

VOL 78 - Nº 2
Mayo-Agosto de 2014
Ciudad de Bs. As. Argentina
ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM

Bioquímica y Patología Clínica



Personalidades destacadas:
Dra. Rebeca Gerschman



Revista de la Asociación Bioquímica Argentina.
Publicación cuatrimestral.



Bioquímica y Patología Clínica

Revista de la Asociación Bioquímica Argentina

SUMARIO

- Pág. 8 **Editorial: La ABA y la educación a distancia**
Dra. Silvia B. González
- Pág. 10 **¿Puede un tiempo de protrombina normal enmascarar la deficiencia aislada de un factor de la coagulación?**
Grinson, A.; Herrera, L.; Pons, S.; Scazziota, A.
- Pág. 16 **Función tiroidea en pacientes con la enfermedad de Alzheimer**
Marcel, R.; Junco, J.E.; Pérez, A.; González, V.
- Pág. 24 **Alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos, baja concentración de hormonas tiroideas y alta concentración de tirotrófina (TSH) asociado a una baja concentración de vitamina D (VitD) en pacientes pediátricos**
Zaidman, V.E.; Maceiras, M.; Lazzati, J.M.; Kutasz, E.P.; D'Isa, G.; Chilleli, C.; Tau, C.; Viterbo, G.; Rivarola, M.; Belgorosky, A.; Chaler, E.A.
- Pág. 29 **Evaluación de métodos y establecimiento de valores de referencia hematológicos para la población del Gran Mendoza**
Kordys, M.E.; Gallego, F.; Collino, C.J.
- Pág. 40 **MicroARNs en Inmunología**
Sánchez, M. L.
- Pág. 64 **CURSOS ABA 2014**

Bioquímica y Patología Clínica

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA

Venezuela 1823 - Piso 3 - CP (1096)
Buenos Aires - Argentina
Tel/ fax: 4384-7415 / Tel: 4381-2907
e-mail: info@aba-online.org.ar
www.aba-online.org.ar
Registro Nacional de Derechos de Autor N° 034772
Publicación cuatrimestral

COMISIÓN DE REVISTA

Director:
Dr. Fernando Brites
Secretario Científico:
Dr. Jaime Kovensky
Correctora de Estilo:
Mg. Amalia Dellamea
Secretarios Administrativos:
Sr. Federico Mascheroni
Sr. Jorge Signorelli
Comité Editorial
Dr. Orlando Gabriel Carballo
Dra. Isabel Desimone
Dra. María Laura D´Ambrosio

ASOCIACIÓN BIOQUÍMICA ARGENTINA - Fundada el 3 de septiembre de 1934

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente: Dr. Alberto Villagra
Vicepresidente: Dra. María Ruggiero
Secretario: Dr. Aníbal Bagnarelli
Tesorero: Dra. Isabel Desimone

1º Vocal Titular: Dra. Graciela Astarita
2º Vocal Titular: Dra. María José Rial
3º Vocal Titular: Dra. Patricia Otero

1º Vocal Suplente: Dra. Silvia González
2º Vocal Suplente: Dra. Viviana Osta
3º Vocal Suplente: Dr. Orlando Gabriel Carballo

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titular 1º: Dr. Mario Eposto
Titular 2º: Dr. Abel Pallares
Titular 3º: Dra. Graciela Peluffo

Suplente 1ª: Dra. María Laura D'Ambrosio
Suplente 1ª: Dra. Claudia Ayuso

COMISIONES INTERNAS

PRENSA Y DIFUSIÓN
Presidente: Dra. Viviana Osta
Vocales:
Dra. Graciela Astarita
Dra. María Inés Urteneche.
Dra. Lucía Parodi

CERTIFICACIÓN

Presidente: Dr. Aníbal Bagnarelli
Vocales:
Dr. Alberto Villagra
Dra. Viviana Osta
Dra. María José Rial

CURSOS

Presidente: Dra. Silvia B. González
Secretaria: Dra. María Soledad Caldirola
Vocales:
Dra. María José Rial
Dra. Liliana Maggi
Dra. Marysia Szefer
Dra. María de la Paz Domínguez
Dra. Leticia Yamamoto

COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO

Dra. Alicia Arechavala
Dra. Mónica Aixalá
Dr. Ricardo Forastiero
Dra. Ana María Blanco
Dr. Orlando Gabriel Carballo
Dra. Silvia González
Dra. Raquel Osatinsky
Dra. Graciela Peluffo
Dr. Jorge Rey
Dra. María José Rial
Dr. Otmaro Roses
Dra. Sandra Rozental
Dra. Nora Slobodianik
Dr. Gabriel Migliarino

PREMIOS Y DISTINCIONES

Dr. Nestor Litwin
Dr. Fernando Brites
Dra. Raquel Osatinsky
Dra. Alicia Blanco

ARTÍCULO ORIGINAL

Alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos positivos, baja concentración de hormonas tiroideas y alta concentración de tirotrófina (TSH) asociado a una baja concentración de vitamina D (VitD) en pacientes pediátricos

Zaidman, V.E.^{1*}; Maceiras, M.¹; Lazzati, J.M.¹; Kutasz, E.P.¹; D'Isa, G.²; Chilleli, C.²; Tau, C.³; Viterbo, G.³; Rivarola, M.³; Belgorosky, A.³; Chaler, E.A.².

¹ Laboratorio de Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA. Argentina.

² Laboratorio Central, Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA. Argentina.

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA. Argentina.

Autor responsable de recibir la correspondencia: Verónica E. Zaidman.

Lugar de trabajo: Laboratorio de Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan.

Dirección postal: Combate de los Pozos N° 1881 (CPA: C 1245 AAM). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Dirección de e-mail: vzaidman@garrahan.gov.ar.

RESUMEN **Introducción.** La VitD está asociada tradicionalmente a la homeostasis del calcio y la mineralización ósea. Diversos estudios han demostrado la asociación entre los niveles de VitD y algunas alteraciones no óseas, que fueron descriptas como efectos no clásicos. **Objetivo del estudio.** Estudiar la asociación entre el status de VitD, la presencia de anticuerpos, antitiroperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (UATG), hormonas tiroideas (triiodotironina [T3], tiroxina [T4], tiroxina libre [FT4]) y TSH sérico en un grupo de pacientes pediátricos con metabolismo óseo balanceado. **Metodología empleada:** 153 pacientes, 57 niños y 96 niñas con edades entre 1 y 18 años, con calcio [Ca], fósforo [P], hormona paratiroidea [PTH], y fosfatasa alcalina [FAL] dentro de parámetros normales. La función tiroidea fue evaluada midiendo T3, T4, FT4, TSH, ATPO y UATG. Ensayos: Ca, P y FAL fueron realizados en COBAS 501, Roche. PTH, UATG y ATPO en Immulite 2000, Siemens; los anticuerpos fueron considerados positivos cuando los resultados dieron por sobre el límite de sensibilidad analítica para cada ensayo. VitD, T3, T4, FT4 y TSH en Architect i2000, Abbott. **Resultados obtenidos.** Encontramos una correlación positiva entre los niveles de VitD (ng/ml) y T3 (ng/ml) ($T3=1.2843+0.0062 \times \text{VitD}$, $r:0.71$, $p<0.019$); T4 ($\mu\text{g/dl}$) ($T4=6.9663+0.0267 \times \text{VitD}$, $r:0.62$, $p<0.049$) y FT4 (ng/dl) ($FT4=1.0702+0.0042 \times \text{VitD}$, $r:0.80$, $p<0.006$) y una correlación negativa entre VitD y TSH ($\mu\text{IU/ml}$) ($TSH=4.1721-0.0488 \times \text{VitD}$, $r:0.75$, $p<0.018$). La presencia de anticuerpos fue significativa en el grupo en pacientes deficientes (VitD entre 10 – 20) comparada con el grupo suficientes (VitD 30 – 80) $p<0.015$, pero no con el grupo de insuficientes (VitD 20 – 30) y tampoco se halló diferencias entre el grupo insuficientes y suficientes. **Conclusiones.** Los resultados muestran un posible efecto inmunomodulador de la VitD sobre la función tiroidea de pacientes pediátricos, también se observó una correlación entre los niveles de VitD, hormonas tiroideas y TSH. **Palabras clave:** vitamina D, autoinmunidad, hormonas tiroideas, metabolismo óseo, pacientes pediátricos.

ABSTRACT **Introduction.** VitD has traditionally been associated with systemic calcium homeostasis and bone mineralization. Observational studies have demonstrated the association of VitD status with a number of common disorders that have been described as non-classic effects of VitD.

