



Romatoid Artrit Hastalarında Serum 25 Hidroksi D Vitamini Düzeyi ile Hastalık Aktivitesinin İlişkisi

Nilgün Mesci, Duygu Geler Külcü

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

Özet

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit (RA) hastalarında serum D vitamini düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini incelemektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza kliniğimizin Romatoloji dal polikliniğinde RA tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan hastalar alındı. Bu hastalardan takipleri düzenli olarak yapılmış, serum 25 hidroksi (OH) D vitamini seviyeleri ölçülmüş ve D vitamini replasman tedavisi almamış olanların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri, hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar ve serum 25 (OH) D vitamini seviyelerinin ölçülmüş olduğu tarihteki 1 saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon gibi laboratuvar parametreleri kayıt edildi. Hastalık aktivitesi, Disease Activity Score (DAS) 28 skorları hesaplanarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 34 RA tanılı hastanın yaş ortalaması 54.09 ± 11.8 yıl idi. Hastaların 30'u kadın, 4'ü erkekti. Hastalık süreleri ortalama 8.38 ± 6.87 yıldır. Ortalama DAS 28 skoru 4.59 ± 2.07 , CRP 0.92 ± 1.12 mg/dL, ESH 27.79 ± 18.57 mm/saat, 25 (OH) D vitamini düzeyleri ise 19.87 ± 13.22 ng/mL idi. Serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu incelendiğinde; yaş, hastalık süresi ve ESH ile pozitif yönde, hastalık aktivitesi ve CRP düzeyi ile ise negatif yönde ilişki saptandı, ancak 25 (OH) D vitamini düzeyinin sadece hastalık süresi ile olan pozitif korelasyonu ve CRP ile olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç: D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıklarla ilişkisinin saptanması ile D vitamini immün modülatör bir rolü olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada RA'lı hastalarda serum D vitamini düzeyi, hastalık aktivitesi ve CRP ile negatif yönde ilişkili bulunmuş olup tedavi planında D vitamini düzeylerini dikkate alan bir yaklaşımın gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: D vitamini; hastalık aktivitesi; romatoid artrit.

Relationship Between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level and Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis

Abstract

Introduction: The aim of this study was to investigate the relationship between serum vitamin D level and disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Patients who were treated and followed up for RA diagnosis in the rheumatology unit of our clinic were included. Serum 25-hydroxyvitamin D level was measured regularly, and the files of those who did not receive vitamin D replacement therapy were retrospectively screened. Demographic characteristics of age, gender, height, weight, duration of illness, medi-

İletişim (Correspondence): Dr. Nilgün Mesci. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Üsküdar 34662 İstanbul

Telefon (Phone): +90 216 542 32 32 **E-Posta (E-mail):** nilgunbilgili@yahoo.com

Başvuru Tarihi (Submitted Date): 21.05.2017 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 28.06.2017



cations used and 1-hour serum erythrocyte sedimentation rate (ESR) measured on the same day as serum 25-hydroxyvitamin D, C-reactive protein (CRP), and serum calcium, as well as laboratory parameters of phosphorus, alkaline phosphatase, and parathormone were recorded. Disease activity was determined by calculating the Disease Activity Score (DAS).

Results: The mean age of 34 RA patients included in the study was 54.09±11.8 years. In all, 30 of the patients were female, and 4 were male. The mean duration of illness was 8.38±6.87 years. The mean DAS 28 score was 4.59±2.07, CRP was 0.92±1.12 mg/dL, ESR was 27.79±18.57 mm/hour, and vitamin D level was 19.87±13.22 ng/mL. When the relationship of serum vitamin D level to other parameters was analyzed, a positive correlation was found with age, duration of disease, and ESR. A negative correlation was found with disease activity and CRP level. However, only the positive correlation of 25-hydroxyvitamin D with disease duration and the negative correlation with CRP were statistically significant ($p<0.05$).

Discussion and Conclusion: Vitamin D deficiency is associated with autoimmune diseases and vitamin D has an immunomodulatory role. In this study, serum vitamin D level correlated with disease activity and CRP in patients with RA, and an approach that considers the level of vitamin D in the treatment plan is recommended.

Keywords: Disease activity; rheumatoid arthritis; vitamin D.

