

## اثرات درمانی افزودن ویتامین D به اینترفرون بتا ۱a در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis

دکتر مسعود اعتمادی<sup>۱</sup>، زهرا توسلی کفرانی<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** متابولیت‌های ویتامین D در سیگنال‌های ایمنی که منجر به سرکوب و تنظیم مکانیسم‌های خود ایمنی و بیماری‌های التهابی می‌شوند، نقش دارد. بنا بر این، درمان با ویتامین D می‌تواند یک روش با ارزش برای درمان بیماری‌های خود ایمنی و التهابی باشد. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر درمان با ویتامین D و اینترفرون بتا ۱a در مقایسه با اینترفرون بتا ۱a به تنهایی در بیماران مبتلا به MS انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی تصادفی، ۵۷ بیمار مبتلا به MS به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه برای بررسی اثرات کلینیکی ویتامین D، بعد از ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه، تحت درمان با ویتامین D و اینترفرون بتا ۱a (سینوکس، ساخت شرکت سینازل ایران) قرار گرفتند و گروه دیگر فقط اینترفرون بتا ۱a دریافت نمودند. در این مطالعه، یافته‌های MRI (Magnetic resonance imaging)، تعداد عود و معیار EDSS (Expanded disability status scale) در هنگام شروع مطالعه، ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از شروع درمان مورد بررسی قرار گرفت. نوع آنالیز آماری بسته به نوع نتایج مورد اندازه‌گیری متفاوت بود.

**یافته‌ها:** بیمارانی که با ویتامین D درمان شدند، بعد از دو سال درمان با این دارو، نمره‌ی EDSS پایین‌تر ( $P = ۰/۰۱۴$ )، میزان عود کمتر ( $P = ۰/۲۴۰$ ) و تعداد میانگین ضایعات (GE) Gradient-echo ( $P = ۰/۰۰۱$ ) از خود نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** ویتامین D یک راه درمانی کمکی مناسب برای درمان بیماران مبتلا به MS می‌باشد. نقش این دارو در درمان بیماری‌های خود ایمنی بایستی در تحقیقات بالینی مورد توجه بیشتری قرار گیرد. نتایج این پژوهش در بیماران مبتلا به MS نشان داد که سطح ویتامین D می‌تواند عامل پیش‌گویی کننده‌ی مناسبی برای شدت بیماری MS باشد. در نهایت، اگر چه ویتامین D نمی‌تواند یک عامل قابل ملاحظه به عنوان علت به وجود آمدن بیماری MS باشد، اما می‌تواند به عنوان یک عامل محیطی بالقوه در تشدید این بیماری در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** Multiple sclerosis، ویتامین D، اینترفرون بتا-۱a، خود ایمنی، عود، ضایعات

**ارجاع:** اعتمادی فر مسعود، توسلی کفرانی زهرا. مقایسه‌ی اثرات درمانی افزودن ویتامین D همراه به اینترفرون بتا ۱a در بیماران مبتلا به

Multiple sclerosis. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۲): ۲۱۱۹-۲۱۱۱

## مقدمه

از آن جایی که گمان می‌رود MS به طور اساسی یک اختلال خود ایمنی است که بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا Central nervous system تأثیر می‌گذارد، اکثر درمان‌ها از داروهای سرکوب کننده‌ی ایمنی استفاده می‌کنند. نقش تعدیل کننده‌های ایمنی در درمان بیماری MS در روش‌های جایگزین برای کنترل علائم MS نادیده گرفته نشده است. به دلیل ارتباط ظاهری ویتامین D با این بیماری و نقش طبیعی آن در تعدیل ایمنی بدن، این ویتامین به طور معمول در درمان بیماری MS مؤثر بوده است (۱).

بیماری MS به هر دو عامل ژنتیک و محیطی بستگی دارد. نقش

MS (Multiple sclerosis) یک بیماری خود ایمنی عصبی و بسیار شدید می‌باشد که به غشای میلین حمله می‌کند و منجر به ناتوانی پیش‌رونده می‌گردد. علائم و مکانیسم این بیماری هنوز برای پزشکان شناخته شده نیست و بیماران را با گزینه‌های درمانی محدود باقی گذاشته است. این درمان‌ها اغلب متغیر و غیر قابل پیش‌بینی هستند. بسیاری از درمان‌های موجود، سلامت بیماران را به مخاطره می‌اندازند و ما را ناگزیر به استفاده از روش‌های جایگزین برای سرکوب این بیماری می‌کنند.

۱- استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر مسعود اعتمادی فر

Email: etemadifar@med.mui.ac.ir

بیشتر داده‌ها به کمبود ویتامین D به عنوان عامل اختلال احتمالی در پیشرفت بیماری، اشاره دارد. به نظر می‌رسد که همانند بیماری MS، بیماری التهابی روده (IBD یا Inflammatory bowel disease)، آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis)، لوپوس (Lupus)، بیماری خود ایمنی کبد، آترواسکلروز (Atherosclerosis) و آسم نیز تحت تأثیر کمبود ویتامین D می‌باشند (۱۳-۱۲). سیگنالینگ ویتامین D در بیماری‌های خود ایمنی و نیز بیماری‌های التهابی که به شدت از نظر بیوشیمیایی مرتبط هستند، درگیر است. بیماری MS همچنین با خطر افزایش استئوپروز مرتبط است. ادعا شده است که بیماران MS ممکن است زمانی در گذشته یا در حال حاضر، کمبود ویتامین D را تجربه کرده باشند (۱۴).

