

Vitamin D status among multiple sclerosis patients in South Khorasan: a case-control study

Masoumeh Zarezadeh¹, Mohammad Dehghani Firoozabadi², Asghar Zarban³,
Gholamreza Sharifzadeh⁴, Maryam Valavi¹

Background and Aim: Observational studies have demonstrated that the risk of developing multiple sclerosis (MS) is associated with vitamin D (25(OH)D) status. However, there is no local study regarding vitamin D status in MS patients in the South Khorasan. Therefore, present study aimed at comparing the serum levels of vitamin D between the South Khorasan MS patients and healthy subjects, and determining its association with disability in these patients.

Materials and Methods: In this case-control study a total of 144 individuals (72 previously diagnosed MS cases and 72 age and sex matched healthy controls) were included. Demographic characteristics and serum vitamin D levels of both groups as well as Expanded Disability Status Scale (EDSS) for MS patients were assessed. The obtained data was analyzed using t-test, Mann Whitney U test, Chi-square, and Pearson's correlation coefficient test applying SPSS software.

Results: There was a significant difference ($P < 0.0001$) in vitamin D levels between the case ($47.4 \pm 5.4 \text{ ng/mL}$) and the control ($14.66 \pm 10.4 \text{ ng/mL}$) groups. A direct association was found between vitamin D levels and EDSS in MS patients ($P < 0.0001$), too.

Conclusion: Surprisingly, it was found that vitamin D level was significantly higher in MS patients than the controls. There was a significant positive association between the level of vitamin D and disability status in patients with MS. The association may be due to more administration of vitamin D supplement to MS patients.

Key Words: Multiple Sclerosis, EDSS, Vitamin D.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2017; 24 (1): 28-35.

Received: July 25, 2016

Accepted: January 15, 2017

¹ Member of Student Research Committee, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

² **Corresponding author;** Department of Neurology, Faculty of Medicine, Birjand University of medical science, Birjand, Iran.
Email: mdehghani44@yahoo.com Tel: +985632381500 Fax: :+985632381500

³ Birjand CardioVascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

⁴ Social Determinant of Health Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

بررسی سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس در خراسان جنوبی: یک مطالعه مورد - شاهدی

معصومه زارعزاده¹، محمد دهقانی فیروزآبادی²، اصغر زربان³، غلامرضا شریفزاده⁴، مریم ولوی¹

چکیده

زمینه و هدف: مطالعاتی نشان داده‌اند که سطح سرمی ویتامین D با ابتلا و پیشرفت بیماری MS ارتباط دارد. با این وجود، مطالعه منطقه‌ای که سطح ویتامین D را در بین مبتلایان به MS در استان خراسان جنوبی مورد بررسی قرار داده باشد، انجام نشده است. بنابراین مطالعه حاضر به منظور مقایسه سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به MS با افراد سالم و همچنین بررسی ارتباط ویتامین D با سطح ناتوانی در بیماران مبتلا به MS در خراسان جنوبی، طراحی و اجرا گردید.

روش تحقیق: در این مطالعه مورد-شاهدی، 144 نفر در قالب 2 گروه بیمار مبتلا به MS و افراد سالم، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، سطح سرمی ویتامین D در هر دو گروه و همچنین شاخص ارزیابی سطح ناتوانی در بیماران MS (EDSS) جمع‌آوری و تعیین گردید. داده‌ها پس از ورود به نرم‌افزار SPSS، با کمک آزمون‌های آماری تی‌تست، من‌ویتنی و کای‌اسکوئر تجزیه و تحلیل شد؛ ارزیابی ارتباط بین سطح ویتامین D با شاخص EDSS در بیماران نیز با ضریب همبستگی پیرسون بررسی گردید. یافته‌ها: میانگین سطح ویتامین D در گروه مورد $(47/4 \pm 5/4 \text{ ng/mL})$ به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود $(P < 0/0001)$. ارتباط مستقیمی بین سطح ویتامین D و شاخص EDSS در بیماران مبتلا به MS وجود داشت $(P < 0/0001)$.

نتیجه‌گیری: بر خلاف انتظار، سطح ویتامین D در افراد مبتلا به MS به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. همچنین بین سطح ویتامین D و شدت ناتوانی در مبتلایان به MS ارتباط معنی‌داری وجود داشت که احتمالاً به‌علت تجویز بیش از معمول ویتامین D در بیماران مبتلا به MS با شدت بیشتر ناتوانی باشد.

