

Saša Gselman¹

Priporočila za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo

Recommendations for Vitamin D Supplementation in Patients With Multiple Sclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: multipla skleroza, vitamin D, nadomeščanje, nacionalna priporočila

Multipla skleroza je multifaktorska oziroma kompleksna bolezen, katere nastanek je povezan tako z genetskimi kot tudi z okoljskimi dejavniki tveganja, vendar točni mehanizmi nastanka bolezni še niso popolnoma pojasnjeni. Med pomembnejše okoljske dejavnike tveganja za nastanek multiple skleroze uvrščamo tudi serumski nivo vitamina D. Vitamin D je lipidotopen vitamin, ki ima ključno vlogo v homeostazi kalcija in mineralizaciji kosti, vedno bolj pa so prepoznani tudi njegovi učinki na imunski sistem. Znano je, da imajo bolniki z multiplo sklerozo v primerjavi z zdravo populacijo nižje serumske vrednosti vitamina D, ob pa tem še ni razjasnjeno, katere serumske vrednosti so zadostne in v kakšnih odmerkih bi ga bilo treba nadomeščati. Prav tako še ni popolnoma jasno, ali nadomeščanje vpliva na potek bolezni in napredovanje nevrološke prizadetosti. Mednarodne smernice za nadomeščanje vitamina D sicer obstajajo, vendar se nanašajo zgolj na splošno populacijo, so zastarele, nekatere upoštevajo samo skeletne učinke vitamina D; trdnih, enotnih mednarodnih smernic glede nadomeščanja pri multipli sklerozi pa še ni izoblikovanih. Na podlagi pregleda literature in podatkov iz slovenskih registrov pa je možno podati vsaj nacionalna priporočila za varno nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so lahko v pomoč nevrologom v Sloveniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: multiple sclerosis, vitamin D, supplementation, national recommendations

Multiple sclerosis is a multifactorial or complex disease, influenced by genetic predisposition and environmental risk factors. The precise pathophysiological mechanisms underlying its development remain incompletely understood. Among the key environmental risk factors associated with multiple sclerosis, serum vitamin D levels have gained considerable attention. Vitamin D is a fat-soluble vitamin essential for calcium homeostasis and bone mineralization. Increasing evidence also highlights its immunomodulatory effects. Studies indicate that individuals with multiple sclerosis tend to have lower serum vitamin D levels compared to the healthy population. However, the optimal serum levels in this population and the appropriate supplementation dosage remain

¹ Dr. Saša Gselman, dr. med., Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; sasa.gselman@ukc-mb.si

uncertain. Furthermore, it is not yet fully established whether vitamin D supplementation influences the course of the disease and progression of neurological impairment. Current international guidelines for vitamin D supplementation are primarily designed for the general population, outdated, and some only consider the skeletal effects of vitamin D. To date, no consensus has been reached on standardized international guidelines specific to multiple sclerosis patients. Nevertheless, a review of the existing literature, along with data from Slovenian registries, suggests that developing national recommendations for the safe and effective supplementation of vitamin D in multiple sclerosis patients may be beneficial. Such recommendations could support neurologists in clinical practice and contribute to improved patient treatment.

VLOGA VITAMINA D PRI TVEGANJU ZA NASTANEK MULTIPLE SKLEROZE

Multipla skleroza (MS) je najpogostejša imunsko pogojena, vnetna, demielinizacijska, degenerativna bolezen osrednjega živčevja. MS je kompleksna oziroma multifaktorska bolezen, saj na njen nastanek vplivajo tako genetski kot tudi okoljski dejavniki, točni mehanizmi nastanka bolezni še niso popolnoma pojasnjeni (1). Med okoljskimi dejavniki tveganja igra pomembno vlogo tudi vitamin D. Vitamin D je lipidotopen vitamin, ki ima ključno vlogo v homeostazi kalcija in mineralizaciji kosti, vedno bolj pa je prepoznan tudi njegov vpliv na imunski sistem in na razvoj avtoimunskih obolenj, med njimi tudi MS.

