

آیا ویتامین D بر اندکس فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (DAS28) مؤثر است؟

دکتر منصور ثالثی^۱، دکتر زیبا فرج زادگان^۲، دکتر منصور کریمی فر^۱

خلاصه

مقدمه: برای جلوگیری از پوکی استخوان در بیماران آرتریت روماتوئید (RA یا Rheumatoid Arthritis) از ترکیبات حاوی کلسیم و ویتامین D استفاده می‌شود. در بعضی از مطالعات، کنترل بهتر بیماری در مصرف‌کننده‌های ویتامین D دیده شده است. این مطالعه جهت بررسی اثر مصرف ویتامین D بر شاخص شدت بیماری DAS-28 یا Disease Activity Score در آرتریت روماتوئید طراحی شد.

روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده (Randomized Controlled Clinical Trial) بر روی ۱۱۷ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بود. بیماران به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. افراد گروه مداخله به صورت هفتگی ۵۰۰۰ واحد ویتامین D و گروه شاهد علاوه بر درمان دارویی قرص دارونما دریافت کردند. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز، ESR و اندکس DAS-28 قبل و پس از مداخله اندازه‌گیری شد. در پایان نتایج در هر دو گروه با هم مقایسه گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری Paired t-test، Student t و برای کنترل اثر مخدوش‌گرها از General linear Model استفاده شد.

یافته‌ها: دو گروه مورد مطالعه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌دار از نظر شدت بیماری نداشتند و DAS28 آن‌ها به ترتیب در گروه مداخله و شاهد $5/4 \pm 1/3$ و $5/5 \pm 1/3$ بود ($P > 0/05$). مقایسه‌ی قبل و بعد از مداخله، کاهش تمام شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه را نشان داد. اگرچه مقدار کاهش در گروه مداخله بیش از شاهد بود اما این تفاوت معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده از ویتامین D فقط می‌توان به عنوان یک درمان کمکی (Adjuvant) در درمان بیماران RA استفاده کرد.

واژگان کلیدی: ویتامین D، اندکس فعالیت بیماری، آرتریت روماتوئید.

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA یا Rheumatoid Arthritis) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی است که در حدود ۱ درصد مردم جهان به آن گرفتار هستند (۱). اکثر مطالعات حاکی از آن هستند که سطح خونی ویتامین D با فعالیت سیستم ایمنی ارتباط دارد و این ویتامین اثر ایمونومدولاتوری دارد. برخی مطالعات کاهش خطر ابتلا به RA را با مصرف هر چه بیشتر ویتامین D نشان داده‌اند. به علاوه مقادیر 25-hydroxycholecalciferol با فعالیت DAS-28 یا Disease Activity Score بیماری

RA هم در شمال و هم در جنوب اروپا ارتباط معکوس داشته است (۲).

مدت‌هاست که نقش اساسی ویتامین D در تنظیم هموستاز کلسیم و متابولیسم استخوانی شناخته شده است. به تازگی افزایش سهم این ویتامین در کاهش شیوع RA مورد توجه قرار گرفته است. نقش تنظیم‌کننده‌ی ایمنی این ویتامین در بیماری‌هایی مثل بیماری‌های مزمن التهابی روده، اسکروز مولتیپل و تیپ ۱ دیابت به وضوح شناخته شده است. اثر متقابل بین متابولیسم ویتامین D و شاخص‌های التهابی از طریق تنظیم فاکتور نکروز تومور آلفا

^۱ استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

زیاد ایجاد هیپر کلسمی آن است که تا کنون چاره‌ای برای آن پیدا نشده است. به همین منظور پیدا کردن یک مشتق جدید از ویتامین D که خواص جداگانه‌ای از اثر کلسمیک و تنظیم‌کننده‌ی ایمنی داشته باشد امر مهمی به نظر می‌رسد (۹).

