

## Role of vitamin D on the levels of oxidative stress and inflammatory factors in the patients with multiple sclerosis

Hadi Bazyar (Msc)<sup>1</sup>, Fatemeh Haidari (Phd)<sup>2</sup>, Majid Mohammad Shahi (Phd)<sup>3</sup>

1.MSc Student of Nutrition, Student Research Committee, Faculty of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2.Associate Professor, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Department of Nutritional Sciences, School of Paramedical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, Tel:061-33339092, Email: haidari58@gmail.com

3.Associate Professor, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Department of Nutritional Sciences, School of Paramedical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and autoimmune disease characterized by the degeneration of myelin sheath in the central nervous system. Vitamin D deficiency and an increase in the levels of oxidative stress and inflammation are regarded as possible causes of the disease. This review article deals with the role of vitamin D on the levels of oxidative stress and inflammatory factors in the patients with multiple sclerosis.

**Material and Method:** In this review study data were selectively collected by using google scholar, science direct and pubmed data bases and also by searching key words of MS, vitamin D, inflammatory factors and oxidative stress, from 1990 to 2018.

**Results:** Various studies have shown increased levels of pro-inflammatory factors and decreased levels of anti-inflammatory factors in the serum of the patients with MS. Therefore, active form of vitamin D, 1,25 (OH) 2D3 (calcitriol), can be effective in regulation of cellular immune function. It can decrease production of inflammatory cytokines and oxidative stress but, increases anti-inflammatory cytokines. This vitamin can affect energy metabolism and its deficiency can result in increased basal metabolic rate and lack of provision of sufficient energy to the energy-dependent neurons.

**Conclusion:** The results of this study showed that vitamin D can play a two-way role in maintaining balance between inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Vitamin D can improve survival of the MS patients by its antioxidant effect and reduction of oxidative stress.

**key words:** MS, Vitamin D, Inflammatory factors, Oxidative stress

**Received:** Nov 12, 2017

**Accepted:** June 18, 2018

## نقش ویتامین D بر روی سطوح استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

هادی بازاریار<sup>1</sup>، فاطمه حیدری<sup>2</sup>، مجید محمدشاهی<sup>3</sup>

1. دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
2. دانشیار، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماریهای متابولیک، گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران، تلفن ثابت: 061-33339092  
haidari58@gmail.com
3. دانشیار، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماریهای متابولیک، گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک روند التهابی و خود ایمن است که با تخریب غلاف میلین در سیستم عصبی مرکزی مشخص می شود. از دلایل احتمالی این بیماری می توان به کمبود ویتامین D و افزایش سطوح استرس اکسیداتیو و التهاب اشاره کرد. لذا این مقاله مروری به بررسی نقش ویتامین D بر روی سطوح استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز می پردازد.

**روش بررسی:** داده های این مطالعه مروری با استفاده از پایگاه های اطلاعاتی scholar، science direct و pubmed و سرچ کلید واژه های MS، ویتامین D، فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو از سال 1990 تا 2018 بصورت انتخابی جمع آوری شدند.

**یافته ها:** مطالعات مختلف نشان داده اند در بیماران دارای MS سطوح سرمی فاکتورهای پیش التهابی افزایش و ضدالتهابی کاهش می باید. بنابراین ویتامین D که به شکل فعال آن یعنی  $1,25(OH)_2D_3$  (کلسی تریول) تجویز می شود می تواند در تنظیم عملکرد ایمنی سلولی موثر باشد و استرس اکسیداتیو و تولید سیوکین های التهابی را کاهش و ضدالتهابی را افزایش دهد. همچنین این ویتامین می تواند روی متابولیسم انرژی اثر گذارد تا انجاییکه کمبود این ویتامین متابولیسم پایه را افزایش داده و انرژی کافی در اختیار نورون های وابسته به انرژی قرار نمی گیرد.

**نتیجه گیری:** یافته های این مطالعه نشان داد ویتامین D می تواند یک نقش دو طرفه در ایجاد تعادل بین سیتوکین های التهابی و ضدالتهابی داشته باشد و با دارا بودن نقش آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در بهبود بقاء بیماری MS موثر باشد.

**واژه های کلیدی:** MS، ویتامین D، فاکتورهای التهابی، استرس اکسیداتیو

وصول مقاله: 96/8/21 اصلاحیه نهایی: 97/2/25 پذیرش: 97/3/28

که توسط اشعه ماوراء بنفش نور خورشید در زیر پوست تولید می شود. از طریق منبع خارجی، که شامل خوردن غذاهای حاوی این ویتامین می باشد (8). ویتامین D در منابع غذایی از قبیل روغن ماهی (سالمون و ساردین)، زرده تخم مرغ، شیر غنی شده وجود دارد. ولی این منابع تا حدود 30٪ این ویتامین را تامین می کنند (9). سطح سرمی 25(OH)D به عنوان یک معیار معتبر جهت سنجش وضعیت این ویتامین مورد استفاده قرار می گیرد (10). کمبود ویتامین D در زمانی اتفاق می افتد که افراد دریافت غذایی مناسب نداشته و یا در معرض اشعه ماوراء بنفش B (UVB، 290-320 نانومتر) قرار نگیرند (11). بنابراین میزان این کمبود تحت تاثیر فاکتورهایی مانند سن، جنس، منطقه جغرافیایی و نوع تغذیه قرار می گیرد (12). سطوح کاهش یافته ویتامین D با سرطان سینه و کولون، آسم، بیماری های قلبی عروقی، پره اکلامپسی، مولتیپل اسکلروزیس، بیماری های التهابی روده، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید و دیگر موارد مرتبط است. مدل های سلولی و حیوانی به شدت نقش ویتامین D را در عملکرد ایمنی و متابولیسم انرژی مورد بحث قرار می دهند. گیرنده ویتامین D که اکثریت اثرات وابسته به ویتامین D را اعمال می کند، در بیشتر سلول های سیستم ایمنی، از جمله لنفوسیت های فعال، سلول های دندریت و ماکروفاژ یافت می شود (13). متابولیت فعال این ویتامین، 1,25(OH)2D، به عنوان یک تنظیم کننده عملکرد ایمنی شناخته شده است به گونه ای که یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داد که این متابولیت فعال به شدت با سیتوکین ضد التهابی در سلول های تک هسته ای خون محیطی ارتباط دارد (14). 1,25(OH)2D همچنین باعث افزایش اثرات ضد میکروبی ماکروفاژها شده و توانایی های شیمیایی و فاگوسیتیک سلول های ایمنی بدن را افزایش می دهد (15). عدم تعادل بین سیتوکین های التهابی و ضد التهابی می تواند در افزایش استرس اکسیداتیو و در

