

VITAMINA D Y LUPUS

Emilio Aroca Briones - Juan Carlos Barreira
Teófilo Dávila - Machala, Ecuador ¹ y Hospital Británico de Buenos Aires - Argentina ²

RESUMEN

En 1980 se describe por primera vez que la vitamina D, además de su función reguladora en la homeostasis del calcio y fósforo, tiene un papel relevante en la modulación de la respuesta inmune.

Su acción se ejerce a través

de la unión con su receptor. El receptor se encuentra presente en células de diferentes tejidos y del sistema inmune como las células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. En el sistema inmune produce inhibición de la diferenciación y maduración de las células dendríticas, interfiriendo en su capacidad presentadora de antígenos a los linfocitos T

específicos.

Produce además disminución de la transcripción de genes que codifican interleuquina 2, interleuquina 12, interferón y factor de necrosis tumoral α produciendo un desequilibrio entre los linfocitos T auxiliares Th 1 y Th 2. La actividad inmunorreguladora de la vitamina D podría ser utiliza-

da como estrategia terapéutica en enfermedades autoinmunes.

Palabras clave

Vitamina D, células dendríticas, autoinmunidad, lupus, linfocitos.

SUMMARY

Since 1980, it is known that vitamin D3 not only has a regulating function in the homeostasis of calcium and phosphorus, but it also plays an important role in the modulation of the immune response. Its action is exerted by joining to its nuclear receptor,

and it intervenes by activating transcription factors.

The receptor is found in cells of different tissues including cells of the immune system, such as dendritic cells, macrophages and T lymphocytes. In the immune system, it produces inhibition of the differentiation and maturation of

dendritic cells, interfering in their capacity for presenting antigens to specific T lymphocytes. It also reduces the transcription of genes encoding interleukin 2, interleukin 12, interferon and tumoral necrosis factor, bringing about an imbalance between Th1 and Th2 lymphocytes. The immunoregulating activity of vitamin D3

may be used as a therapeutical strategy in autoimmune diseases and maybe to enhance graft tolerance.

Key words

Vitamin D, dendritic cells, autoimmunity, lupus, lymphocytes.

La vitamina D es una de las hormonas más antiguas, ha perdurado por más de 750 millones de años. Esta vitamina se activa exponerse a los rayos solares a través de la piel que tienen la capacidad de iniciar su síntesis. Su presencia es de vital importancia para la formación y mantenimiento del esqueleto, dado que interviene en la homeostasis del calcio.

Es una hormona esteroide que se encuentra en forma inactiva en el organismo y debe ser activada para ser funcional. Es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-D3), que es la forma circulante y es convertida a la forma activa 1 α , 25-dihidroxivitamina D3 (1,25-(OH)₂D3, calcitriol o vitamina D3 (VD3) en el túbulo contorneado proximal del riñón, por acción de la enzima 1 α -hidroxilasa.

El metabolito actúa en las células intestinales aumentando la absorción de calcio y fósforo hacia el plasma, provocando la movilización del calcio desde el hueso en presencia de hormona paratiroidea y aumenta la reabsorción del mismo en el túbulo distal renal. De esta manera se produce sobresaturación de calcio (Ca) y fósforo (P) en el plasma en niveles necesarios para la mineralización del esqueleto. La producción de Vitamina D se regula por las necesidades de Ca y P del organismo.

Cuando hay disminución de Ca en el plasma, se estimula la secreción de hormona paratiroidea, que se une con los osteoclastos del hueso y al tubo proximal del riñón donde estimula a la enzima 1 α -hidroxilasa. La hipercalcemia y la alta concentración en plasma de Vitamina

D, suprimen la expresión génica de la enzima, efecto dependiente del receptor para Vitamina D (VDR).

La vitamina D actúa a través de este receptor, y la capacidad de las células de responder a la vitamina se relaciona tanto con el receptor como con la existencia de vías intracelulares que puedan elaborar una respuesta mediada por el receptor o con la posibilidad de utilizar otras vías alternativas de señalización ⁽¹⁾.