نتایج برخی مطالعات ارتباط بین کاهش توده‌ی استخوانی و فعالیت بالای بیماری RA را نشان داده‌اند. فعالیت بالای بیماری در RA با تغییرات متابولیسم ویتامین D و افزایش باز جذب استخوانی همراه است (۱۰). ویتامین D ممکن است اثر محافظتی در مقابل لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic lupus erythematosus یا SLE) و RA داشته باشد ولی نتایج یک مطالعه بر روی ۱۹۰ مورد SLE و ۷۲۲ مورد RA، ارتباطی بی‌افزایش مصرف ویتامین D با کاهش ریسک RA و یا SLE نشان نداد (۱۱). در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۲۹۳۶۸ زن بین ۵۵ تا ۶۹ سال بدون سابقه‌ی ابتلا به RA در یک پی‌گیری ۱۱ ساله، مصرف بیشتر ویتامین D با خطر کمتر RA همراه بوده است (۱۲). با توجه به اختلاف نظرهای موجود در تعیین تأثیر ویتامین D در کاهش اندکس فعالیت بیماری، هدف از این مطالعه، پاسخ به این سؤال بود که آیا می‌توان با اضافه کردن ویتامین D به رژیم دارویی بیماران RA اندکس فعالیت بیماری را کاهش داد؟

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی شاهددار کنترل شده (Randomized controlled clinical trial) بود که از زمستان ۱۳۸۷ تا پایان تابستان ۱۳۸۸ در کلینیک روماتولوژی بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام یافت. در این مطالعه بیمارانی که بر اساس کرایتریای

(Tumor Necrosis Factor α یا TNF- α) اعمال می‌شود. این اثر در بازجذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها و پروسه‌ی از دست دادن استخوان نیز دیده می‌شود (۳). در بیماران مبتلا به RA اختلال متابولیسم ویتامین D وجود دارد که می‌تواند توجیه‌کننده‌ی استئوپروز در این بیماران باشد (۴).

اگرچه حداقل دوز مصرفی ویتامین D برای حفظ عملکرد قابل قبول سیستم ایمنی به طور دقیق مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد این میزان مشابه حداقل دوز مصرفی برای حفظ سلامت استخوان باشد. شواهد نشان می‌دهند که ویتامین D در ایجاد تحمل خودی (Self tolerance) نقش دارد (۵). ویتامین D به طور شایعی توسط روماتولوژیست‌ها برای درمان استئوپروز تجویز می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که ویتامین D باعث مهار فرایند التهابی می‌گردد که این عمل را به وسیله سرکوب فعالیت سلول‌های ایمنی که در واکنش التهابی نقش دارند انجام می‌دهد. علاوه بر این شواهد نشان می‌دهند که ترکیبات مکمل که دارای ویتامین D هستند، ممکن است اثرات درمانی مناسبی در درمان اختلالات خودایمنی وابسته به سلول T-helper 1 داشته باشند (۶،۷). در مدل‌های حیوانی نیز فرم فعال ویتامین D مانع از ایجاد خودایمنی شده است (۸).

۱ و ۲۵- دی هیدروکسی ویتامین D3 (کلسی‌تریول) علاوه بر تأثیر بر متابولیسم استخوانی و هموستاز کلسیم، تأثیر زیادی بر سیستم ایمنی دارد و قدرت تنظیم‌کننده‌ی ایمنی آن قابل مقایسه با دیگر داروهای ایمونوساپرسیو است. با این که عوارض جانبی این ماده از داروهای ایمونوساپرسیو کمتر است، مانع اصلی برای استفاده‌ی از آن در کلینیک، قدرت

D ساخت کارخانه‌ی داروسازی زهراوی بود و به صورت یک جا تهیه و در اختیار بیماران قرار داده شد. گروه شاهد علاوه بر درمان‌های معمول خود قرص‌های دارونما که از نظر شکل، رنگ و اندازه مشابه قرص‌های ویتامین D بودند و در دانشکده‌ی داروسازی تهیه شده بودند، دریافت کردند. قرص‌های ویتامین D و قرص‌های دارونما توسط منشی در بسته‌های جدا بسته‌بندی و کدگذاری شده و بیماران داروها را بر اساس کد دریافت کرده و از محتوای آن اطلاعی نداشتند (Patient blindness).

