

## correlation between serum Vitamin D<sub>3</sub> Level and Disease Severity in the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

sahar rezaei nejad<sup>1</sup>, Hamid Bakhshi Aliabad<sup>2</sup>, Hosein Basirat<sup>3</sup>, Haniye Maleki<sup>4</sup>, Fatemeh Amin<sup>5</sup>, Mahdi Karimi<sup>6</sup>

1.General surgery resident, department of general surgery, shiraz uni. Med. Science. ORCID ID: 0000-0002-1269-560x

2.Assistant professor, Continue Medical education center. Rafsanjan university of medical sciences, Rafsanjan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2257-8378

3.Student Research Committee, Rafsanjan university of medical sciences, Rafsanjan, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6693-1543

4.Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1758-3655

5.Physiology- Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran. ORCID:0000-0003-0961-7667

6.Department of Internal Medicine, School of Medicine' Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.(Corresponding Author), Tel:034-34280000, E-mail: dr.mahdikarimi@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0002-2162-7940

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which is characterized by symptoms such as dyspnea and cough is the fourth leading cause of death worldwide. Limited studies have shown that vitamin D<sub>3</sub> can have a positive impact on reducing the disease severity and preventing exacerbations in the patients with COPD. Therefore, in this study we evaluated the correlation of the serum vitamin D<sub>3</sub> level with the severity of disease in COPD patients referring to the clinic of Ali-Ibn Abi Talib Hospital in Rafsanjan in 2015-2016.

**Materials and Methods:** This descriptive-correlational study included 70 patients with COPD. Diagnosis of COPD was confirmed by spirometry. In all patients, serum vitamin D<sub>3</sub> level was measured then variables such as the severity of the disease (from spirometry score in GOLD criteria), the severity of dyspnea according to MRC dyspnea scale and the number of exacerbations were measured. Using software SPSS 20, data were analyzed by Spearman correlation.

**Results:** Among 70 COPD patients, 17 (24.2%) had severe vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 21 (30%) had insufficient vitamin D<sub>3</sub> level. Significant moderate correlation was observed between the serum vitamin D<sub>3</sub> level and severity of the disease based on the results of spirometry (R=0.587 and P=0.000). Also, vitamin D<sub>3</sub> level showed significant inverse relationships with the frequency of exacerbations (P = 0.000) and the severity of dyspnea (P = 0.05).

**Conclusion:** The study findings indicated that vitamin D<sub>3</sub> deficiency among COPD patients was prevalent. Moreover, there was a clear association between vitamin D<sub>3</sub> deficiency and the severity of COPD. Therefore, treatment of vitamin D<sub>3</sub> deficiency can potentially prevent the severity and frequency of exacerbations in these patients.

**keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, Vitamin D<sub>3</sub>, Severity of disease, Number of attacks

**Received:** Oct 17, 2022

**Accepted:** April 14, 2023

**How to cite the article:** sahar rezaei nejad, Hamid Bakhshi Aliabad, Hosein Basirat, Haniye Maleki, Fatemeh Amin, Mahdi Karimi. correlation between serum Vitamin D<sub>3</sub> Level and Disease Severity in the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).*ŞJKU* 2024;28(6):65-75.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## همبستگی بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری در بیماران مزمن انسدادی ریه

سحر رضایی نژاد<sup>۱</sup>، حمید بخشی علی آباد<sup>۲</sup>، حسین بصیرت<sup>۳</sup>، هانیه ملکی<sup>۴</sup>، فاطمه امین<sup>۵</sup>، مهدی کریمی<sup>۶</sup>

