



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão sistemática



Joyce Ramalho Sousa^a, Érica Patrícia Cunha Rosa^a,
Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes^{b,*} e Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho^b

^a Faculdade Santo Agostinho (FSA), Teresina, PI, Brasil

^b Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 22 de novembro de 2016

Aceito em 22 de maio de 2017

On-line em 21 de julho de 2017

Palavras-chave:

Vitamina D

Lúpus eritematoso sistêmico

Suplementação

Revisão sistemática

R E S U M O

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar ensaios clínicos feitos na investigação do efeito da suplementação com vitamina D sobre o lúpus eritematoso sistêmico. A pesquisa foi feita nas bases de dados Scopus, PubMed e Biblioteca Cochrane, de agosto a setembro de 2016, sem limite de ano de publicação, restrição de gênero, idade e etnicidade. Para a questão norteadora foi empregada a estratégia PICO. Para avaliar a qualidade das publicações usaram-se o protocolo Prisma e a escala de Jadad. A análise do risco de viés dos ensaios clínicos ocorreu pela ferramenta de colaboração Cochrane. Após o processo de seleção e remoção de artigos duplicados, quatro artigos foram identificados como elegíveis. Os resultados de três estudos mostraram efeito positivo da suplementação na redução da atividade da doença e melhoria significativa nos níveis de marcadores inflamatórios, fadiga e função endotelial. Em apenas um estudo não houve melhoria na atividade da doença após a suplementação. Ademais, todos os estudos apresentaram aumento dos níveis séricos de vitamina D. Os dados desta revisão fornecem evidências dos benefícios da suplementação com vitamina D sobre o lúpus em pacientes com insuficiência/deficiência. Contudo, ainda é necessário elucidar a atuação do nutriente na proteção contra esse distúrbio metabólico, bem como a padronização do tipo, da dose e do tempo de suplementação com vitamina D.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: ivonefreirescosta@ufpi.edu.br (I.F. Nunes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.009>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect of vitamin D supplementation on patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review

A B S T R A C T

Keywords:

Vitamin D
Systemic lupus erythematosus
Supplementation
Systematic review

The objective of this systematic review was to analyze clinical trials carried out for the investigation of the effect of vitamin D supplementation on systemic lupus erythematosus. The research was performed from August to September 2016, without limits regarding year of publication, restriction of gender, age, and ethnicity. For the guiding question, the PICO strategy was employed. To evaluate the quality of the publications the PRISMA protocol and Jadad scale were used. The risk of bias analysis of the clinical trials was performed using the Cochrane collaboration tool. After the process of article selection and removal of duplicates, four articles were identified as eligible. The results of three studies showed a positive effect of supplementation on disease activity reduction and significant improvement in levels of inflammatory markers, fatigue, and endothelial function. Only one study showed no improvement in disease activity after supplementation. Moreover, all studies showed an increase in serum vitamin D levels. The data from this review provide evidence on the benefits of vitamin D supplementation in patients with lupus and vitamin D insufficiency/deficiency. However, it is still necessary to elucidate whether vitamin D acts in the protection against this metabolic disorder, as well as the standardization of the type, dose and time of vitamin D supplementation.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória autoimune de natureza crônica que afeta diversos órgãos e sistemas do organismo. Apresenta causa e epidemiologia desconhecidas, uma vez que implica uma combinação de fatores, inclusive a etnia, o gênero e os aspectos genéticos e ambientais. A doença atinge 30-50/10.000 pessoas em todo o mundo, incide mais frequentemente em mulheres jovens, na fase reprodutiva, acomete 10 a 12 mulheres para cada homem.^{1,2}

Estudos recentes têm evidenciado o papel da vitamina D no desenvolvimento de doenças autoimunes. A deficiência de vitamina D parece estar associada à atividade do LES em parte devido à desregulação no balanço na produção de citocinas. A fotossensibilidade e a recomendação do uso de protetor solar, e outras medidas para menor exposição ao sol, podem favorecer a diminuição da síntese cutânea da vitamina D.³

Portanto, pela importância do binômio vitamina D e LES, o objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no lúpus eritematoso, contribuir para ampliação do conhecimento baseado em evidências científicas, tendo em vista que o tema é relevante, novo e, portanto, requer mais discussões para nortear adequadamente tomadas de decisões por parte dos profissionais de saúde.

