



## مقاله مروری

# نقش مکمل یاری ویتامین D در سیستم فیبروزیس: مطالعه مروری نظام مند

مریم اسدی<sup>۱</sup>، آزاده نجار زاده<sup>۲\*</sup>، افسانه راجی زاده<sup>۳</sup>

### چکیده

سیستیک فیبروزیس (CF) شایع‌ترین بیماری ارثی تنفسی جهان غرب است. این بیماری به علت نقص در عملکرد پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی CF (CFTR) ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه برخی مطالعات اثر درمان با مکمل ویتامین D را در افزایش سطح سرمی 25OHD این بیماران نشان داده‌اند، هدف مطالعه حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام گرفته در این زمینه بود. برای دستیابی به مطالعات موجود در زمینه موضوع مورد بررسی، جستجو بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۴ میلادی جهت بررسی مقالات چاپ شده به زبان انگلیسی، با عبارات کلیدی Vitamin D deficiency، Vitamin D supplementation و 25OHD serum level و ارتباط آن با سیستم فیبروزیس در بانک اطلاعاتی PubMed و Google Scholar صورت گرفت. در بیشتر مطالعاتی که به بررسی تأثیر مکمل یاری بر غلظت سرمی 25OHD پرداخته بودند، افزایش در سطح سرمی 25OHD دیده شده بود اما به سطحی که به عنوان هدف درمانی ( $< 75 \text{ nmol/l}$  و یا  $< 30 \text{ ng/ml}$ ) تعیین شده بود، دست نیافته بودند و تعداد اندکی از مطالعات به هدف درمانی دست یافته بودند. بنابراین مکمل یاری با ویتامین D در بیماران مبتلا به CF می‌تواند به افزایش سطح سرمی 25OHD کمک کند، اما دستیابی به سطوح مناسب 25OHD سرمی منوط به انجام مطالعات بیشتری است.

واژه‌های کلیدی: سیستم فیبروزیس، کمبود ویتامین D، 25OHD سرمی، مکمل یاری

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- استادیار گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۵-۳۶۲۴۰۶۹۱، پست الکترونیکی: azmm1383@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۱۵

## مقدمه

سیستیک فیبروزیس (CF: Cystic Fibrosis) شایع‌ترین بیماری ارثی تنفسی در جهان غرب است (۱). بروز مرگ در این بیماران عمدتاً به دلیل ابتلا به بیماری‌های تنفسی است. شیوع کمبود ویتامین D در کودکان و بالغین مبتلا به CF، با وجود اعمال دستورالعمل‌های درمانی جهت درمان کمبود ویتامین D، همچنان بالا گزارش شده است (۲). بیماری CF به دلیل نقص در عملکرد پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی CF (CFTR) ایجاد می‌شود. این پروتئین یک کانال کلریدی روی سلول‌های اپیتلیالی است. بنابراین جهش در ژن CFTR باعث اختلال در سیستم‌های تنفسی، تولید مثلی، گوارشی، کبدی-صفراوی و همچنین غدد عرق می‌شود (۱). در سال ۱۹۳۸ میلادی، ۷۰٪ کودکان مبتلا به CF در سال اول پس از تولد فوت کردند، اما در سال‌های اخیر در بعضی کشورها میانگین سنی بقا به بالای ۳۰ سال هم رسیده است. عوامل مهم در افزایش طول عمر بیماران مبتلا به CF شامل: بهبود وضعیت تغذیه‌ای بیماران بهبود روش‌های فیزیوتراپی، توسعه مراکز درمانی تخصصی و همچنین بالا بردن کیفیت زندگی این بیماران، می‌باشد (۳). وضعیت ویتامین D سرمی به عواملی همچون سن، جنس، سبک زندگی، عوامل جغرافیایی، پیگمانتاسیون پوست، عادات غذایی، استفاده از ضدآفتاب، میزان مواجهه با نور خورشید و عادات غذایی افراد بستگی دارد. ویتامین D نقش مهمی در رشد اسکلتی و سلامت استخوان در طول زندگی دارد. بنابراین کمبود ویتامین D هم راستا با کاهش تراکم توده استخوانی (BMD: Bone Mineral Density) و خطر شکستگی‌های استخوانی است. ویتامین D باعث افزایش جذب کلسیم و حفظ استخوان از طریق تنظیم هورمون پاراتیروئید (PTH: Parathyroid Hormone) می‌شود (۴). جدیدترین مطالعات نشان داده که کفایت سطح سرمی ویتامین D عاملی محافظتی در برابر بیماری‌های اسکلتی- ماهیچه‌ای،