۱. رزیدنت جراحی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شیراز، شیراز، ایران. کد ارکید: ۵۶۰۸-۱۲۶۹-۰۰۰۲-۰۰۰۰
۲. استادیار مرکز آموزش مداوم، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران. کد ارکید: ۸۳۷۸-۲۲۵۷-۰۰۰۲-۰۰۰۰
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران. کد ارکید: ۱۵۴۳-۶۶۹۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰
۴. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران. کد ارکید: ۳۶۵۵-۱۷۵۸-۰۰۰۳-۰۰۰۰
۵. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی\_فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران. کد ارکید: ۷۶۶۷-۰۹۶۱-۰۰۰۰-۰۰۰۳
۶. استادیار و فوق تخصص بیماری‌های ریه و مراقبت‌های ویژه، بیمارستان علی ابن ابیطالب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی رفسنجان، رفسنجان، ایران  
پست الکترونیک: dr.mahdikarimi@yahoo.com، تلفن: ۰۳۴-۳۴۲۸۰۰۰۰، کد ارکید: ۷۹۴۰-۲۱۶۲-۰۰۰۲-۰۰۰۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری مزمن انسدادی ریه (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) با علائمی چون تنگی نفس و سرفه همراه است و به‌عنوان چهارمین علت مرگ‌ومیر در سطح جهان شناخته می‌شود. مطالعات محدودی نشان داده‌اند که ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند در کاهش شدت بیماری و پیشگیری از تشدید حملات بیماران COPD تأثیر مثبتی داشته باشد. لذا در این مطالعه به بررسی همبستگی سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری در بیماران مزمن انسدادی ریه مراجعه‌کننده به کلینیک بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان در سال ۹۵-۱۳۹۶ پرداخته شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه، یک مطالعه توصیفی-همبستگی بود و ۷۰ بیمار مبتلا به COPD پس از انجام اسپیرومتری و تأیید COPD وارد مطالعه شدند. در آغاز پژوهش سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> در همه بیماران اندازه‌گیری شد. سپس متغیرهایی چون شدت بیماری با استفاده از نمره اسپیرومتری بر اساس معیار GOLD، شدت تنگی نفس بر اساس معیار MRC و تعداد حملات سنجیده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۲۰ و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۷۰ بیمار مبتلا به COPD، ۱۷ نفر (۲۴٫۲٪) کمبود شدید ویتامین D<sub>3</sub> و ۲۱ نفر (۳۰٪) در سطح ناکافی ویتامین D<sub>3</sub> بودند. همبستگی متوسط معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری بر اساس داده‌های اسپیرومتری وجود داشت (r=۰٫۵۸۷ و P=۰٫۰۰۰۰۰). همچنین ارتباط معکوس معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> با تعداد حملات (P=۰٫۰۰۰۰۰) و شدت تنگی نفس (P=۰٫۰۰۵) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کمبود ویتامین D<sub>3</sub> در افراد مبتلا به COPD شایع بوده. علاوه بر این با کمبود ویتامین D<sub>3</sub> شدت بیماری در بیماران افزایش می‌یابد؛ بنابراین درمان سطح ناکافی از ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند به‌طور بالقوه از شدت و تعداد حملات در این بیماران جلوگیری کند.

**کلمات کلیدی:** بیماری مزمن انسدادی ریه، ویتامین D<sub>3</sub>، شدت بیماری، تعداد حملات

وصول مقاله: ۱۴۰۱/۷/۲۵ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۱/۱۲/۵ پذیرش: ۱۴۰۲/۱/۲۵

کمبود می‌توان به کاهش تماس با نور خورشید، دریافت کم ویتامین D<sub>3</sub> از طریق رژیم غذایی، کاتابولیسم بیشتر به علت مصرف کورتیکواستروئید و کم بودن ذخیره عضله و چربی در این بیماران به علت لاغری مفرط اشاره نمود (۱۲). برخی مطالعات اپیدمیولوژیک و مشاهده‌ای به ارتباط سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> با شاخصه‌های بالینی مثل عملکرد ریوی افراد مبتلا به COPD، کیفیت زندگی، محدودیت جریان هوایی و عفونت‌های تنفسی اشاره کردند (۱۴، ۱۳). بعضی محققین نیز نظر داده‌اند که استفاده از مکمل ویتامین D<sub>3</sub> در بیماران COPD از حملات تشدید بیماری می‌کاهد (۱۵). ضرورت مطالعات وسیع از سوی محققین با توجه به اهمیت و شیوع مشکلات ناشی از کمبود ویتامین D<sub>3</sub> و متفاوت بودن فرهنگ و جغرافیا در جوامع مختلف، جهت اثبات نقش ویتامین D<sub>3</sub> در کاهش یا افزایش شدت بیماری COPD کاملاً به چشم می‌خورد تا شاید کمکی برای برنامه‌ریزی‌های درمانی و کاهش عوارض ناشی از این بیماری باشد. بر این اساس بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی همبستگی سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری در بیماران COPD مراجعه‌کننده به بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان بپردازیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی - همبستگی بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه مراجعه‌کننده به کلینیک بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) رفسنجان از آبان ۱۳۹۵ تا خرداد ۱۳۹۶، پس از تأیید شورای پژوهشی و کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه و دریافت کد IR.RUMS.REC.1394.205 انجام شد. در این مطالعه کلیه بیمارانی که در این بازه زمانی به کلینیک مراجعه کردند توسط فوق تخصص ریه مورد معاینه قرار گرفته و آزمایش‌های عملکرد ریوی را انجام دادند. معیارهای ورود به مطالعه، نسبت FEV1 (Forced Expirator Volume In 1 Second) به FVC (Forced Vital Capacity) کمتر از ۰.۷ و FEV1 کمتر از ۸۰٪ (۱۶)، استعمال بیش از ۱۰ بسته سیگار در سال، عدم مصرف مکمل خوراکی

