

## بررسی ارتباط سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> با نوع تظاهر بالینی اولین حمله‌ی

### دمیلینیتو عصبی

زهرا نصر<sup>۱</sup>، مسعود اعتمادی‌فر<sup>۲</sup>، مجتبی اکبری<sup>۳</sup>

#### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** Multiple sclerosis (MS)، یک بیماری شایع سیستم عصبی مرکزی است. نقش کمبود ویتامین D<sub>3</sub> در ابتلا و پیشرفت این بیماری به خوبی شناخته شده است. این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> در بیماران با اولین حمله‌ی دمیلینیتو عصبی در سه گروه با تظاهرات بالینی درگیری عصب بینایی، نخاع و ساقه‌ی مغز انجام شد.

**روش‌ها:** ۱۰۴ بیمار (۳۵ بیمار با تظاهر بالینی درگیری عصب بینایی، ۳۵ بیمار با تظاهر بالینی درگیری نخاع و ۳۴ بیمار با تظاهر بالینی درگیری ساقه‌ی مغز) وارد مطالعه شدند. سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> در این سه گروه اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> در بیماران با تظاهرات بالینی درگیری نخاع، عصب بینایی و ساقه‌ی مغز به ترتیب  $11/3 \pm 6/82$ ،  $10/27 \pm 14/00$  و  $13/15 \pm 18/65$  نانوگرم/میلی‌لیتر بود. سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> به طور معنی‌داری در بیماران با تظاهرات بالینی نخاعی کمتر از بیماران با تظاهرات بالینی ساقه‌ی مغز و درگیری عصب بینایی بود ( $P = 0/010$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعات قبلی، کمبود ویتامین D<sub>3</sub> با افزایش تعداد حملات و پلاک‌های بیماری در MRI (Magnetic resonance imaging) همراه است. به علاوه، سطح سرمی پایین ویتامین D<sub>3</sub> با خطر بالاتر ابتلا به بیماری در آینده همراه است. در مطالعه‌ی حاضر، سطوح مختلف ویتامین D<sub>3</sub> در بیماران، با درگیری مکان‌های مختلف از سیستم عصبی مرکزی همراه بود. نتایج این مطالعه، در تأیید نقش مهم ویتامین D<sub>3</sub> در مراحل ابتدایی ابتلا به بیماری می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** Multiple sclerosis، سندرم ایزوله‌ی کلینیکی دمیلینیتو سیستم عصبی مرکزی، ویتامین D<sub>3</sub>

**ارجاع:** نصر زهرا، اعتمادی‌فر مسعود، اکبری مجتبی. بررسی ارتباط سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> با نوع تظاهر بالینی اولین حمله‌ی

دمیلینیتو عصبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۵): ۲۷-۲۲

#### مقدمه

مطالعات قبلی پیرامون نقش ویتامین D<sub>3</sub> در بیماری MS، اغلب به بررسی این عامل در بیماران با دوره‌ی بیماری طولانی و ناتوانی‌های شدید پرداخته‌اند (۶). نتایج این مطالعات بیان می‌دارد که بیماران با سطوح پایین‌تر ویتامین D<sub>3</sub> شانس بیشتری برای پیشرفت بیماری، بروز حمله و ظهور پلاک‌های جدید در Magnetic resonance imaging (MRI) دارند. به علاوه، درمان کمبود ویتامین D<sub>3</sub> در مبتلایان به MS با کاهش سرعت پیشرفت بیماری همراه بوده است (۷). در شمار زیادی از مبتلایان به MS، بیماری با اولین حمله‌ی دمیلینیتو عصبی و بدون سابقه‌ی حملات مشابه قبلی

Multiple sclerosis (MS)، یک بیماری نورودژنراتیو (Neurodegenerative) شایع در سیستم عصبی مرکزی است (Central nervous system یا CNS) که اغلب افراد را در سنین جوانی تحت تأثیر قرار می‌دهد و با ناتوانی‌های جسمی همراه است (۱). اگر چه منشأ بیماری MS همچنان ناشناخته است؛ اما به نظر می‌رسد که عوامل ژنتیکی و محیطی هر دو در بروز این بیماری دخیل هستند (۲). پژوهش‌های تجربی، بالینی و اپیدمیولوژیک به طور ویژه نقش ویتامین D<sub>3</sub> را در ابتلا و پیشرفت بیماری نشان داده‌اند (۳-۵).