Aim. The purpose of the present study is to investigate the association between VitD status and anti-thyroid antibodies, serum thyroid hormones and serum TSH in a pediatric cohort with balanced bone metabolism. **Methods.** One hundred fifty-three patients, fifty-seven boys, and ninety-six girls with ages ranging from 1 to 18 years, with calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and alkaline phosphatase levels within the normal range. Thyroid function was assessed with thyroid hormones triiodothyronine [T3], thyroxine [T4] and Free thyroxine [FT4], TSH and anti-thyroid antibodies. Calcium, phosphorus and alkaline phosphatase were assessed by Cobas 501, Roche Laboratories.

ISSN 1515-6761 Ed. Impresa
ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM
Código Bibliográfico: RByPC
Fecha de Recepción:
31/10/2013.
Fecha de Aceptación:
26/02/2014

Parathormone, Anti-thyroglobuline Antibody and Anti-thyropoxidase Antibody by Immulite 2000, Siemens. Antithyroid Antibodies were considered positive when the result was over the analytical sensitive limit for each assay. VitD, T3, T4, FT4 and TSH were evaluated by Architect i2000, Abbott. **Results.** We have found a positive correlation between levels of VitD [ng/ml] and T3[ng/ml] ($T3=1.2843+0.0062 \times \text{VitD}$, $r:0.71$, $p<0.019$); T4[$\mu\text{g/dl}$] ($T4=6.9663+0.0267 \times \text{VitD}$, $r:0.62$, $p<0.049$) and FT4[ng/dl] ($FT4=1.0702+0.0042 \times \text{VitD}$, $r:0.80$, $p<0.006$) and a statistically significant negative correlation between VitD and TSH [$\mu\text{IU/ml}$] levels ($TSH=4.1721-0.0488 \times \text{VitD}$, $r:0.75$, $p<0.018$). Thyroid antibodies were significantly higher in the group of deficient (VitD between 10 – 20) than in the sufficient (VitD 30 – 80) but not compared with the insufficient group (VitD 20 – 30), while between the insufficient and sufficient, there were not significant differences. **Conclusions.** These results suggest that VitD might also have an immunomodulator effect on thyroid function in a pediatric cohort, as well as thyroid hormones and TSH vary according to VitD levels in patients with bone metabolism balanced. **Key Words:** vitamin D, autoimmunity, thyroid hormones, bone metabolism, pediatric cohort.

Introducción

La vitamina D (VitD) es producida de manera endógena cuando la piel se expone a la luz del sol o puede ser obtenida de manera exógena, ya sea de la alimentación diaria o de suplementos vitamínicos. Debido a esta producción dérmica, personas que habitan en lugares con menos tiempo de luz diaria o que evitan exponerse al sol podrían tener deficiencia de VitD. La VitD tradicionalmente se ha asociado a la homeostasis del calcio y a la mineralización del hueso. En las últimas tres décadas el conocimiento de la función fisiológica de la VitD se ha expandido, hasta incluir muchas acciones no clásicas de la VitD.

Diversos estudios han demostrado la asociación del *status* de VitD con un gran número de desordenes comunes, que fueron descritos como efectos no clásicos de la VitD¹. Las acciones no clásicas de la VitD pueden ser clasificadas en tres grupos: regulación de la secreción hormonal, modulación de la respuesta inmune y regulación de la proliferación y diferenciación celular. La acción de la VitD sobre un tejido dado podría involucrar más de uno de estos grupos.

La VitD es reconocida como un inmunomodulador, se sabe que el receptor de la 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ y la enzima clave 25-hidroxivitamina D₃-1 α -hidroxilasa (CYP27b1) son expresados en células involucradas en la respuesta inmune². Además, hay evidencias que muestran que la VitD modula tanto la respuesta de la inmunidad innata como la adaptativa³.

La insuficiencia de VitD fue asociada con la enfermedad tiroidea autoinmune^{4,5}. Los efectos *in vivo* del *status* de VitD en la función inmune dependen de la naturaleza del desafío inmune y del *status* de calcio [Ca]. De forma similar, la acción de la VitD en las células T CD4⁺ depende del tiempo y de la naturaleza de la estimulación antigénica⁶.

