

## تأثیر مکمل ویتامین D در بیماران مبتلا به نارسایی سیستولی بطن چپ

دکتر مریم کردگاری<sup>۱</sup>، دکتر محمد گرک یراقی<sup>۲</sup>، دکتر منصور سیاوش<sup>۳</sup>، دکتر علی پورمقدس<sup>۴</sup>

## خلاصه

**مقدمه:** نارسایی مزمن قلبی، بیماری شایع و جدی با میزان مرگ و میر بالا به عنوان یک مشکل بزرگ بهداشتی باقی مانده است. بیماران مبتلا، دچار کاهش در سطح 25(OH)D می‌باشند و به نظر می‌رسد سطح ناکافی ویتامین D از عوامل مؤثر در پاتوژنز این بیماری باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر ویتامین D بر عملکرد سیستولی بطن چپ و وضعیت NYHA فانکشن کلاس در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی انجام شد.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی شاهددار و دو سوکور از بین بیماران مبتلا به نارسایی قلب مراجعه کننده طی مدت ۶ ماه، تعداد ۱۱۰ بیمار که بر اساس علائم قلبی مطابق با طبقه‌بندی NYHA، فانکشن کلاس III و یا کمتر بودند و LVEF کمتر از ۴۵ درصد داشتند، به طور تصادفی منظم به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. در ابتدا و پایان مطالعه، با انجام اکوکاردیوگرافی LVEF و حجم‌های بطن چپ تعیین شد، سطح سرمی 25(OH)D، Cr، Alb، Ca<sup>++</sup> و P بررسی و فانکشن کلاس بیماران بر اساس طبقه‌بندی NYHA فانکشن کلاس بررسی گردید. در طول مدت مطالعه، بیماران گروه مورد به صورت هفتگی یک کپسول ۵۰/۰۰۰ واحد ویتامین D3 و گروه شاهد یک کپسول دارونما دریافت کردند. به هر دو گروه مکمل کلسیم کربنات ۵۰۰ mg روزانه داده شد. جهت مقایسه‌ی میانگین تغییرات LVEF بین دو گروه از آزمون t مستقل و در هر گروه از آزمون Paired-t و برای مقایسه‌ی تغییرات فانکشن کلاس بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney در نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

**یافته‌ها:** ۸۱ بیمار مطالعه را تکمیل کردند. مکمل ویتامین D میانگین سطح سرمی 25(OH)D را در حد ۳۳/۹ ng/ml افزایش داده بود (P < ۰/۰۰۱)؛ در گروه شاهد افزایش میانگین سطح سرمی ویتامین D برابر با ۶/۲ ng/ml بود (P > ۰/۰۵). پس از ۶ ماه درمان، LVEF در گروه شاهد و در گروه مورد هر دو به صورت معنی‌دار افزایش یافته بود ولی بهبود LVEF در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود (P < ۰/۰۵). وضعیت فانکشن کلاس NYHA در گروه مورد بهبود داشت (P < ۰/۰۵) ولی در گروه شاهد ثابت مانده بود (P > ۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** ویتامین D<sub>3</sub> عملکرد سیستولی بطن چپ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن و نیز وضعیت فانکشن کلاس این بیماران را بهبود داد و ممکن است بتواند به عنوان درمان مکمل در کنار سایر درمان‌های رایج نارسایی قلب در آینده به کار آید.

**واژگان کلیدی:** نارسایی قلب، ویتامین D، عملکرد سیستولی بطن چپ.

## مقدمه

نارسایی قلب، بیماری مزمنی است که شیوع آن با افزایش سن در حال افزایش است (۱-۳). با وجود درمان‌های جدید و پیشرفته، هنوز مرگ و میر و ناتوانی ناشی از بیماری نارسایی قلب بالا می‌باشد (۴-۵).

سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به

نارسایی قلب نسبت به گروه شاهد هم‌سن خود، به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر است (۶). مطالعات جدید نشان داده است که سطح پایین سرمی ویتامین D در ارتباط با اختلال عملکرد میوکارد و در نتیجه‌ی نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی قلبی می‌باشد (۷).