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) که یک بیماری التهابی و غیرقابل برگشت ریه محسوب می‌شود (۱)، چهارمین علت مرگ‌ومیر در سطح جهان بوده و پیش‌بینی می‌شود که میزان مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری تا سال ۲۰۶۰ به بیش از ۵.۴ میلیون نفر در سرتاسر جهان افزایش یابد (۲، ۳). عوامل متعددی در بروز این بیماری نقش دارند که می‌توان به دود تنباکو، گردوغبار و گازهای خطرناک اشاره نمود (۴). انواع مختلفی از این بیماری شامل آمفیزم ریه، برونشیت مزمن و بیماری راه‌های هوایی کوچک وجود دارد (۱). تنگی نفس، سرفه و افزایش تولید خلط، هایپوکسمی، هایپرکاپنی از علائم بالینی شایع این بیماری است. جهت تعیین عملکرد ریه و تشخیص بیماری COPD از تست اسپیرومتری استفاده می‌شود (۴). به منظور درمان علامتی این بیماری از داروهایی نظیر توفیلین، آگونیست‌های بتا ۲ طولانی اثر (Long-Acting Beta-Agonists, LABA) کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (Inhaled Corticosteroids, ICS) استفاده می‌شود اما دارای عوارض جانبی هستند (۵). از این رو در سال‌های اخیر مطالعات زیادی به بررسی تأثیر عادات غذایی، وضعیت تغذیه و مداخلات تغذیه‌ای پرداخته‌اند (۶)؛ که نشان داده است متعادل بودن رژیم غذایی با نیازهای فردی، به بهبود عوارض بیماری‌های ریوی کمک می‌کند (۷، ۸).

ویتامین D<sub>3</sub> (۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub>) پروهورمون محلول در چربی است که به‌طور طبیعی در نتیجه سنتز زیرپوستی پس از قرار گرفتن در معرض تابش فرابنفش نور خورشید در بدن تولید می‌شود. همچنین این ویتامین از طریق رژیم غذایی حاوی خشکبارها، تخم‌مرغ، کبد ماهی و مکمل‌های ویتامین نیز تأمین می‌شود (۹). امروزه اثبات شده است که ویتامین D<sub>3</sub> با تأثیر بر تنظیم واکنش‌های التهابی و حتی تقویت پاسخ‌های ایمنی در برابر عوامل پاتوژن، نقش کلیدی در ایمنی ریه و بیماری‌های ریوی از جمله COPD دارد (۱۰-۱۲). برخی از مطالعات نشان داده‌اند کمبود این ویتامین در بیماران COPD شایع است، از جمله دلایل این

حملات ثبت و به‌عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند. شدت بیماری بر اساس معیار GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) برحسب نمره اسپیرومتری، در چهار دسته طبقه‌بندی شده (۱۶)؛ و شدت تنگی نفس طبق معیار MRC (Medical Research Council) به پنج گروه تقسیم شد (جدول ۱) (۱۷).

ویتامین D<sub>3</sub> و سن بالای ۴۰ سال در نظر گرفته شد. نمونه‌های مبتنی بر هدف مطالعه، طبق معیارهایی از جمله وجود عفونت ریه، سل، پلورال افیوژن، هایپرنتشن اولیه ریوی، آمبولی ریه، بیماری‌های تحدیدی ریه از مطالعه خارج شدند. اطلاعات اولیه بیماران شامل سن، شغل، طول مدت بیماری، شدت بیماری، شدت تنگی نفس و تعداد

جدول ۱. تقسیم‌بندی شدت بیماری COPD (بر اساس معیار GOLD) و شدت تنگی نفس (بر اساس معیار MRC)		
معیار GOLD		
استیج گلد	شدت	اسپیرومتری
۰	در معرض خطر	نرمال
I	خفیف	$\frac{FEV_1}{FVC} < 0.7$ و $FEV_1 \leq 80\%$ پیش‌بینی شده
II	متوسط	$\frac{FEV_1}{FVC} < 0.7$ و $VFE_1 < 80\%$ یا $VFE_1 \leq 50\%$
III	شدید	$\frac{FEV_1}{FVC} < 0.7$ و $FEV_1 < 50\%$ یا پیش‌بینی شده $\leq 30\%$
IV	خیلی شدید	$\frac{FEV_1}{FVC} < 0.7$ و $FEV_1 < 30\%$ یا پیش‌بینی شده یا $FEV_1 < 50\%$ یا پیش‌بینی شده با نارسایی تنفسی یا علائمی از نارسایی قلب راست
معیار mrc		
مرحله	شدت تنگی نفس مرتبط با فعالیت	
I	از تنگی نفس شاکلی نیست مگر در فعالیت ورزشی خیلی شدید	
II	تنگی نفس به هنگام شتاب یا بالا رفتن از تپه کم ارتفاع	
III	تنگی نفس با پیاده‌روی آرام‌تر از حد معمول که بعد از ۱۵ دقیقه یا طی یک مایل فرد را متوقف می‌کند	
VI	توقف برای تنفس بعد از پیمودن ۱۰۰ یارد یا پس از چند دقیقه در سطح زمین	
V	تنگی نفس خیلی شدید که نمی‌تواند از خانه خارج شود یا تنگی نفس شدید به هنگام درآوردن لباس	

ویتامین در نظر گرفته شد (۱۸). داده‌های اولیه پس از جمع‌آوری وارد برنامه SPSS نسخه ۲۰ شد. برای بررسی تفاوت بین دو گروه بیماران بر اساس نمره FEV<sub>1</sub>، از لحاظ متغیرهای دموگرافیک، از آزمون مجذور کای (Chi-square) و در صورت برقرار نبودن پیش‌فرض مربوطه از آزمون فیشر (Fisher) برای متغیرهای طبقه‌بندی شده استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین طبقات مربوط به سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> با تعداد حملات، شدت بیماری، تنگی نفس و مدت بیماری از آزمون مجذور کای و فیشر استفاده شد. همچنین از آزمون تی مستقل (Independent

