniu przeprowadzonym na podstawie oceny próbek surowicy pobranych od prawie 7 mln osób stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia choroby u osób z wyższym stężeniem 25(OH)D w różnych grupach rasowych i etnicznych (Munger *et al.*, 2006). Również w badaniu epidemiologicznym obejmującym około 180 tys. kobiet potwierdzono korzystny wpływ suplementacji witaminy D na zmniejszenie tego ryzyka (Munger *et al.*, 2004). Jednak w 2016 roku Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wydała oświadczenie, że na podstawie dostępnych danych nie można wiarygodnie potwierdzić, że suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko wystąpienia SM (US Food and Drug Administration, 2022).

Aktualnie liczne badania epidemiologiczne i genetyczne, z zastosowaniem randomizacji mendlowskiej, potwierdzają związek między niższym stężeniem 25(OH)D w surowicy a wyższym ryzykiem rozwoju SM (Fang *et al.*, 2024; Jiang *et al.*, 2021; Rhead *et al.*, 2016). W celu oszacowania związku między niedoborem witaminy D, zdefiniowanym jako stężenie 25(OH)D w surowicy <50 nmol/l, a ryzykiem wystąpienia SM przeprowadzono metaanalizę 14 badań kliniczno-kontrolnych opublikowanych w latach 2007–2021 (4130 przypadków SM, 4604 osób w grupie kontrolnej). Wykazano w niej, że osoby z niedoborem witaminy D miały o 54% wyższe ryzyko zachorowania na SM niż osoby z prawidłowym stężeniem witaminy D (Balasooriya *et al.*, 2024). Natomiast w badaniu z Australii i Nowej Zelandii obejmującym 204 pacjentów z izolowanym klinicznie zespołem (*clinically isolated syndrome*, CIS), w którym randomizowano uczestników w stosunku 1:1:1:1 (pacjenci otrzymujący placebo, 1000, 5000 lub 10 000 IU doustnego cholekalcyferolu w dawkach dobowych), wykazano, że suplementacja witaminy D nie wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka konwersji do SM w ujęciu klinicznym ani radiologicznym (Butzkueven *et al.*, 2024).

STĘŻENIE WITAMINY D W SUROWICY A STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Wielu badaczy oceniało związek między stężeniem witaminy D w surowicy a stopniem niesprawności pacjentów z SM. Niskie stężenie witaminy D w surowicy korelowało z większym stopniem niesprawności wyrażonym za pomocą Rozszerzonej Skali Niesprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS) lub z większym ryzykiem rzutu choroby (Broła *et al.*, 2016; Thouvenot *et al.*, 2015). Nie potwierdzono tego związku w innych badaniach (Fragoso *et al.*, 2014; Rito *et al.*, 2018). W badaniach CLIMB (Rotstein *et al.*, 2015) oraz BENEFIT (Ascherio *et al.*, 2014) wyższe stężenie witaminy D w surowicy było związane z niższą liczbą nowych zmian aktywnych w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Metaanaliza obejmująca 13 badań z udziałem prawie 3500 osób wykazała, że wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy był skorelowany z mniejszą liczbą rzutów oraz mniejszą aktywnością radiologiczną (Martinez-Lapiscina *et al.*, 2020). Podobnie metaanaliza 14 badań (2817 pacjentów z SM) dowodzi, że wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy był związany z niższym stopniem niepełnosprawności wyrażonym przez EDSS (Moosazadeh *et al.*, 2021).

FUNKCJE POZNAWCZE

Zaburzenia funkcji poznawczych (*cognitive impairment*, CI) są jednym z najczęstszych objawów SM – mogą dotyczyć nawet 40–70% chorych we wszystkich fenotypach SM i prowadzić do pogorszenia jakości życia (Chiaravalloti i DeLuca, 2008). Zaburzenia dotyczą najczęściej szybkości przetwarzania informacji, uwagi oraz pamięci roboczej

