La vitamina D sérica como biomarcador en enfermedades autoinmunes, psiquiátricas y neurodegenerativas

Autores: Giulia Bivona, Caterina Maria Gambino, Bruna Lo Sasso, Concetta Scazzone, Rosaria Vincenza Giglio, Luisa Agnello y Marcello Ciaccio

Fuente del artículo traducido:

Giulia Bivona, C. M. (2022). Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics*.

ABSTRACTO

La vitamina D es una hormona esteroide que regula la homeostasis del calcio-fósforo, la respuesta inmune y la función cerebral. En los últimos treinta años, se han realizado un número creciente de estudios de cohorte, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han evaluado los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], considerado el biomarcador del estado de la vitamina D, en pacientes con enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes. Si bien se ha encontrado una asociación entre los bajos niveles séricos de 25(OH)D y la prevalencia de estas enfermedades, aún no está claro si la medición sérica de 25(OH)D puede ser clínicamente útil como biomarcador para el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento en la neurodegeneración, los trastornos mentales y los trastornos inmunológicos. La falta de estandarización de los datos, así como las discrepancias entre los estudios (en los métodos analíticos, los puntos de corte, los resultados y los diseños de los estudios), han debilitado los hallazgos, dificultado la agrupación de datos y, en consecuencia, obstaculizado la extracción de conclusiones sólidas. Esta revisión narrativa resume los principales hallazgos de los estudios realizados sobre el 25(OH)D sérico en enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes, y determina si el 25(OH)D sérico puede o no utilizarse como un biomarcador confiable en estas enfermedades.

1. INTRODUCCION

La vitamina D es un compuesto endógeno que pertenece a la clase de las hormonas esteroides.

Los seres humanos pueden sintetizar la forma activa de la vitamina D a partir de un precursor presente en la piel, aunque también se puede obtener una pequeña cantidad a través de la ingesta dietética.

La vitamina D se descubrió a principios del siglo XX, y su metabolismo fue ampliamente revisado cuando se encontró que se producía y señalizaba en una gran variedad de órganos, tejidos y tipos celulares. Esto marcó el inicio de la era de las denominadas "actividades no esqueléticas" de la vitamina D, con un creciente número de estudios que han revelado algunos de los roles de esta hormona, incluyendo la regulación de la función cerebral y la respuesta inmune **[1]**. Además, se hizo evidente la acción autocrina y paracrina de la señalización de la vitamina D en estos órganos y tejidos. Dado que la vitamina D se ha considerado una neurohormona y un inmunomodulador, se han evaluado los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], el biomarcador del estado de vitamina D, en pacientes con enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes **[2-6]**. La justificación para investigar el papel de la vitamina D en estas

enfermedades es que la hormona puede influir y modificar diversos procesos cerebrales, incluyendo la eficacia de la conectividad en algunos circuitos neuronales implicados en la cognición, la memoria y el comportamiento emocional. Además, la vitamina D puede modular múltiples procesos inmunitarios, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, que abarcan desde la actividad antimicrobiana de neutrófilos y macrófagos hasta la producción de citocinas por parte de los linfocitos T helper. De manera consistente, los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], el biomarcador del estado de vitamina D, han sido ampliamente evaluados en pacientes con enfermedades autoinmunes, revelando, por ejemplo, un amplio espectro de polimorfismos genéticos del receptor de vitamina D (VDR) que se asocian con la frecuencia y gravedad de algunas de estas patologías, así como una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre estos pacientes. Adicionalmente, numerosos estudios se han centrado en el impacto de los bajos niveles de vitamina D sobre algunas características de las enfermedades neurodegenerativas, específicamente la enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PD), sugiriendo una posible función de esta hormona como biomarcador para predecir la severidad de la enfermedad en estos pacientes.

En general, en las últimas tres décadas, se ha llevado a cabo una amplia cantidad de estudios que han evaluado los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], el principal biomarcador del estado de vitamina D, en pacientes con enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes. Sin embargo, estos estudios presentaron importantes diferencias metodológicas, incluyendo la selección de pacientes, los diseños de investigación, los métodos analíticos utilizados para medir los niveles de 25(OH)D, y las tecnologías de ensayo empleadas. Como consecuencia, los estudios mostraron una diversidad de fortalezas y limitaciones. Por un lado, esta heterogeneidad metodológica podría explicar la falta de conclusiones unívocas sobre un posible papel del 25(OH)D sérico como biomarcador de la vitamina D en el contexto de dichas enfermedades. Por otro lado, esta situación justifica la necesidad de realizar una revisión exhaustiva de la literatura existente sobre este tema, con el fin de sintetizar y analizar críticamente los principales hallazgos y conclusiones de los estudios publicados.

Esta revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar los principales hallazgos de los estudios que han evaluado los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], el principal biomarcador del estado de vitamina D, en pacientes con enfermedades autoinmunes, neurológicas y psiquiátricas. Además, la revisión busca clarificar si la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D en estos pacientes tiene implicaciones relevantes en su manejo clínico, influyendo aspectos como el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de dichas patologías.

2. METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La forma biológicamente activa de la vitamina D se produce a través de un proceso metabólico de múltiples etapas. En primer lugar, la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) provoca la conversión del precursor 7-deshidrocolesterol (7-DHC) presente en la epidermis. Posteriormente, este 7-DHC inicial pasa por dos pasos de hidroxilación enzimática secuenciales que lo transforman en la forma activa de la vitamina D, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D]. Es importante señalar que el 7-DHC también puede ser metabolizado por la enzima 7-DHC reductasa (7-DHCR) a

través de la vía bioquímica de Kandutsch-Russell, la cual ocurre en la piel, el cerebro, el músculo y el corazón (**Figura 1**). Lo cual desvía este precursor hacia la síntesis de colesterol en lugar de vitamina D. Dado que la 7-DHCR regula la disponibilidad de 7-DHC para la conversión a vitamina D, esta enzima representa una limitación en la síntesis endógena de la hormona.

La exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) provoca la conversión del precursor 7-deshidrocolesterol (7-DHC) en colecalciferol. Este colecalciferol sufre posteriormente dos pasos de hidroxilación enzimática secuenciales: primero en el hígado, las 25-hidroxilasas (CYP2R1, CYP3A4 y CYP27A1) catalizan la primera hidroxilación, generando 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. Posteriormente en el riñón, la enzima 1α-hidroxilasa renal (CYP27B1) lleva a cabo la segunda hidroxilación, produciendo la forma biológicamente activa 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], la cual es liberada a la circulación sistémica y transportada hasta el intestino, donde regula la absorción de calcio. Es importante destacar que la CYP27B1 no sólo se expresa en el riñón, sino también en diversos órganos y tipos celulares extrarrenales, como pulmón, cerebro, próstata, placenta y células inmunitarias. En estos tejidos periféricos, la CYP27B1 permite la síntesis local de 1,25$(OH)_2$D, la cual puede regular procesos celulares como la diferenciación y proliferación **[7]**. La actividad de la CYP27B1 renal se ve estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) y disminuida por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y 1,25$(OH)_2$D, mientras que la CYP27B1 extrarenal se regula por el interferón gamma (IFN-γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF) **[7,8]**.

La proteína transportadora de vitamina D (VDBP) se encarga de transportar tanto la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] como el 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] desde el hígado y el riñón hacia otros tejidos del organismo. En estos tejidos diana, la 25(OH)D y el 1,25$(OH)_2$D son captados a través de la membrana plasmática celular por la proteína de choque térmico HSP70 **[1,9]**. Es importante señalar que el gen que codifica la VDBP presenta un alto grado de polimorfismo. Como consecuencia, existe una amplia variabilidad en la función de esta proteína transportadora entre los individuos. Esto se refiere a que la respuesta individual a la suplementación con vitamina D varía según los diferentes tipos de VDBP presentes, lo cual influye en la cantidad de vitamina D exógena unida a proteínas que circula en plasma **[9]**. En aquellas células que no expresan el complejo receptor megalina-cubilina, la 25(OH)D alcanza las mitocondrias a través de la HSP70, donde es convertida enzimáticamente a 1,25$(OH)_2$D. Esta forma activa de la vitamina D puede entonces ser transportada al núcleo celular, donde se unirá al receptor de vitamina D (VDR) **[10]**, desencadenando tanto las acciones genómicas como las no genómicas de la vitamina D **[11,12]**. Los factores específicos de cada tipo celular, incluyendo los factores de transcripción, pueden influir en la forma en que un determinado tipo celular responde a la unión del complejo VDR-ligando. De este modo, los diferentes tejidos muestran distintos mecanismos de autorregulación de la vitamina D, ya que la región promotora de la enzima 1α-hidroxilasa (CYP27B1) responde a estímulos variables según el tipo celular **[1,13]**. Por ejemplo, el 1,25$(OH)_2$D inhibe a la CYP27B1 en las células renales, pero no en los macrófagos.

El proceso de catabolismo o degradación de la vitamina D es realizado por la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1).