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) یک اختلال التهابی مزمن پیشرونده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که با آسیب های خودایمنی به قشر سفید و خاکستری مغز، طناب نخاعی و عصب بینایی مشخص می گردد (2 و 1). این بیماری از دلایل عمده ناتوانی های نورونی مزمن در جوانان است که حدود 2.5 میلیون نفر را در برمی گیرد و زنان را بیش از 2 برابر نسبت به مردان تحت تاثیر قرار می دهد (3). و در واقع بالاترین شیوع این بیماری در سنین بین 20 تا 30 سال اتفاق می افتد (4). 85-80 درصد بیماران MS دارای یک نوع خاصی از بیماری هستند که با بهبود و برگشت دوباره علائم نورونی مشخص می شود (5). بیماری MS می تواند اثرات زیادی روی کیفیت زندگی داشته باشد. التهاب موضعی ایجاد شده در این بیماری می تواند باعث اختلال سیگنال ها در سیستم عصبی مرکزی شده و رنج وسیعی از مشکلات حسی، حرکتی و اختلالات بینایی را به وجود آورد. افسردگی و خستگی از دیگر نشانه های MS هستند که علاوه بر التهاب موضعی فاکتورهای دیگری هم در ایجاد آن ها نقش دارند. بیش از 90٪ افرادی که از MS رنج می برند خستگی را به طور رایجی گزارش کرده اند (6). گفته شده است که بیماری MS از تعامل پیچیده بین ژن های چند گانه و فاکتور های محیطی که منجر التهاب سیستم عصبی مرکزی، از بین رفتن غلاف میلین و آسیب به آکسون ها می شوند، وجود می آید. بر طبق اطلاعات کمبود ویتامین D، عفونت به ویروس Epstein-Barr (Human herpes virus 4) (یکی از 8 نوع ویروس هرپس است که روی سیستم ایمنی تاثیر دارد). و سیگار از مهم ترین ریسک فاکتور های محیطی در ایجاد MS هستند (7).

ویتامین D یک هورمون استروئیدی محلول در چربی است که می تواند از طریق 2 راه تولید شود. از طریق منبع داخلی،

ویتامین D می تواند از طریق آن ها سطوح استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی را در بیماران مبتلا به MS کنترل نماید.

### مکانیسم ها

التهاب و اختلال عملکرد میتو کندری در MS :

مطالعات مختلف نشان داده اند که یک ارتباط نزدیک بین التهاب نورون ها با تغییرات میتو کندری در بیماری MS وجود دارد. ضایعات اولیه MS بوسیله تجمع تعداد زیادی از میکروگلیاهای فعال شده و لوکوسیت های منتقل شده خون مانند ماکروفاژها، سلول های T و B مشخص می شود که در آسیب های بافتی از جمله از بین رفتن غلاف میلین، از دست دادن الیگودندروسیت ها و تخریب نورون ها شرکت می کنند. به همین ترتیب، در مراحل پیشرفته آسیب عصبی نیز MS همواره با التهاب همراه است، هرچند که میزان و ترکیب سلول های نفوذی التهابی در مقایسه با مراحل اولیه بیماری متفاوت است (23). از آنجاییکه سیکل کربس درون میتو کندری شامل یک سری مجموعه های آنزیمی است که وظیفه تولید انرژی را برعهده دارند. عنوان شده است که فعالیت آنزیم های این سیکل می تواند تحت تاثیر التهاب سیستم عصبی مرکزی قرار گیرد که فاکتورهای التهابی در ایجاد آن نقش دارند. تا جاییکه فاکتورهای التهابی  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  منجر به کاهش همزمان فعالیت آنزیم PDH (Pyruvate Dehydrogenase) (مسئول دکربوکسیله کردن پیرووات به استیل کوآ در جهت تولید انرژی در چرخه کربس) در کاردیومیوسیت ها و فعالیت های کمپلکس I و II درون میتو کندری می شوند. علاوه بر این، اکسیداسیون گلوکز داخل چرخه کربس به طور قابل توجهی توسط سیتوکین های التهابی در کشت فیروبلاست های پوستی انسان کاهش می یابد. و همچنین گفته شده است که ROS (Reactive Oxygen Species) تغییرات پس از ترجمه را تقویت کرده و فعالیت آنزیم های سیکل کربس را کاهش می دهد (23). همچنین عنوان شده

نتیجه ایجاد MS و افسردگی ناشی از آن نقش داشته باشد به گونه ای که این افزایش سطوح استرس اکسیداتیو می تواند باعث کاهش سطوح سروتونین (کاهش سروتونین می تواند افسردگی را افزایش دهد) نیز شود. بنابراین ویتامین D می تواند باعث کاهش سطوح سیتوکین های پیش التهابی و افزایش سیتوکین های ضدالتهابی شود (16). در مطالعات حیوانی مشخص شده است که ویتامین D می تواند سطح فاکتورهای پیش التهابی همچون  $IL-2$ ,  $IL-6$ ,  $IFN-\gamma$  و  $TNF-\alpha$  را کاهش دهد (17). کاهش سطوح ویتامین D ممکن است با تحریک تولید آنتی بادی ها سبب آغاز فرآیندهای التهابی شود (18). این امر تا آنجا اهمیت پیدا می کند که گفته می شود مواجهه شدن نوزاد درون رحم با سطوح ناکافی ویتامین D می تواند ریسک MS را در بزرگسالی افزایش دهد (19). اخیراً یک مطالعه کوهورت در فنلاند نشان داد که کمبود ویتامین D مادری (سطوح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D کمتر از 30 نانومول/لیتر) در اوایل بارداری با افزایش 90 درصدی خطر MS در پسران همراه بود (20). علاوه بر MS مطالعات نقش آنتی اکسیدانی ویتامین D را در بیماری هایی مانند دیابت نیز نشان داده اند به گونه ای که فرم فعال این ویتامین بیان سیتوکین های پیش التهابی مانند  $IL-6$ ,  $IL-1$  و  $TNF-\alpha$  را که باعث مقاومت به انسولین می شوند کاهش می دهد (21). بنابراین در سال های اخیر شواهد زیادی وجود دارند که نشان می دهند ممکن است ویتامین D در پاتوژنز بیماری MS، دوره و فعالیت بیماری نقش داشته باشد (22). از آنجایی که تا بحال مقاله مروری به این شکل انجام نشده است که ارتباط بین ویتامین D، بیماری MS و سایر فاکتورها از جمله آلودگی ها، هورمون های جنسی، اختلالات میتو کندری و غیره را به صورت یکجا سنجیده باشد. لذا این مقاله مروری به بررسی عوامل و فاکتورهای موثر بر بیماری MS به صورت متمرکز پرداخته است و مکانیسم های سلولی و مولکولی را بررسی می کند که