i są stwierdzane na wczesnym etapie choroby (Lengenfelder *et al.*, 2006). CI u pacjentów z SM mogą być bardzo zróżnicowane i wymagać indywidualnego podejścia w określeniu poziomu uszkodzenia i dalszego postępowania terapeutycznego (Lugosi *et al.*, 2024). Za rozwój CI u pacjentów z SM są odpowiedzialne procesy neurodegeneracyjne, w tym postępujące objawy ruchowe oraz wyraźny zanik korowy i podkorowy mózgu (Moccia *et al.*, 2016). Znane jest działanie neurotroficzne oraz neuroprotektoryjne witaminy D i związek między jej niedoborem i rozwojem oraz cięższym przebiegiem innych chorób neurodegeneracyjnych (Evatt *et al.*, 2008). Badanie BENEFIT wykazało, że wyższe stężenie witaminy D w surowicy było związane z lepszą wydajnością poznawczą po 11 latach obserwacji u pacjentów z CIS (Cortese *et al.*, 2020). Również inni badacze wykazali związek między wyższym stężeniem witaminy D w surowicy a lepszymi wynikami funkcji poznawczych, głównie w zakresie uwagi, pamięci werbalnej oraz długoterminowej pamięci wzrokowo-przestrzennej (Koven *et al.*, 2013; Spiezia *et al.*, 2023). Potwierdzono także wartość predykcyjną stężenia witaminy D w surowicy w kontekście CI pacjentów z SM (Alhussain *et al.*, 2021; Virgillo *et al.*, 2021). Ponadto suplementacja cholekalcyferolem w dawce 10 000 IU/dzień była związana z poprawą wyników w teście MoCA (Montreal Cognitive Assessment) i BVMT-Delayed Recall (Brief Visuospatial Memory Test – Delayed Recall) po 3 miesiącach obserwacji (Darwish *et al.*, 2017).

ZMĘCZENIE

Zmęczenie jest jednym z najczęstszych objawów choroby, a jego nasilenie koreluje ze stopniem niesprawności i spadkiem jakości życia (Rooney *et al.*, 2019). W badaniu oceniającym wpływ suplementacji witaminy D stwierdzono istotny spadek stopnia zmęczenia w grupie pacjentów leczonych cholekalcyferolem w dawce 50 000 IU/tydzień w porównaniu z grupą kontrolną (Bahmani *et al.*, 2022). Podobnie suplementacja alfakalcydolem okazała się terapią bezpieczną i skuteczną, zmniejszającą zmęczenie i wpływającą korzystnie na jakość życia (Achiron *et al.*, 2015). Pierwsza metaanaliza oceniająca wpływ suplementacji witaminy D na zmęczenie i uwzględniająca pięć wybranych randomizowanych badań klinicznych wykazała znaczące zmniejszenie zmęczenia w grupie suplementującej witaminę D w porównaniu z grupą kontrolną (López-Muñoz *et al.*, 2023). Jedynie Kampman i wsp. (2012) po 96 tygodniach stosowania cholekalcyferolu w dawce 20 000 IU/tydzień nie stwierdzili jego istotnego statystycznie wpływu na zmęczenie.

WPŁYW SUPLEMENTACJI WITAMINY D NA PROGRESJĘ CHOROBY

Wyniki randomizowanych badań kontrolnych (*randomised controlled trials*, RCT) oceniających wpływ suplementacji witaminy D na progresję choroby pozostają niejednoznaczne. Terapeutyczny wpływ suplementacji na kliniczne

