مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد السادس والعشرون - المجلد الثاني - علوم الحياة - تشرين أول 2025 م
doi.org/10.52866/esj.2025.02.26.02

دور فيتامين د في تنظيم الاستجابة المناعية لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي

إيلاف عدنان إبراهيم[1] ، محمد عدنان إبراهيم[2]
elaf.a.ibraheem@aliraqia.edu.iq
Muhamed.adnan@aliraqia.edu.iq https://orcid.org/0009-0006-0198-1287
1- الجامعة العراقية، كلية التربية، قسم الأحياء، العراق
2- الجامعة العراقية، كلية التربية، قسم الكيمياء، العراق

مستخلص:

التهاب المفاصل الروماتويدي مرض شائع يصيب الجسم، ويؤدي إلى التهاب شديد وتشوهات في المفاصل. يلعب فيتامين د دورًا تشخيصيًا أساسيًا في الكشف عن التهاب المفاصل الروماتويدي. تشير مستويات البروتين المتفاعل-C وسرعة ترسيب كرات الدم الحمراء المرتفعة إلى ارتفاع مستويات التهاب المفاصل الروماتويدي، وتُعدّ مؤشرات تشخيصية للمرض. من نوفمبر 2024 إلى فبراير 2025، راقبت الدراسة مرضى مصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي في العيادات الخارجية بمستشفى الكاظمية. شملت العينة 60 مريضًا مصابًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي و 30 شخصًا سليمًا تتراوح أعمارهم بين 35 و 75 عامًا. بعد الفحص السريري والبدني، حدد طبيب متخصص التهاب المفاصل ونقص فيتامين د، وسجل التاريخ الطبي للمريض. قيّمت الدراسة 60 مريضًا تتراوح أعمارهم بين 35 و75 عامًا، وكشفت عن فروق جوهرية (P = 0.001). تؤكد هذه النتائج أهمية فيتامين د كمؤشر تشخيصي حاسم في تشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث تكون مستويات فيتامين د منخفضة، وترتفع مستويات البروتين التفاعلي C، ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء ESR، والخلايا المناعية في الجسم بشكل ملحوظ (P = 0.001). وتسلط نتائج الدراسة الضوء على أهمية فيتامين د في التأثير على الكشف عن التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث أن الانخفاض الكبير في فيتامين د وزيادة مستويات الخلايا المناعية ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء والبروتين المتفاعل-C يشير إلى أن التهاب المفاصل الروماتويدي وصل إلى مرحلة متقدمة، وهذا التشخيص يساعد على تجنب الورم الذي يحدث.

الكلمات المفتاحية: المناعة الذاتية، عامل الروماتويد، التهاب المفاصل الروماتويدي، نقص فيتامين د .

The role of vitamin D in regulating the immune response in patients with rheumatoid arthritis

Elaf Adnan Ibrahim[1] , Mohammed Adnan Ibrahim[2]
[1]Iraqi University, College of Education, Department of Biology, Iraq
[2]Iraqi University, College of Education, Department of Chemistry, Iraq

ABSTRACT:

Rheumatoid arthritis is a common disease that affects the body, leading to severe inflammation and joint deformities. Vitamin D plays an essential diagnostic role in detecting rheumatoid arthritis. High CRP and ESR levels indicate high levels of rheumatoid arthritis and serve as diagnostic indicators for the disease.From November 2024 to February 2025, the study observed patients with rheumatoid arthritis at the outpatient clinic of Al-Kadhimiya Hospital. The sample comprised 60 patients with rheumatoid arthritis and 30 healthy persons aged 35 to 75. Following a physical and clinical examination, a specialized physician identified arthritis and vitamin D deficiency and recorded the patient's medical history. The study evaluated 60 patients aged 35 to 75 years and revealed significant differences (P = 0.001). These results underscore the importance of vitamin D as a crucial diagnostic indicator in diagnosing rheumatoid arthritis, where vitamin D levels are low and CRP, ESR, and immune cells in the body are significantly elevated (P = 0.001).The results of the study highlight the importance of vitamin D in influencing the detection of rheumatoid arthritis, as a significant decrease in vitamin D and an increase in the levels of immune cells, ESR, and CRP indicate that rheumatoid arthritis has reached an advanced stage, and this diagnosis helps to avoid the tumor that occurs.

KEYWORDS: autoimmune, rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, vitamin-d deficiency .

مقدمـــة :

يُعـد التهـاب المفاصـل الروماتويـدي (RA) اضطرابًـا مناعيًـا ذاتيًـا يُصنـف كمـرض روماتيزمـي مزمـن. ويُقـدر معـدل انتشـاره عالميًـا بحـوالي 1٪. ولا يـزال السـبب الدقيـق لالتهـاب المفاصـل الروماتويـدي (RA) غـير واضـح؛ ومـع ذلـك، تشـير الأدلـة إلى أنـه ينشـأ مـن اجتـماع الاسـتعدادات الوراثيـة والعوامـل البيئيـة. يؤثـر التهـاب المفاصـل الروماتويـدي بشـكل رئيـسي عـلى المفاصـل، ممـا يـؤدي إلى أعـراض مثـل الألم والتصلـب والوذمـة. ومـع ذلـك، يمكـن أن يؤثـر التهـاب المفاصـل الروماتويـدي عـلى أجهـزة الجسـم الأخـرى، ممـا قـد يـؤدي إلى مضاعفـات خطـيرة، بـما في ذلـك أمـراض القلـب والأوعيـة الدمويـة والمشـاكل الرئويـة. بالإضافـة إلى هـذه الأعـراض الجسـدية، يمكـن أن يُضعـف التهـاب المفاصـل الروماتويـدي بشـكل كبـير الصحـة النفسـية ونوعيـة الحيـاة بشـكل عـام للمصابـين. تتمثـل الآليـة الرئيسـية لالتهـاب المفاصـل الروماتويـدي، عـلى غـرار أمـراض المناعـة الذاتيـة الأخـرى، في هجـوم غـير طبيعـي مـن خلايـا الجهـاز المناعـي عـلى أنسـجة الجسـم. تُحفـز هـذه الاسـتجابة المناعيـة السـيتوكينات المُحفزة للالتهابـات، ممـا يـؤدي إلى التهـاب واسـع النطـاق في جميـع أنحـاء الجسـم [8]. غالبًـا مـا يتضمـن عـلاج التهـاب المفاصـل الروماتويـدي مزيجًـا مـن العوامـل الدوائيـة لتقليـل الالتهـاب وتخفيـف الأعـراض ومنـع تدهـور المفاصـل. عـلاوة عـلى ذلـك، تشـير الدراسـات الحديثـة إلى أن العـلاج المسـاعد قـد يخفـف الأعـراض ويعـزز الصحـة العامـة للمصابـين بالتهـاب المفاصـل الروماتويـدي [10-12].

