



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Breve comunicação

Níveis de vitamina D na espondilite anquilosante: a deficiência corresponde à atividade da doença?

Gabriel G. Pokhai*, Sabiha Bandagi, Adriana Abrudescu

Departamento de Medicina, Divisão de Reumatologia, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Queens Hospital Center, Nova York, NY, EUA

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 23 de dezembro de 2013

Aceito em 19 de março de 2014

Palavras-chave:

Espondilite anquilosante

Vitamina D

Autoimune

Inflamação

BASDAI

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é um transtorno inflamatório que se apresenta com artrite da coluna vertebral, inclusive das articulações sacroilíacas. A vitamina D é um hormônio secosteroide com papel consagrado na homeostase do cálcio e do fosfato e na regulação da formação e reabsorção óssea. Atualmente, sabe-se que a vitamina D desempenha um papel imunossupressivo no organismo, e ultimamente tem havido interesse no papel dessa vitamina em doenças autoimunes. A inflamação pode ser responsável por parte da perda da densidade mineral óssea observada em pacientes com EA. Revisamos a literatura em busca de estudos que avaliassem os níveis de vitamina D em pacientes com EA, em comparação com controles saudáveis. Quatro dos sete estudos chegaram a uma significativa correlação negativa entre os níveis de vitamina D e o instrumento *Bath Ankylosing Spondylitis Index* (BASDAI), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). Em uma revisão de oito estudos de caso-controle, o nível médio de 25-hidroxivitamina D₃ foi 22,8 ± 14,1 ng/mL em 555 pacientes com EA *versus* 26,6 ± 12,5 ng/mL em 557 controles saudáveis. Quando comparados com um teste t para duas amostras, os níveis de vitamina D estavam significativamente mais altos em controles saudáveis ($p < 0,01$). Concluímos que pacientes com EA parecem ter níveis de vitamina D mais baixos *versus* controles saudáveis, mas a causa desse achado ainda não foi esclarecida. Os estudos já publicados não demonstram uma ligação consistente entre níveis de vitamina D e atividade da doença em pacientes com EA. Há necessidade de mais estudos que determinem se existe um elo causal entre deficiência de vitamina D e EA.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: gabriel.pokhai@mountsinai.org (G.G. Pokhai).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.027>

Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: Does deficiency correspond to disease activity?

ABSTRACT

Keywords:

Ankylosing Spondylitis
Vitamin D
Autoimmune
Inflammation
BASDAI

Ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disorder that presents with arthritis of the axial skeleton, including sacroiliac joints. Vitamin D is a secosteroid hormone with a long-established role in calcium and phosphate homeostasis, and in the regulation of bone formation and resorption. It is now known that vitamin D plays an immunosuppressive role in the body, and there is interest of late in the role of vitamin D in autoimmune diseases. Inflammation may be responsible for some of the loss of bone mineral density seen in AS. We reviewed the literature for studies assessing vitamin D level as a marker of AS disease activity and those examining vitamin D levels in AS in comparison to healthy controls. Four of 7 studies found a significant negative correlation between vitamin D levels and Bath Ankylosing Spondylitis Index (BASDAI), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). In a review of 8 case-control studies, the mean level of 25-hydroxyvitamin D₃ was 22.8 ± 14.1 ng/mL in 555 AS patients versus 26.6 ± 12.5 ng/mL in 557 healthy controls. When compared with a 2-sample t test, vitamin D levels were significantly higher in healthy controls ($p < 0.01$). We conclude that patients with AS appear to have lower vitamin D levels versus healthy controls; however, the cause is unclear. Existing studies do not demonstrate a consistent link between vitamin D levels and disease activity in AS. Further studies are in need to determine if a causative link exists between vitamin D deficiency and AS.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

Espondilite anquilosante (EA) é um transtorno inflamatório de causa desconhecida, caracterizado por artrite da coluna vertebral e das articulações sacroilíacas, oligoartrite de articulações periféricas e inflamação de locais de inserção de tendões, ligamentos e cápsulas articulares. Em geral, a doença surge na segunda ou terceira décadas de vida, com uma prevalência entre homens e mulheres de 3:1.¹ Em geral, ocorre aumento gradual de rigidez nas costas e uma dor que se irradia até as nádegas; os sintomas evoluem em uma direção ascendente. A artrite periférica dos quadris, ombros e joelhos pode ser temporária ou permanente. Na doença avançada, pode ocorrer fusão de toda a coluna vertebral. EA está correlacionada com positividade para o antígeno HLA-B27 e os testes para fator reumatoide sérico e anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) têm resultado negativo. Em pacientes com EA, a atividade da doença pode ser medida com a ajuda de marcadores séricos inflamatórios inespecíficos, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), ou por meio de um questionário padronizado, como o Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

A vitamina D é um hormônio secosteroide com um papel já consagrado na homeostase do cálcio e do fósforo e na regulação da formação e reabsorção óssea. No entanto, atualmente já se sabe que a vitamina D tem uma interferência muito mais ampla. Estudos demonstraram que a vitamina D funciona como imunomodulador endógeno. A vitamina D altera a expressão gênica que afeta funções celulares como a apoptose, diferenciação e proliferação.² Assim, vem crescendo o interesse no estudo dos níveis de vitamina D em pacientes com condições autoimunes.