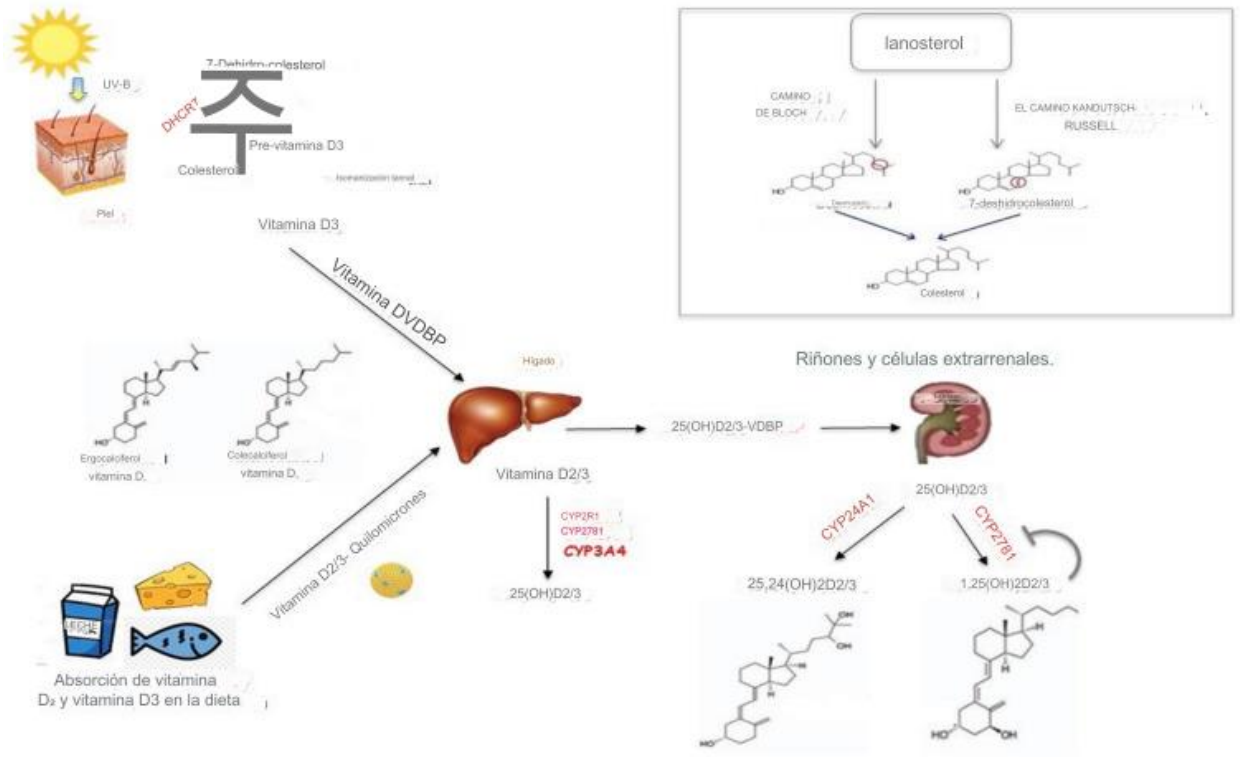

Figura 1. Ruta metabólica de la vitamina D. La forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)$_2$D], se produce a través de un proceso de múltiples etapas como son la irradiación de la piel con los rayos ultravioleta B (UVB), lo cual convierte el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) presente en la piel en colecalciferol (vitamina D3), y dos pasos de hidroxilación enzimática. Es importante señalar que, además de la síntesis de vitamina D, el 7-DHC también puede ser metabolizado a través de la vía bioquímica de Kandutsch-Russell, lo cual conduce a la producción de colesterol.

La vitamina D ejerce efectos pleiotrópicos. La función más conocida de la vitamina D es la regulación de la homeostasis del calcio. Sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado que sus efectos van mucho más allá del metabolismo del calcio. La vitamina D regula múltiples procesos celulares, incluyendo el crecimiento y diferenciación celular, y modula las funciones de células de diversos sistemas, como el inmune, nervioso, cardiovascular, muscular y pancreático (**Figura 2**). Es de gran relevancia en la práctica clínica actual el papel de la vitamina D en la regulación de la respuesta inflamatoria. Las células inmunitarias, como los linfocitos T y B, las células dendríticas y los macrófagos, son capaces de sintetizar la forma activa 1,25(OH)$_2$D y expresan el receptor de vitamina D (VDR). La vitamina D$_3$ producida localmente en el sistema nervioso central ejerce efectos inmunomoduladores a nivel autocrino y paracrino, regulando tanto la respuesta inmune innata como adaptativa. Específicamente, promueve un fenotipo antiinflamatorio al modular la función de estas células inmunitarias (**Figura 2**)

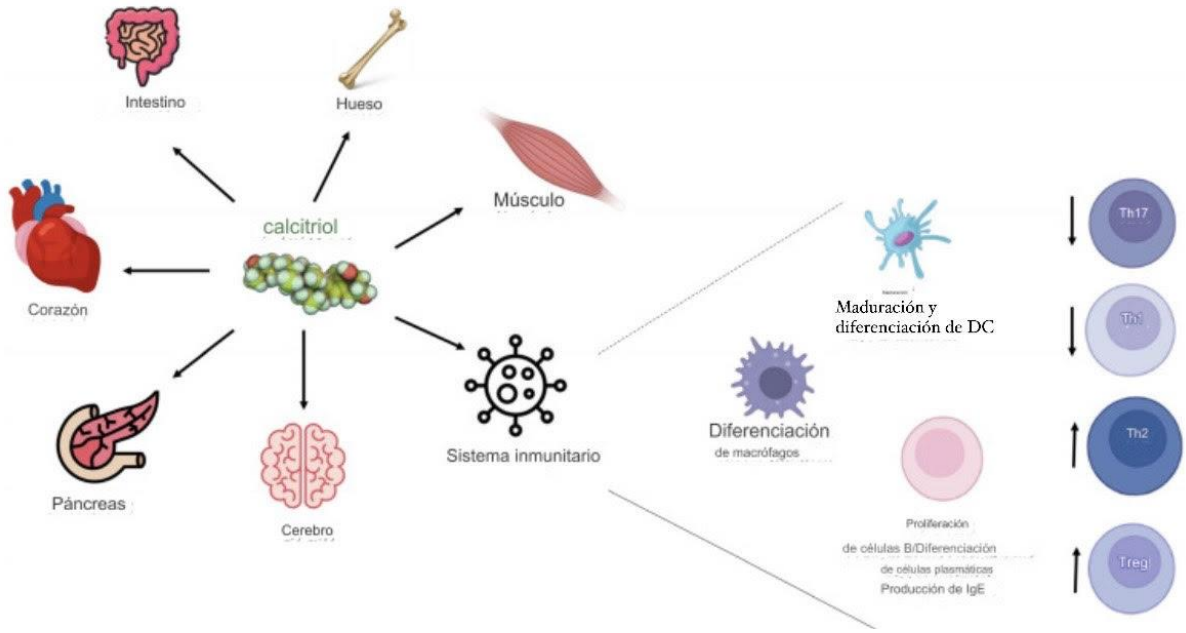

Figura 2. Funciones biológicas de la vitamina D. La forma activa de la vitamina D, también conocida como calcitriol [1,25(OH)2D], ejerce una amplia variedad de efectos pleiotrópicos sobre diferentes tipos celulares y órganos del organismo.

3. EVALUACIÓN DEL ESTADO DE VITAMINA D Y ESTANDARIZACIÓN DE LA MEDICIÓN DE 25(OH)D

La evaluación del estado de vitamina D en los pacientes se realiza generalmente mediante la medición de los niveles séricos de 25(OH)D **[14]**. Sin embargo, es importante destacar que la falta de estandarización ha generado variabilidad e inconsistencia en los valores de 25(OH)D de los métodos de análisis utilizados.

La estandarización implica alinear los procedimientos de los laboratorios y los ensayos analíticos con la "verdadera" concentración de 25(OH)D, basándose en métodos de referencia y materiales reconocidos internacionalmente, independientemente del lugar, el momento y los sistemas de análisis utilizados **[15]**. Con el objetivo de tratar el problema de la falta de estandarización en la cuantificación de 25(OH)D, se ha creado el Programa de Estandarización de Vitamina D (Vitamin D Standardization Program, VDSP). Este programa reúne a investigadores de todo el mundo que colaboran con importantes instituciones de salud y medicina de laboratorio, como la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC), la Universidad de Gante, el Esquema de Evaluación Externa de Calidad de Vitamina D (DEQAS) y el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). El propósito específico del VDSP es incitar a los laboratorios clínicos y fabricantes de ensayos a reducir la variabilidad analítica en la medición de 25(OH)D en las encuestas nacionales de salud y nutrición **[16]**. Los protocolos desarrollados por el VDSP para la estandarización de la medición sérica de 25(OH)D se han aplicado a estudios nacionales en Europa, Canadá y Estados Unidos **[17-19]**.

Dentro del marco del Programa de Estandarización de Vitamina D (VDSP), el Esquema de Evaluación Externa de Calidad de Vitamina D (DEQAS) tiene como objetivo específico evaluar la exactitud de los resultados de medición de 25(OH)D]obtenidos por

los laboratorios participantes. Por otro lado, el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) ha desarrollado un ensayo de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC/MS-MS), el cual ha sido aceptado por el Comité Conjunto para la Trazabilidad en Medicina de Laboratorio (JCTLM) como el procedimiento de medición de referencia (RMP) para 25(OH)D **[20]**. La exactitud de los resultados de 25(OH)D se evalúa comparándolos con el valor de referencia proporcionado por el NIST, ya que este valor del NIST se reconoce como el valor de referencia o "verdadero" **[21,22]**. La exactitud de un resultado se calcula como el porcentaje de sesgo o desviación del resultado con respecto al valor de referencia proporcionado por el NIST **[22]**.

La colaboración dentro del Programa de Estandarización de Vitamina D (VDSP) se basa en el fomento del uso de métodos analíticos y materiales de referencia trazables a los procedimientos de medición de referencia (RMP) y los materiales de referencia estándar (SRM) desarrollados por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) **[16,21-24]**.

Al igual que ocurre con muchas otras biomoléculas, la falta de estandarización en las mediciones de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] dificultó el establecimiento de un consenso sobre los niveles de 25(OH)D que definen la suficiencia, deficiencia e insuficiencia de vitamina D **[25-27]**. Actualmente, se considera que el estado óptimo de vitamina D es aquel en el que los niveles séricos de 25(OH)D son los requeridos para mantener la salud del sistema musculo esquelético. En este sentido, se ha establecido que: Valores de 25(OH)D por debajo de 30 nmol/L (nanomoles por litro) se asocian a un mayor riesgo de desarrollar raquitismo y osteomalacia, mientras que valores de 25(OH)D entre 30 y 50 nmol/L se consideran suficientes para preservar la salud del esqueleto **[15]**.

4. LA VITAMINA D COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD

En general, se considera que un biomarcador es una molécula que se utiliza para identificar, monitorizar y predecir la respuesta a los tratamientos de una determinada enfermedad o condición patológica. Específicamente, un biomarcador se mide con el objetivo de establecer un diagnóstico, evaluar la gravedad de la enfermedad y orientar el manejo terapéutico. Probablemente, la característica más valiosa de un biomarcador es su capacidad para predecir la respuesta al tratamiento, contándose con varios ejemplos clínicos relevantes, como el caso de la procalcitonina para guiar la terapia antibiótica en pacientes con sepsis. Se acepta de forma generalizada que la "utilidad clínica" de un biomarcador depende por completo de estas propiedades fundamentales: capacidad diagnóstica, pronostica y predictiva de la respuesta terapéutica. No obstante, es importante señalar que la sola existencia de una correlación entre un biomarcador y algunas características de la enfermedad, incluyendo su gravedad, no implica necesariamente que dicho biomarcador sea útil en la práctica clínica. Esto se debe a que muchas moléculas pueden experimentar cambios a lo largo de las diferentes etapas de una patología, de forma independiente al vínculo fisiopatológico entre las variaciones en los niveles del biomarcador y las manifestaciones de la enfermedad. En otras palabras, antes de que cualquier biomarcador pueda incorporarse a la práctica clínica, es imprescindible demostrar que su medición tiene un impacto real en la toma de decisiones terapéuticas, la respuesta al tratamiento, así como en la evolución de la

enfermedad y la condición del paciente. En cuanto a la posible utilidad de la vitamina D como biomarcador en enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes, si bien se ha comprobado una correlación entre las concentraciones de esta hormona y algunas características de dichas patologías, no está claro si la determinación de los niveles de 25(OH)D puede modificar de forma efectiva el manejo clínico y el curso de la enfermedad en estos pacientes.