Domneve o pomenu vitamina D za nastanek MS so se začele, ko so ugotovili povezavo med pojavnostjo MS in zemljepisno širino, kasneje pa so z metaanalizami dokazali tudi, da prevalenca MS narašča z oddaljenostjo od ekvatorja in je najvišja v krajih, kjer je izpostavljenost sončni svetlobi najnižja (2). Ob tem še ni dokončno dognano, ali gre za vpliv ultravijoličnega B (UVB) spektra sončne svetlobe, vpliv samega vitamina D ali za kombinacijo obojega, je pa nekaj več dokazov, da ima vitamin D pri tem ključno vlogo (3, 4).

Opazili so tudi, da so imeli potomci nosečnic, ki so imele v zgodnji nosečnosti nizke serumske vrednosti vitamina D, pri-

bližno dvakrat višje tveganje za nastanek MS v primerjavi s potomci nosečnic, ki so imele normalne serumske vrednosti vitamina D (5). Prav tako so izmerili serumske vrednosti vitamina D pri novorojenčkih in ugotovili, da so imeli večje tveganje za nastanek bolezni tisti, ki so imeli vrednosti vitamina D na spodnji percentili, v primerjavi s tistimi, ki so jih imeli na zgornji (6).

Potekale so tudi raziskave bolnikov s klinično izoliranim sindromom (angl. *clinically isolated syndrome*, CIS), ena od teh je pokazala, da so imeli ti bolniki nižje serumske vrednosti vitamina D kot zdrava populacija, prav tako so vrednosti dodatno padle, ko je nastopil prehod v MS (7). Tudi *post-hoc* analiza raziskave BENEFIT (primarni cilj raziskave je bil ugotoviti, ali je boljše zgodnje ali kasnejše zdravljenje MS z interferonom β -1b (IFN- β)) je pokazala, da se je tveganje za prehod iz CIS v MS zmanjšalo pri bolnikih z višjimi serumskimi vrednostmi vitamina D (8).

KAJ SO PRIMERNE SERUMSKE VREDNOSTI VITAMINA D?

Trenutno mejna vrednost, ki označuje pomanjkanje vitamina D in zahteva nadomeščanje, ni opredeljena, prav tako ni jasna zgornja varna serumska vrednost vitamina D. Še zmeraj ostajajo najoprijemljivejša priporočila Medicinskega inštituta (Institute of medicine, IOM) ZDA in Združenja za endokrinologijo ZDA iz leta 2011. IOM je,

glede na skeletne učinke vitamina D v splošni populaciji, določil 50 nmol/l kot zadosten serumski nivo vitamina D (9). Združenje za endokrinologijo je upoštevalo tako skeletne kot tudi nekatere neskeletne učinke vitamina D in je v splošni populaciji kot mejo za pomanjkanje določilo 50 nmol/l, vrednosti med 50 in 75 nmol/l je opredelilo kot nezadostne, več kot 75 nmol/l kot zadostne, vrednosti do 250 nmol/l pa kot varne (9, 10). Posebnih mednarodnih priporočil glede zadostnih serumskih vrednosti vitamina D pri bolnikih z MS še nimamo.

NADOMEŠČANJE VITAMINA D IN MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Tako kot ni natančno opredeljena meja pomanjkanja oziroma zadostnega nivoja serumskega vitamina D, tudi ni jasnih in enotnih smernic za njegovo nadomeščanje. IOM priporoča, da odrasle osebe dnevno zaužijejo 600 enot vitamina D, starostniki pa 800 enot. Najvišji priporočen dnevni odmerek je 4.000 enot dnevno (9). Združenje za endokrinologijo ZDA pa priporoča, da odrasle osebe zaužijejo 1.500–2.000 enot dnevno, najvišji dnevni odmerek, ki je še sprejemljiv, pa bi naj bil 10.000 enot, vendar le za krajši čas (10). Ta razlika izhaja iz postavljenih ciljnih serumskih vrednosti vitamina D. Režimi nadomeščanja so lahko različni, vitamin D se lahko nadomešča dnevno, tedensko ali mesečno, vendar so pogostejši in manjši odmerki bolj priporočljivi (9, 10). Posebnih mednarodnih priporočil za nadomeščanje vitamina D pri bolnikih z MS še nimamo.