از بیماران وارد شده به این تحقیق، ۳ میلی‌لیتر خون گرفته شد و در آزمایشگاه بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) با استفاده از سانتریفیوژ سرم آن جدا شد. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی به روش الیزا با استفاده از کیت‌های ویتامین D<sub>3</sub> شرکت monobind ساخته کشور آلمان اندازه‌گیری گردید. اطلاعات به‌دست آمده به‌صورت مقدار کمتر از ۲۰ ng/ml از ویتامین D<sub>3</sub> معادل کمبود شدید ویتامین، مقدار بین ۲۹ ng/ml - ۲۰ ng/ml از ویتامین D<sub>3</sub> معادل ناکافی بودن ویتامین و مقدار بیشتر یا مساوی ۳۰ ng/ml از ویتامین D<sub>3</sub> معادل کافی بودن سطح

۵۰٪ در شدت شدید بیماری، قرار گرفتند. از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه از بیماران بر اساس نمره FEV1 از لحاظ جنس، سن، شغل مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). مردان ۵۱،۴٪ (۳۶ نفر) بیماران را تشکیل دادند که از بین آنها ۱۰ نفر در گروه شدت شدید بیماری و ۲۶ نفر در گروه شدت متوسط بیماری قرار گرفتند و زنان ۴۸،۶٪ (۳۴ نفر) بیماران را تشکیل دادند که از بین آنها ۶ نفر در گروه شدت شدید بیماری و ۲۸ نفر در گروه شدت متوسط بیماری قرار گرفتند. میانگین و انحراف معیار سنی بیماران ۷۰،۷۵±۱۰،۴۵ سال بود که میانگین سنی در گروه شدت شدید بیماری ۷۳،۱۹±۱۱،۸۴ سال و در گروه شدت متوسط بیماری ۷۰،۷۳±۱۰،۷۳ سال بود. طول مدت بیماری در افراد با شدت بیماری شدید به طور معنی داری از افراد گروه دوم بالاتر بود. همچنین شدت تنگی نفس بیماران، بین دو گروه دارای اختلاف آماری معنی دار می باشد ( $p = 0.000$ ). به نحوی که بیشتر افراد با شدت بیماری شدید، در سطح ۳ تنگی نفس و عمده بیماران با شدت متوسط بیماری در سطح ۲ تنگی نفس بودند. تعداد حملات بیماران با شدت شدید بیماری، نیز در مقایسه با گروه دوم به طور معنی داری بیشتر بود به طوری که عمده بیماران با شدت بیماری شدید، بیشتر از ۳ حمله در روز را تجربه می کردند (جدول ۲)

(samples T) برای متغیرهای کمی در صورت برقراری پیش فرض نرمال بودن توزیع متغیرها استفاده گردید. همچنین جهت مقایسه مقدار عددی ویتامین D3 در گروه های مربوط به شاخصه های بالینی بیماری از آزمون کروسکال والیس (Kruskal-Wallis) و آزمون من ویتنی (Mann-Whitney U) استفاده شد. جهت بررسی همبستگی بین نمره FEV1 با سطح سرمی ویتامین D3 از آزمون اسپیرمن (Spearman) استفاده شد. نرمال بودن توزیع فراوانی داده ها با استفاده از شاخص های چولگی و کشیدگی توزیع و هم چنین نمودار هیستوگرام ارزیابی شد. در صورتی که ضریب چولگی توزیع مقداری بین -۱ و +۱ و شاخص برآمدگی توزیع بین -۱،۰۹۶ و +۱،۰۹۶ بود، متغیر کمی مورد نظر دارای توزیع نرمال در نظر گرفته می شد. برای بررسی پیش فرض همگنی واریانس ها نیز از آزمون لون (Levene) استفاده گردید. سطح معنی داری در آزمون ها ۰،۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته ها**

در این مطالعه ۷۰ بیمار مبتلا به COPD مورد بررسی قرار گرفتند. طبق داده های اسپیرومتري، شدت بیماری بر اساس معیار GOLD در دو گروه طبقه بندی شد، به این صورت که ۵۴ نفر (۷۷،۱٪) با نمره FEV1 بیشتر از ۵۰٪ در شدت متوسط بیماری و ۱۶ نفر (۲۲،۹٪) با نمره FEV1 کمتر از

**جدول ۲. توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک در بیماران تحت بررسی**

مقدار p	شدت متوسط بیماری (FEV1 ≥ 50%)		شدت شدید بیماری (FEV1 < 50%)		متغیر
	n= 54	تعداد (درصد)	n= 16	تعداد (درصد)	
0,313		(48,1%)26	(62,5%)10	مرد	جنس
		(51,9%)28	(37,5%)6	زن	
0,857		(46,3%)25	(43,8%)7	کمتر از 70	سن
		(53,7%)29	(56,3%)9	بیشتر از 70	
0,529		10,73±70,03	11,84±73,19	انحراف معیار ± میانگین	شغل
		(29,6%)16	(43,8%)7	کشاورز	
0,009		(51,9%)28	(37,5%)6	خانه دار	مدت بیماری
		(18,5%)10	(18,8%)3	سایر اشغال	
0,009		(18,5%)10	(31,3%)5	1-5 سال	مدت بیماری
		(51,9%)28	(12,5%)2	6-10 سال	