Los puntos de corte recomendados por los fabricantes de ensayos para dosar anticuerpos antitiroideos, están típicamente establecidos por encima del límite de sensibilidad analítica dentro del rango detectable y representa el percentilo 97,5 de los hombres jóvenes bioquímicamente eutiroideos, que son considerados menos propensos a tener autoinmunidad tiroidea lo que podría sesgar el rango. La causa

por la cual algunos pacientes aparentemente eutiroideos muestran anticuerpos antitiroideos detectables no está clara aún. Este fenómeno podría representar la medición de anticuerpos naturales, una etapa temprana de autoinmunidad tiroidea, o podría ser un efecto matriz no específico. El problema de los falsos negativos fue drásticamente reducido adoptando el límite de sensibilidad del ensayo para clasificar las muestras como anticuerpos antitiroideos positivos⁷.

Chailurkit y col.⁸ han descrito que, en individuos jóvenes, un alto *status* de vitamina D está asociado con un nivel de TSH circulante bajo; de todos modos no está claro cómo el *status* de VitD se relaciona con la función tiroidea y los niveles de TSH en la población pediátrica.

El propósito del presente estudio es investigar cómo se asocian el *status* de VitD con la presencia de anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (UATG), los niveles séricos de hormonas tiroideas (triiodotironina [T3], tiroxina [T4], tiroxina libre [FT4]) y tirotrófina [TSH]) en un grupo de pacientes pediátricos con un metabolismo óseo balanceado.

Materiales y métodos

Grupo de pacientes

Ciento cincuenta y tres pacientes, 57 varones (37%) y 96 mujeres (62%) con edades entre 1 y 18 años, con valores de Ca, fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FAL) dentro de los rangos normales de acuerdo con la edad y el sexo (tabla I). La función tiroidea fue evaluada con las hormonas tiroideas (T3, T4 y FT4), TSH y anticuerpos antitiroideos (ATPO y UATG). Los pacientes fueron clasificados según el *status* de VitD en suficientes (VitD entre 30 y 80 ng/ml), insuficientes (VitD entre 20 y 30 ng/ml) y deficientes (VitD entre 10 y 20 ng/ml).

Métodos

Cuantificación de VitD, Ca, P, FAL, parathormona (PTH), hormonas tiroideas (T3, T4 y FT4), TSH y anticuerpos antitiroideos (ATPO y UATG)

Ca por o-cresoftalein complexona (CV% = 1,8), P por el método molibdato UV (CV% = 2,8) y FAL por p-nitrofenilfos-

Tabla 1. Rango de valores de calcio [Ca], fósforo [P], parathormona [PTH] y fosfatasa alcalina [FAL] de los pacientes estudiados, normales de acuerdo con la edad y el sexo

Pacientes (n: 153)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	FAL (U/L)	PTH (ng/ml)
Media ± SD	9,53±0.37	4,65±0.60	181±69	32,1±15
[rango]	[8.7 – 10.9]	[3.5 – 6.3]	[49 – 342]	[1.8 – 77.6]

fato, procedimiento recomendado por la IFCC (CV%= 2,9) fueron cuantificados en *COBAS 501*, Laboratorios Roche.

PTH (CV% = 8,55), UATG (CV% = 8,36) y ATPO (CV% = 6,73), por quimioluminiscencia en *Immulin 2000* Siemens. Los anticuerpos ATPO y UATG fueron considerados positivos en suero cuando el resultado dio por encima del límite de sensibilidad analítica de cada ensayo.

VitD (CV% = 11,76), T3 (CV% = 6,12), T4 (CV% = 3,62), FT4 (CV% = 3,86) y TSH (CV% = 2,57) por electroquimioluminiscencia en *Architect i2000*, Abbott.

Análisis estadístico

Los resultados fueron analizados mediante el test de Chi² para comparar diferencias entre grupos de *status* de VitD (deficientes, insuficientes y suficientes), se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Con el objetivo de analizar el grado de covarianza lineal que hay entre diferentes variables se usó el test de correlación de Pearson y se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Para calcular la correlación lineal entre VitD y T3, T4, FT4 y TSH, se utilizó el análisis de regresión lineal.

Todos los cálculos fueron realizados con el programa estadístico SPSS de IBM.

Resultados

Relación entre el status de vitamina D y anticuerpos antitiroideos

La presencia de anticuerpos antitiroideos fue estadísticamente más alta en el grupo de deficientes (53,3%) comparado con el de suficientes (25%) $p < 0,015$. En cambio, al comparar el grupo de insuficientes (35,9%) con el grupo de deficientes y el de suficientes no hubo diferencias estadísticamente significativas (Figura 1).

Relación entre los niveles de vitamina D y Ca, P, FAL, las hormonas tiroideas y TSH.