فيتامـين د ضروري لعمليـات متعـددة، بـما في ذلـك صحـة العظـام والاسـتجابة المناعيـة. يمكـن الحصـول عـلى هـذا الفيتامـين مـن خـلال طـرق مختلفـة، بـما في ذلـك التعـرض لأشـعة الشـمس، وتنـاول الطعـام، وعـلى وجـه الخصـوص، المكمـلات الغذائيـة [14]. فيتامـين د ضروري للتحكـم في الجهـاز المناعـي، وآلياتـه ذات صلـة خاصـة بأمـراض المناعـة الذاتيـة [15]. وقـد أظهـرت الدراسـات قدرتـه عـلى تعديـل السـيتوكينات الالتهابيـة [16]. يوجـد مسـتقبل فيتامـين د (VDR) في العديـد مـن الخلايـا المناعيـة، بـما في ذلـك الخلايـا التائيـة والبائيـة والشـجيرية والبلعميـة. يتفاعـل الكالسـيتريول، وهـو الشـكل النشـط بيولوجيًـا لفيتامـين د، مـع مسـتقبل فيتامـين د (VDR)، ممـا يـؤدي إلى بـدء مسـارات الإشـارات الجينوميـة وغـير الجينوميـة التـي تؤثـر عـلى الوظيفـة المناعيـة [18]. يعـزز هـذا الفيتامـين الخلايـا التائيـة التنظيميـة ويسـاعد في الوقايـة مـن ردود الفعـل المناعيـة الذاتيـة [19]. تفـترض الدراسـة أن فيتامين د ضروري لتطـور وإدارة التهـاب المفاصـل الروماتويـدي (RA) [20]. يُعتقـد أن فيتامـين د يُعـزز تمايـز الخلايـا التائيـة السـاذجة إلى خلايـا تنظيميـة (Tregs)، وهـي ضروريـة للحفـاظ عـلى التحمـل المناعـي وتثبيـط الخلايـا التائيـة ذاتيـة التفاعـل التـي قـد تُسـبب التهـاب المفاصـل الروماتويـدي (RA) [20]. عـلاوة عـلى ذلـك، قـد يُعيـق إنتـاج السـيتوكينات المُحفـزة للالتهابـات، بينـما يُعـزز تخليـق السـيتوكينات المُضـادة للالتهابـات، ممـا يُسـاعد في تقليـل الالتهـاب الجهـازي [21]. لذلـك، ونظـرًا لتأثيراتـه المُعدلـة للمناعـة، يُـوصى بفيتامـين د لمـرضى التهـاب المفاصـل الروماتويـدي للمسـاعدة في إدارة المـرض [22].

وقـد فحصـت العديـد مـن التقييـمات تأثـير مكمـلات فيتامـين د عـلى نتائـج المـرضى؛ ومـع ذلـك،

فإنها تظهر قيودًا، حيث إنها إما أغفلت بعض المقالات المؤهلة في عام 2020 [23] أو لم تتأكد من سبب عدم التجانس في عام 2023 [24]. علاوة على ذلك، هناك نقص في التحليل الدقيق للمجموعات الفرعية في هذا المجال. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم آثار مكملات فيتامين د على المرضى البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي، وتحديد مصادر عدم التجانس، وإجراء تحليل دقيق للمجموعات الفرعية لجميع التجارب المؤهلة. فحصت هذه الدراسة نتائج البروتين-سي التفاعلي (CRP) ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR)، وكلاهما مؤشران لنشاط المرض في التهاب المفاصل الروماتويدي [25] (RA) ما ترتبط المستويات المرتفعة من هذه العلامات بالمرض النشط، مما يشير إلى زيادة الالتهاب وإصابة المفاصل [26].

نقص فيتامين د، الذي يسبب خللاً في إعادة تشكيل العظام، هو مشكلة صحية عامة عالمية وتكرار حدوثه آخذ في الازدياد. بسبب التأثيرات متعددة التأثيرات لفيتامين د، يرتبط نقصه بارتفاع خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [27،28،29] والأمراض المعدية والأمراض الالتهابية الذاتية، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والذئبة الحمامية الجهازية (SLE) والتصلب المتعدد (MS). بالإضافة إلى ذلك، فقد تم مناقشة تناول فيتامين د لعلاج الأمراض والوقاية منها، نظرًا لتأثيره المثبط للمناعة. وقد وجدت التأثيرات المضادة للسرطان لفيتامين د تطبيقًا في علاج السرطان [30]. أظهرت الدراسات الحديثة أن الخلايا المناعية، مثل الخلايا الوحيدة والبلعميات والخلايا الشجيرية والخلايا الليمفاوية، تعبر عن مستقبل فيتامين د وإنزيم تنشيط فيتامين د، مما يشير إلى أن هذه الخلايا يمكن أن تنتج وتستجيب لفيتامين د المنشط. وهذا يشير إلى أن نقص فيتامين د قد يكون له تأثير كبير على الاضطرابات الالتهابية. لقد قمنا بمراجعة العديد من الدراسات الحديثة للتحقيق في آليات نشاط فيتامين د في الخلايا المناعية ودور فيتامين د في الأمراض المعدية والمناعة الذاتية.