۱- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و کمیته‌ی تحقیقات MS، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و کمیته‌ی تحقیقات MS، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- اپیدمیولوژیست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

ورده یا مثنانه تعریف شده است. تظاهر بالینی درگیری ساقه‌ی مغز به عنوان دو بینی گاهی همراه با تهوع و استفراغ تعریف شده است (۸). معیارهای ورود به مطالعه، ابتلا به CIS با علائم نورولوژیک مونوفوکال و عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای اثبات شده و عدم مصرف هر گونه دارو تا زمان ورود بیمار به مطالعه است که به نوعی با تولید، متابولیسم و دفع ویتامین D3 در ارتباط می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه، شامل هر گونه تشخیص بهتری از CIS که با علائم بالینی و پیرا بالینی بیمار توجیه شود و عدم تمایل بیمار به ادامه‌ی همکاری در مطالعه، می‌باشند. جهت کاهش تأثیر میزان تابش نور خورشید به عنوان یک عامل مخدوشگر بر سطوح سرمی ویتامین D3 در بیماران، کلیه‌ی بیماران اهل و ساکن اصفهان جهت ورود به مطالعه انتخاب شدند و سطح سرمی ویتامین D3 آنان اندازه‌گیری شد.

اطلاعات دموگرافیک، رژیم غذایی، علائم بالینی بیمار، سابقه‌ی بیماری‌های قبلی و فعلی، سابقه‌ی هر گونه مصرف داروهای قبلی و فعلی با تمرکز ویژه بر شرایطی که با سطح سرمی ویتامین D3 در ارتباط است، در اولین مراجعه‌ی بیمار به پزشک ثبت شد.

از بیماران شرکت کننده، نمونه‌ی خون ناشتا (بیشتر از ۸ ساعت) جمع‌آوری شد. فرایند نمونه‌گیری در تمامی بیماران توسط یک پرستار مجرب، با استفاده از کیت اندازه‌گیری و طی فرایند واحد صورت گرفت. نمونه‌ها در حالی که در معرض نور خورشید نبودند، در کمتر از یک ساعت به آزمایشگاه انتقال داده شدند. سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 با کیت رادیوایمونواسی (Radioimmunoassay یا RIA) (USA, Itd, IDS) طبق دستورالعمل تهیه شده توسط کارخانه‌ی سازنده‌ی کیت، اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 را مورد ارزیابی قرار دادیم؛ چرا که از فرم فعال آن (کلسی تریول) نیمه عمر بیشتری دارد و با اطمینان بیشتری نشان دهنده‌ی سطح سرمی ویتامین D3 در افراد است (۱۲). تمامی نمونه‌ها جهت پیش‌گیری از بروز هر گونه خطا دو نوبت از نظر سطح سرمی ویتامین D3 اندازه‌گیری شدند. هم‌زمان با اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D3، MRI مغز و نخاع در تمام بیماران بر اساس شیوه‌نامه‌ی استاندارد تشخیص بیماری MS جهت کمک به تشخیص CIS توسط نورولوژیست و تطابق علائم بالینی با درگیری سیستم عصبی و تعیین قطعیت درگیری عصب بینایی، نخاع و یا ساقه‌ی مغز انجام شد (۱۳). طرح پژوهشی حاضر، در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تصویب قرار گرفت.