A osteoporose é uma característica bem conhecida da EA, e estudos sugeriram que a baixa densidade mineral óssea e um turnover ósseo mais acelerado podem estar relacionados à inflamação.⁴ Assim, torna-se evidente que os níveis de vitamina D podem ter alguma relação com a atividade da doença em pacientes com EA. Ao longo dos últimos 20 anos, foram publicadas algumas investigações clínicas que se debruçaram em estudar qual o possível papel desempenhado pela vitamina D, ou por sua deficiência, na EA. O objetivo desse estudo de revisão é resumir essas pesquisas e responder a duas perguntas. Primeiro, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ correspondem à atividade da doença em pacientes com EA? Segundo, há alguma diferença entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ em pacientes com EA, quando comparados com controles saudáveis?

Métodos

Realizamos uma busca na literatura usando os bancos de dados PubMed e Embase para artigos revisados em idioma inglês que examinassem níveis séricos de vitamina D em pacientes com EA, em comparação com controles saudáveis, ou a correlação entre níveis de vitamina D em pacientes com EA e a atividade da doença. Utilizamos as palavras-chave vitamin D (vitamina D) e ankylosing spondylitis (espondilite anquilosante). Revisamos todas as referências citadas por esses artigos com o objetivo de localizar mais estudos não referenciados nos bancos de dados mencionados. Foram excluídos relatos de casos isolados, artigos de revisão e estudos incluindo pacientes com outras condições autoimunes (exceto EA) em suas análises.

No total, identificamos 11 estudos satisfazendo esses critérios:⁴⁻¹² oito estudos de caso-controle e três estudos transversais de casos.

Níveis de Vitamina D e Atividade da Doença

Para a avaliação da relação entre níveis de vitamina D e medidas da atividade da doença, foram revisados tanto estudos transversais como de caso-controle. Dos 11 estudos recuperados, foram localizados sete que examinavam a correlação entre níveis de vitamina D e indicadores da atividade da doença em pacientes com EA. Nesses sete estudos, seis eram estudos de caso-controle apropriados e o sétimo era um estudo transversal de casos. Coletivamente, esse grupo representou 573 pacientes, 82% dos quais eram homens, com idade média de 38,9 anos.

Os indicadores de atividade da doença mais comumente utilizados foram o instrumento *Bath Ankylosing Spondylitis Index* (BASDAI), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). Todos os estudos usaram o coeficiente de correlação de Spearman para o estudo da relação entre variáveis. Para as finalidades dessa análise, consideramos $p < 0,05$ como sendo estatisticamente significativo. Todos os estudos compararam atividade da doença com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃, exceto nos dois estudos de Lange,^{4,5} que mediram os níveis séricos de 1,25-diidroxivitamina D₃. Os resultados estão resumidos na tabela 1.

Quatro dos sete estudos (abrangendo 52% de todos os pacientes) chegaram a uma significativa correlação negativa entre BASDAI e níveis de vitamina D, enquanto os outros três estudos não observaram associação significativa. Em quatro de sete estudos (envolvendo 48% de todos os pacientes), foram observadas correlações negativas significativas com níveis de vitamina D tanto para VHS como para PCR.

Níveis de Vitamina D na Espondilite Anquilosante

Foram identificados oito estudos de caso-controle comparando níveis de vitamina D em um total de 555 pacientes com EA e em 557 controles saudáveis. A idade média desses pacientes era 39,4 anos, e 78% eram homens. Os resultados estão resumidos na tabela 2. Yazmalar et al. estudaram os níveis de vitamina D ao longo do verão e do inverno no mesmo grupo de pacientes.¹¹ Tendo em vista que os níveis de vitamina D não variaram significativamente entre as estações, foi obtida uma média.

