

## نقش ریز مغذی‌ها در فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید

دکتر سپیده حجازی<sup>۱</sup>، دکتر کامیلا هاشم‌زاده<sup>۲</sup>، دکتر مریم صاحباری<sup>۳</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

**مقدمه:** آرتريت روماتوئید یک بیماری اتوایمیون با علت ناشناخته است. عوامل اتیولوژیک متعددی در پاتوژنز این بیماری مؤثرند که به طور معمول ناشی از عوامل التهابی می‌باشند. ریز مغذی‌ها شامل روی مس، سلنیوم، مس، سلنیوم از اجزای اساسی آنزیم‌ها در مسیر اکسیداتیو هستند که نقش اساسی در پیشگیری از استرس‌های اکسیداتیو سلولی ناشی از سوپر اکسیدازها و رادیکال‌های آزاد دارند. این مطالعه به بررسی رابطه‌ی سطح سرمی این اجزا با فعالیت آرتريت روماتوئید پرداخت.

**روش‌ها:** این مطالعه به بررسی رابطه‌ی سطح سرمی ریزمغذی‌ها با فعالیت آرتريت روماتوئید پرداخته است. بدین منظور جست و جوی الکترونیکی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی با کلید واژه‌های مرتبط و بدون محدودیت زمانی صورت گرفت.

**یافته‌ها:** سطح سرمی سلنیوم روی و نسبت روی به مس در بیماران آرتريت روماتوئید نسبت به افراد هم‌سن و هم‌جنس سالم پایین‌تر بود؛ اما میزان سطح سرمی روی یک ارتباط مثبت با میزان آلومین سرم و یک ارتباط منفی با مدت زمان بیماری داشت. همچنین میزان مس سرم ارتباط مثبتی با فعالیت بیماری داشت، اما ارتباطی بین سطح سرمی مس با سن و جنس وجود نداشت. همچنین بین سطح سرمی پایین سلنیوم با تعداد مفاصل درگیر ارتباط وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد ذخیره‌ی عناصر کمیاب در بدن با ابتلا به آرتريت روماتوئید و فعالیت بیماری در ارتباط باشد.

**واژگان کلیدی:** آرتريت روماتوئید، DAS28، سلنیوم، روی، مس، نسبت روی به مس، آلومین، سرولوپلاسمین، عناصر کمیاب

**ارجاع:** حجازی سپیده، هاشم‌زاده کامیلا، صاحباری مریم. نقش ریز مغذی‌ها در فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۹): ??

عوامل متعددی در بیماری‌زایی آن نقش دارند. عناصر کمیاب سلنیوم، روی و مس اجزای چندین آنزیم بنیادی در مسیرهای اکسیداتیو می‌باشند که نقش محوری در جلوگیری از استرس اکسیداتیو سلولی ناشی از رادیکال‌های آزاد و سوپراکسیدها دارند. اهمیت عناصر کمیاب در بیماری‌های التهابی مزمن مرتبط با عوامل عملکرد سیستم ایمنی و متابولیک

#### مقدمه

بیماری آرتريت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی مزمن است که ۱-۰/۵ درصد جمعیت بزرگسال جهان را درگیر کرده است (۱). درمان زودرس بیماری آرتريت روماتوئید، هم جهت جلوگیری از تخریب غیر قابل برگشت مفاصل و هم جهت بهبود پیش‌آگهی بیماری ضروری است (۲).

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- روماتولوژیست، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مریم صاحباری  
Email: sahebarim@mums.ac.ir

## یافته‌ها

ریز مغذی‌ها به عنوان مواد معدنی تعریف می‌شوند که به میزان ۱۰۰-۱ میلی‌گرم در روز در بالغین مورد نیازند و کمتر از ۰/۰۱ درصد از وزن کلی بدن را در بر می‌گیرند که شامل آهن، روی، مس و منگنز، فلوراید و سلنیوم می‌باشند که محتوای این ریز مغذی‌ها در طی مسیر بیشتر التهاب‌ها و عفونت‌ها تغییر می‌کند. البته هنوز به طور قطعی مشخص نشده است که این تغییرات، به علت تغذیه‌ی ناکافی است یا به علت عدم تعادل بین پاسخ التهابی ارگان‌هایی که توسط سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود (۴).

