

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO ORIGINAL

## Niveles séricos de vitamina D en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y su asociación con la actividad de la enfermedad: estudio longitudinal

Mario García-Carrasco<sup>1,2\*</sup>, Claudia Mendoza-Pinto<sup>1,2</sup>, Jorge Ayón-Aguilar<sup>1</sup>, Pamela Soto-Santillán<sup>1</sup>, Alma Rodríguez-Gallegos<sup>3</sup>, Marco Antonio Escamilla-Márquez<sup>4</sup> y Socorro Méndez-Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital General Regional No. 36, IMSS; <sup>2</sup>Departamento de Reumatología e Inmunología, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>3</sup>Laboratorios Clínicos de Puebla; <sup>4</sup>Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS. Puebla, Pue., México

### Resumen

**Objetivo:** determinar las modificaciones en el tiempo de los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) en pacientes mexicanas con LES y su relación con la actividad de la enfermedad. **Material y métodos:** estudio observacional y longitudinal. Se incluyeron mujeres con diagnóstico de LES. Se determinaron los niveles de 25(OH)D basales y a dos años de seguimiento, así como la actividad de la enfermedad con la variante mexicana del Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI). En las pacientes con niveles no óptimos de 25(OH)D en la determinación basal se suplementó o aumentó la dosis de calcitriol. **Resultados:** se incluyeron 105 pacientes con LES, edad media  $49.4 \pm 11$  años. Los niveles séricos de 25(OH)D se incrementaron (basal  $20 \pm 6.8$  ng/ml vs. seguimiento  $22.7 \pm 7.7$ ;  $p = < 0.001$ ). No hubo diferencias en la actividad de la enfermedad (basal  $1.7 \pm 1.9$  puntos vs.  $1.1 \pm 1.7$  puntos;  $p = 0.7$ ). Los niveles séricos de 25(OH)D en el seguimiento no se correlacionaron con actividad de la enfermedad,  $p = 0.7$ . Tampoco hubo correlaciones entre la variación del puntaje MEX-SLEDAI y los niveles 25(OH)D,  $p = 0.87$ . **Conclusión:** las mujeres mexicanas con LES tuvieron un incremento de niveles séricos de 25(OH)D. No se observó relación entre niveles de 25(OH)D y la actividad de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus eritematoso sistémico. Vitamina D. MEX-SLEDAI.

### Abstract

**Objective:** To determine changes over time of serum levels of 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) in Mexican patients with SLE and their relationship with disease activity. **Materials and methods:** Longitudinal and observational study. Women with SLE were included. Serum levels of 25(OH)D were measured at baseline and after two years; the disease activity was measured with MEX-SLEDAI. Patients with initial suboptimal levels of 25(OH)D received supplements or increased doses of calcitriol.

#### Correspondencia:

\*Mario García-Carrasco  
Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas  
Hospital General Regional 36, IMSS  
Departamento de Reumatología e Inmunología  
Facultad de Medicina  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
16 Sur 1314  
C.P. 72500, Puebla, Pue., México  
E-mail: mgc30591@yahoo.com

**Results:** 105 women with SLE were included, mean age  $49.4 \pm 11$  years. Serum levels of 25(OH)D were higher at two years (baseline  $20 \pm 6.8$  vs. follow-up  $22.7 \pm 7.7$ ;  $p = < 0.001$ ). There were no differences between disease activity scores at baseline and two years (baseline  $1.7 \pm 1.9$  vs. follow-up  $1.1 \pm 1.7$ ;  $p = 0.7$ ). Serum levels of 25(OH)D did not correlate with disease activity during the follow up,  $p = 0.7$ . No correlation was found between changes in MEX-SLEDAI scores and serum levels of 25(OH)D,  $p = 0.87$ . **Conclusion:** Mexican women with SLE had increased serum levels of 25(OH)D. No correlation between serum levels of 25(OH)D and disease activity was found. (Gac Med Mex. 2016;152:32-7)

