Vitamina D y enfermedades reumáticas autoinmunes

Autores: Lambros Athanassiou, Ifigenia Kostoglou-Athanassiou, Michael Koutsilieris y Yehuda Shoenfeld

Fuente de artículo traducido:

Lambros Athanassiou, I. K.-A. (2023). Vitamin D and Autoimmune Rheumatic Diseases. *Biomolecules*.

ABSTRACTO

La vitamina D es una hormona esteroide con potentes propiedades inmunomoduladoras. Se ha demostrado que estimula la inmunidad innata e induce tolerancia inmunológica. La investigación exhaustiva ha demostrado que la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Se ha observado deficiencia de vitamina D en pacientes con artritis reumatoide (AR) y se ha demostrado que está inversamente relacionada con la actividad de la enfermedad. Además, la deficiencia de vitamina D puede estar implicada en la patogénesis de la enfermedad. También se ha observado deficiencia de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), mostrándose inversamente relacionada con la actividad de la enfermedad y la afectación renal. Se han investigado los polimorfismos del receptor de vitamina D en el LES. Se han examinado los niveles de vitamina D en pacientes con síndrome de Sjögren, donde la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada con la neuropatía y el desarrollo de linfoma asociado al síndrome de Sjögren. La deficiencia de vitamina D también se ha observado en enfermedades como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica (PsA) y las miopatías inflamatorias idiopáticas, así como en la esclerosis sistémica. Esta deficiencia puede estar implicada en la patogénesis de la autoinmunidad y puede ser administrada para prevenir enfermedades autoinmunes y reducir el dolor en relación a los trastornos reumáticos autoinmunes.

1. INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una hormona esteroide con potentes propiedades inmunomoduladoras **[1,2]**. Sus efectos inmunomoduladores se identificaron en las primeras etapas de su descubrimiento **[3-5]**. Se observó que podría desempeñar una función en el tratamiento de la tuberculosis **[6-8]**. Posteriormente se evidenció que podría ser beneficioso en el tratamiento de la lepra **[9,10]**. Además, se ha encontrado que la vitamina D podría prevenir las exacerbaciones de los ataques asmáticos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica **[11]**. De igual manera, se ha demostrado que la vitamina D puede prevenir la reaparición de infecciones urinarias **[12]**. La vitamina D desempeña un papel significativo y potente en la regulación del sistema inmunológico **[1,13]**, actuando en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa **[14,15]**. Su función inmunorreguladora en la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes es un tema de interés en la investigación. Se ha observado deficiencia de vitamina D en diversas enfermedades autoinmunes reumáticas, lo que podría estar relacionado con la patogénesis de la autoinmunidad **[16,18]**. Además, se administra vitamina D a pacientes con enfermedades autoinmunes reumáticas para controlar el dolor y prevenir la exacerbación de la enfermedad **[19-21]**. Se ha sugerido que la vitamina D podría tener un efecto preventivo sobre la autoinmunidad **[21,22]**.

Varios estudios epidemiológicos en todo el mundo han evidenciado la relación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades autoinmunes. Se ha establecido la asociación de la deficiencia de vitamina D con la artritis reumatoide (AR) **[23,24]**, el lupus eritematoso sistémico (LES) **[25-27]**, la enfermedad inflamatoria intestinal **[28,29]**, la esclerosis múltiple **[30,31]**, la diabetes mellitus tipo 1 **[32]** y la tiroiditis de Hashimoto **[33]**. Específicamente, la relación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades autoinmunes reumáticas ha generado interés en la comunidad científica, lo que ha motivado la realización de diversos estudios sobre la suplementación de vitamina D para disminuir la gravedad de las enfermedades autoinmunes reumáticas **[21]**. El objetivo era presentar la relación de la deficiencia de vitamina D con las enfermedades autoinmunes reumáticas, como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica (PsA), el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias y la esclerosis sistémica, así como el papel de la suplementación de vitamina D en estos trastornos. Se revisaron ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes y metaanálisis sobre la relación entre la vitamina D y la AR, LES, espondilitis anquilosante, PsA, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias realizados entre el año 2000 y 2022. Esta revisión incluirá datos recientes sobre el papel inmunomodulador diverso de la vitamina D y la relación de la deficiencia de vitamina D con la autoinmunidad.

2. VITAMINA D E INMUNIDAD

2.1. Vitamina D e Inmunidad Innata

El papel fundamental de la vitamina D en la regulación del sistema inmunológico innato se refleja en su efecto a varios niveles, especialmente a nivel de la piel **[34]**, el epitelio intestinal **[35]**, el epitelio de las vías respiratorias y las células del sistema inmunitario innato **[36,37]**. La vitamina D participa en la formación de la barrera de permeabilidad en la piel, se produce y actúa dentro de los queratinocitos para aumentar la producción de la defensina β 2 y la catelicidina, ya que estos contienen tanto la maquinaria enzimática para producir $1,25(OH)_2D_3$ como el receptor de la vitamina D (VDR) para responder a ella **[34]**. También contribuye a mantener la función de barrera epitelial en el intestino, al regular las uniones estrechas **[38,39]** y la apoptosis de las células epiteliales intestinales. Las células del epitelio de las vías respiratorias y los macrófagos alveolares tienen la 1-hidroxilasa, la enzima responsable de convertir $25(OH)D_3$ en $1,25(OH)_2D_3$, así como el VDR, lo que les permite producir y responder a la vitamina D y, por lo tanto, reaccionar ante agentes infecciosos que invaden a través de las vías respiratorias **[41]**. La vitamina D también desempeña un papel importante en la regulación de la respuesta inmunitaria innata a nivel de los macrófagos y monocitos para mejorar la respuesta a agentes infecciosos como Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium leprae **[7-9]**. Estas células expresan el receptor de la vitamina D (VDR), el cual disminuye a medida que los monocitos se convierten en macrófagos **[42]**. La vitamina D estimula la producción de defensina β 2 y catelicidina en respuesta a la invasión de agentes infecciosos por parte de los macrófagos, monocitos y queratinocitos **[14]**. La catelicidina es un agente antimicrobiano que actúa contra bacterias Gram positivas y Gram negativas al provocar la destrucción de las células a través de la desestabilización de la membrana celular **[43]**. Además, tiene actividad contra virus y hongos **[44]**. La forma principal de vitamina D circulante, $25(OH)D_3$, es indispensable para la producción local de $1,25(OH)_2D_3$, que aumenta la producción de catelicidina en la piel, las vías respiratorias y los macrófagos.

La exposición de los monocitos humanos a patógenos incrementa la expresión de $1,25(OH)_2D_3$ y del VDR, lo que potencia tanto la producción local de $1,25(OH)_2D_3$ como la capacidad de la célula para responder a ella **[14]**. La radiación ultravioleta también puede estimular directamente la producción de catelicidina al proporcionar el sustrato $25(OH)D_3$ producido en la piel a partir de la vitamina D_3 **[45,46]**. El $1,25(OH)_2D_3$ desempeña un papel importante en la diferenciación y activación de los macrófagos. La exposición de los macrófagos a este compuesto puede inducir su diferenciación a partir de los monocitos, y cuando se exponen a factores inmunitarios inflamatorios, se incrementa la expresión de la enzima 1-hidroxilasa, lo que les permite a los macrófagos producir localmente $1,25(OH)_2D_3$ **[47,48]**, indispensable para modular la respuesta inmune. Estos hallazgos indican que la vitamina D actúa como un regulador de la inmunidad innata **[15]**, influyendo tanto en los macrófagos y monocitos como en los queratinocitos, las células epiteliales intestinales, las células epiteliales de las vías respiratorias y los macrófagos alveolares **[49]**.

Los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, desempeñan un papel crucial en la defensa contra patógenos microbianos. Estas células expresan un receptor funcional de vitamina D **[50]**. Se ha observado que la administración de $1,25(OH)_2D_3$ reduce la función y la actividad de los neutrófilos al disminuir la producción de citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno **[51]**.

2.2. Vitamina D y Células Dendríticas

La vitamina D tiene un efecto específico sobre las células dendríticas **[52]**. Estas células del sistema inmunitario se encargan de supervisar el cuerpo en busca de signos de invasión por patógenos. Cuando detectan una sustancia extraña, la fagocitan y, tras procesarla, presentan fragmentos de la misma a las células T en un proceso conocido como presentación de antígenos. Además, las células dendríticas liberan señales para activar y dirigir la respuesta inmunitaria. De esta manera, las células dendríticas actúan como un puente entre la inmunidad innata y adaptativa, facilitando la identificación y combate de patógenos, así como la regulación del equilibrio entre la inmunogenicidad y la tolerancia inmunológica **[53]**. La diferenciación de las células dendríticas de un estado inmaduro a uno maduro se relaciona con un aumento en la expresión de la 1-hidroxilasa pero una disminución en la expresión del VDR. La vitamina D potencia la producción de citoquinas antiinflamatorias por parte de las células dendríticas, lo que puede contribuir a regular la respuesta inmunitaria y prevenir la inflamación excesiva **[22]**. Por lo tanto, en las células dendríticas, el $1,25(OH)_2D_3$ puede intervenir con el proceso de diferenciación y maduración, dando lugar a un fenotipo tolerogénico **[54,55]**.

2.3. Vitamina D y Sistema Inmune Adaptativo

La vitamina D es principalmente un activador de la inmunidad innata para potenciar la respuesta frente a las infecciones. Sin embargo, también regula la inmunidad adaptativa. La inmunidad adaptativa involucra la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células que trabajan en conjunto contra patógenos invasores, un proceso que conduce a la memoria inmunológica después del primer encuentro con un patógeno específico, lo que resulta en una respuesta mejorada ante futuros encuentros con el factor patógeno **[56]** mediante una producción rápida y aumentada de anticuerpos neutralizantes **[57]**.

Los efectos de la vitamina D en la inmunidad adaptativa incluyen sus efectos en las células T reguladoras (Tregs) y en las células dendríticas, las cuales modulan el comportamiento de las células T. Las Tregs son una subpoblación de células T con propiedades inmunosupresoras que actúan para mantener la auto tolerancia y prevenir la autoinmunidad **[58]**. Se ha observado que la vitamina D promueve el desarrollo y la función de las Tregs en experimentos in vitro **[59]**. La vitamina D tiene efectos directos e indirectos en las células T **[60]**. Las células T expresan el receptor de vitamina D **[61]**. Sin embargo, el nivel óptimo de expresión de los receptores de vitamina D en las células T se da en una etapa avanzada **[60]**. Las células T efectoras se ven afectadas directa e indirectamente, lo que resulta en un cambio en el equilibrio entre Th1/Th2 hacia Th2 y una disminución en la respuesta Th17 **[59]**. Una vez que las células T están activadas, el $1,25(OH)_2D_3$ inhibe la producción de IL-2 **[62]**. El comportamiento de las células T también se ve modulado de manera indirecta por la vitamina D a través de sus efectos en las células dendríticas. El receptor de vitamina D se expresa en niveles bajos en las células T CD8+ y CD4+ **[61-65]**. Después de la activación y la adición de $1,25(OH)_2D_3$, se induce la expresión del receptor de vitamina D **[66,67]**. Además, las células CD8+ activadas producen 1-hidroxilasa, la cual puede convertir $25(OH)D_3$ en su forma activa $1,25(OH)_2D_3$. Después de la activación de las células T, tanto $25(OH)D_3$ como $1,25(OH)_2D_3$ inhiben la proliferación de las células T y la producción de citoquinas **[61,64]**. En caso de una infección, se inducen células T que desempeñan un papel importante en la eliminación del patógeno. El efecto de la vitamina D se observa después de la iniciación de la respuesta de las células T al organismo infeccioso. En los modelos de infección, las células T eliminan el patógeno y el antígeno se elimina del sistema. Sin embargo, en una enfermedad mediada por el sistema inmunitario, el antígeno persiste y las células T se activan de forma continua, produciendo citoquinas inflamatorias **[68]**. Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina D conlleva a una capacidad reducida para desactivar las células T después de la activación **[67]**. Se encontró que el $1,25(OH)_2D_3$ tiene efectos antiinflamatorios en los macrófagos humanos **[69]**.

