

## ارتباط سطح سرمی ویتامین D با فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

کمال اصالت منش<sup>۱\*</sup>، محسن تقدسی<sup>۲</sup>، عباس ارج<sup>۱</sup>، محمد متینی<sup>۱</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۳</sup>، امید نصیری<sup>۴</sup>، پورمند محسنیان<sup>۴</sup>، ایمان غفاریسند<sup>۵</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis; RA) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطح خونی ویتامین D و فعالیت بیماری در بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌های روماتولوژی کاشان طی سال ۱۳۸۸ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۸ بیمار مبتلا به RA انجام شد. پس از خون‌گیری سطح خونی ویتامین D و ESR افراد چک شد و بیماران مورد معاینه کامل مفصلی قرار گرفتند. تشخیص قطعی آرتریت روماتوئید با کمک معیار ACR (انجمن روماتولوژی آمریکا) انجام شد.

نتایج: نتایج مطالعه حاضر نشان داد سطح سرمی ویتامین D ۷۹ نفر (۷۳/۱۴ درصد) نرمال و از بقیه افراد پایین‌تر از نرمال بود. میانگین سنی مبتلایان به آرتریت روماتوئید با ویتامین D نرمال، ۵۲/۲۲±۱۱/۶ سال و در گروه ویتامین D پائین، ۴۸/۴۸±۱۲/۵۱ سال بود (P=۰/۰۷۵). میانگین اندکس فعالیت بیماری در بیماران با ویتامین D نرمال، ۳/۷۵±۱/۳۷ و در بیماران با ویتامین D پائین، ۵/۱۹±۱/۵۶ بود (P<۰/۰۰۱). میانگین تعداد مفاصل متورم بیماران با ویتامین D نرمال، ۱/۲۴±۱/۳۹ مفصل و در گروه دیگر، ۳/۶۵±۳/۳۵ مفصل بود (P=۰/۰۰۱). میانگین تعداد مفاصل دردناک بیماران با ویتامین D نرمال پائین‌تر از افراد دارای ویتامین D پائین بود (P=۰/۰۴۲). همچنین، میانگین ESR بیماران با ویتامین D نرمال تقریباً نصف بیماران با ویتامین D پائین بود (P=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: در بیمارانی که آرتریت روماتوئید فعال دارند، سطح ویتامین D پائین‌تر می‌باشد.

واژگان کلیدی: ویتامین D، آرتریت روماتوئید، اندکس فعالیت بیماری (VAS, ESR, (DAI

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۹، صفحات ۴۱۹-۴۱۴

### مقدمه

به مرد در حدود ۳ به یک است). این بیماری در حقیقت سینوویت مزمن التهابی است که مفاصل را درگیر می‌کند و باعث تخریب غضروف و ایجاد ضایعات استخوانی می‌شود [۲]. در برخی بیماران از شدت کمی برخوردار بوده و با حداقل ضایعات مفصلی، در مدتی کوتاه همراه می‌باشد و در برخی دیگر ضایعات پیش‌رونده و مزمن، به صورت پلی‌آرتریت بوده و باعث اختلال عملکرد مفاصل می‌شوند. علائم اصلی این بیماری عبارتند از سفتی صبحگاهی مفاصل، تورم مفاصل، درد مفصلی و نیز ضعف و خستگی [۳]. برای بررسی فعالیت بیماری در آرتریت روماتوئید روش‌های متنوعی ارائه و ارزیابی شده است؛ یکی از کارآمدترین و مطمئن‌ترین راه‌های موجود، شاخص فعالیت بیماری (DAS) می‌باشد؛ که البته با تغییرات اندکی که در آن ایجاد شده به صورت DAS-28 در دسترس است. در این شاخص، اصل مورد بررسی تورم و تندرئس ۲۸ مفصل اصلی بدن به همراه فاکتورهای ESR و VAS می‌باشد [۳-۸،۱]. در مطالعات صورت گرفته دیده شده است که فاکتورهای متعددی در فعالیت بیماری دخیل هستند. از آن جمله میزان شاخص‌های خونی مثل CRP (C-reactive protein) [۹]، ANTI-CCP (Anticyclic citrullinated peptide) [۱۰]، ANA (Antinuclear antibody) [۱۱] را

