

بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C

بهروز عطایی^۱، زهرا اخوان قربانی^۲، فرزین خوروش^۱، امیرمحمد عطایی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ویتامین D علاوه بر تنظیم هموستاز کلسیم و سلامت استخوان، در یک سری از اقدامات غیر کلاسیک مانند بیماری‌های مزمن کبد دخالت دارد. از این رو، با توجه به اهمیت بیماری هپاتیت C و شیوع به نسبت بالای آن در کشور و همچنین شیوع بالای کمبود ویتامین D در جامعه، این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد به انجام رسید.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C (گروه مورد) و ۶۰ فرد سالم (گروه شاهد) انتخاب شدند و سطح ویتامین D آنان اندازه‌گیری شد و همراه با دیگر عوامل در بین دو گروه مورد و شاهد با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $18/53 \pm 26/23$ و $29/60 \pm 13/61$ بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/260$). از طرف دیگر، ۳ نفر (۵/۰ درصد) از گروه مورد دارای سطح پایین ویتامین D بود، اما در گروه شاهد، فردی با کمبود ویتامین D مشاهده نشد. همچنین، در گروه مورد ۴۳ نفر (۷۱/۷ درصد) و در گروه شاهد ۳۶ نفر (۶۰/۰ درصد) کمبود ویتامین D داشتند و توزیع فراوانی کمبود ویتامین D در دو گروه، اختلاف معنی‌داری داشت ($P = 0/033$).

نتیجه‌گیری: شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C به طور معنی‌داری بالاتر از افراد عادی است و شیوع بالای کمبود این ویتامین، علاوه بر تأثیر بر سایر اندام‌ها و عملکرد آن‌ها، می‌تواند در کاهش کیفیت درمان هپاتیت C تأثیر قابل توجهی داشته باشد و منجر به تحمیل هزینه‌های اقتصادی بالا بر بیمار و سیستم بهداشت و درمان گردد. از این رو، ضمن توصیه به انجام مطالعات بیشتر، پیشنهاد می‌شود بیماران مبتلا به هپاتیت C قبل از شروع درمان، از نظر سطح سرمی ویتامین D مورد بررسی قرار گیرند و اقدامات جبرانی از جمله تجویز مکمل ویتامین D در آنان انجام گیرد.

واژگان کلیدی: هپاتیت C، ویتامین D، کمبود ویتامین D

ارجاع: عطایی بهروز، اخوان قربانی زهرا، خوروش فرزین، عطایی امیرمحمد. بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۰): ۴۹-۵۵

مقدمه

هپاتیت C، یک بیماری ویروسی است که اغلب کبد را متأثر می‌سازد و در بسیاری موارد مزمن می‌شود و پیامدهایی چون سیروز کبدی و کارسینومای کبد را به دنبال دارد. یکی از راه‌های اصلی انتقال ویروس این بیماری، انتقال از طریق خون و فرآورده‌های خونی است. اگر چه اعلام این که شایع‌ترین راه انتقال عفونت Hepatitis C virus (HCV) از طریق خون است، هنوز قطعیت نیافته است، اما مشخص شده است که HCV، شایع‌ترین نوع هپاتیت پس از تزریق خون است. افرادی که از طریق تزریق خون به HCV آلوده می‌شوند، بیماری‌هایی هستند که به طور مستمر نیاز به دریافت خون و فرآورده‌های

خونی دارند. مبتلایان به تالاسمی و نیز نارسایی مزمن کلیه که تحت درمان همودیالیز نگه دارنده قرار دارند، این دسته بیماران می‌باشند (۱-۲).

ویروس هپاتیت C، یک مشکل بهداشت عمومی جدی است و در سراسر جهان بیش از ۱۳۰ میلیون نفر به آن آلوده هستند (۳). هپاتیت C، از علل مهم بیماری کبدی مزمن و سیروز است و اثرات هپاتوسایتوپاتیک مستقیم آن، منجر به فیروز از طریق آپوپتوز، القای مقاومت به انسولین و فعال‌سازی مستقیم سلول‌های ستاره‌ای می‌شود (۴).