از رسپتورهای شناسایی کننده پاتوژن ها در بدن) ارتباط دارد که همه این موارد باعث القای بیشتر التهاب می شوند (27). یکی دیگر از مکانیسم های احتمالی که ویتامین D با فرآیندهای التهابی مقابله می کند ممکن است این باشد که تولید فاکتور هسته ای کاپا-بتا ( Nuclear Factor Kappa-β ) را سرکوب می کند و در نتیجه باعث جلوگیری از تولید داخلی CRP ( C-reactive protein ) می شود (21).

### نقش ویتامین D بر روی استرس اکسیداتیو القاکننده بیماری MS:

استرس اکسیداتیو یک فرایند سیستمیک است و میتواند منعکس کننده تغییراتی باشد که در مغز اتفاق می افتد (28). رادیکال های آزاد تولید شده در این فرآیند می توانند نفوذپذیری سد خونی-مغزی را تغییر دهند و باعث ورود سلول های ایمنی به درون سیستم عصبی مرکزی شوند. در فاز اولیه تشکیل ضایعات MS، ROS تولید شده تخریب سد خونی-مغزی و ورود مونوسیت ها را به درون سیستم عصبی مرکزی تحریک می کند. بعد از عبور سلول های التهابی از سد خونی مغزی، سلول های T فعال شده با ماکروفاژها و میکروگلیا در درون سیستم عصبی مرکزی واکنش می دهند و باعث تولید سیتوکین های پیش التهابی می شوند که بیماری MS را بدتر می کنند. میکروگلیای فعال و ماکروفاژها در بسیاری از مراحل متوالی MS دخیل هستند و مواد غیر ایمونولوژیک آسیب زا، از جمله ROS و RNS (Reactive nitrogen species) را تولید می کنند. این دو گونه فعال باعث تخریب غلاف میلین و آسیب به آکسون ها در بیماری MS می شوند (29). ویتامین D به عنوان سرکوب کننده استرس اکسیداتیو شناخته شده است (30). مطالعات نشان داده اند که ویتامین D می تواند بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب را در بیماران MS کاهش دهد (31).

است که در بیماران MS میتوکندری نقش اساسی در تولید ATP برای نورون های وابسته به انرژی ایفا می کند اما به علت اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش آنزیم ATPase انرژی کافی در اختیار نورون ها قرار نمی گیرد. از طرفی در این بیماران تعادل بین تولید و مصرف انرژی بهم خورده و نیاز نورون ها برای زنده ماندن تامین نمی شود. که این اختلال متابولیسم انرژی و بدعملکردی میتوکندری با افزایش تولید ترکیبات حاصل از کاتابولیسم ATP از قبیل هیپوگزانتین، گزانتین، یوریدین، اسیداوریک و کراتینین مشخص می شود. همچنین افزایش تجمع لاکتات که حاصل متابولیسم بی هوازی ATP می باشد در این بیماران دیده می شود (24).

### ویتامین D و التهاب:

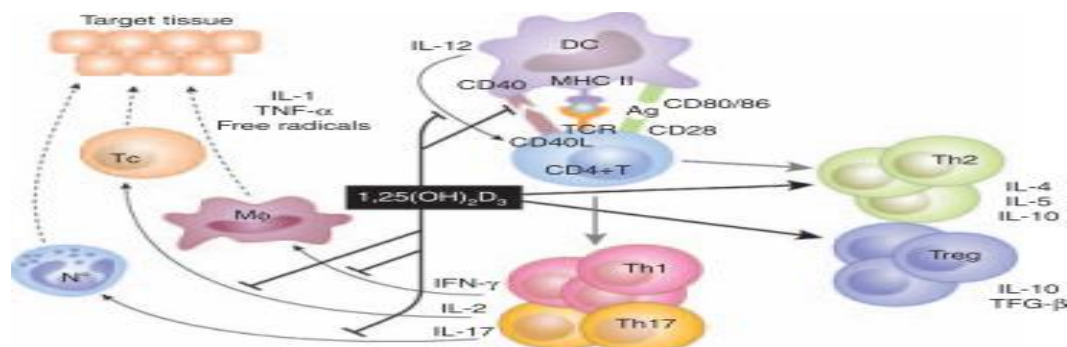
ویتامین D به عنوان یک استروئید تنظیم کننده مولکول ایمنی مطرح شده است که می تواند تولید سیتوکین پیش التهابی را کاهش و تولید سیتوکین های ضدالتهابی را افزایش دهد (25). و همچنین این فرضیه مطرح شده است که ویتامین D می تواند از بیماری MS جلوگیری کند (26). شواهد علمی مختلف از نقش قوی و موثر ویتامین D در ارتقاء سطح سیتوکین های ضدالتهابی حمایت می کنند. این مطالعات در سطح آزمایشگاهی و حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده شده که این ویتامین تولید سیتوکین های ضد التهابی مانند TGFβ-1 ( Transforming Growth Factor β-1 ) (در فعالیت های مختلف از قبیل ترجمه، تکثیر، فعالیت سلول های ایمنی شرکت می کند)، IL-4 (Interleukin-4) را افزایش می دهد و تولید انواع پیش التهابی مانند IL-6، TNF-α ( Tumor Necrosis Factor ) و IFN-γ ( Interferon-Gamma ) را کاهش می دهد. همچنین مشخص شده است که ویتامین D برای عملکرد نرمال ماکروفاژها موثر است و سطوح ناکافی آن با کموتاکسی ( Chemotaxis ) و فاگوسیتوز آسیب دیده و افزایش سطوح گیرنده های toll-like مونوسیت (یکی