i radiologiczne wykładniki aktywności choroby potwierdziło wielu autorów (Burton *et al.*, 2010; Camu *et al.*, 2019; Soilu-Haninen *et al.*, 2012), podczas gdy inni wykazali brak takiej zależności (Mosayebi *et al.*, 2011; Stein *et al.*, 2011). W zdecydowanej większości dotychczasowych metaanaliz brano pod uwagę wpływ suplementacji witaminy D na progresję niesprawności wyrażoną za pomocą EDSS oraz występowanie rzutów choroby lub roczny wskaźnik rzutów (*annualised relapse rate*, ARR). Większość autorów nie wykazała oczekiwanej korzyści terapeutycznej (Hanaei *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2018). Również suplementacja witaminy D nie wiązała się z lepszymi wynikami w zakresie stopnia niesprawności wyrażonego za pomocą EDSS (Doosti-Irani *et al.*, 2019). W nielicznych metaanalizach badano wpływ na radiologiczne cechy aktywności choroby. W metaanalizie Cochrane nie stwierdzono terapeutycznego wpływu suplementacji witaminy D na ilość nowych zmian wzmacniających się po podaniu gadolinowego środka kontrastowego (*gadolinium-enhancing lesions*, GEL) w badaniu MRI (Jagannath *et al.*, 2018). Analogiczne wyniki uzyskano w kontekście nowych zmian na obrazach T2-zależnych (McLaughlin *et al.*, 2018). Natomiast w najnowszej metaanalizie wykazano jedynie obecność trendu statystycznego w zakresie redukcji liczby nowych zmian na obrazach T2-zależnych (Mahler *et al.*, 2024). Szczegółowe informacje na temat cytowanych metaanaliz przedstawiono w tab. 1. Polscy autorzy zwracają jednak uwagę na to, że suplementacja witaminy D wydaje się zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia nowych zmian demielinizacyjnych w badaniach MRI (Piędel *et al.*, 2021). Na podstawie bieżącego przeglądu literatury zidentyfikowano 35 badań obserwacyjnych, głównie prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych, ale także przekrojowych, spośród których 60% wykazało istotnie statystyczną zależność między niedoborem witaminy D a aktywnością radiologiczną (Hajeer *et al.*, 2023). Autorzy wspólnie wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań z uwzględnieniem odpowiedniej wielkości próby w celu uzyskania wiarygodnych wyników potwierdzających lub obalających

wpływ suplementacji witaminy D na progresję SM (Dörr *et al.*, 2020, Giordano *et al.*, 2025).

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE SUPLEMENTACJI WITAMINY D

Stosowanie witaminy D jako terapii dodanej do leczenia SM nie jest obecnie silnym zaleceniem. Dostępne są aktualne wytyczne w zakresie prewencji i leczenia niedoboru witaminy D w populacji ogólnej (Płudowski *et al.*, 2023). W przypadku zdrowych dorosłych w wieku 19–65 lat przy spełnieniu kryteriów odpowiedniego nasłonecznienia (ekspozycja na słońce z odkrytymi przedramionami oraz podudziami przez 30–45 minut między godziną 10:00 a 15:00, bez stosowania filtrów przeciwsłonecznych) profilaktyczna suplementacja witaminy D w okresie od maja do września nie jest wymagana, jednak zalecana oraz bezpieczna. Jeśli powyższe kryteria nie zostają spełnione, suplementacja cholekalcyferolem w dawkach 1000–2000 IU/dzień (25–50 µg/dzień) jest zalecana przez cały rok w zależności od masy ciała i przyjmowania witaminy D w diecie. W przypadku pacjentów >65.–75. roku życia, z uwagi na niedostateczną efektywność syntezy skórnej, suplementacja powyższymi dawkami zalecana jest przez cały rok, natomiast u osób >75. roku życia należy stosować dawki cholekalcyferolu wynoszące 2000–4000 IU/dzień (Płudowski *et al.*, 2023). Należy jednak podkreślić, że pacjenci z SM znajdują się w szczególnej grupie ryzyka niedoboru witaminy D. W takim przypadku stanowczo zalecana jest przesiewowa ocena stanu witaminy D na podstawie oznaczenia stężenia 25(OH)D w surowicy, a następnie wyrównywanie niedoboru pod kontrolą tego parametru w celu uzyskania stężenia optymalnego 25(OH)D (>30–50 ng/ml). Wskazane jest stosowanie maksymalnych dopuszczalnych dziennych dawek cholekalcyferolu w danej grupie wiekowej przy uwzględnieniu charakteru schorzenia podstawowego, stosowanego leczenia oraz masy ciała pacjenta. Pacjenci z nadwagą lub otyli zazwyczaj wymagają podwójnych dawek cholekalcyferolu rekomendowanych dla danej grupy wiekowej.