عفونت‌ها، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت ملیتوس، سرطان‌ها، بیماری‌های روانشناختی و دیگر بیماری‌هاست. کمبود ویتامین D به عنوان معضل جهانی سلامتی در کودکان و بزرگسالان مطرح است (۵-۷). در مطالعات متعددی نشان داده شده که مکمل یاری با ویتامین D باعث افزایش سطح سرمی ۲۵OHD در بیماری‌های مزمن از جمله بیماری CF شده است. در مطالعه Shepherd و همکاران مکمل یاری با ویتامین D سطح سرمی ۲۵OHD بیماران را به هدف درمانی ( $25\text{OHD} > 75\text{nmol/l}$ ) رساند ولی در مطالعه Grossman و همکاران تنها افزایش در سطح سرمی ۲۵OHD بیماران دیده شد و هدف درمانی تحقق نیافت (۸،۹). هدف از بررسی حاضر مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه تشخیص، علل کمبود ویتامین D و همچنین مکمل یاری با ویتامین D در بیماران مبتلا به CF است.

## روش بررسی

برای دستیابی به مطالعات موجود در زمینه موضوع مورد بررسی، جستجو بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۴ میلادی جهت بررسی مقالات چاپ شده به زبان انگلیسی در سال‌های جدید، با عبارات کلیدی Vitamin D deficiency، Serum 25OHD level و Vitamin D supplementation و ارتباط آن با سیستیک فیبروزیس در بانک اطلاعاتی PubMed و Google Scholar صورت گرفت. جستجوی این واژه‌ها فقط در عنوان و خلاصه مقاله محدود گشت و تنها در مطالعات انسانی استفاده شد که حدود ۱۸۰ مقاله مشخص گردید و پس از حذف مقالات بدون ارتباط با موضوع، در نهایت ۱۳ مطالعه برای مرور در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت. جدول ۱ مطالعات بررسی شده در مرور حاضر را نشان می‌دهد.

جدول ۱: سطح 25OHD سرمی در بیماران مبتلا به CF

میانگین 25OHD سرمی	میانگین سنی (سال)	تعداد بیماران	نوع مطالعه	سال (میلادی)	رفرنس
۲۰ ng/ml	۱۶/۹	۱۸	کوهورت آینده نگر	۲۰۰۹	Boas, et al(۲۸)
۵۱/۵ nmol/l	۹	۷۸	گذشته نگر	۲۰۰۹	Brodie, et al(۲۹)
۱۲/۳ ng/ml	تمامی سنین	۶۰	کارآزمایی بالینی	۲۰۱۰	Wheeler, et al(۳۰)
۲۴ ng/ml	۲۱ >	۱۴۷	گذشته نگر	۲۰۱۰	Green, et al(۱۸)
۵۲ nmol/l	۳۳	۸۹۸	کوهورت	۲۰۱۱	Pincikova, et al(۲۱)
۲۵/۷ ng/ml	۲۹	۲۱۶	کوهورت	۲۰۱۱	West, et al(۳۱)
۲۹/۶۵ ng/ml	۲۶/۵۵	۳۰	کارآزمایی بالینی کنترل شده	۲۰۱۲	Grossman, et al(۲)
۲۷±۱۳ ng/ml	بالغین	۳۰	کارآزمایی بالینی کنترل شده	۲۰۱۳	Grossmann, et al(۸)
۵۰ nmol/l	۱۰	۱۴۲	گذشته نگر	۲۰۱۳	Shepherd et al(۹)
۶۱٪ بیماران > ۳۰ ng/ml	تمامی سنین	۵۹	مقطعی	۲۰۱۳	Marcondes, et al(۳۴)
۵۹٪ بیماران > ۳۰ ng/ml	۱۲	۳۸	مقطعی	۲۰۱۴	Smith, et al(۲۲)
۳۲/۴ ng/ml	۱۲ >	۱۴۸	گذشته نگر	۲۰۱۴	Simoneau, et al(۳۳)