واژه‌های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، درجه ناتوانی گسترده، ویتامین D.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1396؛ 24 (1): 35-28.

پذیرش: 1395/10/26

دریافت: 1395/05/04

¹ عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

² نویسنده مسؤول؛ گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند-خیابان غفاری - دانشگاه علوم پزشکی بیرجند - دانشکده پزشکی

تلفن: 05632381500 شماره: 05632381500 پست الکترونیکی: mdehghani44@yahoo.com

³ مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

⁴ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس¹ یا به اختصار MS، یک بیماری عصبی مزمن پیشرونده است که مشخصه آن، آسیب به غلاف میلین سلول‌های سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (1). برآورد می‌شود که حدود 2/1 میلیون نفر در دنیا مبتلا به این بیماری هستند (2). شیوع کلی این بیماری در کشورهای آسیایی حدود 51 نفر در یکصد هزار نفر برآورد گردیده است و میانگین سنی مبتلایان به MS در این کشورها 28/54 سال می‌باشد (3). بر اساس آخرین آمارهای در دسترس، شیوع این بیماری در ایران 45 نفر در یکصد هزار نفر برآورد شده است و میانگین سن ابتلای بیماران در ایران در حال کاهش می‌باشد. شیوع این بیماری در جنس مؤنث نیز بیشتر گزارش شده است (4).

اگرچه تاکنون علت مشخصی در ایجاد بیماری MS معرفی نگردیده است، اما به نظر می‌رسد که عوامل محیطی و ژنتیکی چه به صورت جداگانه و یا هم‌افزایی در ایجاد این بیماری دخالت دارند (5). ژن اصلی در ارتباط با MS، آنتی ژن لکوسیت انسانی² کلاس II (HLA) می‌باشد. در عین حال این فاکتور ژنتیکی به عنوان تنها عامل این بیماری مطرح نیست؛ زیرا در مطالعات متعدد، سایر عوامل غیر ژنتیکی نیز در ارتباط با این بیماری اثرگذار بوده‌اند (6).

از جمله عوامل مهم غیر ژنتیکی معرفی شده در ارتباط با بیماری MS، گیرنده‌های ویتامین D می‌باشد که توزیع آنها نقش مهمی را در پذیرندگی و همچنین سطوح مختلف این بیماری ایفا می‌کند (7). ویتامین D، رونویسی ژن را از طریق تعامل با گیرنده ویتامین D³ (VDR) در غشای سلولی، تحت تأثیر قرار می‌دهد (8، 9). ویتامین D همچنین از طریق تنظیم عملکرد سیستم ایمنولوژیک بدن می‌تواند نقش مهمی در بروز و یا شدت MS داشته باشد. از طرف دیگر فرم فعال آن در تنظیم بیان بسیاری از ژن‌های مهم بدن در مسیرهای

گوناگون نقش دارد و ارتباط آن با بسیاری از سرطان‌ها و بیماری‌های خودایمن ثابت شده است (10). سیستم عصبی مرکزی، به عنوان یک بافت هدف برای متابولیسم ویتامین D مطرح است؛ چون گیرنده‌های ویتامین D (VDR) در هیپوکامپ، مخچه، ساقه مغز، نخاع و بافت پیرامون عروق مغزی و قشر مغز وجود دارند (11).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد، در مناطقی که غذاهای سرشار از ویتامین D مصرف می‌کنند یا در معرض بیشتر با نورخورشید قرار دارند، شیوع مالتیپل اسکلروزیس کمتر است. ویتامین D می‌تواند از طریق غذا تأمین شود؛ اما بخش عمده ویتامین D مورد نیاز از طریق تابش اشعه ماوراء بنفش خورشید به لایه اپیدرم پوست تولید می‌شود. نواحی استوایی در طول سال بیشترین تابش ماوراء بنفش را دریافت می‌کنند (12). ویتامین D در متابولیسم استخوان، تنظیم، تکثیر و تمایز سلولی و همچنین تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش دارد (13).

