

Role of Vitamin D in Autism

Feiyong Jia, Ling Shan, Junyan Feng, Bing Wang, Honghua Li, Lin Du*

Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation, First Hospital of Jilin University, Changchun
Email: 1015613@qq.com

Received: Oct. 7th, 2014; revised: Oct. 28th, 2014; accepted: Oct. 31st, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Autism is characterized by abnormal immunology, altered oxidative stress and even genetic abnormality in addition to behavioral problems. Vitamin D deficiency is ubiquity in children with autism. Vitamin D plays a role in regulating immune, up-regulating glutathione, and controlling genome in addition to traditional action on calcium and phosphate regulation. We recently reported that vitamin D supplementation could improve the behavioral manifestations in autistic child, which illustrated that vitamin D was involved in the pathogenesis of autism. Herein we summarize the research progress of the role of vitamin D in autism.

Keywords

Autism, Vitamin D, Immunologic Regulation, Oxidative Stress, Genomic Stability

维生素D在自闭症中作用的研究进展

贾飞勇, 单玲, 冯俊燕, 王冰, 李洪华, 杜琳*

吉林大学, 第一医院小儿神经康复科, 长春
Email: 1015613@qq.com

收稿日期: 2014年10月7日; 修回日期: 2014年10月28日; 录用日期: 2014年10月31日

摘要

自闭症临床表现为行为障碍, 存在着免疫异常、氧化应激改变甚至基因异常。自闭症患儿普遍存在着维
*通讯作者。

生素D缺乏。维生素D除了传统的钙磷代谢调节作用外，尚具有免疫调节、增加谷胱甘肽的合成及基因稳定等功能。我们最新的研究表明维生素D能够改善自闭症患儿的行为，提示维生素D参与了自闭症的致病过程。本文就维生素D在自闭症中的可能作用的研究进展作一综述。

关键词

自闭症，维生素D，免疫调节，氧化应激，基因稳定

1. 引言

自闭症，亦称为自闭症谱系障碍，是一组以社会交往、交流障碍和重复刻板性行为为主要特征的发育障碍性疾病，主要是通过行为观察进行诊断，因此，自闭症往往定义为行为障碍性疾病[1]。越来越多的研究证明，自闭症患儿存在着包括炎症改变[2]和自身免疫[3]的免疫异常、氧化应激改变[4]甚至基因异常[5]。新近人们发现自闭症患儿往往存在血清维生素 D 缺乏，并且我们研究组在国际上首先应用维生素 D 治疗自闭症可以改善患儿的核心症状，说明维生素 D 参与了自闭症的发病过程[6] [7]。本文就维生素 D 在自闭症中的可能作用的研究进展作一综述，旨在为进一步深入研究维生素 D 在自闭症病因和发病机制中的作用提供思路。

2. 维生素 D 及其代谢系统

维生素是人和动物为维持正常生理功能所必需的一类微量有机物质，在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要的作用。维生素 D 与其他维生素不同，其来源主要依赖于自身合成，而从食物中的获得的量较少[8]。皮肤中的 7-脱氢胆固醇在阳光紫外线的作用下经皮温作用转化为维生素 D₃ 进入循环系统。口服的维生素 D 与皮肤中生成的维生素 D₃ 一样，进入循环系统后均在肝脏生成 25 (OH) D；25 (OH) D 是维生素 D 在循环中的主要存在形式。25 (OH) D 在肾脏进一步羟化生成 1,25 (OH) 2D 即骨化三醇时，才能发挥其经典的内分泌功能，通过直接的钙磷调节作用和与甲状旁腺素的相互作用来维持血清钙水平。除非在极度维生素 D 缺乏时，即使当 25 (OH) D 水平低下时，血清骨化三醇水平通常在正常范围或较高水平[9]；当钙剂摄入过多时，骨化三醇水平降低。近十余年的研究发现，羟化 25 (OH) D 成为骨化三醇的细胞色素 P450 酶存在于肾脏以外的多种组织，维生素 D 可以通过自分泌和旁分泌的形式影响许多细胞和组织。像所有的类固醇激素，骨化三醇作为一种分子开关，通过维生素 D 受体(VDR)激活多种靶基因。骨化三醇可作用于包括大脑多个区域在内的体内多数器官[10]。

