

فراوانی کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به بیماریهای شایع عضلانی اسکلتی

بهزاد حیدری (MD)*، پرهام حیدری (DVM)^۲، الهام ثمری (BSc)^۲، معظمه رمضان نیا جلالی^۲

۱-مرکز تحقیقات اختلال حرکت دانشگاه علوم پزشکی بابل

۲-کلینیک آوینا، تهران

۳-بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۳/۴/۱۴، اصلاح: ۹۳/۵/۱۵، پذیرش: ۹۳/۷/۲

خلاصه

سابقه و هدف: کاهش ویتامین D در بروز، پیشروی و تشدید علایم تعدادی از بیماریهای عضلانی اسکلتی مسئول شناخته شده است. این مطالعه به منظور بررسی سطح ویتامین D سرم و ارتباط کمبود آن با بیماریهای شایع عضلانی اسکلتی انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد شهادی بر روی ۱۰۹۹ نفر از بیمارانی که به یک کلینیک روماتولوژی مراجعه کرده و حداقل بمدت سه ماه مداوم تظاهرات عضلانی اسکلتی داشتند و ۳۷۴ نفر بعنوان گروه شاهد انجام شد. بیماران مبتلا به بیماریهای سیستمیک غیر روماتیسمی و بیماریهایی که در متابولیسم ویتامین D دخالت داشتند، وارد مطالعه نشدند. اندازه گیری ویتامین D سرم با روش الیزا با تعیین سطح سرمی 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) صورت گرفت. سطح 25-OHD کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر به عنوان کمبود ویتامین D در نظر گرفته شد. سطح ویتامین D و فراوانی کمبود ویتامین D در بیماران با شاهدان مقایسه شد.

یافته‌ها: از ۱۰۹۹ بیمار، ۹۱۰ نفر زن بودند. ۲۹۱ نفر (۲۶/۴۷٪) مبتلا به استوآرتریت زانو، ۱۹۲ نفر (۱۷/۴۷٪) آرتريت روماتوئید، ۷۶ نفر (۶/۹٪) آرتريت های التهابی غیر روماتوئیدی، ۲۳۷ نفر (۲۱/۵۶٪) بیمار با دردهای استخوانی غیر اختصاصی، ۱۶۳ نفر (۱۴/۸۳٪) کمر درد، ۱۱۴ نفر (۱۰/۳۷٪) آرتراژی و ۲۶ نفر (۲/۶۳٪) کمر درد التهابی داشتند. غلظت ویتامین D و فراوانی کاهش ویتامین D در بیماران استوآرتریت، آرتريت روماتوئید و آرتريت های التهابی غیر روماتوئیدی، آرتراژی و کمر درد التهابی با شاهدان تفاوت معنی داری نشان نداد. اما در بیماران با دردهای استخوانی نا مشخص، کمر درد، سطح سرمی 25-OHD بطور معنی داری کمتر و فراوانی کاهش 25-OHD بطور معنی داری بیشتر از شاهدان بود ($p=0/001$ برای هردو). کاهش 25-OHD ریسک دردهای استخوانی و کمر درد را به ترتیب ۳/۳۲ و ۳/۹ برابر افزایش داد ($p=0/001$ برای هردو). کاهش 25-OHD در افراد کمتر از ۵۵ سال ریسک استوآرتریت را ۱/۷۱ بار افزایش داد ($p=0/014$). کمبود ویتامین در زنان ریسک آرتراژی را ۱/۸۴ مرتبه افزایش داد ($p=0/018$). ارتباط کاهش 25-OHD با دردهای استخوانی و کمر درد در زنان بطور معنی داری بیش از مردان بود ($p=0/001$ برای هردو).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که کاهش ویتامین D با تعدادی از بیماریهای عضلانی اسکلتی شایع مانند استوآرتریت، کمر درد، دردهای استخوانی نامشخص و آرتراژی ارتباط دارد که بر حسب سن و جنس تفاوت دارد.

واژه های کلیدی: ویتامین D، استوآرتریت، آرتريت های التهابی، دردهای استخوانی، آرتراژی.

مقدمه

مسئول شناخته شده است (۷-۲). اطلاعات موجود نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D در آرتريت روماتوئید شایع است و کاهش دریافت این ویتامین ریسک بروز آنرا افزایش می‌دهد در حالی که افزایش مصرف ویتامین D سبب کاهش بروز آرتريت روماتوئید می‌شود (۱۰-۸). در این بیماران بین سطح ویتامین D با

کاهش ویتامین D یک عامل مهم محیطی در بروز تعداد زیادی از بیماریهای اسکلتی و غیر اسکلتی است (۱و۲). کمبود این ویتامین ممکن است نه تنها در بروز بیماری بلکه در پیشروی، یا تشدید تعدادی از بیماریهای اتوایمونی مانند لوپوس اریتماتو، آرتريت روماتوئید، آرتريت های التهابی تمایز نیافته، نیز

* مسئول مقاله: دکتر بهزاد حیدری

آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بیمارستان آیت اله روحانی. تلفن: ۰۱۱-۳۳۲۸۳۰۱-۵

E-mail: bheidari6@gmail.com

تشخیص تظاهرات اسکلتی غیراختصاصی داده شد. اندازه گیری ویتامین D سرم با روش الیزا با استفاده از کیت instruments GmbH, Germany. DRG با تعیین سطح سرمی 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) صورت گرفت. سطح و 25-OHD کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر به عنوان کاهش ویتامین D در نظر گرفته شد.