مطالعات متعددی وجود دارند که نشان می‌دهند، سطح سرمی ویتامین D در بین مبتلایان به بیماری MS به طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم می‌باشد (14). با این حال برخی از مطالعات نیز اختلاف معنی‌داری را گزارش نکرده‌اند. (15). مطالعات انجام‌شده در خصوص تعیین سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به MS در ایران و جهان محدود و دارای نتایج متناقض می‌باشند (14، 16، 17). نتایج جستجوهای پژوهشگران این مطالعه در منابع علمی نشان داد که تاکنون سطح ویتامین D خون افراد مبتلا به MS در استان خراسان جنوبی به عنوان قطب شرقی کشور مورد بررسی قرار نگرفته است. از این رو، مطالعه حاضر به منظور تعیین سطح ویتامین D و همچنین ارتباط آن با درجه ناتوانی گسترده⁴ (EDSS) در این بیماران در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی طراحی و اجرا گردید.

در دهه‌های اخیر وسایل پیشرفته‌ای برای توصیف بیماری

¹ Multiple Sclerosis

² Human Leukocyte antigen

³ Vitamin D receptor

⁴ Expanded Disability Status Scale

سطح کافی³ (100-30 نانوگرم بر میلی لیتر) و سطح سمی⁴ (بیشتر از 100 نانوگرم بر میلی لیتر) ویتامین D، طبقه بندی گردیدند (18). برای افراد گروه مورد، ارزیابی شاخص EDSS صورت پذیرفت و ارتباط آن با سطح ویتامین D مورد ارزیابی قرار گرفت.

داده های به دست آمده، بعد از جمع آوری در نرم افزار SPSS (ویرایش 19) وارد گردیدند. در نهایت داده ها با کمک آزمون های آماری t-test مستقل، من ویتنی و کای اسکور، رگرسیون لجستیک و ضریب همبستگی اسپیرمن در سطح $\alpha=0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه سن در دو گروه با توجه به توزیع نرمال داده ها از آزمون t-test مستقل و با توجه به توزیع غیر نرمال سطح ویتامین D از آزمون های آماری من ویتنی و ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده گردید.

یافته ها

این مطالعه بر روی 144 بیمار شامل 72 بیمار مبتلا به MS و 72 فرد سالم از نظر ابتلا به MS، انجام شد. میانگین سن در گروه مورد $37/2 \pm 9/4$ سال و در گروه شاهد $34/4 \pm 9/1$ سال بود ($P=0/08$). از نظر توزیع گروه سنی و جنسیت، اختلاف معنی داری ($P>0/05$) بین دو گروه وجود نداشت (جدول 1).

میانگین سطح 25 هیدروکسی ویتامین D در گروه مورد $47/4 \pm 5/4$ ng/mL و در گروه شاهد $14/7 \pm 10/4$ ng/mL بود که آزمون من ویتنی نشان داد که تیترا ویتامین D در گروه مورد به طور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود ($P<0/001$) همچنین در گروه مورد $19/4\%$ و در گروه شاهد هیچ موردی از توکسیک مشاهده نگردید که اختلاف معنی داری از نظر سطح ویتامین D در دو گروه مشاهده گردید. ($P<0/001$) آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد که شانس ابتلا به کمبود

و شدت بالینی آن و ارزیابی کاهش عملکردی بیماران مبتلا به MS ارائه شده است. یکی از این ابزارهایی که برای بررسی عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، توصیف پیشرفت بیماری و بررسی تأثیرات تداخلات در کارآزمایی های بالینی بسیار مورد استفاده قرار می گیرد، EDSS (یک معیار اجرایی - بالینی) است. دامنه این معیار به ترتیب از صفر (از نظر نرولوژیکال نرمال) تا 10 (مرگ ناشی از MS) می باشد. اگر EDSS بین 4-6 باشد، بیان کننده ناتوانی ضعیف و EDSS بالاتر از 6 بیان کننده ناتوانی شدید است (1).

روش تحقیق

در این مطالعه مورد-شاهدی، 72 بیمار مبتلا به MS (گروه مورد) و 72 نفر فرد سالم (گروه شاهد) از نظر سطح ویتامین D مورد پژوهش قرار گرفتند. گروه مورد از بین بیماران مبتلا به MS استان خراسان جنوبی (1393-1394) که دارای پرونده در مرکز جامع بیماری های خاص دانشگاه علوم پزشکی بیرجند بودند، به صورت سرشماری انتخاب گردیدند و گروه شاهد از بین همراهان مراجعه کننده به مرکز ذکر شده که مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس نبودند (بر اساس ویزیت پزشک متخصص مغز و اعصاب) و از لحاظ سن و جنس با گروه مورد مطابقت داشتند، انتخاب شدند.