3. 维生素 D 与自闭症的免疫异常

3.1. 维生素 D 的抗炎作用

自闭症也是一种炎症性疾病，维生素 D 可通过对天然免疫和获得性免疫的调节发挥抗炎作用。Guillot 等报道维生素 D 起到一种免疫调节剂的作用，能够减少炎症反应，并能增强保护性免疫反应[11]。骨化三醇可调节包括单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、T 和 B 淋巴细胞在内的多种淋巴细胞[12]。研究发现自闭症患儿血清中促炎性趋化因子 MCP-1 和促炎性细胞因子 TNF- α 均明显增高[13]，说明自闭症存在着炎症性改变。Gao 等发现活性维生素 D 可明显减少 MCP-1 的释放，达到抗炎的目的[14]；Shedeed 等发现婴儿补充维生素 D 明显降低血清 TNF- α 水平[15]。自闭症患儿血清前列腺素(prostaglandin, PG)明显升高[16]，PG 具有致炎作用，骨化三醇可抑制 PG 的合成发挥其抗炎作用。NF- κ B 参与自闭症脑内异常信号传导[17]，骨化三醇还可通过抑制 NF- κ B 发挥抗炎作用。

3.2. 维生素 D 与自身免疫

人类自身免疫性疾病中存在 160 多种自身抗体，在自闭症患儿已发现多种与脑有关的自身抗体，如抗 GAD65 抗体、抗 MAG 抗体等[18]。进一步研究发现，这些自身抗体水平与自闭症严重程度呈正相关[19]。由此说明，自闭症中亦存在着自身免疫问题。Munoz 最近指出多数自身免疫性疾病均存在着不同程度的维生素 D 缺乏[20]。Hayes 等通过对大量有关流行病学、气候学、遗传学、营养学和生物学等证据的分析结果显示维生素 D 类固醇系统有助于建立和稳定免疫性自身耐受[21]。在系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的动物模型的研究表明，添加维生素 D 可对自身免疫性疾病发挥治疗作用。Adorini 等报道维生素 D 可减少免疫系统对自身组织的破坏[22]。最近的一项研究表明，自闭症患儿血清中抗 MAG 抗体浓度与 25 (OH) D 水平呈负相关[23]。因此，补充维生素 D 有可能减少自闭症中的自身抗体。维生素 D 的抗自身免疫作用可以解释维生素 D 缺乏和多种自身免疫性疾病的流行相关。因此，补充维生素 D 对治疗包括自闭症在内的有自身免疫参与的疾病的有潜在前景。我们研究组在国际上首先应用维生素 D 治疗自闭症，初步结果表明补充维生素 D 可以改善自闭症患儿的核心症状[7]。

调节性 T 细胞通过抑制其它免疫细胞反应防止机体攻击自身组织。这些调节性 T 细胞，有时称作抑制性 T 细胞，是 T 细胞亚群的一种，具有稳定免疫系统，保持对自身耐受，与自身免疫性疾病有关[24]。维生素 D 通过 T 细胞的免疫调节作用可能提示维生素 D 缺乏与自身免疫性疾病有关。一些学者提出维生素 D 可能通过影响调节性 T 细胞,使机体对自身组织更加耐受，达到治疗自身免疫性疾病的目的[25]。最近一项研究报道 73.3% 的自闭症患儿存在调节性 T 细胞缺乏[26]。Prietl 等研究了维生素 D 对 Treg 的百分率的影响[27]。他们给与 46 例健康人单剂 14 万 IU 维生素 D，并于 4 周后重复一次，并于 0, 4 和 8 周时检测调节性 T 细胞百分率。结果表明维生素 D 增加了调节性 T 细胞的百分率，基线期为 4.8, 4 周为 5.9, 8 周为 5.6。4 周和 8 周与基线期相比，调节性 T 细胞的百分率有显著性升高。这一结果提示，补充维生素 D 可能提高体内调节性 T 细胞百分率，抑制其它免疫细胞对自身组织的破坏，达到改善病情的目的。当然，这种治疗取决于受损器官的破坏程度。对于 I 型糖尿病，实际上所有的生成胰岛素的细胞都被破坏，所以，应用维生素 D 治愈的希望很小；而自闭症患儿只是部分脑组织受累，并且发育中的大脑具有很强的可塑性，因此，我们推测补充维生素 D 可通过增加体内调节性 T 细胞百分率，产生免疫耐受，恢复脑的正常机能。