4.1. Enfermedades Autoinmunes

Entre las diversas enfermedades autoinmunes, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] han sido objeto de estudio de manera más extensa en patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica (ES), la artritis reumatoide (AR), las enfermedades tiroideas autoinmunes y la esclerosis múltiple (EM) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Principales hallazgos de los estudios observacionales que evaluaron los niveles séricos de vitamina D en enfermedades autoinmunes

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)							
	Petri y otros.	[28]	2013	1006	40 ng/ml	Caucásico (54%), afroamericano (37%), otros (8%)	Los niveles de 25(OH)D de 40 ng/mL o superiores no se asocian con una mejora en la actividad de la enfermedad
	AlSaleem y otros.	[29]	2015	28	Normal ≥30–100 ng/mL, Insuficiente 21–29 ng/mL, Deficiente <20 ng/mL	Arabia Saudita	La suplementación diaria de altas dosis con vitamina D_3 podría influir la actividad de la enfermedad
	Eloi y otros.	[30]	2017	199	Insuficiente 10–30 ng/mL, Deficiente <10 ng/mL	Brasileño	La actividad de la enfermedad se asocia con concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D
	Salman-Monte y col.	[31]	2016	102	N / A	Español	La insuficiencia de vitamina D es muy frecuente entre las pacientes con LES, incluso en las regiones del sur
	Andreoli y otros.	[32]	2012	115	Insuficiente 10–30 ng/mL, Deficiente <10 ng/mL	Italiano	Los pacientes con síndrome antifosfolípido tienen niveles bajos de 25(OH)D
	Aranow y otros.	[33]	2015	125	20 ng/ml	N / A	La suplementación con vitamina D3 no disminuye la expresión de genes inducibles por IFNα

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
	Dall'Ara y col.	[34]	2018	N / A	N / A	N / A	La insuficiencia de vitamina D es endémica en pacientes con LES
ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)							
	Lin y otros.	[35]	2017	554	Insuficiente 10–30 ng/mL, Deficiente <10 ng/mL	N / A	Los pacientes con ES presentan niveles bajos de vitamina D. La gravedad del cuadro clínico no está asociado con el nivel de déficit de vitamina D.
	Gupta y otros.	[36]	2018	38	Normal 30–100 ng/mL, Insuficiente 10–30 ng/mL, Deficiente <10 ng/mL	N / A	El origen geográfico o el cuadro clínico de los pacientes con ES no influyen en los niveles de 25(OH)D
ARTRITIS REUMATOIDEA (AR)							
	Polasik y otros.	[37]	2017	35	20 ng/ml	Polaco	Los niveles de 25(OH)D fueron similares en pacientes con AR y controles sanos de la misma edad y género y no se asociaron con daño articular ni actividad de la enfermedad en los pacientes.
	Wong y otros.	[38]	2017	77	20 ng/ml	Malasio	Los niveles medios de 25(OH)D en pacientes con AR fueron bajos, pero similares a los de los controles sanos de la misma edad.
	Kerr y otros.	[39]	2011	850	Insuficiente <30 ng/mL, Deficiente <20 ng/mL	Hombres caucásicos	La insuficiencia de 25-OH-D está asociada con la gravedad de la enfermedad, no con la actividad clínica de la enfermedad.

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
	Pakchotanon y otros.	[40]	2016	239	Normal >30 ng/mL, Insuficiente 10–30 ng/mL, Deficiente <10 ng/mL	Tailandés	No hay asociaciones entre los niveles séricos de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad o el estado funcional
	Gopal y otros.	[41]	2019	100	50 nmol/L	malasio	La 25(OH)D no está asociada con la actividad de la enfermedad ni con los niveles séricos de IL-6, pero puede influir en la discapacidad funcional.
	Lin y otros.	[42]	2016	3489	N / A	N / A	Los niveles séricos de vitamina D son más bajos en pacientes con AR y están inversamente asociados con la actividad de la enfermedad.
TIROIDITIS AUTOINMUNE							
	Wang y otros.	[43]	2015	1782	20 ng/ml	N / A	Los niveles bajos de 25(OH)D sérico están relacionados con la tiroiditis autoinmune
	Muscogiuri y col.	[44]	2016	50	50 nmol/L	Italiano	Los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron significativamente con tiroiditis autoinmune en mujeres con síndrome de ovario poliquístico
	Muscogiuri y col.	[45]	2016	168	Normal ≥20 ng/mL, Deficiente ≤20 ng/mL	Italiano	La deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con tiroiditis autoinmune en los ancianos
	D'Aurizio y col.	[46]	2015	N / A	N / A	N / A	Se han obtenido resultados contradictorios sobre la asociación entre la vitamina D y la tiroiditis autoinmune.
	Effraimidis y otros.	[47]	2012	78	Insuficiente <30 ng/mL,	Caucásico	La deficiencia de vitamina D no está relacionada con las primeras etapas de la tiroiditis autoinmune

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
					Deficiente <20 ng/mL		
	Botelho y col.	[48]	2018	159	30 ng/dl	N / A	No se han asociado niveles más bajos de vitamina D con tiroiditis autoinmune
ESCLEROSIS MULTIPLE (EM)							
	Munger y otros.	[49]	2006	515	25 nmol/L	Estadounidenses blancos, estadounidenses negros e hispanoamericanos	Los altos niveles circulantes de vitamina D se asocian con un menor riesgo de EM
	Munger y otros.	[50]	2017	1092	Normal >50 nmol/L, Insuficiente 30–50 nmol/L, Deficiente <30 nmol/L	Mujeres finlandesas	La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la EM
	Nielsen y otros.	[51]	2017	521	30 nmol/L	Danés	Las concentraciones bajas de vitamina D neonatal se asocian con un mayor riesgo de EM
	Ascherio y otros.	[52]	2014	468	50 nmol/L	N / A	Los niveles séricos más elevados de 25(OH)D fueron un indicador confiable de una evolución más favorable de EM, atrofia cerebral y progresión clínica durante los 5 años de seguimiento.
	Salzer y otros.	[53]	2012	192	75 nmol/L	N / A	Asociación entre niveles altos de 25(OH)D durante los años anteriores al inicio de la enfermedad y un menor riesgo de EM

N/A, no aplica

Se ha demostrado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan niveles séricos bajos de vitamina D **[28-31,54-60]**. Sin embargo, la evidencia sobre la correlación entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad es controversial, al igual que la asociación con citocinas inflamatorias y los biomarcadores inmunológicos del LES **[32,33]**. Un metaanálisis reciente identificó algunas manifestaciones clínicas del LES que se han asociado con deficiencia de vitamina D, como daño orgánico, brotes de la enfermedad, manifestaciones neurológicas y afectación renal, trombocitopenia, leucopenia, proteinuria, uso de corticosteroides e hidroxicloroquina. Es importante señalar que los autores reportaron una considerable heterogeneidad entre los estudios revisados, lo cual dificultó el análisis global y completo de los datos **[34]**.

De igual manera, se ha documentado la presencia de niveles séricos disminuidos de vitamina D en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) **[61-64]**. Algunos autores han reportado que la gravedad de la enfermedad no se asociaba con el grado de deficiencia de vitamina D, y sugirieron que la disminución en los niveles sanguíneos de vitamina D no influye en el empeoramiento de la evolución clínica de la enfermedad **[35]**. Otros investigadores han confirmado estos hallazgos, sin encontrar una correlación entre los niveles de vitamina D y los parámetros clínicos y de laboratorio del SS (es decir, duración de la enfermedad, afectación sistémica, presencia de autoanticuerpos) **[12, 35, 36]**.

Diversos estudios han evaluado los niveles de vitamina D en pacientes con artritis reumatoide (AR), sin embargo los resultados han sido contradictorios **[37-41]**. Una revisión sistemática y metaanálisis de 3489 pacientes reportó una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad, siendo esta asociación más evidente en estudios realizados en países en desarrollo y de baja latitud **[42]**. Sin embargo, algunos estudios no encontraron diferencias significativas entre los pacientes con AR y los controles sanos en cuanto a los niveles de 25(OH)D. De igual manera, en estos estudios no se pudo demostrar la correlación entre los niveles de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad artrítica, ni con el grado de daño articular. Cabe destacar que estos últimos estudios tuvieron un tamaño de muestra pequeño **[37,38]**.

Diversos estudios han analizado el estado de la vitamina D en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes, encontrando evidencia que respalda una asociación entre bajos niveles de 25(OH)D (vitamina D) y el desarrollo de estas patologías **[43,45]**. Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar diferencias significativas en los niveles séricos de 25(OH)D entre los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes y los controles sanos **[46-48]**. La relación entre el estado de la vitamina D y la regulación de la TSH, las hormonas tiroideas, los autoanticuerpos y los marcadores inmunológicos, como las interleucinas proinflamatorias, sigue siendo un tema de debate en la literatura médica. De igual manera, la utilidad clínica del 25(OH)D sérico para determinar el pronóstico en estos pacientes es controvertida, y los datos sobre el papel de la vitamina D como un marcador predictor de la respuesta al tratamiento son limitados.

Diversos estudios han reportado que los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan niveles bajos de vitamina D, tanto en grupos de recién nacidos como de adultos **[49-53,65-77]**. Munger et al., midieron los niveles séricos de 25(OH)D, un biomarcador de vitamina D, en más de 1000 mujeres de una cohorte de Maternidad

Finlandesa (FMC). Encontraron que los niveles bajos de 25(OH)D (<30 nmol/L) se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar EM, en comparación con los niveles normales (≥50 nmol/L). Sin embargo, los niveles de 25(OH)D se midieron utilizando un ensayo de quimioluminiscencia **[49]**, que no es un método de referencia recomendado por el NIST para este tipo de determinaciones. Por otro lado, Ascherio et al., realizaron mediciones de 25(OH)D en pacientes inscritos en el estudio BENEFIT, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico a gran escala. Los autores demostraron que el biomarcador sérico de vitamina D es un factor de riesgo para la actividad y progresión a largo plazo de la EM en las etapas tempranas de la enfermedad. Además, este biomarcador puede predecir la aparición de nuevas lesiones activas y la tasa de recaídas **[50]**. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los bajos niveles de vitamina D podrían desempeñar un papel importante en el manejo temprano de los pacientes con EM.