El receptor para Vitamina D (VRD) pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de hormona tiroidea, subfamilia de receptor retinoideo y funciona como un heterodímero con el receptor X retinoideo (RXR).

La unión del receptor con el ligando induce cambios conformacionales en el receptor que llevan a la hetero-dimerización con el RXR y forma el complejo VDR/RXR/co-factor, que se une con la vitamina D en la región promotora de genes que regulan la transcripción ^(2,4).

El VDR se expresa en las células de diferentes tejidos como intestino, riñón, huesos, piel, islotes del páncreas, glándula paratiroides, promielocitos y además se ha detectado en queratinocitos y células del sistema inmune. También se comprobó la presencia de la forma activa de la vitamina D en el núcleo de estas células ⁽⁵⁾.

Efectos de la vitamina D en las células del sistema inmune

Hasta el año 1980 se consideraba que las únicas funciones de la Vitamina D eran las relacionadas con el metabolismo del Ca y P, considerándose necesaria para la prevención del raquitismo en niños, osteomalacia en el adulto y la tetania hipocalcémica.

Actualmente es conocido que interviene en otros procesos biológicos, que incluyen la modulación de la respuesta inmune a través de la interacción con el receptor específico que se expresa constitutivamente en células presentadoras de antígenos (CPA) como células dendríticas (CD) y macrófagos, y en linfocitos T ^(6,7).

La evidencia de que los linfocitos poseen receptor para Vitamina D fue determinada en 1985 por Manolagas y col. ⁽⁸⁾. En el año 2000 Veldman y col. determinaron que los linfocitos T CD8+, activados o no, son los que expresan mayor concentración de VDR. Los linfocitos CD4+ y los macrófagos lo poseen en menor cantidad, pero igualmente significativa, mientras que en los linfocitos B la expresión es escasa ⁽⁹⁾.

Aún antes de detectarse la existencia de éste receptor en las células inmunes, se conocía que la Vitamina D inhibía la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos y la producción de citoquinas ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se sabía si esta acción era ejercida directamente sobre los linfocitos T o a través de su acción sobre las CPA, al inhibir su diferenciación y maduración.

Penna y Adorini, en 1999, apoya esta última hipótesis, dado que la hormona actúa sobre la diferenciación, maduración, activación y sobrevida de las células dendríticas ⁽¹⁰⁾.

Un avance importante en el papel que cumple la Vitamina D en el sistema inmune se demostró en trabajos experimentales, utilizando ratones incapaces de sintetizar Vitamina D por ausencia de 1 α -hidroxilasa, los cuales presentaron una disminución significativa de linfocitos CD4 y CD8 en sangre periférica ⁽¹¹⁾.

Acción sobre la diferenciación y maduración de las células dendríticas

Las células progenitoras de los monocitos sanguíneos son capaces de diferenciarse en una variedad de células altamente especializadas como macrófagos, CD y osteoclastos, dependiendo de la estimulación adecuada y de los factores micro ambientales.

Los monocitos CD14+ obtenidos de sangre periférica y cultivados con factor estimulante de colonias (GM-CSF) e interleuquina 4 (IL-4), dan origen a una población homogénea de CD inmaduras, caracterizadas por su alto poder antigénico. Sin embargo, necesitan madurar para realizar la presentación antigénica a linfocitos T específicos.

Este proceso de maduración implica el aumento de la expresión de

moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y de la expresión de las moléculas co-estimuladoras B7-1, B7-2 y CD40 ⁽¹²⁾.

Los monocitos y las CD son muy sensibles a Vitamina D in vitro. Estas células expresan VDR y 1 α -hidroxilasa y ésta co-expresión interviene en la regulación autocrina y paracrina de la función de las CD.