## مس

مس نقش مهمی در ساختمان بسیاری از آنزیم‌های بدن دارد. کمبود مس شامل علائمی از جمله خستگی، شکل غیر طبیعی مو، دیپگمانتاسیون پوست، ضعف عضلانی و اختلالات عصبی، ادم و بزرگی کبد و طحال، پوکی استخوان و تظاهرات خونی کمبود مس مانند آنمی میکروسیتیک، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌شود (۵). به طور تقریبی در همه‌ی مطالعاتی که به بررسی سطح سرمی مس در بیماران آرتريت روماتوئيد پرداخته‌اند، افزایش مشخص در سطح سرمی مس در گروه مورد در مقایسه با شاهد مشاهده شده است (۱۰-۳)؛ به استثنای مطالعه‌ی علا و همکاران که سطح سرمی مس بین گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌دار نداشت (P = ۰/۱۵) (۱۱).

افزایش ساخت واکنشگرهای فاز حاد در جریان التهاب، شاید توضیح دهنده‌ی افزایش مس در بیماران آرتريت روماتوئيد باشد. مس، نقش مهمی در عملکرد بسیاری از آنزیم‌ها ایفا می‌کند و کمبود آن می‌تواند سبب اختلال عملکرد آنزیم‌های پراکسیداز و

مختلف در مفاصل می‌باشد که ضرورت بررسی این عناصر در بیماری‌های التهابی از جمله آرتريت روماتوئيد را ایجاد می‌کند (۳).

این مقاله‌ی مروری به مقایسه‌ی مطالعات مختلف در این خصوص می‌پردازد تا مشخص شود آیا ارتباطی بین سطح سرمی مس، روی، سلنیوم، سرولوپلاسمین و آلبومین با فعالیت بیماری روماتوئيد آرتريت وجود دارد و آیا تفاوتی در سطوح سرمی عناصر کمیاب در بیماران مبتلا به روماتوئيد آرتريت در مقایسه با افراد سالم وجود دارد.

## روش‌ها

جستجوی الکترونیکی مقالات انگلیسی و فارسی در پایگاه‌های اطلاعاتی SID, Pub Med, Scopus و Google scholar با ترکیبات مختلفی از کلید واژه‌های مرتبط و بدون محدودیت زمانی صورت گرفت. برای بالا بردن حساسیت در جستجو از کلمات کلیدی آرتريت روماتوئيد، DAS28، سلنیوم، روی، مس و سرولوپلاسمین و عناصر کمیاب و معادل انگلیسی آن‌ها (منطبق بر Mesh) استفاده گردید. در ابتدا، لیستی از عناوین و چکیده‌ی مقالات موجود در پایگاه‌های مورد بررسی تهیه و سپس بر اساس معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه شامل مطالعاتی بود که بر روی بیماران مبتلا به بیماری آرتريت روماتوئيد صورت گرفته بود و به بررسی سطوح سرمی عناصر کمیاب در آن‌ها پرداخته بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل تحقیقات انجام شده بر روی افراد زیر ۱۸ سال و دارا بودن سایر بیماری‌های خود ایمنی و مطالعات غیر مرتبط با سؤال پژوهش بودند.

(Disease activity score) و متغیرهای وابسته به DAS یافت نشد. بنابراین سطح سرمی روی معیار مناسبی برای تعیین شدت بیماری نمی‌باشد، اما رابطه‌ی معکوس با مدت بیماری می‌تواند داشته باشد (۱۰). تغییرات در سطح سرمی روی در بیماری آرتريت روماتويد می‌تواند نشانه‌ای از تغییرات در مدیاتورهای لوکوسیت‌ها باشد (LEM یا Leukocyte endogenous mediator). از طرفی، ۶۰ درصد روی به آلبومین و درصد کمی نیز به آمینواسیدها به خصوص هیستیدین باند می‌شود و سطح پایین سرمی روی در بیماران آرتريت روماتويد می‌تواند مرتبط با افزایش سطح گلوبولین و کاهش سطح آلبومین باشد و از این رو، مطرح کننده‌ی این است که سطح سرمی روی ارتباط معنی‌داری با سطح سرمی آلبومین در بیماران آرتريت روماتويد دارد و درمان‌های ضد التهابی شاید در افزایش سطح سرمی روی مؤثر باشند (۱۰).