Autorzy	Liczba analizowanych badań RCTs	Grupa badanych/ placebo	Punkty końcowe			
			Rzuty choroby/ARR	EDSS	Nowe GEL w MRI	Nowe zmiany T2/FLAIR w MRI
Doosti-Irani <i>et al.</i> , 2019	6	166/165	–	NS	–	–
Hanaei <i>et al.</i> , 2021	9	245/247	NS	NS	–	–
Jagannath <i>et al.</i> , 2018	12	464/469	NS	NS	NS	–
Mahler <i>et al.</i> , 2024	9	867 total	NS	NS	–	NS*
McLaughlin <i>et al.</i> , 2018	12	479/468	NS	NS	NS	NS
Yuan <i>et al.</i> , 2021	9	356/362	NS	NS	–	–
Zheng <i>et al.</i> , 2018	6	169/168	NS	NS	–	–

* Obecne trendy nieistotne statystycznie.

ARR – *annualised relapse rate*, roczny wskaźnik rzutów; EDSS – Expanded Disability Status Scale, Skala Rozszerzonej Niesprawności; GEL – *gadolinium-enhancing lesions*, zmiany wzmacniające się po podaniu kontrastu; MRI – *magnetic resonance imaging*, badanie rezonansu magnetycznego; RCTs – *randomised controlled trials*, randomizowane badania kontrolne.

Tab. 1. Wybrane cechy metaanaliz randomizowanych badań kontrolnych oceniających wpływ suplementacji witaminy D na kliniczne i radiologiczne wykładniki progresji SM

Szczegółowe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w zależności od stężenia 25(OH)D zarówno w kontekście niedoboru, jak i toksycznego stężenia przedstawiono w tab. 2.

Dostosowanie schematu dawkowania do preferencji pacjenta i podawanie leków w systemie skumulowanym (co tydzień lub co miesiąc) może pozytywnie wpłynąć na przestrzeganie zaleceń (Płudowski *et al.*, 2024). Dawka 1000 IU/dzień jest komplementarna zarówno z dawką 7000 IU/tydzień, jak i 30 000 IU/miesiąc, a ich stosowanie skuteczne i bezpieczne. Wskazana jest jednak ostrożność podczas stosowania cholekalcyferolu niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

DAWKI TERAPEUTYCZNE CHOLEKALCYFEROLU

U pacjentów powyżej 11. roku życia wskazane jest stosowanie następujących terapeutycznych dawek cholekalcyferolu:

4000 IU/dzień (100 µg/dzień) lub 7000 IU/tydzień (175 µg/tydzień), lub 10 000 IU/tydzień (250 µg/tydzień), lub 20 000 IU/2 tygodnie (500 µg/2 tygodnie), lub 30 000 IU/2 tygodnie (750 µg/2 tygodnie), lub 30 000 IU/miesiąc (750 µg/2 miesiące) z kontrolnym oznaczeniem 25(OH)D po 8–12 tygodniach terapii, ale nie później niż po 3 miesiącach w zależności od dawki. Początkowe dawki nasycające w wysokości 100 000 IU i więcej nie są zalecane w Polsce (Płudowski *et al.*, 2023).

KALCYFEDIOL JAKO LECZENIE DRUGIEGO WYBORU

Na podstawie rekomendacji dla populacji ogólnej możliwe jest zastosowanie terapii alternatywnej kalcyfediolem, szczególnie w przypadku braku poprawy stężenia 25(OH)D w surowicy przy stosowaniu cholekalcyferolu, a także u pacjentów otyłych (wskaźnik masy ciała >30 kg/m²). Kalcyfediol należy stosować w dawce 10 µg/dzień (roztwór