## ویتامین D و نقش آن در تنظیم عملکرد ایمنی در بیماری MS:

بیماری MS با واسطه سلول های T ایجاد می شود که با تولید ماکروفاژهای تخریب کننده میلین مشتق شده از آتوانتی ژن ویژه خود میلین ارتباط دارند(32). همچنین مشخص شده است که سلول های ایمنی دیگر از قبیل Th1(helper T)، Th17 و سلول های B نیز می توانند در فرآیندهای التهابی مرتبط با این بیماری نقش داشته باشند. شواهد مختلف نشان می دهند که سلول های B نقش مهمی را در پاتوژنز MS ایفا می کنند. با این وجود تولید خودبخودی آنتی بادی های مختلف در برابر اجزای گوناگون CNS مانند نورون ها و گلیا و حتی سلول های ایمنی از پیچیدگی این بیماری حکایت می کنند(33). با این وجود  $TNF-\alpha$  و  $TNF-\beta$  برجسته ترین نقش را در پاتولوژی بیماری MS بر عهده دارند(34).

اینترلوکین 2 یک فاکتور رشد مرتبط با سلول های Th1 است که نقش در عملکرد های نورواندوکرین و تنظیم کنندگی عصبی دارد. و همچنین یک نقش مهم در تنظیم ایمنی CNS به عهده دارد(35). اینترلوکین 2 در سد های خونی نفوذ می کند و تعامل بین بافت های محیطی و سیستم عصبی مرکزی را تنظیم می کند. یک تغییر عملکردی و پاتولوژیکی در مغز به اختلال تنظیم اینترلوکین 2 مرتبط است. اینترلوکین 2 یک نقش ایمنوپاتولوژیکی در MS دارد و در سرم بیماران MS افزایش یافته است (36). مشخص شده است که  $1,25(OH)2D3$  mRNA، اینترلوکین 2، اینترفرون گاما و عامل محرک کلونی گرانولوسیت ماکروفاژ را کاهش می دهد. که این موضوع اثر ممانعت کنندگی مستقیم ویتامین D روی بیان ژن

اینترلوکین 2 را پیشنهاد می کند که با گیرنده ویتامین D مرتبط است(37). اینترلوکین 4 نیز یک فاکتور رشد و حیاتی مرتبط با لنفوسیت ها می باشد که سیستم ایمنی، تکثیر، تمایز و مرگ برنامه ریزی شده سلول های دندریتیک و عصبی را تنظیم می کند، تمایز Th2 را افزایش می دهد و از تمایز Th1 جلوگیری می کند(38). افزایش رونویسی اینترلوکین 4 بعد از تزریق  $1,25(OH)2D3$  به موش ها نشان داده شده است(39). نقش IL-4 در جلوگیری از بیماری های خودایمنی تا حدودی شناخته شده است. IL-4 احتمالاً نقش تنظیمی دارد و باعث بهبود التهاب غلاف میلین در مغز می شود. به طور کلی فعالیت پیش التهابی زیاد سلول های Th1 ( $IFN-\gamma$ ),  $TNF-\alpha$ , IL-2، منجر به التهاب و مکانیسم های آسیب زا مختلف بیماری های خودایمنی می شود(36). بعضی محققان گزارش کرده اند که در فرایند های التهابی در MS،  $1,25(OH)2D3$  با گیرنده های مختلف ویتامین D باند می شود و از سیتوکین های Th1 مانند  $TNF-\alpha$  جلوگیری می کنند و سیتوکین های Th2 مانند IL-4 را ارتقا می دهند(40). و همچنین مشخص شده است که  $1,25(OH)2D3$  شمار کلی لنفوسیت ها را کاهش و شمار رونویسی IL-4 را افزایش می دهد(40). ویتامین D به صورت مستقیم روی گیرنده ویتامین D موجود در سطح لنفوسیت T با مارکر سطحی  $CD4+$  اثر می گذارد تا از التهاب خود ایمنیون غلاف میلین مغزی جلوگیری کند، ترشح سیتوکین ها را تنظیم کند و از تولید اضافی سیتوکین ها جلوگیری کند. درحالیکه لنفوسیت T با مارکر سطحی  $CD8+$  گیرنده ویتامین D را برای این عمل در اختیار ندارد(41).



شکل 1. ویتامین D و نقش آن در تنظیم عملکرد ایمنی (68)

TNF $\alpha$  و IL-1 $\beta$ ) را مهار می کنند و سیتوکین های ضد التهابی مانند (TGF $\beta$  و IL-10) را افزایش می دهند(46). همچنین شواهد مختلف نشان می دهند که تعامل بین ویتامین D3 و استروئید های جنسی وجود دارد. تغییرات فصلی تستوسترون و سطوح (Luteinizing Hormone) در مردان جوان سالم و با یک اوج در تابستان گزارش شده است(47). درمان با 1,25(OH)2D3 بیان رسپتور آندروژن را برای تستسترون در سلول های سرطانی پروستات القا می کند(48). همچنین مکمل ویتامین D3 به همراه رژیم غذایی باعث افزایش سطح استرادیول در موش های ماده (بدون تخمدان) شد(49).

### اثر ویتامین D بر روی عوامل عفونی ایجاد کننده MS:

در میان بسیاری از عوامل خطر محیطی موثر در ایجاد MS، عفونت احتمالاً نقش مهمی در ایجاد حساسیت یا مقاومت در برابر MS دارد(50). ویروس Epstein-Barr میتواند یکی از دلایل عفونی ایجاد کننده بیماری MS باشد. که در کنار سطح سرمی پایین ویتامین D هر دو می توانند به عنوان فاکتورهای ایجاد کننده این بیماری به شمار آیند. یک ارتباط احتمالی بین سطوح پایین ویتامین D و افزایش سطوح سرمی آنتی بادی علیه آنتی ژن 1 هسته ای این ویروس (EBV Nuclear Antigen 1) دیده شده است. ویتامین D از بلوغ و تکثیر سلول های B فعال جلوگیری می کند و تولید آنتی بادی را در شرایط