	(۱۴,۸٪)۸	(۴۳,۸٪)۷	۱۵-۱۱ سال	
	(۱۴,۸٪)۸	(۱۲,۵٪)۲	بیشتر از ۱۶ سال	
	(۲۰,۴٪)۱۱	(۶,۳٪)۱	۱	تنگی نفس
۰,۰۰۰۰	(۷۲,۲٪)۳۹	(۳۷,۵٪)۶	۲	
	(۷,۴٪)۴	(۵۶,۳٪)۹	۳	
	(۲۹,۶٪)۱۶	(۰٪)۰	۱ بار	تعداد حمله
۰,۰۰۰۰	(۴۸,۱٪)۲۶	(۶,۳٪)۱	۲ بار	
	(۲۲,۲٪)۱۲	(۹۳,۸٪)۱۵	بیش از ۳ بار	

همچنین عمده افراد با کمبود شدید و ناکافی از ویتامین D<sub>3</sub> نسبت به افراد با سطح کافی از ویتامین D<sub>3</sub> تعداد حملات بیشتری تجربه می کنند که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارد (P= ۰,۰۰۰۰). اگرچه افراد با شدت تنگی نفس بالاتر در سطوح کمبود شدید و ناکافی ویتامین D<sub>3</sub> بودند، با این حال نتایج این دو متغیر اختلاف معنی دار نداشت (P>۰,۰۰۵) (جدول ۳).

نتایج بررسی ارتباط بین طبقات سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> با شاخصه های بالینی بیماری در جدول ۳ نشان داده شده است. از بین بیماران مورد بررسی ۱۷ (۲۴,۰۲٪) نفر کمبود شدید ویتامین D<sub>3</sub> و ۲۱ نفر (۳۰٪) در سطح ناکافی ویتامین D<sub>3</sub> بودند. عمده افراد با کمبود شدید و ناکافی از ویتامین D<sub>3</sub> نسبت به افراد با سطح کافی از ویتامین D<sub>3</sub> به طور معنی داری شدت بیماری شدیدتری دارند (P= ۰,۰۰۰۰).

جدول ۳. بررسی ارتباط بین سطوح ویتامین D<sub>3</sub> با شاخصه های بالینی بیماری در بیماران تحت بررسی

مقدار p	سطوح ویتامین D <sub>3</sub>			شاخصه های بالینی بیماری
	کافی (≤۳۰ ml/ng) n=۳۲	ناکافی (۲۹-۲۰ ml/ng) n=۲۱	کمبود شدید (>۲۰ ml/ng) n=۱۷	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰,۰۰۰۰	(۵۷,۴٪)۳۱	(۲۵,۹٪)۱۴	(۱۶,۷٪)۹	متوسط (FEV <sub>1</sub> ≥ ۵۰٪)
	(۶,۳٪)۱	(۴۳,۸٪)۷	(۵۰٪)۸	شدید (FEV <sub>1</sub> < ۵۰٪)
۰,۴۴۷	(۵۰٪)۶	(۳۳,۳٪)۴	(۱۶,۷٪)۲	۱
	(۴۸,۹٪)۲۲	(۳۱,۱٪)۱۴	(۲۰٪)۹	۲
	(۳۰,۸٪)۴	(۲۳,۱٪)۳	(۴۶,۲٪)۶	۳
۰,۰۰۰۰	(۹۳,۸٪)۱۵	(۶,۳٪)۱	(۰٪)۰	۱ بار
	(۴۰,۷٪)۱۱	(۳۳,۳٪)۹	(۲۵,۹٪)۷	۲ بار
	(۲۲,۲٪)۶	(۴۰,۷٪)۱۱	(۳۷٪)۱۰	بیش از ۳ بار
۰,۰۹۶۰	(۴۶,۷٪)۷	(۲۶,۷٪)۴	(۲۶,۷٪)۴	۱-۵ سال
	(۵۰٪)۱۵	(۳۰٪)۹	(۲۰٪)۶	۶-۱۰ سال
	(۴۰٪)۶	(۲۶,۷٪)۴	(۳۳,۳٪)۵	۱۱-۱۵ سال
	(۴۰٪)۴	(۴۰٪)۴	(۲۰٪)۲	بیشتر از ۱۶ سال

تنگی نفس و تعداد حملات بالاتر، میانه ویتامین D<sub>3</sub> به طور معنی داری پایین تر بود (p<۰,۰۰۵) (جدول ۴).