از علل کمبود ویتامین D در بیماران دچار نارسایی

<sup>۱</sup> متخصص، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> استادیار، گروه غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> استادیار، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مریم کردگاری، متخصص، گروه قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

سریع با واسطه‌ی کلسی‌تریول وجود دارد (۱۳-۱۲) که همگی نشانه‌ی نقش محوری کلسی‌تریول در تنظیم قدرت انقباضی عضله‌ی میوکارد می‌باشد.

اطلاعات اضافه‌تر مبنی به دخالت کمبود ویتامین D در پاتوژنز نارسایی قلب، در مطالعه بر روی موش‌هایی که رسپتور ویتامین D آن‌ها با دست‌کاری ژنتیکی از بین رفته بود، به دست آمد. تخریب ژنتیکی رسپتور ویتامین D این موش‌ها سبب تحریک بیش از حد سیستم رنین-آنژیوتانسین و در نتیجه ایجاد پرفشاری خون و نیز افزایش غلظت هورمون ANP (Atrial Natriuretic peptide) و هایپرتروفی عضله‌ی قلب می‌شود (۱۴).

با توجه به مطالعات انجام شده که افراد مبتلا به نارسایی قلب را دچار کمبود ویتامین D نشان می‌دهد و نقش مهم ویتامین D بر تنظیم سیستم قلبی-عروقی، آیا تجویز ویتامین D به عنوان مکمل می‌تواند سبب بهبود عملکرد قلب شود؟ نظر به آن که مطالعات محدودی، به خصوص از نوع کارآزمایی بالینی، در این زمینه انجام شده بود، مطالعه‌ی حاضر طرح‌ریزی و اجرا گردید. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر ویتامین D بر عملکرد سیستم قلبی بطن چپ و وضعیت NYHA فانکشن کلاس در بیماران با نارسایی قلبی بود.

### روش‌ها

این مطالعه از پاییز ۱۳۸۶ تا تابستان ۱۳۸۷ به روش کارآزمایی بالینی انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه از بین بیماران مبتلا به نارسایی قلب مراجعه کننده به درمانگاه‌های بیمارستان‌های چمران، نور و علی اصغر (ع) و مراکز خصوصی درمانی واقع در شهر اصفهان انتخاب شدند؛ بدین ترتیب، تعداد ۱۱۰ بیمار

قلبی مشکلات تغذیه‌ای این افراد است (۷). از طرفی کم تحرکی آن‌ها به علت بیماری زمینه‌ای منجر به کاهش دریافت نور خورشید و در نتیجه کاهش سنتز ویتامین D می‌شود.

در بدن انسان، ویتامین D ساخته شده توسط پوست و یا دریافت شده از مواد غذایی، توسط آنزیم کبدی ۲۵-هیدروکسیلاز به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D [25(OH)D<sub>3</sub>] تبدیل شده، سپس توسط آنزیم کلیوی ۱-آلفا-هیدروکسیلاز به هورمون ویتامین D، ۱-۲۵-دی‌هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> (کلسی‌تریول) تبدیل می‌گردد؛ مرحله‌ی آخر تحت کنترل هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌باشد.

مکانیسم‌های متعددی برای نقش محافظتی ویتامین D در مبتلایان به نارسایی قلب توضیح داده شده است. سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D<sub>3</sub>)، مشخصه‌ی بارز (Hallmark) وضعیت ذخیره‌ای بدن از نظر ویتامین D است (۹). رسپتور هورمون ویتامین D<sub>3</sub> (کلسی‌تریول) در تعداد زیادی از سلول‌های بدن مانند کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروق، نورون‌ها و سلول‌های ایمنی وجود دارد (۹-۱۰).

کلسی‌تریول (ویتامین D<sub>3</sub>) تنظیم کننده‌ی مهم متابولیسم کلسیم سیستمیک و هموستاز کلسیم سرم است. علاوه بر آن، کلسی‌تریول به عنوان تنظیم کننده‌ی ترشح سیتوکین سلولی و متابولیسم داخل سلولی کلسیم عمل می‌کند (۹-۱۱)؛ نقش مهم کلسی‌تریول در این زمینه به تازگی مشخص شده است.