Stężenie 25(OH)D [ng/ml (nmol/l)]	Stan witaminy D	Zalecenia
≤20 (≤50)	Niedobór	<ol style="list-style-type: none"> 1) Weryfikacja dotychczasowej terapii (spożycie w diecie, dawkowanie, stosowanie się do zaleceń lekarskich, typ preparatu) i odpowiednie skorygowanie terapii 2) Niezwłoczna implementacja terapeutycznych dawek cholekalcyferolu w zależności od wieku i masy ciała 3) Leczenie powinno trwać 1–3 miesiące lub do uzyskania stężenia 25(OH)D ≥30–50 ng/ml, kolejno zalecane są dawki podtrzymujące lub profilaktyczne według zaleceń dla ogólnej populacji w zależności od wieku i masy ciała 4) U pacjentów z objawami z układu szkieletowego, chorobami metabolicznymi kości i zaburzeniami mineralizacji kości należy monitorować parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej (stężenie wapnia, fosforanów, fosfatazy alkalicznej, parathormonu, wskaźnika Ca/kreatyniny w moczu) i, jeśli to możliwe, obrazowania gęstości kości za pomocą densytometrii 5) U pacjentów z chorobami przewlekłymi (otyłość, zespoły złego wchłaniania, choroby wątroby, przewlekłe choroby zapalne) lub w trakcie farmakoterapii lekami wpływającymi na wątrobę cytochrom P450 (np. glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe) wymagane jest szybkie wyrównanie niedoboru witaminy D. U tych pacjentów opcjonalne zastosowanie kalcyfediolu w terapeutycznych dawkach co 2 tygodnie lub co 1 miesiąc w dawce 266 mg (miękkie kapsułki) jest bezpieczne i uzasadnione 6) Kontrola stężenia 25(OH)D po 1–3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia 7) U pacjentów otrzymujących kalcyfediol w dawkach dobowych wynoszących 10 mg (roztwór doustny) lub co 2 tygodnie albo co miesiąc w dawce 266 mg (miękkie kapsułki) kontrola stężenia 25(OH)D powinna być przeprowadzona w czasie 6–8 dni lub 6–8 tygodni
>20–<30 (>50–<75)	Suboptymalne stężenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Weryfikacja dotychczasowej terapii (spożycie w diecie, dawkowanie, stosowanie się do zaleceń lekarskich, typ preparatu) i odpowiednie skorygowanie terapii 2) W przypadku prawidłowej terapii wskazane jest zwiększenie stosowanych dawek cholekalcyferolu i rozważenie kontrolnego oznaczenia 25(OH)D za 6 miesięcy 3) Inicjacja terapii cholekalcyferolem w dawkach zalecanych dla populacji ogólnej w przypadku pacjenta dotychczas nieleczonego 4) W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie (kiedy spodziewany wzrost 25(OH)D nie został uzyskany) wskazane jest rozpoczęcie leczenia kalcyfediolem
≥30–≤50 (≥75–≤125)	Optymalne stężenie	Kontynuacja dotychczasowego leczenia
>50–≤100 (>125–≤250)	Wysokie stężenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Weryfikacja dotychczasowej terapii (spożycie w diecie, dawkowanie, stosowanie się do zaleceń lekarskich, typ preparatu) 2) ≤70–100 ng/ml – wskazane wycofanie terapii cholekalcyferolem lub kalcyfediolem na okres 1–2 miesięcy 3) <50–75 ng/ml – jeśli dotychczasowa terapia była odpowiednia, wskazane jest odstawienie terapii na okres miesiąca i kontrola stężenia 25(OH)D za 3 miesiące
>100 (>250)	Toksyczne stężenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zatrucie witaminą D jest rozpoznawane, gdy stężeniu 25(OH)D >100 ng/ml towarzyszą hiperkalcemia, hiperfosfatemia, hiperkalciuria oraz spadek stężenia PTH 2) Wskazane niezwłoczne zakończenie terapii oraz oznaczenie stężenia wapnia w surowicy, stężenia wapnia w moczu oraz kontrolnego stężenia 25(OH)D co miesiąc, aż do uzyskania stężenia <50 ng/ml 3) U pacjentów z objawami klinicznymi zatrucia witaminą D wskazane jest niezwłoczne leczenie według EBM 4) Wskazana weryfikacja oraz skorygowanie dotychczasowej terapii (spożycie w diecie, dawkowanie, stosowanie się do zaleceń lekarskich, typ preparatu) 5) Po uzyskaniu normokalcemii, normokalcii oraz uzyskania stężenia 25(OH)D <50 ng/ml wskazane jest leczenie profilaktyczne niedoboru po wykluczeniu nadwrażliwości na witaminę D

EBM – evidence based medicine, medycyna oparta na faktach; PTH – parathormon.