### نتایج

این بیماران اشاره کرد(۱۲). کاهش سطح ویتامین D سرمی می تواند به دلیل کاهش سطح DBP (پروتئین متصل شونده به ویتامین D) نیز باشد(۱). DBP نقش مهمی در تنظیم مقدار ویتامین D آزاد جهت استفاده سلول ها و بنابراین نگهداری غلظت سرمی ویتامین D دارد(۱۳). مطالعه مروری Yousefzadeh و همکاران نشان داد که شرایط پاتولوژیک و فیزیولوژیک مختلف می توانند روی سطح سرمی DBP که در نهایت روی سطح سرمی ۲۵OHD تأثیرگذار است، تأثیر داشته باشند(۱۴). متأسفانه در بیماران مبتلا به CF سنتز ویتامین D نیز کاهش یافته است. این در حالی است که ۹۵-۹۰ درصد نیاز افراد سالم به ویتامین D از طریق نور خورشید تأمین می شود(۱).

مصرف برخی آنتی بیوتیک ها در این بیماران موجب حساسیت به نور شده و شرایط را برای ممانعت این بیماران از قرارگیری در معرض نور مستقیم خورشید فراهم می آورد(۱). این در حالی است که نور خورشید نقش مهمی در افزایش غلظت سرمی ۲۵OHD در این بیماران دارد(۱۵). مطالعه Reiter و همکاران نشان داد که مواجهه کم با نور خورشید (در فصل زمستان) تأثیر زیادی در کاهش سنتز ویتامین D در بیماران مبتلا به CF نسبت به کنترل های سالم دارد(۱۶).

تشخیص کمبود ویتامین D: سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرمی نشانگری برای تعیین شدت کمبود ویتامین D است، به طوری که سطوح ۲۵OHD کمتر از ۷۵nmol/l (۳۰ng/ml)، سطوح ناکافی سرمی این ویتامین محسوب می شود. بایستی به طور سالانه سطح ۲۵OHD سرمی در این بیماران با روش HPLC و یا تست اسپکترومتری توده ای اندازه گیری شود(۱). سنجش سطح ۲۵،۱OHD سرمی به دلیل اینکه به میزان زیادی تحت تأثیر PTH (هورمون پاراتیروئید) قرار گرفته و معمولاً سطح سرمی آن نرمال و یا افزایش یافته است، کمتر مورد استفاده قرار می گیرد(۱). سطح ویتامین D سرمی تحت تأثیر فصول مختلف سال (به دلیل تغییر در مواجهه با نور خورشید) قرار می گیرد(۱۰،۱۱).

علت کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به سیستمیک فیبروزیس: مطالعاتی که در مراکز بزرگ مراقبت از بیماران مبتلا به CF انجام شده است، نشان داده است که سطح سرمی ۲۵OHD در بیش از ۹۰٪ بیماران CF کمتر از ۷۵nmol/l (کمتر از ۳۰ng/ml) بوده است. در این بیماران سوء جذب ویتامین D به دلیل نارسایی پانکراس عارض می شود. نارسایی پانکراس در ۸۵-۹۰ درصد بیماران مبتلا به CF دیده می شود(۱). از علل دیگر کمبود ویتامین D، می توان به تغییر فعالیت آنزیم ۲۵ هیدروکسیلاز کبدی و همچنین کلیرنس سریع تر ۲۵OHD در

کمبود ویتامین D در این بیماران می‌تواند اثرات روانی نیز داشته باشد، به طوری که به پیشرفت بیماری افسردگی کمک می‌کند ولی به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است (۲۲).