بیماران با توجه به نوع تشخیص طبقه بندی شدند. افراد شاهد از میان بیماران فاقد تظاهرات استخوانی اسکلتی که به کلینیک داخلی مراجعه کردند انتخاب شدند. بیماران با اختلالات شدید حرکتی، وجود بیماریهای سیستمیک، غیر رماتیسمی، بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، سندرم سوء جذب و وجود بیماریهایی که در متابولیسم ویتامین D دخالت کند، وجود بیماریهای بدخیم، بیماران تحت درمان با ویتامین D در بیماریهای عفونی از مطالعه خارج شدند. کلیه معیارهای خروج برای گروه شاهدان نیز مورد توجه قرار گرفت. مقایسه سطح ویتامین D با استفاده از آزمونهای آماری Mann-Student T-Test, Whitney U test و مقایسه فراوانی کمبود ویتامین D با استفاده از آزمون Chi square انجام شد و $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۰۹۹ بیمار (۹۱۰ نفر زن، ۲۹۱ نفر (۲۶/۴۷٪) مبتلا به استوآرتریت زانو، ۱۹۲ نفر (۱۷/۴۷٪) آرتريت روماتوئید، ۷۶ نفر (۶/۹٪) آرتريت های التهابی غیر روماتوئیدی، ۲۳۷ نفر (۲۱/۵۶٪) بیمار با دردهای استخوانی غیر اختصاصی، ۱۶۳ نفر (۱۴/۸۳٪) کمر درد، ۱۱۴ نفر (۱۰/۳۷٪) آرتروز و ۲۶ نفر (۲/۳۶٪) بیمار کمر درد التهابی داشتند که با ۳۷۴ شاهد (۲۴۳ نفر زن) مقایسه شدند (جدول ۱ و ۲). توزیع ویتامین D در افراد مورد مطالعه بصورت غیر نرمال (Skewed) بود و سطح ویتامین از ۱/۳ تا ۲۲۴ نانوگرم در میلی لیتر تفاوت داشت (میان=۱۸).

استوآرتریت زانو: ۲۹۱ بیمار (۲۵۲ زن و ۱۳۱ مرد با میانگین سنی 56.9 ± 9.3 سال بررسی شدند. سطح 25-OHD از ۲ تا ۱۸۵ (میان=۲۲) متفاوت بود. ۱۳۴ بیمار (۴۵/۴٪) کاهش 25-OHD داشتند که در مقایسه با شاهدان بدون دردهای اسکلتی تفاوت معنی داری نشان نداد (جدول ۱) ($p=0.065$ و $p=0.93$). در ۸۶ نفر از ۱۴۲ بیمار کمتر از ۵۵ سال کاهش 25-OHD دیده شد (۶۰/۶٪) که بطور معنی داری بیش از شاهدان همسن بود ($p=0.014$). علاوه بر این در گروه سنی سطح 25-OHD بطور معنی داری در مقایسه با شاهدان کاهش نشان داد ($p=0.023$). بنابراین کاهش 25-OHD ریسک استوآرتریت زانو را در افراد کمتر از ۵۵ سال بطور معنی داری افزایش داد ($p=0.014$, $OR=1.71$ (CI ۹۵=۱.۱۲-۲.۶).

آرتريت روماتوئید: ۱۹۲ بیمار (۱۶۰ زن و ۳۲ مرد) با میانگین سنی 52.1 ± 11.3 سال با تشخیص آرتريت روماتوئید بررسی شدند. سطح ویتامین D در این بیماران از ۲ تا ۱۹۷ نانوگرم (میان=۲۲) متفاوت بود. کاهش 25-OHD در ۸۶ بیمار (۴۴/۸٪) دیده شد که در مقایسه با شاهدان تفاوت معنی دار نداشت (جدول ۱). در ۷۶ بیمار زن کاهش 25-OHD دیده شد (۴۷/۵٪) که تفاوتی با شاهدان همجنس نداشت. در بیماران آرتريت روماتوئید سطح ESR, CRP و اتوانتیبادیهایی ANA, RF, Anti-CCP با سطح ویتامین D ارتباط نداشت. فراوانی کاهش ویتامین D با سن ارتباط نداشت (جدول ۲).