المواد وطرق العمل :

تصميم الدراسة:

في الفترة من نوفمبر 2024 إلى فبراير 2025، راقبت الدراسة مرضى مصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي في العيادة الخارجية بمستشفى الكاظمية. شملت العينة 60 مريضًا مصابًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي و30 شخصًا سليمًا تتراوح أعمارهم بين 35 و75 عامًا. بعد الفحص السريري والبدني، حدد طبيب مختص وجود التهاب المفاصل ونقص فيتامين د، وسجل التاريخ الطبي للمريض.

أخذ عينات الدم

تم سحب الدم الوريدي من جميع المشاركين باستخدام محاقن أحادية الاستخدام. بعد ذلك، قُسّم الدم إلى ثلاثة مكونات. نُقل الجزء الأول إلى أنبوب يحتوي على مضاد تخثر يُستخدم في فحوصات الدم، مثل تعداد الدم الكامل. نُقل الجزء الثاني إلى أنابيب سترات الصوديوم لاختبار معدل ترسيب كريات الدم الحمراء. في المقابل، وُضع الجزء الثالث في أنبوب هلامي، خضع للطرد المركزي لتحليل فيتامين د.

قياسات النتائج

تم تقييم تركيزات فيتامين د ومستويات البروتين التفاعلي-سي (CRP) باستخدام جهاز التحليل

الكيميائي الآلي بالكامل CL1000i. واستُخدم أنبوب جل لهذا الغرض.

أُجري تحليل مناعي باستخدام تعداد الدم الكامل (CBC) باستخدام جهاز Mindray BC10، بينما أُجري فحص التهاب المفاصل الروماتويدي باستخدام أنبوب متخصص يحتوي على سترات الصوديوم لتقييم الحالة الجسدية.

الفحص الإحصائي

استُخدم برنامج SPSS الإحصائي الإصدار 24.0. ودُرست الفروق في متوسطات المتغيرات بين مجموعتي الضبط والمريض باستخدام اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA). عُرضت البيانات كمتوسط ± انحراف معياري (SD). استُخدم معامل ارتباط بيرسون (r) للتحقق من الارتباطات بين جميع المتغيرات المدروسة، وشملت أساليب تحليل البيانات تحليل الانحدار الخطي. وُجدت الدلالة الإحصائية عندما انخفضت قيمة p إلى أقل من 0.001. قيم الحد لمتغيرات الدراسة، بالإضافة إلى حساسيتها وخصوصيتها [31]

النتائج

كان متوسط عمر حالات التهاب المفاصل الروماتويدي المفحوصة 35.23 ± 7.69 سنة (35 إلى 60 سنة). وبلغ متوسط مستوى فيتامين د في هذه الحالات 23.87 ± 7.54 (7.95 – 48.04). (الجدول 1).

الجدول (1): البيانات الأساسية لمجموعة مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي

Baseline data	RA group (n=30)
Age (year)	
• Mean ± SD	35.23 ± 7.69
• Median (range)	48 (35 – 75)
Vitamin D	
• Mean ± SD	23.87±7.54
• Median (range)	17.78 (7.95 – 48.04)

RA: rheumatoid arthritis.

المظاهر السريرية: تم تلخيص المظاهر السريرية لحالات التهاب المفاصل الروماتويدي المدروسة في الجدول 2. عانت 45 حالة (60.0٪) من تصلب الصباح، مع ظهور أعراض متماثلة في جميع الحالات بسبب التشوهات. عانت 15 حالة (40٪) من تورم المفاصل.

الجدول (2): المظاهر السريرية بين مجموعة مكونة من 60 مريضًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي

Clinical manifestation	N (%)
• stiffnessTotal swollen joint	45 (60%)
• Deformities	15 (40%)

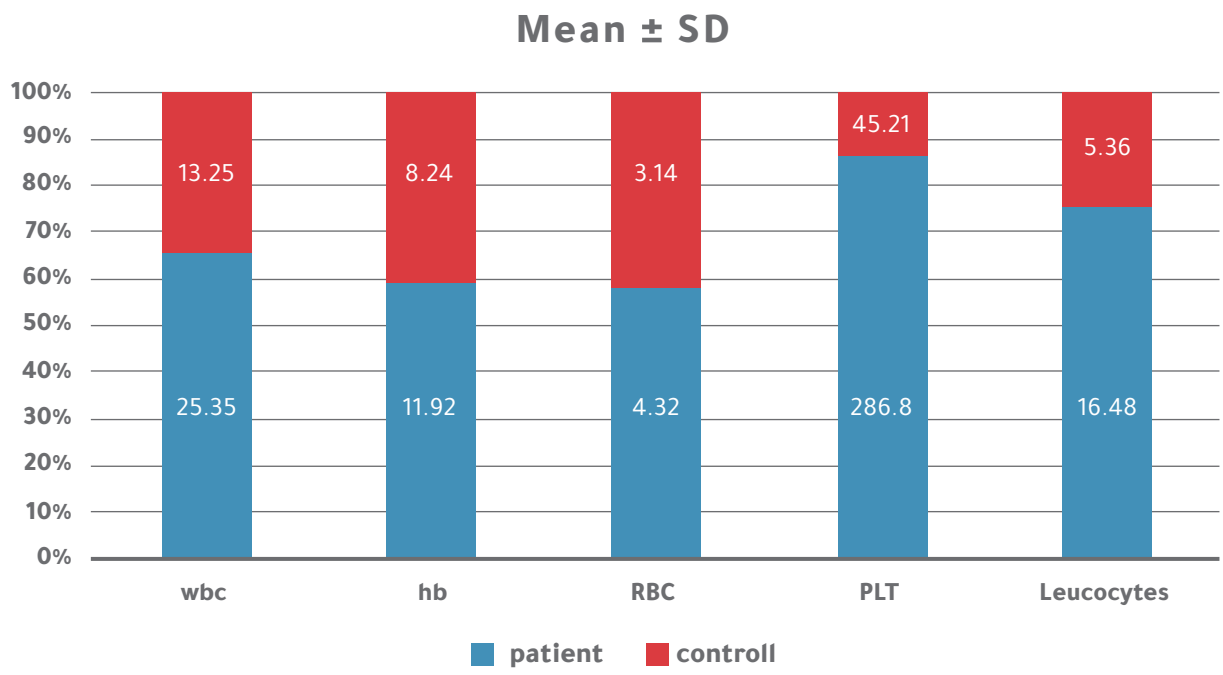
تم تلخيص جميع بيانات المختبر الأساسية لحالات التهاب المفاصل الروماتويدي المدروسة في الجدول