Tab. 2. Leczenie i profilaktyka niedoboru witaminy D na podstawie stężenia 25(OH)D w surowicy. Opracowano na podstawie: Płudowski *et al.*, 2023

doustny) z kontrolnym oznaczeniem 25(OH)D w surowicy po 6–8 dniach od rozpoczęcia suplementacji (Płudowski *et al.*, 2023).

W odniesieniu do pacjentów z SM w pilotażowym RCT oceniającym efekt suplementacji kalcyfediolem w porównaniu z cholekalcyferolem stosowanym w dawkach 50 µg/dzień stwierdzono, że suplementacja kalcyfediolem prowadzi do szybszego wzrostu stężenia 25(OH)D₃ w surowicy (Maghbooli *et al.*, 2024).

SUPLEMENTACJA WAPNIA

W czasie leczenia profilaktycznego lub wyrównywania niedoboru witaminy D należy zapewnić odpowiednie przyjmowanie wapnia w diecie z równoczesnym adekwatnym przyjmowaniem płynów. Suplementacja solami wapnia jest zalecana jedynie w przypadku braku możliwości odpowiedniego dostarczania wapnia w diecie (Płudowski *et al.*, 2023).

NADWRAŻLIWOŚĆ NA WITAMINĘ D

Dotychczasowe badania, w których podawano witaminę D w wysokich dawkach (>4000 IU/dzień), wiązały się z dobrą tolerancją (Golan *et al.*, 2013, Hupperts *et al.*, 2019). Nie jest zalecane stosowanie alternatywnych metod leczenia i podawanie wyższych dawek, gdyż mogą się wiązać z zagrażającymi życiu powikłaniami (Feige *et al.*, 2019). Objawy zatrucia witaminą D są związane z jej stężeniem wyższym niż 150–200 mmol/l w surowicy i wynikają głównie z hiperkalcemii (osłabienie, męczliwość, brak apetytu, nudności i wymioty, zaparcia, nadmierne pragnienie, wzmożone oddawanie moczu, świąd skóry, bóle głowy, pogorszenie nastroju). Ponadto hiperkalcemia może prowadzić do zapalenia trzustki, choroby wrzodowej żołądka oraz odkładania się złogów wapnia w tkankach, natomiast w związku z hiperkalciurią mogą rozwijać się kamica nerkowa, nefrokalcynoza oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018). W uzasadnionych przypadkach może być zalecane przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki nadwrażliwości na witaminę D, jaką może być m.in. ocena mutacji genetycznych *SLC34A1* oraz *CYP24A1* (Molin *et al.*, 2021).

PODSUMOWANIE

Pacjenci z SM należą do szczególnej grupy ryzyka niedoboru witaminy D i wymagają profilaktycznego oznaczania stężenia 25(OH)D, wdrożenia odpowiedniej terapii oraz regularnego monitorowania stężenia witaminy D w surowicy. Przy jej optymalnym stężeniu zaleca się stosowanie profilaktycznych dawek cholekalcyferolu lub kalcyfediolu, takich jak w populacji ogólnej. W przypadku zdrowych dorosłych w wieku 19–65 lat przy braku spełnienia kryteriów nasłonecznienia suplementacja cholekalcyferolem w dawkach 1000–2000 IU/dzień (25–50 µg/dzień) w zależności od masy ciała i przyjmowania witaminy D w diecie jest

zalecana przez cały rok. Natomiast w sytuacji stwierdzenia niedoboru witaminy D zaleca się stosowanie dawek terapeutycznych wynoszących 4000 IU/dzień (100 µg/dzień) lub analogicznych skumulowanych dawek z kontrolnym oznaczeniem 25(OH)D po 8–12 tygodniach terapii, ale nie później niż po 3 miesiącach w zależności od dawki. Nie jest zalecane stosowanie wyższych dawek witaminy D ani stosowanie witaminy D jako alternatywnej metody leczenia. Informowanie pacjentów z SM o potencjalnym ryzyku związanym z przekraczaniem zalecanych dawek, a także o możliwym braku wpływu suplementacji witaminy D na przebieg choroby wydaje się zasadne. Jednak ze względu na potencjał immunomodulujący witaminy D w tej grupie pacjentów jej suplementacja powinna być zalecana na wczesnym etapie choroby i w dalszej opiece w kontekście skutecznego oraz bezpiecznego procesu terapeutycznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Podziękowania

Wyrazy wdzięczności wobec Prof. Pawła Płudowskiego za wsparcie merytoryczne oraz zgodę na adaptację wytycznych profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu: WG.