از آن جایی که راهنمای بین‌المللی واحدی برای پایین‌ترین حد طبیعی ویتامین D3 منتشر نشده است و با توجه به این که این میزان،

آغاز می‌شود که به آن سندرم ایزوله‌ی کلینیکی (Clinically isolated syndrome یا CIS) می‌گویند. CIS وضعیت بالینی در بیماری است که هنوز معیارهای لازم جهت تشخیص قطعی بیماری MS (بر اساس معیارهای McDonald criteria) را تکمیل نکرده است (۱). سندرم ایزوله‌ی کلینیکی، می‌تواند با تظاهرات کلینیکی درگیری عصب بینایی، نخاع و یا ساقه‌ی مغز همراه باشد (۸). در شمار زیادی از بیماران مبتلا به CIS، با گذر زمان و تحت تأثیر عوامل مختلف و با پیشرفت بیماری، تشخیص MS قطعی می‌شود (۹). بر اساس مطالعات قبلی، کمبود شدید ویتامین D3 در بیماران CIS بسیار شایع است (۱۰). همچنین، بیماران با کمبود شدیدتر ویتامین D3 شانس بیشتری برای بروز حملات بعدی و بیماری شدیدتر داشته‌اند (۱۱-۱۰).

اگر چه در تعبیر کلی، بیماری MS سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کند، اما این درگیری در مکان‌های مختلفی از سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد که سبب بروز تظاهرات بالینی متفاوت بیماری MS با دامنه‌ی بسیار گسترده از درگیری حرکتی اندام‌ها تا تاری دید و عدم تعادل و بی‌اختیاری ادرار می‌گردد (۱). تا کنون علت مشخصی در رابطه با علت تشکیل پلاک‌های MS در مکان‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی و به دنبال آن، بروز عوامل بالینی مرتبط با قسمت درگیر شده ارایه نشده است. این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی ویتامین D3 به عنوان یکی از علل احتمالی دخیل در این رابطه در بیماران با اولین حمله‌ی دمی‌لینیتو عصبی با تظاهرات بالینی متفاوت (با درگیری عصب بینایی، نخاع و ساقه‌ی مغز) انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در تیر ماه تا شهریور ماه ۱۳۹۵ بر روی ۱۰۴ بیمار با اولین حمله‌ی دمی‌لینیتو عصبی و با تشخیص سندرم ایزوله‌ی کلینیکی در سه گروه با تظاهرات بالینی درگیری عصب بینایی، ساقه‌ی مغز و نخاع مراجعه کننده به درمانگاه اصفهان انجام شد. CIS به عنوان اولین علامت مونوفوکال یا مولتی فوکال عصبی که به علت التهاب یا دمی‌لیناسیون (demyelination) در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود و حداقل ۲۴ ساعت طول می‌کشد و عصب بینایی، ساقه‌ی مغز و یا نخاع را درگیر می‌کند، تعریف شده است. تظاهر بالینی درگیری عصب بینایی به عنوان کاهش بینایی یک طرفه یا تاری دید و گاهی همراه با درد با حرکت دادن چشم درگیر، مختل شدن رفلکس قرنیه و از دست دادن دید رنگی تعریف شده است. تظاهر بالینی درگیری نخاع به عنوان حداقل یکی از علائم بی‌حسی بالارونده، پارستزی، هایپرفلکسی، درگیری حرکتی اندام‌ها و درگیری

جدول ۱. فراوانی بیماران (CIS) Clinically isolated syndrome با کمبود ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 با تظاهرات بالینی مختلف