Las células B expresan receptores de inmunoglobulina en su membrana plasmática, los cuales reconocen epítopos antigénicos. Estas células producen auto anticuerpos y forman folículos de células B. En las células B activadas, se incrementa la expresión de receptores de vitamina D y 1-hidroxilasa **[70]**. El $1,25(OH)_2D_3$ puede inducir apoptosis en las células B e inhibir la formación y diferenciación de células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas **[71]**.

Todas estas acciones son coherentes con las múltiples y potentes acciones inmunorreguladoras de la vitamina D, que pueden estar relacionadas con su función como hormona esteroide **[72]**. La producción local y la acción dentro de las células del sistema inmunitario no están estrictamente reguladas por la hormona paratiroidea o los niveles de calcio, por lo que parecen estar reguladas por la cantidad de $25(OH)D_3$ en la circulación **[73]**. Se observa que la vitamina D presenta propiedades inmunomoduladoras y significativas propiedades inmunorreguladoras, las cuales pueden inducir tolerancia inmunológica. Los macrófagos, monocitos, células dendríticas, células T reguladoras, células T y células B contienen el receptor de vitamina D (VDR) y enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D.

3. VITAMINA D Y AUTOINMUNIDAD

La vitamina D posee propiedades inmunomoduladoras **[1, 74, 75]** y, durante su descubrimiento, se demostró que tiene efectos inmunomoduladores **[76]**. Con el tiempo, a medida que aumentaba la prevalencia de las enfermedades autoinmunes **[77]**, se observó de igual manera una prevalencia mundial de deficiencia de vitamina D **[19,78]**, lo que sugiere un papel significativo de la vitamina D en inducir tolerancia inmunológica **[54, 79, 80]** y un posible papel de la deficiencia de vitamina D en el desarrollo de enfermedades autoinmunes **[81-83]** (**Figura 1**). La investigación a nivel mundial ha proporcionado evidencia de que la deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de la artritis reumatoide **[24,84-89]** y que puede estar relacionada con su actividad y gravedad **[24, 88]**. La vitamina D puede tener un efecto específico según el sexo en la autoinmunidad, ya que podría existir una interacción entre el estrógeno y la vitamina D **[90]**. La investigación también ha proporcionado evidencia de que la deficiencia de vitamina D podría estar relacionada con el lupus eritematoso sistémico **[26,91-94]** y la esclerosis múltiple **[95-99]**. Además, la deficiencia de vitamina D parece tener una alta prevalencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal **[100]** en relación con la actividad de la enfermedad **[101]**. La vitamina D actúa para mantener la integridad de la barrera intestinal y está relacionada con el equilibrio de la microbiota en estos pacientes **[102,103]**. Puede contribuir a prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal al respaldar la integridad de la barrera intestinal, garantizar la homeostasis bacteriana y mejorar la progresión de la enfermedad a través de su acción antiinflamatoria **[104]**. Además, puede inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn **[105]**. Se ha propuesto que la resistencia a la vitamina D puede observarse en algunos pacientes, lo que sugiere que puede ser necesario un enfoque individualizado para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D **[106]**.

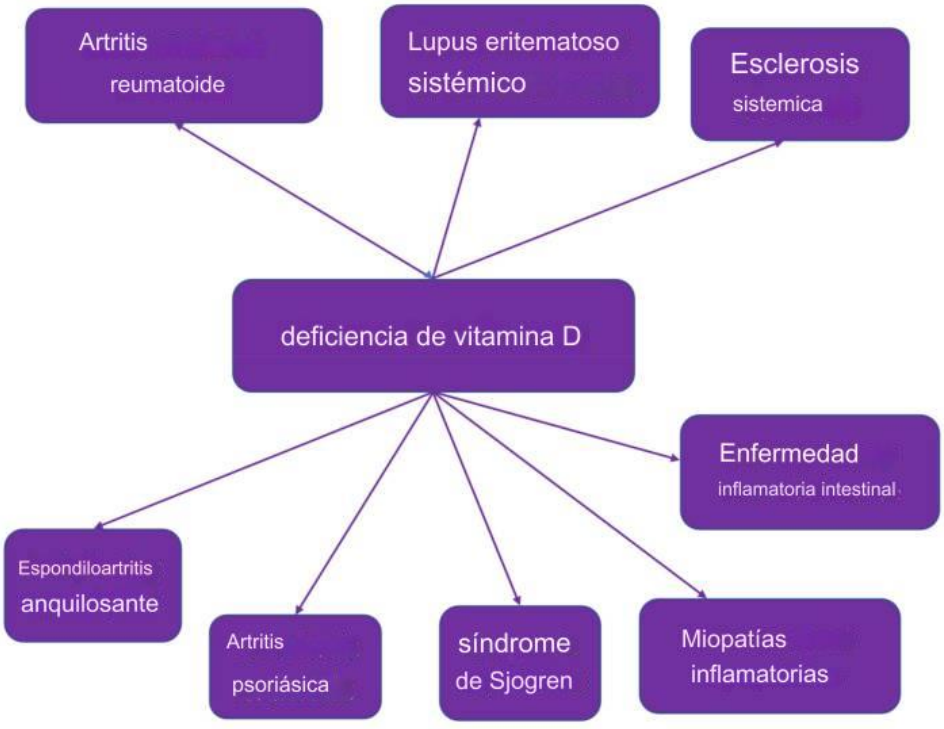

Figura 1. Enfermedades reumáticas autoinmunes relacionadas con la deficiencia de vitamina D

4. ARTRITIS REUMATOIDE Y VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D se ha identificado como un factor predictivo para el desarrollo de la artritis reumatoide (AR) **[89]**. En un extenso estudio realizado en pacientes mujeres durante un período de 11 años, se observó un mayor riesgo de AR en aquellas con baja ingesta de vitamina D **[107]**. Sin embargo, no todos los autores coinciden en esta conclusión **[108,109]**. En un metaanálisis realizado por Song et al. **[89]**, evaluaron la asociación entre la ingesta de vitamina D y el riesgo de AR, encontrando una relación significativa entre la ingesta de vitamina D y la incidencia de AR. Los participantes en el grupo con mayor ingesta total de vitamina D presentaban un riesgo 24,2% menor de desarrollar AR en comparación con aquellos en el grupo con menor ingesta.

Varios estudios realizados en diferentes partes del mundo han demostrado que la deficiencia de vitamina D se presenta en pacientes con artritis reumatoide (AR) y parece estar inversamente relacionada con la actividad de la enfermedad **[23, 88, 110-123]**. En un estudio reciente realizado en la población egipcia, se observaron niveles bajos de vitamina D tanto en pacientes como en controles **[124]**. No se encontraron diferencias en los polimorfismos del VDR entre pacientes y controles. En un metaanálisis que incluyó 24 estudios publicados hasta 2015, Lin et al. **[125]** evaluaron la relación entre la AR y la vitamina D. Encontraron niveles significativamente más bajos de vitamina D en pacientes con AR en comparación con los controles. También observaron una relación inversa entre la vitamina D y la actividad de la enfermedad, medida a través del DAS28. Esta asociación inversa fue más evidente en países de baja latitud y en áreas en vías de desarrollo en comparación con las áreas desarrolladas. Además, en su metaanálisis se encontró una relación inversa entre la vitamina D y la CRP. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica **[126,127]**. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B influyen en su desarrollo **[128-130]**. La vitamina D puede actuar en ambos tipos de linfocitos T y B, lo que permite regular la respuesta inmune necesaria para prevenir o controlar la enfermedad. En un estudio realizado por Higgins et al. **[131]**, se midieron los niveles de vitamina D en 176 pacientes con AR, encontrando una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la evaluación de los síntomas por parte de los pacientes en la escala analógica visual (VAS). La artritis reumatoide es una enfermedad compleja con diversos fenotipos. Se ha intentado identificar varios tipos de manifestaciones de la enfermedad y relacionarlos con los perfiles genéticos de muestras de tejido sinovial **[132]**. Se identificaron cuatro fenotipos principales de la sinovia de la AR: linfoides, mieloides, baja inflamatoria y fibroide, observándose una mejor respuesta al tratamiento con anti-TNFα en el fenotipo mieloide. Es posible que la deficiencia de vitamina D desempeñe diferentes efectos en los diversos fenotipos de la artritis reumatoide.

5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y VITAMINA D

A lo largo de los años, se han llevado a cabo numerosos estudios para evaluar la importancia de la deficiencia de vitamina D en el lupus eritematoso sistémico (LES) **[26, 91, 93, 133-139]**. Investigaciones realizadas en diferentes países han demostrado que la deficiencia de vitamina D es común en pacientes con LES **[26,93]**. Varios estudios han sugerido que la falta de vitamina D podría estar relacionada con la actividad de la enfermedad, la afectación renal y características clínicas. A raíz de estas observaciones, se ha administrado vitamina D a pacientes con LES, aunque los resultados han sido inconsistentes.