Piśmiennictwo

- Achiron A, Givon U, Magalashvili D *et al.*: Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler* 2015; 21: 767–775.
- Alhussain F, Alomar M, Alenazi A *et al.*: The relationship between vitamin D levels and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 2021–2030.
- Ascherio A, Munger KL: Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin Neurol* 2016; 36: 103–114.
- Ascherio A, Munger KL, White R *et al.*: Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71: 306–314.
- Bahmani E, Hoseini R, Amiri E: The effect of home-based aerobic training and vitamin D supplementation on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis during COVID-19 outbreak. *Sci Sports* 2022; 37: 710–719.
- Balasoorya NN, Elliott TM, Neale RE *et al.*: The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 90: 105804.
- Brola W, Sobolewski P, Szczuchniak W *et al.*: Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 995–999.
- Burton JM, Kimball S, Vieth R *et al.*: A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 1852–1859.

- Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS et al.; PREVANZ Investigators: Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain* 2024; 147: 1206–1215.
- Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C et al.: Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e597.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J: Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146–1160.
- Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH et al.; BENEFIT Study Group: Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology* 2020; 94: e1950–e1960.
- Darwish H, Haddad R, Osman S et al.: Effect of vitamin D replacement on cognition in multiple sclerosis patients. *Sci Rep* 2017; 7: 45926.
- Doosti-Irani A, Tamtaji OR, Mansournia MA et al.: The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: a critical, systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg* 2019; 187: 105564.
- Dörr J, Bäcker-Koduah P, Wernecke KD et al.: High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis – results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6: 2055217320903474.
- 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.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R et al.: Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
- Fang A, Zhao Y, Yang P et al.: Vitamin D and human health: evidence from Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol* 2024; 39: 467–490.
- Feige J, Salmhofer H, Hecker C et al.: Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultra-high doses in multiple sclerosis: a note of caution. *Mult Scler* 2019; 25: 1326–1328.
- Fragoso YD, Adoni T, Damasceno A et al.: Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. *J Neurol Sci* 2014; 346: 341–342.
- Galoppin M, Kari S, Soldati S et al.: Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis: mechanisms and therapeutic implications. *Brain Commun* 2022; 4: fca171.
- Giordano A, Clarelli F, Pignolet B et al.: Vitamin D affects the risk of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025; 96: 170–176.
- Golan D, Halhal B, Glass-Marmor L et al.: Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. *BMC Neurol* 2013; 13: 60.
- Goldberg P: Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence: (a viewpoint) part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Sci* 1974; 6: 19–27.
- Hajeer S, Nasr F, Nabha S et al.: Association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis – MRI significance: a scoping review. *Heliyon* 2023; 9: e15754.
- Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M et al.: Effect of vitamin D supplements on relapse rate and Expanded Disability Status Scale (EDSS) in multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2021; 12: 42.
- Hauser SL, Cree BAC: Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020; 133: 1380–1390.e2.
- Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al.: Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology* 2019; 93: e1906–e1916.
- Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C et al.: Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD008422.
- Jiang X, Ge T, Chen CY: The causal role of circulating vitamin D concentrations in human complex traits and diseases: a large-scale Mendelian randomization study. *Sci Rep* 2021; 11: 184.
- Jones G: Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D2, vitamin D3, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 23–44.
- Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI et al.: 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. *Mult Scler* 2012; 18: 1144–1151.
- Koven NS, Cadden MH, Murali S et al.: Vitamin D and long-term memory in multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol* 2013; 26: 155–160.
- Langenfelder J, Bryant D, Diamond BJ et al.: Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 229–238.
- López-Muñoz P, Torres-Costoso AI, Fernández-Rodríguez R et al.: Effect of vitamin D supplementation on fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2023; 15: 2861.
- Lugosi K, Engh MA, Huszár Z et al.: Domain-specific cognitive impairment in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11: 564–576.
- Maghbooli Z, Shirvani A, Moghadasi AN et al.: Investigating the effects of 25-hydroxyvitamin D3 on clinical outcomes in multiple sclerosis patients: a randomized, double-blind clinical trial – a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 87: 105673.
- Mahler JV, Solti M, Apóstolos-Pereira SL et al.: Vitamin D3 as an add-on treatment for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord* 2024; 82: 105433.
- Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J et al.: Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 550.
- Martínez-Lapiscina EH, Mahatanan, R, Lee CH et al.: Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116668.
- McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E et al.: Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol* 2018; 265: 2893–2905.
- Moccia M, Lanzillo R, Palladino R et al.: Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016; 22: 659–667.
- Molin A, Lemoine S, Kaufmann M et al.: Overlapping phenotypes associated with CYP24A1, SLC34A1, and SLC34A3 mutations: a cohort study of patients with hypersensitivity to vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 736240.
- Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M et al.: Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci* 2021; 8: 239–253.
- Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K et al.: Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest* 2011; 40: 627–639.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65.
- Peterson LK, Fujinami RS: Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007; 184: 37–44.
- Piędel F, Rocka A, Piwek M et al.: Correlation between vitamin D and alterations in MRI among patients with multiple sclerosis. *Ann Agric Environ Med* 2021; 28: 372–377.