4. 维生素 D 与氧化应激

氧化应激是指机体活性氧的产生过多或(和)机体抗氧化能力下降，导致活性氧在体内增多并引起细胞氧化损伤的病理过程。在所有生物中，均存在着活性氧所引发的氧化-还原反应，内环境的稳定有赖于抗氧化防御系统的运行，包括抗氧化剂和抗氧化物酶。当氧化应激反应累积到一定程度，就会突破抗氧化防御系统，而造成细胞的损害。James 等发现自闭症患儿血浆中甲硫氨酸、S-腺苷甲硫氨酸、同型半胱氨酸、胱硫醚、半胱氨酸和总谷胱甘肽的浓度显著降低；S-腺苷同型半胱氨酸、腺苷和氧化谷胱甘肽的血浆浓度明显升高。提示自闭症患儿体内甲基化作用能力下降，而氧化应激水平增高[28]。 γ -谷氨酰转肽酶是谷胱甘肽生成过程中的限速酶。Garcion 等报道维生素 D 可上调 γ -谷氨酰转肽酶的表达，从而增加脑内谷胱甘肽的含量，并且谷胱甘肽参与清除氧化副产物并对重金属有螯合作用，因此活性维生素 D 对脑组织有解毒作用[29]。活性维生素 D 可通过清除高活性分子如活性氧自由基和活性氮自由基减少鼠脑内铁和锌诱导的氧化损伤[30]。除了谷胱甘肽的主要的抗氧化作用，还能清除包括汞在内的重金属。Halicka 等报道维生素 D 能够直接上调数种抗氧化剂的基因[31]，如硫氧还蛋白还原酶和超氧化物歧化酶，这两种酶均参与抗氧化和解毒过程。硫氧还蛋白还原酶是调节抗氧化平衡和阻止限制线粒体氧化损伤的必需蛋白；超氧化物歧化酶将超氧化物分解为毒性较小的分子，是主要的抗氧化剂。

5. 维生素 D 与基因突变

5.1. 维生素 D 和自闭症的遗传基础

自闭症曾被公认为是一种遗传性疾病，于是遗传学家们不遗余力地探索引起自闭症的共同的遗传突变，但收获甚少。他们发现的共同的新生点突变仅和一小部分病例有关。2008年，美国学者 Cannell 提出有关维生素 D 系统定量遗传的有关自闭症病因的遗传假说[32]。为了解释，Cannell 在最近的一篇文章通过列举与维生素 D 受体的遗传有关的疾病——动脉粥样硬化来解释自闭症的维生素 D 系统定量遗传假说[33]。为了弄清在冠状动脉维生素 D 受体表达的遗传变异与动脉粥样硬化的严重程度是否有关，Schnatz 等做了一个很有意思的实验，他们给 39 个食蟹猴 1000 IU 的维生素 D₃/天和致动脉粥样硬化的饮食共 32 个月。研究者对冠状动脉斑块的面积、厚度和维生素 D 受体的表达进行了定量检测。结果表明，他们发现维生素 D 受体表达的量与冠状动脉粥样硬化的疾病严重程度呈现明显负相关，即冠状动脉 VDR 表达量越少，动脉粥样硬化越严重[34]。另一项包括癌症，髌部骨折，死亡，心肌梗死等多种严重疾病与血清 25 (OH) D 浓度和维生素 D 受体基因相关性的研究表明，具有低血清 25(OH)浓度和少见的 VDR 等位基因 rs7968585 的纯合子的上述严重疾病出现的危险比率高达 1.82(95%可信区间, 1.31~2.54)；而无 VDR 等位基因 rs7968585 的危险比率为 0.93(95%可信区间, 0.70~1.24) [35]。Cannell 指出，维生素 D 代谢系统的组成部分如维生素 D 受体或生成骨化三醇过程中必需的酶定量遗传变异(而不是定性突变)，可以解释自闭症的遗传度。另一项对 510 例中年男性双胞胎(310 同卵和 200 异卵双胞胎)的研究发现，在冬季，超过 70% 人的 25 (OH) D 血清水平与遗传有关，而在夏季血清 25 (OH) D 浓度与遗传因素无关，而是共同的生活环境所决定的[36]。这一组双胞胎人群中平均 25 (OH) D 水平为冬季 30 ng/ml, 夏天为 50 ng/ml, 而只有少数自闭症儿童能达到该水平。最近的研究不仅发现自闭症儿童的水平显著降低，自闭症患儿血清 25 (OH) D 水平为 15 ng/ml, 而健康对照组为 30ng/ml；并且维生素 D 水平与病情严重程度(采用孤独症评定量表评估)密切相关， $R = 0.84$, $P < 0.001$ 。但是，两组儿童每天的日照时间没有明显差异[37]，提示儿童中维生素 D 代谢系统的遗传变异可能是自闭症的遗传性病因，自闭症儿童的低维生素 D 水平与遗传有关。遗传决定了维生素 D 代谢系统中的 7-脱氢胆固醇还原酶、1 α -羟化酶、25 α -羟化酶、维生素 D 结合蛋白和维生素 D 受体的表达，人群中维生素 D 的遗传分布应符合高斯分布[38]。维生素 D 代谢系统遗传的相对量及功能正常与否，对自闭症患儿中维生素 D 低下的患儿脑显得极其重要[39]。因此，部分胎儿或婴儿大脑通过遗传获得了较少数量的维生素 D 受体，同时母亲极力避免日晒并用防晒霜。她用母乳喂养孩子(母乳缺乏维生素 D)并断乳后应用果汁(也没有维生素 D)。这些婴儿没有合成骨化三醇的底物，体内缺乏维生素 D，并且由于遗传性的脑内维生素 D 受体数量减少，这双重因素在宫内和生后早期作用于发育中的大脑，如同冠状动脉粥样硬化一样，遗传因素和环境因素交互作用，产生脑功能障碍，从而导致自闭症的发生。尽管历史上遗传情况没有明显改变，但近年来世界范围内维生素 D 缺乏情况日渐严重，可能是国际上自闭症近年来发病率明显增高的原因。美国青少年自闭症患病率与太阳紫外线照射量的生态研究中，太阳紫外线照射量与青少年自闭症患病率呈负相关[40]，这可能是由于在妊娠期特别是妊娠后期大脑快速发育时期，体内维生素 D 缺乏，从而导致自闭症的发生。