Cinco de oito estudos constataram que pacientes com EA exibiam níveis de vitamina D significativamente mais baixos,

em comparação com controles, enquanto três estudos não observaram diferença significativa. Considerados todos os estudos, o nível médio de 25-hidroxivitamina D₃ foi 22,8 ± 14,1 ng/mL para os pacientes com EA e 26,6 ± 12,5 ng/mL para os controles saudáveis. Quando comparados com um teste t para duas amostras, os níveis de vitamina D estavam significativamente mais elevados nos controles saudáveis (3,8 ± 0,8 ng/mL, $p < 0,01$). Apenas seis dos oito estudos compararam VHS e PCR entre indivíduos saudáveis e pacientes com EA, mas foi constatado que os níveis séricos desses dois marcadores estavam significativamente mais elevados em pacientes com EA nos seis estudos.

Discussão

Muitas células imunes expressam o gene para o receptor da vitamina D.¹³ A vitamina D regula tanto a imunidade inata como a adaptativa, suprimindo a imunidade adaptativa (funções dos linfócitos B e T) e potenciando a resposta inata (monócitos, macrófagos e células apresentadoras de antígeno).¹⁴ Na presente revisão, nosso primeiro objetivo foi examinar os estudos existentes, para que fosse determinado se os níveis de vitamina D em pacientes com EA correspondiam à atividade da doença.

A atividade de muitas doenças reumatológicas, inclusive EA, pode ser medida por meio da PCR e do VHS, que são marcadores inespecíficos, mas que proporcionam alguma indicação objetiva de inflamação. Estão em fase de investigação vários biomarcadores novos, na esperança de oferecer maior especificidade; por exemplo, metaloproteinases da matriz (MMP-3), epitopos do colágeno tipo II e interleucina-6 (IL-6).¹⁵ O *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) foi desenvolvido em 1994, sendo um método padronizado para avaliação da atividade da doença, no que se relaciona aos sintomas e à qualidade de vida dos pacientes. Embora tenham sido desenvolvidos alguns modelos novos, BASDAI permanece sendo o instrumento mais amplamente utilizado na avaliação da atividade da doença em pacientes com EA.¹⁶

Na presente análise, os estudos exibiam dados conflitantes no que tange à correlação dos níveis de vitamina D com VHS, PCR e escores BASDAI. Também é digno de nota que, em sua maioria, as correlações estatisticamente significativas

Tabela 1 – Correlação entre níveis de vitamina D e atividade da doença em pacientes com espondilite anquilosante

| Primeiro Autor | Pacientes | Idade (anos) | Homens % | R ² Vit D vs. BASDAI | r ² Vit D vs. VHS | r ² Vit D vs. PCR |
|------------------------------------|-----------|-------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Lange, 2005 ⁴ | 58 | 38,4 ^a | 65,5 | -0,567 | -0,57 | -0,702 |
| Lange, 2001 ⁵ | 70 | 38,4 ^a | 68,6 | -0,547 | -0,547 | -0,711 |
| Mermerci Baskan, 2010 ⁶ | 100 | 39,9 ± 10,9 | 75,0 | NS | NS | NS |
| Arends, 2011 ⁷ | 128 | 41 ± 11,0 | 93,0 | NS | NS | NS |
| Durmus, 2012 ⁸ | 99 | 36,8 ± 10,8 | 84,8 | -0,304 | -0,366 | -0,344 |
| Erten, 2013 ⁹ | 48 | 35,5 ± 10,0 | 79,2 | NS | -0,428 | -0,592 |
| Hmamouchi, 2013 ¹⁰ | 70 | 40,0 ± 12,0 | 100 | -0,32 | NS | NS |
| | 573 | 38,9 ^b | 82,4% ^b | | | |

EA, Espondilite Anquilosante; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Index*; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; Vit D, 25-hidroxivitamina D₃; NS, correlação não significativa.

^a desvio-padrão não informado

^b média ponderada

Tabela 2 – Níveis de Vitamina D, VHS e PCR em pacientes com espondilite anquilosante versus controles saudáveis