#### نسبت روی به مس

نسبت روی به مس در برخی از مطالعات گذشته بررسی شده است و ارتباط این نسبت با بیماری RA (Rheumatoid Arthritis) اثبات شده است (۱۱). اکثر مطالعات کاهش سطح سرمی روی به مس را نشان داده‌اند. این مسأله می‌تواند ناشی از کاهش روی یا افزایش سطح سرمی مس و یا هر دو عامل در افراد تحت مطالعه باشد (۱۴). در مطالعه‌ی Mazzetti و همکاران بین نسبت روی به مس و سطح عامل روماتويد رابطه‌ی معکوس وجود داشت (۱۵). مطالعات بر وجود رابطه بین تغییر نسبت روی به مس و آترواسکلروز زودرس در افراد تأکید نموده‌اند. این مسأله می‌تواند مسیر جدیدی در تحقیق این رابطه در

کاتالاز شود. به نظر می‌رسد که مس به عنوان یک عامل نشان دهنده‌ی التهاب در بدن، یا به علت آزادسازی بیشتر مس از کبد یا تغییر نسبت مس باند نشده به سرولوپلاسمین و مس باند شده به سرولوپلاسمین عمل کند (۱۲).

در مطالعات متعدد افزایش سطح سرمی مس با فعالیت بیماری ارتباط مثبتی داشته است و مس را به عنوان نشانگر فعالیت بیماری مطرح کرده‌اند (۱۲) و به ویژه ESR (Erythrocyte sedimentation rate) و افزایش سطح سرمی مس با تعداد مفاصل دردناک نیز ارتباط مستقیم دارد. سطح سرمی مس در گروه‌های سنی مختلف تفاوت معنی‌داری ندارد (۷) و همچنین ارتباطی با مدت بیماری و جنسیت وجود ندارد (۱۳).

#### روی

روی یک عنصر حیاتی برای استحکام بخشیدن ساختمان غشای سلولی و عملکرد آن با اثر آنتی‌اکسیدانی است که غشای سلولی را از لیپیدهای غیر اشباع و سیتوکین‌های التهابی محافظت می‌کند. پایین بودن سطح سرمی روی در بیماران آرتريت روماتويد مطرح کننده‌ی ارتباط معکوس بین سطح سرمی روی و عوامل التهابی است. البته دریافت روزانه‌ی این عناصر در رژیم غذایی نیز مؤثر است (۸) و با توجه به اثبات پایین بودن روی در بیماران در اکثر مطالعات، می‌توان مکمل‌های روی را به عنوان قسمتی از درمان بیماران آرتريت روماتويد در نظر گرفت که نیاز به تحقیقات بیشتر را می‌طلبد. مصرف مکمل‌های روی به همراه رژیم غنی از سبزیجات و میوه‌جات ممکن است اثر پیشگیری کننده از آرتريت روماتويد داشته باشد (۹). در بررسی‌های انجام شده همبستگی بین سطح سرمی روی و عدد DAS

بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد باشد.

### سرولوپلاسمين

از آن جا که سرولوپلاسمين یک پروتئين التهابی و واکنش دهنده‌ی فاز حاد است، انتظار می‌رود که در بیماری‌های التهابی از جمله آرتريت روماتويد بالا رود و از طرف دیگر، سرولوپلاسمين یک آنتی اکسیدان مهم سرمی است که انواع رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن را خنثی می‌کند. مکانیسم آنتی اکسیدان‌ها پیچیده و چند عاملی است، اما سرولوپلاسمين مهم‌ترین عامل آنتی اکسیدان در سطح خارجی سلولی است. عملکرد محافظتی سرولوپلاسمين بدین گونه است که بدون لپره کردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن به عنوان آنزيم فروکسیداز سبب کاتالیز آهن دو ظرفیتی به آهن سه ظرفیتی می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت فروکسیداز سرولوپلاسمين ارتباط مثبتی با فعالیت اکسیدازی دارد (۱۶).

سطح سرمی سرولوپلاسمين با شدت بیماری و فعالیت بیماری رابطه‌ای ندارد؛ هر چند با ESR همبستگی مستقیمی یافت شده است که نشان دهنده‌ی نقش سرولوپلاسمين در ایجاد التهاب و یا یک نشانگر سرمی التهاب می‌باشد (۱۶-۱۷). افزایش مس باند نشده با سرولوپلاسمين سبب افزایش مس آزاد در بیماران آرتريت روماتويد می‌شود، یعنی افزایش غلظت سرمی مس به علت شکستن مس باند شده به سرولوپلاسمين می‌باشد. افزایش مس و سرولوپلاسمين به عنوان یک پاسخ ضد التهابی ذاتی در بیماری آرتريت روماتويد و دیگر بیماری‌های مفاصل نظر گرفته می‌شود.