غلظت CRP سرم و تعداد مفاصل دردناک ارتباط معکوس وجود دارد (۱۱ و ۱۲). سطح ویتامین D در بیماریهای سیستمیک اتوایمیون کمتر از شاهدان بدون بیماری گزارش شده است (۱۳ و ۱۴). کاهش ویتامین D با تحریک تولید اتوانتیبادیهایی ممکن است سبب شروع پاسخهای التهابی شود (۱۴) و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که ویتامین D ممکن است نقشی در درمان، اتیولوژی و پیشروی بیماریهای اتوایمیون داشته باشد. در اتیولوژی بیماریهای اتوایمیون مانند دیابت وابسته به انسولین، اسکروز متعدد، آرتريت روماتوئید، لوپوس اریتماتوس سیستمیک و بیماریهای التهابی روده، کاهش ویتامین D مسئول شناخته شده است (۱۵ و ۱۶) و در آرتريت های التهابی اتوایمیون تمایز نیافته سبب پیشروی آرتريت و استقرار بیماری پایدار مانند RA, SLE می گردد (۳). در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس و آرتريت روماتوئید کاهش ویتامین D شایع است و در بیماریزایی و مرگ و میر بیماران SLE و با فعالیت و تشدید آرتريت روماتوئید ارتباط دارد (۱۳ و ۱۴).

ارتباط ویتامین D با استوآرتریت نیز در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۱۹-۱۶). در سالمندان مبتلا به استوآرتریت کاهش ویتامین D شایع است (۲۰ و ۱۸) و ضایعات ساختاری در استوآرتریت زانو به کاهش این ویتامین نسبت داده شده است و کمبود ویتامین D در عملکرد فیزیکی و همچنین در درمان این بیماران تاثیر می گذارد (۱۷). علاوه بر این در بیماران مبتلا به دردهای استخوانی غیر اختصاصی، کمردرد، آرتروز نامشخص کاهش ویتامین D گزارش شده است (۲۵-۲۱).

شیوع بالای کاهش ویتامین D را در بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای روماتولوژی نشان داده اند (۲۸-۲۶). با توجه به اطلاعات موجود آگاهی از وضعیت ویتامین D سرم در بیماران مبتلا به تظاهرات عضلانی اسکلتی از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا نشان داده اند که بیماران مبتلا به کاهش ویتامین D و دردهای استخوانی اسکلتی نامشخص با درمان ویتامین D بهبودی می یابند (۳۲-۲۹). مطالعه به منظور بررسی سطح 25-OHD در هر گروه از بیماران و تعیین فراوانی کاهش ویتامین D در هر یک از گروه بیماران مورد مطالعه همچنین مقایسه هر گروه از بیماران با شاهدان از نظر سطح 25-OHD و فراوانی کاهش ویتامین D انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه موردی شاهدی پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل در طول سه سال از مهرماه سال ۱۳۸۸ تا مهر ماه سال ۱۳۹۱ بر روی بیمارانی که به یک کلینیک روماتولوژی بطور سرپایی مراجعه کردند انجام شد. هر بیمار که حداقل بمدت سه ماه مداوم تظاهرات عضلانی اسکلتی داشتند وارد مطالعه شدند. اطلاعات این مطالعه با معاینه، مصاحبه و انجام تستهای تشخیصی و همچنین با مراجعه به پرونده بیماران بدست آمد. از کلیه بیماران معاینات بالینی آزمایشگاهی به عمل آمد و بسته به نوع تظاهرات تستهای آزمایشگاهی، رادیوگرافی برای تشخیص قطعی صورت گرفت. تشخیص هر بیماری بر اساس معیارهای موجود تایید شد (۳۶-۲۵ و ۳۲).

در مواردی که نتایج معاینه، آزمایشات، رادیوگرافی و پیگیری بیمار حد اقل به مدت سه ماه به تشخیص قطعی بیماری شناخته شده ای منجر نشده باشد

شکستگیها، اسپوندیلولیتیزیس بیمارهای ناشی از عفونتها و بدخیمی رد شدند. اغلب این بیماران کمر درد ساده داشتند که معمولاً به ضایعات نسوج نرم مانند تاندونها و عضلات نسبت داده می‌شود. 25-OHD از ۱/۳ تا ۲۲۴ (میان=۱۴) نانوگرم متفاوت بود. اختلاف سطح ویتامین در مقایسه با شاهدان تفاوت معنی-داری نشان داد ($p=0/001$) در ۱۱۸ بیمار (۷۱/۶٪) کاهش ویتامین وجود داشت که در مقایسه با شاهدان تفاوت معنی‌دار بود ($p=0/001$). کاهش 25-OHD ریسک کمر درد را بطور معنی‌داری افزایش داد ($p=0/001$ ، $2/23-4/95$ ، $OR=3/32$ (CI: ۱/۹۵-۶/۴، $p=0/001$)؛ ریسک کمر درد در زنان بیشتر بود ($p=0/001$ ، $2/56$ ، $OR=4/06$ (CI: ۱/۹۵-۲۰/۱۴) (جدول ۱ و ۲).