5.2. 维生素 D 与自闭症中新生基因突变

人们存在的遗传性疾病，并非均有遗传而来。如自闭症中发现的少数的新生突变，可能是宫内或生后早期生存环境因素的影响而出现的，并且这些新生突变往往和自闭症症状无关，亦即自闭症患儿发现的新生突变多数并非自闭症病因，只有少数新生突变可能增加患自闭症的危险性[41]。目前已发现至少五种维生素 D-依赖的基因编码的 DNA 修复蛋白为专职 DNA 突变修复蛋白[42]。维生素 D 已应用于包括乳

腺癌等多种肿瘤的治疗, Fleet 等指出维生素 D 在癌症治疗中的作用机制之一便是修复 DNA 突变。维生素 D 可通过多种机制发挥其 DNA 的修复和维护功能[43]。DNA 分子本身并不稳定, 毒素、辐射、污染及氧化应激等均可引起 DNA 基因突变。骨化三醇可通过上调的 DNA 修复基因的表达起到保护细胞的作用, 甚至能够修复 DNA 双链断裂。维生素 D 通过 DNA 修复监控整个基因组的稳定性[44]。8-OhdG 是 DNA 氧化损伤的标记物。在一项随机对照人类试验, 即使相对小剂量的维生素 D 800 IU/天便可使 8-OhdG 降低 25%[45]。细胞核内在 DNA 破坏部位数秒内即可生成 DNA 修复酶 PARP, 但 PARP 的修复作用需要维生素 D 的参与, 在维生素 D 水平低下时, PARP 往往反应过度并破坏邻近的 DNA[46]。另有一项随机对照的人类试验表明 800 IU 的维生素 D 能够明显上调 Bax 水平, 起到促进凋亡而防止基因突变的作用[47]。因此, 在自闭症中发现的点突变和新生 DNA 破坏很可能可能是自闭症发病的结果, 而不是引起自闭症的原因, 这可能是由于遗传和/或环境因素使自闭症患儿存在维生素 D 缺乏所引起的。

总之, 维生素 D 的遗传性和/或环境因素所致的胎儿期或生后早期的维生素 D 缺乏很可能是引起自闭症的病因, 由于维生素 D 的缺乏, 影响了发育早期脑的正常发育, 出现了炎症反应、自身免疫、氧化应激等改变从而出现自闭症的临床症状, 而自闭症中的新生突变往往是维生素 D 缺乏的结果, 而不是引起自闭症的原因。为了进一步验证此假说, 我们研究组和 Cannell 研究组均已进行了有关维生素 D 治疗自闭症的临床实验注册[ChiCTR-CCC-13004498, NCT01535508], 对维生素 D 在自闭症中的作用有必要从临床和基础全方面的进行深入、细致的研究, 将为维生素 D 治疗自闭症提供强有力的理论依据。