Métodos

Foi feita uma revisão sistemática (RS) de estudos sobre a suplementação com vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Na elaboração da questão norteadora do presente estudo foi empregada a estratégia Pico, que representa o acrônimo para problema ou população (P), intervenção

(I), comparação (C) e desfecho (O). Esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências.⁴ Essa estratégia culminou com a delimitação da seguinte pergunta norteadora: a suplementação com vitamina D conduz melhorias no quadro clínico de pacientes com LES? Cada dimensão do Pico equivaliu aos seguintes elementos: (P) pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, (I) suplementação com vitamina D, (C) placebo e (O) melhoria clínica dos pacientes com LES.

A busca virtual foi feita nas bases de dados Scopus, PubMed e Biblioteca Cochrane, de ensaios clínicos publicados sem limite de ano de publicação, sem restrição de gênero, idade, etnicidade e divulgados na língua inglesa. O conectivo booleano *and* foi usado na combinação dos *Medical Subject Headings Terms (MeSH terms)*: *erythematosus systemic lupus and clinical trial*, *vitamin D and supplementation* e *vitamin D and supplementation and clinical trial*.

Os títulos e os resumos dos artigos selecionados foram analisados para avaliar se atendiam aos critérios de inclusão: ter um delineamento de ensaio clínico controlado e estar na íntegra. A avaliação dos critérios de elegibilidade aconteceu de modo independente por duas autoras e em caso de divergência um terceiro pesquisador foi consultado.

Para assegurar a qualidade da RS, usou-se o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma)*.⁵ A escala de Jadad⁶ foi empregada de forma independente e cega por dois pesquisadores para classificação qualitativa. Foram atribuídas pontuações aos estudos (de 0 a 5), com base nos critérios: método de randomização (sequências e critérios de aleatorização dos participantes), uso do mascaramento (para os pacientes e pesquisadores) e descrição da proporção das perdas de seguimento. O risco de viés dos

Tabela 1 – Análise da qualidade metodológica e risco de viés proposta pela colaboração Cochrane

Variáveis	Abou-Raya et al. ⁸ (2013)	Aranow et al. ⁹ (2015)	Kamen; Oates ¹⁰ (2015)	Lima et al. ¹¹ (2016)
Sequência de geração aleatória	Incerto	Incerto	Baixo risco	Incerto
Ocultação de alocação	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Cegamento de participantes e profissionais	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Cegamento de avaliadores do desfecho	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Desfechos incompletos	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Relato de desfecho seletivo	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Incerto
Outras fontes de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Tabela 2 – Avaliação dos ensaios clínicos por meio da escala de Jadad

Autor (ano)	Nota
Abou-Raya et al. ⁸ (2013)	5 pontos
Aranow et al. ⁹ (2015)	5 pontos
Kamen; Oates ¹⁰ (2015)	5 pontos
Lima et al. ¹¹ (2016)	5 pontos

ensaios clínicos incluídos neste estudo foi identificado pela ferramenta de colaboração Cochrane.⁷

Resultados

A pesquisa bibliográfica, segundo a estratégia preestabelecida, resultou em 25 artigos. Desses, sete da base de dados Scopus, oito da PubMed e dez da Cochrane. Após o processo de seleção e remoção de artigos em duplicata, quatro artigos originais de ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECA) foram identificados como elegíveis para esta revisão sistemática. A [figura 1](#) demonstra o fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na RS, de acordo com o protocolo Prisma.