آرتریت روماتوئید یا روماتیسم مفصلی یک بیماری مزمن سیستمیک است. علائم بالینی تپیک این بیماری در مفاصل به صورت یک پلی‌آرتریت قرینه التهابی (در مفاصل کوچک دست‌ها و همچنین زانو‌ها) و نیز تظاهرات خارج مفصلی (ندول‌های روماتوئید، فیروز ریوی، واسکولیت و سروزیت) و همچنین فاکتور روماتوئید مثبت (در ۸۰ درصد بیماران) می‌باشد [۱]. شیوع این بیماری در جهان حدود یک درصد است و معمولاً در سنین میان‌سالی و در دهه‌های سوم تا پنجم بروز نموده و در زنان شایع‌تر است (نسبت زن

<sup>۱</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> مربی، گروه داخلی جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دستیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۵</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

### \* نشانی نویسنده مسوول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۱۶۷۷۵ دونه‌نویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیکی: kamalesalatmanesh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۴/۲۶ تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۸/۳۰

بیماری (تعداد مفاصل دردناک و متورم، VAS و ESR) موجود بوده و ثبت شد. فرمول محاسبه شاخص بیماری به شکل زیر است:  $DAS\ 28 = [0.56 \sqrt{Tender\ JC}] + [0.28 \sqrt{Swallowed\ JC}] + [0.014 (VAS)] + [0.7 \ln (ESR)]$  در تفسیر نتایج این تست از حالات زیر استفاده می شود: ۱) کمتر یا مساوی ۳/۲: فعالیت خفیف بیماری؛ ۲) ۳/۳ تا ۵/۱: فعالیت متوسط بیماری؛ ۳) بیشتر از ۵/۱: فعالیت شدید بیماری [۱]. در نهایت با قرار دادن مقادیر فوق در فرمول یاد شده، شاخص فعالیت بیماری برای این بیماران محاسبه و ثبت شد. شاخص فعالیت بیماری به این صورت تقسیم بندی می شود: ۱- کمتر از ۳/۱: فعالیت کم. ۲- بین ۳/۱ تا ۵/۱: فعالیت متوسط. ۳- بیشتر از ۵/۱: فعالیت شدید. پس از آن از تمام بیماران نمونه خون گرفته شد و سطح سرمی ویتامین D با استفاده از کیت استاندارد اندازه گیری و ثبت شد. بر اساس کتاب مرجع (ذکر شده در رفرنس شماره ۶) و نیز کیت آزمایشگاهی مورد استفاده (کیت Roem® ساخت کشور انگلستان) در این تحقیق سطح نرمال ویتامین D در حد ۴۷/۷ تا ۱۴۴ نانومول در لیتر در نظر گرفته شد و پائین تر از این مقدار به- عنوان سطوح ویتامین D پایین ارزیابی شد. در نهایت ارتباط بین شاخص فعالیت بیماری DAS-28 (و همچنین فاکتورهای تشکیل دهنده آن) با سطح ویتامین D به وسیله آزمونهای آماری مجذور کای و Mann-whitney آنالیز شد.

### نتایج

از بین ۱۰۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد بررسی، ۷۹ نفر (۷۳/۱۴ درصد) سطح سرمی ویتامین D نرمال و ۲۹ نفر (۲۶/۸۶ درصد) سطح سرمی ویتامین D پایین داشتند. میانگین سنی مبتلایان به آرتریت روماتوئید با ویتامین D نرمال،  $52/22 \pm 11/6$  و در گروه ویتامین D پائین،  $48/48 \pm 12/51$  سال بود ( $P=0/075$ ). در بررسی آماری که بین دو گروه بیماران با ویتامین D نرمال و پائین انجام شد، میانگین شاخص فعالیت بیماری در بیماران با ویتامین D نرمال،  $3/75 \pm 1/37$  و در بیماران با ویتامین D پائین،  $5/19 \pm 1/56$  بود ( $P < 0/001$ ) (همچنین این تفاوت در بین گروههای سه گانه فعالیت بیماری نیز همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود، به تفکیک گروه معنی دار بوده است). همچنین، در این مطالعه رابطه فاکتورهای تشکیل دهنده فرمول شاخص فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید با سطح سرمی ویتامین D مورد بررسی قرار گرفت. میانگین تعداد مفاصل متورم بیماران با ویتامین D نرمال،  $1/24 \pm 1/39$  در گروه با ویتامین D پائین،  $3/65 \pm 3/35$  مفصل بود ( $P=0/001$ ).