نقش کمبود ویتامین D در سلامت استخوان در بیماران مبتلا به CF: مطالعه Buntain و همکاران نشان داد که کاهش تراکم توده استخوانی در بیماران بزرگسال مبتلا به CF در مقایسه با گروه کنترل سالم که از نظر سنی و جنسی با گروه CF همسان‌سازی شده بودند، معنی‌دار بود (۲۳). Donadio نیز در سال ۲۰۱۳ میلادی نشان داد که با افزایش سن کودکان و نوجوانان مبتلا به CF کاهش تراکم استخوانی در آنها پدیدار می‌شود (۲۴). در مطالعه آینده‌نگر Leg roux و همکاران نیز که بر روی ۵۵ بیمار مبتلا به CF با میانگین سنی ۳۱/۹ سال انجام شده بود، BMD در ۷۸/۲٪ این بیماران طی دو سال پیگیری کاهش معنی‌دار پیدا کرده بود (۲۵). مطالعات پیگیری نیز نشان‌دهنده کاهش تراکم توده استخوانی در کودکان و نوجوانان مبتلا به CF است (۲۳، ۲۶). در مطالعه‌ای که توسط Robertson و همکاران انجام شده است، شایع‌ترین علت برای کاهش توده استخوانی در بزرگسالان مبتلا به CF، کمبود ویتامین D می‌باشد (۲۷). بنابراین این نگرانی وجود دارد که سطح پایین ویتامین D سرمی منجر به کاهش توده استخوانی در بیماران مبتلا به CF شود. همانطور که می‌دانیم مارکرهای تشکیل و بازجذب استخوانی شامل استئوبلاست‌ها، آلکالین فسفاتاز استخوانی و استئوکلاست‌ها، استئوکلسین و تولپیتیدهای N - کلاژن است. فعالیت این مارکرها تحت تأثیر سن، فصل سال، سیکل قاعدگی، میزان عفونت تنفسی و بلوغ قرار می‌گیرد. در بیماری CF، احتمالاً کاهش سطح سرمی ویتامین D می‌تواند باعث کاهش تشکیل استخوان و افزایش بازجذب استخوانی شود. بنابراین در فعالیت مارکرهای استخوانی تغییر ایجاد می‌گردد، به طوری که تشکیل استخوان جدید کاهش و بازجذب استخوانی افزایش می‌یابد (۱). در مطالعه Sheikh و همکاران نشان داده شد که عوامل مهم در ارتباط با کاهش تراکم توده استخوانی در بیماران مبتلا به CF شامل جنس، وزن، سطح ۲۵OH D سرمی، سطح آلکالین فسفاتاز سرمی،

تظاهرات کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به CF: بیماری ریوی از اولین علایم مشاهده شده در نوزادان مبتلا به CF است. در مطالعه Brumback و همکاران نشان داده شد که سرفه و افزایش ترشحات مجاری تنفسی (خلط) از اولین علایم بیماری در کودکان زیر ۶ سال است. همچنین این عارضه در فصول سرد سال (زمستان و پاییز) شدیدتر می‌باشد. در این مطالعه از دیگر علایم در این کودکان، کاهش وزن برای سن می‌باشد (۱۷). کمبود ویتامین D در بیماری CF در ارتباط با استئوپنی و بیماری‌های استخوانی در دوران کودکی است که در دوران‌های بعدی زندگی پیشرفت می‌کند. در بالغین مبتلا به CF نیز اختلال در عملکرد ریوی با کمبود ویتامین D تشدید می‌شود (۱۸). از آنجا که التهاب ریوی در این بیماران حتی در غیاب عفونت ایجاد می‌شود، در پیشرفت بیماری تنفسی این بیماران نقش مهمی دارد. به دلیل نقش ویتامین D در تنظیم کاهشی متالوپروتئینازها و در نتیجه کاهش التهاب و با توجه به این که در این بیماران کمبود ویتامین D شایع است، این کمبود ویتامینی می‌تواند نقش مهمی در تغییر پاسخ ایمنی داشته باشد (۱۹). ویتامین D جذب کلسیم را در روده افزایش می‌دهد، همچنین باعث افزایش تولید استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها می‌شود. بنابراین کمبود ویتامین D که در بیماران مبتلا به CF نیز دیده می‌شود منجر به تغییر شکل استخوان قفسه سینه، درد مزمن استخوانی و افزایش احتمال شکستگی‌های استخوانی می‌شود. در این بیماران سطح PTH (پاراتورمون هورمون) نیز نسبت به افراد سالم بالاتر است که نتیجه آن افزایش بازجذب استخوانی است (۹). همچنین کاهش سطح ویتامین D سرمی به عنوان یک عامل خطر برای کاهش تراکم توده استخوانی در بزرگسالان در نظر گرفته می‌شود (۲۰). در مطالعه Pincikova و همکاران نشان داده شد که سطوح پایین ویتامین D سرمی در بیماران مبتلا به CF در ارتباط با بروز دیابت مربوط به بیماری سیستمیک فیبروزیس (CFRD: Cystic Fibrosis- Related Diabetes) است که از علایم آن کاهش ترشح انسولین و مقاومت به انسولین می‌باشد (۲۱). مطالعه Smith و همکاران نیز نشان داد که