4.2. Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) representan las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia a nivel global. Debido a ello, el papel que desempeña la vitamina D ha sido objeto de numerosas investigaciones en pacientes diagnosticados con estas afecciones.

Los niveles séricos de vitamina D en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) han sido ampliamente investigados **[78-97]**. Los hallazgos de un importante estudio prospectivo que incluyó a 1658 individuos revelaron que los sujetos con insuficiencia de 25(OH)D presentaban el riesgo dos veces mayor de desarrollar EA, en comparación con aquellos que presentaban niveles suficientes de esta vitamina **[98]**. Cabe destacar que los autores de este estudio utilizaron métodos de referencia (RMP) y materiales de referencia estándar (SRM) para realizar las mediciones de 25(OH)D, lo que incrementa la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos. Resultados similares han sido reportados en múltiples estudios adicionales **[99-103]**. De hecho, en 2017, Licher et al., encontraron que las concentraciones séricas de vitamina D 25(OH)D por debajo de 25 nmol/L se asociaron con una mayor incidencia de EA **[99]**. Estos hallazgos sugieren que los bajos niveles de vitamina D podrían ser un factor de riesgo relevante en el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa. Si bien el amplio tamaño de muestra utilizado en este estudio (más de 3800 participantes), reforzó la solidez de los resultados, los investigadores emplearon un ensayo de quimioluminiscencia para la determinación de los niveles séricos de vitamina D. Este método de análisis no permitió obtener datos estandarizados como los resultados. En un amplio metaanálisis posterior, Balion et al., reportaron una asociación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, también se presentaron notables discrepancias entre los diferentes estudios revisados. Esto sugiere que los hallazgos de estas investigaciones se ven debilitados por las diferencias en los métodos de ensayo y los puntos de corte utilizados para definir los niveles deficientes, insuficientes o suficientes de vitamina D **[103]**.

Además, diversos estudios previos no lograron demostrar una correlación significativa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer **[104-109]**. Particularmente, Olsson et al. **[105]**, reportaron hallazgos opuestos en una cohorte de 1182 hombres, al no encontrar una asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el riesgo de padecer Alzheimer. Es importante destacar que en este caso,

los investigadores utilizaron métodos de ensayo certificados por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) para la determinación de los niveles de 25(OH)D, el principal biomarcador utilizado para evaluar el estado de vitamina D en el organismo.

Por otro lado, Karakis et al., no encontraron una asociación significativa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en los participantes del estudio Framingham Heart Study **[106]**. Si bien en este caso la determinación de los niveles séricos de 25(OH)D, el principal biomarcador utilizado para evaluar el estado de vitamina D, se realizó mediante un ensayo de unión competitiva a proteínas, el amplio tamaño de muestra y el prolongado período de seguimiento de la cohorte contribuyeron a la validez estadística de estos resultados. De manera similar, Duchaine et al., tampoco reportaron una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D y el desarrollo de Alzheimer en una muestra de 660 sujetos del Canadian Study of Health and Aging, a pesar de que en este estudio se emplearon métodos de ensayo de quimioluminiscencia para la cuantificación de los niveles de vitamina D **[107]**. De manera sorpresiva, los autores de uno de los estudios encontraron que mayores concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], se asociaron ligeramente con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, pero únicamente en mujeres, y no en hombres. Por ello, los investigadores sugirieron que se requieren futuras investigaciones para profundizar en la posible relación entre los niveles de vitamina D y el sexo en el contexto de esta enfermedad neurodegenerativa. Por otro lado, otros autores han confirmado que no existe una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y la incidencia tanto de demencia de cualquier causa como específicamente de la enfermedad de Alzheimer **[108]**. Incluso, un metaanálisis realizado por Jayedi et al., en una muestra de 27,000 individuos demostró que ni la insuficiencia ni la deficiencia de vitamina D, definidas a partir de los niveles séricos de 25(OH)D, se correlacionan con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer **[109]**. De hecho, este metaanálisis incluso sugirió que niveles de 25(OH)D superiores a 35 ng/mL podrían incrementar el riesgo de padecer esta enfermedad neurodegenerativa.

En conjunto, estos hallazgos no lograron ser lo suficientemente homogéneos y estadísticamente sólidos como para sustentar un papel relevante de la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] como biomarcador en la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, existen biomarcadores ampliamente validados que han demostrado ser útiles para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad neurodegenerativa, y que se utilizan con éxito en la práctica clínica habitual **[110-113]**.

Diversos estudios epidemiológicos han reportado la presencia de niveles séricos bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], entre los pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson **[114-116]**. Particularmente, un estudio longitudinal de seguimiento a largo plazo, realizado por Knekt et al., en el año 2010 en una cohorte de más de 3,100 participantes, encontró que los niveles de 25(OH)D podrían tener una capacidad predictiva sobre el riesgo de desarrollar esta enfermedad neurodegenerativa **[117]**. Los autores de este estudio informaron haber utilizado un método de medición de referencia (SRM) de 25(OH)D certificado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST), lo cual aporta mayor confiabilidad a los análisis realizados **[117]**. No obstante, el reducido número de casos incidentes de enfermedad de Parkinson identificados en la muestra (n = 50) y la posible presencia de factores de confusión residuales limitaron la

validez y solidez estadística de los hallazgos reportados en este estudio longitudinal. Otros investigadores han documentado una asociación significativa entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y la gravedad clínica de la enfermedad de Parkinson **[118,119]**. De igual manera, dos recientes y exhaustivos metaanálisis han corroborado estos hallazgos **[120,121]**. No obstante, cabe señalar que se han reportado discrepancias entre los estudios primarios en cuanto a los métodos analíticos empleados para la determinación de los niveles de 25(OH)D. Esto requiere interpretar los resultados de estos metaanálisis con cautela, ya que las diferencias en las técnicas de cuantificación utilizadas pueden afectar la comparabilidad y homogeneidad de los datos.

4.3. Enfermedades Psiquiátricas

Numerosos estudios clínicos han documentado una asociación inversa entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el desarrollo o gravedad del trastorno depresivo mayor (MDD) **[122-127]**. Sin embargo, también se han reportado hallazgos opuestos en algunos trabajos de investigación **[84-88]**.

Datos provenientes del Estudio Europeo del Envejecimiento Masculino (EMAS), que incluyó a 3.151 hombres, revelaron que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] eran significativamente más bajos ($p < 0,001$) en los participantes con trastorno depresivo mayor (MDD) en comparación con aquellos sin depresión **[122]**. Esta asociación inversa se mantuvo incluso después de ajustar por variables como edad, consumo de alcohol, actividad física, índice de masa corporal, función física y comorbilidades. De manera similar, el estudio coreano sobre Población Urbana y Rural Anciana (KURE), realizado en 2.942 individuos, mostró que las concentraciones séricas de 25(OH)D se asociaron de forma inversa con la presencia de síntomas depresivos en los hombres, pero no en las mujeres **[125]**. Sin embargo, a pesar de esta evidencia, diversos autores no han logrado demostrar una asociación significativa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el desarrollo del trastorno depresivo mayor **[126-132]**.

Diversos estudios clínicos han demostrado una asociación entre bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el desarrollo de esquizofrenia. Incluso, se ha documentado una relación entre las concentraciones circulantes de vitamina D y la gravedad de la sintomatología en pacientes con este trastorno psiquiátrico **[133-135]**. Sin embargo, también se han reportado hallazgos contradictorios en algunas investigaciones **[136]**. Un reciente metaanálisis que incluyó a 12,528 participantes evaluó la relación entre los niveles de vitamina D y la esquizofrenia. Los resultados concluyeron que el riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor entre los individuos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, en comparación con los sujetos control **[137]**. Además, los estudios transversales y aquellos que involucraron pacientes ambulatorios mostraron diferencias significativas en los niveles séricos de vitamina D entre pacientes esquizofrénicos y controles con mayor frecuencia que los estudios de casos y controles y los realizados en poblaciones de pacientes hospitalizados. Sin embargo, diversos inconvenientes afectaron a los estudios revisados, como sesgo de selección, diseño observacional, presencia de factores de confusión, falta de información sobre las características basales de los pacientes, y diferencias en los puntos de corte utilizados para definir la insuficiencia y deficiencia de vitamina D, lo que lleva a la necesidad de interpretar los hallazgos con cautela. La (**Tabla 2**) resume los principales estudios realizados sobre trastornos psiquiátricos.

Tabla 2. Principales hallazgos de los estudios observacionales que evaluaron los niveles séricos de vitamina D en trastornos psiquiátricos.

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
Trastorno depresivo mayor (MDD)							
	Lee y otros.	[122]	2011	3369	Suficiente >75 nmol/L Deficiente 50–74,9 nmol/L Insuficiente 25–49,9 nmol/L Deficiente <25 nmol/L	Caucásico	Una asociación inversa entre los niveles de 25(OH)D y la depresión, independiente de varios factores de estilo de vida y salud
	Kjaergaard y col.	[123]	2012	357	N / A	Noruega	Los niveles bajos de 25(OH)D sérico se asociaron con síntomas depresivos, pero no se encontró ningún efecto con la suplementación con vitamina D.
	Milaneschi y col.	[124]	2014	2386	Óptimo >50 nmol/L Insuficiente 25–50 nmol/L Deficiente <25 nmol/L	Países Bajos	Los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron con la presencia y la gravedad del trastorno depresivo
	Song y otros.	[125]	2016	2853	N / A	Corea	Concentraciones más bajas de vitamina D se asocian de forma independiente con síntomas depresivos
	Sherchand y otros.	[126]	2018	300	Insuficiente 20–29 ng/mL Suficiente 30–100 ng/mL Deficiente <20 ng/mL	Nepal	Las personas con deficiencia de vitamina D tienen mayores probabilidades de sufrir depresión clínicamente significativa
	Vidgren y otros, 2018	[127]	2018	1602	N / A	Finlandia	Una concentración más baja de 25(OH)D sérica se asocia con una mayor prevalencia de depresión en una población general de edad avanzada
	Zhao y otros.	[128]	2010	3916	N / A	EE.UU	No existe asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y la presencia de depresión moderada a grave, depresión mayor o depresión menor
	Kwasky y otros.	[129]	2014	77	N / A	EE.UU	No existe asociación entre la vitamina D y la depresión
	Can et al.	[130]	2017	175	N / A	N/A	No existe relación entre la depresión, los niveles de