La correlación de Pearson fue estadísticamente significativa para la comparación de Ca, P, FAL y PTH con VitD, lo cual era esperable por los mecanismos de retroalimentación que los involucran. También fue estadísticamente significativa para la comparación de VitD con las hormonas tiroideas y TSH. Mientras que TSH además presentó una correlación positiva estadísticamente significativa con PTH (Tabla II).

Encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de VitD (ng/ml) y T3 (ng/ml) ($T3 = 1,2843 + 0,0062 \times \text{VitD}$, $r: 0,71$, $p < 0,019$), T4 ($\mu\text{g/dl}$) ($T4 = 6,9663 + 0,0267 \times \text{VitD}$, $r: 0,62$, $p < 0,049$) y FT4 (ng/

dl) ($FT4 = 1,0702 + 0,0042 \times \text{VitD}$, $r: 0,80$, $p < 0,006$) y una correlación negativa estadísticamente significativa entre VitD y los niveles de TSH ($\mu\text{IU/ml}$) ($TSH = 4,1721 - 0,0488 \times \text{VitD}$, $r: 0,75$, $p < 0,018$) (Figura 2).

Discusión

La función tiroidea en la población pediátrica es crítica ya que interviene en muchos procesos, como el desarrollo del sistema nervioso central⁹, el crecimiento¹⁰, procesos metabólicos¹¹ y metabolismo óseo¹².

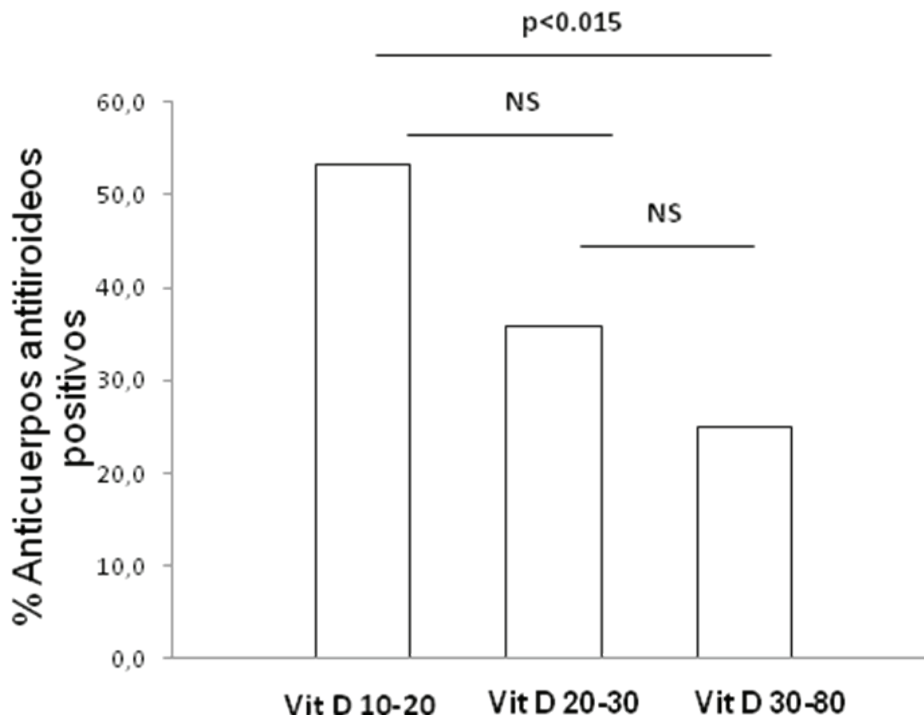
El diagnóstico de la enfermedad autoinmune tiroidea está basado en evidencias clínicas y apoyado en resultados de laboratorio. El paciente puede ser eutiroideo, hipotiroideo o hipertiroideo, dependiendo en el tipo y estado de la enfermedad¹³.

Cambios en el estilo de vida llevan a una menor exposición a la luz solar causando un inadecuado *status* de VitD en diferentes grupos poblacionales. Hay una fuerte evidencia de que el *status* de VitD está asociado a la respuesta inmune, así como a la expresión de enfermedades autoinmunes¹⁴. Lo cual puede justificarse, ya que se han descrito receptores de VitD en células T reguladoras como Th1 y Th2, que influyen en la expresión de citoquinas intervinientes en la regulación de la respuesta inmune. Uno de los mecanismos descritos es la estimulación de la expresión de FoxP3, en células T reguladoras, la cual tiene una acción directa en la tolerancia adaptativa a antígenos propios¹⁵.