شاخص توده بدنی (BMI) و عملکرد ریوی بیماران می‌باشد. در این مطالعه مهمترین عوامل در کاهش BMD، کاهش سطح 25OHD سرمی، کاهش وزن و کاهش عملکرد ریوی بیماران و جنس مرد عنوان گردید (۲۰).  
 درمان کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به CF: موسسه سیستمیک فیبروزیس آمریکا دستیابی به سطح سرمی 25OHD به میزان ۷۵-۱۵۰ nmol/l (۳۰-۶۰ ng/ml) را به عنوان هدف از درمان کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به CF نشان می‌دهد.

جدول ۲: درمان بیماران مبتلا به CF با ویتامین D

محدودیت های مطالعه	نتایج	مداخله	بیماران	نوع مطالعه	رفرنس
کوتاه بودن طول مدت مطالعه، دوز پایین ویتامین D، داده‌های مربوط به سطوح کلسیم سرمی جمع آوری نشده بود.	پس از ۲ هفته از پایان درمان، در ۵۴٪ بیماران افزایش معنی‌دار در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شده است. $25OHD > 75 \text{ nmol/l}$	۵۰۰۰ IU D2 برای ۲۸ روز	۱۴۷ بیمار > ۲۱ سال	گذشته نگر	Green, et al (۱۸)
حجم نمونه پایین بدلیل پایلوت بودن مطالعه	در بیماران دریافت کننده D3 افزایش معنی دار در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شد $(27 \pm 11 \text{ ng/ml})$	۲۵۰۰۰ IU D3 برای ۱۲ هفته	۳۰ بیمار بالغ	کارآزمایی بالینی کنترل شده دوسوکور	Grossman, et al (۲)
فقدان گروه پلاسبو، گروه کنترل رژیم مخصوص بیماران CF را از رژیم درمان دریافت نکرده بودند. افراد بدون توجه به فصلی که در آن قرار دارند، به مطالعه وارد شدند.	افزایش معنی‌دار در گروه درمان دیده شد. $25OHD > 75 \text{ nmol/l}$	تک دوز خوراکی ویتامین D3 ۱۰۰۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰۰ IU بر اساس سن و سطح سرمی ۲۵OHD و سنجش سطح سرمی ۲۵OHD بعد از ۱۲ هفته	۳۸ کودک ۱-۲ ساله	کارآزمایی بالینی Open label	Shepherd, et al (۹)
حجم نمونه پایین، عدم دسترسی به اطلاعات در ارتباط با شروع مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای دیگر در طی مطالعه محدودیت ذکر نشده است.	افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ۲۵OHD در گروه درمان دیده شد. $25OHD = 27 \pm 3/8 \text{ ng/ml}$	۲۵۰۰۰ IU ویتامین D3 برای ۱۲ هفته	۳۰ بیمار بالغ < ۱۸ سال	کارآزمایی بالینی تصادفی شده	Grossman, et al (۸)
حجم نمونه پایین، اثرات مربوط به تغییر فصل برخلاف مطالعات دیگر مطالعه نشده است.	افزایش معنی‌دار در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شد. $25OHD = 34/3 \pm 22 \text{ ng/ml}$	۵۰۰۰ IU ویتامین D3 برای ۱۴ روز	۱۸ بیمار ۲۵-۶ ساله	کوهورت آینده نگر	Boas, et al (۲۸)
عدم دسترسی به محدودیت‌های مطالعه	افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شد. ۵۱٪ بیماران با سطح سرمی $75 \text{ nmol/l} <$	فرم مایع ویتامین D3 ۳۸۰۰ IU/day یا فرم قرص ویتامین D3 ۸۰۰ IU/day + ۲۰۰۰ IU/week برای ۲ سال	۷۸ کودک > ۱ سال	گذشته نگر	Brodie, et al (۲۹)
	افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شد. ۴۰٪ بیماران با سطح سرمی $75 \text{ nmol/l} <$	۱۰۰۰۰ IU D3 به طور هفتگی برای ۶ هفته	۴۳ بیمار تمامی سنین	کارآزمایی بالینی	Wheeler, et al (۳۰)