آرتراژی: ۱۱۴ بیمار (۹۰ زن و ۲۴ مرد) با میانگین سنی $47/7 \pm 16$ سال با آرتراژی مراجعه کردند. سطح 25-OHD در این بیماران از ۲ تا ۲۲۴ نانوگرم (میان=۲۰) متفاوت بود. کاهش ویتامین D در ۵۷ بیمار (۵۰٪) مشاهده شد که با شاهدان تفاوت معنی‌دار نداشت.

اما در بیماران زن سطح ویتامین سرم بطور معنی‌داری کمتر از شاهدان بود ($p=0/049$) اما در مردان اختلاف به سطح معنی‌دار نرسید ($p=0/059$). در ۵۰ نفر از ۹۰ زن (۵۵/۶٪) کاهش 25-OHD دیده شد که با افزایش معنی‌دار ریسک آرتراژی در زنان همراه بود (جدول ۱ و ۲).

کمر درد با خصوصیات التهابی: ۲۶ بیمار دارای خصوصیات کمر درد التهابی بودند (۱۶ زن و ۱۰ مرد). میانگین سنی این بیماران $33/2 \pm 15/6$ سال بود. سطح ویتامین D در این بیماران از ۴ تا ۴۵ (میان=۱۸) نانوگرم متفاوت بود. کاهش 25-OHD در ۱۴ بیمار (۵۳/۸٪) مشاهده شد که در مقایسه با شاهدان سطح ویتامین D و فراوانی کاهش ویتامین D تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱ و ۲).

گروه شاهدان: ۳۷۴ نفر از بیمارانی که تظاهرات عضلانی اسکلتی نداشتند (۲۴۳ زن و ۱۳۱ مرد) به عنوان شاهدان با بیماران مقایسه شدند. میانگین سنی این افراد $48/7 \pm 16$ سال و سطح 25-OHD از ۳ تا ۱۹۵ نانوگرم (میان=۲۱) متفاوت بود. کاهش 25-OHD در ۱۶۲ نفر (۴۲/۸٪) مشاهده شد (جدول ۱ و ۲).

آرتریتهای التهابی غیر روماتوئیدی: این بیماریها شامل لوپوس اریتماتوز، آرتريت پسوریاتیک، آرتريت تمایز نیافته (Undifferentiated inflammatory arthritis) بیماری بهجت، آرتريت پالیندرمیک (به تعداد ۷۶ نفر [۵۵ زن و ۲۱ مرد]) با میانگین سنی $44/9 \pm 16$ سال بود. سطح 25-OHD در این بیماران از ۲ تا ۱۱۰ نانوگرم متفاوت بود (میان=۱۷/۷) که با شاهدان تفاوت نداشت (جدول ۱). کاهش ویتامین D در ۴۲ بیمار (۵۵/۳٪) دیده شد. در بیماران کمتر از ۵۵ سال، ۳۵ نفر از ۵۷ بیمار کاهش 25-OHD داشتند که نسبت به شاهدان بیشتر بود اما به سطح معنی‌دار نرسید. بنابراین در این بیماران کاهش ویتامین D با افزایش غیر معنی‌دار آرتريت های التهابی همراه بود.

درد های استخوانی غیر اختصاصی: ۲۳۷ بیمار (۲۰۲ زن و ۳۵ مرد) با دردهای استخوانی نواحی ساق پا یا دنده و لگن مراجعه کردند که با درد و حساسیت موضعی سطح قدامی تیبا و دنده همراه بود. در بعضی موارد ساق پا شدیداً در لمس حساسیت نشان می‌داد. بخشی از این افراد با دردهای منتشر عضلانی اسکلتی بدون لوکالیزاسیون مشخص مراجعه کردند. در هیچ یک از این بیماران تظاهرات رادیولوژیک یا آزمایشگاهی به نفع تشخیص بیماری خاصی وجود نداشت و بر اساس معاینه و آزمایشات این علایم به بیماری خاصی مرتبط نبودند. میانگین سنی بیماران $42/1 \pm 16$ سال بود. سطح 25-OHD در این بیماران از ۲ تا ۱۶۵ (میان=۱۱/۵) نانوگرم در میلی لیتر متفاوت بود که نسبت به شاهدان اختلاف معنی‌داری نشان داد ($p=0/001$) در ۱۷۸ نفر از این بیماران کاهش 25-OHD داشتند که در مقایسه با شاهدان تفاوت معنی‌دار بود ($p=0/001$). کاهش 25-OHD ریسک درد استخوانی را بطور معنی‌داری افزایش داد ($p=0/001$ ، $2/75-5/6$ ، $OR=3/9$ (CI: ۱/۹۵-۲۰/۱۴، $p=0/001$)؛ مردان بود ($p=0/001$ ، $3/39-7/85$ ، $OR=5/1$ (CI: ۱/۹۵-۲۰/۱۴) (جدول ۱ و ۲).