بنا بر این، محققان بر کاربرد این ویتامین در درمان MS تمرکز کرده‌اند و به دنبال راه‌های ارتقا و جایگزین برای روش‌های موجود هستند. این مطالعه یک مطالعه‌ی تجربی تصادفی دو سو کور بود که در آن ویتامین D با اینترفرون بتا ۱۸ (سینوکس) در درمان بیماران مبتلا به MS استفاده و تأثیر آن با سینوکس به تنهایی مقایسه شد.

### روش‌ها

طی این تحقیق، ۵۷ بیمار دچار Relapsing-remitting MS (RRMS) مراجعه کننده به کلینیک MS بیمارستان الزهرای (س) اصفهان وارد مطالعه شدند. تمامی روش‌ها توسط کلینیک MS بیمارستان الزهرای (س) اصفهان از مهر ۱۳۹۱ تا مهر ۱۳۹۳ انجام شد که در مجموع حاصل ۲۴ ماه پی‌گیری می‌باشد. بررسی‌های آخرین بیمار مورد مطالعه در مهر ۱۳۹۳ به اتمام رسید.

معیارهای انتخاب بیماران برای این مطالعه، دستورالعمل بازبینی شده‌ی McDonald ۲۰۱۳، اطلاعات تکمیلی MRI، اطلاعات بالینی، نتایج آزمایشگاهی، سن ۶۵-۱۸ سال، عدم عود طی ۴۰ روز قبل از شروع مطالعه و EDSS (Expanded disability status scale) کمتر از ۳ بود. پیش از انجام تحقیق، کلیه‌ی بیماران با سینوکس (ساخت شرکت سیناژل ایران) به مدت ۴۰ روز تحت درمان قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل اختلالات دیگر مشابه با MS و CIS (Clinically isolated syndrome) با در نظر گرفتن علائم و مکانیسم بیماری، درمان‌های دیگر سرکوب کننده و یا تعدیل کننده‌ی ایمنی به غیر از سینوکس که طی ۴ ماه گذشته استفاده شده بودند، استفاده از ویتامین D یا مکمل کلسیم طی ۴ ماه قبل از مطالعه، شرکت در مطالعات بالینی مشابه هم‌زمان با مطالعه یا طی سه ماه گذشته، داشتن اختلالات مرتبط با جذب، متابولیسم یا دفع ویتامین D، سطح کلسیم غیر طبیعی، بارداری و شیردهی بودند.

علاوه بر این، مشاهده‌ی مشکلات شدید مثل عملکرد غیر طبیعی

احتمالی برای ویتامین D در پاتوژنز بیماری MS، به عامل محیطی این بیماری بر می‌گردد. MS در بخش‌هایی که از خط استوا دورتر هستند، بیشتر شایع است. در این بخش‌ها، قرارگیری در معرض اشعه‌ی ماورای بنفش ضعیف‌تر و کمتر رایج است (۲). اشعه‌ی ماورای بنفش، باعث می‌شود که بدن ویتامین D تولید کند. این ارتباط، حاکی از آن است که بین سطح ویتامین D و پاتوژنز MS رابطه‌ی معکوس وجود دارد (۳). عوامل محیطی متنوعی بر بیماری MS تأثیر می‌گذارند. از بین این عوامل، احتمال می‌رود اشعه‌ی ماورای بنفش نسبت به عرض جغرافیایی به تنهایی یا عوامل فرهنگی که ممکن است در عرض‌های مختلف جغرافیایی مختلف رایج‌تر باشد، در بین عوامل محیطی متنوع که بر میزان MS تأثیر می‌گذارند، مؤثرترین عامل باشد (۴).

مطالعه‌ای بر روی دوقلوهایی که یک نفر از آن‌ها به بیماری MS مبتلا بود، انجام شد. در این مطالعه، عدم قرارگیری قبلی در مقابل نور خورشید با افزایش خطر ابتلا به بیماری MS در آینده ارتباط داشت (۵). وقتی که اشعه‌ی ماورای بنفش به پوست برخورد می‌کند، ۷-دهیدروکلسترول به کوله کلسیفرول تبدیل می‌شود و در نهایت، به ایجاد متابولیت فعال ویتامین D منجر می‌شود که این متابولیت، می‌تواند در بین تأثیر سایر عوامل، تأثیر ایمنونولوژیک داشته باشد (۶).