همچنین نتایج بررسی تأثیر مقدار ویتامین D<sub>3</sub> با شاخصه های بالینی بیماری نشان داد که در افراد با شدت بیماری، شدت

جدول ۴. بررسی ارتباط بین مقدار عددی سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شاخص‌های بالینی بیماری در بیماران تحت بررسی

مقدار p	مقدار ویتامین D <sub>3</sub>		شاخص‌های بالینی بیماری	
	فاصله میان چارکی	میانه		
۰,۰۰۰	۷۷,۹۳-۲۵,۸۳	۵۴,۵۰	متوسط ( $FEV_1 \geq 50\%$ )	شدت بیماری
	۲۴,۵۳-۱۱,۹۸	۱۹,۰۸	شدید ( $FEV_1 < 50\%$ )	
۰,۰۰۵	۱۲۹,۷۸-۲۱,۰۰۳	۳۶,۸۰	۱	شدت تنگی نفس
	۶۶,۹۰-۲۲,۴۰	۲۹,۰۶	۲	
	۴۵,۹۰-۱۰,۱۰	۲۰,۳۰	۳	
۰,۰۰۰	۱۰۱,۸۸-۵۵,۹۸	۸۴,۲۰	۱ بار	تعداد حملات
	۶۰,۱۰-۱۹,۷۰	۲۹,۱۰	۲ بار	
	۲۷,۸۰-۱۲,۰۰	۲۴,۳۰	بیش از ۳ بار	
۰,۰۷۷۱	۷۱,۶۰-۱۶,۰۰	۲۹,۳۰	۱ تا ۵ سال	مدت بیماری
	۷۷,۹۳-۲۰,۴۵	۳۱,۰۴	۶ تا ۱۰ سال	
	۶۷,۱۰-۱۷,۰۵	۲۴,۳۰	۱۱ تا ۱۵ سال	
	۶۱,۰۰-۲۲,۲۵	۲۸,۶۰	بیشتر از ۱۵ سال	

D<sub>3</sub> نمره FEV<sub>1</sub> نیز کاهش می‌یابد که نشان‌دهنده این است که با کاهش ویتامین D<sub>3</sub> شدت بیماری در بیماران افزایش می‌یابد. (جدول ۵)

آنالیزهای بیشتر با استفاده از آزمون همبستگی اسپیرمن نشان داد که بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و نمره FEV<sub>1</sub> همبستگی متوسط و معنی‌دار وجود دارد ( $r=0,587$ ) و ( $n=70$  و  $p=0,000$ )، یعنی با کاهش سطح سرمی ویتامین

جدول ۵. همبستگی بین سطح ویتامین D<sub>3</sub> و نمره FEV<sub>1</sub>

مقدار p	ضریب همبستگی	FEV <sub>1</sub>
۰,۰۰۰	۰,۵۸۷	FEV <sub>1</sub>

(۲۰) ۵۸٪ بیماران دارای سطح سرمی ناکافی از این ویتامین بودند که نتایج مشابه با مطالعه حاضر داشت. اختلاف در سطح ویتامین D<sub>3</sub> در جوامع مختلف می‌تواند دلایل متعددی داشته باشد. به‌نحوی که علاوه بر در نظر گرفتن سن، جنس، نژاد و جغرافیای زندگی باید به مدت‌زمان قرارگیری در معرض نور خورشید، رنگ‌دانه‌های پوست، فصل مطالعه، شاخص توده بدنی، فعالیت بدنی، استفاده از کرم ضد آفتاب، رژیم غذایی، مصرف مواد غذایی غنی از ویتامین D<sub>3</sub> و حتی نوع لباس نیز توجه کرد (۲۱).

در این مطالعه، همبستگی متوسطی بین شدت بیماری بر اساس FEV<sub>1</sub> و سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> وجود داشت و

### بحث

با توجه به اینکه COPD یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در اکثر کشورها شناخته شده است (۲) و داروهای موجود نیز تاکنون نتوانسته‌اند عملکرد طولانی‌مدتی برای بهبودی عملکرد ریه نشان دهند (۵). لذا منجر به پژوهش‌های زیادی در این زمینه شد که در همین راستا محققین به نقش بالقوه ویتامین D<sub>3</sub> در پیشگیری از تشدید حملات بیماران COPD اشاره کردند (۱۹). در این مطالعه نیز نشان داده شد که ۵۴,۲٪ از بیماران در سطوح کمتر از حد نرمال ویتامین D<sub>3</sub> قرار دارند. در یک مطالعه مروری، شیوع سطوح پایین ویتامین D<sub>3</sub> در بیماران COPD بین ۳۱ تا ۷۷ درصد گزارش شده است (۱۳). در مطالعه Romme و همکاران نیز