En un estudio realizado en una población española, Ruiz-Irastorza et al. **[140]**, encontraron niveles bajos de 25(OH)D_3 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En un estudio innovador realizado por Amital et al. **[26]**, se midieron los niveles de 25(OH)D_3 en 378 pacientes de cohortes israelíes y europeas, y observaron una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad. Shahin et al. **[141]**, investigaron el estado de vitamina D en una cohorte de 57 pacientes con LES sin tratamiento previo, encontrando niveles más bajos de vitamina D en comparación con un grupo de controles. Se identificó una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la trombocitopenia, así como una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y las citoquinas inflamatorias IL-17 e IL-23, además de los anticuerpos antinucleares. En un estudio con 290 pacientes chinos con LES, Mok et al. **[93]**, investigaron los niveles de vitamina D y su relación con la actividad de la enfermedad. Encontraron que el 96% y el 77% de su cohorte presentaban insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D_3 < 30 ng/mL) y deficiencia de vitamina D (25(OH)D_3 < 15 ng/mL), respectivamente. Se observó una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D_3 y la actividad de la enfermedad evaluada mediante el puntaje SLEDAI ($p = 0.003$) y la evaluación global de los médicos ($p = 0.003$). En un estudio realizado por Yao et al. **[142]**, se investigó la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo en 80 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de los cuales el 85% eran mujeres pre menopáusicas. Se encontraron niveles más bajos de 25(OH)D_3 en comparación con un grupo de control ($p < 0.001$), y estos niveles estaban inversamente relacionados con la actividad de la enfermedad evaluada por SLEDAI ($p < 0.001$) y la afectación renal ($p = 0.04$). Por otro lado, Kamen et al. **[143]**, observaron una tendencia hacia niveles más bajos de vitamina D en su cohorte en comparación con los controles. Los niveles significativamente bajos de vitamina D estaban asociados con enfermedad renal y foto sensibilidad. Además, Bogaczewicz et al. **[144]**, encontraron niveles bajos de vitamina D en un grupo de 49 pacientes con LES durante la temporada cálida y una tendencia hacia niveles bajos de vitamina D durante la temporada de invierno. Se identificaron autoanticuerpos contra 1,25$(OH)_2D_3$ en tres pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En un metaanálisis que incluyó 18 estudios con 1083 pacientes con LES, Bae y Lee **[145]** encontraron niveles significativamente bajos de vitamina D. En esta revisión, los pacientes fueron clasificados por etnia, y se observaron niveles más bajos de vitamina D en pacientes europeos y árabes. En otro metaanálisis realizado en 2019 con 34 estudios, se detectaron niveles inferiores de vitamina D en pacientes con LES en comparación con los controles **[135]**. Los pacientes provenientes de áreas con una latitud inferior a 37°, ya sea al norte o al sur del ecuador, presentaron niveles más bajos de vitamina D que las poblaciones de control. En un estudio realizado en Grecia, a una latitud ligeramente superior a 37°, se encontraron niveles más bajos de 25(OH)D_3 en pacientes con LES en comparación con una población de control.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pueden experimentar brotes después de la exposición al sol, por lo que se les aconseja evitar la luz solar debido a la fotosensibilidad. La disminución de los niveles de vitamina D puede estar relacionada con una menor exposición al sol **[146-148]**. La administración de corticosteroides también puede estar asociada con la disminución de la vitamina D en el LES **[149]**, aunque no todos los autores están de acuerdo. La administración de hidroxicloroquina en el LES también podría estar relacionada con niveles bajos de vitamina D, ya que puede afectar el metabolismo de esta vitamina. Los autoanticuerpos contra la vitamina D también

podrían estar vinculados con sus bajos niveles en el LES **[144,150]**. Los niveles bajos de C3 y C4 podrían estar relacionados con la deficiencia de vitamina D en el LES, y ambos se asocian con un aumento de la actividad de la enfermedad **[151,152]**. La nefritis lúpica podría estar relacionada con niveles reducidos de vitamina D **[152,153]**. En pacientes con lupus y nefritis, se estudió la expresión del receptor de la vitamina D (VDR) mediante inmunohistoquímica en muestras de biopsia renal. Se observó que la expresión de VDR en el grupo de nefritis lúpica era menor y se relacionaba negativamente con la actividad de la enfermedad **[154,155]**. La vitamina D podría proteger contra la autofagia anómala de los podocitos en la nefritis lúpica **[156]**.

Se han investigado los polimorfismos del receptor de la vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) **[92, 157, 158]**. Se ha observado que varios polimorfismos del receptor de la vitamina D están relacionados con el LES en diversas poblaciones. Sin embargo, los datos son diversos y no han demostrado una relación específica entre los polimorfismos del receptor de la vitamina D y el desarrollo del LES en una población en particular.

De igual manera, se ha demostrado que la vitamina D podría ser beneficiosa en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) **[159-165]**. Se han investigado diferentes esquemas de dosificación. Es importante tomar en cuenta que, la dosis diaria de vitamina D requerida en el LES podría ser mayor que la necesaria para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Esto se debe a que el metabolismo de la vitamina D en las células del sistema inmunológico no está regulado por la hormona paratiroidea. Por lo tanto, pueden ser necesarias dosis de vitamina D que logren niveles séricos de vitamina D superiores a 30 ng/mL para que la vitamina D ejerza sus propiedades inmunomoduladoras.

6. ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y VITAMINA D

La espondilitis anquilosante (AS por sus siglas en inglés) es un trastorno reumático sistémico autoinmune inflamatorio que afecta la entesis. Esta enfermedad se caracteriza por un proceso simultáneo de formación ósea y resorción ósea debido a la acción de citoquinas inflamatorias **[166]**. Se han realizado estudios sobre los niveles de vitamina D en pacientes con espondilitis anquilosante. En un estudio de cohorte retrospectivo, Ben-Shabat et al. **[167]**, investigaron los niveles de vitamina D en pacientes con AS, encontrando deficiencia de vitamina D en estos pacientes y estableciendo una relación entre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad por todas las causas en este grupo. Por otro lado, Durmus et al. **[168]**, analizaron los niveles de $25(OH)D_3$ en pacientes con AS, sin encontrar diferencias significativas en comparación con los controles. Sin embargo, dentro del grupo de pacientes con AS, se observó una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el dolor, el Índice de Actividad de la Enfermedad de la Espondilitis Anquilosante (BASDAI), la velocidad de sedimentación globular (ESR) y la proteína C reactiva (CRP). En un estudio sobre la fisiopatología de las fracturas vertebrales en pacientes con espondilitis anquilosante, Lange et al. **[169]**, observaron una relación inversa entre los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ y la actividad de la enfermedad. Sugirieron que el metabolismo óseo y la actividad inflamatoria podrían estar estrechamente relacionados con la espondilitis anquilosante. En un metaanálisis que incluyó ocho estudios con un total de 533 pacientes con espondilitis anquilosante, se encontró que la vitamina D podría tener un papel protector contra esta enfermedad ya que existe una

asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad **[170]**. Por otro lado, un análisis que investigaba un posible papel causal de la vitamina D en la espondilitis anquilosante concluyó que no hay una relación causal entre la vitamina D y esta enfermedad **[171]**.

7. ARTRITIS PSORIÁSICA Y VITAMINA D (PsA)

La Artritis Psoriásica (PsA) es una enfermedad reumática autoinmune sistémica que afecta tanto al sistema esquelético como a la piel. Se ha observado una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en pacientes con PsA **[172]**. Sin embargo, no se ha encontrado una relación entre la insuficiencia de vitamina D y la actividad de la enfermedad. En un estudio con 72 pacientes con psoriasis y/o PsA, se observó una relación inversa entre los niveles de vitamina D, la gravedad de la afectación cutánea y la actividad de la enfermedad en la PsA **[173]**. En un estudio retrospectivo transversal con 300 pacientes con psoriasis en placas, con o sin PsA, realizado en Brasil, se encontró una alta prevalencia de hipovitaminosis D **[174]**. Se identificó una relación inversa entre el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis (PASI) y la vitamina D. La vitamina D se relacionó con la estación del año y el fototipo de piel. Sin embargo, no se pudo confirmar ningún efecto beneficioso de la suplementación oral de vitamina D en pacientes con psoriasis **[175]**.

8. SÍNDROME DE SJÖGREN Y VITAMINA D

El síndrome de Sjögren es una exocrinopatía que afecta a las glándulas salivales y lagrimales. Puede manifestarse de forma primaria o secundaria como parte de otro trastorno reumático autoinmune, como puede ser la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES). En un estudio, Baldini et al. **[176]**, analizaron los niveles de vitamina D en pacientes con síndrome de Sjögren primario, encontrando una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la leucopenia. Por otro lado, Erten et al. **[177]**, evaluaron los niveles de vitamina D en un grupo de pacientes con síndrome de Sjögren, observando niveles más bajos en mujeres en comparación con el grupo de control. En un estudio sobre el efecto de la deficiencia de vitamina D en la aterosclerosis subclínica en pacientes con síndrome de Sjögren primario, se encontró una relación inversa entre la deficiencia de vitamina D, la actividad de la enfermedad y el daño provocado por la enfermedad **[178]**. En un metaanálisis de estudios sobre los niveles de vitamina D y el síndrome de Sjögren publicado en una carta al editor Li et al. **[179]**, evaluaron la investigación realizada sobre la vitamina D y el síndrome de Sjögren hasta 2019, y no encontraron diferencias significativas entre el síndrome de Sjögren y los controles en cuanto a los niveles de vitamina D. En un estudio que incluyó a 176 pacientes con síndrome de Sjögren primario y 163 sujetos de control, se observó que niveles bajos de vitamina D estaban relacionados con la presencia de neuropatía periférica y linfoma **[180]**. Los autores concluyeron que la suplementación con vitamina D podría ser beneficiosa en el síndrome de Sjögren.

9. ESCLEROSIS SISTÉMICA Y VITAMINA D

La esclerosis sistémica es un trastorno autoinmune sistémico caracterizado por inflamación y fibrosis **[181-184]**. Se destaca por afectar la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones **[185]**. Esta enfermedad puede ser grave, con la

capacidad de ocasionar discapacidad y muerte **[186]**. Además, se ha observado una asociación entre la esclerosis sistémica y la deficiencia de vitamina D **[187-190]**.

Los datos de estudios in vitro han demostrado que la vitamina D afecta la actividad fibrinogénica de los fibroblastos al suprimir el factor de crecimiento del tejido β (TGFβ) **[191,192]**. En modelos experimentales de esclerodermia en ratones, se ha observado que la aplicación de análogos de vitamina D disminuye la fibrosis **[193,194]**. De igual manera, la vitamina D aumentó la producción de IL-10 por linfocitos T reguladores derivados de pacientes con esclerosis sistémica **[193]**. Se ha observado deficiencia de vitamina D en pacientes con esclerosis sistémica **[194-203]**, independientemente de la estación **[204]**. En un estudio realizado por Arnson et al. **[189]**, se encontró una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la edad. La mayoría de los estudios no han confirmado una relación entre la vitamina D y la actividad de la enfermedad en la esclerosis sistémica, a diferencia de Vacca et al. **[205]**, quienes observaron una relación inversa entre el puntaje de actividad de la enfermedad y los niveles de vitamina D. Carmel et al. **[206]**, señalaron la posible asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la presencia de anticuerpos contra la vitamina D en la esclerosis sistémica. Dos estudios han observado niveles más bajos de vitamina D en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa en comparación con la esclerosis sistémica cutánea limitada **[196,207]**. Según dos estudios importantes, los niveles bajos de vitamina D han estado inversamente relacionados con el grado de fibrosis cutánea **[191,197]**. Esto ha llevado a debatir sobre el posible efecto de la participación cutánea en la esclerosis sistémica como un obstáculo en la síntesis de vitamina D **[208]**. Se ha observado que la deficiencia de vitamina D está relacionada con la presencia de úlceras digitales en la esclerosis sistémica **[187, 209, 210]**, aunque no todos los autores están de acuerdo **[31,200]**. La afectación pulmonar es una manifestación común y grave de la esclerosis sistémica que se presenta como enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar, y algunos estudios han relacionado esta condición con la deficiencia de vitamina D **[31, 195, 197, 205]**, sin embargo no todos concuerdan **[209]**. Groseanu et al. **[187]** informaron que los pacientes con esclerosis sistémica y niveles normales de vitamina D no presentaban fibrosis pulmonar. También destacaron una asociación entre la afectación cardíaca y la deficiencia de vitamina D en la esclerosis sistémica. Aunque la afectación gastrointestinal es común en esta enfermedad, no se ha encontrado una correlación específica con la deficiencia de vitamina D **[196]**. La enfermedad renal es una complicación frecuente en la esclerodermia, y la crisis renal esclerodérmica puede ser potencialmente mortal **[211]**. Trombetta et al. **[31]**, encontraron una relación entre la enfermedad renal y la deficiencia de vitamina D en la esclerosis sistémica, mientras que Groseanu et al. **[187]**, asociaron la crisis renal esclerodérmica con niveles bajos de vitamina D. La osteoporosis y las fracturas de cadera son más frecuentes en pacientes con esclerosis sistémica que en individuos sanos **[194,212]**, y esto puede estar relacionado con la deficiencia de vitamina D **[213]**. Se ha sugerido que la suplementación con vitamina D en la esclerosis sistémica podría requerir dosis más altas que en la población general **[31,214]**, ya que algunos estudios han indicado que dosis relativamente bajas podrían no ser suficientes para elevar los niveles de vitamina D en estos pacientes, aunque es necesario validar y corroborar estos resultados mediante investigaciones más extensas.

10. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS Y VITAMINA D

Se han observado niveles bajos de vitamina D en suero en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, especialmente en la polimiositis, dermatomiositis, miositis de inclusión y dermatomiositis juvenil **[215]**. En pacientes jóvenes con dermatomiositis, la deficiencia de vitamina D en suero puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de miositis en la edad adulta. La deficiencia de vitamina D en pacientes con miopatías inflamatorias podría estar relacionada con el deterioro de la salud ósea observada en este grupo de pacientes **[216]**.

11. SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

Dado que existe suficiente evidencia que respalde sobre las funciones inmunomoduladoras que tiene la vitamina D **[1]** y que de igual manera puede prevenir la autoinmunidad, se ha administrado vitamina D a pacientes con enfermedades autoinmunes **[86, 159, 217-225]**. En particular, se ha administrado a pacientes con artritis reumatoide (AR) (**Tabla 1**) y lupus eritematoso sistémico (LES) (**Tabla 2**) sin embargo se han presentado resultados contradictorios.

Tabla 1. Estudios en los que se administró vitamina D a pacientes con artritis reumatoide (AR), ECA = ensayo clínico aleatorizado.

Autores (Fecha)	Tipo de estudio	Población de estudio	Resultados
Andjelkovic et al. (1999)	Abierto	AR = 19	Mejora de los índices clínicos.
Gopinath y Danda (2011)	Abierto	AR = 121	Mejora en el alivio del dolor
Salesi et al. (2012)	Doble ciego	AR = 117	Mejora de DAS28
Dheghan et al. (2014)	ECA	AR = 80	No hay mejora en la tasa de recaída
Hansen et al. (2014)	ECA	AR = 22	Incremento en la formación ósea
Buondonno et al. (2017)	ECA	AR = 70	Citocinas inflamatorias reducidas.
Chandrashekara y Patted (2017)	Abierto	AR = 73	Mejora en DAS28, CRP
Mukherjee et al. (2019)	Abierto	AR = 25	Disminución del dolor mejorado
Kwon et al. (2020)	Abierto	AR con osteoporosis = 187	Mejora en la densidad mineral ósea

En un estudio observacional, Di Franco et al. **[226]** analizaron a pacientes con artritis reumatoide en etapas tempranas y descubrieron que aquellos con niveles bajos de vitamina D al inicio mostraron una menor respuesta al tratamiento en comparación con los que tenían niveles normales de vitamina D. A raíz de este estudio y de otros que también señalan niveles bajos de vitamina D en la artritis reumatoide, Chandrashekara y Patted **[223]** administraron colecalciferol a un grupo de 73 pacientes con artritis reumatoide, alta actividad de la enfermedad y bajos niveles de vitamina D, observando una mejora significativa tanto en la actividad de la enfermedad como en los niveles de vitamina D. Por otro lado, Dehghan et al. **[221]**, administraron vitamina D o un placebo a pacientes con artritis reumatoide y niveles bajos de vitamina D, evaluando la frecuencia de brotes y la disminución en el DAS28 en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de brotes ni en la disminución de la actividad de la enfermedad entre los pacientes que recibieron suplementación de vitamina D y los que no la recibieron. Kwon et al. **[225]** administraron vitamina D a diferentes dosis diarias durante un año a pacientes con AR y osteoporosis que estaban bajo tratamiento con

bifosfonatos. Encontraron un efecto beneficioso mayor en la densidad mineral ósea en los pacientes que recibieron una dosis diaria superior a 1000 UI en comparación con aquellos que recibieron 800 UI diarias. En un ensayo clínico aleatorizado abierto realizado en la India en pacientes con AR temprana, se identificó la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad activa, ya que la vitamina D mostró una relación inversa con la actividad de la enfermedad. De igual manera, la suplementación con vitamina D resultó en un mayor alivio del dolor **[224]**. En un metaanálisis de seis estudios publicados entre 2011 y 2018 que incluyeron a 438 pacientes con AR, se informó que la suplementación con vitamina D mejoró el DAS28, el recuento de articulaciones sensibles y la velocidad de sedimentación globular (ESR) **[227]**. En algunos subgrupos, la suplementación con vitamina D también mejoró la escala visual analógica (VAS). En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 25,871 participantes, Hahn et al. **[21]**, administraron vitamina D a una dosis de 2000 UI al día o un placebo, junto con ácidos grasos omega 3 de origen marino, y evaluaron la incidencia de enfermedades autoinmunes durante un período de observación de 5.3 años. Los resultados mostraron que la suplementación con vitamina D, ya sea sola o combinada con ácidos grasos omega 3, redujo la incidencia de enfermedades autoinmunes en un 22%, mientras que la suplementación con ácidos grasos omega 3, con o sin vitamina D, disminuyó la incidencia en un 15%. En otro estudio, la comparación de la suplementación con vitamina D frente a un placebo en pacientes con AR tratados con metotrexato no demostró un beneficio significativo de la vitamina D sobre el placebo **[220]**. Por otro lado, un metaanálisis que incluyó cinco estudios en AR reveló que la suplementación con vitamina D redujo la recurrencia de la enfermedad **[228]**. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D podría tener efectos beneficiosos en la AR, aunque se requieren más investigaciones para confirmar estos resultados.

Tabla 2. Ensayos en los que se administró vitamina D a pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), ECA = ensayo controlado aleatorio.

Autores (Fecha)	Tipo de estudio	Población de estudio	Resultados
Andreoli et al. (2015)	Estudio prospectivo aleatorizado	LES = 34 mujeres	Ningún efecto significativo sobre los resultados clínicos
Aranow et al. (2015)	Doble ciego controlado con placebo	LES = 54	Sin efectos significativos
Karimzadeh et al. (2017)	Doble ciego controlado con placebo	LES = 90	Sin efectos significativos
Marino et al. (2017)	Estudio prospectivo transversal.	LES = 24	Disminución de SLEDAI, efectos inmunológicos.
Al-Kushi et al. (2018)	ECA	LES = 81	Mejora en Osteoporosis, osteopenia
Magro et al. (2021)	Abierto	LES = 31	Mejora de la actividad de la enfermedad, fatiga.
Kavadichanda et al. (2023)	Estudio transversal	LES = 702	Sin efectos significativos

La deficiencia de vitamina D se ha observado en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en varios estudios a nivel mundial, y se ha encontrado que está relacionada con la actividad de la enfermedad. Dado que la vitamina D posee propiedades inmunomoduladoras y puede atenuar la autoinmunidad, se suplementó con vitamina D a pacientes con LES. En particular, se administró vitamina D a pacientes

con lupus eritematoso sistémico (LES) que presentaban deficiencia o insuficiencia de esta vitamina durante un año. Se observó que la vitamina D mejoró significativamente la actividad de la enfermedad, según la evaluación de SLEDAI-2K y la fatiga, y presento una importante reducción en los niveles de anti-dsDNA, suprimiendo la expresión génica del interferón sin diferencias estadísticamente significativas **[164]**. En un estudio llevado a cabo en la India, tanto en el norte como en el sur, Kavadinchanda et al. **[165]**, evaluaron los niveles de vitamina D en pacientes con LES de ambas regiones, encontrando niveles más bajos de vitamina D en los pacientes del norte en comparación con los del sur de la India. Se llevó a cabo la suplementación con vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico, utilizando tanto dosis estándar como dosis altas. No se observaron diferencias en el número de brotes entre los grupos. Al-Kushi et al. **[163]**, suplementaron a un grupo de 81 pacientes con lupus eritematoso sistémico con vitamina D y calcio. Todos los pacientes presentaban niveles bajos de vitamina D al inicio. No se observaron efectos de la suplementación con vitamina D en los marcadores inmunológicos o en la actividad de la enfermedad, sin embargo se observó una mejora en la osteopenia y la osteoporosis. Por otro lado, Andreoli et al. **[159]**, suplementaron con colecalciferol a 34 pacientes mujeres con lupus eritematoso sistémico, utilizando un régimen estándar o intensivo. Se observó un aumento en los niveles de vitamina D, sin embargo, no se observaron efectos en la actividad de la enfermedad o en la serología. Aranow et al. **[160]**, administraron vitamina D en dosis de 2000 UI o 4000 UI diarias durante 12 semanas en 57 pacientes con lupus eritematoso sistémico, evaluando la firma de expresión del interferón. No encontraron ningún efecto de la vitamina D en las firmas de expresión del interferón. Marinho et al. **[162]**, evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico, utilizando la proporción FoxP3+/IL-17A como un indicador de la función inmunológica. Observaron un aumento en los niveles de vitamina D y una mejora en la proporción FoxP3+/IL-17A. Por otro lado, Singgih Wahono et al. **[229]**, examinaron el efecto combinado de la vitamina D y la cúrcuma en pacientes con lupus eritematoso sistémico, sin encontrar ningún efecto de este tratamiento en la actividad de la enfermedad y las citoquinas inflamatorias. En conclusión, la suplementación con vitamina D puede tener efectos beneficiosos en el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, los resultados de los estudios existentes son controvertidos, por lo que se necesita mayor investigación sobre este tema.

12. DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES

La deficiencia de vitamina D puede ser un factor que influye en el desarrollo de enfermedades reumáticas autoinmunes. La vitamina D actúa como un factor inmunomodulador y puede regular la respuesta inmune. En este sentido, la vitamina D promueve un fenotipo tolerogénico al influir en las células presentadoras de antígenos, los monocitos y las células asesinas naturales (NK) **[20]**. Específicamente, la vitamina D reduce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II) y de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígenos **[54]**, lo que resulta en una menor presentación de antígenos, una menor producción de interleucina-12 y un aumento de interleucina-10. Adicionalmente, se ha observado que la vitamina D suprime la expresión de receptores tipo toll y la producción de citoquinas inflamatorias por parte de los monocitos **[230]**. De igual manera, la vitamina D modula la función de las células asesinas naturales **[231]**. La vitamina D se produce localmente por los monocitos actuando de manera intracrina **[232]**, lo que resulta en un cambio en la

respuesta inmune de un estado inflamatorio a un estado tolerogénico. La vitamina D promueve un cambio de un perfil inmunológico Th1 a Th2 **[233]** y facilita la diferenciación de los linfocitos T reguladores **[234]**. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede estar relacionada con el desarrollo de autoinmunidad **[235]**. Por otra parte, niveles bajos de vitamina D pueden estar relacionados con la presencia de inflamación en enfermedades reumáticas autoinmunes **[236]**, un fenómeno conocido como causalidad inversa **[133]**, ya que la vitamina D puede ser un indicador inverso de la inflamación **[237]**.