الجدول (3): بيانات المختبر الأساسية بين 06 مريضًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي و 03 من الضوابط الصحية

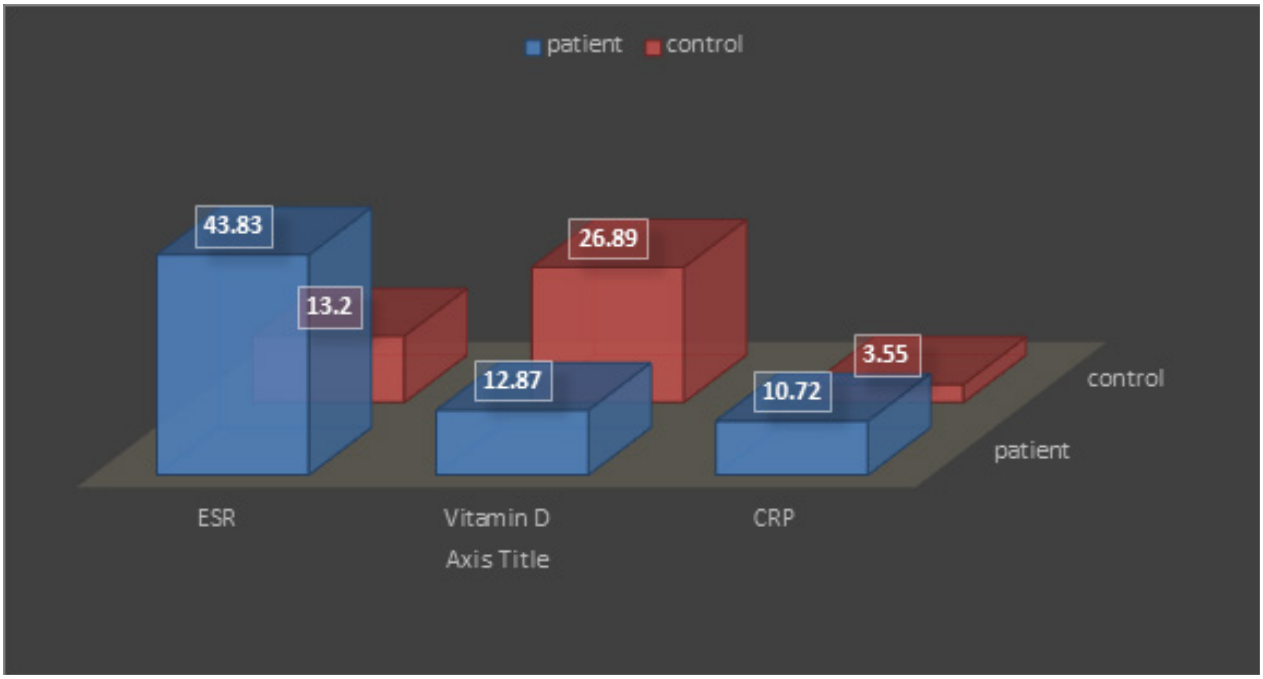
Laboratory data	Mean ± SD60))	Mean ± SD (30)	P Value
white blood cell count	25.35±6.23	13.25±10.26	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)	11.92±1.30	8.24±1.87	0.009
Red blood corpuscles (10^6/ul)	4.32± 0.49	3.14± 0.14	< 0.001
Platelets (10^3/ul)	286.80±73.44	45.21±8.26	0.008
Leucocytes (10^3/ul)	16.48±8.25	5.36±2.87	< 0.001
ESR	43.83±22.38	13.20±9.38	< 0.001
Vitamin D	23.87±7.54	47.89±15.78	< 0.001
CRP	10.72±4.40	3.55±1.27	< 0.001

الجدول (4): معامل (r) ودلالة الارتباط بين التهاب المفاصل الروماتويدي وفيتامين د، وبين التهاب المفاصل الروماتويدي والمجموعات الأخرى والمجموعة الضابطة (ن=90). * ارتباط سلبي؛ ** ارتباط إيجابي

No.	Correlation between	Pearson's correlation coefficient (r)	p-value	Significance
1.	**ESR and Vitamin D**	-0.8714*	< 0.0001	Significant
2.	**ESR and CBC**	-0.6781*	0.0011	Significant
3.	**ESR and CRP**	-0.8146 *	< 0.0001	Significant
4.	**Vitamin D and CRP**	-0.5743 *	0.0189	Significant



الشكل 1. العلاقة بين مستويات المناعة عند تشخيص تعداد الدم الكامل (ن=90).
تُظهر البيانات مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي في المجموعتين المصابة والضابطة.



الشكل 2. العلاقة بين مستويات فيتامين د وبروتين التفاعل المتفاعل (CRP)
ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) (عدد المرضى = 90).
تُظهر البيانات مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي في المجموعتين المصابة والضابطة.