مطالعه، ۶-۱۸ هفته پس از پایان درمان در نیمی از بیمارانی که به سطح سرمی ۲۵OHD بالاتر از ۷۵nmol/l دست یافته بودند کمبود مجدد ویتامین D ( $25OHD < 30\text{nmol/l}$ ) مشاهده شده بود (۱۸). در مطالعه Boas نیز افزایش معنی در سطح سرمی ۲۵OHD حاصل شده بود ولی سطوح مناسب سرمی به دست نیامده بود (۲۸). در متآنالیزی که به مقایسه تأثیرات مکمل یاری با ویتامین D2 و ویتامین D3 در افزایش سطح سرمی 25OHD پرداخته بود، اینگونه نتیجه‌گیری شد که ویتامین D3 قابلیت بیشتری برای بالا نگه داشتن سطح سرمی ۲۵OHD دارد (۳۴).

### بحث و نتیجه‌گیری

از محدودیت‌های مطالعات بررسی شده می‌توان به کوتاه بودن طول مدت مطالعات، حجم نمونه پایین، عدم توجه به عوامل مخدوشگر مانند تغییرات فصلی و عرض جغرافیایی اشاره نمود. همچنین با توجه به اینکه بیماران مبتلا به CF به دلایل ژنتیکی و محیطی قادر به حفظ سطح ۲۵OHD سرمی در مقادیر مناسب نمی‌باشند، پایش سطح سرمی ۲۵OHD این بیماران بایستی مرتباً صورت گیرد (۱). بررسی مقالات چاپ شده در بازه زمانی محدود از محدودیت‌های این مطالعه است. از مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مکمل یاری با ویتامین D در بیماران مبتلا به CF می‌تواند به افزایش سطح سرمی ۲۵OHD کمک کند، اما دستیابی به سطوح مناسب ۲۵OHD سرمی منوط به انجام مطالعات بیشتری است.

در تمامی مطالعات انجام شده افزایش معنی‌داری در سطح سرمی ۲۵OHD دیده شده است ولی تنها در برخی از مطالعه مکمل یاری منجر به دستیابی به سطح مناسب سرمی ( $25OHD > 75\text{nmol/l}$ ) شده بود (۹، ۱۸، ۲۹، ۳۰). در مطالعه Shepherd و همکاران مکمل یاری با ویتامین D3 به صورت تک دوز خوراکی ۱۰۰۰۰۰ IU تا ۶۰۰۰۰۰ IU در کودکان بر اساس سن و سطح سرمی ۲۵OHD آنها قبل از مداخله، صورت گرفت. در این مطالعه در تمامی بیماران سطح سرمی ۲۵OHD بعد از ۱۲ هفته به بالاتر از ۷۵nmol/l رسید (۹). در مطالعه Brodlye و همکاران مکمل یاری با ۳۸۰۰ IU ویتامین D3 مایع در روز و یا ۸۰۰ IU در روز ویتامین D3 به اضافه ۲۰۰۰۰ IU به طور هفتگی به شکل قرص موجب افزایش سطح ۲۵OHD سرمی ۵۱٪ بیماران به سطح بالاتر از ۷۵nmol/l شده بود. از محدودیت‌های این مطالعه عدم مطالعه اثرات مربوط به تغییر فصول در سطح سرمی ۲۵OHD بیماران است که در تضاد با نتایج دیگر مطالعات بود (۲۹). در مطالعه Wheeler و همکاران ۱۰۰۰۰۰ IU ویتامین D3 برای ۱۲ هفته بیماران در نظر گرفته شد. سطح سرمی 25OHD، ۴۰٪ بیماران در این مطالعه به سطح بالاتر از ۷۵nmol/l رسید (۳۰). در مطالعه Green و همکاران نیز که مکمل یاری با ۵۰۰۰۰ IU ویتامین D2 به مدت ۲۸ روز برای بالغین بیمار تجویز شد، ۵۴٪ بیماران به سطح مناسب سرمی ۲۵OHD ( $< 75\text{nmol/l}$ ) دست یافتند (۱۸). از محدودیت‌های این مطالعه مدت کوتاه مطالعه و پایین بودن دوز درمان با ویتامین D2 بود. همچنین در این