این فرضیه، ارایه شده است که ویتامین D (Vitamin D) یا (Vit D) توسط یک مکانیسم مولکولی ضد ویروسی مستقیم شامل

۱- دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: z_ahkavan2008@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: زهرا اخوان قربانی

می‌شود (۵)، اما در عین حال، تا کنون ارتباط بین سطح ویتامین D و ابتلا به هپاتیت C و همچنین، میزان پاسخ به درمان بر اساس سطح ویتامین D به طور قطعی ثابت نشده است؛ چرا که در ارتباط با ابتلا و درمان، تا کنون عوامل متعددی معرفی شده‌اند که شیوع و قدر هر یک از این عوامل، می‌تواند تأثیر ویتامین D را در ابتلا و درمان، تحت تأثیر قرار دهد. از این رو، با توجه به موارد پیش‌گفته و همچنین، کمبود مطالعات داخلی در این زمینه، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که در سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۴ در مرکز درمانی-تحقیقاتی حضرت صدیقه‌ی طاهره‌ی (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل بیماران Iv drug abuser (Intravenous drug abuser) مبتلا به هپاتیت C و یک گروه از افراد Iv drug abuser غیر مبتلا به هپاتیت C مراجعه کننده به این مرکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به هپاتیت C، بیماران تزریق‌کننده‌ی مواد مخدر با استفاده از سرنگ مشترک بدون ابتلا به هپاتیت C برای گروه شاهد، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه و عدم دریافت مکمل ویتامین D حداقل در شش ماه اخیر بود. همچنین، عدم مراجعه‌ی بیمار برای اندازه‌گیری سطح ویتامین D به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

این مطالعه، به شیوه‌ی سرشماری انجام شد و طی آن، تمام بیماران مبتلا به هپاتیت C در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ به شرط داشتن معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند و به تناسب آن، از جمعیت عادی، گروه شاهد انتخاب گردیدند. حداقل حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار سطح ویتامین D که حدود ۱/۵ برآورد شد (۱۴) و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به هپاتیت C که حدود ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۵۵ بیمار در هر گروه برآورد گردید.

روش کار بدین صورت بود که بعد از تأیید طرح تحقیقاتی مطالعه، بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند و ابتدا اطلاعات دموگرافیک آن‌ها جمع‌آوری گردید و جهت تعیین سطح ویتامین D به آزمایشگاه معرفی شدند. در آزمایشگاه، مقدار ۵ سی‌سی خون وریدی در شرایط لخته از بیماران اخذ و سطح سرمی ویتامین D آنان به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) تعیین و با مقادیر مورد انتظار به صورت کمبود سطح

القای ایترفرون به شبکه‌ی پیام‌رسانی، منجر به مهار تولید ویروس HCV می‌شود (۵-۶). علاوه بر این، لازم به اشاره است که سطح سرمی ویتامین D به عوامل بسیاری از جمله سن، قرار گرفتن در معرض آفتاب، رنگ پوست، استفاده از عوامل محافظ برای اشعه‌ی Ultraviolet B (UVB)، چاقی و رژیم غذایی حاوی Vit D و Parathyroid hormone (PTH) بستگی دارد (۷).

بر اساس درک فعلی ما از متابولیسم ویتامین D، دلایل بسیاری برای شیوع بسیار بالای کمبود ویتامین D در بیماران مزمن کبدی و سیروزی وجود دارد. علل کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی شامل کاهش هیدروکسیلاسیون کبدی، افزایش خارج کبدی جذب ویتامین D توسط بافت چربی، اختلال جذب در روده و کاهش دریافت از رژیم غذایی و نیز محدودیت قرار گرفتن در معرض آفتاب در این بیماران است (۸).

اگر چه کمبود طولانی مدت و شدید ویتامین D ممکن است باعث استئومالاسی (Osteomalacia) و ریکتز (Rickets) شود، اما این موارد به ندرت در علایم بالینی دیده می‌شود. پیامدهای بالینی کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی، به طور کامل شناخته شده نیست، اما مدارک و شواهدی مبنی بر سطوح پایین ویتامین D در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی با بافت‌شناسی پیشرفته در بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD) و کاهش پاسخ به درمان ضد ویروسی HCV به دست آمده است (۹).

روشن است که بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی و سیروز، دارای سطح ناکافی از ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (25-OH Vit D) سرمی می‌باشند (۵). در ابتدا، تصور می‌شد که افراد مبتلا به بیماری کبد چرب، بیشتر دچار کمبود ویتامین D هستند، اما در حال حاضر آشکار است که افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی پارانشیم مانند بیماری الکلی کبد، کبد چرب غیر الکلی و هپاتیت C مزمن نیز در معرض خطر سطوح پایین ویتامین D می‌باشند (۶).