می توان نام برد. نشان داده شده است که میزان ویتامین D با درد و تندرست در مفاصل مرتبط است و این ویتامین می تواند روی زمان پیدایش علائم مفصلی در این بیماری موثر باشد [۱۴-۱۲]. در بسیاری مطالعات دیگر نیز ذکر گردیده است که در بسیاری واکنش های ایمنی که در بدن رخ می دهد این ویتامین به صورت مستقیم یا غیر مستقیم نقش تنظیم کنندگی و تعدیل کنندگی دارد [۱۶، ۱۵]. همچنین، بر نقش حیاتی ویتامین D در عملکرد سیستم ایمنی بدن انسان تاکید شده و این ویتامین را مسئول سنتز دو فاکتور مهم سیستم ایمنی، یعنی Athelcidine و Defensin دانسته اند. و حتی از ویتامین D به عنوان درمان اولیه و یا کمکی در موارد عفونت باکتریال یا ویروسی یاد گردیده است [۱۷]. در مطالعات متعددی به رابطه ویتامین D و بیماری آرتریت روماتوئید پرداخته شده و بیان گردیده است که در بیماران با فعالیت شدیدتر بیماری، ویتامین D مقدار کمتری دارد [۵-۳]. در این مطالعات همواره مطرح شده است که ویتامین D می تواند شاخص خوبی برای فعالیت بیماری، البته در کنار دیگر شاخص های موجود و به- عنوان کمکی برای آنها در پیش بینی فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید خواهد بود [۴]. حتی در مواردی ذکر شده است که در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید سیکل تغییرات سطح سرمی ویتامین D تغییر کرده و در کل سطح پائین تری نسبت به افراد سالم جامعه خواهد داشت [۶] از این رو محققین این مطالعه بر آن شدند تا رابطه سطح سرمی ویتامین D و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک های روماتولوژی شهرستان کاشان طی سال ۱۳۸۸ را ارزیابی و تفسیر کنند.

### مواد و روش ها

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۱۰۸ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به کلینیک های روماتولوژی شهرستان کاشان طی سال ۱۳۸۸، (که تشخیص قطعی بیماری آنها توسط پزشک فوق تخصص و با معیارهای ACR (انجمن روماتولوژی آمریکا) انجام شده بود) وارد مطالعه شدند (تنها بیماران مراجعه کننده به کلینیک به ترتیب مراجعه وارد مطالعه شدند و نه بیماران بستری). معیارهای خروج از مطالعه در این بررسی عبارت بودند از هر کدام از دلایلی که می توانند باعث کاهش ویتامین D در بدن شوند (مثل مصرف داروهای ضد تشنج، دریافت اندک ویتامین D و کمبود در معرض قرارگیری با نور خورشید). در ابتدا فرم مربوط به شاخص فعالیت بیماری (DAS-28) تکمیل گردید. در این فرم تمام موارد مورد نیاز برای فرمول استاندارد شاخص فعالیت

جدول شماره ۱- رابطه بین سطح سرمی ویتامین D و فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد مطالعه

جمع	DAS-28			
	بیشتر یا مساوی ۵/۲	۵/۱ تا ۳/۲	کمتر یا مساوی ۳/۱	
۲۹(۱۰۰)	۱۸(۶۲/۰۸)	۷(۲۴/۱۳)	۴(۱۳/۷۹)	کمتر از ۴۷/۷ نانومول بر لیتر (کمبود ویتامین D)
۷۹(۱۰۰)	۱۳(۱۶/۴۷)	۳۶(۴۵/۵۶)	۳۰(۳۷/۹۷)	۴۷/۷ تا ۱۴۴ نانومول بر لیتر (ویتامین D نرمال)
۱۰۸(۱۰۰)	۳۱(۲۸/۷۱)	۴۳(۳۹/۸۱)	۳۴(۳۱/۴۸)	جمع
		$P < ۰/۰۰۱$		مقایسه آماری

جدول شماره ۲- رابطه بین سطح سرمی ویتامین D و متغیرهای فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مورد مطالعه

OR (95%CI)	P	جمع (درصد)	ویتامین D		
			نرمال (درصد)	پائین (درصد)	
۵/۵۸ (۲/۰۳-۱۵/۶۲)	۰/۰۰۰۱	۳۳(۳۲/۵)	۱۶(۲۰/۳)	۱۷(۵۸/۶)	تعداد مفاصل بیشتر یا مساوی ۳ عدد متورم
۸/۸۷ (۱/۱۳-۶۹/۵۹)	۰/۰۱	۸۸(۸۲)	۶۰(۷۷/۲)	۲۸(۹۶/۶)	تعداد مفاصل بیشتر یا مساوی ۳ عدد دردناک
۱۱/۳۶ (۳/۷۶-۳۴/۳۲)	<۰/۰۰۰۱	۲۰(۱۸)	۶(۲۱/۴)	۱۴(۴۹)	VAS بیشتر یا مساوی ۵۰ کمتر از ۵۰
۵/۷۱ (۲/۲۵-۱۴/۵۱)	۰/۰۰۰۱	۳۰(۲۹/۸)	۱۴(۲۲)	۱۶(۵۵/۸)	ESR بیشتر یا مساوی ۳۰ کمتر از ۳۰