بر این اساس، بیماران و افراد سالمی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه جمع آوری گردید و افراد برای تعیین سطح ویتامین D به آزمایشگاه ارجاع شدند. مقدار 5 میلی لیتر خون وریدی در شرایط لخته از بیماران اخذ و سطح سرمی ویتامین D آنان به روش الکتروکمی لومینسانس (لیازون آلمان) تعیین شد؛ سپس افراد بر اساس مقادیر سرمی ویتامین D به دست آمده، در چهار سطح به صورت کمبود¹ (کمتر از 10 نانوگرم بر میلی لیتر)، سطح پایین² (10-30 نانوگرم بر میلی لیتر)،

³ Sufficient

⁴ Toxicity

¹ Deficient

² Insufficient

سطح ویتامین D در افراد گروه شاهد 24/5 برابر افراد گروه به MS $3/29 \pm 1/8$ تعیین گردید. نتایج این مطالعه، ارتباط مورد و همچنین شانس سطح ویتامین D ناکافی در آنها 7/76 مثبت و معنی‌داری بین سطح ویتامین D و شاخص EDSS در برابر افراد گروه مورد بود (جدول 2).
در این مطالعه میانگین شاخص EDSS در بیماران مبتلا

جدول 1- مقایسه شاخص های دموگرافیک در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	مورد	شاهد	سطح معنی‌داری آزمون t-test مستقل
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	$37/2 \pm 9/4$	$34/4 \pm 9/1$	0/08
رده سنی (سال)	کمتر از 30	15 (%47/52)	19 (%53/13)
	30-45	41 (%41/03)	42 (%30/36)
	45 سال به بالاتر	16 (%63/61)	21 (%51/09)
جنس	مرد	17 (%23/6)	25 (% 34/7)
	زن	55 (%76/4)	47 (%65/3)

جدول 2- مقایسه توزیع فراوانی نسبی سطح ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد

سطح ویتامین D	گروه مورد مطالعه		OR (CI 95% OR) p-value
	مورد (درصد) فراوانی	شاهد (درصد) فراوانی	
کافی (Sufficient)	19 (26/4)	3 (4/2)	1
ناکافی (Insufficient)	31 (43/1)	38 (52/8)	OR=7/76 (CI 95% OR)=(2/1-28/7) P=0/002
کمبود (Deficiency)	8 (11/1)	31 (43/1)	OR=24/5 (CI 95% OR)=(5/8-104/1) P=0/001
سمیت (Toxicity)	14 (19/4)	0 (0)	-
جمع	72 (100)	72 (100)	-

P<0/001

بحث

کمبود ویتامین D از جمله اختلالات شایع در کلیه جوامع به‌ویژه در کشور ما می‌باشد. ارتباط کمبود این ویتامین با بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های استخوان و مفاصل و بیماری‌های خودایمن، مورد بررسی قرار گرفته است. برخی مطالعات نشان داده است که شاید ابتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس و پاسخ به درمان در این بیماری نیز با سطح ویتامین D مرتبط باشد (9، 11). اما نتایج گزارش‌شده در مطالعات مختلف، متفاوت است و از طرف دیگر، در کشور ما مطالعات کافی در این مورد انجام نشده است؛ از این رو مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی ویتامین D به انجام رسید.

نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر نشان داد، تنها 26/4 درصد از افراد گروه مورد دارای سطح کافی ویتامین D بودند. در گروه کنترل نیز 4/2 درصد افراد، دارای سطح کافی ویتامین D بودند و شیوع کمبود ویتامین D در بیماران MS به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد غیر مبتلا به MS بود. طبق شواهد قبلی، کمبود ویتامین D می‌تواند در میزان پاسخ‌دهی به درمان مؤثر باشد. مطالعات گذشته در این زمینه نشان داده‌اند که در کشورهای حوزه خاورمیانه به‌خصوص کشور ایران، کمبود ویتامین D شایع است (19). با وجود قرارگیری در معرض نور خورشید کافی در این کشورها، پژوهشگران دلایل این کمبود را عواملی نظیر: آلودگی بالای هوا، هاپرپیگمانتاسیون پوستی، الگوی پوشش و حجاب، عادات غذایی خاص و همچنین دریافت ناکافی ویتامین D از طریق خوراکی عنوان نموده‌اند (19، 20). حجازی و همکاران نیز (2014) که به بررسی سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به MS و افراد سالم پرداخته بودند، 35 درصد افراد را دچار کمبود ویتامین D گزارش کردند (15).