La deficiencia de vitamina D es considerada una pandemia moderna **[238]** que afecta a la población mundial, siendo más común en aquellos individuos que suelen cubrir la mayor parte de su cuerpo con ropa **[239]** o que tienen una pigmentación de piel diferente **[240]**, así como en aquellos que pasan la mayor parte del tiempo en interiores, evitando la exposición al sol **[241]**. Aunque no se conoce el nivel óptimo de vitamina D, $25(OH)D_3$, para la salud, datos de nuestros ancestros que vivían en la naturaleza y estaban expuestos al sol sugieren que mantenían niveles de 10-50 ng/mL. Por otro lado, poblaciones que llevan un estilo de vida primitivo presentan niveles reportados de $25(OH)D_3$ de 40-60 ng/mL **[242]**. El nivel óptimo para la prevención o mitigación de procesos autoinmunes no se encuentra bien establecido y podría ser mayor que el recomendado para la salud en general **[23, 133, 243]**. De igual manera, el método óptimo de suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes aún se encuentra en fase de investigación.

13. CONCLUSIONES

La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras, y su deficiencia puede estar relacionada con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Se han publicado datos sobre la relación entre otras enfermedades reumáticas autoinmunes como la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica (PsA), el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica y las miopatías inflamatorias idiopáticas, respaldando los hallazgos de los estudios originales sobre AR y LES. La información disponible sobre la suplementación con vitamina D indica que esta puede ser beneficiosa en enfermedades reumáticas autoinmunes, pudiendo influir en la autoinmunidad y disminuir el dolor en estas enfermedades.

Referencias

1. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients.* 2018;10:1656. doi: 10.3390/nu10111656. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Christakos S., Li S., De La Cruz J., Bikle D.D. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism.* 2019;98:112–120. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Williams C. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *Lond. J. Med.* 1849;1:50. doi: 10.1097/00000441-184910000-00039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Finsen N. Nobel prize presentation speech by professor the count KAH Morner. *Rector R. Caroline Inst. Dec.* 1903;10:1903. [Google Scholar]
5. Moller K.I., Kongshoj B., Philipsen P.A., Thomsen V.O., Wulf H.C. How Finsen's light cured lupus vulgaris. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2005;21:118–124. doi: 10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Mycobacterium tuberculosis, autoimmunity, and vitamin D. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2010;38:169–177. doi: 10.1007/s12016-009-8150-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Rook G.A., Steele J., Fraher L., Barker S., Karmali R., O'Riordan J., Stanford J. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology.* 1986;57:159–163. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Soeharto D.A., Rifai D.A., Marsudidjadja S., Roekman A.E., Assegaf C.K., Louisa M. Vitamin D as an Adjunctive Treatment to Standard Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients: An Evidence-Based Case Report. *Adv. Prev. Med.* 2019;2019:5181847. doi: 10.1155/2019/5181847. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Oliveira A.L.G., Chaves A.T., Menezes C.A.S., Guimaraes N.S., Bueno L.L., Fujiwara R.T., Rocha M. Vitamin D receptor expression and hepcidin levels in the protection or severity of leprosy: A systematic review. *Microbes Infect.* 2017;19:311–322. doi: 10.1016/j.micinf.2017.03.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Singh I., Lavania M., Pathak V.K., Ahuja M., Turankar R.P., Singh V., Sengupta U. VDR polymorphism, gene expression and vitamin D levels in leprosy patients from North Indian population. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12:e0006823. doi: 10.1371/journal.pntd.0006823. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: An updated systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obs. Pulmon. Dis.* 2016;11:2597–2607. doi: 10.2147/COPD.S101382. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Georgieva V., Kamolvit W., Herthelius M., Luthje P., Brauner A., Chromek M. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. *Acta Paediatr.* 2019;108:551–556. doi: 10.1111/apa.14499. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Szymczak I., Pawliczak R. The Active Metabolite of Vitamin D3 as a Potential Immunomodulator. *Scand. J. Immunol.* 2016;83:83–91. doi: 10.1111/sji.12403. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., Ochoa M.T., Schauber J., Wu K., Meinken C., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Wei R., Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7:8251–8260. doi: 10.3390/nu7105392. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Cutolo M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res. Ther.* 2008;10:123. doi: 10.1186/ar2552. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Cutolo M., Plebani M., Shoenfeld Y., Adorini L., Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. *Vitam. Horm.* 2011;86:327–351. doi: 10.1016/b978-0-12-386960-9.00014-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Cutolo M., Otsa K., Paolino S., Yprus M., Veldi T., Seriolo B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythaematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:446–447. doi: 10.1136/ard.2008.093476. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12:97. doi: 10.3390/nu12072097. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

21. Hahn J., Cook N.R., Alexander E.K., Friedman S., Walter J., Bubes V., Kotler G., Lee I.M., Manson J.E., Costenbader K.H. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Ao T., Kikuta J., Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021;11:1624. doi: 10.3390/biom11111624. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Harrison S.R., Li D., Jeffery L.E., Raza K., Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif. Tissue Int.* 2020;106:58–75. doi: 10.1007/s00223-019-00577-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Lee Y.H., Bae S.C. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A meta-analysis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34:827–833. [PubMed] [Google Scholar]
25. Lee W.L., Lee F.K., Wang P.H. Vitamin D and systemic lupus erythematous. *J. Chin. Med. Assoc.* 2022;85:811–812. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000746. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Amital H., Szekanecz Z., Szücs G., Dankó K., Nagy E., Csépány T., Kiss E., Rovensky J., Tuchynova A., Kozakova D., et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: Is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:1155–1157. doi: 10.1136/ard.2009.120329. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Ruaro B., Casabella A., Paolino S., Alessandri E., Patané M., Gotelli E., Sulli A., Cutolo M. Trabecular Bone Score and Bone Quality in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Front. Med.* 2020;7:574842. doi: 10.3389/fmed.2020.574842. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Gubatan J., Moss A.C. Vitamin D in inflammatory bowel disease: More than just a supplement. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34:217–225. doi: 10.1097/MOG.0000000000000449. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Vernia F., Valvano M., Longo S., Cesaro N., Viscido A., Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2022;14:269. doi: 10.3390/nu14020269. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017;14:35–45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Trombetta A.C., Smith V., Gotelli E., Ghio M., Paolino S., Pizzorni C., Vanhaecke A., Ruaro B., Sulli A., Cutolo M. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. *PLoS ONE.* 2017;12:e0179062. doi: 10.1371/journal.pone.0179062. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Manousaki D., Harroud A., Mitchell R.E., Ross S., Forgetta V., Timpson N.J., Smith G.D., Polychronakos C., Richards J.B. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021;18:e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Cvek M., Kaličanin D., Barić A., Vuletić M., Gunjača I., Torlak Lovrić V., Škrabić V., Punda A., Boraska Perica V. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients.* 2021;13:2793. doi: 10.3390/nu13082793. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

34. Bikle D.D. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13:3–19. doi: 10.1007/s11154-011-9194-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Cantorna M.T., Snyder L., Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019;54:184–192. doi: 10.1080/10409238.2019.1611734. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5:2502–2521. doi: 10.3390/nu5072502. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

37. Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23:265–277. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

38. Qiu F., Zhang Z., Yang L., Li R., Ma Y. Combined effect of vitamin C and vitamin D(3) on intestinal epithelial barrier by regulating Notch signaling pathway. *Nutr. Metab.* 2021;18:49. doi: 10.1186/s12986-021-00576-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

39. Ho J., Chan H., Liang Y., Liu X., Zhang L., Li Q., Zhang Y., Zeng J., Ugwu F.N., Ho I.H.T., et al. Cathelicidin preserves intestinal barrier function in polymicrobial sepsis. *Crit. Care.* 2020;24:47. doi: 10.1186/s13054-020-2754-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. He L., Liu T., Shi Y., Tian F., Hu H., Deb D.K., Chen Y., Bissonnette M., Li Y.C. Gut Epithelial Vitamin D Receptor Regulates Microbiota-Dependent Mucosal Inflammation by Suppressing Intestinal Epithelial Cell Apoptosis. *Endocrinology.* 2018;159:967–979. doi: 10.1210/en.2017-00748. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2022;20:186–193. doi: 10.1007/s11914-022-00732-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Hewison M., Freeman L., Hughes S.V., Evans K.N., Bland R., Eliopoulos A.G., Kilby M.D., Moss P.A., Chakraverty R. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2003;170:5382–5390. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Agerberth B., Charo J., Werr J., Olsson B., Idali F., Lindbom L., Kiessling R., Jornvall H., Wigzell H., Gudmundsson G.H. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood.* 2000;96:3086–3093. doi: 10.1182/blood.V96.9.3086. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R., Blecha F. Cathelicidins: Microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.* 2002;4:361–372. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01549-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Lehmann B., Rudolph T., Pietzsch J., Meurer M. Conversion of vitamin D3 to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents. *Exp. Derm.* 2000;9:97–103. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002097.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Lehmann B., Tiebel O., Meurer M. Expression of vitamin D3 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D3 or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents--a preliminary study. *Arch. Derm. Res.* 1999;291:507–510. doi: 10.1007/s004030050445. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Korf H., Wenes M., Stijlemans B., Takiishi T., Robert S., Miani M., Eizirik D.L., Gysemans C., Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent

mechanism. *Immunobiology.* 2012;217:1292–1300. doi: 10.1016/j.imbio.2012.07.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Stoffels K., Overbergh L., Giulietti A., Verlinden L., Bouillon R., Mathieu C. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1alpha-hydroxylase in human monocytes. *J. Bone Min. Res.* 2006;21:37–47. doi: 10.1359/JBMR.050908. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.I., Hammarsjo A., Torma H., Stahle M. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2005;124:1080–1082. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
50. Takahashi K., Nakayama Y., Horiuchi H., Ohta T., Komoriya K., Ohmori H., Kamimura T. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002;24:335–347. doi: 10.1081/IPH-120014721. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Hirsch D., Archer F.E., Joshi-Kale M., Vetrano A.M., Weinberger B. Decreased anti-inflammatory responses to vitamin D in neonatal neutrophils. *Mediat. Inflamm.* 2011;2011:598345. doi: 10.1155/2011/598345. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Bishop E.L., Ismailova A., Dimeloe S., Hewison M., White J.H. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus.* 2021;5:e10405. doi: 10.1002/jbm4.10405. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Steinman R.M. Some interfaces of dendritic cell biology. *Apmis.* 2003;111:675–697. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.11107802.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Adorini L., Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb. Exp. Pharm.* 2009;188:251–273. doi: 10.1007/978-3-540-71029-5_12. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Adorini L., Penna G., Giarratana N., Roncari A., Amuchastegui S., Daniel K.C., Uskokovic M. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2004;89–90:437–441. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Bonilla F.A., Oettgen H.C. Adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:S33–S40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Lovely G.A., Sen R. Evolving adaptive immunity. *Genes Dev.* 2016;30:873–875. doi: 10.1101/gad.281014.116. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Sakaguchi S. Taking regulatory T cells into medicine. *J. Exp. Med.* 2021;218:e20210831. doi: 10.1084/jem.20210831. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Peelen E., Knippenberg S., Muris A.H., Thewissen M., Smolders J., Tervaert J.W., Hupperts R., Damoiseaux J. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review. *Autoimmun. Rev.* 2011;10:733–743. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015;7:3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Veldman C.M., Cantorna M.T., DeLuca H.F. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch. Biochem. Biophys.* 2000;374:334–338. doi: 10.1006/abbi.1999.1605. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Chen J., Bruce D., Cantorna M.T. Vitamin D receptor expression controls proliferation of naïve CD8+ T cells and development of CD8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunol.* 2014;15:6. doi: 10.1186/1471-2172-15-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Mahon B.D., Wittke A., Weaver V., Cantorna M.T. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell. Biochem.* 2003;89:922–932. doi: 10.1002/jcb.10580. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221:1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. Manolagas S.C., Provvedini D.M., Tsoukas C.D. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1985;43:113–122. doi: 10.1016/0303-7207(85)90074-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. Ooi J.H., McDaniel K.L., Weaver V., Cantorna M.T. Murine CD8+ T cells but not macrophages express the vitamin D 1α-hydroxylase. *J. Nutr. Biochem.* 2014;25:58–65. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. Ooi J.H., Chen J., Cantorna M.T. Vitamin D regulation of immune function in the gut: Why do T cells have vitamin D receptors? *Mol. Asp. Med.* 2012;33:77–82. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Cantorna M.T., Waddell A. The vitamin D receptor turns off chronically activated T cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014;1317:70–75. doi: 10.1111/nyas.12408. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Rafique A., Rejnmark L., Heickendorff L., Møller H.J. 25(OH)D_3 and 1.25(OH)$_2D_3$ inhibits TNF-α expression in human monocyte derived macrophages. *PLoS ONE.* 2019;14:e0215383. doi: 10.1371/journal.pone.0215383. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 2007;179:1634–1647. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1634. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

71. Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.* 1984;74:657–661. doi: 10.1172/JCI111465. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Cutolo M., Paolino S., Sulli A., Smith V., Pizzorni C., Seriolo B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014;1317:39–46. doi: 10.1111/nyas.12432. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Barbour G.L., Coburn J.W., Slatopolsky E., Norman A.W., Horst R.L. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N. Engl. J. Med.* 1981;305:440–443. doi: 10.1056/NEJM198108203050807. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019;40:1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Bikle D.D. Extraskeletal actions of vitamin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016;1376:29–52. doi: 10.1111/nyas.13219. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Haas J. Vigantol—Adolf Windaus and the history of vitamin D. *Wurzbg Med. Mitt.* 2007;26:144–181. [PubMed] [Google Scholar]

77. Aaron L., Patricia J., Torsten M. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *Int. J. Celiac Dis.* 2015;3:151–155. [Google Scholar]

78. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Badenhoop K., Kahles H., Penna-Martinez M. Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2012;12:635–642. doi: 10.1007/s11892-012-0322-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front. Immunol.* 2019;10:2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Booth D.R., Ding N., Parnell G.P., Shahijanian F., Coulter S., Schibeci S.D., Atkins A.R., Stewart G.J., Evans R.M., Downes M., et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2016;17:213–219. doi: 10.1038/gene.2016.12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Illescas-Montes R., Melguizo-Rodríguez L., Ruiz C., Costela-Ruiz V.J. Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci.* 2019;233:116744. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116744. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. 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]

84. Bellan M., Sainaghi P.P., Pirisi M. Role of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;996:155–168. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_13. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Bragazzi N.L., Watad A., Neumann S.G., Simon M., Brown S.B., Abu Much A., Harari A., Tiosano S., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and rheumatoid arthritis: An ongoing mystery. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017;29:378–388. doi: 10.1097/BOR.0000000000000397. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Buondonno I., Rovera G., Sassi F., Rigoni M.M., Lomater C., Parisi S., Pellerito R., Isaia G.C., D'Amelio P. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLoS ONE.* 2017;12:e0178463. doi: 10.1371/journal.pone.0178463. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Ishikawa L.L.W., Colavite P.M., Fraga-Silva T.F.C., Mimura L.A.N., França T.G.D., Zorzella-Pezavento S.F.G., Chiuso-Minicucci F., Marcolino L.D., Penitenti M., Ikoma M.R.V., et al. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017;52:373–388. doi: 10.1007/s12016-016-8577-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou P., Lyraki A., Raftakis I., Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Adv. Endocrinol. Metab.* 2012;3:181–187. doi: 10.1177/2042018812471070. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

89. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2012;31:1733–1739. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

90. Dupuis M.L., Pagano M.T., Pierdominici M., Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: Could sex make the difference? *Biol. Sex. Differ.* 2021;12:12. doi: 10.1186/s13293-021-00358-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

91. Watad A., Neumann S.G., Soriano A., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? *Isr. Med. Assoc. J.* 2016;18:177–182. [PubMed] [Google Scholar]

92. Guan S.Y., Cai H.Y., Wang P., Lv T.T., Liu L.N., Mao Y.M., Zhao C.N., Wu Q., Dan Y.L., Sam N.B., et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Rheum.*

Dis. 2019;22:1803–1813. doi: 10.1111/1756-185X.13676. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Mok C.C., Birmingham D.J., Leung H.W., Hebert L.A., Song H., Rovin B.H. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology.* 2012;51:644–652. doi: 10.1093/rheumatology/ker212. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Bae S.C., Lee Y.H. Vitamin D level and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization. *Clin. Rheumatol.* 2018;37:2415–2421. doi: 10.1007/s10067-018-4152-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Cantorna M.T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006;92:60–64. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Cantorna M.T. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:103–106. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Correale J., Ysrraelit M.C., Gaitan M.I. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132:1146–1160. doi: 10.1093/brain/awp033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Gianfrancesco M.A., Stridh P., Rhead B., Shao X., Xu E., Graves J.S., Chitnis T., Waldman A., Lotze T., Schreiner T., et al. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology.* 2017;88:1623–1629. doi: 10.1212/WNL.0000000000003849. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Kragt J., van Amerongen B., Killestein J., Dijkstra C., Uitdehaag B., Polman C., Lips P. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult. Scler.* 2009;15:9–15. doi: 10.1177/1352458508095920. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Hausmann J., Kubesch A., Amiri M., Filmann N., Blumenstein I. Vitamin D Deficiency is Associated with Increased Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Med.* 2019;8:1319. doi: 10.3390/jcm8091319. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Sairenji T., Collins K.L., Evans D.V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim. Care.* 2017;44:673–692. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13:13–27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Fletcher J., Cooper S.C., Ghosh S., Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients.* 2019;11:1019. doi: 10.3390/nu11051019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Yang Y., Cui X., Li J., Wang H., Li Y., Chen Y., Zhang H. Clinical evaluation of vitamin D status and its relationship with disease activity and changes of intestinal immune function in patients with Crohn's disease in the Chinese population. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021;56:20–29. doi: 10.1080/00365521.2020.1844793. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Yang L., Weaver V., Smith J.P., Bingaman S., Hartman T.J., Cantorna M.T. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2013;4:e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Lemke D., Klement R.J., Schweiger F., Schweiger B., Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front. Immunol.* 2021;12:655739.

doi: 10.3389/fimmu.2021.655739. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72–77. doi: 10.1002/art.11434. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Costenbader K.H., Feskanich D., Holmes M., Karlson E.W., Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:530–535. doi: 10.1136/ard.2007.072736. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Hiraki L.T., Arkema E.V., Cui J., Malspeis S., Costenbader K.H., Karlson E.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53:2243–2248. doi: 10.1093/rheumatology/keu276. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Cutolo M., Otsa K., Laas K., Yprus M., Lehtme R., Secchi M.E., Sulli A., Paolino S., Seriolo B. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24:702–704. [PubMed] [Google Scholar]
111. Cutolo M., Otsa K., Uprus M., Paolino S., Seriolo B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2007;7:59–64. doi: 10.1016/j.autrev.2007.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Attar S.M. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis. Prevalence and association with disease activity in Western Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2012;33:520–525. [PubMed] [Google Scholar]
113. Baykal T., Senel K., Alp F., Erdal A., Ugur M. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis? *Bratisl. Lek. Listy.* 2012;113:610–611. doi: 10.4149/BLL_2012_137. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Yazmalar L., Ediz L., Alpayci M., Hiz O., Toprak M., Tekeoglu I. Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr. Health Sci.* 2013;13:47–55. doi: 10.4314/ahs.v13i1.7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Atwa M.A., Balata M.G., Hussein A.M., Abdelrahman N.I., Elminshawy H.H. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis and its association with disease activity and serum tumor necrosis factor-alpha. *Saudi Med. J.* 2013;34:806–813. [PubMed] [Google Scholar]
116. Sahebari M., Mirfeizi Z., Rezaieyazdi Z., Rafatpanah H., Goshyeshi L. 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR) *Casp. J. Intern. Med.* 2014;5:148–155. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
117. Gheita T.A., Sayed S., Gheita H.A., Kenawy S.A. Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: Relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19:294–299. doi: 10.1111/1756-185X.12426. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Chen J., Liu W., Lin Q., Chen L., Yin J., Huang H. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int. J. Rheum. Dis.* 2014;17:66–70. doi: 10.1111/1756-185X.12160. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Hong Q., Xu J., Xu S., Lian L., Zhang M., Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53:1994–2001. doi: 10.1093/rheumatology/keu173. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

120. Sharma R., Saigal R., Goyal L., Mital P., Yadav R.N., Meena P.D., Agrawal A. Estimation of vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients and its correlation with the disease activity. *J. Assoc. Physicians. India.* 2014;62:678–681. [PubMed] [Google Scholar]
121. Brance M.L., Brun L.R., Lioi S., Sánchez A., Abdala M., Oliveri B. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2015;35:499–505. doi: 10.1007/s00296-014-3071-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Grazio S., Naglić Đ., Anić B., Grubišić F., Bobek D., Bakula M., Kavanagh H.S., Kuna A.T., Cvijetić S. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am. J. Med. Sci.* 2015;349:46–49. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000340. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Wen H.Y., Luo J., Li X.F. Vitamin D Levels and Associations With Disease Activity in Chinese Han Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2015;21:276–277. doi: 10.1097/RHU.0000000000000268. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Senosi M.R., Fathi H.M., Baki N.M.A., Zaki O., Magdy A.M., Gheita T.A. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: Connecting pieces of the puzzle. *Clin. Rheumatol.* 2022;41:1333–1342. doi: 10.1007/s10067-022-06048-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. 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]
126. Giannini D., Antonucci M., Petrelli F., Bilia S., Alunno A., Puxeddu I. One year in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020;38:387–397. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389:2328–2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Rao D.A., Gurish M.F., Marshall J.L., Slowikowski K., Fonseka C.Y., Liu Y., Donlin L.T., Henderson L.A., Wei K., Mizoguchi F., et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature.* 2017;542:110–114. doi: 10.1038/nature20810. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
129. Wehr P., Purvis H., Law S.C., Thomas R. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2019;196:12–27. doi: 10.1111/cei.13256. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Volkov M., van Schie K.A., van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol. Rev.* 2020;294:148–163. doi: 10.1111/imr.12829. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Higgins M.J., Mackie S.L., Thalayasingam N., Bingham S.J., Hamilton J., Kelly C.A. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2013;32:863–867. doi: 10.1007/s10067-013-2174-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
132. Dennis G., Jr., Holweg C.T., Kummerfeld S.K., Choy D.F., Setiadi A.F., Hackney J.A., Haverty P.M., Gilbert H., Lin W.Y., Diehl L., et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res.* 2014;16:R90. doi: 10.1186/ar4555. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. 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]