Romatoid artrit (RA) sinovyal inflamasyon ve kemik erozyonları ile seyreden kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisinde genetik, hormonal, çevresel ve enfeksiyöz faktörler suçlanmaktadır [1,2]. RA'nın gelişmesi ve progresyonunda otoimmün mekanizma temel rolü oynamaktadır. RA patogenezinde etyolojide suçlanan faktörler ile aktive olan T helper 1'ler (Th 1); interlökin 1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) gibi inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun artmasına neden olmaktadır [3,4]. Son yıllarda bir prohormon olarak tanımlanan D vitamininin kalsiyum metabolizması ve kemik mineralizasyonundaki fonksiyonlarının yanında; vitamin D reseptörünün aktive dendritik hücreler, antijen sunan hücreler, T ve B lenfositlerden izole edilmiş olması ile birlikte immün sistemi düzenleyici fonksiyonlarının da olduğu saptanmıştır [5,6]. D vitamini Th 1 hücrelerinin immün cevabını inhibe ederek IL-17, IL-1, IL-6 ve THF-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmaktadır [7]. Bu nedenle D vitamini yetersizliğinde enfeksiyonların ve otoimmün hastalıkların görülme riski artmaktadır [8]. Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklar içinde özellikle romatoid artritte serum 25 hidroksi (OH) D vitamini eksikliğinin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu konu literatürde henüz netlik kazanmamıştır [9-11]. Bu çalışmanın amacı, RA hastalarında serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin Disease Activity Score (DAS) 28 skoru ile ölçülen hastalık aktivitesi, demografik özellikler ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğimizin Romatoloji dal polikliniğinde romatoid artrit (RA) tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan hastalar alındı. Bu hastalardan takipleri düzenli olarak yapılmış olan, serum 25 hidroksi (OH) D vitamini seviyeleri ölçülmüş olan, takip süresi boyunca D vitamini replasman tedavisi yapılmamış olanların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Romatoid artrit tanısı American

College of Rheumatology ve European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) 2010 sınıflandırma kriterlerine göre konulmuştu [12]. Hastalık aktivitesi ve biyokimyasal parametreleri etkileyen enfeksiyonu, kardiyopulmoner hastalığı, renal yetmezliği, hiperparatiroidizm gibi endokrin bozukluğu ve malabsorbsiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri, hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar ve serum 25 (OH) D vitamini seviyelerinin ölçülmüş olduğu tarihteki 1 saatlik eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon gibi laboratuvar parametreleri kayıt edildi. Serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ölçümünde kemilüminessans mikropartikül immünoassay (CMIA) teknolojisi ile çalışan Architect i2000 (Abbott, Almanya) cihazı kullanılmıştı. 25 (OH) D vitamini sistemik yarılama ömrünün uzun olması nedeniyle dolaylı olarak en yüksek konsantrasyonda bulunan D vitamini formudur. Bu sebeple serum 25 (OH) D düzeyinin genel vitamin D profilini değerlendirmede en iyi gösterge olduğu kabul edilmektedir [13]. Serum D vitamini düzeylerinin mevsimsel değişiklik gösteriyor olması nedeniyle hastaların Mart-Mayıs aylarındaki takip sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastalık aktivitesi, DAS 28 skorları hesaplanarak belirlendi. DAS 28, RA hastalarında hastalık aktivitesini 28 eklem üzerinden değerlendiren bir parametredir. $DAS\ 28 = (0.56 \times HES^{1/2}) + (0.28 \times \frac{1}{2} \times ESH) + (0.7 \times \ln[ESH]) + (0.014 \times HGD)$ formülü ile hesaplanır. HES: Hassas eklem sayısı, ŞES: Şiş eklem sayısı, HGD: Hastanın global değerlendirmesi [0-100 mm ölçekli visuel analog skala (VAS) ile]'dir. Bu hesaplama için özel tip hesap makinesi kullanılmaktadır. DAS 28 aktivitesinin 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini, 3.2-5.1 arasında olduğunda orta hastalık aktivitesini, 2.6-3.2 arasında düşük hastalık aktivitesini, 2.6'dan düşük olması remisyonu göstermektedir [14].

İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "SPSS (Statistical Package for Social Scien-

ces) for Windows" 19.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar olarak ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Serum 25 (OH) D vitamini değerleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiler spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 34 RA tanılı hastanın yaş ortalamasının 54.09 ± 11.8 yıl olduğu görüldü. Hastaların 30'u (%88.2) ka-

dın, 4'ü (%11.8) erkekti. Hastalık süreleri ortalama 8.38 ± 6.87 yıldır. 25 hasta hastalık modifiye edici ilaç (DMARD), 9 hasta anti tümör nekroz faktör (TNF)-alfa tedavisi almakta idi. Hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Ortalama hastalık aktivitesi'nin (DAS 28 skoru) 4.59 ± 2.07 , CRP düzeyinin 0.92 ± 1.12 mg/dL, ESH düzeyinin 27.79 ± 18.57 mm/saat, serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin 19.87 ± 13.22 ng/mL olduğu saptandı.

Serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu incelendiğinde; yaş, hastalık süresi ve ESH ile pozitif yönde, hastalık aktivitesi ve CRP düzeyi ile ise negatif yönde ilişki saptandı, ancak 25 (OH) D vitamini sadece hastalık süresi ile olan pozitif korelasyonu ve CRP ile olan negatif korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin ve diğer parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

Karakteristikler (n=34)

Yaş	54.09 ± 11.8^a
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	30 (88.2%)
Kadın	4 (11.8%)
Hastalık süresi, yıl	8.38 ± 6.87^a
Tedavi, n (%)	
DMARD	25 (%73.5)
Anti TNF-alfa	9 (%26.5)
DAS 28	4.59 ± 2.07^a
ESH (mm/saat)	27.79 ± 18.57^a
CRP (mg/dL)	0.92 ± 1.12^a
25 (OH) D vitamini (ng/mL)	19.87 ± 13.22^a
Kalsiyum (mg/dL)	9.4 ± 0.3^a
Fosfor (mg/dL)	3.6 ± 0.58^a
Alkalin fosfataz (IU/L)	74.48 ± 25.07^a
Parathormon (pg/ml)	74.31 ± 40.45^a

^a Ortalama \pm standart sapma; DMARD: Hastalık modifiye edici ilaç; TNF: Tümör nekroz faktör; DAS: Disease Activity Score; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; OH: Hidroksi.

Tartışma

Literatürde D vitamini eksikliği ile bazı kronik otoimmün hastalıklara yatkınlığın artması arasında ilişki olduğunun saptanması ile D vitamini'nin immün modülatör bir rolü olduğu anlaşılmıştır [15]. D vitamini'nin immün sistemde oluşturduğu net etki immünsüpresyondur [16]. Bu nedenle serum D vitamini düzeylerinin kronik otoimmün romatizmal hastalıklarda hastalık aktiviteleri üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür. Kamen ve ark. [17] tarafından yapılan bir derlemede sistemik lupus eritematozus hastalarında düşük serum D vitamini düzeylerinin artmış hastalık aktivitesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Başka bir inflamatuvar romatizmal hastalık olan Behçet hastalığında da serum D vitamini düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında negatif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir [18]. Behçet has-

Tablo 2. D vitamini ve diğer parametrelerin korelasyon analizleri

		D vitamini	Yaş	H. süresi	ESH	CRP	DAS 28
D vitamini	r	1.000	0.075	0.343	0.010	-0.432	-0.097
	p		0.671	0.047	0.955	0.011	0.584
Yaş	r	0.075	1.000	0.324	-0.024	0.015	0.062
	p	0.671		0.061	0.895	0.903	0.726
Hastalık süresi	r	0.343	0.324	1.000	0.017	-0.109	0.064
	p	0.047	0.061		0.925	0.540	0.720
ESR	r	0.010	-0.024	0.017	1.000	0.332	0.295
	p	0.955	0.895	0.925		0.055	0.090
CRP	r	-0.432	0.015	-0.109	0.332	1.000	0.215
	p	0.011	0.903	0.540	0.055		0.221
DAS 28	r	-0.097	0.062	0.064	0.295	0.215	1.000
	p	0.584	0.726	0.720	0.090	0.221	

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; DAS: Disease Activity Score.

alarında ayrıca ESH ve CRP düzeyleri ile serum vitamin D seviyelerinin ters yönde ilişkilerinin olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir [19]. Zhao ve ark. [15] tarafından yapılan bir derlemede de, ankilozan spondilit hastalarında serum D vitamini düzeylerini inceleyen çalışmaların önemli bir kısmında hastalık aktivitesi ile serum D vitamini seviyeleri arasında ters yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Romatoid artritli hastalarda eklem hasarı progresyonunun mevsimsel değişiklikler gösterdiği ve alfa-kalsidiol replasmanının pro-inflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu ve bu hücrelerin sitokin üretimini azalttığı gösterilmiştir [20]. D vitamini analogları ile yapılan tedavilerin romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesini azalttığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir [21].