برای فهمیدن نقشی که ویتامین D می‌تواند در MS داشته باشد، به طور کلی لازم است نقش آن در سیستم ایمنی روشن شود. متابولیت ویتامین D می‌تواند بیان ژن و بدین ترتیب بیان پروتئین را تغییر دهد. یک مثال در این زمینه، توانایی اتصال به گیرنده‌های درون سلولی ویتامین D (VDR یا Vitamin D receptor) می‌باشد (۷). این امر، مکانیسمی را فراهم می‌کند که با آن، ویتامین D می‌تواند نظم ایمنی سازگار و ذاتی، در سلول‌های ایمنی که حاوی اهداف این مسیر واکنش هستند، ایجاد کند. برخی موارد نیز دلالت بر تأثیر پلی‌مورفیسم‌های VDR بر MS دارند (۸). تأثیر ویتامین D در پیش‌گیری و درمان خود ایمنی در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است. محققین در حال حاضر، در حال بررسی مؤثرترین آنالوگ این ویتامین با کمترین عوارض جانبی هستند (۹). همچنین، مدل‌های حیوانی مفید بوده‌اند. اعمال ویتامین D در EAE (Experimental autoimmune encephalitis) شدت علائم را در موش‌ها کاهش می‌دهد (۱۰).

ویتامین D در سایر بیماری‌های خود ایمنی نیز مؤثر است؛ این امر، عملکرد این ویتامین را با مکانیسم خود ایمنی مرتبط می‌سازد. همبستگی ویتامین D و عرض جغرافیایی را نیز در بیماری‌های Parkinson و Alzheimer، می‌توان دید که به رابطه‌ی احتمالی بین این سه بیماری با ویتامین D اشاره دارد (۱۱).

شروع درمان جهت تعیین ضایعات انهناس شونده با گادولینیوم و ضایعات جدید MRI در تصاویر T2 انجام شد.

یک نورولوژیست معتبر که از تفاوت درمان دو گروه بیماران و یافته‌های بالینی اطلاع نداشت، تصاویر MRI را ارزیابی کرد. پارامتر دوم تعداد عودها بود که در این مطالعه عود، توسعه‌ی علائم نورولوژیک، تجمع ضایعات جدید یا بدتر شدن علائم قبلی تعریف می‌شود که حداقل ۲۴ ساعت طول بکشد و ارتباطی به تب و عفونت نداشته باشد. EDSS و رویدادهای پزشکی دیگر که طی هر معاینه ثبت می‌شدند نیز مورد توجه قرار گرفتند. باید توجه داشت که اگر چه در هر معاینه، این پارامترها مورد ارزیابی قرار گرفتند، اما همچنان عوارض درمان‌های جاری در نظر گرفته می‌شد تا ایمنی بیماران به خطر نیفتد. در صورت مشاهده‌ی عوارض، بیمار از مطالعه حذف می‌شد.

تمامی بیماران MS، کارکنان کلینیک MS بیمارستان الزهرای (س) اصفهان و کارکنان IMSS (Isfahan MS Society)، افراد ارزیابی‌کننده‌ی تصاویر MRI و نورولوژیست‌ها در مورد تفاوت گروه‌های دریافت‌کننده‌ی درمان‌های مختلف و یافته‌های بالینی، تا زمان اتمام مدت ۲۴ ماهه‌ی مطالعه بی‌اطلاع بودند. در طول این دوره، ارتباط بین بیماران و این افراد (مگر در صورت بروز عوارض درمان)، ممنوع گردید.

تحلیل آماری بر اساس اصل دست‌یابی به درمان انجام شد. بنا بر این، تمامی آزمون‌ها متناسب با متغیرهای مورد نظر انجام شد. آزمون‌های  $t$ ،  $\chi^2$  و Fisher's exact اعمال شدند. بدین ترتیب، دو گروه از نظر سن، جنسیت و سابقه‌ی خانوادگی MS همگن شدند. نتایج به دست آمده در ابتدای درمان، ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه پس از شروع درمان در دو گروه با استفاده از آزمون  $t$  با هم مقایسه گردیدند. آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد تا دو گروه را با توجه به تغییر EDSS در طی تحقیق مقایسه کند.

تحلیل مطالعه‌ی حاضر با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۷ بیمار مبتلا به MS مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران  $28/5 \pm 7/4$  با دامنه‌ی ۱۸-۶۵ سال بود. ۷ نفر (۱۲/۳ درصد) از بیماران، مرد و ۵۰ نفر (۸۷/۷ درصد) زن بودند. ۳۳ نفر از این بیماران به همراه سینیوکس، ویتامین D<sub>۳</sub> دریافت کردند و ۲۴ نفر، تنها سینیوکس دریافت نمودند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک بر حسب نوع درمان آمده است. بر حسب آزمون  $t$ ، میانگین سن بیماران دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت.

سیستم عصبی، متابولیک، غددی، کبدی، هماتولوژیک، کلیوی یا قلبی بیماران منجر به خروج فوری آن‌ها از مطالعه گردید. همچنین، مصرف هیدروکلروتیازید، باربیتورات، فنی‌توئین و دیژیتال برای تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه ممنوع گردید. به دلیل نقش میزان و طول مدت قرارگیری در معرض نور خورشید در تولید ویتامین D، تمامی بیماران از مناطق جغرافیایی مشابه استان اصفهان (شهر اصفهان) انتخاب شدند.

روش اجرای تحقیق طبق کنفرانس بین‌المللی ICH-GCP (International Conference on Harmonization of Good Clinical Practice) تحت کنترل قرار گرفت (۱۶-۱۵). پس از بررسی ماهیت مطالعه و مشورت بیماران با نورولوژیست خود، رضایت‌نامه‌ی کتبی از تمامی بیماران کسب شد. دستورالعمل مطالعه‌ی حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تأیید رسید. این مطالعه در مرکز ثبت آزمایش‌های بالینی ایران به ثبت رسید.