Os ensaios clínicos mostraram uma qualidade metodológica homogênea com base na avaliação de risco de viés pela ferramenta Cochrane ([tabela 1](#)). A geração aleatória foi adequadamente relatada em 25% (1/4) dos estudos, geração da sequência de alocação, cegamento de avaliadores de desfecho, cegamento de participantes e profissionais, desfechos incompletos e outras fontes de viés apresentaram 100% (4/4) de baixo risco e relato de desfecho seletivo 75% (3/4) de baixo risco. Na [tabela 2](#) encontram-se os resultados da avaliação de qualidade dos artigos analisados de acordo com a escala de Jadad. Em relação aos itens avaliados, todos os artigos descreveram adequadamente os aspectos avaliados na referida escala.

Os dados apresentados na [tabela 3](#) integram os resultados dos artigos revisados, inclusive autores, ano de publicação, local da pesquisa, tamanho da amostra do estudo, dose, duração da suplementação e principais desfechos. Observou-se que os ensaios clínicos foram feitos em diferentes países. As doses de suplementação de vitamina D variaram de 400 UI a 50.000 UI e a duração da intervenção foi de 12 semanas a um ano.

As principais variáveis investigadas foram: alteração nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e marcadores homeostáticos, a expressão do gene IFN α , os níveis de cálcio urinário,

os índices de creatinina e paratormônio (PTH), a função endotelial, a fadiga e a atividade da doença e os níveis séricos de vitamina D.

Os resultados dos quatro ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com vitamina D aumentou os níveis séricos da vitamina. Três estudos mostraram efeito positivo da suplementação na atividade da doença e melhoria significativa nos níveis de marcadores inflamatórios, fadiga e função endotelial. Apenas um estudo não mostrou melhoria na atividade da doença após a suplementação.

Discussão

A maioria dos ensaios clínicos presentes nesta revisão encontrou melhorias nos níveis séricos de vitamina D e dos parâmetros envolvidos com LES.^{8,10,11} Abou-Raya et al.⁸ estudaram pacientes com LES randomizados 2:1 para receber 2.000 UI de colecalciferol bucal por dia ou placebo durante 12 meses. Ao fim do tratamento, houve aumento dos níveis de 25 (OH) D. O grupo suplementado obteve média de $37,8 \pm 16,3$ ng/mL em detrimento do placebo $19,9 \pm 16,2$ ng/mL ($p < 0,05$). Ademais, houve melhoria significativa nos níveis de marcadores inflamatórios e hemostáticos, bem como no escore da atividade da doença medida pelo Sledai (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), no qual os pacientes com deficiência de vitamina D tinham pior escore Sledai.

No estudo de Kamen e Oates¹⁰ os participantes foram randomizados 1:1 para receber uma de duas doses orais diárias de vitamina D3. O Grupo 1 (controle) recebeu 400 UI de vitamina D3 diariamente e o Grupo 2 (tratamento) recebeu 5.000 UI. No fim do experimento, houve melhoria da função endotelial nos pacientes suplementados em relação aos controles, com uma tendência de aumento significativo na FMD (dilatação medida por fluxo). Aqueles que tiveram um aumento na FMD apresentaram significativamente maiores alterações nos níveis de 25 (OH) D, ou seja, ocorreu que quanto maior era o nível de vitamina D, maior era a FMD ($p < 0,05$).