### References:

- 1- Hall WB, Sparks AA, Aris RM. *Vitamin D deficiency in cystic fibrosis*. Int J Endocrinol 2010; 2010.
- 2- Grossmann RE, Zughairer SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, et al. *Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: a randomized, controlled trial*. Dermato-Endocrinol 2012; 4(2): 191-7.
- 3- Hamer L, Parker HW. *Treatment of cystic fibrosis in adults*. Am Fam Physician 1996; 54(4): 1291-7.

- 4- Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. *A global representation of vitamin D status in healthy populations*. Arch Osteoporosis 2012; 7(1-2): 155-72.
- 5- Ebrahimi M, Khashayar P, Keshtkar A, Etemad K, Dini M, Mohammadi Z, et al. *Prevalence of vitamin D deficiency among Iranian adolescents*. J Pediatric Endocrinol Metabol 2014; 27(7-8): 579-800.
- 6- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. *Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence*. Autoimmun Rev 2013; 12(10): 976-89.
- 7- van Schoor NM, Lips P. *Worldwide vitamin D status*. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25(4): 671-80.
- 8- Grossmann RE, Zughaiier SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. *Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation*. Eur J Clin Nutr 2012; 66(9): 1072-4.
- 9- Shepherd D, Belessis Y, Katz T, Morton J, Field P, Jaffe A. *Single high-dose oral vitamin D< sub>3</sub>(stoss) therapy- a solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis?*. J Cyst Fibros 2013; 12(2): 177-82.
- 10- Carr S, McBratney J. *The role of vitamins in cystic fibrosis*. J Royal Soc Med 2000; 93(Suppl 38): 14-19.
- 11- Perez-Lopez FR, Fernandez-Alonso AM, Mannella P, Chedraui P. *Vitamin D, sunlight and longevity*. Minerva Endocrinol 2011; 36(3): 257-66.
- 12- Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, et al. *Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients*. Am J Clin Nutr 2001; 73(3): 602-6.
- 13- Chun RF. *New perspectives on the vitamin D binding protein*. Cell Biochem Funct 2012; 30(6): 445-56.
- 14- Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. *Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions*. Int J Endocrinol 2014; 2014: 981581.
- 15- Robberecht E, Vandewalle S, Wehlou C, Kaufman JM, De Schepper J. *Sunlight is an important determinant of vitamin D serum concentrations in cystic fibrosis*. Eur J Clin Nutr 2011; 65(5): 574-9.
- 16- Reiter EO, Brugman SM, Pike JW, Pitt M, Dokoh S, Haussler MR, et al. *Vitamin D metabolites in adolescents and young adults with cystic fibrosis: effects of sun and season*. J Pediatr 1985; 106(1): 21-6.
- 17- Brumback LC, Baines A, Ratjen F, Davis SD, Daniel SL, Quittner AL, et al. *Pulmonary exacerbations and parent-reported outcomes in children 6 years with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 2014.
- 18- Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, Rosenstein BJ, Zeitlin PL, Mogayzel Jr PJ. *Transient effectiveness of vitamin D< sub>2</sub> therapy in pediatric cystic fibrosis patients*. J Cyst Fibros 2010; 9(2): 143-9.
- 19- Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. *Vitamin D deficiency and chronic lung disease*. Can Respir J 2009;