مطرح شده در زمینه نقش ایمونومدولاسیون ویتامین می‌توان نتیجه به دست آمده را این گونه تفسیر کرد که کاهش سطح این ویتامین می‌تواند نشانگر کاهش تنظیم و تعدیل سیستم ایمنی در بدن باشد و افزایش فعالیت سیستم ایمنی را نشان دهد. دلیل این کاهش را می‌توان کاهش سطح سرمی این ویتامین به خاطر کاهش فعالیت آن در فرآیندهای متعدد و متوالی ایمنی که در جریان آرتریت روماتوئید اتفاق می‌افتد دانست. در مطالعه‌ای که Turhanoglu و همکاران انجام دادند نیز بر این رابطه تاکید شده و ذکر گردیده است که هرچه فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شدیدتر باشد، میزان سرمی ویتامین D در آنها پائین تر است. این محققان دلیل این واقعه را ارتباط سطح سرمی ویتامین D با سلامت استخوان‌ها در افراد دانسته‌اند [۳]. همچنین در مطالعه Craig و همکاران [۴] و نیز Oelzner و همکاران [۷] رابطه بین فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و سطح سرمی ویتامین D خاطر نشان شده و دلیل آن کاهش تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در طی مراحل شدید شدن بیماری مطرح شده است. تئوری دیگری که این دانشمندان به آن اشاره می‌کنند این است که کاهش سطح سرمی این ویتامین به خاطر رابطه مستقیم آن با وضعیت استخوانی بیماران (Bone health) است؛ یعنی در بیماران آرتریت روماتوئید کاهش

میانگین تعداد مفاصل دردناک بیماران با ویتامین D نرمال،  $۶/۴۸ \pm ۳/۶۲$  و در گروه با ویتامین D پائین،  $۹/۴۴ \pm ۳/۶۲$  مفصل بود ( $P=۰/۰۴۲$ ). میانگین سرعت رسوب گلبول‌های قرمز در بیماران با ویتامین D نرمال،  $۱۹/۴۰ \pm ۱۲/۴۰$  و در بیماران با ویتامین D پائین،  $۳۷/۹۶ \pm ۲۱/۷۲$  بود ( $P=۰/۰۰۲$ ). میانگین VAS در بیماران با ویتامین D نرمال،  $۲۳/۲۹ \pm ۱۹/۴۲$  و در بیماران با ویتامین D پائین،  $۵۰/۶۸ \pm ۳۰/۷۸$  بود ( $P=۰/۰۰۳$ ). جدول ۲ مقایسه گروه‌های مختلف متغیرهای فوق در دو گروه مطالعه را نشان می‌دهد.

#### بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد در این مطالعه ۷۹ نفر ( $۷۳/۱۴$  درصد) سطح سرمی ویتامین D نرمال و ۲۹ نفر ( $۲۶/۸۶$  درصد) سطح سرمی ویتامین D پایین داشتند. میانگین سنی مبتلایان به آرتریت روماتوئید با ویتامین D نرمال،  $۵۲/۲۲ \pm ۱۱/۶$  سال و در گروه ویتامین D پائین،  $۴۸/۴۸ \pm ۱۲/۵۱$  سال بود ( $P=۰/۰۷۵$ ). در این مطالعه رابطه بین سطح سرمی ویتامین D با فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (DAS-28) سنجیده شده و در نهایت مشاهده گردید که در بیمارانی که آرتریت روماتوئیدشان فعال تر است، سطح ویتامین D پائین تر است. بر اساس تئوری‌های

D نیز تفسیر شده است. در نهایت اگرچه رابطه میان ویتامین D و سطح ESR مطرح شده اما نحوه آنالیز آماری آن ذکر نشده است [۸]. در مطالعه‌ای که Pincus و همکاران انجام دادند، رابطه بین بیماری آرتریت روماتوئید و تست‌های آزمایشگاهی سنجیده شده است؛ در این مطالعه همچنین به رابطه‌ی احتمالی موجود بین ESR و CRP با سطح ویتامین D در بیماری آرتریت روماتوئید تاکید شده و در ادامه این مسئله مطرح شده است که در بیماران با آرتریت روماتوئید شدیدتر و ویتامین D کمتر، سطح این دو فاکتور سرمی به مراتب بالاتر از دیگر بیماران خواهد بود [۹]. در مجموع می‌توان گفت به‌خاطر ماهیت بیماری آرتریت روماتوئید و تأثیری که بر روی دو سیستم استخوانی و ایمنی بدن می‌گذارد، سطح سرمی ویتامین D از دوجنبه قابل بررسی است: (۱) نقشی که این ویتامین روی استخوان و سلامت آن دارد و (۲) نقشی که ویتامین مذکور در سیستم ایمنی و واکنش‌های متقابل آن دارد. از این رو می‌توان کاهش سطح سرمی ویتامین D را به‌خاطر برآیندی از دو نقش بالا دانست و هر دو واکنش را به صورت همزمان در این کاهش متأثر دانست.