La alteración de los mecanismos de entrada del Ca en las células T reguladoras afectan el funcionamiento normal de la respuesta inmune, tanto contra antígenos extraños como la tolerancia a antígenos propios. El proceso de entrada de Ca a las células T reguladoras es activo y tiene muchos mecanismos regulatorios mediados por proteínas específicas. Los mecanismos intracelulares varían para estimular la síntesis de proteínas, vía mensajeros, que responden al flujo de Ca (Calcineurina vía NFAT, CaMKII, CaMKIV vía CREB y IKK vía NFK β), y accionan sobre el citoesqueleto, el ingreso de Ca estabiliza estructuras que influyen en el proceso de presentación de antígenos en tiempos exactos¹⁶. Estos mecanismos son intracelulares, y excepto situaciones extremas, no estarían asociados con los niveles circulantes de Ca.

La falta de tolerancia inmunológica parecería estar más relacionada a un *status* de VitD deficiente, el cual llevaría a una modificación de la expresión de citoquinas en las células que participan de la tolerancia inmunológica, que a la entrada de Ca a la célula. Siendo que la alta correlación de VitD con Ca y P es la esperada por retroalimentación, está dentro de los valores normales y más aún por el hecho de que se ha

Figura 1 Comparación de porcentaje de positividad de anticuerpos antitiroideos entre pacientes deficientes (VitD 10-20), insuficientes (VitD 20-30) y suficientes (VitD 30-80), entre el primero y el segundo grupos la diferencia es no significativa (NS), al igual que entre el segundo y el tercero de los grupos; en cambio entre el primero y el tercero de los grupos sí existió una diferencia significativa $p < 0.015$.



seleccionado un grupo con metabolismo óseo balanceado, de manera que no podemos observar lo que pasaría en condiciones de deficiencia extrema de calcio.

La causa por la cual se eligió trabajar con pacientes con un metabolismo óseo balanceado es porque se ha descrito que desórdenes del metabolismo óseo podrían estar asociados a alteraciones en la función tiroidea¹².

Nuestros resultados muestran que, en este grupo de estudio, las hormonas tiroideas están dentro de los valores normales, pero revelan una tendencia positiva con los niveles de VitD, mientras que el TSH sérico presenta una tendencia negativa respecto de la VitD, esto incluye pacientes con TSH por encima del rango normal en el grupo de deficientes de VitD (VitD 10-20 ng/ml).