در مطالعه حاضر، میانگین سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در بیماران MS ($47/4 \pm 5/4$ ng/mL) به‌طور معنی‌داری ($P < 0/001$) بیشتر از افراد گروه شاهد

($14/66 \pm 10/4$ ng/mL) بود. یافته‌های این پژوهش نشان داد، بیمارانی که دارای میزان ناتوانی بیشتری هستند، سطح ویتامین D بالاتری دارند که احتمالاً به‌دلیل تجویز بیشتر مکمل‌ها و داروهای تقویتی نظیر ویتامین D در این بیماران باشد. مشابه نتایج این پژوهش، در مطالعه Mandia و همکاران (2014) نیز گزارش شده است که سطح ویتامین D در بیماران گروه مورد (131 نفر) نسبت به گروه کنترل (131 نفر) بیشتر بود ($P = 0/005$) (21). در مطالعه حجازی و همکاران که پیشتر بدان اشاره گردید، سطح سرمی ویتامین D در افراد مبتلا به MS برابر با $20/67 \pm 16/26$ nmoL/L و در افراد گروه سالم برابر با $15/8 \pm 8/7$ nmoL/L گزارش شد که پژوهشگران این تفاوت را از نظر آماری معنی‌دار ندانستند (15). همانطور که ملاحظه می‌گردد در مطالعه مذکور نیز میانگین سطح ویتامین D در بین گروه شاهد بیشتر از گروه مورد است؛ هر چند این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار گزارش نشده است که شاید دلیل آن حجم نمونه کمتر (37) در مقابل مطالعه حاضر (72) برای هر گروه باشد.

با این حال تناقضاتی در خصوص ارتباط ویتامین D با بیماری MS گزارش شده است. به‌عنوان مثال، Ueda و همکاران در سال 2014 به بررسی نقش ویتامین D و خطر ابتلا به MS پرداختند. نتایج حاصل از پژوهش آنان نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین کمبود ویتامین D و خطر ابتلا به بیماری MS وجود ندارد و کمبود ویتامین D منجر به این بیماری نمی‌شود (16). در حالی‌که نتایج حاصل از مطالعه Hanwell و همکاران در سال 2011 بر روی 126 بیمار مبتلا به MS نشان داد، بیماران MS به‌طور میانگین دارای سطح پایین‌تری از ویتامین D نسبت به افراد سالم هستند ($P = 0/022$) و بین سطح ناکافی ویتامین D و خطر ابتلا به بیماری، ارتباط وجود دارد (17). همچنین Polachin و همکاران در مطالعه بر روی 26 بیمار MS دریافتند که سطح ویتامین D در بیماران نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($P < 0/05$) و ویتامین D در پروسه‌های التهابی و ایمنی و در

از جمله محدودیت‌های طرح حاضر که پیشنهاد می‌گردد در پژوهش‌های آتی این حوزه مدّ نظر قرار گیرد، بررسی مصرف داروها و مواد غذایی حاوی ویتامین D در افراد است. همچنین بررسی سطح مواجهه با نور خورشید نیز توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، اگرچه افراد مبتلا به MS سطح ویتامین D بالاتری نسبت به گروه کنترل دارند، دارای سطح ناتوانی بیشتری نیز هستند که احتمال دارد به دلیل مصرف بیشتر مکمل‌ها و داروهای تقویتی نظیر ویتامین D در این بیماران باشد. یافته‌های این مطالعه همچنین نشان دادند که در جامعه مورد پژوهش، کمبود ویتامین D شیوع بالایی دارد که ضرورت دارد استراتژی‌های بهداشتی مرتبط در خصوص مرتفع کردن این معضل در سطح جامعه اتخاذ و اجرا گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل از بخشی از یافته‌های طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد طرح 1015 و کد اخلاق Ir.bums.1395.111 می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه بیماران و افراد سالمی که به‌صورت داوطلبانه در انجام این پژوهش همکاری داشتند و همچنین از همکاران محترم پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع)، کمال تشکر و قدردانی ابراز می‌گردد.

پاتوژن بیماری MS نقش دارد (14). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ارتباط معکوسی بین نمره EDSS و سطح ویتامین D به لحاظ آماری وجود داشت ($P=0/004$).