Enfermedad	Autores	Ref.	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Valor de referencia de niveles de vitamina D	Características étnicas, culturales y geográficas	Resultados
							vitamina D y el polimorfismo Fok 1 del receptor de vitamina D.
	Bossola y otros.	[131]	2010	80	N / A	Italia	No existe asociación entre la vitamina D y los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes de hemodiálisis crónica
	Almeida y otros.	[132]	2015	3105	<50 nmol/L	Australia	Los resultados no respaldan un papel de la vitamina D en la causa de la depresión.
Esquizofrenia							
	Berg y otros.	[133]	2010	1179	Insuficiente/deficiente < 50 nmol/L	Noruega y los inmigrantes	La deficiencia de 25-hidroxivitamina D es común en pacientes con trastornos psicóticos
	Crews y otros.	[134]	2013	69	Insuficiente 25–50 nmol/L Deficiente <25 nmol/L	Inglaterra	Los niveles de vitamina D se encuentran disminuido al inicio de un primer episodio psicótico.
	Firth y otros.	[135]	2018	2612	N / A	España, Turquía, India, Polonia, China, Reino Unido, EE.UU., Pakistán, Singapur, Nigeria, Rumanía, Noruega	Los déficits de vitamina D observados en la esquizofrenia de larga evolución parecen estar presentes desde el inicio de la enfermedad y están asociados con una sintomatología más grave.
	Norelli y otros.	[136]	2010	60	Deficiente <20 ng/mL Insuficiente 20–29 ng/mL Óptimo >30 ng/mL	EE.UU	Altas tasas de prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general, incluidos pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, independientemente de si se encuentran internados a corto plazo o internados a largo plazo.
	Zhu y otros.	[137]	2020	12,528	N / A	África, América, Cáucaso, Japón, Alemania, España, Turquía, Pakistán	La deficiencia de vitamina D se asocia con la esquizofrenia

N/A, no aplica

5. ESTUDIOS SOBRE SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

Los bajos niveles de vitamina D podrían ser un factor de riesgo modificable para enfermedades neurológicas y autoinmunes. Los estudios de intervención son los más adecuados para evaluar si cualquier molécula o su deficiencia pueden aumentar el riesgo de un paciente al inicio de una enfermedad. Para establecer si el estado óptimo de vitamina D podría prevenir el inicio o modificar el curso de las enfermedades neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes, se han realizado estudios de suplementación.

En pacientes con enfermedades autoinmunes, se ha demostrado que la suplementación con vitamina D mejora los síntomas de la artritis reumatoide, como el dolor, sin embargo la evidencia sobre un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en estos pacientes es limitada y necesita mayor investigación **[138-140]**. Algunos autores informaron que la suplementación con colecalciferol fue eficaz para disminuir la actividad de la enfermedad y reducir la fatiga en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil **[141,142]**. Sin embargo, otros estudios documentaron un efecto beneficioso limitado de la suplementación para mejorar la actividad de la enfermedad en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. En lo que se refiere al efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con esclerosis múltiple, un metaanálisis reciente resumió los hallazgos de seis ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el impacto de la administración de vitamina D sobre la gravedad y la progresión de la esclerosis múltiple, según lo definido de acuerdo con la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) **[143]**. Los autores mostraron que diferentes dosis y formulaciones de vitamina D no afectaron la EDSS, en comparación con el placebo. Recientemente, Quirant-Sánchez et al., mostraron que una terapia combinada basada en el uso de vitamina D_3 y células dendríticas tolerogénicas (tolDC) más interferón beta en un modelo preclínico de esclerosis múltiple mejoró el curso de la enfermedad en comparación con cada terapia individual. Por lo tanto, una terapia combinada basada en células dendríticas tolerogénicas específicas de antígeno con vitamina D_3 (VitD3-tolDC) y el interferón beta podría representar un enfoque terapéutico potencialmente eficaz para la esclerosis múltiple **[145]**.

En las enfermedades neurodegenerativas, también se han obtenido resultados cuestionables. Algunos estudios han evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D para prevenir el inicio del Alzheimer, sin embargo los resultados han sido controversiales **[146,147]**. Es importante señalar que los estudios que han demostrado un impacto de la suplementación con vitamina D en la cognición tenían poblaciones y duraciones de seguimiento limitadas; por lo tanto, no se ha obtenido evidencia concluyente de que los bajos niveles de vitamina D tengan una influencia significativa en el riesgo de deterioro cognitivo. Además, un ensayo clínico aleatorizado reciente realizado en adultos gravemente enfermos con deficiencia de vitamina D confirmó que la suplementación no mejora la cognición ni la función ejecutiva **[148]**.

De manera similar, los datos sobre el impacto de la suplementación con vitamina D en la prevención del inicio de la enfermedad de Parkinson (EP) son poco concluyentes y escasos, con evidencia que demuestra que la suplementación no tiene un efecto beneficioso en la función motora en pacientes con EP **[121,144]**. En 2019, Zhou et al., informaron sobre los hallazgos de una revisión sistemática que documenta que no hay una influencia beneficiosa en la función motora en pacientes con EP después de la

suplementación con vitamina D **[121]**. Por el contrario, otros autores informaron que la administración de vitamina D tuvo un efecto sobre la fuerza y el equilibrio postural en estos pacientes, y, curiosamente, se ha documentado un impacto de la suplementación con vitamina D en la progresión de la enfermedad en pacientes con EP que portan los genotipos CT y TT de FokI, un polimorfismo del gen VDR **[149,152]**.

Un factor crítico con respecto a la suplementación con vitamina D es que existe una diferencia notable entre los individuos en cuanto a la respuesta a los análogos de la vitamina D. Esta diferencia depende principalmente de las variantes genéticas de VDBP, que influyen drásticamente en los niveles circulantes de 25(OH)D, siendo VDBP la proteína transportadora de la vitamina D. Por ejemplo, Al Daghri et al., informaron de dos polimorfismos de nucleótido único (SNP), rs4588 y rs7041, que aumentan el riesgo de falta de respuesta a la suplementación con vitamina D, independientemente de las dosis administradas **[153]**.

6. CONCLUSIONES

La vitamina D es una de las vitaminas más estudiadas en todo el mundo y su actividad biológica en los seres humanos sigue siendo un tema interesante. Los bajos niveles de vitamina D se presentan entre los pacientes neurológicos, psiquiátricos y autoinmunes, sin embargo el significado de estos hallazgos no se encuentra del todo claro, ya sea porque los bajos niveles de vitamina D son comunes entre los sujetos sanos, o porque los estudios presentan varios inconvenientes que debilitan significativamente la importancia de los resultados obtenidos. Las principales dificultades se pueden resumir en dos categorías diferentes: (i) elementos analíticos, relacionados con las elecciones de laboratorio de los métodos de ensayo utilizados para la medición de 25(OH)D, y (ii) problemas metodológicos, con respecto a la conceptualización y el diseño del estudio. Desde una perspectiva estrictamente de laboratorio, el primer aspecto afecta a la confiabilidad y reproducibilidad de la medición de 25(OH)D, y se refiere al problema de la estandarización, que se ha abordado en profundidad en las últimas décadas sin un éxito total. En este contexto, debe tenerse en cuenta que los métodos de ensayo estandarizados a menudo son caros y no se pueden realizar rápidamente, lo que dificulta su uso entre los sistemas de atención médica y los laboratorios de investigación. Las discrepancias en los puntos de corte utilizados dificultaron la agrupación de datos, hasta el punto de que la mayoría de los metaanálisis revisados en el presente artículo sugirieron interpretar los hallazgos con precaución. Además, el diseño del estudio fue un factor importante en disminuir la importancia de los resultados en algunos casos, por ejemplo, los estudios longitudinales con un período de seguimiento corto no son adecuados para enfermedades de difícil diagnóstico como el Alzheimer.

La revisión actual también tiene algunas limitaciones, incluido el hecho de que no es una revisión sistemática y que solo tiene en cuenta una parte de las enfermedades autoinmunes, psiquiátricas y neurodegenerativas. A pesar de estas limitaciones, señala que el papel de la vitamina D como biomarcador en estas enfermedades, según los estudios revisados, no se ha demostrado. Si bien algunos autores han informado que los niveles séricos de 25(OH)D podrían facilitar el diagnóstico y el pronóstico en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y algunas patologías autoinmunes, no hay evidencia que respalde su uso como un biomarcador potencial para la práctica clínica. Además, se han planteado algunas inquietudes, considerando

que las enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas ya cuentan con biomarcadores establecidos.

Avanzar en el conocimiento en este campo implica corregir los problemas analíticos y metodológicos, proporcionar datos estandarizados de 25(OH)D y producir metaanálisis con datos sólidos y significativos. El objetivo principal de las investigaciones futuras en este contexto es determinar si la medición de 25(OH)D puede tener influencia en el manejo clínico de pacientes psiquiátricos, o de aquellos con enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

Otro gran desafío en esta área es en relación a la suplementación de vitamina D. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, aún no está claro cómo y si un estado adecuado de vitamina D puede ayudar a prevenir el inicio de la enfermedad o mejorar las características de la enfermedad, a pesar de la cantidad relativamente grande de estudios que se han realizado. Los estudios de intervención son generalmente más difíciles de realizar en comparación con los estudios observacionales, debido a los altos costos, las consideraciones éticas, el largo período de tiempo y otros factores. Además, algunas dificultades afectan a los ensayos clínicos aleatorios sobre la suplementación de vitamina D, incluida la toxicidad de los análogos de la vitamina D y la variabilidad de la respuesta debido a factores genéticos.