### اثر ویتامین D بر تغییرات هورمونهایی جنسی تاثیر گذار بر MS:

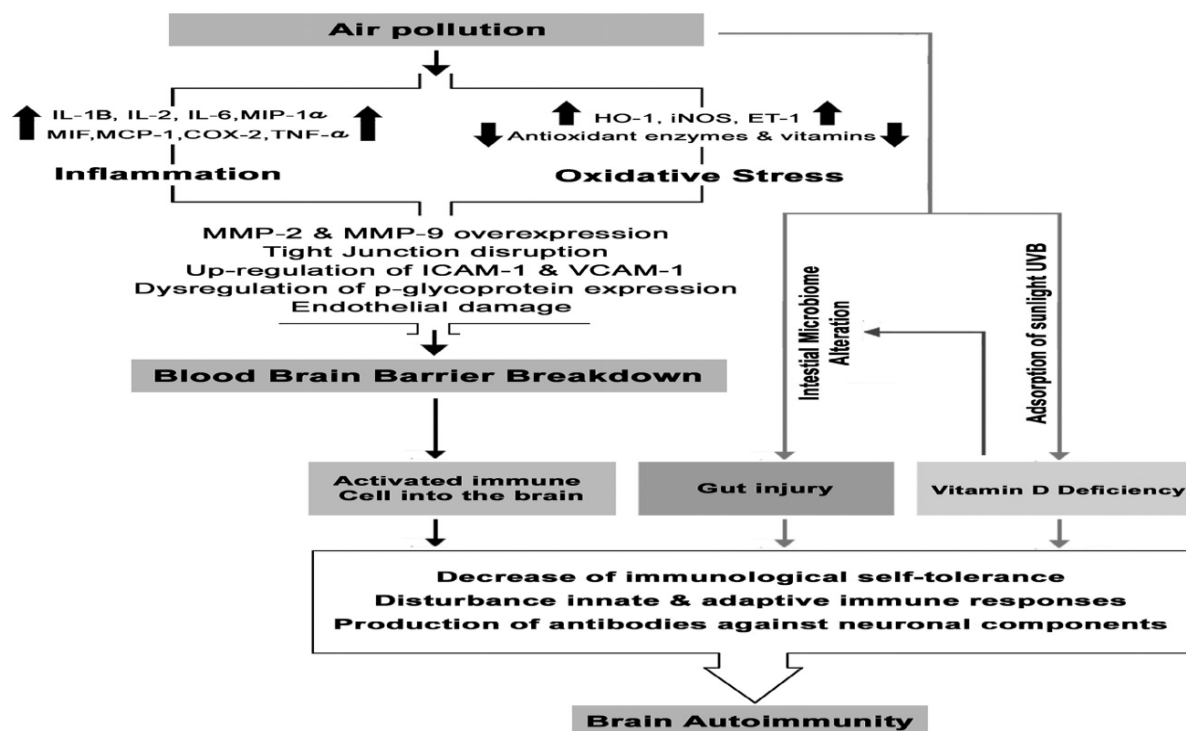
ویتامین D می تواند روی هورمون های جنسی زنانه و مردانه اثر گذارد(42). مطالعات بیان کرده اند که MS زنان را 2 تا 3 برابر بیشتر از مردان تحت تاثیر قرار می دهد و این تفاوت جنسی نقش هورمون های جنسی را در مکانسیم های ایجاد کننده این بیماری مطرح نموده است(42). شواهد متعددی وجود دارد که نشان می دهد استروئید های جنسی با بیماری MS مرتبط هستند. تستوسترون اثر محافظتی بر فعالیت بیماری MS دارد. خطر ابتلا به MS در مردان نسبت به زنان کمتر است. گزارش شده است که بیماران مرد و زن مبتلا به MS دارای سطوح پایین تر تستوسترون سرم در مقایسه با افراد سالم هستند(43). استروئیدهای جنسی اثرات قابل ملاحظه ای بر پاسخ ایمنی ذاتی دارند. استروژن روی پاسخ های ایمنی بدن تاثیر می گذارد اما می تواند اثر التهابی یا ضد التهابی داشته باشد که این امر وابسته به غلظت مورد استفاده و ماهیت پاسخ ایمنی است که ایجاد می شود(44). دوز پایین 17بتا استریول تولید سیتوکین های التهابی مانند IL-1 $\beta$ ، IL-6، IL-12 و سیتوکین های مشتق شده از سلول های Th1 را افزایش می دهد(45). در دوزهای بالاتر استروژن، پروژسترون و تستوسترون، تولید سیتوکین ها از طریق سلول های میلوئیدی (مونوسیت ها، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک (DCs) را تنظیم می کنند و به طور کلی تولید سیتوکین های التهابی )

وجود دارد. آن ها نتیجه گرفتند کیفیت پایین هوا می تواند حساسیت به عفونت که بوسیله PM10 (ذره 10) در بیماران مبتلا به MS ایجاد می شود را افزایش دهد (55) و (54). از طرفی آلودگی هوا می تواند تولید ویتامین D که خود یک عامل کاهشدهنده استرس اکسیداتیو و التهاب در بیماران MS می باشد را کاهش دهد. در واقع بیش از 90٪ ویتامین D در بدن انسان از طریق نور خورشید تولید می شود و آلودگی هوا با ممانعت از تولید ویتامین D از طریق کاهش اشعه ماوراء بنفش یک نقش مرکزی در تغییر پاسخ های ایمنی در بیماران MS ایفا می کند (56). بنابراین می توان نتیجه گرفت که ویتامین D می تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب ایجاد شده توسط آلودگی هوا در بیماران MS یک نقش برجسته را در تنظیم ایمنی سلولی و جلوگیری از پیشرفت این بیماری ایفا کند.

آزمایشگاهی محدود می کند اما مکمل خوراکی D3 در مطالعات کارآزمایی بالینی اثر متناقضی را روی این پارامترها اعمال می کند (51).

### ویتامین D و نقش آن روی MS القاء شده توسط آلودگی هوا:

مطالعات نشان داده اند که آلاینده های هوا موجب القا استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی می شوند، میکروگلیاها را فعال و آنتی بادی عصبی را تحریک می کنند (52). بنابراین قرار گرفتن در معرض آلاینده های هوا شامل ذرات، فلزات سنگین و آلوده کننده های بیولوژیک هوا مانند لیپوپلی ساکاریدها می تواند پاسخ التهابی و ایمنی را تحریک کند (53). Oikonen و همکارانش در یک مطالعه گذشته نگر در فنلاند نشان دادند که یک ارتباط قوی بین عود بیماری MS و سطوح آلودگی هوا (PM10 (Matter Particulate) و NO+ SO2 و NO2+) (53).