نوع تظاهر بالینی	سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 (نانوگرم/میلی لیتر)	تعداد (درصد)
درگیری نخاع	طبیعی (< ۳۰)	۱ (۳)
	کمبود ملایم (25(OH)-D3 < ۳۰ < ۲۰)	۱ (۳)
	کمبود متوسط (25(OH)-D3 < ۲۰ < ۱۰)	۱۴ (۴۰)
درگیری عصب بینایی	کمبود شدید (< ۱۰)	۱۹ (۵۴)
	طبیعی (< ۳۰)	۳ (۹)
	کمبود ملایم (25(OH)-D3 < ۳۰ < ۲۰)	۳ (۹)
درگیری ساقه‌ی مغز	کمبود متوسط (25(OH)-D3 < ۲۰ < ۱۰)	۱۸ (۵۱)
	کمبود شدید (< ۱۰)	۱۱ (۳۱)
	طبیعی (< ۳۰)	۴ (۱۲)
	کمبود ملایم (25(OH)-D3 < ۳۰ < ۲۰)	۶ (۱۸)
	کمبود متوسط (25(OH)-D3 < ۲۰ < ۱۰)	۱۸ (۵۲)
	کمبود شدید (< ۱۰)	۶ (۱۸)

25(OH)-D3: 25-Hydroxy vitamin D3

بالینی درگیری ساقه‌ی مغز) وارد مطالعه‌ی حاضر شدند. ۹۶ بیمار زن و ۸ بیمار مرد بودند. سطح سرمی ویتامین D3 در زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۶۰۰$ ). میانگین سنی بیماران  $۷/۴۵ \pm ۲۷/۶۳$  سال بود. میانگین سطح سرمی ویتامین D3 در بیماران  $۱۰/۷۲ \pm ۱۴/۶۳$  نانوگرم/میلی لیتر بود.

سطح سرمی ویتامین D3 با افزایش سن به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ( $P = ۰/۰۲۶$ , Pearson correlation =  $-۰/۰۱۸$ ). ۸ بیمار سطوح طبیعی ویتامین D3 داشتند؛ در حالی که ۱۰ بیمار مبتلا به کمبود ملایم، ۵۰ بیمار مبتلا به کمبود متوسط و ۳۶ بیمار مبتلا به کمبود شدید ویتامین D3 بودند (جدول ۱).

سطح سرمی ویتامین D3 در بیماران با تظاهرات بالینی درگیری نخاع، عصب بینایی و ساقه‌ی مغز به ترتیب  $۶/۸۲ \pm ۱۱/۳۰$ ،  $۱۰/۲۷ \pm ۱۴/۰۰$  و  $۱۳/۱۵ \pm ۱۸/۶۵$  نانوگرم/میلی لیتر بود (جدول ۲). سطح سرمی ویتامین D3 به طور معنی‌داری در بیماران با تظاهرات بالینی نخاعی کمتر از بیماران با تظاهرات بالینی ساقه‌ی مغز و درگیری عصب بینایی بود ( $P = ۰/۰۱۰$ ). این تفاوت در بیماران با تظاهرات بالینی ساقه‌ی مغز در مقایسه با بیماران با درگیری عصب بینایی معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۵۰$ ).

جدول ۲. مقایسه‌ی سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 در بیماران (CIS) Clinically isolated syndrome با تظاهرات بالینی متفاوت

نوع تظاهر بالینی	میانگین سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 (نانوگرم/میلی لیتر)
درگیری نخاع	$۱۱/۳ \pm ۶/۸۲$
درگیری عصب بینایی	$۱۴/۰۰ \pm ۱۰/۲۷$
درگیری ساقه‌ی مغز	$۱۸/۶۵ \pm ۱۳/۱۵$

$P < ۰/۰۵۰$

می‌تواند تحت تأثیر نژادهای مختلف و مناطق جغرافیایی با میزان تابش متغیر خورشید، متفاوت باشد؛ در این مطالعه از راهنمایی که به تازگی در مورد شیوع کمبود ویتامین D3 منتشر شده بود، استفاده گردید (۱۴). بر این اساس، تمامی نمونه‌ها در چهار گروه طبیعی (بالای ۳۰ نانوگرم/میلی لیتر)، کمبود ملایم (۲۰-۳۰ نانوگرم/میلی لیتر)، کمبود متوسط (۱۰-۲۰ نانوگرم/میلی لیتر) و کمبود شدید ویتامین D3 (کمتر از ۱۰ نانوگرم/میلی لیتر) طبقه‌بندی شدند.