المناقشة

أشارت نتائج هذه الدراسة إلى أن مكملات فيتامين د تُخفّض بشكل ملحوظ مستويات البروتين التفاعلي سي (CRP) في الدم ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR). ولاحظنا ارتفاعًا ملحوظًا في مستويات فيتامين د في المصل، مع درجة يقين متوسطة فيما يتعلق بـ DAS28 و CRP، ودرجة يقين عالية فيما يتعلق بفيتامين د في المصل. يعاني العديد من الأفراد حول العالم من نقص فيتامين د، وهو فيتامين قابل للذوبان في الدهون. وقد قُيّمت أهميته في الوقاية من العديد من الأمراض وعلاجها في العقود الأخيرة [32]. وقد أظهرت العديد من الدراسات الوبائية انخفاضًا في مستويات فيتامين د لدى الأشخاص المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي مقارنةً بالمجموعة الضابطة. أجرى جوبال وآخرون دراسةً جماعيةً كشفت أن أكثر من 63٪ من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي يعانون من نقص فيتامين د [33]. كما أظهر Na-kayama et al (2021) أن ما يقرب من 76٪ من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي يعانون من انخفاض مستويات فيتامين د في المصل [34]. نتيجةً لذلك، أُجريت العديد من الدراسات التدخلية في السنوات الأخيرة لدراسة تأثير مكملات فيتامين د على الأعراض السريرية والمعايير الكيميائية الحيوية لدى هؤلاء المرضى. وقد أظهرت الدراسة الحالية تأثيرًا مضادًا للالتهابات لفيتامين د، يُعزى إلى الانخفاض الكبير في بروتين سي التفاعلي (CRP) ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR).

الالتهاب هو مساهم كبير في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي [35]. يؤدي تفاقم الالتهاب من خلال عدة آليات إلى تطور المرض وزيادة الانزعاج وانخفاض جودة الحياة لدى هؤلاء الأفراد [36]. يظهر فيتامين د تأثيرات مفيدة في تخفيف الالتهاب، كما يتضح من العديد من الأبحاث. أجرى مسلمي وآخرون تحليلًا تلويًا شاملاً لـ 32 دراسة، وكشفوا عن انخفاض كبير في مستويات البروتين التفاعلي سي في المصل من علاج فيتامين د [37]. استخدمت الدراسات الأصلية المدرجة في هذا التحليل جرعات متفاوتة من فيتامين د. تشير نتائج تحليل المجموعة الفرعية إلى أن جرعة التدخل التي تقل عن 50000 وحدة دولية في الأسبوع أسفرت عن تأثيرات أكثر أهمية أو متفوقة في جميع النتائج. كشف تحليل المجموعة الفرعية الذي أجراه مسلمي وآخرون عن فوائد فيتامين د في مكافحة الالتهاب فيما يتعلق بهذه النتائج. كان التأثير أكثر وضوحًا عند جرعات أقل من 3500 وحدة دولية في اليوم، ومع زيادة الجرعة عن 3500 وحدة دولية، تزداد فعالية فيتامين د. أظهرت هذه الدراسة أن مكملات فيتامين د حسّنت بشكل ملحوظ درجات مقياس DAS-28. ويُعتبر مقياس DAS-28 طريقةً لقياس نشاط المرض في التهاب المفاصل الروماتويدي [38].

يساعد مقياس DAS-28 الأطباء على تقييم شدة المرض ومراقبة فعالية العلاج [39]. تُحسب درجة DAS-28 باستخدام صيغة محددة تتضمن عدد المفاصل المتورمة والمؤلمة، ودرجة التقييم الشاملة للمريض، وتركيز متفاعلات المرحلة الحادة [40]. يُعد مقياس DAS-28 أداةً موثوقةً لتقييم نشاط التهاب المفاصل الروماتويدي [41]. وقد أظهرت دراسات سابقة وجود علاقة عكسية بين مستويات D(OH)25 في المصل ودرجات DAS-28، مما يتوافق

مع نتائجنا [42، 43]. تُستخدم مؤشرات متعددة لتقييم الألم، وهو أحد الأعراض الرئيسية لالتهاب المفاصل الروماتويدي، بالاعتماد بشكل أساسي على أنظمة التسجيل، مع اعتبار مقياس الألم VAS أحد أكثر المؤشرات موثوقية [44]. تشير الأبحاث إلى أن تناول فيتامين د قد يساعد في إدارة وتخفيف آلام الجهاز العضلي الهيكلي والتنسيق العصبي العضلي، وخاصةً لدى المصابين بنقص فيتامين د [45، 46]. وتماشيًا مع نتائجنا، أظهر شرودر وآخرون في بحثهم حول تأثيرات مكملات فيتامين د على آلام الجهاز العضلي الهيكلي أن هناك كانت هناك تغييرات طفيفة في درجة VAS [47]. أشار اكتشاف محدد في تحليل المجموعة الفرعية إلى أن كل من الدول المتقدمة والنامية خضعت لتغييرات كبيرة، مع تحسينات في الدول النامية وانخفاضات في الدول المتقدمة (القيمة الاحتمالية <0.001 لكليهما). عند تقييم النتائج الإضافية، أظهرت جميع المقاييس، باستثناء HAQ، تحسنًا كبيرًا في المجموعات الفرعية الناشئة. يبدو أن الدول النامية تستمد أكبر المزايا من مكملات فيتامين د. مما قد يساعد في تحسين أعراض وعلامات الالتهاب. تستند هذه الفرضية إلى العلاقة العكسية الأكثر أهمية بين مستويات 25-هيدروكسي فيتامين د في المصل ومؤشر نشاط المرض لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي في البلدان النامية مقارنة بالدول المتقدمة [48]. في الواقع، فإن مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي الذين يعانون من انخفاض مستويات فيتامين د في المصل قد تفاقم نشاط المرض في الدول النامية، مما قد يوضح النتائج المحسنة التي لوحظت في هذه المجموعة الفرعية من المرضى. تتفاعل مستقلبات فيتامين د مع مستقبل فيتامين د (VDR) في مزارع الخلايا الغضروفية البشرية، مما يُعدل نسخ العديد من الجينات المرتبطة بأيض الخلايا الغضروفية [49]. كما تُنظم هذه الآلية الوقائية التعبير عن ميتالوبروتينازات المصفوفة المحددة، وتُعزز تخليق البروتيوغليكان والكولاجين. علاوة على ذلك، تُشير بعض الأبحاث إلى أن التعبير عن مستقبلات فيتامين د في الغشاء الزليلي الروماتويدي البشري، والبلعميات، والخلايا الغضروفية، والخلايا الزليلية، كان موجودًا عند نقطة التقاء الغضروف والنسيج الزليلي. في المقابل، كان التعبير عن مستقبلات فيتامين د غائبًا في المجموعة الضابطة [50-51].