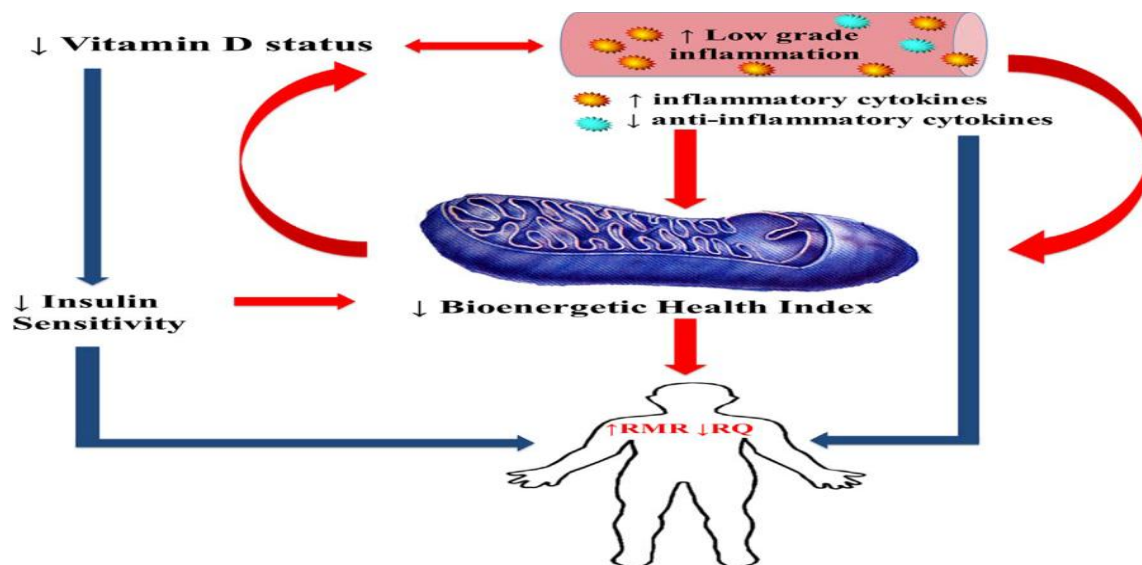
شکل 2. میانگنش بین فاکتور های التهابی و استرس اکسیداتیو القا شده توسط آلودگی هوا و عملکرد سیستم ایمنی بدن (56).



## بحث

MS یک اختلال اتوایمیون است که بر CNS تاثیر می گذارد (57). نشانه MS ظهور فاکتورهای پیش التهابی مرتبط با سلول های T است که با دمیلینه کردن اکسون باعث ایجاد ضایعات CNS و مرگ سلولی می شوند (58). مشخص شده است که افراد ساکن در مناطق با عرض جغرافیایی بالاتر به میزان بیشتری از بیماری MS رنج می برند. که این موضوع ممکن است اثر حمایتی ویتامین D را نشان دهد که در اثر تابش نور خورشید در زیر پوست تولید می شود. علاوه بر این بیماران مبتلا به MS دارای کمبود ویتامین D هستند و یک ارتباط معکوس بین غلظت 25(OH)D و خطر MS و فعالیت بیماری وجود دارد (59). در واقع نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو و استرس نیتروژاتیو نقش عمده ای را در پیشرفت MS برعهده دارند که ممکن است این نقش را از طریق تخریب غشای میلین و الیگودندروگلیاها انجام دهند (60). ویتامین D که یک هورمون استروئیدی با ویژگی های تنظیم کننده ایمنی است تولید سیتوکین های پیش التهابی را کاهش و تولید سیتوکین های ضد التهابی را افزایش می دهد. پس می توان گفت که با کاهش سطح استرس و التهاب نقش برجسته در جلوگیری از پیشرفت MS برعهده دارد. همچنین این ویتامین از بیان سطحی کمپلکس MHC (Major Histocompatibility Complex) کلاس II (در سلول های دندریتیک، فاگوسیت های تک هسته ای و..

وجود دارند و راه اندازی پاسخ های ایمنی مهم هستند) و مولکولهای با سیگنال مشترک در سلول های ارائه کننده آنتی ژن ممانعت می دهد، فعالیت سلول های Th1 و Th17 را کاهش می دهد و تنظیمات مرتبط با سلول های T را افزایش می دهد (61). همچنین میلین سازی از طریق 2D3 (OH) 1.25، با ارتقاء سلول های پیش ساز الیگودندروستیک به سلول های الیگودندروسیت بالغ، و ارتقاء تکثیر و تمایز سلول های بنیادی عصبی به فنوتیپ نرون / الیگودندروستیک انجام می شود. به طور کلی ویتامین D3 التهاب را در CNS مهار می کند و تمایز و بلوغ سلول های عصبی و گلیال را تقویت می کند. گیرنده ویتامین D در تمام ارگان های متابولیسم انرژی شامل پانکراس، چربی، کبد و ماهیچه اسکلت شناخته شده است. کمبود 25 هیدروکسی ویتامین D و عدم وجود این ویتامین در موشهایی که گیرنده ویتامین D در آن ها تخریب شده بود سبب افزایش مصرف انرژی شد. سطح غلظت 25 هیدروکسی ویتامین D بسیار مهم است، زیرا غلظت متابولیت های فعال بافت محلی را تحت تاثیر قرار می دهد. بدین ترتیب ناکافی بودن 25 هیدروکسی ویتامین D ممکن است به طور غیر مستقیم از طریق ارتقاء فعال سازی سیستم ایمنی بدن انرژی کل بدن را تحت تاثیر قرار دهد که این موضوع می تواند به طور معمول میزان متابولیسم استراحت را 30-50٪ افزایش دهد (13).



شکل 3. اثر ویتامین D روی متابولیسم انرژی (13).