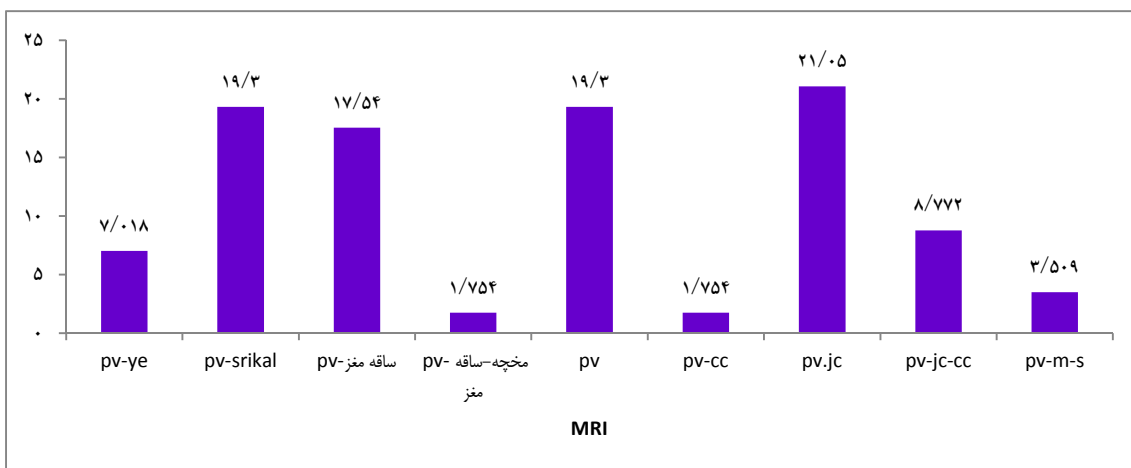
در ابتدای مطالعه، ۷۰ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند. در غربال‌گری اولیه، ۱۲ نفر از آن‌ها به خاطر نداشتن معیارهای ورود به تحقیق یا عدم پذیرش خود بیمار، از مطالعه حذف شدند. به طور کلی، مجموع ۵۸ بیمار مبتلا به MS در مطالعه وارد شدند و مطالعه را بدون مشکل ادامه دادند؛ به جز یک بیمار، که به خاطر پیچیدگی درمان حذف شد.

بیماران طبق جنسیت و دوره‌ی بیماری طبقه‌بندی شدند و سپس بر اساس انتخاب تصادفی ۱:۱ به دو گروه تقسیم شدند: گروه الف که فقط سینیوکس دریافت می‌کردند و گروه ب که سینیوکس به همراه کلسیم خوراکی دریافت می‌کردند. بیمارانی که به طور تصادفی برای دریافت ویتامین D<sub>۳</sub> انتخاب می‌شدند، ۷۰۰۰ واحد روزانه برای ۴ هفته ویتامین دریافت کردند و در صورت تحمل این دز ویتامین D<sub>۳</sub>، بیماران ۱۴۰۰۰ واحد روزانه برای ۹۲ هفته‌ی باقی‌مانده دریافت کردند. ویتامین D<sub>۳</sub> به صورت خوراکی هر روز صبح با صبحانه تجویز شد. انتخاب تصادفی با استفاده از برنامه‌ی کامپیوتری پیش از شروع مطالعه انجام شد. نورولوژیست‌هایی که در معاینات منظم مطالعه پس از ۶، ۱۲ و ۲۴ ماه همکاری می‌کردند، اطلاعی در مورد این که کدام گروه سینیوکس به تنهایی و کدام گروه سینیوکس به همراه کلسی‌تریول دریافت می‌کردند، نداشتند. شایان ذکر است که در صورت ضرورت، معاینات پیش‌بینی نشده انجام می‌شد. یک ماه قبل از شروع مطالعه، از بیماران خواسته شد برای دادن سوابق پزشکی شامل داروهای قبلی و ویژگی‌های نورولوژیک و انجام معاینات فیزیکی و نورولوژیک، به مرکز MS اصفهان مراجعه کنند. پارامترهایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، شامل یافته‌های MRI (Magnetic resonance imaging) مغزی و تعداد عود بودند. MRI مغزی با گادولینیوم در شروع مطالعه، ۱۲ و ۲۴ ماه بعد از