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد آنالیز قرار گرفت. اعداد برای متغیرهای کیفی به صورت درصد و برای متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است. آزمون آماری Kolmogorov-Smirnov برای ارزیابی توزیع طبیعی متغیرها، آزمون آماری One-way ANOVA و آزمون تعقیبی LSD) Least significant difference) برای مقایسه‌ی سطح سرمی ویتامین D3 در گروه‌های مختلف با اولین حمله‌ی عصبی مورد استفاده قرار گرفت. تمام آزمون‌های آماری دو دامنه بودند و  $P < ۰/۰۵$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

سطوح اندازه‌گیری شده‌ی ویتامین D3 در تمام بیماران در هر دو نوبت یکسان بود. سطح سرمی ویتامین D3 در ۱۰۹ بیمار اندازه‌گیری شد که در نهایت، سه بیمار به علت عدم تطابق یافته‌های بالینی با MRI و دو بیمار به علت اعلام عدم تمایل جهت ادامه‌ی همکاری برای شرکت در مطالعه، از مطالعه خارج گشتند.

در نتیجه، ۱۰۴ بیمار (۳۵ بیمار با تظاهر بالینی درگیری عصب بینایی، ۳۵ بیمار با تظاهر بالینی درگیری نخاع و ۳۴ بیمار با تظاهر

## بحث

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، بررسی تفاوت‌های مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با ویتامین D3 در سلول‌های عصبی واقع در مکان‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی، می‌تواند محور توجه مطالعات بعدی قرار گیرد. در مطالعه‌ی حاضر، محدودیت‌هایی وجود داشت. ماهیت مقطعی مطالعه و عدم پی‌گیری بیماران در مراجعات بعدی، مانع بررسی نتایج بیشتر در سیر پیشرفت بیماری شد.

در مطالعه‌ی حاضر، اگر چه سطح سرمی ویتامین D3 در زنان کمتر از مردان بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی سطح سرمی ویتامین D3 بر اساس جنسیت صورت نگرفته است. از این رو، حجم نمونه‌ی موجود (۹۶ زن و ۸ مرد) جهت انجام مقایسه قابل اطمینان نمی‌باشد. مطالعات قبلی شیوع بیشتر کمبود ویتامین D3 و MS را در زنان گزارش داده‌اند. نتایج مطالعاتی که تا کنون در مورد تأثیر حجاب بر سطح سرمی ویتامین D3 منتشر شده است، ضد و نقیض می‌باشد. در حالی که برخی مطالعات، از تأثیر حجاب بر کاهش سطح سرمی ویتامین D3 گزارش می‌دهند، مطالعات دیگری، حاکی از آن هستند که حجاب، تأثیری بر سطح سرمی ویتامین D3 ندارد و در معرض قرار گرفتن قرص کامل صورت و کف دست‌ها در مقابل خورشید برای تأمین میزان مورد نیاز ویتامین D3 کفایت می‌کند. در طی سال‌های اخیر، تغییر شیوه‌ی زندگی و کمتر قرار گرفتن در معرض نور خورشید با افزایش گرایش به آپارتمان نشینی، استفاده‌ی گسترده از ضد آفتاب به علت ترس از ابتلا به سرطان پوست و افزایش پیش‌رونده‌ی آلودگی هوا از عوامل کاهنده‌ی سطح ویتامین D3 در بدن بوده‌اند (۲۰).

به طور خلاصه، در مطالعه‌ی حاضر، سطوح مختلف ویتامین D3 در بیماران، با درگیری مکان‌های مختلف از سیستم عصبی مرکزی همراه بود. نتایج این مطالعه در تأیید نقش مهم ویتامین D3 در مراحل ابتدایی ابتلا به بیماری می‌باشد. مطالعات تجربی و بالینی با هدف بررسی مکانیسم‌های مولکولی دخیل و با تأکید بر مقایسه‌ی میزان بیان VDR در سلول‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مطالعه از بیماران مبتلا به MS که در این مطالعه شرکت نمودند، کمال قدردانی و تشکر را دارند. این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی دانشجویی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۱۹۲۰۷۶ می‌باشد.