امروزه بیشترین مقیاسی که برای ارزیابی ناتوانی بیماران مبتلا به MS به کار می‌رود، EDSS می‌باشد. در حال حاضر EDSS به‌عنوان مقیاسی استاندارد برای ارزیابی پیشرفت بیماری پذیرفته شده و از آنجا که ناتوانی بیماری را نسبت به سایر روش‌ها و معیارها در ابعاد وسیع‌تری مورد ارزیابی قرار می‌دهد، جایگزین سایر روش‌ها شده است (22).

در مطالعه van der Mei و همکاران (2007) که بر روی 136 بیمار مبتلا به MS و 272 فرد سالم در استرالیا (تاسمانی) انجام گردیده بود، شیوع بالای کمبود ویتامین D در هر دو گروه گزارش گردید؛ به نحوی که 11/8 درصد افراد بیمار دچار کمبود ویتامین D بودند (11/1 درصد در مطالعه حاضر). همچنین در مطالعه یادشده، ارتباط معنی‌داری بین شاخص EDSS و کمبود ویتامین D گزارش گردیده بود، به نحوی که شانس افزایش ناتوانی در بیماران دچار کمبود ویتامین D به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران دارای سطح کافی این ویتامین ($OR=3/07$) بود (23). حاتمیان و همکاران (2013) در مطالعه خود که به بررسی سطح ویتامین D و ارتباط آن با ناتوانی در بیماران MS پرداخته بودند، نشان دادند که اگرچه افراد مبتلا به MS به‌طور معنی‌داری سطح ویتامین D کمتری در مقایسه با افراد سالم داشتند، اما ارتباط معنی‌داری بین سطح ویتامین D با درجه ناتوانی در آنها وجود نداشت (24).

منابع:

- 1- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008; 372(9648): 1502-17.
- 2- Abdollahzadeh R, Fard MS, Rahmani F, Moloudi K, Kalani BS, Azarnezhad A. Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study. J Neurol Sci. 2016; 367: 148-51.
- 3- Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S, Moradi-Lakeh M, Sahraian MA. Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2015; 44(4): 232-44.
- 4- Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moifar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8,000 patients and changes over time. Eur Neurol. 2010; 64(6): 331-6.

- 5- Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Genome-wide pathway analysis of a genome-wide association study on multiple sclerosis. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(3): 2557-64.
- 6- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008; 9(7): 516-26.
- 7- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013; 45(11): 1353-60.
- 8- Joshi N and Minz RW. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Multiple Sclerosis: Evidence from Epidemiology, Animal Model, Genetics, and Immunology. *Austin J Mult Scler & Neuroimmunol*. 2015; 2(3): 1016.
- 9- Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vitamin D for the Treatment or Prevention of Multiple Sclerosis: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. CADTH Rapid Response Reports.
- 10- Nabavi SM, Sabet Z, Morsali D, Aminzadeh M. Vitamin D3 Supplementation in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Considering the Safety Issues. *J Clin Toxicol*. 2012; 2: 122.
- 11- VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(8): 1095-109.
- 12- Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011; 76(6): 540-8.
- 13- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6): 599-612.
- 14- Polachini CR, Spanevello RM, Zanini D, Baldissarelli J, Pereira LB, Schetinger MR, et al. Evaluation of Delta-Aminolevulinic Dehydratase Activity, Oxidative Stress Biomarkers, and Vitamin D Levels in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotox Res*. 2016; 29(2): 230-42.
- 15- Hejazi E, Amani R, SharafodinZadeh N, Cheraghian B. Comparison of Antioxidant Status and Vitamin D Levels between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Matched Subjects. *Mult Scler Int*. 2014; 2014: 539854.
- 16- Ueda P, Rafatnia F, B?rnhielm M, Fr?bom R, Korzunowicz G, L?nnerbro R, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014; 76(3): 338-46.
- 17- Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812(2): 202-12.
- 18- Ataei B, Akhgavan-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. [Persian]
- 19- Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health*. 2004; 4: 38.
- 20- Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(9): 1856-62.
- 21- 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.
- 22- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11): 1444-52.
- 23- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol*. 2007; 254(5): 581-90.
- 24- Hatamian H, Bidabadi E, Seyed Saadat SM, Seyed Saadat N, Kazemnezhad E, Ramezani H, et al. Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis? *Iran J Neurol*. 2013; 12(2): 41-6.