Referencias

1. Bikle D., Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16:234–252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Lin Z., Li W. The Roles of Vitamin D and Its Analogs in Inflammatory Diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016;16:1242–1261. doi: 10.2174/1568026615666150915111557. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2355. doi: 10.3390/ijms19082355. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Bivona G., Agnello L., Pivetti A., Milano S., Scazzone C., Sasso B.L., Ciaccio M. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: True or fake? *Clin. Chim. Acta.* 2016;458:115–119. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.026. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Miller J.W., Harvey D.J., Beckett L.A., Green R., Farias S.T., Reed B.R., Olichney J.M., Mungas D.M., DeCarli C. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol.* 2015;72:1295–1303. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2115. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Bikle D.D., Patzek S., Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep.* 2018;8:255–267. doi: 10.1016/j.bonr.2018.02.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018;43:331–334. doi: 10.5114/ceji.2018.80053. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Bikle D.D., Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front. Endocrinol.* 2019;10:317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Prabhu A.V., Luu W., Li D., Sharpe L.J., Brown A.J. DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production. *Prog. Lipid Res.* 2016;64:138–151. doi: 10.1016/j.plipres.2016.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Bivona G., Gambino C.M., Iacolino G., Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol. Res.* 2019;41:827–835. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Bivona G., Agnello L., Bellia C., Iacolino G., Scazzone C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology. *Medicina.* 2019;55:341. doi: 10.3390/medicina55070341. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Meyer M.B., Benkusky N.A., Kaufmann M., Lee S.M., Onal M., Jones G., Pike J.W. A kidney-specific genetic control module in mice governs endocrine regulation of the cytochrome P450 gene Cyp27b1 essential for vitamin D3 activation. *J. Biol. Chem.* 2017;292:17541–17558. doi: 10.1074/jbc.M117.806901. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Scazzone C., Agnello L., Ragonese P., Lo Sasso B., Bellia C., Bivona G., Schillaci R., Salemi G., Ciaccio M. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J. Neurosci. Res.* 2018;96:297–304. doi: 10.1002/jnr.24133. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Bivona G., Lo Sasso B., Iacolino G., Gambino C.M., Scazzone C., Agnello L., Ciaccio M. Standardized measurement of circulating vitamin D [25(OH)D] and its putative role as a serum biomarker in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Clin. Chim. Acta.* 2019;497:82–87. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Binkley N., Sempos C.T. Vitamin D Standardization Program (VDSP). Standardizing vitamin D assays: The way forward. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29:1709–1714. doi: 10.1002/jbmr.2252. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Rabenberg M., Scheidt-Nave C., Busch M.A., Thamm M., Rieckmann N., Durazo-Arvizu R.A., Dowling K.G., Škrabáková Z., Cashman K.D., Sempos C.T., et al. Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health.* 2018;18:845. doi: 10.1186/s12889-018-5769-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Cashman K.D., Kiely M., Kinsella M., Durazo-Arvizu R.A., Tian L., Zhang Y., Lucey A., Flynn A., Gibney M.J., Vesper H.W., et al. Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: A case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:1235–1242. doi: 10.3945/ajcn.112.057182. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Cashman K.D., Dowling K.G., Škrabáková Z., Kiely M., Lamberg-Allardt C., Durazo-Arvizu R.A., Sempos C.T., Koskinen S., Lundqvist A., Sundvall J., et al. Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scand. J. Clin. Lab Investig.* 2015;75:549–561. doi: 10.3109/00365513.2015.1057898. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

20. Jones G.R., Jackson C. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)—Its history and operation. *Clin. Chim. Acta.* 2016;453:86–94. doi: 10.1016/j.cca.2015.11.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Carter G.D., Berry J., Durazo-Arvizu R., Gunter E., Jones G., Jones J., Makin H., Pattni P., Sempos C.T., Twomey P., et al. Hydroxyvitamin D assays: An historical perspective from DEQAS. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;177:30–35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.07.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Binkley N., Dawson-Hughes B., Durazo-Arvizu R., Thamm M., Tian L., Merkel J.M., Jones J.C., Carter G.D., Sempos C.T. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;173:117–121. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Durazo-Arvizu R.A., Ahmed F., Berry J., Cavalier E., Gunter E., Jones G., Jones J., Sempos C.T., Twomey P.J., Williams E.L., et al. Estimating uncertainty of target values for DEQAS serum materials. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019;188:90–94. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Burdette C.Q., Camara J.E., Nalin F., Pritchett J., Sander L.C., Carter G.D., Jones J., Betz J.M., Sempos C.T., Wise S.A. Establishing an Accuracy Basis for the Vitamin D External Quality Assessment Scheme (DEQAS) *J. AOAC Int.* 2017;100:1277–1287. doi: 10.5740/jaoacint.17-0306. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Agnello L., Bellia C., Lo Sasso B., Pivetti A., Muratore M., Scazzone C., Bivona G., Lippi G., Ciaccio M. Establishing the upper reference limit of Galectin-3 in healthy blood donors. *Biochem. Med.* 2017;27:030709. doi: 10.11613/BM.2017.030709. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Agnello L., Bellia C., Scazzone C., Bivona G., Iacolino G., Gambino C.M., Muratore M., Lo Sasso B., Ciaccio M. Establishing the 99(th) percentile for high sensitivity cardiac troponin I in healthy blood donors from Southern Italy. *Biochem. Med.* 2019;29:020901. doi: 10.11613/BM.2019.020901. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Agnello L., Lo Sasso B., Bivona G., Gambino C.M., Giglio R.V., Iacolino G., Iacona A., Mancuso S., Ciaccio A.M., Vidali M., et al. Reference interval of monocyte distribution width (MDW) in healthy blood donors. *Clin. Chim. Acta.* 2020;510:272–277. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Petri M., Bello K.J., Fang H., Magder L.S. Vitamin D in systemic lupus erythematosus:modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1865–1871. doi: 10.1002/art.37953. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. AlSaleem A., AlE'ed A., AlSaghier A., Al-Mayouf S.M. Vitamin D status in childrenwith systemic lupus erythematosus and its association with clinical and laboratoryparameters. *Clin. Rheumatol.* 2015;34:81–84. doi: 10.1007/s10067-014-2811-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Eloi M., Horvath D.V., Ortega J.C., Prado M.S., Andrade L.E., Szejnfeld V.L., de Moura Castro C.H. 25-Hydroxivitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *PLoS ONE.* 2017;12:e0170323. doi: 10.1371/journal.pone.0170323. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Salman-Monte T.C., Torrente-Segarra V., Almirall M., Corzo P., Mojal S., Carbonell-Abelló J. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in supplemented and non-supplemented women with systemic lupus erythematosus in the Mediterranean region. *Rheumatol. Int.* 2016;36:975–985. doi: 10.1007/s00296-016-3497-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

32. Andreoli L., Piantoni S., Dall'Ara F., Allegri F., Meroni P.L., Tincani A. Vitamin D and antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012;21:736–740. doi: 10.1177/0961203312446386. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Aranow C., Kamen D.L., Dall'Era M., Massarotti E.M., Mackay M.C., Koumpouras F., Coca A., Chatham W.W., Clowse M.E., Criscione-Schreiber L.G., et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D3 on the Interferon Signature in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1848–1857. doi: 10.1002/art.39108. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Dall'Ara F., Cutolo M., Andreoli L., Tincani A., Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematous: A review of immunological and clinical aspects. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018;36:153–162. [PubMed] [Google Scholar]
35. An L., Sun M.H., Chen F., Li J.R. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: A meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017;11:3119–3125. doi: 10.2147/DDDT.S144860. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Gupta S., Mahajan V.K., Yadav R.S., Mehta K.S., Bhushan S., Chauhan P.S., Rawat R., Sharma V. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol. Online J.* 2018;9:250–255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Polasik K., Piotrowska E., Lipińska B., Witkowski J.M., Bryl E., Tukaj S. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: A correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. *Acta Biochim. Pol.* 2017;64:667–670. doi: 10.18388/abp.2017_1636. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Wong T.H., Gupta E.D., Radhakrishnan A.K., Gun S.C., Chembalingam G., Yeap S.S. Effects of 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein on bone mineral density and disease activity in Malaysian patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018;21:992–1000. doi: 10.1111/1756-185X.13048. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Kerr G.S., Sabahi I., Richards J.S., Caplan L., Cannon G.W., Reimold A., Thiele G.M., Johnson D., Mikuls T.R. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J. Rheumatol.* 2011;38:53–59. doi: 10.3899/jrheum.100516. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Pakchotanon R., Chaiamnuay S., Narongroeknawin P., Asavatanabodee P. The association between serum vitamin D Level and disease activity in Thai rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19:355–361. doi: 10.1111/1756-185X.12222. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Gopal K., Thevarajah M., Ng C.M., Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019;22:834–841. doi: 10.1111/1756-185X.13484. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Lin J., Liu J., Davies M.L., Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0146351. doi: 10.1371/journal.pone.0146351. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Wang J., Lv S., Chen G., Gao C., He J., Zhong H., Xu Y. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015;7:2485–2498. doi: 10.3390/nu7042485. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Muscogiuri G., Palomba S., Caggiano M., Tafuri D., Colao A., Orio F. Low 25 (OH)vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycysticovary syndrome. *Endocrine.* 2016;53:538–542. doi: 10.1007/s12020-015-0745-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Muscogiuri G., Mari D., Prolo S., Fatti L.M., Cantone M.C., Garagnani P., Arosio B., Di Somma C., Vitale G. Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune

Thyroid Disease in the Elderly. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016;13:850. doi: 10.3390/ijerph13090850. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015;14:363–369. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Effraimidis G., Badenhoop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;167:43–48. doi: 10.1530/EJE-12-0048. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Botelho I., Moura Neto A., Silva C.A., Tambascia M.A., Alegre S.M., Zantut-Wittmann D.E. Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relationship with thyroid function and inflammatory status. *Endocr. J.* 2018;65:1029–1037. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0166. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296:2832–2838. doi: 10.1001/jama.296.23.2832. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Munger K.L., Hongell K., Åivo J., Soilu-Hänninen M., Surcel H.M., Ascherio A. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology.* 2017;89:1578–1583. doi: 10.1212/WNL.0000000000004489. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Nielsen N.M., Munger K.L., Koch-Henriksen N., Hougaard D.M., Magyari M., Jørgensen K.T., Lundqvist M., Simonsen J., Jess T., Cohen A., et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 2017;88:44–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000003454. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Ascherio A., Munger K.L., White R., Köchert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung H.P., Miller D.H., Montalbán X., et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71:306–314. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Salzer J., Hallmans G., Nystrom M., Stenlund H., Wadell G., Sundstrom P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;79:2140–2214. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Islam M.A., Khandker S.S., Alam S.S., Kotyla P., Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18:102392. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102392. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Murdaca G., Tonacci A., Negrini S., Greco M., Borro M., Puppo F., Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun. Rev.* 2019;18:102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Durcan L., Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *J. Autoimmun.* 2016;74:73–84. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Nguyen M.H., Bryant K., O'Neill S.G. Vitamin D in SLE: A role in pathogenesis and fatigue? A review of the literature. *Lupus.* 2018;27:2003–2011. doi: 10.1177/0961203318796293. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Azrielant S., Shoenfeld Y. Eppur Si Muove: Vitamin D is essential in preventing and modulating SLE. *Lupus.* 2016;25:563–572. doi: 10.1177/0961203316629001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Alele J.D., Kamen D.L. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun. Rev.* 2010;9:137–139. doi: 10.1016/j.autrev.2009.05.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Shoenfeld Y., Giacomelli R., Azrielant S., Berardicurti O., Reynolds J.A., Bruce I.N. Vitamin D and systemic lupus erythematosus—The hype and the hope. *Autoimmun. Rev.* 2018;17:19–23. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Vacca A., Cormier C., Mathieu A., Kahan A., Allanore Y. Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011;29:1024–1031. [PubMed] [Google Scholar]
62. Isola G., Palazzo G., Polizzi A., Murabito P., Giuffrida C., Lo Gullo A. Association of Systemic Sclerosis and Periodontitis with Vitamin D Levels. *Nutrients.* 2021;13:705. doi: 10.3390/nu13020705. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Diaconu A.D., Ostafie I., Ceasovschih A., Şorodoc V., Lionte C., Ancuţa C., & Şorodoc L. Role of Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *J Immunol. Res.* 2021;2021:9782994. doi: 10.1155/2021/9782994. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Arnson Y., Amital H., Agmon-Levin N., Alon D., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Matucci-Cerinic M., Szücs G., Shapira Y., Szekanecz Z., et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: A retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2011;10:490–494. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Bettencourt A., Boleixa D., Reguengo H., Samões R., Santos E., Oliveira J.C., Silva B., Costa P.P., da Silva A.M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients from the north of Portugal. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;180:137–141. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Martínez-Lapiscina E.H., Mahatanan R., Lee C.H., Charoenpong P., Hong J.P. 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. doi: 10.1016/j.jns.2020.116668. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Amezcua L., Chung R.H., Conti D.V., Langer-Gould A.M. Vitamin D levels in Hispanics with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2012;259:2565–2570. doi: 10.1007/s00415-012-6537-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Skalli A., Ait Ben Haddou E.H., El Jaoudi R., Razine R., Mpandzou G.A., Tibar H., El Fahime E., Bouslam N., Alami A., Benomar A., et al. Association of vitamin D status with multiple sclerosis in a case-control study from Morocco. *Rev. Neurol.* 2018;174:150–156. doi: 10.1016/j.neurol.2017.06.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Martinelli V., Dalla Costa G., Colombo B., Dalla Libera D., Rubinacci A., Filippi M., Furlan R., Comi G. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult. Scler.* 2014;20:147–155. doi: 10.1177/1352458513494959. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Ueda P., Rafatnia F., Bäärnhielm M., Fröbom R., Korzunowicz G., Lönnerbro R., Hedström A.K., Eyles D., Olsson T., Alfredsson L. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2014;76:338–346. doi: 10.1002/ana.24210. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Ismailova K., Poudel P., Parlesak A., Frederiksen P., Heitmann B.L. (Vitamin D in early life and later risk of multiple sclerosis-A systematic review, meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14:e0221645. doi: 10.1371/journal.pone.0221645. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Abbatemarco J.R., Fox R.J., Li H., Ontaneda D. Vitamin D and MRI measures in progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;35:276–282. doi: 10.1016/j.msard.2019.08.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Mesliniene S., Ramrattan L., Giddings S., Sheikh-Ali M. Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis. *Endocr. Pract.* 2013;19:129–136. doi: 10.4158/EP12152.RA. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Duan S., Lv Z., Fan X., Wang L., Han F., Wang H., Bi S. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2014;570:108–113. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.021. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Pakpoor J., Ramagopalan S. Evidence for an Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2015;26:105–115. [PubMed] [Google Scholar]

76. Pięgel F., Rocka A., Piwek M., Jasielski P.P., Petit V., Rejdak K. Correlation between vitamin D and alterations in MRI among patients with multiple sclerosis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2021;28:372–377. doi: 10.26444/aaem/127062. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Voo V., O'Brien T., Butzkueven H., Monif M. The role of vitamin D and P2X7R in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2019;330:159–169. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Lin F.Y., Lin Y.F., Lin Y.S., Yang C.M., Wang C.C., Hsiao Y.H. Relative D3 vitamin deficiency and consequent cognitive impairment in an animal model of Alzheimer's disease: Potential involvement of collapsin response mediator protein-2. *Neuropharmacology.* 2020;164:107910. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107910. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Al-Amin M., Bradford D., Sullivan R., Kurniawan N.D., Moon Y., Han S.H., Zalesky A., Burne T. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp.* 2019;40:394–406. doi: 10.1002/hbm.24380. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Aguilar-Navarro S.G., Mimenza-Alvarado A.J., Jiménez-Castillo G.A., Bracho-Vela L.A., Yeverino-Castro S.G., Ávila-Funes J.A. Association of vitamin D with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia in older Mexican adults. *Rev. Investig. Clin.* 2019;71:381–386. [PubMed] [Google Scholar]

81. Mehri N., Haddadi R., Ganji M., Shahidi S., Soleimani Asl S., Taheri Azandariani M., Ranjbar A. Effects of vitamin D in an animal model of Alzheimer's disease: Behavioral assessment with biochemical investigation of Hippocampus and serum. *Metab. Brain Dis.* 2020;35:263–274. doi: 10.1007/s11011-019-00529-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Yang K., Chen J., Li X., Zhou Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine.* 2019;98:e16804. doi: 10.1097/MD.0000000000016804. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Chai B., Gao F., Wu R., Dong T., Gu C., Lin Q., Zhang Y. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: An updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19:284. doi: 10.1186/s12883-019-1500-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Kalra A., Teixeira A.L., Diniz B.S. Association of Vitamin D Levels with Incident All-Cause Dementia in Longitudinal Observational Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2020;7:14–20. [PubMed] [Google Scholar]

85. Mavraki E., Ioannidis P., Tripsianis G., Gioka T., Kolousi M., Vadikolias K. Vitamin D in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A study in older Greek adults. *Hippokratia.* 2020;24:120–126. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

86. Wang L., Qiao Y., Zhang H., Zhang Y., Hua J., Jin S., Liu G. Circulating Vitamin D Levels and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study in the IGAP and UK Biobank. *J. Alzheimers Dis.* 2020;73:609–618. doi: 10.3233/JAD-190713. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Sultan S., Taimuri U., Basnan S.A., Ai-Orabi W.K., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J. Aging Res.* 2020;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Yeşil Y., Kuyumcu M.E., Kara Ö., Halaçli B., Etgül S., Kizilarslanoğlu M.C., Yavuz B.B., Özcan M., Halil M.G., Sahin Cankurtaran E., et al. Vitamin D status and its association with gradual decline in cognitive function. *Turk. J. Med. Sci.* 2015;45:1051–1057. doi: 10.3906/sag-1405-11. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Shen L., Ji H.F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: Evidence from meta-analysis. *Nutr. J.* 2015;14:76. doi: 10.1186/s12937-015-0063-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Keeney J.T., Butterfield D.A. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links. *Neurobiol. Dis.* 2015;84:84–98. doi: 10.1016/j.nbd.2015.06.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Goodwill A.M., Campbell S., Simpson S., Jr., Bisignano M., Chiang C., Dennerstein L., Szoeke C. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project. *Maturitas.* 2018;107:56–62. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Nourhashemi F., Hooper C., Cantet C., Féart C., Gennero I., Payoux P., Salabert A.S., Guyonnet S., De Souto Barreto P., Vellas B., et al. Cross-sectional associations of plasma vitamin D with cerebral β-amyloid in older adults at risk of dementia. *Alzheimers Res. Ther.* 2018;10:43. doi: 10.1186/s13195-018-0371-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Yamini P., Ray R.S., Chopra K. Vitamin D3 attenuates cognitive deficits and neuroinflammatory responses in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2018;26:39–55. doi: 10.1007/s10787-017-0372-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Moore K., Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. *Proc. Nutr. Soc.* 2018;77:152–163. doi: 10.1017/S0029665117004177. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Berridge M.J. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: A novel hypothesis. *J. Physiol.* 2017;595:6825–6836. doi: 10.1113/JP274887. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Annweiler C., Llewellyn D.J., & Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimer Dis.* 2013;33:659–674. doi: 10.3233/JAD-2012-121432. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Morello M., Landel V., Lacassagne E., Baranger K., Annweiler C., Féron F., Millet P. Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 2018;55:6463–6479. doi: 10.1007/s12035-017-0839-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A., Annweiler C., Beauchet O., Chaves P.H., Fried L., Kestenbaum B.R., Kuller L.H., Langa K.M., et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014;83:920–928. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Licher S., de Bruijn R.F.A.G., Wolters F.J., Zillikens M.C., Ikram M.A., Ikram M.K. Vitamin D and the risk of dementia: The Rotterdam study. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60:989–997. doi: 10.3233/JAD-170407. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Ouma S., Suenaga M., Bölükbaşı Hatip F.F., Hatip-Al-Khatib I., Tsuboi Y., Matsunaga Y. Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's

disease. *Brain Behav.* 2018;8:e00936. doi: 10.1002/brb3.936. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement.* 2014;10:296–302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

102. Ertilav E., Barcin N.E., Ozdem S. Comparison of Serum Free and Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels in Alzheimer's Disease and Healthy Control Patients. *Lab. Med.* 2020;52:219–225. doi: 10.1093/labmed/lmaa066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

103. Balion C., Griffith L.E., Strifler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn D.J., Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012;79:1397–1405. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c197f. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

104. Ulstein I., Bøhmer T. Normal Vitamin Levels and Nutritional Indices in Alzheimer's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia with Normal Body Mass Indexes. *J. Alzheimers Dis.* 2017;55:717–725. doi: 10.3233/JAD-160393. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

105. Olsson E., Byberg L., Karlström B., Cederholm T., Melhus H., Sjögren P., Kilander L. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: An 18-y follow-up study in community-living old men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:936–943. doi: 10.3945/ajcn.116.141531. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

106. Karakis I., Pase M.P., Beiser A., Booth S.L., Jacques P.F., Rogers G., DeCarli C., Vasan R.S., Wang T.J., Himali J.J., et al. Association of serum vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: The Framingham Heart Study. *J. Alzheimers Dis.* 2016;51:451–461. doi: 10.3233/JAD-150991. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

107. Duchaine C.S., Talbot D., Nafti M., Giguère Y., Dodin S., Tourigny A. Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: The Canadian Study of Health and Aging. *Can. J. Public Health.* 2020;111:312–321. doi: 10.17269/s41997-019-00290-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