پژوهش‌های منتشر شده، نقش ویتامین D3 را در ریشه‌شناسی و آسیب‌زایی بیماری MS تأیید کرده‌اند (۷). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D3 در بیماران مبتلا به MS با افزایش تعداد حملات و پلاک‌های بیماری همراه است. به علاوه، در مرحله‌ی حمله، سطوح ویتامین D3 پایین‌تر از مرحله‌ی بهبودی گزارش شده است (۶).

به نظر می‌رسد سطح سرمی ویتامین D3 با خطر بالاتر ابتلا به MS در آینده همراه است (۲). همچنین، بیماران CIS با سطوح پایین‌تر ویتامین D3، شانس بیشتری برای پیشرفت بیماری تا رسیدن به مرحله‌ی تشخیص قطعی MS داشته‌اند (۱۱). نتایج بیان شده، همه حاکی از نقش بارز ویتامین D3 از مراحل اولیه‌ی بروز بیماری می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیماران CIS با تظاهر بالینی درگیری نخاعی، سطح سرمی ویتامین D3 پایین‌تری نسبت به بیماران با تظاهرات بالینی درگیری عصب بینایی و ساقه‌ی مغز داشتند. به علت آن که مطالعه‌ی مشابه دیگری در این زمینه صورت نگرفته است و نظریه‌ای در رابطه با این که «چرا پلاک‌های MS مکان‌های مختلفی از سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌کنند؟» وجود ندارد، نتیجه‌گیری امر دشواری است.

با توجه به این که طبق مطالعات قبلی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در رابطه با ویتامین D3 و میزان بیان ژن گیرنده‌های ویتامین D3 در سلول‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی متفاوت می‌باشد، این مسأله می‌تواند به عنوان یکی از علل احتمالی دخیل مطرح گردد. ویتامین D3، از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. پاسخ CNS به ویتامین D3 در شرایط التهاب عصبی افزایش می‌یابد (۱۵). فرم فعال آن (۲۵- هیدروکسی ویتامین D)، از طریق گیرنده‌ی درون سلولی ویتامین D (Vitamin D3 receptor یا VDR) تأثیر خود را اعمال می‌کند. VDR در نورون‌ها و سلول‌های گلیال حضور دارد (۱۶). سلول‌های عصبی بنیادی، VDR را بیان می‌کنند و سطوح بیشتر ویتامین D3 به طور قابل ملاحظه‌ای این بیان را افزایش می‌دهد (۱۷). کمبود ویتامین D3، باعث کاهش سرعت تمایز الیگودندروسیت‌ها، افزایش آپوپتوز، آسیب آکسونی و دمی‌لینیشن می‌شود (۱۸). VDR روی بیان بیش از ۲۰۰ ژن تأثیر می‌گذارد که برخی از جمله HLA-DRB1\*15 به عنوان یک عامل خطر ابتلا به MS شناخته شده‌اند (۱۹).

## References

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
- McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or