شیوع بالای کمبود ویتامین D، احتمال چند عاملی بودن علت آن از جمله کاهش مصرف و جذب و قرار گرفتن ناکافی در معرض نور خورشید را مطرح می‌کند (۱۰). اگر چه این بحث برانگیز است، حداقل در افراد مبتلا به بیماری بسیار پیشرفته‌ی کبد، فعالیت تغییر یافته‌ی 25-hydroxylases کبدی ممکن است مقداری در شیوع بالای کاهش غلظت سرمی 25-OH Vit D نقش داشته باشد (۱۱).

به تازگی، مطالعات به تجزیه و تحلیل تأثیر عوامل ژنتیک و سوخت و ساز بدن در پاسخ ضد ویروسی (۱۲) پرداخته‌اند و یک بررسی اخیر نشان داده است که سطح ویتامین D می‌تواند درمان HCV را تحت تأثیر قرار دهد (۴). ویتامین D، خود از نظر بیولوژیکی غیر فعال است و به 25-OH Vit D در کبد هیدروکسیله

ویتامین D (۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر < Deficient)، سطح پایین (۳۰-۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر < Insufficient)، سطح کافی (۱۰۰-۳۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر < Sufficient) و سطح سمی (> Toxicity) در نظر گرفته شد.

گروه شاهد از بین معنادان مراجعه کننده به سایر بخش‌های بیمارستانی که غیر مبتلا به هر نوع بیماری عفونی و هیپاتیت C بودند و از لحاظ سن و جنس با گروه مورد مطابقت داشتند، انتخاب شدند. عوامل مهم خطر برای ابتلا به هیپاتیت C، تزریق مواد مخدر، و تماس جنسی مشکوک و ... می‌باشد. از این رو، بیماران دو گروه، از نظر این عوامل و به خصوص تزریق مواد مخدر همسان شدند تا بتوان در خصوص همراهی تغییرات ویتامین D و هیپاتیت C نظر داد.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری t، χ^2 ، one-way ANOVA و آزمون‌های همبستگی Pearson و Spearman مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

بر حسب نتایج به دست آمده، بین سن و سطح ویتامین D یک همبستگی مستقیم به میزان ۰/۰۹ وجود داشت که طبق آزمون Pearson معنی دار نبود ($P = ۰/۳۳۰$). همچنین، سطح ویتامین D در چهار گروه سنی زیر ۳۰ سال، ۳۰-۳۹ سال، ۴۰-۴۹ سال و ۵۰ سال و بیشتر به ترتیب $۱۰/۷ \pm ۲۴/۹$ ، $۱۹/۳ \pm ۲۹/۵$ ، $۱۵/۶ \pm ۲۷/۳$ و $۲۰/۰ \pm ۳۴/۵$ نانوگرم در دسی‌لیتر بود و طبق آزمون One-way ANOVA، سطح ویتامین D بر حسب گروه سنی، تفاوت نبود ($P = ۰/۴۳۰$).

همچنین، میانگین سطح سرمی ویتامین D در مردان و زنان به ترتیب $۱۴/۹۰ \pm ۲۷/۴۶$ و $۳۱/۰۰ \pm ۲۴/۲۰$ بود و تفاوت معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. همچنین، بررسی سطح سرمی ویتامین D بر حسب ژنوتیپ و ویروس نشان داد که سطح این ویتامین در ژنوتیپ‌های I، II، III، IIIa به ترتیب $۲۲/۲۰ \pm ۲۹/۰۵$ ، $۴/۳۰ \pm ۱۹/۸۰$ ، $۲۸/۰۰ \pm ۱۷/۶۰$ و $۲۵/۱۰ \pm ۲۴/۰۰$ بود و طبق آزمون One-way ANOVA، بین سطح ویتامین D و ژنوتیپ ویروس نیز ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۹۲۰$).