Lima et al.¹¹ mediram os níveis séricos de 25 (OH) D, avaliaram a atividade da doença e a fadiga por 24 semanas em pacientes com início juvenil distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber colecalciferol oral, 50.000 UI/semana ou placebo. Após a intervenção observou-se que a suplementação com colecalciferol foi eficaz em diminuir a atividade da doença e melhorar a fadiga em pacientes com LES juvenil. A atividade da doença foi avaliada com o Sledai. Os escores de fadiga, inclusive fadiga de baixa intensidade, durante o exercício e no

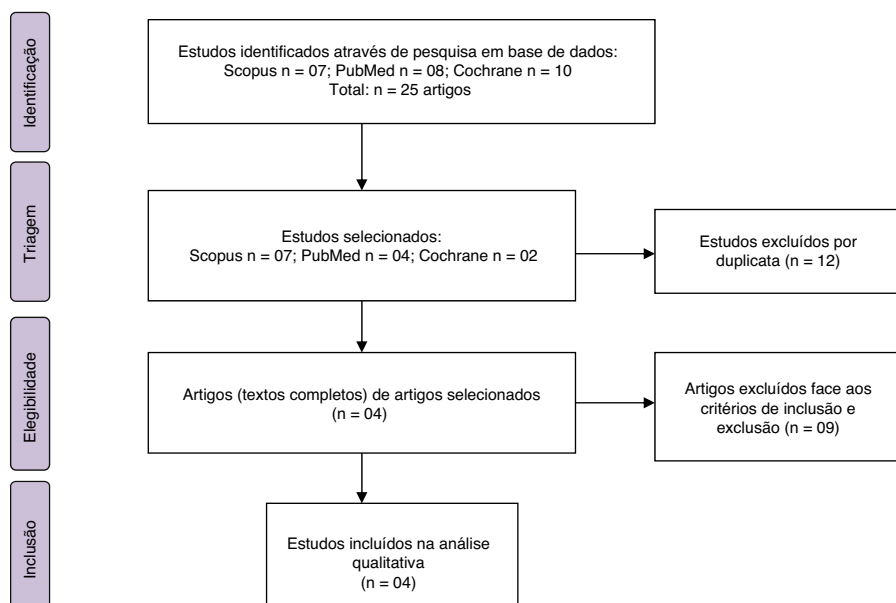


Figura 1 – Fluxograma do resultado da busca nas bases de dados consultadas, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão sistemática.

Tabela 3 – Síntese dos estudos avaliados quanto ao efeito da suplementação de vitamina D nos LES

Autores/ano/país	Amostra	Variáveis analisadas	Intervenção	Desfechos
Abou-Raya et al. ⁸ 2013 Egito	n = 267	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de 25(OH)D. Alterações nas citocinas pró-inflamatórias e marcadores hemostáticos; Melhoria na atividade da doença antes e após suplementação. 	<ul style="list-style-type: none"> Randomização: 2:1 (2000 UI/dia de colecalciferol bucal ou placebo). Duração: 12 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> Melhoria nos níveis de marcadores inflamatórios, hemostáticos, na atividade da doença no grupo de tratamento comparado com o grupo placebo (p < 0,05).
Aranow et al. ⁹ 2015 Estados Unidos	n = 57	<ul style="list-style-type: none"> Expressão gênica (IFNα). Níveis de 25(OH)D, cálcio urinário e de paratormônio (PTH) medidos no início e fim do estudo. Índices de creatinina no início, na 6^o e 12^o semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Randomização: 1:1:1 Placebo, 2000 UI (dose baixa), ou 4000 UI (dose elevada) de vitamina D3 por via oral. Duração: 12 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis médios aumentados de 25(OH)D ao longo do tempo. Placebo: Níveis de 25(OH)D permaneceram estáveis. Suplementação de vitamina D3-4000 UI/dia não diminuiu a expressão gênica de IFNα.
Kamen; Oate ¹⁰ 2015 Estados Unidos	n = 16	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de 25(OH)D. Função endotelial: Dilatação mediada por fluxo (FMD) antes e depois da suplementação de vitamina D3. 	<ul style="list-style-type: none"> Randomização: 1:1 (Controle: 400 UI de vitamina D3/dia; Tratamento: 5000 UI/dia). Duração: 16 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Tendência de aumentos na FMD nos tratados com 5000 UI/dia comparados com os controles (p < 0,05). Aqueles que tiveram aumento na FMD apresentaram maiores alterações nos níveis de 25(OH)D.
Lima et al. ¹¹ 2016 Brasil	n = 40	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de 25(OH) D. Atividade da doença. Fadiga. 	<ul style="list-style-type: none"> Randomização: 1:1 (50.000 UI/semana de colecalciferol oral e placebo). Duração: 24 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> Diminuiu a atividade da doença. Melhorou a fadiga.

médio esforço, foram significativamente menores nos pacientes suplementados com vitamina D (p < 0,05).