در عضله‌ی قلب، پروتئین باند شونده به یون کلسیم وابسته به کلسی‌تریول و کانال‌های کلسیمی

ساعت ناشتایی گرفته شد. پس از سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق، نمونه‌های سرم خارج و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

سطح سرمی  $25(OH)D_3$  به وسیله‌ی روش شیمی لومینسنت ایمنواسی (Chemiluminescent Immunoassay, Diasorin Still water, MN بررسی گردید. سطوح مختلف ویتامین D به صورت فقر ویتامین (Deficiency) با میزان  $0-10 \text{ ng/ml}$ ، ویتامین ناکافی (Insufficiency) با مقدار  $10-20 \text{ ng/ml}$ ، کمبود ویتامین (Hypovitaminosis) با میزان  $20-30 \text{ ng/ml}$ ، ویتامین کافی (Sufficiency) با مقدار  $30-100 \text{ ng/ml}$  و مسمومیت (Toxicity) با مقادیر  $150-200 \text{ ng/ml}$  تعریف شد (۹، ۱۶-۱۷).

هورمون پاراتیروئید به روش رادیوایمنواسی (IRMA) اندازه‌گیری شد (کیت‌های مورد استفاده با مارک Immunotech مشخص شده بود) و محدوده‌ی طبیعی PTH به میزان  $16-65 \text{ pg/ml}$  در نظر گرفته شد. سطح کلسیم سرم به وسیله‌ی روش کالری‌متریک دستی با کیت‌های شرکت کاوه درمان و غلظت آلبومین، فسفر و کراتینین به وسیله‌ی روش کالری‌متریک و با کیت‌های شرکت پارس آزمون بررسی شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. جهت مقایسه‌ی میانگین تغییرات LVEF و متغیرهای آزمایشگاهی بین دو گروه از آزمون t-student و در هر گروه از آزمون Paired-t و برای مقایسه‌ی تغییرات فانکشن کلاس بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney استفاده شد.

شناخته شده‌ی قبلی نارسایی قلب طبق معیارهای فرامینگهام (Framingham) وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل فانکشن کلاس III و یا کمتر در معیار NYHA (New York Heart Association) و LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) کمتر از ۴۵ درصد بود.

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل ابتلا به هایپرکلسمی و نفرولیتیزیس، دریافت مکمل‌های ویتامین D و کلسیم، درمان با کورتیکواستروئیدها یا ضد تشنج‌ها و سطح سرمی کراتینین بیشتر از  $2 \text{ mg/dl}$  بود.

بعد از گرفتن رضایت، بیماران به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. این مطالعه به تأیید کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشکده‌ی علوم پزشکی اصفهان رسید.

در طول مدت مطالعه، بیماران گروه مورد به صورت هفتگی یک کپسول  $50/000$  واحدی ویتامین  $D_3$  (ساخت شرکت زهراوی) و گروه شاهد یک کپسول دارونما (از نظر شکل ظاهری شبیه کپسول ویتامین  $D_3$ ) دریافت کردند. به هر دو گروه مکمل کلسیم کربنات  $500 \text{ mg}$  روزانه داده شد. مطالعه به مدت ۶ ماه ادامه یافت.

در ابتدا و در پایان مطالعه همه‌ی افراد برای تعیین LVEF و حجم‌های بطن چپ اکوکاردیوگرافی شدند و سطح سرمی  $25(OH)D_3$ ، Alb، Cr،  $Ca^{++}$ ، P، PTH در آنان بررسی شد.

اکوکاردیوگرافی با دستگاه Wingmed 800CF انجام و LVEF با روش Biplanesimpson ارزیابی شد. وضعیت فانکشن کلاس بیماران بر اساس پرسش‌نامه‌ی فانکشن کلاس NYHA بررسی گردید (۱۵).

نمونه‌های خون از ورید بازویی و پس از ۱۲

## یافته‌ها

تعداد ۱۱۰ بیمار دچار نارسایی قلبی (۷۷ مرد و ۲۳ زن) وارد مطالعه شدند و ۸۱ بیمار مطالعه را تکمیل کردند که ۳۹ نفر در گروه مورد و ۴۲ نفر در گروه شاهد قرار داشتند.