134. Perricone C., Agmon-Levin N., Colafrancesco S., Shoenfeld Y. Vitamins and systemic lupus erythematosus: To D or not to D. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2013;9:397–399. doi: 10.1586/eci.13.23. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. 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]
136. 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]
137. Mok C.C. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: An update. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2013;9:453–463. doi: 10.1586/eci.13.19. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Stagi S., Rigante D. Vitamin D and juvenile systemic lupus erythematosus: Lights, shadows and still unresolved issues. *Autoimmun. Rev.* 2018;17:290–300. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
139. Yap K.S., Morand E.F. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: Continued evolution. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015;18:242–249. doi: 10.1111/1756-185X.12489. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Olivares N., Martinez-Berriotxoa A., Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology.* 2008;47:920–923. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Shahin D., El-Farahaty R.M., Houssen M.E., Machaly S.A., Sallam M., ElSaid T.O., Neseem N.O. Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naïve systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity, IL-23 and IL-17. *Lupus.* 2017;26:917–926. doi: 10.1177/0961203316682095. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Yao H.H., Tang S.M., Wang Z.M., Zhang X., Chen X.Y., Gao L., Liu J., Dai Y.J., Hu Z.H., Zhang X.W., et al. Study of bone mineral density and serum bone turnover markers in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;50:998–1003. [PubMed] [Google Scholar]
143. Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H., Shaftman S.R., Hollis B.W., Gilkeson G.S. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* 2006;5:114–117. doi: 10.1016/j.autrev.2005.05.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
144. Bogaczewicz J., Sysa-Jedrzejowska A., Arkuszewska C., Zabek J., Kontny E., McCauliffe D., Wozniacka A. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus.* 2012;21:477–484. doi: 10.1177/0961203311427549. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Bae S.C., Lee Y.H. Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Cell. Mol. Biol.* 2018;64:7–13. doi: 10.14715/cmb/2018.64.1.2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
146. Sarkar M.K., Hile G.A., Tsoi L.C., Xing X., Liu J., Liang Y., Berthier C.C., Swindell W.R., Patrick M.T., Shao S., et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1653–1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
147. Ahluwalia J., Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28:697–702. doi: 10.1177/0961203319839486. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
148. Klein R.G., Arnaud S.B., Gallagher J.C., Deluca H.F., Riggs B.L. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and

corticosteroid dose. *J. Clin. Invest.* 1977;60:253–259. doi: 10.1172/JCI108762. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. O'Leary T.J., Jones G., Yip A., Lohnes D., Cohanim M., Yendt E.R. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1986;315:727–730. doi: 10.1056/NEJM198609183151203. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
150. Carvalho J.F., Blank M., Kiss E., Tarr T., Amital H., Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: Preliminary results. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1109:550–557. doi: 10.1196/annals.1398.061. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
151. Julkunen H., Ekblom-Kullberg S., Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: A comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol. Int.* 2012;32:2445–2451. doi: 10.1007/s00296-011-1962-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
152. Athanassiou L., Kostoglou-Athanassiou I., Tsakiridis P., Devetzi E., Mavroudi M., Fytas P., Koutsilieris M., Athanassiou P. Vitamin D levels in Greek patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2022;31:125–132. doi: 10.1177/09612033211066462. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
153. Abediazar S., Jafari-Nakhjavani M., Ghorbanihaghjo A., Shekarchi M., Zununi Vahed S. Serum Levels of CXCL10 and Vitamin D in Patients with Lupus Nephritis. *Iran J. Kidney Dis.* 2019;13:389–397. [PubMed] [Google Scholar]
154. Sun J., Zhang S., Liu J.S., Gui M., Zhang H. Expression of vitamin D receptor in renal tissue of lupus nephritis and its association with renal injury activity. *Lupus.* 2019;28:290–294. doi: 10.1177/0961203319826704. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
155. Jin J., Ye M., Zhao L., Zou W., Shen W., Zhang H., Gong J., He Q. The novel involvement of podocyte autophagic activity in the pathogenesis of lupus nephritis. *Histol. Histopathol.* 2018;33:803–814. doi: 10.14670/hh-11-974. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
156. Yu Q., Qiao Y., Liu D., Liu F., Gao C., Duan J., Liang L., Di X., Yuan Y., Gao Y., et al. Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:19. doi: 10.1186/s13075-018-1803-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Monticielo O.A., Teixeira Tde M., Chies J.A., Brenol J.C., Xavier R.M. Vitamin D and polymorphisms of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2012;31:1411–1421. doi: 10.1007/s10067-012-2021-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. de Azevêdo Silva J., Monteiro Fernandes K., Trés Pancotto J.A., Sotero Fragoso T., Donadi E.A., Crovella S., Sandrin-Garcia P. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus clinical manifestations. *Lupus.* 2013;22:1110–1117. doi: 10.1177/0961203313500549. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
159. Andreoli L., Dall'Ara F., Piantoni S., Zanola A., Piva N., Cutolo M., Tincani A. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:499–506. doi: 10.1177/0961203314559089. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. 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]

161. Karimzadeh H., Shirzadi M., Karimifar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* 2017;22:4. doi: 10.4103/1735-1995.199089. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

162. Marinho A., Carvalho C., Boleixa D., Bettencourt A., Leal B., Guimarães J., Neves E., Oliveira J.C., Almeida I., Farinha F., et al. Vitamin D supplementation effects on FoxP3 expression in T cells and FoxP3(+)/IL-17A ratio and clinical course in systemic lupus erythematosus patients: A study in a Portuguese cohort. *Immunol. Res.* 2017;65:197–206. doi: 10.1007/s12026-016-8829-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

163. Al-Kushi A.G., Azzeh F.S., Header E.A., ElSawy N.A., Hijazi H.H., Jazar A.S., Ghaith M.M., Alarjah M.A. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2018;6:137–142. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_134_17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

164. Magro R., Saliba C., Camilleri L., Scerri C., Borg A.A. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: Relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatol.* 2021;5:53. doi: 10.1186/s41927-021-00223-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

165. Kavadichanda C., Singh P., Maurya S., Tota S., Kiroubagarin A., Kounassegarane D., Anand S., Negi V.S., Aggarwal A. Clinical and serological association of plasma 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in lupus and the short-term effects of oral vitamin D supplementation. *Arthritis Res.* 2023;25:2. doi: 10.1186/s13075-022-02976-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

166. Kong W., Tang Y., Tang K., Yan Z., Liu T., Tao Q., Wang J., Liu J., Yan X. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in ankylosing spondylitis and contributes to bone formation. *Int. J. Rheum. Dis.* 2022;25:592–600. doi: 10.1111/1756-185X.14312. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

167. Ben-Shabat N., Watad A., Shabat A., Bragazzi N.L., Comaneshter D., Cohen A.D., Amital H. Low Vitamin D Levels Predict Mortality in Ankylosing Spondylitis Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Nutrients.* 2020;12:1400. doi: 10.3390/nu12051400. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

168. Durmus B., Altay Z., Baysal O., Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin. Med. J.* 2012;125:2511–2515. [PubMed] [Google Scholar]

169. Lange U., Teichmann J., Strunk J., Müller-Ladner U., Schmidt K.L. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos. Int.* 2005;16:1999–2004. doi: 10.1007/s00198-005-1990-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

170. Cai G., Wang L., Fan D., Xin L., Liu L., Hu Y., Ding N., Xu S., Xia G., Jin X., et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2015;438:316–322. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.040. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

171. Jiang J., Shao M., Wu X. Vitamin D and risk of ankylosing spondylitis: A two-sample mendelian randomization study. *Hum. Immunol.* 2022;83:81–85. doi: 10.1016/j.humimm.2021.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

172. Touma Z., Eder L., Zisman D., Feld J., Chandran V., Rosen C.F., Shen H., Cook R.J., Gladman D.D. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res.* 2011;63:1440–1447. doi: 10.1002/acr.20530. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

173. Kincse G., Bhattoa P.H., Herédi E., Varga J., Szegedi A., Kéri J., Gaál J. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J. Derm.* 2015;42:679–684. doi: 10.1111/1346-8138.12876. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

174. Gamonal S.B.L., Gamonal A.C.C., Marques N.C.V., Brandão M.A.F., Raposo N.R.B. Is vitamin D status relevant to psoriasis and psoriatic arthritis? A retrospective cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2022;141:e2022216. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0216.r1.01072022. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

175. Theodoridis X., Grammatikopoulou M.G., Stamouli E.M., Talimtzi P., Pagkalidou E., Zafiriou E., Haidich A.B., Bogdanos D.P. Effectiveness of oral vitamin D supplementation in lessening disease severity among patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2021;82:111024. doi: 10.1016/j.nut.2020.111024. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

176. Baldini C., Delle Sedie A., Luciano N., Pepe P., Ferro F., Talarico R., Tani C., Mosca M. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: Does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol. Int.* 2014;34:1159–1164. doi: 10.1007/s00296-013-2872-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

177. Erten Ş., Şahin A., Altunoğlu A., Gemcioğlu E., Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int. J. Rheum. Dis.* 2015;18:70–75. doi: 10.1111/1756-185X.12298. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

178. Zardi E.M., Basta F., Afeltra A. Levels of Vitamin D, Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis in Post-menopausal Women with Sjögren's Syndrome: Does a Link Exist? *Vivo.* 2016;30:721–725. [PubMed] [Google Scholar]

179. Li L., Chen J., Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019;22:532–533. doi: 10.1111/1756-185X.13474. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

180. Agmon-Levin N., Kivity S., Tzioufas A.G., López Hoyos M., Rozman B., Efes I., Shapira Y., Shamis A., Amital H., Youinou P., et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.* 2012;39:234–239. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

181. Piera-Velazquez S., Wermuth P.J., Gomez-Reino J.J., Varga J., Jimenez S.A. Chemical exposure-induced systemic fibrosing disorders: Novel insights into systemic sclerosis etiology and pathogenesis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020;50:1226–1237. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.09.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

182. Schinke S., Riemekasten G. Systemic sclerosis. *Internist.* 2019;60:1251–1269. doi: 10.1007/s00108-019-00699-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Denton C.P. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin. Med.* 2015;15((Suppl. S6)):s58–s63. doi: 10.7861/clinmedicine.15-6-s58. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

184. Elhai M., Avouac J., Kahan A., Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insights. *Jt. Bone Spine.* 2015;82:148–153. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.10.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

185. Pearson D.R., Werth V.P., Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin. Derm.* 2018;36:459–474. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

186. Zanatta E., Codullo V., Avouac J., Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insight in clinical management. *Jt. Bone Spine.* 2020;87:293–299. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.09.015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

187. Groseanu L., Bojinca V., Gudu T., Saulescu I., Predeteanu D., Balanescu A., Berghea F., Opris D., Borangiu A., Constantinescu C., et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur. J. Rheumatol.* 2016;3:50–55. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0065. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

188. Runowska M., Majewski D., Majewska K., Puszczewicz M. Vitamin D supply in patients with rheumatic diseases in Poland—A pilot study. *Reumatologia.* 2021;59:146–152. doi: 10.5114/reum.2021.107430. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