No entanto, Aranow et al.,⁹ ao avaliar 57 mulheres lúpicas americanas randomizadas 1:1:1 para receber 2.000 UI (dose baixa), 4.000 UI (dose elevada) de vitamina D3 e placebo por via oral ao dia durante 12 semanas, verificaram que nos pacientes que receberam placebo e dose baixa os valores de vitamina D permaneceram estáveis (30 ng/mL). O grupo que recebeu a dose alta obteve níveis discretamente mais elevados

(30 a 35 ng/mL). Entretanto, não foi obtido efeito no decréscimo da expressão dos genes IFN α , não foram encontradas correlações significativas entre a suplementação de vitamina D e a atividade da doença lúpica (p > 0,05). Ademais, não houve correlação entre 25(OH)D e mudanças na expressão gênica.

Reitera-se que o consumo de 4.000 UI diárias de vitamina D3 foi considerado segura e bem tolerado, não houve sinais de toxicidade. Casos de hipercalcemia ocorreram de forma leve e pouco frequentes. Observou-se também um fato

inesperado, marcado pela diminuição dos neutrófilos que não foi associada a efeitos adversos.⁹

Ademais, vale destacar que na pesquisa de Andreoli *et al.*,¹² ao suplementar pacientes lúpicos com colecalciferol no regime padrão (25.000 UI/mensal) ou no regime intensivo (bolus inicial de 300.000 UI seguido por 50.000 IU mensal) durante um ano, foi constatada que o regime intensivo (com elevada dose de vitamina D) foi seguro e eficaz na obtenção de níveis suficientes de vitamina (> 30 ng/mL). No entanto, ambos os regimes de suplementação não afetaram de forma diferente a atividade da doença, avaliada pelo Sledai, nem a sorologia para o LES ($p > 0,05$).

Em outro estudo, Ruiz-Iratorza *et al.*,¹³ ao fazer estudo longitudinal observacional com 47 pacientes com lúpus que ingeriram 800 UI/dia de vitamina D3 durante um período médio de 24 meses (intervalo 5-24) e outros 10 que receberam 600 UI/dia em 24 meses (intervalo de 7-24), foi verificado no fim do experimento que os níveis de 25(OH)D aumentaram em todos os pacientes tratados. Os níveis médios de 25(OH)D aumentaram de 21,7 ng/mL para 24,8 ng/mL. Contudo, não houve melhoria na atividade do LES. Os mesmos autores recomendam o uso de doses de vitamina D3 superiores a 800 UI/dia para pacientes com lúpus com insuficiência ou deficiência de vitamina D.

No trabalho de Reynolds *et al.*,¹⁴ a suplementação de colecalciferol oral (400.000 UI seguido por 20.000 UI semanal) em pacientes com deficiência de vitamina D modulou positivamente a função endotelial nos indivíduos com LES estável, independentemente da atividade da doença. Essas observações apoiam um papel para a vitamina D na melhoria da saúde cardiovascular, que reduz o risco dessa enfermidade no LES.

Os resultados observados por Petri *et al.*,¹⁵ ao avaliar 763 pacientes americanas com média de $49,6 \pm 13,2$ anos com LES, mostraram que em indivíduos com baixos níveis de 25(OH)D, suplementados com 50.000 UI de vitamina D2 semanal e com 200 UI de Ca/D3, duas vezes por dia durante 128 semanas, houve modesta, mas significativa, redução no risco de elevação da atividade da doença ($p < 0,05$) e também associação com o aumento de 25(OH)D no subconjunto de pacientes com baixos níveis de vitamina D.