### سلنیوم

سلنیوم جزء اساسی و ضروری آنزيم گلوتاتیون

پراکسیداز است که در کنار سوپراکسید دسموتاز دو بازوی قوی پیشگیری از آسیب‌های اکسیداتیو سلولی‌اند و دیده شده است که فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز هم مثل سوپراکسید دسموتاز با فعال شدن بیماری آرتريت روماتويد کاهش می‌یابد. سلنیوم اثر ضد تزایدی و ضد التهابی دارد و اثرات آنتی ویرال و تغییر سیستم ایمنی نیز در آن اثبات شده است (۸).

در اکثر مطالعات انجام شده، سطح سرمی سلنیوم در گروه مورد به طور مشخص پایین‌تر از گروه شاهد بوده است (۱۸، ۸)، اما تنها در بعضی از پژوهش‌ها مشاهده شده است که با افزایش شدت بیماری، سطح سلنیوم کاهش بیشتری می‌یابد (۸). در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی در فنلاند بر روی ۱۸۷۰۹ نفر افراد سالم به مدت ۱۷ سال، ۱۲۲ نفر دچار آرتريت روماتويد شدند که سطح سرمی سلنیوم پایه در آن‌ها اختلاف معنی‌داری را با سایرین نشان می‌داد (۱۹). Tarp و همکاران در مطالعه‌ای به مقایسه‌ی سطح سلنیوم در سرم و گلبول‌های سفید و قرمز و پلاکت در بیماران و گروه شاهد پس از تجویز مکمل سلنیوم پرداختند و افزایش سلنیوم در گروه بیماران در تمام موارد فوق به استثنای لکوسیت‌های پلی مورفونوکلتر مشاهده شد (۲۰). در مطالعه‌ی دیگری، سطح سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد پایین بود و ارتباط معنی‌داری بین سطح سلنیوم سرم و تعداد مفاصل درگیر وجود داشت، اما بین سطح سرمی سلنیوم و مدت بیماری و سفتی صبحگاهی و CRP (C-reactive protein) و ESR و تیتراژ عامل روماتويد ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۲۱). نتایج برخی از مطالعات انجام شده در جدول ۱ ملاحظه می‌شود.