کمر درد: ۱۶۳ بیمار (۱۳۵ زن و ۲۸ مرد) با میانگین سنی $38/6 \pm 12/6$ سال علت کمر درد بررسی شدند. در این بیماران کمردردهای ناشی از اختلالات ساختاری فقرات کمری مانند تغییرات دژنراتیو شدید، دررفتگی دیسک

جدول ۱. مقایسه سطح ویتامین D سرم و فراوانی کمبود ویتامین در بیماران شایع عضلانی اسکلتی با شاهدان

کل بیماران مطالعه		
نوع تظاهرات عضلانی اسکلتی	کمبود ویتامین D تعداد (درصد)	Serum 25-OHD ng/ml
بدون تظاهرات عضلانی اسکلتی (گروه شاهدان) (۳۷۴)	۱۶۲ (۴۲/۸)	۲۲
استوآرتريت زانو (۲۹۱)	۱۳۲ (۴۵/۴)، $p=0/۰۶۵$	۲۲، $p=0/۰۶۳$
آرتريت التهابی تمایز نیافته (۷۶)	۴۲ (۵۵)، $p=0/۰۰۷$	۱۷/۲، $p=0/۰۱۴$
آرتريت روماتوئید (۱۹۲)	۸۶ (۴۴/۸)، $p=0/۰۰۸$	۲۲، $p=0/۰۶۲$
درد اسکلتی غیر اختصاصی (۲۳۷)	۱۷۸ (۷۵/۱)، $p=0/۰۰۱$	۱۱/۲، $p=0/۰۰۱$
کمر درد (۱۶۳)	۱۱۷ (۷۱/۶)، $p=0/۰۰۱$	۱۳/۵، $p=0/۰۰۱$
آرتراژی (۱۱۴)	۵۷ (۵۰)، $p=0/۰۲۵$	۱۹/۵، $p=0/۰۳۸$
کمر درد التهابی (۲۶)	۱۴ (۵۳/۸)، $p=0/۰۳۹$	۱۸/۸، $p=0/۰۱۶$

جدول ۲. مقایسه کمبود ویتامین D در بیماریهای شایع عضلانی اسکلتی بر حسب جنس و نوع بیماری عضلانی اسکلتی

نوع تظاهرات عضلانی اسکلتی	تعداد بیماران زن	کمبود ویتامین D (تعداد درصد)	P-value	تعداد بیماران مرد	کمبود ویتامین D (تعداد درصد)	P-value
بدون تظاهرات عضلانی اسکلتی (گروه شاهدان) تعداد=۳۷۴	۲۴۳	۲۴۳(۴۰/۳)		۱۳۱	۶۲(۴۷/۳)	
استوآرتریت زانو تعداد=۲۹۱	۲۵۲	۱۱۲(۴۴/۴)	۰/۴۰	۳۹	۲۰(۵۱/۳)	۰/۷۰
آرتریت تمایز نیافته تعداد=۷۶	۵۵	۲۹(۵۲/۷)	۰/۲۰	۲۱	۱۳(۶۱/۹)	۰/۲۴
آرتریت روماتوئید تعداد=۱۹۲	۱۶۰	۷(۴۷/۵)	۰/۱۸	۳۲	۱۰(۳۱/۳)	۰/۱۱
درد اسکلتی غیراختصاصی تعداد=۳۳۷	۲۰۲	۱۵۷(۷۷/۲)	۰/۰۰۱	۳۵	۲۱(۶۰)	۰/۳۹
کمر درد تعداد=۱۶۳	۱۳۵	۹۹(۷۳/۳)	۰/۰۰۱	۲۸	۱۶(۶۴/۳)	۰/۱۴
آرتراژی تعداد=۱۱۴	۹۰	۵۰(۵۵/۶)	۰/۰۱۸	۲۴	۷(۲۹/۲)	۰/۱۲
کمر درد التهابی تعداد=۲۶	۱۶	۸(۵۰)	۰/۴	۱۰	۶(۶۰)	۰/۵۲

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که کاهش ویتامین D با تعدادی از تظاهرات عضلانی اسکلتی مانند دردهای غیر اختصاصی استخوانی، آرتراژی، استوآرتریت زانو و کمر درد ارتباط معنی دار دارد. در بیماران با تظاهرات عضلانی اسکلتی خصوصا آرتریتهای التهابی مانند آرتریت روماتوئید و آرتریتهای التهابی غیر روماتوئیدی، شناسایی فاکتورهای مساعد کننده بیماری یا عوامل تشدیدکننده بیماری از اهمیت زیادی برخوردار است. زیرا با اصلاح آنها ممکن است بتوان از پیشروی یا تشدید بیماری جلوگیری کرد (۳۲-۲۹ و ۲۴).