Terrier *et al.*¹⁶ verificaram importante aumento nos níveis séricos de 25(OH)D e das células T reguladoras em 20 pacientes franceses com hipovitaminose D, cuja idade média era de $31,0 \pm 8,0$ anos, no programa de suplementação de 100.000 UI de colecalciferol/quatro semanas, seguido de 100.000 UI de colecalciferol/mês durante seis meses. Houve também decréscimo de células B de memória e células T efectoras (Th1 e Th17), foi eficaz, portanto, na indução do efeito imunomodulador no lúpus.

Em paralelo, enfatiza-se a participação dos anticorpos antivitaminas D no processo metabólico da vitamina D, especialmente por estarem vinculados à capacidade de contribuir para a sua depuração pelo organismo. No estudo de Carvalho *et al.*¹⁷ 171 pacientes lúpicos foram avaliados e houve presença de anticorpos antivitaminas D em 4% da amostra. Quanto aos níveis de 25(OH)D, não houve diferença estatística significativa na comparação entre aqueles com ($28,4 \pm 9,6$ ng/mL) e sem os autoanticorpos ($26,4 \pm 13,9$ ng/mL) ($p > 0,05$).

Além disso, esse mesmo estudo¹⁷ encontrou que a presença de anticorpos anti-DNA dupla fita (antidsDNA) foi a única que obteve uma forte relação com anticorpos antivitaminas D, sugere-se que esses anticorpos, mesmo encontrados com baixa frequência, podem implicar reduzidos níveis séricos da vitamina D. No entanto, são necessárias análises mais aprofundadas sobre o potencial papel diagnóstico e prognóstico desses novos anticorpos no LES.

Ressalta-se que nos estudos analisados nessa revisão havia discordância nas doses e no tempo de suplementação usados. As pesquisas foram feitas em diferentes populações, o que pode ter contribuído para as divergências dos resultados identificados.

Conclusões

Os resultados deste estudo mostraram que a suplementação com vitamina D na maioria das publicações melhorou os níveis séricos da vitamina D, os sintomas da doença e suas complicações, com melhoria significativa nos níveis de marcadores inflamatórios, fadiga e função endotelial.

Os resultados desta revisão fornecem evidências dos benefícios da suplementação com vitamina D no LES em indivíduos com deficiência/insuficiência vitamina D. Contudo, novos estudos de intervenção são necessários para verificar uma terapêutica mais eficiente para a proteção do organismo dos efeitos deletérios desse distúrbio autoimune.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308-18.
2. Edens C, Robinson AB. Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2015;22:422-31.
3. Lima GL. Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso de início juvenil: estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. LIMA, 2015. 79f. Tese (doutorado)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de ciências médicas, Área de concentração: Processos inflamatórios e alérgicos. São Paulo. 2015.
4. Santos CMC, Pimenta CM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15:508-11.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
7. De Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de vieses de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Rev Diagn Tratamento*. 2013;18:38-44.

8. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii 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. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40:265-72.
9. Aranow C, Karmen DL, Dall'Era M, Massarotti EM, Mackay MC, Koumpouras F, 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 Rheum*. 2015;67:1848-57.
10. Kamen DL, Oates JC. A pilot study to determine if vitamin D repletion improves endothelial function in lupus patients. *Am J Med Sci*. 2015;350:302-7.
11. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RMR. Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2016;68:91-8.
12. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, Zanola A, Piva N, Cutolo M, 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.
13. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Equirbide MV, Aquirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1160-5.
14. Reynolds JA, Haque S, Williamson K, Ray DW, Alexander MY, Bruce IN. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2016;6:1-11.
15. 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.
16. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Zahr N, Mariampillai K, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:1-10.
17. Carvalho JF, 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;1109:550-7.