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری t، χ^2 ، one-way ANOVA و آزمون‌های همبستگی Pearson و Spearman مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

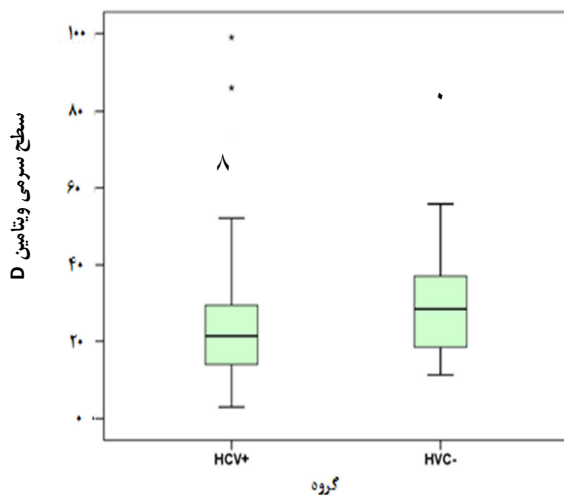
یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ بیمار مبتلا به هیپاتیت C (گروه مورد) و ۶۰ فرد مصرف کننده مواد مخدر تزریقی (گروه شاهد) مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $۸/۱۷ \pm ۳۶/۶۳$ و $۷/۹۴ \pm ۳۴/۹۳$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین سن دو گروه مشاهده نشد ($P = ۰/۱۸۰$). نسبت جنسی (زن/مرد) در گروه مورد ۵۵/۵ و در گروه شاهد ۵۰/۱۰ بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = ۰/۱۷۰$). در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه آمده است.

در شکل ۱، درصد فراوانی ژنوتیپ ویروس در بیماران مورد مطالعه آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، ۲۰ نفر

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه

مقدار P	گروه		متغیر
	شاهد	بیمار	
۰/۱۷۰	$۳۴/۹۳ \pm ۷/۹۴$	$۳۶/۶۳ \pm ۸/۱۷$	میانگین سن
۰/۵۵۰	۱۹ (۳۱/۷)	۱۷ (۲۸/۳)	کمتر از ۳۰
	۲۳ (۳۸/۳)	۲۶ (۴۳/۳)	۳۰-۳۹
	۱۶ (۲۶/۷)	۱۲ (۲۰/۰)	۴۰-۴۹
	۲ (۳/۳)	۵ (۸/۳)	۵۰ سال و بیشتر
۰/۲۷۰	۵۰ (۸۳/۳)	۵۵ (۹۱/۷)	جنس مرد
	۱۰ (۱۶/۷)	۵ (۸/۳)	جنس زن



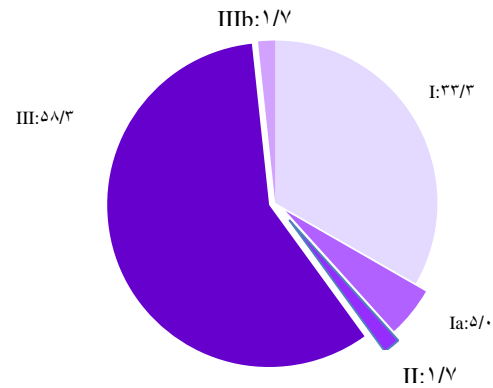
شکل ۲. میانه، دامنه و صدک ۲۵ و ۷۵ سطح ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد

جدول ۲. توزیع فراوانی سطح ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد

سطح ویتامین D	گروه	
	مورد	شاهد
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
کمبود (Deficient)	۳ (۵/۰)	۰ (۰/۰)
ناکافی (Insufficient)	۴۳ (۷۱/۷)	۳۶ (۶۰/۰)
کافی (Sufficient)	۱۴ (۲۳/۳)	۲۴ (۴۰/۰)
جمع	۶۰ (۱۰۰)	۶۰ (۱۰۰)

P = ۰/۰۳۳

انجام آزمون همبستگی Spearman نیز نشان داد که بین ژنوتیپ ویروس و سطح ویتامین D یک همبستگی معکوس به میزان ۰/۰۸ وجود داشت که از نظر آماری معنی دار نبود (P = ۰/۵۳۰). در جدول ۳، سطح ویتامین D بر حسب متغیرهای دموگرافیک و ژنوتیپ ویروس آمده است.



شکل ۱. درصد فراوانی ژنوتیپ ویروس در بیماران مورد مطالعه

انجام آزمون رگرسیون لجستیک بر روی داده‌های مطالعه نشان داد که هیچ یک از متغیرهای سن، جنس، ژنوتیپ و سطح ویتامین D، تأثیر معنی داری در ابتلا به هپاتیت C نداشتند.