参考文献 (References)

- [1] 李洪华, 姜慧轶, 杜琳, 等 (2012) 儿童孤独症的早期筛查与诊断研究进展. *中国实验诊断学*, **11**, 2147-2150.
- [2] Malik, M., Sheikh, A.M., Wen, G., et al. (2011) Expression of inflammatory cytokines, Bcl2 and cathepsin D are altered in lymphoblasts of autistic subjects. *Immunobiology*, **216**, 80-85.
- [3] Cabanlit, M., Wills, S., Goines, P., et al. (2007) Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1107**, 92-103.
- [4] Rossignol, D.A., Rossignol, L.W., James, S.J., et al. (2007) The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study. *BMC Pediatrics*, **7**, 36.
- [5] Ronemus, M., Iossifov, I., Levy, D., et al. (2014) The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nature Reviews Genetics*, **15**, 133-141.
- [6] 段小燕, 贾飞勇, 姜慧轶 (2013) 维生素 D 与孤独症谱系障碍的关系. *中国当代儿科杂志*, **15**, 698-702
- [7] 贾飞勇, 王冰, 单玲, 等 (2014) 维生素 D 改善孤独症谱系障碍患儿行为. *亚洲儿科病例研究*, **2**, 21-24.
- [8] Lu, Z., Chen, T.C., Zhang, A., et al. (2007) An evaluation of the vitamin D3 content in fish: Is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **103**, 642-644.
- [9] Cannell, J.J., Hollis, B.W., Zaslhoff, M., et al. (2008) Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **9**, 107-118.
- [10] Eyles, D.W., Burne, T.H. and McGrath, J.J. (2013) Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **34**, 47-64.
- [11] Guillot, X., Semerano, L., Saldenber-Kermanach, N., Falgarone, G. and Boissier, M.-C. (2010) Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, **77**, 552-557.
- [12] Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C. and Mathieu, C. (2010) Vitamin D: Modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*, **10**, 482-496.
- [13] Cohly, H.H. and Panja, A. (2005) Immunological findings in autism. *International Review of Neurobiology*, **71**, 317-341.
- [14] Gao, D., Trayhurn, P. and Bing, C. (2012) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *International Journal of Obesity*, **37**, 356-365.
- [15] Shedeed, S.A. (2012) Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatric Cardiology*, **33**, 713-719.