#### نتیجه‌گیری

در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال سطح سرمی ویتامین D پائین‌تر است. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با تعداد نمونه بیشتر و نیز بررسی تأثیر تجویز ویتامین D در مبتلایان به آرتریت روماتوئید فعال بر علائم بیماری انجام شود.

#### تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و قدردانی از کلیه همکارانی که ما را در انجام این پایان‌نامه یاری نموده‌اند.

#### References:

- [1] Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(3 Suppl 59): S18-27.
- [2] Goronzy JJ, Shao L, Weyand CM. Immune aging and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(2): 297-310.
- [3] Turhanoglu AD, Güler H, Yönden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010

سطح ویتامین D به‌خاطر کاهش Bone health آنها در گذر زمان است. با این همه، در مطالعه‌ای که Cutolo و همکاران انجام دادند رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی این ویتامین با فعالیت بیماری یافت نشد و این می‌تواند به‌خاطر روش تخمین فعالیت بیماری در مطالعه مذکور باشد؛ در این مطالعه برای محاسبه میزان فعالیت بیماری در فرمول DAS-28 از CRP به جای ESR استفاده شده و از این رو باعث تفاوت در نتیجه به‌دست آمده در مورد فعالیت بیماری خواهد شد. از طرف دیگر تعداد نمونه نیز می‌تواند دلیل دیگری برای عدم وجود رابطه بین سطح فعالیت بیماری و سطح سرمی ویتامین D باشد (در این مطالعه تعداد نمونه مورد بررسی بیشتر از مطالعه ما بوده است) [۶]. Patel و همکاران بیان کرده‌اند که بین فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و سطح سرمی ویتامین D رابطه معنی‌داری وجود ندارد؛ اما در عین حال این دانشمندان در نتیجه تحقیقات خود آورده‌اند که در بیماران مبتلا به فرم شدید آرتریت روماتوئید، سطح سرمی ویتامین D به نسبت کمتر از دیگر بیماران مبتلا به این بیماری است، اگرچه اختلاف مذکور از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. در این مطالعه تعداد بیمار مورد مطالعه ۳۰۹ نفر بوده است که یک دلیل تناقض موجود با مطالعه فعلی می‌تواند تعداد نمونه بیشتر آن باشد. همچنین اختلافات نژادی موجود بین جمعیت مورد مطالعه در دو تحقیق می‌تواند دلیل دیگر این تناقض باشد [۵]. در قسمت دیگر این مطالعه محققین رابطه سطح سرمی ویتامین D را با تمام فاکتورهای مورد استفاده در محاسبه‌ی شاخص فعالیت بیماری ارزیابی کرده و مشاهده نموده‌اند که تمام آنها رابطه معنی‌داری را با سطح این ویتامین نشان می‌دهند. در مطالعه‌ی Braun-moscovici و همکاران هم اشاره‌ای به رابطه میان فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و سطح سرمی ویتامین D شده است و در ادامه رابطه بین اجزای فرمول محاسبه DAS-28 و سطح سرمی ویتامین

Mar 19. [Epub ahead of print]

- [4] Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(2): 275-81.
- [5] Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis*

*Rheum* 2007; 56(7): 2143-9.

[6] Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *lin Exp Rheumatol* 2006; 24(6): 702-4.

[7] Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62(3): 193-8.

[8] Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int* 2009 Dec 23. [Epub ahead of print]

[9] Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(4): 731-4

[10] Hayashi N, Kumagai S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid arthritis. *Rinsho Byori* 2010; 58(5): 466-79.

[11] Hietarinta M, Lassila O. Clinical significance of antinuclear antibodies in systemic rheumatic

diseases. *Ann Med* 1996; 28(4): 283-91.

[12] Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis--role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(4): 342-6.

[13] Mawer EB, Davies M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2(2):153-64.

[14] Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; (158): 1-235.

[15] Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010; 124(5): 465-9.

[16] Bruce D, Ooi JH, Yu S, Cantorna MT. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(8): 921-7.

[17] Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2010 Sep 7. [Epub ahead of print]

Archive of SID