- progression in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurotoxicology* 2017; 61: 189-212.
3. Hartl C, Obermeier V, Gerdes LA, Brugel M, von KR, Kumpfel T. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2017; 375: 160-4.
  4. Bhargava P, Steele SU, Waubant E, Revirajan NR, Marcus J, Dembele M, et al. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Mult Scler* 2016; 22(6): 753-60.
  5. Pakpoor J, Ramagopalan S. Evidence for an association between vitamin D and multiple sclerosis. *Curr Top Behav Neurosci* 2015; 26: 105-15.
  6. Rito Y, Flores J, Fernandez-Aguilar A, Escalante-Membrillo C, Barboza MA, Amezcua L, et al. Vitamin D and disability in relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with a Mexican background. *Acta Neurol Belg* 2017.
  7. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)* 2015; 20(4): 329-35.
  8. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11(2): 157-69.
  9. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015; 21(8): 1013-24.
  10. Muris AH, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 254-7.
  11. Mowry EM, Pelletier D, Gao Z, Howell MD, Zamvil SS, Waubant E. Vitamin D in clinically isolated syndrome: evidence for possible neuroprotection. *Eur J Neurol* 2016; 23(2): 327-32.
  12. Bettencourt A, Boleixa D, Reguengo H, Samoes R, Santos E, Oliveira JC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients from the north of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017. [Epub ahead of print].
  13. Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(2): 455-61.
  14. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr* 2011; 29(2): 149-55.
  15. Yeshokumar AK, Saylor D, Kornberg MD, Mowry EM. Evidence for the Importance of Vitamin D Status in Neurologic Conditions. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(12): 51.
  16. Bermudez-Morales VH, Fierros G, Lopez RL, Martinez-Nava G, Flores-Aldana M, Flores-Rivera J, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with multiple sclerosis in Mexican adults. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 20-4.
  17. Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, Rostami A, Zhang GX. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol* 2015; 98(2): 240-5.
  18. Sandberg L, Bistrom M, Salzer J, Vagberg M, Svenningsson A, Sundstrom P. Vitamin D and axonal injury in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(8): 1027-31.
  19. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Dyment DA, Guimond C, Handunnetthi L, Disanto G, et al. Parent-of-origin of HLA-DRB1\*1501 and age of onset of multiple sclerosis. *J Hum Genet* 2009; 54(9): 547-9.
  20. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. *Eur Neurol* 2013; 70(5-6): 356-63.

## Serum Levels of 25(OH) Vitamin D<sub>3</sub> and Clinical Manifestation of First Demyelinating Attack

Zahra Nasr<sup>1</sup>, Masoud Etemadifar<sup>2</sup>, Mojtaba Akbari<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a common demyelinating disease of the central nervous system. The role of vitamin D against onset and progression of multiple sclerosis is well-recognized. In this study, we evaluated the serum levels of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> in patients with clinically isolated syndrome with the manifestation of optic neuritis, brain stem, and spinal cord syndrome.

**Methods:** In this cross sectional study, a total of 104 cases were enrolled (35 patients with optic neuritis, 35 patients with spinal cord syndrome, and 34 patients with brain stem syndrome). The serum levels of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> were measured in all patients.

**Findings:** Mean serum level of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> was  $11.30 \pm 6.82$ ,  $14.00 \pm 10.27$ , and  $18.65 \pm 13.15$  ng/ml in patients with spinal cord syndrome, optic neuritis, and brain stem syndrome, respectively. Serum level of 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> was significantly lower in patients with spinal cord syndrome in comparison to patients with optic neuritis or brain stem syndrome ( $P = 0.010$ ).

**Conclusion:** According to previous studies, the association between poor serum levels of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> and increased relapse rate and magnetic resonance imaging (MRI) lesions in patients with multiple sclerosis has been reported. Furthermore, lower 25-OH vitamin D<sub>3</sub> levels are associated with increased risk of the disease later in life. In our study, different serum levels of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> was associated with variable clinical manifestations of the disease. The status of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> appears to play an important role since the very early stages of disease.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Clinically isolated CNS demyelinating syndrome, Vitamin D

**Citation:** Nasr Z, Etemadifar M. Serum Levels of 25(OH) Vitamin D<sub>3</sub> and Clinical Manifestation of First Demyelinating Attack. J Isfahan Med Sch 2018; 36(465): 22-7.

1- Student of Medicine, Isfahan Neuroscience Research Center AND Isfahan Research Committee of Multiple Sclerosis, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Isfahan Neuroscience Research Center AND Isfahan Research Committee of Multiple Sclerosis, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Zahra Nasr, Email: zahranasr1@yahoo.com