برای کنترل اثر مخدوش‌گری، سطح سرمی ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز قبل و بعد از مداخله برای کلیه‌ی نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری موارد فوق، پس از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی به میزان ۵ سی‌سی خون لخته گرفته شد و سپس سرم آن جدا شده و در برودت ۷۰- درجه نگهداری شد. پس از کامل شدن تمام نمونه‌ها آزمایشات مورد نظر بر روی آن‌ها انجام گردید. تمام آزمایشات در یک آزمایشگاه واحد و توسط یک نفر انجام شد. سطح ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D با روش Enzyme immunoassay و توسط کیت Idos ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. هم‌زمان کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز سرم به روش فتومترتری اندازه‌گیری شد و در صورتی که مقادیر پایین‌تر و یا بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشتند، از مطالعه حذف شدند. پس از یک دوره‌ی ۳ ماهه‌ی تجویز ویتامین D و دارونما بیماران توسط همکار طرح که نسبت به گروه دارویی بیماران Blind بود معاینه شده و فرم DAS 28 برای آن‌ها تکمیل گردید و در پایان نتایج با هم مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS

ACR (American College of Rheumatology) مبتلا به RA بودند، مورد بررسی قرار گرفتند (۱۳). در صورت هم پوشانی RA با سایر بیماری‌های خودایمنی، منفی بودن Rheumatoid Factor (RF)، خارج از محدوده‌ی طبیعی بودن آزمایشات اولیه‌ی کلسیم، فسفر و آلکالن فسفاتاز، عدم تحمل ویتامین D به هر دلیل و یا بروز عوارض آن و مهاجرت یا عدم تمایل بیمار به شرکت در مطالعه، فرد از مطالعه خارج می‌شد.

نمونه‌ها به صورت غیر تصادفی در دسترس انتخاب شدند و به صورت تصادفی ساده (بر اساس شماره‌ی پرونده) به دو گروه مداخله (A) و شاهد (B) تقسیم شدند. بیماران گروه A و B علاوه بر درمان‌های روتین به ترتیب ویتامین D و دارونما دریافت کردند. ابتدا از بیماران برای شرکت در مطالعه و خون‌گیری رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

پیامد مورد بررسی در این مطالعه DAS-28 بود که از طریق فرمول محاسبه شد (۱۴).

بیماران توسط پزشک فوق‌تخصص روماتولوژی همکار طرح در شرایط یکسان معاینه شدند. بیماران بعد از دوره‌ی پی‌گیری نیز توسط همکار طرح که نسبت به گروه درمانی بیماران Blind بود، معاینه شده. برای کلیه‌ی بیماران گروه مداخله و شاهد قبل و بعد از مداخله فرم DAS28 تکمیل شد. شدت درد از طریق نشان دادن مقیاس خطی - عددی (VAS یا Visual analogue scale) به بیماران اندازه‌گیری شد (دامنه‌ی نمرات VAS از نمره‌ی صفر تا ۱۰۰ است).

برای بیماران گروه مداخله علاوه بر پروتکل درمانی روتین قرص ویتامین D با دوز ۵۰۰۰۰ واحد به صورت هفته‌ای یک دوز تجویز گردید. تجویز ویتامین به مدت سه ماه ادامه یافت. قرص‌های ویتامین

ترتیب ۱۳ ± ۴۹/۹ و ۱۲/۷ ± ۵۰ بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$). از ۹۸ بیمار تعداد ۹ نفر (۹/۲ درصد) مرد و ۸۹ نفر (۹۰/۸ درصد) زن بودند. توزیع جنسی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P > ۰/۰۵$). جدول ۱ مشخصات بالینی و بیوشیمیایی بیماران را در دو گروه قبل از مداخله نشان می دهد. این جدول نشان می دهد تخصیص تصادفی بیماران به دو گروه به خوبی صورت گرفته است و دو گروه در هیچ یک از موارد تفاوت معنی داری نداشتند.

مقایسه‌ی شاخص DAS-28 بیماران که در انتهای مطالعه حذف شدند و بیمارانی که در مطالعه باقی ماندند نشان می دهد که این دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی دار از نظر شدت بیماری نداشتند و DAS-28 آن‌ها به ترتیب در گروه مداخله $۱/۱ ± ۵/۴$ و شاهد $۱/۳ ± ۵/۵$ بود ($P > ۰/۰۵$).

بعد از انجام ۳ ماه مداخله عوامل بیوشیمیایی در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند که تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۲).