جدول ۳. توزیع فراوانی سطح ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد بر حسب متغیرهای دموگرافیک

متغیر	گروه مورد			گروه شاهد		
	کمبود	ناکافی	کافی	کمبود	ناکافی	کافی
گروه سنی	< ۳۰	۲ (۱۱/۸)	۱۱ (۶۴/۷)	۴ (۲۳/۵)	۱۳ (۶۸/۴)	۶ (۳۱/۶)
	۳۰-۳۹	۰ (۰)	۱۹ (۷۳/۱)	۷ (۲۶/۹)	۱۳ (۵۶/۵)	۱۰ (۴۳/۵)
	۴۰-۴۹	۱ (۸/۳)	۱۹ (۸۳/۳)	۷ (۲۶/۹)	۹ (۵۶/۳)	۷ (۴۳/۸)
	≥ ۵۰	۰ (۰)	۳ (۶۰/۰)	۲ (۴۰/۰)	۱ (۵۰/۰)	۱ (۵۰/۰)
	مقدار P	۰/۳۷۰			۰/۸۶۰	
جنس	مرد	۳ (۵/۵)	۳۹ (۷۰/۹)	۱۳ (۲۳/۶)	۲۹ (۵۸/۰)	۲۱ (۴۲/۰)
	زن	۰ (۰)	۴ (۸۰/۰)	۱ (۲۰/۰)	۷ (۷۰/۰)	۳ (۳۰/۰)
	مقدار P	۰/۹۹۰			۰/۷۳۰	
ژنوتیپ	I	۱ (۵/۰)	۱۴ (۷۰/۰)	۵ (۲۵/۰)		
	Ia	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۰ (۰)		
	II	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)		
	III	۲ (۵/۷)	۲۴ (۶۸/۶)	۹ (۲۵/۷)		
	Ib	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)		
	مقدار P	۰/۹۸۰				

بحث

کمبود ویتامین D از جمله بیماری‌های شایع در کلیه‌ی جوامع به ویژه در کشور ما محسوب می‌گردد. ارتباط کمبود این ویتامین، با بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های استخوان و مفاصل و بیماری‌های عفونی و ویروسی مورد بررسی قرار گرفته است. به ویژه، برخی مطالعات نشان داده است که شاید ابتلا به هپاتیت C و پاسخ به درمان در این بیماری نیز با سطح ویتامین D مرتبط باشد، اما نتایج گزارش شده در مطالعات مختلف، متفاوت است و از طرف دیگر، در کشور ما مطالعات کافی در این مورد انجام نشده است؛ از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین سطح سرمی ویتامین D به انجام رسید.

نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر نشان داد، از ۶۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C، تنها ۲۳/۳ درصد دارای سطح کافی ویتامین D بودند؛ در صورتی که ۴۰ درصد افراد غیر مبتلا به این بیماری، دارای سطح کافی ویتامین D بودند و شیوع کمبود ویتامین D در بیماران HCV مثبت به طور معنی‌داری بالاتر از افراد HCV منفی بود و طبق شواهد قبلی، کمبود ویتامین D می‌تواند در میزان پاسخ‌دهی به درمان مؤثر باشد.

در این ارتباط، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطوح بالای ویتامین D سرم، یک شاخص پیش‌گویی کننده‌ی مستقل از پاسخ و ویروسی پایدار (Sustained viral response یا SVR) بعد از درمان ضد ویروسی است و با مصرف مکمل ویتامین D در افراد مبتلا به Chronic hepatitis C (CHC)، SVR بالاتری به دست می‌آید (۱۱، ۴).

داده‌های اولیه نشان می‌دهد که سطوح پایین ویتامین D در چگونگی پاسخ به درمان ضد ویروسی با Pegylated interferon (PEG-IFN) و ریبویرین (Ribavirin یا RVB) تأثیرگذار است و مکمل ویتامین D درصد پاسخ ویروسی پایدار را افزایش می‌دهد. با این حال، Lange و همکاران نشان دادند که کمبود ویتامین D با میزان SVR پایین، تنها در بیماران (درمان شده با PEG-IFN و RBV به مدت ۲۴ هفته) با ژنوتیپ II و III وجود داشت، نه در بیماران با ژنوتیپ I (۴). هر چند که در مطالعه‌ی حاضر، شیوع کمبود ویتامین D در ژنوتیپ‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت و شیوع آن در ژنوتیپ I برابر ۸۰/۲ درصد در ژنوتیپ II، ۱۰۰ درصد و در ژنوتیپ III، ۷۵ درصد بود.