| Autor | Pacientes | Homens (%) | Vit D | VHS | PCR |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------|--|--|---------------------------|
| Lange, 2005 ⁴ | 58 EA vs. 58 C | 65,5 65,5 | 19,1 ± 9,8' 29 ± 7 | 20,3 ± 11,9' 7 ± 4 | 13,2 ± 8,0' - |
| Lange, 2001 ⁵ | 70 EA vs. 45 C | 68,6 - | 22,0 ± 1 24 ± 11 | 23 ± 17' 7 ± 4 | 16 ± 13' - |
| Mermerci, 2010 ⁶ | 100 EA vs., 58 C | 75,0 79,3 | 21,7 ± 12,2' 32,7 ± 8,8 | 26,3 ± 20,5' 7,5 ± 6,1 | 21,4 ± 19,9' 3,6 ± 1,7 |
| Durmus, 2012 ⁸ | 99 EA vs. 42 C | 84,8 78,6 | 26,8 ± 11,7' 31,1 ± 15,5 | 39,1 ± 28,5' 7,5 ± 6,3 | 21,3 ± 25,5' 4,1 ± 2,0 |
| Erten, 2013 ⁹ | 48 EA vs. 92 C | 79,2 69,6 | 19,9 ± 9,5' ^a 28,4 ± 15,2 ^a | 32,6 ± 23,9 - | 22,8 ± 18 - |
| Hmamouchi, 2013 ¹⁰ | 70 EA vs. 140 C | 100 100 | 17,5 ± 9,7' 21,9 ± 7,7 | 16,7 ± 2,5' ^a 7,3 ± 6,4 ^a | 24,1 ± 19,6' 1,6 ± 1,2 |
| Yazmalar, 2013 ¹¹ | 72 EA vs. 70 C | 76,4 62,9 | 30,2 ± 26,7 ^b 30,3 ± 18,9 ^b | 16,1 ± 14,1' 7,8 ± 7,1 | 14,1 ± 16,8' 3,3 ± 0,8 |
| Franck, 1993 ¹² | 38 EA vs. 52 C | 65,8 55,8 | 21,6 ± 13,5 20,1 ± 3,2 | - - | - - |
| | 555 EA vs. 557 C | 78,0% ^c - | 22,8 ± 14,1 ^c 26,6 ± 12,5 ^c | | |

EA, Espondilite anquilosante; C, Controle; PCR, Proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação;
 Vit D, 25-hidroxitamina D₃
 'diferença significativa informada pelos autores
^adados não publicados
^bmédia calculada com dados no inverno e no verão
^cmédia ponderada

eram fracas ($r^2 < 0,6$). Os estudos existentes não nos permitem concluir se existe ou não alguma correlação significativa entre níveis séricos de vitamina D e inflamação sistêmica ou atividade da doença em pacientes com EA. Isso repercutiu achados em estudos similares que se debruçaram na atividade de outras doenças reumatológicas.³ Os resultados na literatura são variáveis; alguns dos estudos chegaram a uma associação entre níveis de vitamina D e atividade da doença em pacientes com LES e AR; já outros estudos não foram capazes de reproduzir esses resultados.

Em seguida, buscamos resposta para a segunda pergunta: os níveis de vitamina D eram diferentes em pacientes com EA? A insuficiência de vitamina D foi descrita como uma pandemia, com até um bilhão de pessoas em todo o mundo padecendo de insuficiência ou deficiência de vitamina D.¹⁷ Não existe consenso universal sobre qual seja o nível sérico ideal de 25-hidroxitamina D₃. Em uma norma de prática clínica publicada em 2011, a *Endocrine Society* declarou que um nível sérico ideal seria de, no mínimo, 30 ng/mL (75 nmol/L).¹⁸ Níveis séricos entre 21-29 ng/mL são definidos como insuficiência de vitamina D e níveis de 20 ng/mL ou menos são considerados como deficiência de vitamina D.

Depois de reunidos os dados para os oito estudos revisados, descobrimos que os pacientes com EA tinham níveis de vitamina D significativamente mais baixos, em comparação com controles saudáveis. Os níveis médios de vitamina D para os pacientes com EA em todos os oito estudos eram insuficientes ou deficientes. Também é interessante observar que em cinco dos oito estudos, os níveis médios de vitamina D também estavam insuficientes nos controles saudáveis.

No geral, nossos achados correspondem a outros estudos transversais demonstrando a presença de níveis séricos deficientes de vitamina D (< 20 ng/mL) em um percentual signifi-

cativo de pacientes com doenças autoimunes, como diabetes melito tipo 1,¹⁹ lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR).²⁰ Como foi observado por Welsh et al. em uma revisão de níveis de vitamina D e AR,²¹ os estudos transversais incluídos nessa análise têm limitações, por não terem sido capazes de excluir a causalidade reversa. Portanto, não é possível – com base nos estudos existentes – afirmar se a deficiência de vitamina D é causa ou consequência da EA.

Acredita-se que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) desempenhe algum papel na inflamação crônica, e é sabido que essa substância inibe a ligação do receptor de vitamina D ao elemento de resposta à vitamina D (VDRE) do gene da osteocalcina. TNF- α pode sub-regular a atividade da 24-hidroxilase no rim, possivelmente reduzindo os níveis de vitamina D.⁸ Na literatura, alguns autores sugeriram que a vitamina D – como de resto ocorre com outras vitaminas na circulação – pode estar sujeita a uma resposta de fase aguda inversa.²² Em outras palavras, a inflamação sistêmica pode baixar os níveis de vitamina D.