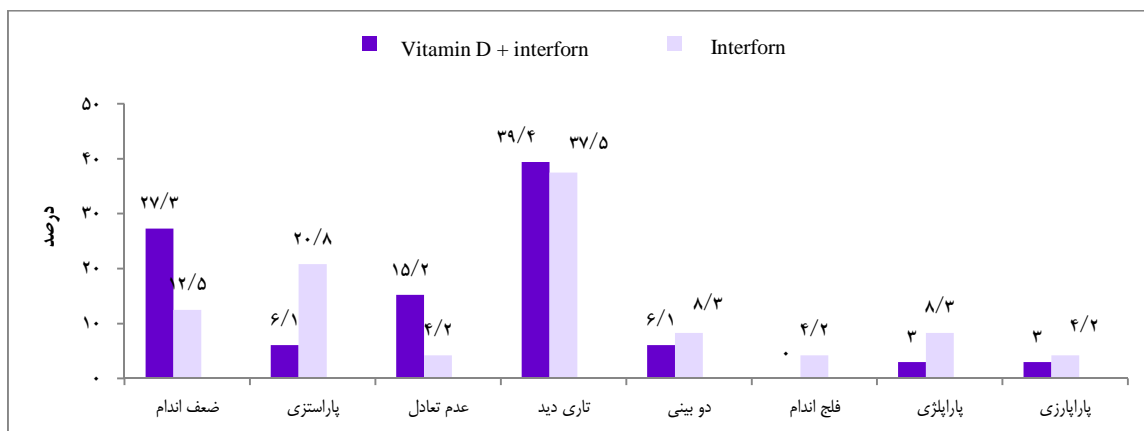
همچنین، بر حسب آزمون‌های  $\chi^2$  و Fisher's exact، توزیع فراوانی جنس، تحصیلات، وضعیت تأهل و سابقه‌ی فامیلی MS در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ( $P > 0/050$ ).  
 در شکل‌های ۱ و ۲، به ترتیب درصد فراوانی یافته‌های MRI و نیز درصد فراوانی اولین علامت MS در دو گروه در بیماران تحت مطالعه آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک در دو گروه

متغیر	گروه	ویتامین D به همراه اینترفرون	اینترفرون	مقدار P
سن		۲۹/۴ ± ۸/۵	۲۷/۳ ± ۵/۶	۰/۳۱
جنس	مرد	۵ (۱۵/۲)	۲ (۸/۳)	۰/۶۹
	زن	۲۸ (۸۴/۸)	۲۲ (۹۱/۷)	
تحصیلات	زیر دیپلم	۷ (۲۱/۲)	۱ (۴/۲)	۰/۲۱
	دیپلم	۱۶ (۴۸/۵)	۱۴ (۵۸/۳)	
	دانشگاهی	۱۰ (۳۰/۳)	۹ (۳۷/۵)	
وضعیت تأهل	متأهل	۱۹ (۵۷/۶)	۱۷ (۷۰/۸)	۰/۳۱
	مجرد	۱۴ (۴۲/۴)	۷ (۲۹/۲)	
سابقه‌ی فامیلی Multiple sclerosis	ندارد	۳۰ (۹۰/۹)	۲۳ (۹۵/۸)	۰/۱۵
	دارد	۳ (۹/۱)	۱ (۴/۲)	



شکل ۱. درصد فراوانی یافته‌های MRI (Magnetic resonance imaging) در بیماران مورد مطالعه

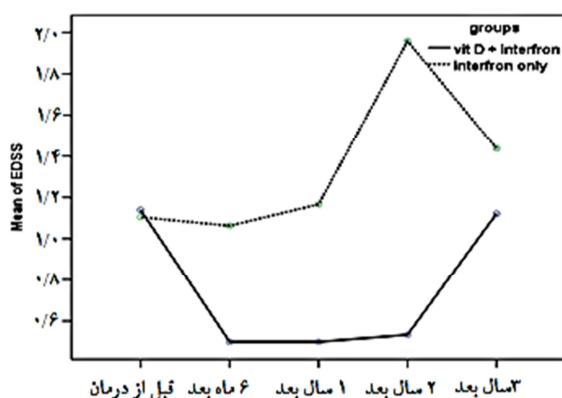


شکل ۲. درصد فراوانی اولین علامت MS (Multiple sclerosis) در دو گروه

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار شاخص EDSS (Expanded disability status scale) در قبل و بعد از درمان در دو گروه

زمان	گروه	ویتامین D و اینترفرون	اینترفرون	مقدار P
زمان تشخیص		۱/۱۴ ± ۰/۳۲	۱/۱۰ ± ۰/۲۱	۰/۷۸۰
۶ ماه بعد		۰/۵۰ ± ۰/۶۳	۱/۰۶ ± ۰/۵۴	۰/۰۰۱
۱ سال بعد		۰/۵۰ ± ۰/۶۳	۱/۱۷ ± ۰/۶۰	< ۰/۰۰۱
۲ سال بعد		۰/۵۳ ± ۰/۷۶	۱/۱۸ ± ۲/۱۰	۰/۰۱۱
زمان مطالعه		۱/۱۲ ± ۰/۴۸	۱/۴۴ ± ۰/۵۴	۰/۰۱۴
				۰/۰۰۱

نمود (۱۲/۱) در مقابل ۲۹/۲ درصد) و طبق آزمون Fisher's exact، اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۷۰$ ). دو سال بعد از درمان، موارد عود در گروه ویتامین D و سینوکس ۶ مورد و در گروه سینوکس تنها ۹ مورد بود (۱۸/۲ در مقابل ۳۷/۵ درصد)؛ اما طبق آزمون  $\chi^2$ ، تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۳۰$ ). در شکل ۴، تعداد دفعات عود در دو گروه آمده است.



شکل ۳. میانگین شاخص Expanded disability status scale (EDSS) قبل از درمان تا زمان انجام مطالعه در دو گروه

میانگین فاصله‌ی زمانی بین تاریخ تشخیص تا آخرین حمله‌ی بیماری در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D و سینوکس،  $۶/۲ \pm ۲/۰$  و در گروه دریافت‌کننده‌ی سینوکس،  $۱/۸ \pm ۵/۵$  ماه بود و طبق آزمون  $t$ ، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۸۱۰$ ).