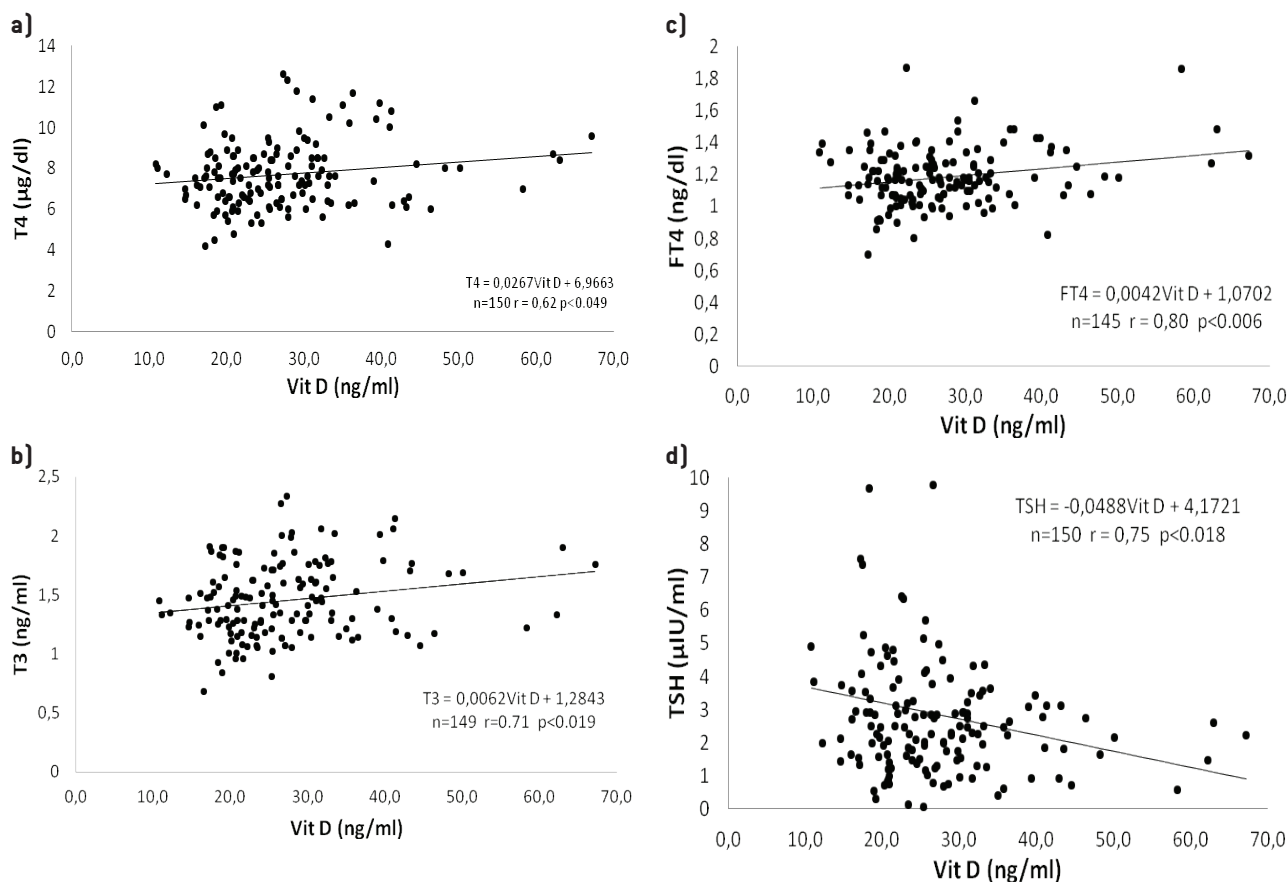
De acuerdo con trabajos anteriores, estos resultados sugieren que la VitD también tendría un efecto inmunomodulador en la función tiroidea en población pediátrica. Encontramos que la presencia de anticuerpos antitiroideos varía con el status de VitD, así como que las hormonas tiroideas y el TSH varían con los niveles de VitD en niños y adolescentes con un metabolismo óseo balanceado.

Concluimos que un status de VitD deficiente sería responsable de alterar la tolerancia inmunológica lo que conlleva a una alta prevalencia de anticuerpos UATG y ATPO positivos, que conduce a una alteración en la función tiroidea con una disminución de los niveles de hormonas tiroideas respecto del grupo de suficientes pero dentro de los valores normales y un aumento en los niveles de TSH incluso con valores pa-

tológicos en algunos casos. Las implicancias terapéuticas de estos hallazgos necesitarán ser estudiadas en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
2. Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, O'Riordan JL. Dendritic cells from human tissues express receptors for immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. *Immunology* 1987;61:457-461.
3. Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin TL, Hewison M. Vitamin D in defense of human immune response. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1117:94-105.
4. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:891-896.
5. Camurdan OM, Dö er E, Bideci A, Celik N, Cinaz P. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis. *J. Pediatric Endocrinol Metab* 2012;25:467-470.
6. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1717S-1720S.
7. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibodies (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab*

Figura 2 Correlación entre hormonas tiroideas, TSH y vitamina D: a) T4 versus VitD, b) T3 versus VitD, c) FT4 versus VitD, d) TSH versus VitD.

2011;96:1283-1291.

8. Chailurkit L, Wichai A, Ongphiphadhanakul B. High Vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin Thyroid 2013;23:1-6.
9. Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic McKay RD. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system Genes & Dev 1996;10:3129-3140.
10. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, Tenore A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening European Journal of Endocrinology 2001;145:377-383.
11. Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence European journal of Nuclear Medicine 2002;29:S439-S446.
12. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, Esposito A, Capalbo D, Mainolfi C, Santamaria F, Pignata C, Salerno M. Bone health in children with long-term idiopathic sub-clinical hypothyroidism Italian Journal of Pediatrics 2012;38:56.
13. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. ISRN Endocrinol. 2013; 2013: 509764.
14. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of Vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. Clinic Rev Allerg Immunol 2013 Jan 29.
15. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The Impact of Vitamin D on Regulatory T Cells Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:29-36.
16. Feske S. Calcium signaling in lymphocyte activation and disease Nat Rev Immunol 2007;Sep;7(9):690-702.