ویتامین D دارای خواص ایمنومودولاتوری (Immunomodulatory) است و به صورت یک ضد ویروس هپاتیت HCV در شرایط *In vitro* عمل می‌کند (۱۳) و پاسخ به درمان بر اساس اینترفرون در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن (CHC) را بهبود می‌بخشد. در اغلب بیماران مبتلا به CHC، سطح

پایین ویتامین D نیز مشاهده می‌شود (۱۴). در یک مطالعه‌ی مروری، مجموع ۱۱ مطالعه (۸ مطالعه‌ی مشاهده‌ای و ۳ مطالعه‌ی مداخله‌ای) بررسی شده است که در این مطالعات، از ۱۵۷۵ بیمار HCV مثبت، ۱۱۱۷ نفر (۷۱ درصد) سطح ویتامین D پایین داشتند. بیشتر این بیماران، در محدوده‌ی سنی ۵۶-۳۸ بودند (۸).

Fisher و همکاران، نقش درمانی ویتامین D در درمان هپاتیت C مزمن را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها در مجموع، ۵۸ نفر از بیماران دارای ژنوتیپ HCV I را به صورت تصادفی در دو گروه درمانی اینترفرون B۲ Pegylated آلفا + ریبویرین با ۴۰۰۰-۱۰۰۰ واحد ویتامین D3 و نیز اینترفرون B۲ Pegylated آلفا + ریبویرین بدون ویتامین D3 قرار دادند. در گروه استفاده کننده از ویتامین D، به طور قابل توجهی SVR بالاتری نسبت به گروه شاهد (۱۳ از ۲۷) مشاهده گردید. نویسندگان این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که مکمل ویتامین D ممکن است پاسخ ویروسی را از طریق بهبود مقاومت به انسولین افزایش دهد (۱۱).

یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در آلمان، متشکل از ۴۶۸ بیمار HCV نشان داد که سطوح پایین ویتامین D در بیماران مبتلا به ژنوتیپ‌های II و III مؤثر است، اما در ژنوتیپ I مؤثر نیست. این محققان، همچنین دریافتند که $\alpha 1$ -هیدروکسیلاز پلی‌مورفیسم پروموتور CYP27B1-1260 و سطوح سرمی ویتامین D به میزان قابل توجهی با SVR مرتبط است (۴).

در مطالعه‌ی گذشته‌نگر دیگری، مکمل ویتامین D موجب بهبود پاسخ به درمان ضد ویروسی در بیماران پیوند کبد با عود هپاتیت C شد (۴). همچنین، به نظر می‌رسد که ویتامین D یک مولکول سیگنالی حیاتی برای ماکروفاژها می‌باشد و وجود آن برای فعال کردن و تمایز ماکروفاژها لازم است.

در مطالعه‌ی Chojkier نشان داده شده است که سطح فعالیت ماکروفاژها با تغییرات سطح ویتامین D تغییر پیدا می‌کند (۱۳). در مطالعه‌ی Bauman و همکاران، بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن نسبت به افراد عادی، به طور معنی‌داری از سطح ویتامین D پایین‌تری برخوردار بودند (۱۴). روشن است که بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی و سیروز، سطح ناکافی از ویتامین D را دارا هستند؛ در ابتدا تصور می‌شد که بیماران مبتلا به کبد چرب، بیشتر دچار کمبود ویتامین D هستند، اما اکنون آشکار شده است که بیماران مبتلا به بیماری پاراناشیم کبد مانند بیماری الکلی کبد، کبد چرب غیر الکلی و هپاتیت C مزمن نیز در معرض ابتلا به سطح ویتامین D پایین هستند.

با توجه به اثرات مفید سطح ویتامین D که به طور فزاینده‌ای به رسمیت شناخته شده است، اندازه‌گیری 25-OH Vit D سرم و جایگزینی آن، ممکن است به عنوان بخشی از مدیریت کلی بیماران

بر بیمار و سیستم بهداشت و درمان گردد. از این رو، ضمن توصیه به انجام مطالعات بیشتر، پیشنهاد می‌شود، بیماران مبتلا به هپاتیت C قبل از شروع درمان، از نظر سطح سرمی ویتامین D مورد بررسی قرار گیرند و اقدامات جبرانی از جمله تجویز مکمل ویتامین D در آنان انجام شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای خانم زهرا اخوان قربانی است که با شماره‌ی ۳۹۴۰۸۲ در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های ایشان اجرا گردید.