Možni neželeni učinki prekomernega nadomeščanja so hiperkalcemija, hiperkalciurija in hiperfosfatemija. Hiperkalcemija, še posebej, če nastane akutno, lahko povzroča široko klinično sliko: izguba apetita, poliurija, polidipsija, zaprtje, dehidracija, slabost, mišična šibkost, kognitivne težave. Pride lahko do podaljšanja QT-intervalu na EKG posnetku, ob hudi hiperkalcemiji pa tudi do srčnih aritmij. Ob dolgotrajni

hipervitaminozi D in posledično hiperkalcemiji lahko pride do odlaganja kalcija v mehka tkiva in v stene žil, pogosto se tvorijo tudi ledvični kamni, v najhujših primerih lahko pride do ledvične odpovedi (11).

VPLIV NADOMEŠČANJA VITAMINA D NA TVEGANJE ZA NASTANEK MULTIPLE SKLEROZE IN VPLIV NA KLINIČNE PARAMETRE

Da nadomeščanje vitamina D zmanjša tveganje za nastanek MS, je med prvimi ugotovil Munger s sodelavci z veliko opazovalno raziskavo, v kateri so sodelovale medicinske sestre. V raziskavi so ugotovili, da je bilo tveganje za nastanek MS manjše pri ženskah, ki so nadomeščale vitamin D v višjih odmerkih. Tiste, ki so ga nadomeščale v nižjih odmerkih, pa so imele manjše tveganje za nastanek MS v primerjavi s tistimi, ki ga sploh niso nadomeščale (12).

Ista raziskovalna skupina je opravila tudi longitudinalno raziskavo pri ameriških vojaki, v kateri so ugotovili, da je bilo tveganje za nastanek MS pri vojaki, ki so imeli višje serumске vrednosti vitamina D (> 100 nmol/l), več kot za polovico (62 %) nižje v primerjavi s tistimi, ki so imeli nižje serumске vrednosti (13).

Glede vpliva nadomeščanja vitamina D na potek bolezni je bilo opravljenih več manjših in pet večjih randomiziranih raziskav (in sicer: SOLAR, CHOLINE, VIDAMS, PrevANZ in D-lay MS). Za nadomeščanje so uporabljali različne odmerke, raziskave pa so bile tudi nekoliko drugače zastavljene.

SOLAR, CHOLINE in VIDAMS so bile raziskave bolnikov z že postavljeno diagnozo MS.

V raziskavi SOLAR (nadomeščanje 14.000 enot dnevno) so ugotovili, da so imeli bolniki v interventni skupini približno 4-krat višje serumске vrednosti vitamina D in za 32 % manj s kontrastom obarvanih lezij ali novih na T2 sekvenci poudarjenih lezij na MR kot bolniki v placebo skupini, medtem

ko nadomeščanje ni vplivalo na letno stopnjo zagonov (ugotovili so sicer upad, ki pa ni bil statistično značilen) in na napredovanje nevrološke prizadetosti. Pomembnejših neželenih učinkov v smislu hiperkalcemije ali kalciurije niso zabeležili (14).

Primarni cilj raziskave CHOLINE (nadomeščanje v odmerku 100.000 enot vsak drugi teden, kar je ekvivalentno dnevni odmerku 7143 enot) je bila ocena letne stopnje zagonov, pri čemer statistično pomembnega zmanjšanja niso opazili (glede na primarno vključeno populacijo). Pri bolnikih, ki so zaključili raziskavo, pa so ugotavljali znižano stopnjo letnih zagonov, manj novih na T1 sekvenci poudarjenih lezij na MR, zmanjšan volumen lezij na T1 poudarjeni sekvenci MR in zmanjšanje nevrološke prizadetosti (ocenjene po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS)) v primerjavi s placebom. Pomembnejših neželenih učinkov, povezanih z nadomeščanjem vitamina D, tudi v tej raziskavi niso zabeležili (15).

V raziskavi VIDAMS (nadomeščanje v odmerku 5.000 enot dnevno in 600 enot dnevno) prav tako primarnega cilja niso dosegli, saj ni bilo razlik med testnima skupinama v tveganju za klinični zagon bolezni. Prav tako niso potrdili vpliva na oceno EDSS, vidno ostrino in z zdravjem povezano kvaliteto življenja ter tudi ne razlik med skupinama v spremljanih MR parametrih. Hiperkalcemije niso beležili, so pa zabeležili tri primere ledvičnih kamnov, dva primera so povezali z nadomeščanjem vitamina D (16).