- [16] Tamiji, J. and Crawford, D.A. (2010) The neurobiology of lipid metabolism in autism spectrum disorders. *Neurosignals*, **18**, 98-112.
- [17] Ziats, M.N. and Rennert, O.M. (2011) Expression profiling of autism candidate genes during human brain development implicates central immune signaling pathways. *PLoS ONE*, **6**, e24691.
- [18] Rout, U.K., Mungan, N.K. and Dhossche, D.M. (2012) Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, **21**, 141-147.
- [19] Goines, P., Haapanen, L., Boyce, R., Duncanson, P., Braunschweig, D., Delwiche, L., et al. (2011) Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*, **25**, 514-523.
- [20] Munoz, L.E., Schiller, M., Zhao, Y., Voll, R.E., Schett, G. and Herrmann, M. (2012) Do low vitamin D levels cause problems of waste removal in patients with SLE? *Rheumatology*, **51**, 585-587.
- [21] Hayes, C.E., Nashold, F.E., Spach, K.M. and Pedersen, L.B. (2003) The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cellular and Molecular Biology*, **49**, 277-300.
- [22] Adorini, L. and Penna, G. (2008) Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **4**, 404-412.
- [23] Mostafa, G.A. and Al-Ayadhi, L.Y. (2012) Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to autoimmunity. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, 201.
- [24] Dimeloe, S., Nanzer, A., Ryanna, K. and Hawrylowicz, C. (2010) Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: The role of glucocorticoids and Vitamin D. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **120**, 86-95.
- [25] Toubi, E. and Shoenfeld, Y. (2010) The role of vitamin D in regulating immune responses. *Israel Medical Association Journal*, **12**, 174-175.
- [26] Mostafa, G.A., Al Shehab, A. and Fouad, N.R. (2010) Frequency of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in the peripheral blood of Egyptian children with autism. *Journal of Child Neurology*, **25**, 328-335.
- [27] Prietl, B., Pilz, S., Wolf, M., Tomaschitz, A., Obermayer-Pietsch, B., Graninger, W. and Pieber, T.R. (2010) Vitamin D supplementation and regulatory T cells in apparently healthy subjects: Vitamin D treatment for autoimmune diseases? *Israel Medical Association Journal*, **12**, 136-139.
- [28] James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., Jernigan, S., Janak, L., Gaylor, D.W. and Neubrandner, J.A. (2004) Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **80**, 1611-1617.
- [29] Garcion, E., Thanh, X.D., Bled, F., Teissier, E., Dehouck, M.P., Rigault, F., et al. (1996) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain. *Neuroscience Letters*, **216**, 183-186.
- [30] Lin, A.M., Chen, K.B. and Chao, P.L. (2005) Antioxidative effect of vitamin D3 on zinc-induced oxidative stress in CNS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1053**, 319-329.
- [31] Halicka, H.D., Zhao, H., Li, J., Traganos, F., Studzinski, G.P. and Darzynkiewicz, Z. (2012) Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Aging*, **4**, 270-278.
- [32] Cannell, J.J. (2008) Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses*, **70**, 750-759.
- [33] Cannell, J.J. and Grant, W.B. (2013) What is the role of vitamin D in autism? *Dermato-Endocrinology*, **5**, 199-204.
- [34] Schnatz, P.F., Nudy, M.O., Sullivan, D.M., Jiang, X., Cline, J.M., Kaplan, J.R., et al. (2012) The quantification of vitamin D receptors in coronary arteries and their association with atherosclerosis. *Maturitas*, **73**, 143-147.
- [35] Levin, G.P., Robinson-Cohen, C., de Boer, I.H., Houston, D.K., Lohman, K., Liu, Y., et al. (2012) Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, **308**, 1898-1905.
- [36] Karohl, C., Su, S., Kumari, M., Tangpricha, V., Veledar, E., Vaccarino, V. and Raggi, P. (2010) Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **92**, 1393-1398.
- [37] Mostafa, G.A. and Al-Ayadhi, L.Y. (2013) Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: Relation to autoimmunity. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, 201.
- [38] Wang, T.J., Zhang, F., Richards, J.B., Kestenbaum, B., van Meurs, J.B., Berry, D., et al. (2010) Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *The Lancet*, **376**, 180-188.
- [39] Meguid, N.A., Hashish, A.F., Anwar, M. and Sidhom, G. (2010) Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **16**, 641-645.
- [40] Grant, W.B. and Cannell, J.J. (2013) Autism prevalence in the United States with respect to solar ultraviolet-B doses: An ecological study. *Dermato-Endocrinology*, **5**, 9-14.

- [41] Neale, B.M., Kou, Y., Liu, L., Ma'ayan, A., Samocha, K.E., Sabo, A., et al. (2012) Patterns and rates of exonic *de novo* mutations in autism spectrum disorders. *Nature*, **485**, 242-245.
- [42] Fleet, J.C., De Smet, M., Johnson, R. and Li, Y. (2012) Vitamin D and cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal*, **441**, 61-76.
- [43] Haliska, H.D., Zhao, H., Li, J., Traganos, F., Studzinski, G.P. and Darzynkiewicz, Z. (2012) Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Aging*, **4**, 270-278.
- [44] Ting, H.J., Yasmin-Karim, S., Yan, S.J., Hsu, J.W., Lin, T.H., Zeng, W., et al. (2012) A positive feedback signaling loop between ATM and the vitamin D receptor is critical for cancer chemoprevention by vitamin D. *Cancer Research*, **72**, 958-968.
- [45] Fedirko, V., Bostick, R.M., Long, Q., Flanders, W.D., McCullough, M.L., Sidelnikov, E., et al. (2010) Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: A randomized clinical trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 280-291.
- [46] Smith, D.C., Johnson, C.S., Freeman, C.C., Muindi, J., Wilson, J.W. and Trump, D.L. (1999) A phase I trial of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) in patients with advanced malignancy. *Clinical Cancer Research*, **5**, 1339-1345.
- [47] Fedirko, V., Bostick, R.M., Flanders, W.D., Long, Q., Shaikat, A., Rutherford, R.E., et al. (2009) Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prevention Research*, **2**, 213-223.