- 16(3): 75-80.
- 20- Sheikh S, Gemma S, Patel A. *Factors associated with low bone mineral density in patients with cystic fibrosis*. J Bone Miner Metab 2014; 16.
- 21- Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, et al. *Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study*. Diabetologia 2011; 54(12): 3007-15.
- 22- Smith BA, Cogswell A, Garcia G. *Vitamin D and depressive symptoms in children with cystic fibrosis*. Psychosomatics 2014; 55(1): 76-81.
- 23- Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, et al. *Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study*. Thorax 2004; 59(2): 149-55.
- 24- Donadio MV, Souza GC, Tiecher G, Heinzmann-Filho JP, Paim TF, Hommerding PX, et al. *Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis*. J Pediatr 2013; 89(2): 151-7.
- 25- Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. *Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers*. Joint Bone Spine 2012; 79(1): 73-7.
- 26- Ujhelyi R, Treszl A, Vászárhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A, et al. *Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 38(4): 401-6.
- 27- Robertson J, Macdonald K. *Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis*. Br J Nursing 2010; 19(10): 636-9.
- 28- Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. *Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros 2009; 8(4): 270-2.
- 29- Brodli M, Orchard WA, Reeks GA, Pattman S, McCabe H, O'Brien CJ, et al. *Vitamin D in children with cystic fibrosis*. Arch Dis Child 2012; 97(11): 982-4.
- 30- Wheeler LM, Rezaie M, Pomeroy M, Duckers J, Speight L, Ketchell RI. *High dose colecalciferol increases vitamin D levels in adult cystic fibrosis patients*. J Cyst Fibros 2010; 9: S91.
- 31- West NE, Lechtzin N, Merlo CA, Turowski JB, Davis ME, Ramsay MZ, et al. *Appropriate goal level for 25-hydroxyvitamin D in cystic fibrosis*. Chest 2011; 140(2): 469-74.
- 32- Marcondes NA, Raimundo FV, Vanacor R, Corte BP, Ascoli AM, de Azambuja AZ, et al. *Hypovitaminosis D in patients with cystic fibrosis: a cross-section study in South Brazil*. Clin Respir J 2014; 8(4): 455-59.

- 33- Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. *Vitamin D status in children with cystic fibrosis. Associations with inflammation and bacterial colonization.* Ann Am Thorac Soc 2014; 11(2): 205-10.
- 34- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis.* Am J Clin Nutr 2012; 95(6): 1357-64.

## REVIEW ARTICLE

## *The Role of Vitamin D Supplementation in Cystic Fibrosis: A Systematic Review*

Asadi M(MSc Student)<sup>1</sup>, Najarzadeh A(PhD)<sup>\*2</sup>, Rajizadeh A(MSc Student)<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>Department of Nutrition, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Received:** 6 Jul 2014

**Accepted:** 6 Jan 2015

### **Abstract**

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic respiratory disease in the west, which is due to a malfunction in protein of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR). Since some studies showed the effect of vitamin D supplementation and increment in 25OHD serum level in these patients, this study aimed to conduct a review in this scope. For reaching the available studies, a search was conducted on the studies published between 2009 to 2014 in English language with the key words of vitamin D deficiency, 25OHD serum level, vitamin D supplementation and relationship with cystic fibrosis in PubMed and Google Scholar databases. In Most studies conducted on the effect of vitamin D supplementation on 25OHD serum level, an increment in 25OHD serum level was observed, though it did not reach the therapeutic target level ( $> 75$  nmol / l or  $> 30$  ng / ml). As a matter of fact, few studies reached the therapeutic targets. Therefore, supplementation with vitamin D in patients with CF may assist to increase the level of serum 25OHD, though achieving appropriate levels of serum 25OHD depends on conducting more studies.

**Keywords:** Cystic fibrosis; 25OHD serum level; Supplementation; Vitamin D deficiency

### ***This paper should be cited as:***

Asadi M, Najarzadeh A, Rajizadeh A. *the role of vitamin D supplementation in cystic fibrosis: a systematic review.* J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(1): 1848-57.

**\*Corresponding author: Tel: +98 36240691, Email: azmm1383@yahoo.com**