می تواند پاسخ های التهابی و ایمنی را تحریک کند (53). در واقع نشان داده شده است که آلاینده های هوایی تولید رادیکال های آزاد و ROS را افزایش می دهند و از طرفی بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز 1، گلوکوتایون پراکسیداز 3 و پراکسی اوردوکسین 3 را کاهش می دهند. بنابراین این عدم تعادل بین فاکتورهای اکسیدانی و آنتی اکسیدانی ریسک بیماری MS را افزایش می دهد (56). از طرف دیگر افزایش تولید ROS در بیماران MS باعث فعال شدن سلول های اندوتلیال مغزی، ایجاد شکاف در اتصالات محکم سلول های مغزی، تولید بیش از حد از رادیکال های آزاد، اختلال عملکرد میتوکندری، مرگ سلول لیگوندروسیت، آسیب نوروها و نهایتاً دمیینه شدن اکسون ها می شود (65). از آنجاییکه بیش از 90 درصد از ویتامین D مورد نیاز بدن انسان از طریق نور خورشید ارائه می شود (66). جذب و پراکندگی تابش UVB خورشیدی توسط آلودگی هوا باعث کاهش اثربخشی تابش آفتاب در تولید ویتامین D می شود (67). بنابراین، افزایش میزان آلودگی هوا نقش مهمی در توسعه کمبود ویتامین D دارد. در مجموع می توان گفت که آلاینده های هوایی با کاهش سطح ویتامین D و افزایش

علاوه بر بیماری های خودایمنی، هورمون های جنسی نیز نقش مهمی در تکامل MS دارند و به ناهمگونی بیماری کمک می کنند. عبارت دیگر، MS دارای یک پیشروی جنسیتی زنانه است و مطالعات اپیدمیولوژیک در حال حاضر نشان می دهند که شیوع آن با نسبت 2 تا 3 زن به 1 مرد در حال افزایش است (62 و 63). اگرچه این نسبت متفاوت بسته به منطقه جهان متفاوت است. همچنین مشخص شده است که حاملگی یک اثر حفاظتی در برابر بیماری دارد، زیرا افزایش استروژن و پروژسترون در سه ماهه سوم بارداری، پاسخ ایمنی را تنظیم می کند و فعالیت بیماری را کاهش می دهد. از سوی دیگر، بیماران مرد مبتلا به MS پیش آگهی بدتری دارند، زیرا آنها وضعیت ناتوانی خود را سریعتر از زنان نشان می دهند. علاوه بر این، مطالعات متعددی وجود دارد که نشان می دهد هورمون های جنسی باعث تنظیم پاسخ های ایمنی می شوند و اثرات محافظت کننده نورونی دارند. بنابراین درمان با این هورمون ها می تواند وضعیت بالینی MS را بهبود بخشد (64).

اخیراً مطالعات مختلف عنوان کرده اند که قرار گرفتن در معرض آلاینده های هوا مانند PM ها، فلزات سنگین و آلاینده های بیولوژیکی هوا مانند لیپوپلی ساکارید (LPS)

بیماری MS شد. و شاید بتوان در آینده با کار کردن روی این فرضیه گامی موثر در جهت بهبود بیماری برداشت.

میزان استرس اکسیداتیو ریسک بیماری MS را افزایش می دهند.

### تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی جنبدی شاپور اهواز تشکر و قدردانی می گردد.

### نتیجه گیری

با توجه به یافته های مطالعه حاضر می توان گفت، از آنجایی که بروز پاسخ های التهابی از طریق ترشح سایتوکاین هایی همچون IL-6 و TNF- $\alpha$  باعث کاهش ویتامین D و اختلال در عملکرد میتوکنندری می گردد، می توان این فرضیه را مطرح نمود که با هدف قرار دادن این سایتوکاین ها توسط آنتی بادی های منوکلونال باعث احیای عملکرد میتوکنندری و سطح ویتامین D و جلوگیری از پیشرفت

### References

1. Kallaur AP, Reiche EMV, Oliveira SR, Pereira WLdCJ, Alfieri DF, Flauzino T, et al. Genetic, immune-inflammatory, and oxidative stress biomarkers as predictors for disability and disease progression in multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 44-31.
2. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, et al. Variation in interleukin 7 receptor  $\alpha$  chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1108-13.
3. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder?. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247-69.
4. Esmael A, El-Sherif M, Elazzouny AA. Effects of vitamin D deficiency on the relapse, severity, and disability of multiple sclerosis. *Egypt J Neurolo Psychiatry Neurosurg* 2016; 53: 174-8.
5. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis [md ash] a quiet revolution. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 134-42.
6. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep* 2010; 33: 1061-7.
7. O'Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 11718-52.
8. Majid MS, Ahmad HS, Bizhan H, Mohammad Hosein HZ, Mohammad A. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20–50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutr Neurosci* 2018 ; 21: 511-9.
9. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317-22.
10. Amri Maleh P, Firoozjaee A, Hidari B, Malaki S, Bijani A, Heidarnia F. The Relationship between Serum Vitamin D Level and the Outcome of Patients Hospitalized in the Medical Intensive Care Unit. *J Babol Univ Med Sci* 2017; 19: 13-7. [In Persian]
11. Haidari F, Zakerkish M, Karandish M, Saki A, Pooraziz S. Association between serum Vitamin D level and glycemic and inflammatory markers in non-obese patients with type 2 diabetes. *Iran J Med Sci* 2016; 41: 367-73.

12. Babaei M, Esmaeili Jadidi M, Heidari B, Gholinia H. The Relationship between Vitamin D Deficiency and Nonspecific Shin Pain in the Elderly; A Case-control Study. *J Babol Univ Med Sci* 2017; 19: 20-15. [In Persian]
13. Calton EK, Keane KN, Soares MJ, Rowlands J, Newsholme P. Prevailing vitamin D status influences mitochondrial and glycolytic bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells obtained from adults. *Redox Biol* 2016; 10: 243-50.
14. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One* 2015; 10: e0141770.
15. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502-21.
16. Rolf L, Muris A-H, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D 3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. *J Neurol Sci* 2017; 378: 30-5.
17. Matinhomae H, Zobeiri M, Azarbayjani M, Azizbeigi K. The effect of vitamin D supplementation during resistance training on the markers of systemic inflammation in untrained males. *SJKU* 2017; 21: 89-98. [In Persian]
18. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Illuminating vitamin D effects on B cells—the multiple sclerosis perspective. *Immunology* 2016; 147: 284-75.
19. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis A population-based case-control study. *Neurology* 2017; 88: 44-51.
20. Munger KL, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel H-M, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol* 2016; 73: 515-9.
21. Haidari F, Jalali M-T, Shahbazian N, Haghighizadeh M-H, Azadegan E. Comparison of serum levels of vitamin D and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control. *J Fam Rreprod Health* 2016; 10: 1-8.
22. Hartl C, Obermeier V, Gerdes LA, Brügel M, von Kries R, Kümpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2017; 375: 160-4.
23. van Horssen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: a vicious circle in neurodegenerative disorders?. *Neurosci Lett* 2017; pii: S0304-3940: 30542-6.
24. Ghareghani M, Dokoohaki S, Ghanbari A, Farhadi N, Zibara K, Khodadoust S, et al. Melatonin exacerbates acute experimental autoimmune encephalomyelitis by enhancing the serum levels of lactate: A potential biomarker of multiple sclerosis progression. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017; 44: 52-61.
25. Peelen E, Knippenberg S, Muris A-H, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JWC, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 733-43.
26. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 602-12.
27. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res* 2016; 9: 51-7.
28. Koch M, Mostert J, Arutjunyan A, Stepanov M, Teelken A, Heersema D, et al. Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Nneuro* 2007; 14: 529-33.