### بحث

نتایج نشان داد که ویتامین D در درمان بیماران MS تأثیر مثبت و محافظ دارد. در پژوهش حاضر، در مجموع ۵۷ بیمار در طی دو سال مورد مطالعه قرار گرفتند. گروهی از بیماران تنها سینوکس و گروه دیگر سینوکس به همراه ویتامین D در طی دوره‌ی درمان دریافت نمودند. در این مطالعه، سطح ویتامین D به طور معنی‌داری در گروه

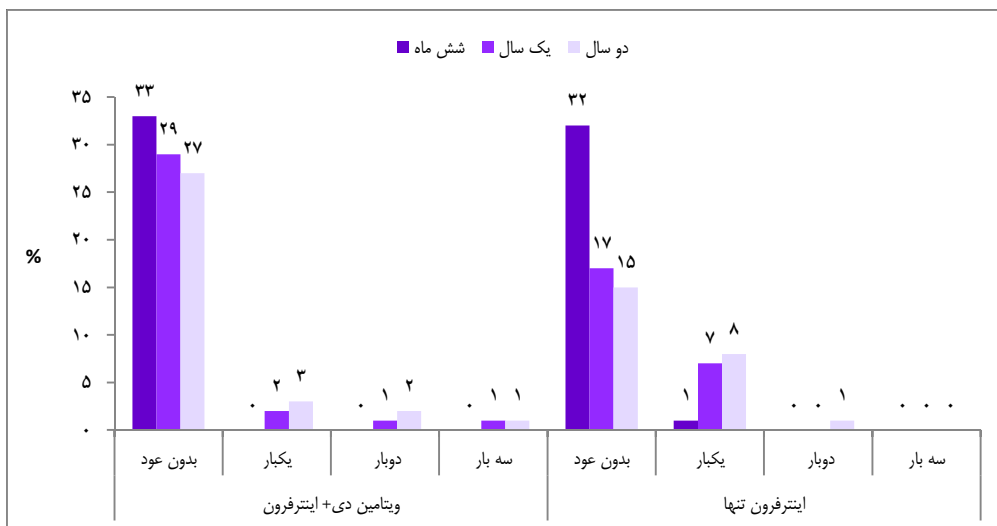
برابر نتایج به دست آمده، اولین و شایع‌ترین علامت بیماری MS در دو گروه مورد مطالعه، تاری دید بود؛ به طوری که در ۱۳ نفر از گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D و سینوکس و در ۹ نفر از گروه دریافت‌کننده‌ی سینوکس، تاری دید مشاهده شد (۳۹/۴ در مقابل ۳۷/۵ درصد) و طبق آزمون Fisher's exact، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۲۲۰$ ) (شکل ۱).

میانگین سطح سرمی ویتامین D در قبل از درمان در دو گروه ویتامین D و سینوکس و سینوکس تنها، به ترتیب  $۱۴/۱۲ \pm ۶/۴۰$  و  $۱۶/۰۳ \pm ۷/۳۰$  نانوگرم در میلی‌لیتر بود و طبق آزمون  $t$ ، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۳۰۰$ ). همچنین، میانگین سطح سرمی ویتامین D بعد از درمان در دو گروه، به ترتیب  $۱۶/۹۰ \pm ۳۸/۹۸$  و  $۱۹/۰۰ \pm ۷/۶۰$  نانوگرم در میلی‌لیتر و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

میانگین شاخص EDSS در زمان تشخیص در دو گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D و سینوکس و سینوکس تنها، به ترتیب  $۱/۱۴ \pm ۰/۳۲$  و  $۱/۱۰ \pm ۰/۲۱$  بود و طبق آزمون  $t$ ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۷۸۰$ )؛ اما میانگین این شاخص، از ۶ ماه بعد از شروع درمان تا زمان انجام مطالعه در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت؛ به طوری که شاخص EDSS در زمان مطالعه در دو گروه تحت درمان با ویتامین D و سینوکس و سینوکس تنها، به ترتیب  $۱/۱۲ \pm ۰/۴۸$  و  $۱/۴۴ \pm ۰/۵۴$  بود و طبق آزمون  $t$ ، تفاوت دو گروه، معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۱۴$ ).

در جدول ۲ و شکل ۳، میانگین شاخص EDSS در از زمان تشخیص تا زمان انجام مطالعه در دو گروه آمده است. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که تغییرات EDSS در طی مدت درمان، در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت.