Zadnji dve pomembnejši raziskavi s področja nadomeščanja vitamina D pri bolnikih z MS sta bili PreVANZ in D-lay MS, ki pa sta za razliko od zgoraj omenjenih raziskav preizkušali nadomeščanje vitamina D pri bolnikih s CIS. Pri raziskavi PreVANZ, ki je potekala v Avstraliji in na Novi Zelandiji, je bil namen preveriti, ali nadomeščanje vitamina D upočasni prehod iz visoko rizične CIS v dokončno MS. Bolniki so prejeli

različne odmerke vitamina D (1.000, 5.000 in 10.000 enot dnevno) in placebo. Zmanjšanja tveganja za prehod v definitivno MS po nadomeščanju niso dokazali. Pojavljal se je dvom v rezultate, saj je raziskava zajela del bolnikov, pri katerih bi že lahko šlo za zgodnjo MS (domnevno že izpolnjena merila) (17).

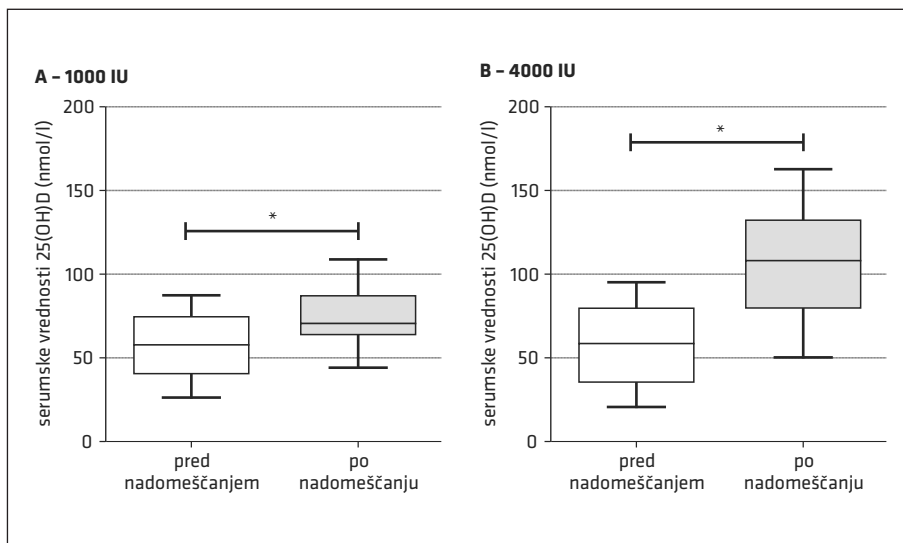
Pri raziskavi D-lay MS so podobno kot pri PreVANZ preverjali, ali nadomeščanje vitamina D v visokih odmerkih upočasni prehod iz CIS v MS. Uporabili so 100.000 enot na dva tedna (kar je ekvivalentno dnevni odmerku 7150 enot) v časovnem obdobju dveh let. Pokazali so, da je vitamin D zmanjšal radiološko aktivnost bolezni (ne pa tudi klinične) in bistveno upočasnil prehod iz CIS v MS. Pomembnejših neželenih učinkov v smislu hiperkalcemije in ledvične okvare niso zabeležili (18).