وقد أفادت العديد من الدراسات بوجود علاقة بين مستويات فيتامين د 25 في المصل والتهاب المفاصل الروماتويدي [52،53]. وأفاد Caraba et al (2017) بوجود علاقة عكسية كبيرة بين مستويات فيتامين د 25 ودرجة نشاط المرض 28 (DAS28) وعامل نخر الورم ألفا (TNF-α) و IL-6. كما تم الإبلاغ عن وجود علاقة إيجابية كبيرة بين فيتامين د 25 ووظيفة بطانة الأوعية الدموية [54]. وفي دراسة أجريت على 645 مريضًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي المبكر، ارتبط نقص فيتامين د بمرض أكثر نشاطًا وشدة، واقترح كعلامة حيوية مفيدة للتنبؤ بتطور الإعاقة على مدار عام واحد [53]. ومع ذلك، يصعب إثبات وجود علاقة سببية بين انخفاض مستويات فيتامين د 25 ونشاط المرض لأنه من المحتمل أن يكون المرضى الذين يعانون من نشاط مرضي مرتفع قد تعرضوا بشكل أقل لأشعة الشمس، مما قد يقلل من تخليق فيتامين د في الجلد [55]. بحثت العديد من الدراسات في العلاقة بين نقص/ نقص فيتامين د وخطر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي، إلا أن دراسات قليلة

فقط أظهرت وجود علاقة مهمة. وقد تم التحقق من دور مكملات فيتامين د في الوقاية من التهاب المفاصل الروماتويدي. لم يكن معدل الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي أقل في المجموعة التي عولجت بالكالسيوم مع فيتامين د مقارنةً بالمجموعة التي تناولت الدواء الوهمي [56].

يقترح الخبراء أن فيتامين د قد يخفف بشكل كبير من آلام الجهاز العضلي الهيكلي من خلال تفاعله مع مستقبلات فيتامين د في خلايا العضلات الهيكلية [57]. تشير الدراسات الحديثة إلى أن الالتهاب قد لا يكون المساهم الوحيد في الألم المزمن الذي يعاني منه مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، حتى بعد العلاج المضاد للالتهابات، حيث قد تلعب فرط الحساسية المستمرة دورًا أيضًا [58،59]. وقد أظهرت الأبحاث أن عتبات الألم الناتجة عن الضغط لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، في كل من المواقع المفصلية وغير المفصلية، أظهروا حساسية منخفضة للألم مقارنة بالمتطوعين الأصحاء [60،61]. قد يكون نقص فيتامين د، وهو عنصر غذائي يحمي الأعصاب، عاملاً غير معترف به يؤثر على إدراك الألم وانخفاض الأداء العصبي العضلي لدى الأفراد الذين يعانون من الألم المزمن [62]. بالإضافة إلى ذلك، فإن تحليل المجموعة الفرعية بناءً على نوع الدواء الوهمي جدير بالملاحظة. لاحظت الدراسات التي تستخدم دواءً وهميًا للمجموعة الفرعية الضابطة تحسنات في البروتين التفاعلي C ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء، مع إظهار فيتامين د في المصل زيادة أكثر وضوحًا في مجموعة الدواء الوهمي. بما أن دراسات الدواء الوهمي تُعطي نتائج أكثر موثوقيةً نظرًا لانخفاض خطر التحيز، فإن نتائج هذا البحث قد تُعزز بشكل كبير مستويات البروتين التفاعلي C ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء ESR. من الضروري التأكيد على أن أقل فرق ذي صلة سريريًا (MCID).

نقطة القطع – وهي أقل تغيير في نتيجة العلاج التي يعتبرها المريض مهمة، مما يشير إلى تعديل في إدارة المريض – موضحة بالتفصيل في الجدول S5 لكل نتيجة. من بين جميع النتائج، أظهر فيتامين د في المصل فقط تحسنًا ذا دلالة سريرية مقارنةً بالنتائج الأخرى. يشير هذا إلى أن فيتامين د قد لا يكون بديلاً فعالاً لإدارة الأعراض والالتهاب في التهاب المفاصل الروماتويدي. لا يمكن أن يكون عامل علاج لحالتهم. قد ترفع مكملات فيتامين د مستويات هذا الفيتامين الأساسي في المصل لدى الأفراد المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي، وبالاقتران مع أدوية العلاج الأخرى، تساعد في إدارة الأعراض. أظهرت الدراسة الحالية نقاط قوة متعددة، تشمل إطارًا منهجيًا شاملاً، وتستكشف قواعد بيانات متنوعة، وتفتقر إلى القيود اللغوية في إجراء البحث. تم إجراء تحليل شامل للمجموعة الفرعية لتحديد سبب التباين.

ومع ذلك، قد تتأثر نتائج هذه الدراسة بعدة قيود. غالبًا ما تقيد أعداد العينات المحدودة الدراسات في هذا المجال، وتكون النتائج متنوعة للغاية بشكل عام، حيث لم يتم تناول آثار التعرض لأشعة الشمس ومرحلة التهاب المفاصل الروماتويدي (مبكرًا أو متأخرًا) في الدراسات الأولية المشمولة. علاوة على ذلك، فشلت بعض الأبحاث في تقديم النتائج الأولية والنهائية الخام، وكشفت فقط عن متوسط التغيير. وبالتالي، لم نتمكن من تقييم هذه العوامل، مما قد يقيد التأثير الكلي لفيتامين د على نتائجنا. كما أن التباين الكبير مهم

أيضًا، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الاختلافات في أنظمة العلاج والجرعات والمدة والإعدادات السريرية والتركيبة السكانية للمشاركين. ويشكل الخطر الكبير للتحيز عاملًا آخر، حيث ربما يكون قد أثر على النتائج. علاوة على ذلك، في العديد من الحالات، تم تقييم التأثير من خلال عدد محدود من الأبحاث؛ وبالتالي، فإن البيانات الداعمة ضعيفة[63].