در ارتباط با کاهش ویتامین D و آرتریت روماتوئید و آرتریتهای التهابی غیر از آرتریت روماتوئید خصوصا آرتریت های نامتمایز، مطالعات متعددی انجام شده است (۳۲-۲۹ و ۲۴) در مطالعه حاضر وضعیت ویتامین D در بیماران آرتریت روماتوئید و آرتریتهای التهابی دیگر تفاوتی با شاهدان نشان نداده است و خصوصا در بیماران آرتریت روماتوئید کاهش ویتامین D با سطح، CRP و ESR ارتباط معنی داری نشان نداده است. این یافته ها ضمن مطابقت با نتایج تعدادی از مطالعات قبلی (۳۹-۳۷) با نتایج بعضی دیگر از مطالعات که در آنها سطح ویتامین D با فعالیت آرتریت روماتوئید ارتباط معکوس نشان داده است مغایرت دارد (۳۸ و ۱۲ و ۸).

علت عدم تشابه نتایج مطالعات مختلف را باید به تنوع خصوصیات بیماران از نظر سن، جنس، مدت بیماری، نوع درمان، رژیم غذایی بیماران و خصوصا فراوانی کاهش ویتامین D در جامعه نسبت داد. مثلا در یک مطالعه ۵۲٪ از بیماران آرتریت روماتوئید کاهش ویتامین D داشتند که با شاهدان تفاوتی نداشت و در این بیماران کاهش ویتامین حتی با مصرف ویتامین D نیز اصلاح نشده بود

(۱۲) و در یک مطالعه دیگر با وجود ۷۲٪ کاهش ویتامین D در بیماران آرتریت روماتوئید، با این حال ارتباطی بین کاهش ویتامین و فعالیت بیماری وجود نداشت (۳۹). در مطالعه حاضر وضعیت ویتامین D در بیماران آرتریتهای التهابی غیر آرتریت روماتوئید با شاهدان تفاوت معنی داری نداشته است. در مطالعات دیگر کاهش ویتامین در بیماران لوپوس اریتماتو و آرتریتهای نامتمایز گزارش شده است (۳۳ و ۷ و ۳). علاوه بر این نقش کاهش ویتامین D در پیشروی آرتریتهای التهابی نامتمایز به آرتریت روماتوئید و لوپوس نیز در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است (۷ و ۳).

علت تفاوت یافته های مطالعه حاضر با مطالعات دیگر را باید به شیوع بالای کاهش ویتامین D در شاهدان این مطالعه و کاهش تعداد نمونه ارتباط داد. ارتباط مثبت و معنی دار بین کاهش ویتامین D با دردهای استخوانی غیر اختصاصی، کمر درد و همچنین با دردهای مفصلی در زنان این مطالعه در تایید مطالعات قبلی ما و دیگران است (۳۳ و ۲۵ و ۲۲ و ۲۱). دردهای غیر اختصاصی استخوان در بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای روماتولوژی شایع است. گرچه وجود این ارتباط دلالت بر علت نمی کند ولی تاکید بر ضرورت درمان با ویتامین D و اصلاح سطح سرمی ویتامین D می نماید.

زیرا نشان داده اند که درمان با ویتامین D در تعدادی از بیماران سبب بهبود دردهای استخوانی یا آرتراژی شده است (۴۰ و ۳۰ و ۲۹). یافته های این مطالعه در ارتباط کاهش ویتامین D با کمر درد در تایید مطالعات قبلی است (۴۰ و ۳۱). این مسئله از اهمیت زیادی برخوردار است. زیرا کمردرد از تظاهرات شایع در بیماران مراجعه کننده به کلینیک های روماتولوژی است و اثرات مفید درمان با ویتامین

گرفتند. کلیه بیماران و شاهدان در فصول مختلف سال انتخاب شده اند لذا تاثیر تغییرات فصلی بر ویتامین D در بیماران گروه‌های مختلف و شاهدان یکسان خواهد بود. خصوصا اینکه در منطقه جغرافیایی مطالعه تغییرات فصلی ویتامین D مشاهده نشده است (۴۸). در ارتباط بین کمبود ویتامین D و استوآرتريت زانو نقش وزن اهمیت زیادی دارد زیرا وزن با سطح ویتامین D ارتباط معکوس و با استوآرتريت زانو ارتباط مثبت دارد (۴۹). بهر حال با توجه به خصوصیات جمعیت عمومی ناحیه مطالعه، انتظار می‌رود که سطح ویتامین D در بیماران و شاهدان بطور برابر تحت تاثیر وزن قرار گیرند و این مسئله در نتیجه آنالیز با حداقل اثر مخدوش کننده همراه باشد.

بطور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران مبتلا به دردهای عضلانی اسکلتی و آرتریتهای التهابی مراجعه کننده به درمانگاههای روماتولوژی کاهش ویتامین D وجود دارد و دردهای استخوانی نامشخص، کمردرد، آرتراژی و استوآرتريت زانو در افراد کمتر از ۵۵ سال ارتباط معنی داری با کاهش این ویتامین دارد و ممکن است کاهش ویتامین D نقش اتیولوژیک داشته باشد. برای اثبات این فرضیه لازم است که در یک مطالعه آینده‌نگر یافته‌های این بیماران قبل و بعد از درمان با ویتامین D مقایسه شوند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت اعطای گرانت پژوهشی و همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت اله روحانی تقدیر و تشکر می‌گردد.