افراد با شدت بیماری بالاتر، به طور معنی داری میانه ویتامین D<sub>3</sub> پایین تری داشتند. در همین راستا، Zhu و همکاران نیز نشان دادند که افراد مبتلا به COPD شدید و بسیار شدید سطوح ویتامین D<sub>3</sub> کمتری نسبت به افراد مبتلا به COPD خفیف و متوسط داشتند (۲۲). همچنین Wang و همکاران، نیز اشاره کردند بیمارانی که تحت مصرف مکمل های ویتامین D<sub>3</sub> قرار گرفته بودند، به طور معنی داری شدت بیماری در آن ها کاهش یافت، لذا می توان مصرف این ویتامین را به عنوان یک روش درمانی کمکی برای کاهش شدت بیماری در این بیماران توصیه کرد. به طور کلی تقریباً ۲۰٪ از بیماران در شدت متوسط بیماری (محدودیت متوسط جریان هوا) ممکن است حملات مکرری را تجربه کنند که نیاز به درمان با داروهای آنتی بیوتیک و کورتیکواستروئیدهای سیستمیک دارند به نحوی که خطر تکرر حملات در بیماران مبتلا به سطح شدید و بسیار شدید به طور قابل توجهی بیشتر است (۲۳). در مطالعه ای که بر روی بیماران مبتلا به COPD توسط Lee و همکاران (۲۴) انجام شد، آن ها دریافتند که با افزایش شدت بیماری، سطح ویتامین D<sub>3</sub> روند کاهشی دارد، لذا می تواند دلیل انسداد راه های هوایی باشد. از طرفی اشاره کردند که سطوح پایین ویتامین D<sub>3</sub> می تواند منجر به افزایش شدت COPD همراه با افزایش خطر ابتلا به عفونت های مکرر تنفسی، تضعیف سیستم ایمنی و افزایش تکثیر عضلات صاف راه های هوایی باشد (۲۵). کمبود ویتامین D<sub>3</sub> با اختلال در عملکرد گیرنده ۲۵ هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> (Vitamin D Receptor) (VDR)، باعث کاهش عملکرد ایمنی ذاتی شده که عامل افزایش حساسیت به عفونت هاست و منجر به کاهش شدت بیماری COPD می شود (۲۶).

ارتباط سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> با تعداد حملات هنوز نامشخص است. اما پژوهش حاضر نشان داد که عمده افراد با کمبود شدید و ناکافی از ویتامین D<sub>3</sub> نسبت به افراد با سطح کافی از ویتامین به طور معنی داری تعداد حملات بیشتری تجربه می کنند. Bulut و همکاران نیز نشان دادند سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> به طور قابل توجهی

در بیماران مبتلا به COPD که حداقل یک تشدید را در سال گذشته تجربه کرده بودند کاهش یافت و این بیماران با کمبود شدید ویتامین D<sub>3</sub> در سال های آتی روبرو شدند (۲۷)؛ که این خود بیانگر این است که کمبود ویتامین D<sub>3</sub> یک ریسک فاکتور برای تعداد حملات در بیماران COPD می باشد. از آنجایی که COPD اغلب توسط ویروس ها، باکتری ها و یا ترکیبی از این دو تشدید می شود و افزایش حملات را به دنبال دارد لذا تجویز آنتی بیوتیک ها یک درمان دائمی به حساب نمی آید و می توان ویتامین D<sub>3</sub> که دارای اثرات ضد باکتریایی و ضد ویروسی است، به عنوان داروی کمکی در کاهش عفونت های میکروبی به کاربرد (۲۸). با این حال، مطالعاتی نشان می دهند که هیچ ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری وجود نداشته و حتی برخی دیگر ارتباط منفی بین این دو را نیز نشان دادند (۲۹ و ۲۲). چنین نتایج متناقضی ممکن است به دلایل مختلفی بستگی داشته باشد برای مثال حجم پایین نمونه، تفاوت در جنس و موقعیت جغرافیایی افراد، امکان بروز خطا در یادآوری بعضی اطلاعات وجود دارد. همچنین باید به فصل تحقیق نیز توجه داشت. از آنجا که مطالعه حاضر در سه فصل بهار، پاییز و زمستان انجام شده می توان نتیجه گرفت که احتمال عفونت و تشدید بیماری در فصول سرد سال بیشتر است. محققین نشان دادند که عفونت ها بشدت منجر به تشدید حملات می گردد و در این بیماران به دلیل تعداد حملات بالا فعالیت های روزانه آن ها مختل و زمان کمتری را در فضای باز می گذرانند، همچنین پیشرفت سریع در روند بیماری و دارای نرخ مرگ و میر بالاتری نسبت به بیماران با حملات کمتر دارند (۲۷).

مطالعه حاضر نشان داد در افراد با شدت تنگی نفس بالاتر، به طور معنی داری میانه ویتامین D<sub>3</sub> پایین تر بود. Lokesh و همکاران (۱۴) مطالعه ای در خصوص میزان سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> بر روی ۱۰۰ بیمار COPD روستایی در مقایسه با گروه کنترل انجام دادند، به طوری که در این مطالعه بین

است مطالعات آتی با رفع محدودیت‌های این مطالعه و بررسی متغیرهای بیشتر، ابعاد بیشتری از تأثیر این ویتامین در درمان بیماران COPD روشن سازد.

### نتیجه‌گیری

به‌طور کلی این پژوهش نشان داد کمبود ویتامین D<sub>3</sub> در مبتلایان به COPD شایع بوده و بین سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> و شدت بیماری در بیماران همبستگی وجود دارد. لذا اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> در این بیماران و درمان کمبود آن هم‌زمان با درمان استاندارد می‌تواند از شدت بیماری، تعداد حملات و پیشگیری از تشدید تنگی نفس آن بکاهد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی پزشکی با کد اخلاق (IR.RUMS.REC.1394.205) می‌باشد و منابع مالی آن توسط دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تأمین شده است که بدین وسیله تشکر و قدردانی می‌شود. در نهایت به استحضار می‌رساند که هیچ‌کدام از نویسندگان این مقاله تعارض منافی برای انتشار آن ندارند.

سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> بر حسب شدت تنگی نفس، تفاوت معنادار وجود داشت. قدرتی و همکاران (۳۰) نیز نشان دادند که مکمل ویتامین D<sub>3</sub> تأثیر مثبتی بر بهبود شدت تنگی نفس بر اساس معیارهای mMRC در بیماران COPD داشت در حالی که دارونما تنگی نفس را تشدید کرد. تنگی نفس از علائم اصلی تشدید بیماری COPD است که معمولاً با افزایش التهاب راه‌های هوایی، افزایش تولید مخاط و گیر افتادن گاز همراه می‌باشد. خوشبختانه امروزه ویتامین D<sub>3</sub> را می‌توان یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و ضدالتهاب در نظر گرفت. نقش ویتامین D<sub>3</sub> در القای پاسخ ایمنی به ماکروفاژ، القا تولید پپتیدهای ضد میکروبی یا CD<sub>14</sub>، القای پاسخ‌های ایمنی سلول Th<sub>1</sub> و تمایز سلول‌های T را برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی خاص در برابر عفونت‌ها و در نهایت کاهش التهاب در مجاری هوایی، اثبات گردیده است (۳۲ و ۳۱). همه‌ی این دلایل اثبات‌کننده ارتباط مثبت بین این دو متغیر است.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به جمعیت کم بیماران و در نظر نگرفتن تمام فاکتورهای مؤثر بر سطح سرمی ویتامین D<sub>3</sub> مانند زمان در معرض نور خورشید قرار گرفتن، تغذیه و نحوه پوشش افراد اشاره کرد؛ بنابراین امید

### منابع

1. Kasper DL, BE, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed.: New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2015.
2. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691-706.
3. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Available from: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections\\_method.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf). Accessed February 26, 2022.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65.
5. The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (updated 2021), the Pocket Guide (updated 2021) and the complete list of references examined by the Committee is available on the GOLD website: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
6. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1504-20.
7. Fonseca Wald ELA, van den Borst B, Gosker HR, Schols A. Dietary fibre and fatty acids in chronic obstructive pulmonary disease risk and progression: a systematic review. *Respirology.* 2014;19(2):176-84.

8. Varraso R, Willett WC, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2010;171(7):776-84.
9. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
10. Fletcher JM, Basdeo SA, Allen AC, Dunne PJ. Therapeutic use of vitamin D and its analogues in autoimmunity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012;6(1):22-34.
11. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol*. 2010;184(2):965-74.
12. Rafiq R, Prins HJ, Boersma WG, Daniels JM, den Heijer M, Lips P, et al. Effects of daily vitamin D supplementation on respiratory muscle strength and physical performance in vitamin D-deficient COPD patients: a pilot trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2583-92.
13. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, et al. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Hospitalized COPD Patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129080.
14. Lokesh KS, Chaya SK, Jayaraj BS, Praveena AS, Krishna M, Madhivanan P, et al. Vitamin D deficiency is associated with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation of COPD. *Clin Respir J*. 2021;15(4):389-99.
15. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients- a literature review. *Respir Med*. 2018;139:34-8.
16. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2021. Available from: <http://www.goldcopd.org>. Accessed February 15, 2022.
17. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin JM, Dury S, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:61.
18. Holick. *Vitamin D Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. 2nd ed. New York: Humana Press; 2010.
19. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathyssen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-45.
20. Romme EAPM, Rutten EPA, Smeenk FWJM, Spruit MA, Menheere PPCA, Wouters EFM. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013;45(1):91-6.
21. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):54.
22. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2597.
23. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
24. Lee CY, Shin SH, Choi HS, Im Y, Kim BG, Song JY, et al. Association Between Vitamin D Level and Respiratory Symptoms in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:579-90.
25. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1907-16.
26. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(10):8251-60.
27. Bulut S, Karamanli H, ŞAHİN ME, ÇELİK D, BİBER Ç. Association between vitamin D levels and frequency of disease exacerbations and hospitalizations in patients with COPD. *J health sci medicine*. 2022;5(2):471-7.

28. Guevara MA, Lu J, Moore RE, Chambers SA, Eastman AJ, Francis JD, et al. Vitamin D and Streptococci: The Interface of Nutrition, Host Immune Response, and Antimicrobial Activity in Response to Infection. *ACS Infect Dis*. 2020;6(12):3131-40.
29. Wang Y, Wang J, Chen L, Zhang H, Yu L, Chi Y, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12:04100.
30. Ghodrati S, Ezzatpanah A, Asadi-Khiavi M, Alian Samakkah S, Esmaeilzadeh A, Pezeshgi A. Administration of vitamin D to ameliorate dyspnea of chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Immunopathol Persa*. 2019;5(2):e22-e.
31. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014;63(10):803-19.
32. Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr Osteoporos Rep*. 2022;20(3):186-93.