جدول ۱. خلاصه‌ای از مقالات استخراج شده توسط موتورهای جستجو

نام مطالعه	سال	تعداد	متغیرهای مورد بررسی	نتایج
Scudder و همکاران (۲۲)	۱۹۷۸		سطح سرمی مس و سرولوپلاسمین	بین سطح سرمی مس و سرولوپلاسمین با فعالیت بیماری ارتباط معنی داری وجود داشت.
Banford و همکاران (۲۶)	۱۹۸۲	۸۵ مورد ۴۹ شاهد	سطح سرمی مس، روی و سرولوپلاسمین	- ارتباط معنی دار بین سطح سرمی مس و فعالیت بیماری - افزایش سرولوپلاسمین در گروه مورد - عدم ارتباط بین سطح سرمی مس با روی
Youssef و همکاران (۱۳)	۱۹۸۳	۶۰ مورد ۱۴ شاهد	سطح سرمی مس	بین سطح سرمی مس با فعالیت بیماری ارتباط معنی داری وجود داشت، اما با سن و جنس و مدت بیماری مرتبط نبود (۱۳).
Zoli و همکاران (۲۴)	۱۹۹۸	۵۷ مورد	سطح سرمی مس و روی	ارتباط مستقیم ESR و CRP با سطح سرمی مس و ارتباط معکوس ESR و CRP با سطح سرمی روی وجود داشت.
Mussalo- و Rauhama همکاران (۳)	۱۹۹۸	۶۰ مورد	سطح سرمی مس و روی	کاهش سطح سرمی روی در بیماران معنی دار بود؛ اما با سن ارتباطی نداشت. ارتباط معنی دار بین سطح سرمی مس در بیماران و افزایش آن با سن وجود داشت.
Yazar و همکاران (۲۳)	۲۰۰۵	۲۵ مورد ۲۵ شاهد	سطح سرمی مس و روی و سلنیوم	_ کاهش معنی دار غلظت سلنیوم _ عدم اختلاف معنی دار در غلظت روی - کاهش معنی دار سطح سرمی روی در بیماران
علا و همکاران (۱۱)	۲۰۰۷	۴۰ مورد ۴۰ شاهد	سطح سرمی مس و روی	- عدم اختلاف معنی دار در غلظت مس - کاهش معنی دار نسبت روی به مس در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش معنی دار در سطح سرمی روی و افزایش سطح سرمی مس نسبت به گروه شاهد وجود داشت.
Taneja و Mandal (۴)	۲۰۰۹	۴۹ مورد ۴۹ شاهد	سطح سرمی مس و روی	سطح سرمی روی در بیماران پایین بود و بین سطح سرمی روی با ESR ارتباط معکوس وجود داشت.
Balogh و همکاران (۱۲)	۱۹۸۰		سطح سرمی روی	افزایش نسبت مس به روی در بیماران نسبت به گروه شاهد وجود داشت و نسبت سطح سرمی مس به روی با سطح سرمی RF ارتباط مستقیم داشت.
Mazzetti و همکاران (۱۵)	۱۹۹۶		نسبت مس به روی	سطح سرمی مس و سرولوپلاسمین در بیماران به طور مشخصی بالا بود.
Confort و همکاران (۱۶)	۱۹۸۳	۸۸ مورد	سطح مس و سرولوپلاسمین سرم	سطح سرمی مس و سرولوپلاسمین در بیماران به طور مشخصی بالا بود.
Louro و همکاران (۲۵)	۲۰۰۰	۴۰ مورد	سطح مس و سرولوپلاسمین سرم	سطح سرمی سلنیوم در بیماران پایین بود و ارتباط معنی داری بین سطح سلنیوم سرم و تعداد مفاصل درگیر وجود داشت، اما بین سطح سرمی سلنیوم و مدت بیماری و سفتی صبحگاهی و CRP ESR و تیتراژ عامل روماتوئید ارتباط معنی داری وجود نداشت.
Tarp و همکاران (۲۰)	۱۹۸۵		سطح سرمی سلنیوم	سطح سرمی سلنیوم در بیماران پایین بود و ارتباط معنی داری بین سطح سلنیوم سرم و فعالیت بیماری وجود داشت و سطح سرمی سلنیوم در بیماران RF مثبت نسبت به بیماران RF منفی پایین تر بود.
O'Dell و همکاران (۸)	۱۹۹۱	۱۰۱ مورد RF مثبت و ۲۱ مورد RF منفی	سطح سرمی سلنیوم	سطح سرمی سلنیوم در بیماران پایین بود، اما ارتباطی بین تجویز سلنیوم و سطح سلنیوم لکوسیتی نسبت به گروه شاهد مشاهده نشد.
Tarp (۲۰)	۱۹۹۴		سطح سرمی سلنیوم	غلظت سلنیوم در اريتروسیت بیماران کاهش یافته بود.
Heinle و همکاران (۲۷)	۱۹۹۷	۷۰ مورد	غلظت سلنیوم در اريتروسیت بیماران	رابطه‌ی معکوس بین سطح سرمی روی و مدت زمان بیماری وجود داشت.
Mierzecki و همکاران (۱۰)	۲۰۱۱	۷۴ مورد ۳۰ شاهد	سطح سرمی و اريتروسیتی روی	

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; RF: Rheumatoid factor

## نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، در مطالعات انجام شده تفاوت سطوح سرمی عناصر کمیاب مانند مس، روی، سلنیوم و سرولوپلاسمین بین بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و افراد سالم بررسی شد. نتیجه‌ی مطالعات نشان داد که متوسط سطوح سرمی سلنیوم و روی در افراد سالم بیشتر از بیماران بود و متوسط سطوح سرمی سرولوپلاسمین و مس در بیماران از گروه شاهد بیشتر بود.

در بررسی رابطه‌ی متغیرهای پیش‌گفته با فعالیت بیماری، هیچ نوع همبستگی بین عناصر کمیاب و

شدت بیماری یافت نشد؛ به جز سطح سرمی مس که با فعالیت بیماری، ESR و تعداد مفاصل دردناک ارتباط مستقیم داشت. بنابراین به نظر می‌رسد ذخیره‌ی عناصر کمیاب در بدن با ابتلا به بیماری و فعالیت بیماری در ارتباط باشد. مطالعات مقطعی قدرت پیش‌گویی علت و معلولی بودن این روابط را ندارد و مطالعات هم‌گروهی در این زمینه، می‌تواند این مسأله را روشن کند. هر چند سطوح به دست آمده مربوط به مس در برخی از مطالعات حساسیت بالایی در تشخیص بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید دارد و ممکن است در آینده کاربرد بالینی پیدا کند.