D در بیماران مبتلا به کمر درد نشان داده شده است. بطوریکه در یک مطالعه از زنان ۱۵ تا ۵۲ سال درمان با ویتامین D در همه بیماران مبتلا به کمر درد خصوصا بیمارانی که کمبود ویتامین D داشتند سبب بهبود کمر درد شده بود (۴۲). در این مطالعه کاهش ویتامین D ارتباط معنی داری با استوآرتريت زانو در سنین کمتر از ۵۵ سال داشته است که با نتایج مطالعه قبلی ما مطابقت دارد (۱۶). نتایج مطالعات موجود در ارتباط با ویتامین D و استوآرتريت یکسان نیست. زیرا عواملی چون سن، جنس، شدت بیماری، محل ضایعه بر نتایج مطالعات تاثیر می‌گذارند. کاهش ویتامین D در سالمندان مبتلا به استوآرتريت شایع است (۱۸). اما نقش ویتامین D در درمان یا پیشروی استوآرتريت خصوصا زانو نتایج متفاوتی نشان داده است (۴۳-۴۷ و ۳۲ و ۱۸).

تحقیقات نشان داده است که ویتامین D ممکن است با تغییرات ساختاری استوآرتريت مرتبط باشد (۱۷) وجود ارتباط مثبت بین کاهش ویتامین D و استوآرتريت زانو در سنین پایین نشان دهنده نقش احتمالی کاهش ویتامین D در شروع استوآرتريت است (۴۱ و ۱۶).

در تفسیر نتایج این مطالعه باید به محدودیت‌هایی چون تنوع علائم عضلانی اسکلتی، تفاوت‌های سنی و جنسی، تعداد ناکافی نمونه‌ها خصوصا در مردان اشاره کرد. از طرف دیگر انتخاب بیماران این مطالعه از یک جمعیت هم وزن با خصوصیات مشترک رفتاری، رژیم غذایی و روش زندگی، باید نقطه قوت این مطالعه در نظر گرفته شود، زیرا هریک از این فاکتورها بطور مساوی در بیماران و شاهدان بر ویتامین D تاثیر می‌گذارند و لذا اثرات مخدوش کننده بر نتایج این مطالعه را به حداقل می‌رسانند. خصوصا اینکه این بیماران همگی به یک کلینیک مراجعه کرده و از نظر تشخیصی و درمانی بطور مشابه مورد بررسی قرار

Frequency of Vitamin D Deficiency in Common Musculo Skeletal Conditions

B. Heidari (MD)^{*1}, P. Heidari (DVM)², E. Samari (BSc)³, M. Ramzannia Jalali³

1.Mobility Impairment Research Center, Babol University of Medical Sciences, I.R.Iran.

2.Avina Clinic, Africa ST, Tehran, I.R.Iran.

3.Department of Education, Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 16(12); Dec 2014; PP:7-15

Received: Jul 5th 2014, Revised: Aug 6th 2014, Accepted: Sep 24th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Vitamin D deficiency is an important known responsible factor for development, progression and exacerbation of many musculoskeletal disease. The aim of the present study was to determine the status of serum vitamin D in a number of common musculoskeletal conditions presented an outpatient rheumatology clinic.

METHODS: Patients with musculoskeletal presentations having symptoms for at least three months entered the study. Serum vitamin D was determined by assessment of serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) using ELISA method, and levels less than 20 ng/ml was considered as deficiency. The primary objective of this study was to compare serum 25-OHD level and frequency of 25-OHD deficiency between patients with musculoskeletal symptoms and controls. The secondary objective was to determine the relationship between serum 25-OHD deficiency and musculoskeletal conditions with respect to age and sex.

FINDINGS: 1099 patients (910 females) including 291 (26.47%) patients with knee OA, 192 (17.47%) with rheumatoid arthritis (RA), 76 (6.9%) with non-rheumatoid arthritis inflammatory arthritis (NRAIA), 237 (21.56%) patients with nonspecific skeletal pain, 163 (14.83%) patients with low back pain (LBP), 114 (10.37%) patients with arthralgia, and 26 (2.36%) patients with inflammatory back pain (IBP) entered the study to compare with 374 (243 females) controls. Serum 25-OHD levels and frequency of 25-OHD deficiency in knee OA, RA, NRAIA, IBP did not differ significantly with the control group, but in patients with nonspecific musculoskeletal pain and low back pain serum 25-OHD levels were significantly lower than controls. Serum 25-OHD deficiency increased the risk of nonspecific skeletal pain, LBP by 3.9 and 3.32 times respectively ($p=0.001$ for both). The association was greater in women as compared with men. In patients aged less than 55 years, 25-OHD deficiency increased the risk of knee OA 1.71 times ($p=0.014$) and the risk of arthralgia 1.84 times ($p=0.018$).

