

نقش ریز مغذی‌ها در فعالیت بیماری آرتريت روماتوئيد

دکتر سپیده حجازی^۱، دکتر کامیلا هاشم‌زاده^۲، دکتر مریم صاحباری^۱

مقاله مروری

چکیده

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

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

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

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

واژگان کلیدی: آرتريت روماتوئيد، DAS28، سلیوم، روی، مس، نسبت روی به مس، آلومین، سرولوپلاسمین، عناصر کمیاب

ارجاع: حجازی سپیده، هاشم‌زاده کامیلا، صاحباری مریم. نقش ریز مغذی‌ها در فعالیت بیماری آرتريت روماتوئيد. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۹): ۴۰۸-۴۱۵

مقدمه

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

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

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

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

یافته‌ها

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

مس

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

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

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

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

روش‌ها

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

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

نسبت روی به مس

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

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

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

روی

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

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید باشد.

سرولوپلاسمین

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

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

سلنیوم

سلنیوم جزء اساسی و ضروری آنزیم گلوتاتیون

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

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

جدول ۱. خلاصه‌ای از مقالات استخراج شده توسط موتورهای جستجو

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

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

نتیجه‌گیری

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

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

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

References

- Pazirandeh S, Burns D, Griffin I. Overview of dietary trace minerals. UpToDate [Online]. 2012. [cited 2012 Feb 8]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-dietary-trace-minerals>.
- Johnson MA, Kays SE. Copper: its role in human nutrition. Nutrition Today. 1990; 25(1): 6.
- Mussalo-Rauhamaa H, Kontinen YT, Lehto J, Honkanen V. Predictive clinical and laboratory parameters for serum zinc and copper in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988; 47(10): 816-9.
- National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- Combs GF, Jr., Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. Pharmacol Ther 1998; 79(3): 179-92.
- Waterworth C. Arthritis and Selenium [Online]. [cited 2012]; Available from: URL: <http://www.livestrong.com/article/433568-arthritis-selenium>
- Brown DH, Buchanan WW, el-Ghobarey AF, Smith WE, Teape J. Serum copper and its relationship to clinical symptoms in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1979; 38(2): 174-6.
- O'Dell JR, Lemley-Gillespie S, Palmer WR, Weaver AL, Moore GF, Klassen LW. Serum selenium concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991; 50(6): 376-8.
- Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. Am J Epidemiol 2003; 157(4): 345-54.
- Mierzecki A, Strecker D, Radoska K. A pilot study on zinc levels in patients with rheumatoid arthritis. Biol Trace Elem Res 2011; 143(2): 854-62.
- Ala S, Shokrzadeh M, Pur Shoja AM, Saeedi Saravi SS. Zinc and copper plasma concentrations in rheumatoid arthritis patients from a selected population in Iran. Pak J Biol Sci 2009; 12(14): 1041-4.
- Balogh Z, el-Ghobarey AF, Fell GS, Brown DH, Dunlop J, Dick WC. Plasma zinc and its relationship to clinical symptoms and drug treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1980; 39(4): 329-32.
- Youssef AA, Wood B, Baron DN. Serum copper: a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. J Clin Pathol 1983; 36(1): 14-7.
- Taneja SK, Mandal R. Assessment of mineral status (Zn, Cu, Mg and Mn) in rheumatoid arthritis patients in Chandigarh, India. Rheumatology Reports. 2009;1(1): 16-20.
- Mazzetti I, Grigolo B, Borzi RM, Meliconi R, Facchini A. Serum copper/zinc superoxide dismutase levels in patients with rheumatoid arthritis. Int J Clin Lab Res 1996; 26(4): 245-9.
- Conforti A, Franco L, Menegale G, Milanino R, Piemonte G, Velo GP. Serum copper and ceruloplasmin levels in rheumatoid arthritis and degenerative joint disease and their

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

Role of the Trace Elements in Rheumatoid Arthritis

Sepideh Hejazi MD¹, Kamila Hashemzadeh MD², Maryam Sahebari MD¹

Review Article

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with unknown origin. Several etiologic factors have been attributed to the pathogenesis of RA, which is substantially derived by inflammatory factor. Trace elements (TE) including selenium, zinc and copper are components of several fundamental enzymes in the oxidative pathways which play crucial role in the prevention of cellular oxidative stress induced by superoxides and free radicals.

Methods: The current study aimed to assess the relationship between serum values of the trace elements and RA disease activity. On this purpose, searching of available electronic databanks by relative keywords and without any time limitation performed.

Findings: The serum levels of selenium, zinc, and zinc/copper ratio in patients with RA were lower than those values in age- and sex-matched healthy control individuals; but zinc had a positive correlation with serum levels of albumin and negative relation with disease duration. Furthermore, copper was positively correlated to disease activity and there was no association between serum level of copper and age or gender. There was a relationship between lower values of selenium and number of affected joints in RA.

Conclusion: It can be concluded that there is a relationship between serum values of trace elements and RA development and disease activity.

Keywords: Rheumatoid arthritis, DAS28, Selenium, Zinc, Copper, Zinc to copper ratio, Albumin, Ceruloplasmin, Trace elements

Citation: Hejazi S, Hashemzadeh K, Sahebari M. **Role of the Trace Elements in Rheumatoid Arthritis.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(279): 408-15

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2- Rheumatologist, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Maryam Sahebari MD, Email: sahebarim@mums.ac.ir