کلیه‌ی شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی مربوط به DAS-28 پس از انجام مداخله در دو گروه کاهش

نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های آماری Paired t-test و Student t-test انجام گرفت. برای کنترل اثر مخدوش‌گرها از آزمون General linear Model استفاده شد. سطح معنی داری P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. در آنالیز داده‌ها رویکرد ITT (Intention to Treat) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۷ نفر وارد مطالعه شدند که ۶۰ نفر در گروه مداخله و ۵۷ نفر در گروه شاهد بودند. در گروه مداخله ۲ نفر به علت مسافرت، ۱ نفر به علت فوت به دنبال بیماری قلبی زمینه‌ای، ۵ نفر به علت عدم مصرف دارو و ۲ نفر به علت عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. در گروه شاهد ۱ نفر به علت سرگیجه، ۲ نفر به علت مخالفت همسر، ۴ نفر به علت ناشناس بودن دارو و ۲ نفر به علت عدم مصرف دارو از مطالعه خارج شدند. در انتهای مطالعه در گروه دارو ۵۰ نفر و در گروه شاهد ۴۸ نفر باقی ماندند (در مجموع ۹۸ نفر).

میانگین سنی بیماران در گروه مداخله و شاهد به

جدول ۱. مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران در دو گروه قبل از مداخله

P value	متغیر	
	مداخله	شاهد
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
> ۰/۰۵	۹ ± ۰/۴۷	۹ ± ۰/۵۷
> ۰/۰۵	۳/۷ ± ۰/۶۰	۳/۸ ± ۰/۶۷
> ۰/۰۵	۲۰۰ ± ۵۲/۵	۱۹۱ ± ۶۵/۶
> ۰/۰۵	۱۰۷ ± ۲۸/۱	۹۳ ± ۳۳
> ۰/۰۵	۱۱/۹ ± ۵/۸	۱۲/۸ ± ۶/۱
> ۰/۰۵	۲/۷ ± ۳/۷	۳/۶ ± ۴/۴
> ۰/۰۵	۳۵/۸ ± ۱۹	۳۴/۱ ± ۱۸
> ۰/۰۵	۶۲/۶ ± ۱۸	۶۱/۳ ± ۲۱/۸
> ۰/۰۵	۵/۴ ± ۱/۱	۵/۵ ± ۱/۳

۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 به عنوان یک تنظیم کننده ایمنی اندوژن که فعالیت و تکثیر سلول‌های T را مهار می‌کند، باعث تشدید فعالیت التهابی در RA می‌گردد (۱۰).

اکثر مطالعاتی که تاکنون در مورد اثر ویتامین D بر روی RA انجام شده‌اند یا مقطعی بوده‌اند (۱۰، ۶، ۳) یا فقط ارتباط بین فعالیت بیماری و سطح این ویتامین را به عنوان مختلف مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۰، ۶). اغلب این مطالعات یک ارتباط معکوس بین فعالیت بیماری و سطح ویتامین D پیدا کرده‌اند. اما مطالعه‌ی فعلی ما یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما بود که تأثیر ویتامین D خوراکی بر فعالیت بیماری را سنجید. نتایج این مطالعه بر خلاف مطالعات قبلی فقط توانست ارتباط ضعیف معکوسی بین سطح ویتامین D و DAS-28 پیدا کند. از طرفی مصرف این ویتامین به صورت خوراکی تأثیر زیادی بر فعالیت بیماری نداشته و ارتباطی بین سطح ویتامین D و ESR، VAS، تعداد

داشتند اما مقدار کاهش DAS-28 در گروه مداخله بیش از گروه شاهد بود (اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبود). این اختلاف در جدول ۳ نمایش داده شده است.

مقایسه‌ی تغییرات عوامل بیوشیمیایی و علائم بالینی در دو گروه قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد که بهبود علائم بالینی در گروه مداخله به مراتب بهتر از گروه شاهد بود. این تغییرات در هر دو گروه معنی‌دار بود. در این مطالعه ارتباطی معکوس اما غیر معنی‌دار بین سطح ویتامین D و DAS-28 مشاهده شد ($P > 0.05$; $r = 0.14$).

بحث

فعالیت بالای RA با تغییرات متابولیسم ویتامین D و افزایش بازجذب استخوانی همراه بوده است. کاهش سطح ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D3 در این بیماران یک بالانس منفی کلسیم ایجاد کرده و باعث مهار تولید استخوان می‌شود. به علاوه سطح پایین ۱ و

جدول ۲. مقایسه‌ی مشخصات آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه در دو گروه، بعد از انجام مداخله