۱۰ بیمار از گروه مورد و ۸ بیمار از گروه شاهد مطالعه را کامل نکردند ( $P < ۰/۰۵$ ) که از این تعداد، ۵ بیمار (۳ بیمار از گروه مورد و ۲ بیمار از گروه شاهد) فوت نمودند. ۲ بیمار از ۳ بیمار فوت شده‌ی گروه مورد طی ۸ هفته‌ی اول مطالعه، قبل از این که سطح سرمی  $25(OH)D_3$  به ثبات رسیده باشد، فوت شدند. ۳ بیمار دیگر نیز به علت تغییر در وضعیت سلامت عمومی و بستری شدن در بیمارستان (یک مورد آمبولی ریه، یک مورد Stroke و یک مورد تشدید نارسایی قلبی) از مطالعه حذف شدند. ۳ بیمار به علت انجام مداخله‌ی تهاجمی جهت درمان ایسکمی از مطالعه حذف شدند؛ یک مورد تحت عمل جراحی باز پیوند عروق کرونر و ۲ بیمار تحت عمل

کارگذاری Stent عروق کرونر قرار گرفتند. اطلاعات پایه‌ی بیماران در جدول ۱ موجود است. تفاوت واضحی بین اطلاعات پایه‌ی دو گروه وجود نداشت.

میزان بقاء در گروه شاهد ۹۷ و در گروه مورد ۹۵/۶ درصد بود و دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ( $P = ۰/۶۷۳$ ).

میانگین غلظت پایه‌ی  $25(OH)D_3$  در هر دو گروه در سطح کمبود ویتامین D (Hypovitaminosis) بود (جدول ۲). در مجموع، شیوع کمبود ویتامین D (کمتر از  $30 \text{ ng/ml}$ ) در بیماران  $83/6$  بود و میانگین غلظت ویتامین  $D_3$  سرم  $21/1 \pm 22/7 \text{ ng/ml}$  بود.

در پایان مطالعه، سطح سرمی  $25(OH)D_3$  در گروه مورد افزایش معنی‌داری داشت (جدول ۳) و از  $19/97 \pm 22/85$  قبل از مطالعه به  $31/53 \pm 55/40$  بعد از آن ( $P < ۰/۰۰۱$ ) رسید. این میزان در گروه شاهد از  $22/85 \pm 22/46$  قبل از مطالعه به  $19/76 \pm 29/17$  بعد از آن افزایش یافت ( $P = ۰/۱۲$ ).

جدول ۱. مقایسه‌ی مشخصات افراد مورد بررسی در بدو ورود به مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

P	شاهد (n = ۳۹)	مورد (n = ۴۲)	گروه مؤلفه‌ی مورد بررسی
۰/۷۸۷	۲۸(۷۱/۸)	۲۹(۶۹)	جنس مذکر [تعداد(درصد)]
۰/۳۱۶	$59/46 \pm 10/9$	$61/93 \pm 10/8$	سن (سال)**
۰/۱۲	۸۳	۶۰/۷	بیماری عروق کرونر (%)
۰/۱۶	۵۹/۳	۷۳/۸	پرفشاری خون (%)
۰/۷۶۷	۲۵/۶	۲۸/۶	دیابت (%)
۰/۵۵۸	$31/84 \pm 7/24$	$32/73 \pm 6/28$	کسر تخلیه (%)**
۰/۱۲	$133/66 \pm 72/13$	$109/87 \pm 43/88$	حجم پایان سیستولی ( $\text{mm}^3$ )**
۰/۲۹۵	۳(۷/۷)	۶(۱۴/۳)	NYHA I تعداد(درصد)
	۲۷(۶۹/۲)	۲۹(۶۹/۱)	NYHA II تعداد(درصد)
	۹(۲۵/۱)	۷(۱۶/۷)	NYHA III تعداد(درصد)
۰/۶۸۱	۹۵	۹۷	مصرف دیورتیک (%)

NYHA: New York Heart Association classification

\*آزمون t یا Mann-Withney بر اساس مورد.

\*\*مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

در گروه شاهد، در فانکشن کلاس NYHA بهبودی داشتند.

آلبومین سرم به طور معنی‌داری در هر دو گروه افزایش داشت (۰/۲۶ g/dl) در گروه مورد با  $P < ۰/۰۰۱$  و (۰/۱۲ g/dl) در گروه شاهد با  $P = ۰/۰۱$  (جدول ۳). سطح سرمی PTH در هیچ یک از دو گروه تغییر واضحی نداشت ( $P > ۰/۰۵$ ) (جدول ۳).