الاستنتاجات

يؤثر فيتامين د مباشرةً على الخلايا المناعية، التي تلعب دورًا رئيسيًا في أمراض المناعة الذاتية. وقد أظهرت الدراسات السريرية أن نقص فيتامين د يرتبط بمعدلات الإصابة بالأمراض المعدية وظهور أو تطور أمراض المناعة الذاتية، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي، والذئبة الحمامية الجهازية، والتصلب المتعدد. وقد استُخدمت مكملات فيتامين د للوقاية من بعض الأمراض الالتهابية أو علاجها؛ إلا أن فعاليتها لا تزال غير واضحة. ومن الضروري إجراء المزيد من الدراسات لتحديد آليات تنشيط فيتامين د في كل مرض، ولوضع استراتيجيات علاجية مناسبة للمستقبل.

References

1. Buleu FN, Luca CT, Tudor A, Badalica-Petrescu M, Caraba A, Pah A, et al. Correlations between Vascular Stiffness Indicators, OPG, and 25-OH Vitamin D3 Status in Heart Failure Patients. Medicina [Internet]. 2019 Jun 25;55(6):309. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060309
2. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. BioMed Research International [Internet]. 2015; 2015:1–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2015/109275
3. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports [Internet]. 2020 Jul 31;10(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-69762-w
4. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Experimental & Molecular Medicine [Internet]. 2018 Apr;50(4):1–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9
5. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 1981

ed in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D The FASEB Journal [Internet]. 2005 Jul;19(9):1067–77. Available from: http://dx.doi.org/10.1096/fj.04-3284com

11. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 Induces Autophagy in Human Monocytes/Macrophages via Cathelicidin. Cell Host & Microbe [Internet]. 2009 Sep;6(3):231–43. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.08.004
12. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. The Journal of Immunology [Internet]. 2004 Sep 1;173(5):2909–12. Available from: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909
13. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Tavera-Mendoza LE, et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin β2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2010 Jan;285(4):2227–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1074/jbc.c109.071225
14. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. Biomolecules [Internet]. 2021 Nov 3;11(11):1624. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/biom11111624
15. Carlberg C. Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Aug;78(8):4990–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1073/pnas.78.8.4990
6. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? Nature Reviews Immunology [Internet]. 2011 Aug 19;11(9):584–96. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nri3045
7. Penna G, Adorini L. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation. The Journal of Immunology [Internet]. 2000 Mar 1;164(5):2405–11. Available from: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2405
8. Berer A, Stöckl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. Experimental Hematology [Internet]. 2000 May;28(5):575–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0301-472x(00)00143-0
9. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. Science [Internet]. 2006 Mar 24;311(5768):1770–3. Available from: http://dx.doi.org/10.1126/science.1123933
10. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulat-

20. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. The Journal of Immunology [Internet]. 2007 Aug 1;179(3):1634–47. Available from: http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634
21. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. Nutrients [Internet]. 2020 Mar 30;12(4):962. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu12040962
22. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. British Journal of Nutrition [Internet]. 2011 Jun 6;106(9):1433–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1017/s0007114511001991
23. Hayashi H, Okamatsu M, Ogasawara H, Tsugawa N, Isoda N, Matsuno K, et al. Oral Supplementation of the Vitamin D Metabolite 25(OH)D3 Against Influenza Virus Infection in Mice. Nutrients [Internet]. 2020 Jul 5;12(7):2000. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu12072000
24. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, et al. Effect of Vitamin D3Supplementation on Upper Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. JAMA [Internet]. 2012 Oct 3;308(13):1333. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.12505
Human Monocytes. Frontiers in Immunology [Internet]. 2019 Sep 13;10. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02211
16. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review. Current Trends in Immunity and Respiratory Infections [Internet]. 2018;13–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/5584_2018_246
17. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells. Immunology Letters [Internet]. 2010 Nov;134(1):7–16. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2010.07.002
18. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3Ameliorates Th17 Autoimmunity via Transcriptional Modulation of Interleukin-17A. Molecular and Cellular Biology [Internet]. 2011 Sep 1;31(17):3653–69. Available from: http://dx.doi.org/10.1128/mcb.05020-11
19. Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L, et al. The role of 1α,25-dihydroxyvitamin <scp>D</scp>3 and cytokines in the promotion of distinct <scp>F</scp>ox-p3+and <scp>IL</scp>-10+<scp>CD</scp>4+<scp>T</scp> cells. European Journal of Immunology [Internet]. 2012 Aug 20;42(10):2697–708. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/eji.201242370

31;10(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-69762-w

30. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Experimental & Molecular Medicine [Internet]. 2018 Apr;50(4):1–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9
31. Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Løvdahl, H., & Malt, U. F. (2008). Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. Bipolar disorders, 10(8), 888-899.
32. 32 Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. European Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2020 Jan 20;74(11):1498–513. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y

.33 33 . Gopal K, Thevarajah M, Ng CM, Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases [Internet]. 2019 Feb 6;22(5):834–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.13484

34. 34.Nakayama M, Furuya T, Inoue E, Tanaka E, Ikari K, Yamanaka H, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for new fractures in Japanese postmenopausal women with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort study. Archives of Osteoporosis [Internet]. 2021
25. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. Pediatrics [Internet]. 2012 Sep 1;130(3):e561–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3029
26. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D3supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. BMJ Open [Internet]. 2012;2(6):e001663. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001663
27. Buleu FN, Luca CT, Tudor A, Badalica-Petrescu M, Caraba A, Pah A, et al. Correlations between Vascular Stiffness Indicators, OPG, and 25-OH Vitamin D3 Status in Heart Failure Patients. Medicina [Internet]. 2019 Jun 25;55(6):309. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060309
28. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. BioMed Research International [Internet]. 2015;2015:1–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2015/109275
29. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports [Internet]. 2020 Jul