Biz de bu çalışmada, romatoid artritli hastalarda serum 25 (OH) D vitamini düzeylerini hastalık aktivitesi (DAS 28 skorları) ve CRP değerleri ile negatif yönde ilişkili bulduk. Ancak sadece CRP değerleri ile olan negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi. Azzeh ve ark. [9] da bizim bulgularımızdaki gibi düşük serum 25 (OH) D vitamini seviyeleri ile yüksek hastalık aktivitesi skorları arasında korelasyon olduğunu saptamışlar ve romatoid artritte vitamin D'nin hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olabileceğini savunmuşlardır. Yazmalar ve ark. [5] RA, osteoartrit ve ankilozan spondilit hastalarında yaptıkları çalışmada RA ve osteoartritli hastalara göre ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesi skorları ile 25 (OH) D vitamini düzeyleri arasında daha yüksek bir korelasyon bulmuşlardır. Yine RA, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit vakalarıyla yapılan bir başka çalışmada da bizim bulgularımızın aksine hastalık aktiviteleri ile vitamin D düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır [22]. Lin ve ark. [10] ise yaptıkları bir metaanalizde bizim bulgularımıza benzer şekilde, RA hastalarında sağlıklı kontrollerde göre serum D vitamini değerlerinin daha düşük olduğu ve RA hastalık aktivitesi ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunduğu sonucuna varmışlardır. Aynı metaanalizde hastalık aktivitesini gösteren laboratuvar parametrelerinden ESH ile kıyaslandığında CRP değerlerinin serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri ile ters yöndeki ilişkisini daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da serum D vitamini düzeyleri ile ESH arasında korelasyon yokken CRP değerleri ile negatif yönde anlamlı korelasyon vardı. Çalışmamızda ayrıca D vitamini düzeyleri ile hastalık süresi arasındaki pozitif korelasyon da anlamlıydı. Sahebari ve ark. [23] da benzer şekilde erken RA'da serum 25 (OH) D vitamini düzeylerini kronik RA hastalarına göre daha düşük bulmuşlardır. Retrospektif olarak dizayn edilen başka bir çalışmada, erken RA'lı hastaların 12 ay takip sonrasında hastalık remisyonu ve tedaviye cevap oranları, bazal D vitamini

ni eksik (<20 ng/ml) olan grupta D vitamini düzeyi normal olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup D vitamininin erken RA'da tedaviye cevabı belirlemede potansiyel prognostik rol oynayabileceği vurgulanmıştır [24]. Bu nedenle RA tanısı konan hastalarda bazal D vitamini ölçümü yapılmalıdır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması ve hasta sayısının düşük olmasıdır. Daha geniş hasta grupları ile kontrollü dizayn edilmiş yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, romatizmal hastalıkların aktivitesi ile D vitamini ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Biz bu çalışmada literatür verilerinin çoğunluğu ile uyumlu olarak RA hastalarında serum D vitamini düzeyini, hastalık aktivitesi ve CRP ile ters yönde ilişkili bulduk. Bu nedenle RA hastalarının takip ve tedavi planında D vitamini düzeylerinin de ölçülmesi ve eksikliğinin saptanması durumunda replasmanının yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarlık Katkıları: Konsept: N.M., D.G.K.; Dizayn: N.M., D.G.K.; Veri toplama veya İşleme: N.M., D.G.K.; Analiz veya Yorumlama: D.G.K.; Literatür arama: N.M.; Yazan: N.M.

Kaynaklar

1. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010;35:10–4.
2. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.
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* 2011;31:911–4.
4. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502–21.
5. Yazmalar L, Ediz L, Alpayci M, Hiz O, Toprak M, Tekeoglu I. Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr Health Sci* 2013;13:47–55.
6. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137–42.
7. Yang J, Liu L, Zhang Q, Li M, Wang J. Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med* 2015;10:1812–6.
8. Cutolo M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2008;10:123.

9. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D Is a Good Marker for Disease Activity of Rheumatoid Arthritis Disease. *Dis Markers* 2015;260725.
10. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0146351.
11. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:211.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
14. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244–57.
15. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1595–603.
16. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008;29:369–75.
17. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532–7.
18. Hamzaoui K, Ben Dhifallah I, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S50–7.
19. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:840–8.
20. Zold E, Szodoray P, Nakken B, Barath S, Kappelmayer J, Csathy L, et al. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev* 2011;10:155–62.
21. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453–6.
22. 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* 2011;31:493–9.
23. Sahebari M, Mirfeizi Z, Rezaieyazdi Z, Rafatpanah H, Goshyeshi L. 25(OH) vitamin D serum values and rheumatoid arthritis disease activity (DA S28 ESR). *Caspian J Intern Med* 2014;5:148–55.
24. Di Franco M, Barchetta I, Iannuccelli C, Gerardi MC, Frisenda S, Ceccarelli F, et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:53.