Por outro lado, foi informado que a vitamina D inibe a expressão de TNF- α ;²³ segue-se que o estado de deficiência de vitamina D pode acelerar a inflamação. Lange et al. observaram uma correlação negativa entre níveis de vitamina D e TNF- α em pacientes com EA.⁴ Foram publicados estudos prospectivos sugerindo que a deficiência de vitamina D está associada a maior risco de ocorrência de AR.²⁴ Fazem-se necessários estudos prospectivos bem planejados que determinem se a situação da vitamina D tem alguma relação com a ocorrência de EA.

Há várias explicações possíveis para a heterogeneidade dos resultados. Os estudos considerados na presente análise tinham dimensões e potenciais estatísticos diferentes, e variavam em seu controle dos fatores complicadores. Todos

os estudos excluíram pacientes com doenças crônicas e sistêmicas, mas nem todos os estudos controlaram o uso de glicocorticoides, agentes biológicos, bifosfonatos e a própria suplementação com vitamina D. Os estudos selecionados apresentavam diferentes percentuais de pacientes homens e mulheres. A sazonalidade não foi controlada em todos os estudos. Yazmalar et al. verificaram que, embora os níveis circulantes de 25(OH) vitamina D não variassem significativamente ao longo das estações, os escores BASDAI eram mais elevados nos meses de inverno.¹¹ Também é sabido que os níveis circulantes de vitamina D são afetados pelo índice de massa corporal, pigmentação da pele, latitude, roupas e uso de filtro solar,²⁵ e não ficou bem claro se todos esses estudos controlaram esses fatores complicadores.

Conclusão

Em conclusão, pacientes com EA – como ocorre em outras doenças autoimunes – parecem ter níveis mais baixos de vitamina D, em comparação com controles saudáveis; entretanto, a causa para tal fenômeno é obscura. Nos estudos publicados até agora, não ficou definida uma ligação consistente entre níveis de vitamina D e atividade da doença em pacientes com EA, e a essa altura não contamos ainda com evidências que justifiquem o uso dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ como marcador de atividade da doença. Ainda está por ser descoberto se a deficiência de vitamina D é fator predisponente para a ocorrência de EA, e se a manutenção de níveis satisfatórios de vitamina D pode melhorar os desfechos em pacientes com EA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Qubti MA, Flynn JA. Chapter 17. Ankylosing spondylitis & the arthritis of inflammatory bowel disease. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH, eds. *Current diagnosis & treatment: rheumatology*. 3rd ed. Nova York: McGraw-Hill, 2013.
2. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19:383-8.
3. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25:184-91.
4. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D₃ deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1999-2004.
5. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2001 Dec;12:1031-5.
6. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30:375-81.
7. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CG et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int*. 2011;22:1431-9.
8. Durmus B, Altay Z, Baysal O, Ersoy Y. Does vitamin D affect disease severity in patients with ankylosing spondylitis? *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jul;125:2511-5.
9. Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern Med*. 2013;52:339-44.
10. Hmamouchi I, Allali F, El Handaoui B, Amine H, Rostom S, Abouqal R. The relation between disease activity, vitamin D levels and bone mineral density in men patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rep*. 2013;5:7-11.
11. 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 Mar;13:47-55.
12. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:343-6.
13. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol*. 2000;120:139-46.
14. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11:84-7.
15. Chen CH, Yu DT, Chou CT. Biomarkers in spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:122-32.
16. Hakkou J, Rostom S, Aissaoui N, Berrada Ghezioul K, Bahiri R, Abouqal R et al. Comparison of the BASDAI and the miniBASDAI in assessing disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012 Mar;31:441-5.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357:266-81.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96:1911-30.
19. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247-57.
20. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serio B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematousus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:446-7.
21. Welsh P, Peters MJ, Sattar N. Is vitamin D in rheumatoid arthritis a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1763-9.
22. Reid D, Knox S, Talwar D, O'Reilly DJ, Blackwell S, Kinsella J et al. Acute changes in the systemic inflammatory response is associated with transient decreases in circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations following elective knee arthroplasty. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:95-6.
23. Shany S, Levy Y, Lahav-Cohen M. The effects of 1alpha,24(S)-dihydroxyvitamin D(2) analog on cancer cell proliferation and cytokine expression. *Steroids*. 2001 Mar-May;66:319-25.
24. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1733-9.
25. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011 Mar;91:115-24.