**Corresponding author:** Mario García-Carrasco, mgc30591@yahoo.com

**KEY WORDS:** Systemic lupus erythematosus. Vitamin D. MEX-SLEDAI.

## Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica, con una elevada prevalencia y que se considera una de las enfermedades reumatólogicas más frecuentes. Se estima una prevalencia en los Estados Unidos de América (EE.UU.) de entre 14-144 por 100,000 personas/año y una incidencia de entre 1.8-23.2 casos por 100,000 por año. Esta enfermedad afecta principalmente a mujeres en edad fértil<sup>1</sup>. La etiología de esta enfermedad incluye factores genéticos, ambientales y hormonales asociados a alteraciones inmunológicas<sup>2</sup>. Presenta un aumento en la maduración de las células dendríticas, la respuesta Th1-Th17, hiperreactividad de linfocitos B, alteraciones funcionales del complemento y defectos en la apoptosis y netosis<sup>3-5</sup>.

El LES se caracteriza por períodos de remisión y actividad. Diversos factores ambientales, como la exposición a la radiación UVB, infecciones virales y bacterianas pueden considerarse como factores desencadenantes de la actividad con activación de linfocitos y producción de autoanticuerpos<sup>6</sup>. Es importante la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES para adoptar una conducta terapéutica adecuada y reducir el posible daño crónico derivado de ella. Para ello, se cuenta con diversos instrumentos diseñados a fin de realizar una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad. Para la población mexicana, se ha adoptado el uso de MEX-SLEDAI, el cual, como se apuntaba anteriormente, es una modificación del original SLEDAI que consta de 10 ítems relacionados con los órganos blancos de la actividad, sin necesidad de estudios serológicos<sup>7</sup>.

La 25(OH)D es una prohormona esteroidea que participa en la homeostasis del calcio y salud ósea<sup>8</sup>. Recientemente, las funciones no clásicas de esta vitamina se han descrito en una variedad de células del sistema inmune innato y adaptativo. Se ha observado que la vitamina D modifica la proliferación y la diferenciación

de la mayoría de las células del sistema inmune, como monocitos, macrófagos, células dendríticas, células natural killer, linfocitos T y linfocitos B<sup>9</sup>. Además, esta vitamina es capaz de modular la presentación antigenica, de favorecer un ambiente tolerogénico, de reducir el número de citocinas proinflamatorias y de incrementar la expresión de células T reguladoras (Treg), con la finalidad de promover una respuesta antiinflamatoria<sup>10</sup>. En los linfocitos T favorece la respuesta Treg y Th2, y suprime la respuesta Th1 y Th17; en los linfocitos B no permite su diferenciación hacia células plasmáticas con disminución de los niveles séricos de anticuerpos y favorece la apoptosis de las células B autorreactivas<sup>11</sup>. Los niveles séricos de 25(OH)D se han utilizado como el mejor marcador para la estimación de las concentraciones séricas de la vitamina D. Se define como deficiencia de vitamina D a niveles séricos de 25(OH)D  $< 10$  ng/ml, lo cual se ha asociado a debilidad muscular, dolor óseo y fracturas. Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D, término para designar los niveles séricos de 25(OH)D de  $< 30$  ng/ml, se vincula a estados asintomáticos<sup>12</sup>. En el LES, existe una alta prevalencia de niveles no óptimos de vitamina D. Se reporta una prevalencia de insuficiencia de 25(OH)D del 15 al 75% y la deficiencia es del 15 al 27%<sup>13-16</sup>. Se ha observado que el uso de glucocorticoides, antimálaricos e inmunosupresores pueden acelerar el catabolismo, alteran su absorción de la 25(OH)D y condicionan la resistencia en el receptor nuclear de vitamina D. Existen factores predictores de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en las pacientes con LES. Sumethkul, et al. evidenciaron que la nefritis lúpica es un predictor de deficiencia de vitamina D en las pacientes con LES<sup>17</sup>. El uso de fotoprotección debido a fotosensibilidad y la actividad de la enfermedad *per se* también contribuyen de forma significativa<sup>18</sup> en los niveles no óptimos de vitamina D en esta población. La vitamina D puede tener un efecto protector contra el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1<sup>19,20</sup>.