P value	شاهد	مداخله	متغیر
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
> 0.05	۸/۹ ± ۰/۴۱	۹ ± ۰/۵۷	کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)
> 0.05	۳/۹ ± ۰/۸۶	۳/۷ ± ۰/۴۹	فسفر (میلی گرم در دسی لیتر)
> 0.05	۱۹۱/۸ ± ۳۶/۱	۱۷۵/۸ ± ۳۸/۹	آلکالن فسفاتاز (میلی گرم در دسی لیتر)
> 0.05	۹۸/۵ ± ۳۰/۲	۱۲۵ ± ۲۲/۴	ویتامین D (میلی گرم در دسی لیتر)

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی مربوط به DAS-28 در دو گروه پس از مداخله

P value	شاهد	مداخله	متغیر
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
> 0.05	۷/۲ ± ۴/۷	۹/۱ ± ۵/۱	مفاصل دردناک (نمره)
> 0.05	۱/۱ ± ۲/۷	۲/۱ ± ۳/۲	مفاصل متورم (نمره)
> 0.05	۲۶/۲ ± ۱۶/۸	۲۷/۳ ± ۱۷/۳	ESR
> 0.05	۴۵/۷ ± ۱۹/۹	۳۸/۳ ± ۲۰/۴	VAS (نمره)
> 0.05	۴/۲ ± ۱/۲	۴/۸ ± ۲/۱	DAS-28 (نمره)

درمان با ESR، CRP، خشکی صبحگاهی اندکس Richie و اندکس Lee بررسی شد. پس از سه ماه درمان با این ویتامین تأثیر مثبت بر فعالیت بیماری در ۸۹ درصد با بهبودی کامل و ۴۴ درصد با اثر قابل توجه گزارش شد و تنها ۲ بیمار بهبودی نداشتند. این مطالعه به این نتیجه رسید که آلفا کلسی دیول یک ماده‌ی قوی تنظیم‌کننده‌ی ایمنی است که هم بر پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها و هم آپوپتوز مؤثر است و می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در کنار درمان‌های دارویی اختصاصی برای RA (DMARDs) یا Disease-modifying antirheumatic drugs در بیماران مبتلا به این بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۱۵). اگرچه این مطالعه یک کارآزمایی بالینی برای بررسی تأثیر ویتامین D بر فعالیت RA بود ولی از آن جایی که Open-label بود و گروه شاهد کنترل نداشت با مطالعه‌ی ما متفاوت بود. علاوه بر این حجم نمونه‌ی مطالعه‌ی حاضر از مطالعه‌ی Andjelkovic و همکاران بیشتر است. با توجه به نتایج ضد و نقیض مطالعات فوق و همچنین این موضوع که تا کنون مطالعه‌ی کنترل شده‌ای با مصرف دارونما در این زمینه انجام نشده بود مطالعه‌ی حاضر انجام گرفت. همانگونه که در نتایج قابل مشاهده است اگرچه کاهش معنی‌داری در شاخص‌های بالنی و آزمایشگاهی دو گروه دیده شد اما اینکاهش در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. به علاوه ما در این مطالعه توانستیم ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و DAS-28 پیدا کنیم اما این ارتباط معنی‌دار نبود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطح این ویتامین و ESR، VAS، مفاصل متورم و مفاصل دردناک یافت نشد. در مجموع با توجه به موارد فوق ما به این نتیجه رسیدیم که استفاده از ویتامین D در

مفاصل متورم و تعداد مفاصل دردناک یافت نگردید. البته مصرف ویتامین D باعث کاهش مختصر در تمام این اندکس‌ها شد که به جز در مورد مفاصل متورم، قابل توجه نبود.

در مطالعه‌ی Costenbader و همکاران، ۱۹۰ مورد SLE و ۷۲۲ مورد RA از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۲ پی‌گیری شدند. در این مطالعه مصرف ویتامین D توسط این افراد و ارتباط بین مصرف این ویتامین با بروز SLE و RA بررسی گردید. نتایج این مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر نشان داد که افزایش مصرف ویتامین D ارتباطی با خطر RA و یا SLE نداشته است (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر خطر بروز بیماری بررسی نشد اما نتایج این مطالعه اثر درمانی و بهبودبخشی را در درمان RA برای ویتامین D نشان نداد.