La Vitamina D cumple un papel importante en la capacidad de los monocitos de la sangre para diferenciarse en CD o en macrófagos, tanto al nivel fenotípico como funcional. En cultivos de monocitos el agregado de Vitamina D en la etapa inicial del cultivo, produce un bloqueo parcial en la diferenciación hacia CD inmaduras.

En cultivos de CD inmaduras inhibe la maduración, con disminución de la expresión de moléculas co-estimuladoras y puede revertir parcialmente la diferenciación ⁽¹³⁾.

La acción inhibitoria es debido a la interferencia en las vías de señalización que llevan a la producción de citoquinas; puntualmente inhibe la transcripción de IL-12 en las CD y macrófagos. Se postula que la acción es debida a que el complejo VDR compite con el sitio promotor para p40 del activador de transcripción NFkB, regulador de la maduración de CD.

La inhibición de la síntesis de IL-12 se acompaña de un aumento de la producción de IL-10, provocando una disminución de la actividad de células T. La falta de diferenciación y maduración de las CD, así como la modulación de su activación y sobrevida por la Vitamina D, lleva a la aparición de CD con un fenotipo tolerógeno. En tratamientos cortos con Vitamina D, la hormona es responsable de inducir Linfocitos T regulatorios CD4+CD25+, células que serían responsables de mediar la tolerancia a los trasplantes ^(4,14).

Acción sobre linfocitos T

Los linfocitos CD4 + se pueden dividir en Th1 y Th2, según el perfil de citoquinas que elaboran después de la estimulación antigénica. La subpoblación Th1 produce interferón α (INF α) e IL-2 y se relaciona con las respuestas de inmunidad celular. La subpoblación Th2 produce IL-4, IL-5 e IL-13 y se relaciona con la inmunidad humoral⁽⁵⁾.

La Vitamina D puede regular a los linfocitos T directa o indirectamente, a través de la modulación de las CPA. Al inhibir la maduración de las CD se reduce la producción de IL-12, cuya acción es crítica para la maduración de linfocitos Th1. La Vitamina D reprime la transcripción de los genes que codifican la IL-2 e IFN- γ , citoquinas que definen el perfil de linfocitos Th1. La hormona se une con el receptor e inhibe la transcripción del factor NF-AT que es un activador del promotor de los genes que codifican IL-2⁽¹⁵⁾.

En cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de la hormona aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10.

La Vitamina D estimula la secreción de TGF- β que suprime las acciones pro-inflamatorias de los linfocitos Th1. Este balance a favor de los Th2 provee las bases moleculares para una potencial terapéutica utilizando Vitamina D y sus análogos en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1⁽¹⁾.

Efecto sobre la apoptosis

El papel de los receptores y señales de muerte celular (Fas-Fas L) es importante para el mantenimiento de la homeostasis de linfocitos T y la regulación de la respuesta inmune. La unión Fas-Fas L induce apoptosis o muerte celular programada. A través de este proceso se eliminan los linfocitos T auto-reactivos y se desarrolla tolerancia a los propios

antígenos⁽¹⁶⁾.

La apoptosis de la población inmadura de CD y de linfocitos T reactivos es aumentada por la Vitamina D. Experimentos in vitro han demostrado aumento de la apoptosis en cultivos de CD inmaduras con Vitamina D, después de 24 horas de incubación. La presencia de CD en estado inmaduro o su muerte producida por apoptosis, contribuye a la adquisición del estado de tolerancia periférica⁽¹⁾.

Síntesis de vitamina D por las células del sistema inmune

Las CD son capaces de sintetizar Vitamina D in vitro como consecuencia del aumento de la expresión de la enzima α -hidroxilasa y esto influye en la regulación de los linfocitos T.

Por lo tanto, puede hablarse de una regulación autocrina y paracrina. Esta síntesis de Vitamina D, aumenta a medida que las CD van madurando a partir de monocitos.