Actualmente, el papel inmunomodulador de la 25(OH)D en LES continúa en debate. Se ha demostrado que la suplementación de vitamina D puede modular la producción de citocinas proinflamatorias y reducir los puntajes de SLEDAI<sup>21</sup>. Además, se ha observado una correlación entre niveles no óptimos de 25(OH)D y actividad de la enfermedad<sup>22,23</sup>. Algunos investigadores han relacionado este fenómeno con niveles de interferón alfa y otros biomarcadores como C1q y títulos de anticuerpos anti-ADN<sup>24,25</sup>. Petri, et al. demostraron que niveles 25(OH)D > 20 ng/ml se asocian a una disminución del 21% en el riesgo de tener puntajes altos de actividad evaluada por SELENA-SLEDAI y una disminución del 15% para proteinuria<sup>26</sup>. Incluso, otros autores han descrito una disminución del puntaje de fatiga evaluado por escala análoga visual<sup>27</sup>. Ante la evidencia del papel inmunomodulador de la 25(OH)D en las enfermedades autoinmunes sistémicas, el presente estudio tiene como objetivo determinar las modificaciones en el tiempo de los niveles séricos 25(OH)D en pacientes mexicanas con LES y valorar su posible relación con la actividad de la enfermedad.

## Material y métodos

### Selección de pacientes

Se incluyeron mujeres de entre 18 a 75 años con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1987)<sup>24</sup>. Las pacientes pertenecían a la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Reumatología del Hospital General Regional No. 36 del IMSS, Puebla, México. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, malabsorción intestinal, hipoparatiroidismo primario y embarazadas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local del Hospital General Regional No. 36, IMSS, Puebla con número de registro R-2013-2102-53. Se obtuvo consentimiento informado de las pacientes, previa a la obtención de datos.

### Datos sociodemográficos

Se realizó una entrevista estructurada donde se obtuvieron datos como la edad, peso, talla, índice de masa corporal, dosis actual de glucocorticoide, dosis acumulada de glucocorticoide, uso de inmunosupresores, calcitriol y de fotoprotector solar.

### Actividad de la enfermedad

Se utilizó el instrumento MEX-SLEDAI. El puntaje comprende un rango de 0-24 puntos. Se consideró un puntaje de 0-1 como inactividad, de 2-5 como actividad leve, de 6-9 como actividad moderada, de 10-13 como actividad severa y >14 como actividad muy severa<sup>28</sup>.

### Determinación de 25(OH)D

Para la determinación de los niveles séricos 25(OH)D se utilizó inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas ARCHITEC (Abbott, Park, IL, EE.UU.) con un coeficiente de variación ≤ 10. Se consideró insuficiencia a valores séricos de 25(OH)D ≤ 30 ng/ml y deficiencia 25(OH)D ≤ 10 ng/ml<sup>5,7</sup>. Todas las pacientes recibieron calcitriol acorde a las recomendaciones del ACR para usuarios crónicos de glucocorticoides<sup>29</sup>.

### Seguimiento

Desde diciembre de 2013 a diciembre de 2015, se llevó a cabo una determinación de 25(OH)D y puntaje de MEX-SLEDAI al inicio y a los dos años de seguimiento. Las modificaciones de la actividad de la enfermedad y el tipo y dosis de medicamentos empleados fueron considerados al final del periodo del seguimiento.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron descriptas con media y desviaciones estándar y, para las variables categóricas, porcentajes. Las comparaciones entre las variables se determinaron de acuerdo a la distribución de normalidad, usando U de Mann Whitney. Las variables categóricas fueron comparadas con chi cuadrada y/o exacto de Fisher. El análisis de regresión lineal fue utilizado para conocer las variables predictoras para los niveles bajos de vitamina D. Los datos fueron analizados en programa SPSS versión 22.