در مطالعه‌ی Merlino و همکاران، ۲۹۳۶۸ زن بین ۵۵ تا ۶۹ سال بدون سابقه‌ی ابتلا به RA مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه اثر مصرف ویتامین D چه به صورت تغذیه و چه به صورت مکمل بر روی بروز RA مورد بررسی قرار گرفت. در یک پی‌گیری ۱۱ ساله مصرف بیشتر ویتامین D چه به صورت تغذیه‌ای و چه به صورت مکمل با خطر کمتر بروز RA همراه بود (RR = ۰/۶۷) (۱۲).

مطالعه‌ی Andjelkovic و همکاران در سال ۱۹۹۹ اثرات تنظیم‌کننده‌ی ایمنی دوزهای بالای 1alpha (OH) D3 بر بیماران RA بررسی شد. این مطالعه، به مدت ۳ ماه و به صورت Open-label بر روی ۱۹ بیمار RA که تحت درمان استاندارد بودند، انجام گرفت. بیماران در دو گروه روماتوئید بسیار فعال و متوسط فعال تقسیم شده بودند. هر دو گروه روزانه ۲ میکروگرم از آلفاکلسی دیول دریافت کردند و نتایج

شود. از طرفی اگر ما هراسی از افزایش کلسیم خون نداشته باشیم و دوزهای بالاتر این ویتامین را استفاده می‌کردیم شاید اثرات تنظیم‌کننده‌ی این ویتامین بر فعالیت بیماری بارزتر و مشخص‌تر می‌شد و نتایج بهتری به دست می‌آمد.

تشکر و قدردانی

انجام این پژوهش بدون حمایت‌های معنوی و مادی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان میسر نبود.

رژیم درمانی بیماران مبتلا به RA می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در کنار سایر داروهای DMARD مورد استفاده قرار گیرد و نه به عنوان یک درمان جایگزین DMARD.

از محدودیت‌های این طرح شاید بتوان به این نکته اشاره کرد که ممکن است تعداد نمونه‌های ما به حدی نبود که بتواند تغییرات معنی‌داری را در نتایج ایجاد کند و اگر مطالعه‌ای با حجم نمونه‌ی بیشتر انجام گردد شاید تأثیر این ویتامین بر فعالیت بیماری بارزتر و معنی‌دار

References

- Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120(11): 936-9.
- Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6): 702-4.
- Frediani B, Rossini M, Adami S, Bianchi G, Di MO, Sinigaglia L, et al. [Study of vitamin D status of rheumatoid arthritis patients. Rationale and design of a cross-sectional study by the osteoporosis and metabolic bone diseases study group of the Italian Society of Rheumatology (SIR)]. *Reumatismo* 2006; 58(4): 314-8.
- Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(4): 172-7.
- Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229(11): 1136-42.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9): 1137-42.
- Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 7(1): 59-64.
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(3): 230-3.
- May E, Asadullah K, Zügel U. Immunoregulation through 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(4): 377-93.
- Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62(3): 193-8.
- Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlsson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(4): 530-5.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1):72-7.
- Kaarela K, Kauppi MJ, Lehtinen KE. The value of the ACR 1987 criteria in very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(5): 279-81.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-8.
- Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 453-6.

Is Vitamin D Effective on the Disease Activity Index (DAS28) in Rheumatoid Arthritis?

Mansour Salesi MD¹, Ziba Farajzadegan MD², Mansoor Karimifar MD¹

Abstract

Background: We can prevent developing osteoporosis in rheumatoid arthritis (RA) patients with compounds containing calcium and vitamin D. In some of the studies, patients who received more vitamin D had better disease control. Our aim in this study was to observe whether the vitamin D could be effective on the rheumatoid arthritis disease activity or not?

Methods: This study was a double blind randomized controlled clinical trial on 117 patients with rheumatoid arthritis. In Intervention group, in addition to drug therapy, vitamin D 50000 units per week were prescribed. Control group also received placebo tablets. In the end of study, results in both groups compared. Data analysis was performed by paired t-test, Student t-test and General linear Model.

Findings: There were no significant differences in baseline disease severity, and DAS-28 in both groups. DAS-28 in intervention and control groups was 5.4 ± 1.1 and 5.5 ± 1.3 , respectively ($P > 0.05$). In both groups, all clinical and laboratory parameters after intervention were reduced. The amount of reductions in intervention group was more than the placebo group but it is not significant.

Conclusion: According to this research vitamin D can use as an adjuvant therapy for rheumatoid arthritis.

Keywords: Vitamin D, Disease activity index, Rheumatoid arthritis.

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Community and Preventive Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansour Salesi MD, Email: salesi@med.mui.ac.ir