PODATKI IZ UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA MARIBOR

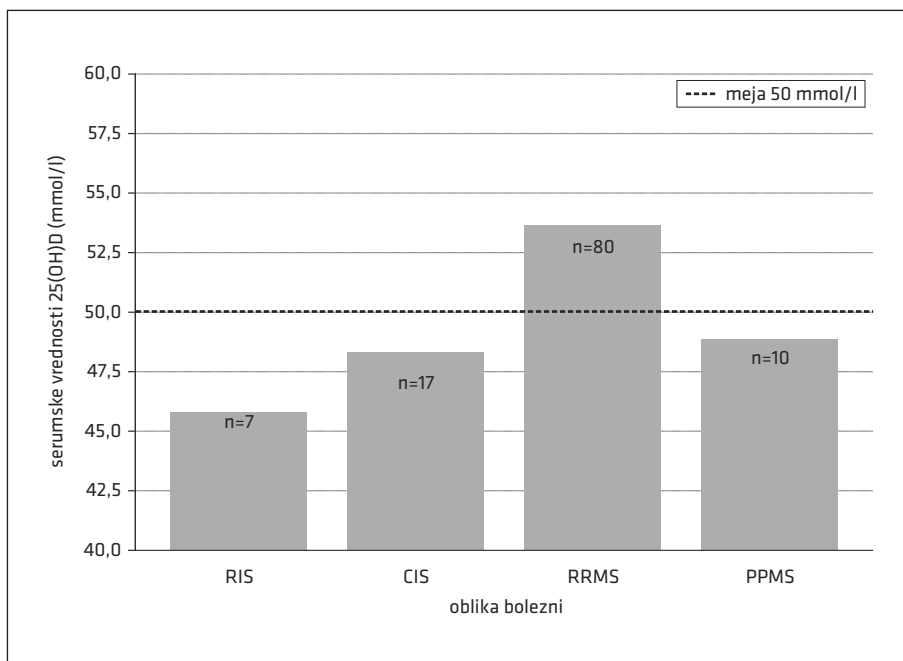
V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor smo izvedli randomizirano dvojno slepo raziskavo z nadomeščanjem vitamina D v dveh različnih odmerkih (1.000 in 4.000 enot dnevno) in sicer za krajši čas (štiri mesece) v zimskem obdobju. Analizirali smo 73 vzorcev bolnikov s postavljeno diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS).

Ugotovili smo, da so imeli vključeni bolniki v 74 % nezadosten serumski nivo vitamina D glede na priporočila Endokrinološkega združenja ZDA, približno 40 % pa jih je glede na ta priporočila imelo pomanjkanje. Glede na priporočila Endokrinološkega združenja ZDA smo z nadomeščanjem v višjem odmerku dosegli zadosten serumski nivo vitamina D, medtem ko meje zadostnega nivoja z nižjim odmerkom nismo dosegli (10). Porast nivoja serumskega vitamina D po nadomeščanju v obeh odmerkih prikazuje slika 1.

Dodatno smo ugotovili, da je bil višji odmerek varen, saj nismo zabeležili neželenih



Slika 1. Serumske vrednosti vitamina D (nmol/l) pred nadomeščanjem in po njem v odmerku A (1.000 enot dnevno) in v odmerku B (4.000 IU dnevno). V raziskavo je bilo vključenih 73 preiskovancev. IU – mednarodna enota (angl. *international unit*), 25(OH)D – 25-hidroksivitamin D.



Slika 2. Povprečne serumske vrednosti vitamina D (nmol/l) v skupini na novo diagnosticiranih bolnikov z radio-loško izoliranim sindromom, klinično izoliranim sindromom, recidivno-remitentno multiplo sklerozo in primarno napredujočo multiplo sklerozo. RIS – radiološko izoliran sindrom, CIS – klinično izoliran sindrom (angl. *clinically isolated syndrome*), RRMS – recidivno-remitentna multipla sklerozna, PPMS – primarno napredujoča multipla sklerozna (angl. *primary progressive multiple sclerosis*).

stranskih učinkov, prav tako ne varnostnih opozoril (npr. hiperkalcemija, znaki ledvične okvare). Sicer je nadomeščanje trajalo krajši čas, zato pričakovano vpliva na klinične parametre nismo beležili.

Po opravljeni raziskavi smo začeli vedno pogosteje ob diagnostiki suma na demielinizacijsko obolenje določati serumske vrednosti vitamina D, od leta 2023 naprej pa ga v UKC Maribor določamo vsem v diagnostičnem postopku po sprejetem protokolu. Iz teh podatkov je razvidno, da imajo pomanjkanje serumskega vitamina D (povprečna vrednost manj kot 50 mmol/l) bolniki s CIS, kot tudi tisti z radiološko izoliranim sindromom (RIS). Na novo diagnosticirani bolniki z diagnozo RRMS so prav tako na meji pomanjkanja (povprečne vrednosti malo čez 50 mmol/l). Na novo diagnosticirani bolniki s primarno napredujočo multiplo sklerozo (angl. *primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) pa prav tako kot bolniki s CIS in RIS ne dosegajo meje zadostnih serumskih vrednosti, torej gre tudi pri njih za pomanjkanje vitamina D glede na priporočila obeh institucij (IOM in Združenja za endokrinologijo ZDA; povprečne vrednosti manj kot 50 mmol/l). Podatki so prikazani na sliki 2.