## Resultados

Se incluyeron 137 pacientes con LES en la primera determinación, de las cuales, 105 concluyeron el seguimiento. La pérdida de pacientes se debió a una falta de apego a la suplementación con vitamina D o a la pérdida de contacto con las mismas. Las principales características de estas pacientes se describen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento en pacientes con LES**

| Características                                       | Pacientes (n = 137) | Pacientes (n = 105) |
|---|---------------------|---------------------|
| Edad (años) media ± DE                                | 45.9 ± 11.6         | 49.4 ± 11           |
| Duración de la enfermedad, (años) media ± DE          | 7.7 ± 3.4           | 14.5 ± 5.7          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) media ± DE                   | 26.7 ± 5.3          | 28.3 ± 5.1          |
| MEX-SLEDAI primera evaluación (puntuación) media ± DE | 1.7 ± 1.9           | 1.1 ± 1.7           |
| 25(OH)D (ng/ml) media ± DE                            | 20.0 ± 6.8          | 22.7 ± 7.7          |
| Fotosensibilidad, n (%)                               | 94 (67)             | 38 (36.2)           |
| Uso de bloqueador solar, n (%)                        | 72 (52.6)           | 47 (44.7)           |
| Dosis de prednisona actual, promedio ± DE             | 11.6 ± 10.3         | 9.37                |
| Inmunosupresores, n (%)                               | 61 (44.5)           | 45 (42.4)           |
| Antimaláricos, n (%)                                  | 120 (87.5)          | 42 (39.6)           |

**Tabla 2. Diferencias entre las pacientes perdidas y pacientes que terminaron el seguimiento**

| (n = 137)                              | 105         | 32          | U Mann Whitney valor p |
|--|-------------|-------------|------------------------|
| Edad                                   | 46.5 ± 11.5 | 44.1 ± 12   | 0.345                  |
| Peso kg                                | 64.7 ± 12.7 | 67.2 ± 12.8 | 0.375                  |
| Talla, en cm                           | 1.52 ± 0.06 | 1.52 ± 0.05 | 0.955                  |
| IMC kg/m <sup>2</sup>                  | 28 ± 6.1    | 29.1 ± 5.6  | 0.288                  |
| Actividad MEX-SLEDAI                   | 1.18 ± 1.6  | 2.8 ± 1.6   | 0.001                  |
| Valor 25(OH)D ng/ml                    | 19.8 ± 6.6  | 19.2 ± 5.5  | 0.982                  |
| Dosis actual de glucocorticoide mg/día | 11.0 ± 10.5 | 13.9 ± 9.5  | 0.158                  |

La media de concentraciones séricas de 25(OH)D en la determinación basal fue de 20.0 ± 7.8 ng/ml, en comparación con los valores obtenidos a los dos años de seguimiento, 22.7 ± 7.7 ng/ml. Las diferencias en los niveles fueron estadísticamente significativas,  $p < 0.01$ . De acuerdo a los puntos de corte de los niveles séricos de 25(OH)D, en la determinación basal, el 10.4% presentó niveles óptimos, el 86% insuficiencia y el 4.6% deficiencia de 25(OH)D. Durante el seguimiento, el 10.4% presentó niveles óptimos, el 83% insuficiencia y el 3% deficiencia. Las pacientes con insuficiencia y con deficiencia de 25(OH)D aumentaron sus niveles séricos durante el seguimiento, aunque no consiguieron los niveles óptimos. En la tabla 2 se observan las diferencias no estadísticamente significativas entre las perdidas y las pacientes que concluyeron el seguimiento.

Respecto a la actividad de la enfermedad, la media de puntuajes obtenidos mediante MEX-SLEDAI basal fue de 1.7 ± 1.9 puntos y a los dos años de seguimiento de 1.1 ± 1.7 puntos, respectivamente (Tabla 3).

No se encontró asociación entre actividad de LES y 25(OH)D al ingreso, ni al final del seguimiento (Tabla 4).