La habilidad de una célula de producir la vitamina depende de la presencia de la enzima, la accesibilidad al sustrato adecuado y los efectos de competición de enzimas inhibitorias.

Existen diferencias marcadas entre la producción de la vitamina en el riñón y la producción por parte de las CD y los macrófagos. En primer lugar, estas células responden a estímulos pro-inflamatorios con un aumento de la síntesis. Los túbulos renales no responden a estos estímulos, pero son sumamente sensibles a los efectos regulatorios negativos de la vitamina⁽¹⁾.

Los macrófagos activados también son capaces de sintetizar y secretar vitamina D3 en su forma activa, ya que poseen la enzima 1 α -hidroxilasa. Aunque ésta es similar a

la enzima de los túbulos renales, su regulación parece estar mediada directamente por señales inmunes, como la secreción de IFN.

Niveles plasmáticos de vitamina D

Los valores sanguíneos de 25(OH) vitamina D óptimo e ideales aún no están estandarizados, sin embargo en términos generales y de acuerdo los reportes de la literatura actual son niveles óptimos de 30 o más ng/ml, deficientes entre 29-10 ng/ml, e insuficientes por debajo de 9 ng/ml (35).

Vitamina D y Lupus

Las propiedades inmunorreguladoras de la Vitamina D y específicamente su papel en la maduración de las CD, convirtiéndolas en células tolerógenas, el aumento de linfocitos T reguladores y la inhibición que ejerce en el desarrollo de linfocitos Th1, posibilitan su uso terapéutico en enfermedades autoinmunes⁽¹⁷⁾.

En animales de experimentación, el uso de la Vitamina D puede atenuar las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico (LES)⁽¹⁸⁾, la encefalomiелitis autoinmune^(19,20), la artritis inducida por colágeno⁽²¹⁾, la enfermedad inflamatoria del intestino⁽²²⁾ y la tiroiditis autoinmune⁽²³⁾. **In vitro** se ha demostrado que la Vitamina D o sus análogos pueden inhibir la formación de auto-anticuerpos en LES, ya que inducen la apoptosis de linfocitos B activados⁽²⁷⁾.

Estudios recientes han puesto de relieve la asociación entre LES y deficiencia de vitamina D; la adición de vitamina D in vitro invierte alteraciones inmunológicas características de LES.

En un estudio se empleó la Vitamina D en pacientes con LES y fibromialgia como método paliativo.

Estos pacientes, que tienen una contraindicación relativa a la exposición a la luz solar ya que podría exacerbar los síntomas de su enfermedad, presentan bajos niveles de Vitamina D⁽²⁸⁾.

Se han utilizado los datos de población basados en una cohorte de 123 pacientes diagnosticados recientemente LES y 240 controles. Existe una tendencia a la baja de niveles de Vitamina D en los casos de LES en comparación con los controles, que fue estadísticamente significativa en los caucásicos ($P = 0,04$), controlando por edad, sexo, tabaquismo y estación del año.

En general, el 67% de los sujetos tuvieron deficiencia de vitamina D, con niveles medios significativamente más bajos entre los afroamericanos (15.9 ng / ml) en comparación con los caucásicos (31.3 ng / ml). Críticamente bajos niveles de vitamina D (<10 ng / ml) se encontraron en 22 casos de la LES, siendo la presencia de enfermedad renal el más fuerte predictor [odds ratio (OR) 13.3, $P < 0,01$] seguido por la fotosensibilidad (OR 12.9, $P < 0,01$). Estos resultados sugieren además la deficiencia de vitamina D como un posible factor de riesgo para la LES y proporcionan orientación para futuras investigaciones en busca de un posible papel de la vitamina D en prevención y / o tratamiento de LES⁽²⁵⁾.

Recientemente, los niveles séricos de 25 (OH) D se midieron en 37 pacientes con LES y mujeres controles buscando una correlación clínica e inmunológica⁽¹⁷⁾.