## References

- Pazirandeh S, Burns D, Griffin I. Overview of dietary trace minerals. UpToDate [Online]. 2012. [cited 2012 Feb 8]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-dietary-trace-minerals>.
- Johnson MA, Kays SE. Copper: its role in human nutrition. Nutrition Today. 1990; 25(1): 6.
- Mussalo-Rauhamaa H, Kontinen YT, Lehto J, Honkanen V. Predictive clinical and laboratory parameters for serum zinc and copper in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988; 47(10): 816-9.
- National Research Council. Recommended dietary allowances. 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- Combs GF, Jr., Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. Pharmacol Ther 1998; 79(3): 179-92.
- Strecker D, Mierzecki A, Radomska K. Copper levels in patients with rheumatoid arthritis. Ann Agric Environ Med 2013; 20(2): 312-6.
- Brown DH, Buchanan WW, el-Ghobarey AF, Smith WE, Teape J. Serum copper and its relationship to clinical symptoms in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1979; 38(2): 174-6.
- O'Dell JR, Lemley-Gillespie S, Palmer WR, Weaver AL, Moore GF, Klassen LW. Serum selenium concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991; 50(6): 376-8.
- Cerhan JR, Saag KG, Merlini LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. Am J Epidemiol 2003; 157(4): 345-54.
- Mierzecki A, Strecker D, Radomska K. A pilot study on zinc levels in patients with rheumatoid arthritis. Biol Trace Elem Res 2011; 143(2): 854-62.
- Ala S, Shokrzadeh M, Pur Shoja AM, Saeedi Saravi SS. Zinc and copper plasma concentrations in rheumatoid arthritis patients from a selected population in Iran. Pak J Biol Sci 2009; 12(14): 1041-4.
- Balogh Z, el-Ghobarey AF, Fell GS, Brown DH, Dunlop J, Dick WC. Plasma zinc and its relationship to clinical symptoms and drug treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39(4): 329-32.
- Youssef AA, Wood B, Baron DN. Serum copper: a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. J Clin Pathol 1983; 36(1): 14-7.
- Taneja SK, Mandal R. Assessment of mineral status (Zn, Cu, Mg and Mn) in rheumatoid arthritis patients in Chandigarh, India. Rheumatology Reports. 2009;1(1): 16-20.
- Mazzetti I, Grigolo B, Borzi RM, Meliconi R, Facchini A. Serum copper/zinc superoxide dismutase levels in patients with rheumatoid arthritis. Int J Clin Lab Res 1996; 26(4): 245-9.
- Conforti A, Franco L, Menegale G, Milanino R, Piemonte G, Velo GP. Serum copper and ceruloplasmin levels in rheumatoid arthritis and degenerative joint disease and their pharmacological implications. Pharmacol Res



- Commun 1983; 15(9): 859-67.
17. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3): 573-86.
  18. Levander O, Burk R. Selenium. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. *Present knowledge in nutrition*. Washington, DC: International Life Sciences Institute Press; 1996. p. 320-97.
  19. Knekt P, Heliovaara M, Aho K, Alfthan G, Marniemi J, Aromaa A. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 2000; 11(4): 402-5.
  20. Tarp U, Overvad K, Hansen JC, Thorling EB. Low selenium level in severe rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985; 14(2): 97-101.
  21. Tarp U. Selenium and the selenium-dependent glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull* 1994; 41(3): 264-74.
  22. Scudder PR, Al-Timimi D, McMurray W, White AG, Zoob BC, Dormandy TL. Serum copper and related variables in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37(1): 67-70.
  23. Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan UE. Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res* 2005; 106(2): 123-32.
  24. Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, Galossi A, Mirone L, Ruffini MP, et al. Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 1998; 17(5): 378-82.
  25. Louro MO, Cocho JA, Mera A, Tutor JC. Immunochemical and enzymatic study of ceruloplasmin in rheumatoid arthritis. *J Trace Elem Med Biol* 2000; 14(3): 174-8.
  26. Banford JC, Brown DH, Hazelton RA, McNeil CJ, Sturrock RD, Smith WE. Serum copper and erythrocyte superoxide dismutase in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(5): 458-62.
  27. Heinle K, Adam A, Gradl M, Wiseman M, Adam O. Selenium concentration in erythrocytes of patients with rheumatoid arthritis. Clinical and laboratory chemistry infection markers during administration of selenium. *Med Klin (Munich)* 1997; 92(Suppl 3): 29-31. [In German].