## Discusión

La insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D ha cobrado relevancia en las enfermedades autoinmunes por su asociación con la actividad de la enfermedad, la severidad del patrón de enfermedad y en las modificaciones en el perfil serológico. Nuestro estudio no reveló una asociación de la actividad de la enfermedad y la modificación de los niveles séricos de 25(OH)D durante el seguimiento. Se han evidenciado factores

**Tabla 3. Niveles de 25(OH)D y actividad de la enfermedad**

|                                   | Primera medición | Segunda medición | Valor de p |
|-----------------------------------|------------------|------------------|------------|
| MEX-SLEDAI score, promedio ± SD   | 1.7 ± 1.9        | 1.1 ± 1.7        | 0.734      |
| 25(OH)D ng/ml promedio ± SD       | 20.0 ± 6.8       | 22.7 ± 7.7       | 0.03       |
| Niveles óptimos de 25(OH)D, n (%) | 11 (8)           | 11 (10.4)        |            |
| Insuficiencia de 25(OH)D, n (%)   | 122 (96)         | 89 (83)          |            |
| Deficiencia de 25(OH)D, n (%)     | 4 (3.1)          | 5 (4.6)          |            |

**Tabla 4. Niveles de 25(OH) D en paciente con LES con y sin actividad**

| Actividad de LES     | 25(OH)D    | U Mann Witney<br>p |
|----------------------|------------|--------------------|
| Con actividad de LES | 19.9 ± 7.9 |                    |
| Sin actividad de LES | 20.1 ± 6.2 | 0.67               |

asociados a la deficiencia de 25(OH)D como la pigmentación cutánea oscura, región geográfica, fotosensibilidad, fotoprotección, uso de glucocorticoides, antimialáricos e inmunosupresores empleados en el manejo del LES. Además, se ha observado una alteración en la absorción y síntesis de 25(OH)D, así como resistencia hacia el receptor de vitamina D (VDR)<sup>19</sup>. Nuestros hallazgos son similares a los descritos por varios autores. Ruiz-Irastorza, et al. observaron un incremento en los niveles de 25(OH)D en 60 mujeres con LES tras suplementación con vitamina D3 durante dos años, sin embargo, no encontraron reducción en la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI. En nuestro estudio, el 87.3% continuó con niveles no óptimos de 25(OH)D en comparación con el 71% del estudio de Irastorza, lo que refleja la importante prevalencia de deficiencia de 25(OH)D en las pacientes con LES pese a la suplementación con vitamina D3. La recomendación de la suplementación con vitamina D3 en pacientes usuario crónico de glucocorticoides ha sido ampliamente aceptada, sin embargo, la contribución de la deficiencia de 25(OH)D y su posible asociación con la severidad y número de episodios de actividad de la enfermedad aún es controversial. Andreoli, et al. suplementaron a 34 mujeres con LES con una dosis intensiva y otra estándar de colecalciferol durante 24 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el perfil serológico y actividad de la enfermedad entre ambos grupos suplementados<sup>31</sup>. Abou-Raya, et al. midieron biomarcadores

inflamatorios, actividad de la enfermedad antes y después de la suplementación con colecalciferol durante un periodo de 12 meses en mujeres con LES, reportando una prevalencia de niveles no óptimos de 25(OH)D del 39% al final del seguimiento. Además, observaron una diferencia estadísticamente significativa entre los biomarcadores y la actividad de la enfermedad en el grupo con colecalciferol en comparación con el grupo de control<sup>21</sup>. Por otra parte, la 25(OH)D puede tener un efecto cardioprotector debido a la regulación en la producción de citocinas proinflamatorias<sup>30</sup>. La deficiencia de 25(OH)D ha sido asociada a factores de riesgo de desarrollo de ateroesclerosis<sup>32,33</sup>. Un estudio reciente encontró una asociación entre niveles altos de 25(OH)D basales con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro<sup>34</sup>. En contraste, en el estudio de «Prevención de ateroesclerosis en lupus» no se comprobó que los niveles de 25(OH)D estuvieran asociados con la medición de ateroesclerosis subclínica, calcificación coronaria y grosor íntima media. La deficiencia de 25(OH)D estuvo asociada con mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCPR) al inicio del seguimiento, no siendo significativamente relevante al final del estudio<sup>22</sup>. Recientemente, Clark, et al. realizaron mediciones de niveles séricos de 25(OH)D en 585 personas sanas mexicanas, de las que el 54% fueron mujeres. De la población total, el 9.6% presentó niveles adecuados ( $\geq 30$  ng/ml), evidenciando una prevalencia del 46.8 y 43.6% para niveles de entre 29-20