108. Graf C.E., Rossi C., Giannelli S.V., Nobari B.H., Gold G., Herrmann F.R., Zekry D. Vitamin D is not associated with cognitive status in a cohort of very old hospitalized patients. *J. Alzheimers Dis.* 2014;42((Suppl. 3)):S53–S61. doi: 10.3233/JAD-132612. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

109. Jayedi A., Rashidy-Pour A., Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr. Neurosci.* 2019;22:750–759. doi: 10.1080/1028415X.2018.1436639. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

110. Limongi F., Noale M., Bianchetti A., Ferrara N., Padovani A., Scarpini E., Trabucchi M., Maggi S., MCI Working Group The instruments used by the Italian centres for cognitive disorders and dementia to diagnose mild cognitive impairment (MCI) *Aging Clin. Exp Res.* 2019;31:101–107. doi: 10.1007/s40520-018-1032-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Alongi P., Sardina D.S., Coppola R., Scalisi S., Puglisi V., Arnone A., Raimondo G.D., Munerati E., Alaimo V., Midiri F., et al. 18F-Florbetaben PET/CT to Assess Alzheimer's Disease: A new Analysis Method for Regional Amyloid Quantification. *J. Neuroimaging.* 2019;29:383–393. doi: 10.1111/jon.12601. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

112. Bonanni L., Cagnin A., Agosta F., Babiloni C., Borroni B., Bozzali M., Bruni A.C., Filippi M., Galimberti D., Monastero R., et al. The Italian dementia with Lewy bodies study group (DLB-SINdem): Toward a standardization of clinical procedures and multicenter cohort studies design. *Neurol. Sci.* 2017;38:83–91. doi: 10.1007/s10072-016-2713-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

113. Ciaccio M., Lo Sasso B., Scazzone C., Gambino C.M., Ciaccio A.M., Bivona G., Piccoli T., Giglio R.V., Agnello L. COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021;11:305. doi: 10.3390/brainsci11030305. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G., Chauviré V., Le Gall D., Inzitari M., Beauchet O. Vitamin D and ageing: Neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010;62:139–150. doi: 10.1159/000318570. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N., Rosen A., Triche S., Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2008;65:1348–1352. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Sato Y., Kikuyama M., Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49:1273–1278. doi: 10.1212/WNL.49.5.1273. Retraction in *Neurology* **2020**, *94*, 804. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Sääksjärvi K., Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010;67:808–811. doi: 10.1001/archneurol.2010.120. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Ding H., Dhima K., Lockhart K.C., Locascio J.J., Hoesing A.N., Duong K., Trisini-Lipsanopoulos A., Hayes M.T., Sohur U.S., Wills A.M., et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology.* 2013;81:1531–1537. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95818. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Sleeman I., Aspray T., Lawson R., Coleman S., Duncan G., Khoo T.K., Schoenmakers I., Rochester L., Burn D., Yarnall A. The Role of Vitamin D in Disease Progression in Early Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017;7:669–675. doi: 10.3233/JPD-171122. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Luo X., Ou R., Dutta R., Tian Y., Xiong H., Shang H. Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2018;9:909. doi: 10.3389/fneur.2018.00909. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Zhou Z., Zhou R., Zhang Z., Li K. The Association Between Vitamin D Status, Vitamin D Supplementation, Sunlight Exposure, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:666–674. doi: 10.12659/MSM.912840. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Lee D.M., Tajar A., O'Neill T.W., O'Connor D.B., Bartfai G., Boonen S., Bouillon R., Casanueva F.F., Finn J.D., Forti G., et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J. Psychopharmacol.* 2011;25:1320–1328. doi: 10.1177/0269881110379287. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Kjærgaard M., Waterloo K., Wang C.E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M.S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: Nested case-control study and randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry.* 2012;201:360–368. doi: 10.1192/bjp.bp.111.104349. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Milaneschi Y., Hoogendijk W., Lips P., Heijboer A.C., Schoevers R., van Hemert A.M., Beekman A.T., Smit J.H., Penninx B.W. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol. Psychiatry.* 2014;19:444–451. doi: 10.1038/mp.2013.36. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Song B.M., Kim H.C., Rhee Y., Youm Y., Kim C.O. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in an older Korean

population: A cross-sectional study. *J. Affec. Disord.* 2016;189:357–364. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

126. Sherchand O., Sapkota N., Chaudhari R.K., Khan S.A., Baranwal J.K., Pokhrel T., Das B., Lamsal M. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psychiatry Res.* 2018;267:266–271. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

127. Vidgren M., Virtanen J.K., Tolmunen T., Nurmi T., Tuomainen T.P., Voutilainen S., Ruusunen A. Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D and Depression in a General Middle-Aged to Elderly Population in Finland. *J. Nutr. Health Aging.* 2018;22:159–164. doi: 10.1007/s12603-017-0948-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

128. Zhao G., Ford E.S., Li C., Balluz L.S. No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults. *Br. J. Nutr.* 2010;104:1696–1702. doi: 10.1017/S0007114510002588. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

129. Kwasky A.N., Groh C.J. Vitamin d, depression and coping self-efficacy in young women: Longitudinal study. *Arch. Psychiatr. Nur.* 2014;28:362–367. doi: 10.1016/j.apnu.2014.08.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

130. Can M.S., Baykan H., Baykan O., Erensoy N., Karlidere T. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism in major depression. *Psychiatr. Danub.* 2017;29:179–185. [PubMed] [Google Scholar]

131. Bossola M., Ciciarelli C., Di Stasio E., Conte G.L., Vulpio C., Luciani G., Tazza L. Correlates of symptoms of depression and anxiety in chronic hemodialysis patients. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2010;32:125–131. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.10.009. Correction in *Gen. Hosp. Psychiatry* **2010**, *32*, 450. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

132. Almeida O.P., Hankey G.J., Yeap B.B., Golledge J., Flicker L. Vitamin D concentration and its association with past, current and future depression in older men: The health in men study. *Maturitas.* 2015;81:36–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.01.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

133. Berg A.O., Melle I., Torjesen P.A., Lien L., Hauff E., Andreassen O.A. A cross-sectional study of vitamin D deficiency among immigrants and Norwegians with psychosis compared to the general population. *J. Clin. Psychiatry.* 2010;71:1598–1604. doi: 10.4088/JCP.09m05299yel. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

134. Crews M., Lally J., Gardner-Sood P., Howes O., Bonaccorso S., Smith S., Murray R.M., Di Forti M., Gaughran F. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: A case-control study. *Schizophr. Res.* 2013;150:533–537. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

135. Firth J., Carney R., Stubbs B., Teasdale S.B., Vancampfort D., Ward P.B., Berk M., Sarris J. Nutritional Deficiencies and Clinical Correlates in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2018;44:1275–1292. doi: 10.1093/schbul/sbx162. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

136. Norelli L.J., Coates A.D., Kovasznay B.M. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels in acute and long-stay psychiatric inpatients: A preliminary investigation. *e-SPEN.* 2010;5:e187–e189. doi: 10.1016/j.eclnm.2010.04.003. [CrossRef] [Google Scholar]

137. Zhu J.L., Luo W.W., Cheng X., Li Y., Zhang Q.Z., Peng W.X. Vitamin D deficiency and Schizophrenia in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Psychiatry Res.* 2020;288:112959. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112959. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

138. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S., Gurer G., Yalcın B., Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018;21:431–439. doi: 10.1111/1756-185X.13160. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

139. Gopinath K., Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Int. J. Rheum. Dis.* 2011;14:332–339. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01684.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Brink M., Johansson L., Nygren E., Ärlestig L., Hultdin J., Rantapää-Dahlqvist S. Vitamin D in individuals before onset of rheumatoid arthritis—Relation to vitamin D binding protein and its associated genetic variants. *BMC Rheumatol.* 2018;2:26. doi: 10.1186/s41927-018-0033-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Lima G.L., Paupitz J., Aikawa N.E., Takayama L., Bonfa E., Pereira R.M. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2016;68:91–98. doi: 10.1002/acr.22621. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Zheng R., Gonzalez A., Yue J., Wu X., Qiu M., Gui L., Zhu S., Huang L. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Med. Sci.* 2019;358:104–114. doi: 10.1016/j.amjms.2019.04.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. Doosti-Irani A., Tamtaji O.R., Mansournia M.A., Ghayour-Mobarhan M., Ferns G., Daneshvar Kakhaki R., Rezaei Shahmirzadi A., Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on expanded disability status scale in people with multiple sclerosis: A critical, systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2019;187:105564. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105564. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
144. Zheng C., He L., Liu L., Zhu J., Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;23:56–61. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Quirant-Sánchez B., Mansilla M.J., Navarro-Barriuso J., Presas-Rodríguez S., Teniente-Serra A., Fondelli F., Ramo-Tello C., Martínez-Cáceres E. Combined Therapy of Vitamin D3-Tolerogenic Dendritic Cells and Interferon-β in a Preclinical Model of Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2021;9:1758. doi: 10.3390/biomedicines9121758. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. Rossom R.C., Espeland M.A., Manson J.E., Dysken M.W., Johnson K.C., Lane D.S., LeBlanc E.S., Lederle F.A., Masaki K.H., Margolis K.L. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012;60:2197–2205. doi: 10.1111/jgs.12032. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
147. Annweiler C., Herrmann F.R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012;25:121–127. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Rutjes A.W., Denton D.A., Di Nisio M., Chong L.Y., Abraham R.P., Al-Assaf A.S., Anderson J.L., Malik M.A., Vernooij R.W., Martínez G., et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;12:CD011906. doi: 10.1002/14651858.CD011906.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Han J.H., Ginde A.A., Brown S.M., Baughman A., Collar E.M., Ely E.W., Gong M.N., Hope A.A., Hou P.C., Hough C.L., et al. Effect of Early High-Dose Vitamin D3 Repletion on Cognitive Outcomes in Critically Ill Adults. *Chest.* 2021;160:909–918. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.046. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Hiller A.L., Murchison C.F., Lobb B.M., O'Connor S., O'Connor M., Quinn J.F. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on

balance in Parkinson's disease: Does age matter? *PLoS ONE.* 2018;13:e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

151. Muir S.W., Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59:2291–2300. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

152. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., Murakami M., Noya M., Takahashi D., Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;97:1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Al-Daghri N.M., Mohammed A.K., Bukhari I., Rikli M., Abdi S., Ansari M., Sabico S., Hussain S.D., Alenad A., Al-Saleh Y., et al. Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutrition.* 2019;63–64:148–154. doi: 10.1016/j.nut.2019.02.003. [