- Pludowski P, Kos-Kudła B, Walczak M et al.: Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients* 2023; 15: 695.
- Pludowski P, Marciniowska-Suchowierska E, Togizbayev G et al.: Daily and weekly “high doses” of cholecalciferol for the prevention and treatment of vitamin D deficiency for obese or multi-morbidity and multi-treatment patients requiring multi-drugs – a narrative review. *Nutrients* 2024; 16: 2541.
- Rhead B, Bäärnhielm M, Gianfrancesco M et al.: Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk. *Neurol Genet* 2016; 2: e97.
- Rito Y, Flores J, Fernández-Aguilar A et al.: Vitamin D and disability in relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with a Mexican background. *Acta Neurol Belg* 2018; 118: 47–52.
- Rooney S, Wood L, Moffat F et al.: Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 276–282.
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT et al.: Effect of vitamin D on MS activity by disease-modifying therapy class. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e167.
- Sangha A, Quon M, Pfeffer G et al.: The role of vitamin D in neuroprotection in multiple sclerosis: an update. *Nutrients* 2023; 15: 2978.
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R: An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6573.
- Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM et al.: 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: 565–571.
- Sparaco M, Bonavita S: Vitamin D supplementation: effect on cytokine profile in multiple sclerosis. *J Clin Med* 2024; 13: 835.
- Spiezia AL, Falco F, Manganelli A et al.: Low serum 25-hydroxy-vitamin D levels are associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 79: 105044.
- Stein MS, Liu Y, Gray OM et al.: A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1611–1618.
- Takahashi S, Maeda T, Sano Y et al.: Active form of vitamin D directly protects the blood–brain barrier in multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2017; 8: 244–254.
- Thouvenot E, Orsini M, Daures JP et al.: Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015; 22: 564–569.
- US Food and Drug Administration: RE: Qualified Health Claim Petition – Vitamin D and reduction of the risk of multiple sclerosis (Docket No. FDA-2016-Q-2646). Available from: <https://www.fda.gov/media/110459/download> [cited: 4 October 2022].
- Virgilio E, Vecchio D, Crespi I et al.: Serum vitamin D as a marker of impaired information processing speed and early disability in multiple sclerosis patients. *Brain Sci* 2021; 17: 1521.
- Walawska-Hrycek A, Galus W, Hrycek E et al.: The impact of vitamin D low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients. *J Clin Med* 2021; 10: 2781.
- White JH: Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 21–29.
- Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE et al.: The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 217–226.
- Yuan X, Guo L, Jiang C et al.: The effect of different administration time and dosage of vitamin D supplementation in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroimmunomodulation* 2021; 28: 118–128.
- Zheng C, He L, Liu L et al.: The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 23: 56–61.