بررسی عود در بیماران تحت مطالعه نشان داد که در ۶ ماه بعد از شروع درمان، بیماری در ۱ نفر (۴/۲ درصد) از گروه سینوکس تنها عود نمود ( $P = ۰/۴۲۰$ ). در یک سال بعد از درمان، بیماری در ۴ نفر از گروه ویتامین D و سینوکس و ۷ نفر از گروه سینوکس تنها، عود



شکل ۴. فراوانی دفعات عود بیماری تا دو سال بعد از درمان در دو گروه

پژوهش، زنان باردار مبتلا به MS به عنوان زیر مجموعه‌ی جمعیت بیمار مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که آن‌ها نیز دچار کمبود ویتامین D هستند؛ اما سطح ویتامین D آن‌ها در زمان بارداری نسبت به زمانی که باردار نبودند، بالاتر بود (۲۷). این موضوع دال بر این است که ویتامین D در حقیقت در مقابل عود MS بیمار را محافظت می‌کند. تحقیقات قبلی نشان داده است که بارداری از عود بیماری MS ممانعت می‌کند. یک دلیل احتمالی این است که بارداری، میزان ویتامین D را افزایش می‌دهد که منجر به اثرات محافظتی آن در برابر بیماری MS می‌گردد. در حال حاضر، وجود ارتباط بین دز ویتامین D و تأثیرات درمانی در بیماری MS نامشخص است (۲۵). مطالعات حاضر، همچنین برای مشخص کردن این ارتباط و تعیین مناسب‌ترین دز ویتامین D برای کاهش پیشرفت بیماری MS در حال انجام است.

بیماران MS نسبت به جمعیت عمومی سطح خونی ویتامین D پایین‌تری دارند. همچنین، مشخص شده است که این بیماران، دچار کمبود ویتامین D هستند؛ اما در دوران بارداری سطح خونی ویتامین D بالاتری دارند (۲۷) و این امر، مشخص‌کننده‌ی این است که ویتامین D یک عامل محافظ برای ابتلا به بیماری MS می‌باشد. در مطالعات قبل مشخص شده است که بارداری یک عامل محافظ برای عود بیماری MS به شمار می‌رود. دلیل محتمل این است که سطح بالاتر ویتامین D در بیماران باردار، علت محافظت این بیماران در برابر عود این بیماری می‌باشد (۲۸).

سطوح بالاتر متابولیت ویتامین D ممکن است منجر به افزایش پاسخ ضد التهابی سلول‌های T regulatory شود (۲۹). در افراد سالم، مصرف ویتامین D باعث افزایش تولید اینترلوکین ۱۰ و کاهش

دریافت‌کننده‌ی این ویتامین و در مقایسه با ابتدای مطالعه افزایش یافت. بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین D نسبت به گروه دیگر، به طور معنی‌داری نمره‌ی EDSS کمتری داشتند. گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D، به طور معنی‌داری میزان عود کمتری را نشان دادند. همچنین، پس از ۲۴ ماه، این گروه کاهش معنی‌داری نیز در ضایعات Gradient-echo (GE) نشان دادند. بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین D در مقایسه با گروه دیگر، میانگین پایین‌تری در تعداد NT2 تجربه کردند. به طور کلی، این نتایج نشان داد که ویتامین D نقش بسیار مهمی در کاهش پیشرفت بیماری MS دارد.

تحقیقات دیگر، نتایج مشابهی در مورد بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین D را نشان دادند (۱۷). افزودن ویتامین D<sub>۳</sub> به سینوکس منجر به کاهش یافته‌های MRI شد (۱۸).

مقیاس شدت خستگی (FSS یا Fatigue severity scale) و میزان عود پس از ۴ ماه در بیماران مبتلا به MS دریافت‌کننده‌ی ویتامین D، در مقایسه با گروه دیگر که ویتامین D دریافت نکرده بودند، به میزان کمتری گزارش شده است (۱۹).

در جمعیت اطفال، افزایش دز ویتامین D با کاهش میزان عود در بیماران مبتلا به MS نسبت مستقیم داشت (۲۰). همچنین، بین افرادی که سطح ویتامین D بدن آن‌ها به طور طبیعی بیشتر بود، رابطه‌ی معکوس با احتمال عود بیماری MS وجود داشت (۲۱). در جامعه‌ی بیماران مبتلا به MS که سینوکس دریافت می‌کردند و سطح خونی بالاتری از ۲۵- هیدروکسی ویتامین D داشتند، سیر پیشرفت بیماری کمتر بود که با نتایج این مطالعه مطابقت داشت (۲۲-۲۵).

مطالعات گذشته نشان داده است که بیماران مبتلا به MS، سطح ویتامین D پایین‌تری نسبت به جمعیت عمومی دارند (۲۶). در یک

داروهای تعدیل‌کننده‌ی ایمنی مثل سینوکس نیستند، اهمیت دو چندان دارد. درمان با دزهای بالای ویتامین D بدون خطر نیست و بیماران که این درمان را دریافت می‌کنند، بایستی به طور منظم کنترل و نظارت شوند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای زهرا توسلی کفرانی به شماره‌ی طرح ۳۹۲۳۳۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی این دانشگاه و تمامی پزشکان مرکز آموزشی-درمانی الزهرای (س) اصفهان و پرسنل محترم مرکز MS این بیمارستان که در انجام این تحقیق همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌نمایند.

Th $\nu$  (۱۷ T helper) می‌شود (۳۰) و هر دوی این عوامل به نظر می‌رسد که در درمان بیماری MS مؤثر باشند.