CONCLUSION: Vitamin D deficiency is significantly related with a number of common musculoskeletal conditions like nonspecific skeletal pain, LBP, arthralgia, according to age and sex. This issue requires further prospective, in particular placebo-controlled studies, to determine efficacy of supplemental vitamin D on skeletal symptoms by comparison of symptoms before and after supplementation.

KEY WORDS: Vitamin D deficiency, Knee osteoarthritis, Inflammatory arthritis, Nonspecific skeletal pain.

Please cite this article as follows:

Heidari B, Heidari P, Samari E, Ramzannia Jalali M. Frequency of Vitamin D Deficiency in Common Musculo Skeletal Conditions. J Babol Univ Med Sci 2014; 16(12):7-15.

* Corresponding Author; B. Heidari (MD)

Address: Mobility Impairment Research Center, Ayatollah Rohani Hospital, Babol, I.R.Iran.

Tel: +98 11 32238301-5

E-mail: bheidari6@gmail.com

References

1. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25(2):184-91. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cfc16. Review
2. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004 Dec;229(11):1136-42.
3. Zold E, Szodoray P, Gaal J, Kappelmayer J, Csathy L, Gyimesi E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R123.
4. Jeffery LE1, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and Fox3. *J Immunol*. 2009;183:5458-5467.
5. Sen D, Ranganathan P. Vitamin D in rheumatoid arthritis ; panacea or placebo? *Discov Med*. 2012;14(78):311-9.
6. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1323-34. doi: 10.1093/rheumatology/ket132. Epub 2013 Mar
7. Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective disease. *Vitam Horm*. 2011;86:261-86.
8. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(12):1733-9.
9. 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.
10. Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol*. 2011;38(1):53-9.
11. Abourazzak FE, Talbi S, Aradoini N, Berrada K, Keita S, Hazry T. 25-hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014.
12. Rossini M1, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R216.
13. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(11):1155-60.
14. Ritterhouse LL1, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1569-74.
15. Ghadimi R, Esmaeilzadeh S, Firoozpour M, Ahmadi A. Does vitamin D status correlate with clinical and biochemical features of polycystic ovary syndrome in high school girls?. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(4):202-8.
16. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop*. 2011;35(11):1627-31.
17. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1323-34.
18. Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95(8):569-72.

19. Stoker GE, Buchowski JM, Chen CT, Kim HJ, Park MS, Riew KD. Hypovitaminosis D and cervical disk herniation among adults undergoing spine surgery. *Global Spine J*. 2013;3(4):231-6.
20. Bayani MA, Ghadimi R, Akbari R, Saeedi F, Banasaz B. Status of vitamin D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):40-2.
21. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1463-70.
22. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*. 2006;17(8):1133-40.
23. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):991-5.
24. Chlebowski RT, Johnson KC, Lane D, Pettinger M, Kooperberg CL, Wactawski-Wende J, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration, vitamin D intake and joint symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2011;68(1):73-8.
25. Heidari B, Heidari P, Tilaki KH. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: a case control study. *Acta Med Iran*. 2014;52(5):400-5.
26. Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, et al. () Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(9): 1348-51.
27. Mytton J, Frater AP, Oakley G, Murphy E, Barber MJ, Jahfar S. Vitamin D deficiency in multicultural primary care: a case series of 299 patients. *Br J Gen Pract*. 2007;57(540):577-9.
28. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. High prevalence of vitamin D deficiency in women presenting to rheumatology clinic in North of Iran: An inverse relation with age. *J Women's Health Care*. 2013;2(2):1-5.
29. de Torrente' de la Jara G, Pe'coud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pract*. 2006;7:4.
30. de Torrente' de la Jara G, Pe'coud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ*. 2004; 329(7458):156-7.
31. Schreuder F, Bernsen RM, van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(6):547-55.
32. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(11):3556-62.
33. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):340-6.
34. Altman R, Asch E, Bloch D, Boil G, Borestein D, Brandt K, et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039-49.
35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-32.
36. Heidari B. Undifferentiated arthritis: predictive factors of persistent arthritis and treatment decision. *Casp J Intern Med*. 2010;1(3):79-88.
37. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):658-64.
38. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OH-D₃) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):629-33.
39. Baykal T, Senel K, Alp F, Erdal A, Ugur M. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis? *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(10):610-1.

40. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martinez-García M, Diez-Perez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):869-78.
41. Lotfi A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1895-901.
42. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(2):177-9.
43. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(2):155-62.
44. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):697-703.
45. Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: Part II. *Caspian J Intern Med*. 2011; 2(3):249-55.
46. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*. 2011; 2(2):205-12.
47. Heidari B. Muscle strength, vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci*. 2012; 14(5):84-91.
48. Heidari B, Haji Mirghassemi MB. Seasonal variations in serum vitamin D according to age and sex. *Caspian J Intern Med*. 2012;3(4):535-40.
49. Heidari B, Hajian K. The role of weight and age on knee osteoarthritis. *J Quazvin Univ Med Sci*. 2004; 7(5):10-5.