Aproximadamente el 65% de los pacientes con LES tuvieron valores <80 nmol, que se acepta como el límite inferior de la vitamina D. Además, el 20% de los pacientes tuvieron niveles de 25 (OH) D, que fueron inferiores a la normal para el ensayo (<47.7 nmol/l). Este

estudio mostró, que los niveles de autoanticuerpos incluidos dsDNA fueron mayores en el grupo con niveles de vitamina D < 47,7 nmol/l ($p = 0,0069$)⁽²⁶⁾.

Algunos estudios han documentado una mayor asociación entre la actividad de la enfermedad y un bajo nivel de vitamina D, evidenciando correlación negativa significativa entre la 25 (OH)D y el índice de actividad de la enfermedad⁽³⁰⁾.

El aumento de los síntomas de la enfermedad en pacientes con LES y niveles muy bajos de vitamina D sugieren un papel para la administración de suplementos de vitamina D exógena para optimizar los resultados terapéuticos. Sin embargo, la posibilidad de que este tratamiento sea efectivo requiere de más estudios a largo plazo.

Bajos niveles séricos de vitamina D. podrían estar parcialmente relacionados, entre otros factores, a la pobre exposición a la luz solar en las diferentes latitudes. El tratamiento concomitante de la deficiencia de vitamina D podría ser importante en pacientes con LES debido a la injuria en tejidos como el hueso y en vista de los efectos inmunomoduladores descubiertos y ejercidos por la vitamina D⁽³¹⁾.

En un nuevo estudio en 92 pacientes con LES (90% mujeres, 98% blancos), 69 (75%) pacientes presentaban insuficiencia de vitamina D y 14 (15%) deficiencia⁽²⁹⁾.

El sexo femenino ($P = 0.001$), el tratamiento con HCQ ($P = 0.014$), y el tratamiento con calcio y vitamina D ($p = 0.049$) predijeron niveles más altos de 25 (OH) D. Fotosensibilidad (OR 3.5) y fotoprotección (OR 5.7) predijo la insuficiencia de vitamina D y la deficiencia, respectivamente. Mayor edad (OR 0.95) y HCQ uso (OR 0.29) protegidos contra la deficiencia de vitamina D. Los pacientes con deficiencia de vitamina D tenían un mayor gra-

do de fatiga como cuantificados por un 0-10 EVA (media 5.32 vs. 4.03, $P = 0.08$).

No se observó relación entre la vitamina D y la insuficiencia o deficiencia con la duración de la enfermedad. Este estudio mostró además que la insuficiencia de vitamina D y la deficiencia es común en pacientes con LES y están asociados con la protección del sol. Deficiencia de vitamina D se relaciona con un mayor grado de fatiga, pero los niveles de vitamina D no tenía ninguna relación significativa con la gravedad del LES⁽²⁹⁾.

Con esta evidencia se plantea evaluar el recambio óseo en pacientes premenopáusicas no suplementadas con vitamina D y lupus. En nuestro estudio incluimos 14 pacientes premenopáusicas a las que se les evaluó los marcadores de recambio óseo y dosaje de vitamina D comparándolos con los índices de actividad y cronicidad para LES, tanto al final del invierno como al final del verano. Se encontró deficiencia de vitamina D en el invierno en un 100% y en el verano un 76% lo que podría condicionar a estas pacientes al desarrollo de osteoporosis⁽³³⁾.

En otro trabajo se decidió suplementar a esta cohorte de pacientes con vitamina D y evaluar la actividad de la enfermedad basalmente y a los 6 meses de suplementación. Se incluyeron 13 pacientes; el 30% de pacientes presentó SLEDAI > 4 con un déficit de los niveles plasmáticos de vitamina D.

En el número reducido de pacientes en esta población no se halló una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y la actividad de la enfermedad.

No obstante se observó una tendencia a presentar valores más bajos de vitamina D en los pacientes

que presentaban mayor actividad de la enfermedad ⁽³⁴⁾.