189. 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]

190. Perazzi M., Gallina E., Manfredi G.F., Patrucco F., Acquaviva A., Colangelo D., Pirisi M., Bellan M. Vitamin D in Systemic Sclerosis: A Review. *Nutrients.* 2022;14:3908. doi: 10.3390/nu14193908. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

191. Slominski A.T., Li W., Bhattacharya S.K., Smith R.A., Johnson P.L., Chen J., Nelson K.E., Tuckey R.C., Miller D., Jiao Y., et al. Vitamin D analogs 17,20S(OH)2pD and 17,20R(OH)2pD are noncalcemic and exhibit antifibrotic activity. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131:1167–1169. doi: 10.1038/jid.2010.425. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

192. Zerr P., Vollath S., Palumbo-Zerr K., Tomcik M., Huang J., Distler A., Beyer C., Dees C., Gela K., Distler O., et al. Vitamin D receptor regulates TGF-β signalling in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74:e20. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204378. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

193. Di Liberto D., Scazzone C., La Rocca G., Cipriani P., Lo Pizzo M., Ruscitti P., Agnello L., Ciaccio M., Dieli F., Giacomelli R., et al. Vitamin D increases the production of IL-10 by regulatory T cells in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019;37((Suppl. S119)):76–81. [PubMed] [Google Scholar]

194. Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G., Miceli G., Sangari D., Morgante S., Visalli E. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: A case control study. *PLoS ONE.* 2013;8:e66991. doi: 10.1371/journal.pone.0066991. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

195. Atteritano M., Santoro D., Corallo G., Visalli E., Buemi M., Catalano A., Lasco A., Bitto A., Squadrito F. Skin Involvement and Pulmonary Hypertension Are Associated with Vitamin D Insufficiency in Scleroderma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:2103. doi: 10.3390/ijms17122103. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

196. Corrado A., Colia R., Mele A., Di Bello V., Trotta A., Neve A., Cantatore F.P. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0137912. doi: 10.1371/journal.pone.0137912. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

197. Zhang L., Duan Y., Zhang T.P., Huang X.L., Li B.Z., Ye D.Q., Wang J. Association between the serum level of vitamin D and systemic sclerosis in a Chinese population: A case control study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017;20:1002–1008. doi: 10.1111/1756-185X.12794. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

198. Ahmadi R., Hajialilo M., Ghorbanihaghjo A., Mota A., Raeisi S., Bargahi N., Valilo M., Askarian F. FGF-23, Klotho and Vitamin D Levels in Scleroderma. *Iran J. Public Health.* 2017;46:530–536. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

199. Hajialilo M., Noorabadi P., Tahsini Tekantapeh S., Malek Mahdavi A. Endothelin-1, α-Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. *Rheumatol. Int.* 2017;37:1651–1657. doi: 10.1007/s00296-017-3797-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

200. 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 Derm. Online J.* 2018;9:250–255. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_328_17. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. Hax V., Gasparin A.A., Schneider L., Monticielo O.A., Soares H.M.F., Streit M.D.A., Pfaffenseller B., Xavier R.M., Chakr R. Vitamin D and Cytokine Profiles in Patients with Systemic Sclerosis. *J. Clin. Rheumatol.* 2020;26:289–294. doi: 10.1097/RHU.0000000000001112. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
202. Horváth Á., Végh E., Pusztai A., Pethő Z., Hamar A., Czókolyová M., Bhattoa H.P., Nagy G., Juhász B., Hodosi K., et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. *Arthritis Res.* 2019;21:274. doi: 10.1186/s13075-019-2072-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Kotyla P.J., Kruszec-Zytniewska A., Owczarek A.J., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Fibroblast Growth Factor 23 to Alpha-Klotho Index Correlates with Systemic Sclerosis Activity: A Proposal for Novel Disease Activity Marker. *J. Clin. Med.* 2018;7:558. doi: 10.3390/jcm7120558. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Seriolo B., Molfetta L., Cutolo M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2011;30:445–446. doi: 10.1007/s10067-011-1684-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Vacca A., Cormier C., Piras M., Mathieu A., Kahan A., Allanore Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2009;36:1924–1929. doi: 10.3899/jrheum.081287. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
206. Carmel N.N., Rotman-Pikielny P., Lavrov A., Levy Y. Vitamin D Antibodies in Systemic Sclerosis Patients: Findings and Clinical Correlations. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015;17:80–84. [PubMed] [Google Scholar]
207. An L., Sun M.H., Chen F., Li J.R. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: A meta-analysis. *Drug Des. Devel.* 2017;11:3119–3125. doi: 10.2147/DDDT.S144860. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
208. 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]
209. Caimmi C., Bertoldo E., Pozza A., Caramaschi P., Orsolini G., Gatti D., Rossini M., Viapiana O. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2019;22:1041–1045. doi: 10.1111/1756-185X.13554. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
210. Park E.K., Park J.H., Kweon S.M., Kim G.T., Lee S.G. Vitamin D deficiency is associated with digital ulcer but not with atherosclerosis or arterial stiffness in patients with systemic sclerosis: A pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:1325–1333. doi: 10.1007/s10067-017-3622-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. Bose N., Chiesa-Vottero A., Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015;44:687–694. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
212. Rios-Fernández R., Callejas-Rubio J.L., Fernández-Roldán C., Simeón-Aznar C.P., García-Hernández F., Castillo-García M.J., Fonollosa Pla V., Barnosi Marín A.C., González-Gay M., Ortego-Centeno N. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012;30:905–911. [PubMed] [Google Scholar]
213. Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Wafki F., Znat F., Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol. Int.* 2012;32:3143–3148. doi: 10.1007/s00296-011-2150-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

214. Giuggioli D., Colaci M., Cassone G., Fallahi P., Lumetti F., Spinella A., Campomori F., Manfredi A., Manzini C.U., Antonelli A., et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: Analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin. Rheumatol.* 2017;36:583–590. doi: 10.1007/s10067-016-3535-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

215. Azali P., Barbasso Helmers S., Kockum I., Olsson T., Alfredsson L., Charles P.J., Piehl Aulin K., Lundberg I.E. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72:512–516. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201849. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

216. Cox M., Sandler R.D., Matucci-Cerinic M., Hughes M. Bone health in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun. Rev.* 2021;20:102782. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102782. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

217. Piantoni S., Andreoli L., Scarsi M., Zanola A., Dall'Ara F., Pizzorni C., Cutolo M., Airò P., Tincani A. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus.* 2015;24:490–498. doi: 10.1177/0961203314559090. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

218. Andjelkovic Z., Vojinovic J., Pejnovic N., Popovic M., Dujic A., Mitrovic D., Pavlica L., Stefanovic D. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999;17:453–456. [PubMed] [Google Scholar]

219. 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]

220. Salesi M., Farajzadegan Z. Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol. Int.* 2012;32:2129–2133. doi: 10.1007/s00296-011-1944-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

221. Dehghan A., Rahimpour S., Soleymani-Salehabadi H., Owlia M.B. Role of vitamin D in flare ups of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2014;73:461–464. doi: 10.1007/s00393-013-1297-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

222. Hansen K.E., Bartels C.M., Gangnon R.E., Jones A.N., Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2014;20:112–114. doi: 10.1097/RHU.0000000000000072. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

223. Chandrashekara S., Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017;20:825–831. doi: 10.1111/1756-185X.12770. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

224. Mukherjee D., Lahiry S., Thakur S., Chakraborty D.S. Effect of 1,25 dihydroxy vitamin D3 supplementation on pain relief in early rheumatoid arthritis. *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2019;8:517–522. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_446_18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

225. Kwon O.C., Oh J.S., Park M.C., Kim Y.G. Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis Patients With Osteoporosis. *Front. Med.* 2020;7:443. doi: 10.3389/fmed.2020.00443. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

226. Di Franco M., Barchetta I., Iannuccelli C., Gerardi M.C., Frisenda S., Ceccarelli F., Valesini G., Cavallo M.G. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: A 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015;16:53. doi: 10.1186/s12891-015-0505-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

227. Guan Y., Hao Y., Bu H., Wang H. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 2020;7:596007. doi: 10.3389/fmed.2020.596007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

228. Franco A.S., Freitas T.Q., Bernardo W.M., Pereira R.M.R. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017;96:e7024. doi: 10.1097/MD.0000000000007024. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

229. Singgih Wahono C., Diah Setyorini C., Kalim H., Nurdiana N., Handono K. Effect of Curcuma xanthorrhiza Supplementation on Systemic Lupus Erythematosus Patients with Hypovitamin D Which Were Given Vitamin D(3) towards Disease Activity (SLEDAI), IL-6, and TGF-β1 Serum. *Int. J. Rheumatol.* 2017;2017:7687053. doi: 10.1155/2017/7687053. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

230. Piemonti L., Monti P., Sironi M., Fraticelli P., Leone B.E., Dal Cin E., Allavena P., Di Carlo V. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2000;164:4443–4451. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4443. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

231. Weeres M.A., Robien K., Ahn Y.O., Neulen M.L., Bergerson R., Miller J.S., Verneris M.R. The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. *J. Immunol.* 2014;193:3456–3462. doi: 10.4049/jimmunol.1400698. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

232. Hewison M. Vitamin D and immune function: Autocrine, paracrine or endocrine? *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2012;243:92–102. [PubMed] [Google Scholar]

233. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L., Spiegelberg H.L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Preferential inhibition of Th1 functions. *J. Nutr.* 1995;125:1704s–1708s. [PubMed] [Google Scholar]

234. Mocanu V., Oboroceanu T., Zugun-Eloae F. Current status in vitamin D and regulatory T cells—Immunological implications. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2013;117:965–973. [PubMed] [Google Scholar]

235. Yamamoto E.A., Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2019;10:3141. doi: 10.3389/fimmu.2019.03141. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

236. Mangin M., Sinha R., Fincher K. Inflammation and vitamin D: The infection connection. *Inflamm. Res.* 2014;63:803–819. doi: 10.1007/s00011-014-0755-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

237. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr. Nephrol.* 2013;28:605–610. doi: 10.1007/s00467-012-2377-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

238. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M.F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J. Clin. Orthop. Trauma.* 2019;10:1082–1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

239. Islam M.Z., Bhuiyan N.H., Akhtaruzzaman M., Allardt C.L., Fogelholm M. Vitamin D deficiency in Bangladesh: A review of prevalence, causes and recommendations for mitigation. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2022;31:167–180. doi: 10.6133/apjcn.202206_31(2).0002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

240. Carlberg C. Vitamin D and Pigmented Skin. *Nutrients.* 2022;14:325. doi: 10.3390/nu14020325. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Alfredsson L., Armstrong B.K., Butterfield D.A., Chowdhury R., de Gruijl F.R., Feelisch M., Garland C.F., Hart P.H., Hoel D.G., Jacobsen R., et al. Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int. J. Env. Res. Public Health.* 2020;17:5014. doi: 10.3390/ijerph17145014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

242. Luxwolda M.F., Kuipers R.S., Kema I.P., van der Veer E., Dijck-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. *Eur. J. Nutr.* 2013;52:1115–1125. doi: 10.1007/s00394-012-0421-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

243. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients.* 2019;11:676. doi: 10.3390/nu11030676. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]