ng/ml y < 20 ng/ml, respectivamente. En este estudio, se demuestra una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en la población general de nuestro país. Sin embargo, nuestro estudio sugiere que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D es mayor en la población con LES, aspecto que podría ser considerado en el manejo de estas pacientes<sup>35</sup>.

El futuro de la vitamina D en lupus continúa en constante evolución, ya que los hallazgos en torno a su papel en la etiopatogenia, severidad, expresión de la enfermedad siguen atrayendo a los investigadores a dilucidar su posible rol en las diversas alteraciones inmunológicas y serológicas de esta enfermedad<sup>36</sup>. En nuestro conocimiento, existen pocos estudios que han investigado las modificaciones en el tiempo de los niveles de 25(OH)D y su posible relación con la actividad de la enfermedad en las pacientes con LES, especialmente en población mestizo-mexicana.

## Bibliografía

1. Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: capturing the butterfly. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:265-72.
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365:2110-21.
3. Katsiari CG, Liossis SN, Sfikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:491-503.
4. Fransen JH, van der Vlag J, Ruben J, Adema GJ, Berden JH, Hilbrands LB. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:207.
5. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:448-53.
6. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014;384:1878-88.
7. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse Med.* 2014;43:151-6.
8. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96:365-408.
9. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7:8251-60.
10. Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;251-73.
11. Peelen E, Knijnenberg S, Muris AH, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev.* 2011;10:733-43.
12. Clifford J, Rosen MD. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248-54.
13. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxoa, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:920-3.
14. Hamza RT, Awwad KS, Ali MK, Hamed AI. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: relation to disease activity. *Med Sci Monit.* 2011;17:CR711-8.
15. 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(2):99-104.
16. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009;20:427-33.
17. Sumethkul K, Boonyaratavej S, Kitumnuaypong T, et al. The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013;33:1461-7.
18. Schneider L, Dos Santos AS, Santos M, da Silva Chakr RM, Monticelo OA. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1033-8.
19. García-Carrasco M, Romero JL. Vitamin D and autoimmune rheumatic disease. *Reumatol Clin.* 2015;11:333-4.
20. Sundström P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis-from epidemiology to prevention. *Acta Neurol Scand.* 2015;132:5661.
21. Abou-Ray A, Abou-Ray S, Helmi M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013;40:265-72.
22. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:544-51.
23. Mandal M, Tripathy R, Panda AK, et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R49.
24. Mok C, Birmingham D, Ho L, Hebert L, Song H, Rovin B. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012;21:36-42.
25. Aranow C, Kamen DL, Dall'Era M, 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(7):1848-57.
26. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1865-71.
27. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1160-5.
28. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Molineros JE, et al. The administration of low doses of rituximab followed by hydroxychloroquine, prednisone and low doses of mycophenolate mofetil is an effective therapy in Latin American patients with active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;10:108-11.
29. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515-26.
30. Schneider L, Colar da Silva AC, Werres Junior LC, et al. Vitamin D levels and cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:1191-7.
31. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, et al. 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.
32. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:644-52.
33. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1167-76.
34. Kiani AN, Fang H, Magder LS, Petri M. Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:2071-6.
35. Clark P, Vivanco-Muñoz N, Piña JT, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexican aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015;10:225.
36. Yap, KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:242-9.