29. Ferreira KPZ, Oliveira SR, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR, Lozovoy MAB, de Almeida ERD, et al. Disease progression and oxidative stress are associated with higher serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2017; 373: 236-41.
30. Zhu C-g, Liu Y-x, Wang H, Wang B-p, Qu H-q, Wang B-l, et al. Active form of vitamin D ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by alleviating oxidative stress in a high-fat diet rat model. *Endocr J* 2017; EJ16-0542.
31. Gianforcaro A, Hamadeh MJ. Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurosci Therapeutics* 2014; 20: 101-11.
32. Witherick J, Wilkins A, Scolding N, Kemp K. Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. *Autoimmune Dis.* 2010; 2011: 1-11.
33. Fraussen J, Claes N, de Bock L, Somers V. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1126-37.
34. Kamali-Sarvestani E, Nikseresht A, Aflaki E, Sarvari J, Gharesi-Fard B. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and IL-4 gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 161-6.
35. Hanisch U-K, Quirion R. Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res Rev* 1995; 21: 246-84.
36. Naghavi Gargari B, Behmanesh M, Sahraian MA. Effect of vitamin D treatment on interleukin-2 and interleukin-4 genes expression in multiple sclerosis. *Physiol Pharmacol* 2015;19: 14-21.
37. Alroy I, Towers TL, Freedman LP. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5789-99.
38. Wurtz O, Bajénoff M, Guerder S. IL-4-mediated inhibition of IFN- $\gamma$  production by CD4+ T cells proceeds by several developmentally regulated mechanisms. *Int Immunol* 2004; 16: 501-8.
39. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- $\beta$ 1 and IL-4. *J Immunol* 1998; 160: 5314-9.
40. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 693-702.
41. Mayne CG, Spanier JA, Relland LM, Williams CB, Hayes CE. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 2011; 41: 822-32.
42. Rolf L, Damoiseaux J, Hupperts R, Huitinga I, Smolders J. Network of nuclear receptor ligands in multiple sclerosis: Common pathways and interactions of sex-steroids, corticosteroids and vitamin D 3-derived molecules. *Autoimmun Rev* 2016;15: 900-10.
43. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormones, brain damage and clinical course of Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 286: 35-9.
44. Ramien C, Taenzer A, Lupu A, Heckmann N, Engler JB, Patas K, et al. Sex effects on inflammatory and neurodegenerative processes in multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 6: 137-46.
45. Calippe B, Douin-Echinard V, Laffargue M, Laurell H, Rana-Poussine V, Pipy B, et al. Chronic estradiol administration in vivo promotes the proinflammatory response of macrophages to TLR4 activation: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Immunol* 2008; 180: 7980-8.

46. Khan D, Ahmed SA. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Front Immunol* 2015;6: 635.
47. Andersson A-M, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-month period: possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 932-7.
48. Wang W-LW, Chatterjee N, Chittur SV, Welsh J, Tenniswood MP. Effects of  $1\alpha, 25$  dihydroxyvitamin D3 and testosterone on miRNA and mRNA expression in LNCaP cells. *Mol Cancer* 2011; 10: 58.
49. Nashold FE, Spach KM, Spanier JA, Hayes CE. Estrogen controls vitamin D3-mediated resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis by controlling vitamin D3 metabolism and receptor expression. *J Immunol.* 2009;183(6):3672-81.
50. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, et al. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2014; 9: 4e95367.
51. Røsjø E, Lossius A, Abdelmagid N, Lindstrøm JC, Kampman MT, Jørgensen L, et al. Effect of high-dose vitamin D3 supplementation on antibody responses against Epstein-Barr virus in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2017; 23: 395-402.
52. Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, Van Donkelaar A, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet* 2017; 38: 718-26.
53. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid  $\beta$ -42 and  $\alpha$ -synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol* 2008; 36: 289-310.
54. Oikonen M, Laaksonen M, Laippala P, Oksaranta O, Lilius E-M, Lindgren S, et al. Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 95-9.
55. Oikonen MK, Erälinna J-P. Beta-interferon protects multiple sclerosis patients against enhanced susceptibility to infections caused by poor air quality. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 13-9.
56. Mousavi SE, Heydarpour P, Reis J, Amiri M, Sahraian MA. Multiple sclerosis and air pollution exposure: Mechanisms toward brain autoimmunity. *Med hypotheses* 2017; 100: 23-30.
57. Libbey JE, Lane TE, Fujinami RS. Axonal pathology and demyelination in viral models of multiple sclerosis. *Discov Med* 2014; 18: 79-89.
58. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: new insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annual Rev Med* 2012; 63: 389-40.
59. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bolognesi E, Costa AS, Clerici M. Vitamin D-binding protein gene polymorphisms are not associated with MS risk in an Italian cohort. *J Neuroimmunol* 2017; 305: 92-5.
60. Kallaur AP, Reiche EMV, Oliveira SR, Simão A, Pereira W, Alfieri DF, et al. Genetic, immune-inflammatory, and oxidative stress biomarkers as predictors for disability and disease progression in multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 2016; 1: 31-44.

61. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JWC, Damoiseaux J, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS one* 2009; 4: e6635.
62. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.
63. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol clin* 2016; 34: 919-39.
64. Guerrero-García JdJ, Godínez-Rubí M, Ortuño-Sahagún D. Multiple Sclerosis in Search for Biomarkers: Gender as a Variable in the Equation. *Adv Neuroimmune Biol* 2018; 7: 53-64.
65. Van Horssen J, Witte ME, Schreiber G, De Vries HE. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2011; 1812: 141-50.
66. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 207-14.
67. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* 2013; 5: 51-108.
68. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010; 78: 140-5.