این پژوهش بیانگر نقش احتمالی ویتامین D در میزان ناتوانی‌های بیماران مبتلا به MS، می‌باشد. به نظر می‌رسد، کاهش سطح سرمی ویتامین D منجر به پیشرفت مکانیسم‌های خود ایمنی در بیماری MS و سایر بیماری‌های خود ایمنی می‌شود. با توجه به اهمیت ویتامین D، نقش این ویتامین در بیماری MS باید مورد توجه و بررسی بیشتری قرار بگیرد و برای پزشکانی که به طور مداوم به درمان بیماران مبتلا به MS می‌پردازند، شناسانده شود. در این بین، مطالعه‌ی اثر مصرف ویتامین D هم‌زمان با سایر روش‌های درمانی بیماران MS مانند استفاده از سینوکس از درجه‌ی اهمیت بالایی برخوردار است؛ به خصوص بررسی تأثیر ویتامین D در بیماران که قادر به مصرف

### References

1. Harandi AA, Harandi AA, Pakdaman H, Sahraian MA. Vitamin D and multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2014; 13(1): 1-6.
2. 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.
3. Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E, Bergamaschi R. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(6): 6417-32.
4. Sloka S, Silva C, Pryse-Phillips W, Patten S, Metz L, Yong VW. A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. *Can J Neurol Sci* 2011; 38(1): 98-105.
5. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007; 69(4): 381-8.
6. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29(12): 664-73.
7. Makishima M, Lu TT, Xie W, Whitfield GK, Domoto H, Evans RM, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science* 2002; 296(5571): 1313-6.
8. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol* 2015; 12(2): 243-52.
9. Bouillon R, Verstuyf A, Branisteau D, Waer M, Mathieu C. Immune modulation by vitamin D analogs in the prevention of autoimmune diseases. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1995; 57(5): 371-85. [In Dutch].
10. Mowry EM. Vitamin D: evidence for its role as a prognostic factor in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 311(1-2): 19-22.
11. Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Feron F. Role of vitamin D in the pathophysiology of neurodegenerative diseases. *Biol Aujourd'hui* 2014; 208(1): 77-88. [In French].
12. Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol* 2014; 5: 244.
13. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37(5): 535-45.
14. Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs* 2014; 28(8): 731-42.
15. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice. *J Postgrad Med* 2001; 47(1): 45-50.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20): 2191-4.
17. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 452541.
18. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(5): 565-71.
19. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, Liraz ZS, Kalron A, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler* 2015; 21(6): 767-75.
20. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(5): 618-24.

21. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1220-4.
22. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(2): 193-203.
23. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71(3): 306-14.
24. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F, Grimaldi LM, Holmoy T, Killestein J, et al. Efficacy of vitamin D3 as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: a Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011; 311(1-2): 44-9.
25. O'Connell K, Kelly S, Kinsella K, Jordan S, Kenny O, Murphy D, et al. Dose-related effects of vitamin D on immune responses in patients with clinically isolated syndrome and healthy control participants: study protocol for an exploratory randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials* 2013; 14: 272.
26. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014; 570: 108-13.
27. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hamalainen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(1): 64-7.
28. Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014; 51(4): 232-47.
29. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008; 194(1-2): 7-17.
30. Allen AC, Kelly S, Basdeo SA, Kinsella K, Mulready KJ, Mills KH, et al. A pilot study of the immunological effects of high-dose vitamin D in healthy volunteers. *Mult Scler* 2012; 18(12): 1797-800.



## Efficacy of Adding Vitamin D Supplementation to Interferon $\beta$ -1 in Multiple Sclerosis

Masoud Etemadifar MD<sup>1</sup>, Zahra Tavassoli-Kafrani<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Vitamin D metabolites are involved in immunological signaling that leads to suppression and regulation of autoimmune and inflammatory pathways. Therefore, vitamin D supplementation may be a viable method for treating autoimmune or inflammatory diseases. This study aimed to investigate how treating with interferon beta-1 with vitamin D differs from treating with interferon beta-1 alone in patients with multiple sclerosis (MS).

**Methods:** In this phase II double-blind randomized clinical trial, 59 patients with multiple sclerosis receiving interferon  $\beta$ -1 were split into two groups, one supplemented with vitamin D, to study the clinical effects resulted after 6, 12, and 24 months. We used analysis of magnetic resonance imaging (MRI), evidence of clinical relapses, and expanded disability status scale (EDSS) scores at baseline, 12 and 24 months to perform statistical analysis. Type of statistical analysis varied based on the measured outcomes.

**Findings:** After 2 years of treatment, patients treated with vitamin D experienced decreased EDSS score ( $P = 0.014$ ), decreased rate of relapse ( $P = 0.240$ ), and decreased average number of gradient-echo (GE) lesions ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Vitamin D is a viable way to supplement the treatment of multiple sclerosis and its role in autoimmune diseases needs to be further clinically investigated. Our results suggest that in a population of patients with multiple sclerosis, vitamin D levels are a good predictor of the severity of the disease. In conclusion, vitamin D may not be a significant factor to consider in the etiology of multiple sclerosis, but rather a possible environmental exacerbating factor in the progression of the disease.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Vitamin D, Interferon beta-1, Autoimmunity, Relapse, Lesion

**Citation:** Etemadifar M, Tavassoli-Kafrani Z. Efficacy of Vitamin D supplementation into Interferon  $\beta$ -1 in Multiple Sclerosis. J Isfahan Med Sch 2016; 33(362): 2111-9

1- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, 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:** Masoud Etemadifar MD, Email: etemadifar@med.mui.ac.ir