CONCLUSIONES

En el sistema endocrino la vitamina D es reconocido como un importante factor modulador en las enfermedades reumáticas autoinmunes.

La vitamina D cumple un rol importante principalmente para inhibir la diferenciación de la célula dendrítica, las células T patogénicas pro-inflamatorias, tales como Th1 y Th17.

Además, la vitamina D puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis

de células T y B. Por el momento no se conoce aún la dosis terapéutica de la vitamina D en lupus, estudios posteriores nos darán probablemente respuesta, sin embargo, la corrección de la deficiencia de vitamina D puede ser útil en el tratamiento de las enfermedades mediadas por células T y B, y en patologías autoinmunes como LES.

BIBLIOGRAFÍA

- Hewison M, Freeman L, Hughes S, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170(11):5382-90.
- Bettoun D, Burris T, Houck K, Buck DW 2nd, Stayrook KR, Khalifa B, et al. Retinoid X receptor is a nonsilent major contributor to vitamin D receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 2003; 1(11):2320-8.
- Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: A clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(3):320-6.
- Mathieu Ch, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-9.
- Boonstra A, Barrat FJ, Crain Ch, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
- Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85.
- Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays* 2004;26:21-8.
- Manolagas SC, Pevredini D, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cell Endocrinol* 1985;43:113-22.
- Veldman CM, Cantorna MT, Deluca HF. Expresión de 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374:334-8.
- Penna G, Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.
- Yang S, Smith C, Deluca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys* 1993;303:98-106.
- Berger T, Feuerstein B, Strasser E, Hirsch U, Schreiner D, Schuler G, et al. Large-scale generation of mature monocyte-derived dendritic cells for clinical application in cell factories. *J Immunol Methods* 2002;268:31-40.
- Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young H, Robert AB, TGF- β and Vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol* 2005;174:2061-70.
- Griffin M, Lutz W, Phan V, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:701-8.
- Cantorna M. Vitamin D and autoimmunity: Is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223(3):230-3.
- Cippitelli M, Fionda C, Di Bona D, Di Rosa F, Lupo A, Piccoli M, et al. Negative regulation of CD95 ligand gene expression by vitamin D3 in T lymphocytes. *J Immunol* 2002;168:1154-66.
- Adorini L, Giarratana N, Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *Sem Immunol* 2004;16:127-34.
- Koizumi T, Nakao Y, Matsui T, Nakagawa T, Matsuda S, Komoriya K, et al. Effects of corticosteroid and 1,24R-dihydroxyvitamin D3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-1pr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:396-404.
- Mattner F, Smiraldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Eur J Immunol* 2000;30(2):498-508.
- Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991;87(3):1103-07.
- Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC 1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998; 114(2):277-83.
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000;130(11):2648-52.
- Pani MA, Regulla K, Segni M, Krause M, Hofmann S, Hufner M, et al. Vitamin D 1 α hydroxylase (CYP1 α) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2002;146(6):777-81.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37(6):552-8.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shafiqman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* (2006)
- Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* (2008) 335:99-104
- Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99(1):82-93.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology* (2008) 47:920-
- Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
- M. Cutolo Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases *Rheumatology Advance Access published on October 17, 2008* *Rheumatology* 2009 48: 210-212;
- Thudi 335:99-104 A, Yin S, Wandstrat AE, Li QZ, Olsen NJ. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* (2008)
- Aroca Briones E., Ariel F., Duartes Noe D., Diaz ML., Barreira JC. Level of vitamin D and bone turnover modifiers in SLE in postres Euler meetin 2007.
- Aroca Briones MA, Rivero, Earsman GG, Barreira JC. Valoración de los niveles plasmáticos de vitamina D y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus sistémico. Congreso Argentino de Reumatología 2008.
- Bilke D. What in new in vitamin D 2006-2007 *Curr Op Rheum* 2007, 19: 383-388