ZAKLJUČKI IN PRIPOROČILA

Na podlagi pregleda literature in podatkov iz registra UKC Maribor se zdi smiseln sledeč pristop k obravnavi bolnikov s sumom na demielinizacijsko obolenje osrednjega živčevja in bolnikov z že diagnosticirano MS:

- Smiselno je določiti serumski nivo vitamina D v sklopu diagnostične obravnave vsakega bolnika s sumom na demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja.
- Če gre za bolnika z dolgoletno diagnozo MS, ki ni nikoli imel določenega serumskega nivoja vitamina D in ga ne nadomešča, je smiselno tega vsaj enkrat ob rednem pregledu določiti.
- Kljub deljenim podatkom iz raziskav glede vpliva nadomeščanja vitamina D na potek bolezni je smiselno vitamin D nadomeščati, saj s tem lahko samo potencialno koristimo in ob primernem nadomeščanju ne škodimo.
- Ciljne serumske vrednosti so vsaj nad 75 mmol/l, najbolje nad 100 mmol/l, zaradi možnosti razvoja neželenih učinkov pa ne priporočamo višjih vrednosti od 200 mmol/l.
- Najvišji dnevni odmerki, ki so se dokaj prepričljivo izkazali za varne, so bili do 4.000 enot dnevno. Priporočamo nadomeščanje 4.000 enot dnevno pozimi in 2.000 enot poleti. V primeru, da gre za osebo z MS, ki ne prenaša vročine in ni dnevno niti 20 minut izpostavljena sončni svetlobi, se lahko vitamin D celo leto nadomešča v odmerku 4.000 enot dnevno. Ne priporočamo dodatnega nadomeščanja kalcija, z izjemo primerov, ko je ta odrejen zaradi drugih razlogov (npr. osteoporoza), takrat priporočamo previdnost in podrobnejše spremljanje nivoja serumskega vitamina D, kalcija in dušičnih retentov.
- Spremljanje statusa sesumskega vitamina D ob nadomeščanju v zgoraj omenjenih odmerkih načeloma ni potrebno, razen v primeru izrazitega pomanjkanja, pri čemer se odločimo za hitrejše nadomeščanje z namenom čim hitrejše korekcije hipovitaminoze (v tem primeru priporočamo posvet s kliničnim farmakologom). Spremljanje statusa vitamina D pa se priporoča, če bolnik nadomešča višje odmerke od zgoraj navedenih ali dodaja še kalcijeve preparate.
- Praktični nasvet: odmerek 4.000 enot dnevno pomeni 4 tablete s 7.000 enotami enkrat tedensko pozimi, 2.000 enot dnevno poleti pa pomeni 2 tableti s 7.000 enotami enkrat tedensko, kar je dokaj enostaven režim nadomeščanja.

LITERATURA

1. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011; 29 (2): 207–17. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.010
2. Simpson S, Wang W, Otahal P, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90 (11): 1193–200. doi: 10.1136/jnnp-2018-320189
3. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007; 61 (6): 504–13. doi: 10.1002/ana.21141
4. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2015; 12 (8): e1001866. doi: 10.1371/journal.pmed.1001866
5. Munger KL, Äivo J, Hongell K, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
6. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 2017;88 (1): 44–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000003454
7. Décard BF, von Ahnsen N, Grunwald T, et al. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83 (12): 1170–3. doi: 10.1136/jnnp-2012-303068
8. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (11): 987–97. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70237-6
9. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): 53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
11. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurol Ther.* 2018; 7 (1): 59–85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4
12. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62 (1): 60–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38
13. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296 (23): 2832–8. doi: 10.1001/jama.296.23.2832
14. 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 (20): e1906–16. doi: 10.1212/WNL.0000000000008445
15. Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6 (5): e597. doi: 10.1212/NXI.0000000000000597
16. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 59: 101957. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101957
17. Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain.* 2024; 147 (4): 1206–15. doi: 10.1093/brain/awad409
18. Thouvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, et al. High-dose cholecalciferol reduces multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome: Results of a 24-month placebo-controlled randomized trial (D-lay MS). ECTRIMS conference 2024, oral presentation.