Measurement in Rheumatoid Arthritis: Disease Activity. Rheumatoid Arthritis [Internet]. 2009;225–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/b978-032305475-1.50032-x

41. 41.Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. Joint Bone Spine [Internet]. 2012 Mar;79(2):149–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.04.008
42. 42.Dedeoğlu M. The Relationship Between Hand Grip and Pinch Strengths and Disease Activity, Articular Damage, Pain, and Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. Turkish Journal of Rheumatology [Internet]. 2013 Jun 20;28(2):69–77. Available from: http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2013.2742
43. 43.Saigal R, Goyal L, Maharia H, Sharma M, Agrawal A. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in rheumatoid arthritis: Comparison with conventional radiography and correlation with disease activity parameters. Indian Journal of Rheumatology [Internet]. 2017;12(1):6. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/0973-3698.199123
44. 44.Schönenberger KA, Schüpfer AC, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Aug 3;16(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00982-x
35. 35.Coras R, Murillo-Saich J, Guma M. Circulating Pro- and Anti-Inflammatory Metabolites and Its Potential Role in Rheumatoid Arthritis Pathogenesis. Cells [Internet]. 2020 Mar 30;9(4):827. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cells9040827
36. 36.Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis: NF- B and its relevance to arthritis and inflammation. Rheumatology [Internet]. 2008 Jan 29;47(5):584–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem298
37. 37.Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. Pharmacological Research [Internet]. 2022 Dec;186:106484. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106484
38. 38.Grassi W, Filippucci E. Diagnosis of RA—we have a dream. Nature Reviews Rheumatology [Internet]. 2013 Mar 12;9(4):202–4. Available from: http://dx-.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.39
39. 39.Gilek-Seibert K, Prescott K, Kazi S. Outcome Assessments in Rheumatoid Arthritis. Current Rheumatology Reports [Internet]. 2013 Sep 27;15(11). Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s11926-013-0370-y
40. 40.Aletaha D, Smolen JS. Outcome

13;12(4):201–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.140

50. 50.Finch SL, Rosenberg AM, Vatanparast H. Vitamin D and juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology [Internet]. 2018 May 16;16(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12969-018-0250-0

.15 51 . Dedeoğlu M. The Relationship Between Hand Grip and Pinch Strengths and Disease Activity, Articular Damage, Pain, and Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. Turkish Journal of Rheumatology [Internet]. 2013 Jun 20;28(2):69–77. Available from: http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2013.2742

52. Liu Y, Wen H. Impact of vitamin D deficiency on clinical parameters in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. Zeitschrift für Rheumatologie [Internet]. 2018 Feb 19;77(9):833–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00393-018-0426-5

53. Mouterde G, Gamon E, Rincheval N, Lukas C, Seror R, Berenbaum F, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and Disease Activity, Disability, and Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis: The ESPOIR Cohort. The Journal of Rheumatology [Internet]. 2019 Dec 15;47(11):1624–8. Available from: http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.190795

54. Caraba A, Crişan V, Romoşan I, Mozoş I, Murariu M. Vitamin D Status, Disease Activity, and Endothelial Dysfunction in Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2021 Nov 24;13(12):4221. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/nu13124221

45. 45.Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in Pain Management. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2017 Oct 18;18(10):2170. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102170

46. 46.Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN. Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. Hormones [Internet]. 2016 Oct;15(4):471–88. Available from: http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1705

47. 47.Schreuder F, Bernsen RMD, van der Wouden JC. Vitamin D Supplementation for Nonspecific Musculoskeletal Pain in Non-Western Immigrants: A Randomized Controlled Trial. The Annals of Family Medicine [Internet]. 2012 Nov 1;10(6):547–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1370/afm.1402

48. 48.Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. Jiang Y, editor. PLOS ONE [Internet]. 2016 Jan 11;11(1):e0146351. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146351

49. 49.Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis—towards clinical application. Nature Reviews Rheumatology [Internet]. 2015 Oct

ways regulate synovial inflammation in rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Immunology [Internet]. 2018 Nov 11;197(2):170–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/cei.13228

60. 60.Lee YC, Chibnik LB, Lu B, Wasan AD, Edwards RR, Fossel AH, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2009 Oct 29;11(5). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/ar2842
61. 61.Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, Bathon J, Haythornthwaite JA, Smith MT, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2009 May 4;11(3). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/ar2684
62. 62.Güngör Demir U, Demir AN, Toraman NF. Neuropathic pain in knee osteoarthritis. Advances in Rheumatology [Internet]. 2021 Nov 7;61(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s42358-021-00225-0
63. 63.Yammine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. Clinical Nutrition [Internet]. 2020 Oct;39(10):2970–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.022.

tis Patients. Disease Markers [Internet]. 2017;2017:1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2017/5241012

55. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2010 Nov 29;12(6). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/ar3195
56. 56 Racovan, M.; Walitt, B.; Collins, C.E.; Pettinger, M.; Parks, C.G.; Shikany, J.M.; Wactawski-Wende, J.; Manson, J.E.; Moreland, L.; Wright, N.; et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: The Women's
57. 57.Sharma A, Bhilave N, Sharma K, Varma I. Metabolic syndrome in Indian patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2012 Feb 29;14(S1). Available from: http://dx.doi.org/10.1186/ar3667
58. 58.Kristyanto H, Blomberg NJ, Slot LM, van der Voort EIH, Kerkman PF, Bakker A, et al. Persistently activated, proliferative memory autoreactive B cells promote inflammation in rheumatoid arthritis. Science Translational Medicine [Internet]. 2020 Nov 18;12(570). Available from: http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz5327
59. 59.Fearon U, Hanlon MM, Wade SM, Fletcher JM. Altered metabolic path-