مبتلا به بیماری مزمن کبدی (Chronic liver disease یا CLD) در نظر گرفته شود؛ چرا که کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به CLD، فراگیر است (۹۲ درصد) و حداقل ۳/۱ آن‌ها از کمبود شدید این ویتامین رنج می‌برند.

با توجه به نتایج این مطالعه و یافته‌های دیگر مطالعات، نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که شیوع کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به هپاتیت C به طور معنی‌داری بالاتر از افراد گروه شاهد است و شیوع بالای کمبود این ویتامین، علاوه بر تأثیر بر سایر اندام‌ها و عملکرد آن‌ها، می‌تواند در کاهش کیفیت درمان هپاتیت C تأثیر قابل توجهی داشته باشد و علاوه بر طولانی‌تر کردن فرایند درمان، منجر به تحمیل هزینه‌های اقتصادی بالا

References

1. Beltran M, Navas MC, de la Hoz F, Mercedes MM, Jaramillo S, Estrada C, et al. Hepatitis C virus seroprevalence in multi-transfused patients in Colombia. *J Clin Virol* 2005; 34(Suppl 2): S33-S38.
2. Zahedi MJ, Zand V, Tavakoli M, Hajarizadeh B, Alavian SM. The prevalence of hepatitis B and C among thalassemia major patients in Kerman, Iran, and the role of transfusion in infection acquisition. *Govareh* 2003; 8(44): 72-8. [In Persian].
3. Hosseinezhad A, Javadi E, Maghbooli Z, Madani FS, Ardeshir Larjani MB. Normal range of vitamin D: relationship between serum PTH and bone mineral density. *Payesh Health Monit* 2004; 3(1): 19-25. [In Persian].
4. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54(5): 887-93.
5. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect Immun* 2008; 76(9): 3837-43.
6. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55(9): 2624-8.
7. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 362-71.
8. Lim LY, Chalasani N. Vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(1): 67-73.
9. Bouillon R, Auwerx J, Dekeyser L, Fevery J, Lissens W, de Moor P. Serum vitamin D metabolites and their binding protein in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(1): 86-9.
10. Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51(4): 1158-67.
11. Fisher AA, Davis MW. Calcium-PTH-vitamin D axis in older patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2007; 18(5): 693-5.
12. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(4): 513-20.
13. Chojkier M. Effects of vitamin D on inflammation in liver disease [Online]. [cited 2012 Dec]; Available from: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01754961>
14. Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism* 1995; 44(12): 1612-6.

Serum Levels of 25-Hydroxy Vitamin D in Patients with Hepatitis C Compared with Control Group

Behrouz Ataei¹, Zahra Akhavan-Ghorbani², Farzin Khorvash¹, Amirmohammad Ataei²

Original Article

Abstract

Background: Some studies suggest that besides the known effects of vitamin D on calcium hemostasis and bone safety, it might also play a non-classic role in our body such as in chronic hepatic disorders. So, considering the high prevalence of vitamin D deficiency and hepatitis C virus (HCV) in our society, the aim of this study was to evaluate serum levels of vitamin D in HCV patients compared to a control group.

Methods: In this case-control study, 60 HCV patients and 60 healthy pupils were selected and serum level of vitamin D was measured and compared between the two groups.

Findings: The mean serum level of Vitamin D in the case and control group was 26.23 ± 18.53 and 29.6 ± 13.61 , respectively and no statistical difference was reported between the two groups ($P = 0.260$). Vitamin D insufficiency was found in 3 patients (5.0%) in the case group and none of the control group. Vitamin D deficiency was found in 43(71.7%) of the case group but only 6 (10.0%) of the control group and this difference between the two group was statistically significant ($P = 0.033$).

Conclusion: According to the results of this study, vitamin D deficiency in HCV patients was higher than the normal population and high prevalence of vitamin D deficiency can affect other organs and decrease the quality of HCV treatment. Thus, measuring the serum levels of vitamin D in HCV patients and prescribing vitamin D supplements are recommended.

Keywords: Hepatitis C, Vitamin D, Vitamin D deficiency

Citation: Ataei B, Akhavan-Ghorbani Z, Khorvash F, Ataei A. Serum Levels of 25-Hydroxy Vitamin D in Patients with Hepatitis C Compared with Control Group. J Isfahan Med Sch 2016; 34(370): 49-55

1- Associate Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zahra Akhavan-Ghorbani, Email: z_akhavan2008@yahoo.com