پس از ۶ ماه مداخله، هر دو گروه در LVEF بهبودی نشان دادند اما به نحو معنی‌داری بهبودی بیشتری در گروه مورد مشاهده شد ( $P < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۱).

فانکشن کلاس بیماران بر پایه‌ی طبقه‌بندی NYHA فقط در گروه مورد بهبودی داشت (جدول ۲). ۵۲ درصد افراد در گروه مورد، در مقابل ۷ درصد

جدول ۲. مقایسه‌ی اطلاعات قبل از شروع مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

گروه	شاهد	مورد	*P
مؤلفه‌ی مورد بررسی	n = ۴۲	n = ۳۹	
ویتامین D (ng/ml)	۲۲/۴۶ ± ۲۲/۲۸	۲۵/۸۵ ± ۱۹/۹۷	۰/۹۴
کلسیم (mg/dl)	۹/۴۳ ± ۰/۵۶	۹/۵۸ ± ۰/۵۴	۰/۲۴
هورون پاراتیروئید (pg/ml)	۳۲/۷ ± ۲۲/۲۲	۳۳/۰۳ ± ۲۱/۱۸	۰/۹۶
فسفر (mg/dl)	۳/۶۵ ± ۰/۴۳	۳/۶۲ ± ۰/۵۸	۰/۸۲
کراتینین (mg/dl)	۱/۰۶ ± ۰/۲۹	۱/۱۱ ± ۰/۲۶	۰/۵۲
آلبومین (g/dl)	۴/۰۳ ± ۰/۱۹	۴/۰۵ ± ۰/۲۸	۰/۷۴
کسر تخلیه‌ی بطن چپ (%)	۳۲/۳۲ ± ۵/۸۲	۳۱/۲۰ ± ۷/۷۸	۰/۴۴
حجم پایان سیستولی بطن چپ (mm <sup>3</sup> )	۱۰۹/۹۰ ± ۴۳/۰۸	۱۳۵/۲۷ ± ۲۷/۷۵	۰/۰۷
NYHA Functional class	۲/۰۲ ± ۰/۵۶	۲/۱۵ ± ۰/۵۴	۰/۳

NYHA: New York Heart Association classification

همه‌ی مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

\*آزمون t یا Mann-Withney بر اساس مورد.

جدول ۳. مقایسه تغییرات حاصل از انجام مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

گروه	شاهد	مورد	P
مؤلفه‌ی مورد بررسی	n = ۴۲	n = ۳۹	
ویتامین D (ng/ml)	۶/۲۱ ± ۲۲/۰۳	۳۳/۹۱ ± ۳۱/۰۳	** > ۰/۰۰۱
کلسیم (mg/dl)	۰/۲۴ ± ۰/۷۳	۰/۰۹ ± ۰/۷۴	۰/۴۱
هورون پاراتیروئید (pg/ml)	۱/۹۲ ± ۲۲/۹۳	۰/۸۳ ± ۲۹/۰۳	۰/۸۷
فسفر (mg/dl)	۰/۱۴ ± ۰/۵۸	۰/۱۷ ± ۰/۶۱	۰/۸۲
کراتینین (mg/dl)	۰/۰۶ ± ۰/۱۹	۰/۱۳ ± ۱۷/۰	۰/۱۳
آلبومین (g/dl)	۰/۱۱ ± ۰/۲۳	۰/۲۶ ± ۰/۳۷	** ۰/۰۵
کسر تخلیه‌ی بطن چپ (%)	۰/۴۴ ± ۵/۶۲	۵/۴۸ ± ۴/۴۶	** > ۰/۰۰۱
حجم پایان سیستولی بطن چپ (mm <sup>3</sup> )	۳/۱۱ ± ۱۷/۵۴	۲۷/۹۲ ± ۶۵/۶۶	** ۰/۰۲
NYHA Functional class	۰/۰۵ ± ۰/۴۰	۰/۵۱ ± ۰/۵۱	** > ۰/۰۰۱

NYHA: New York Heart Association classification

همه‌ی مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است.

\*آزمون Paired t یا Mann-Withney بر اساس مورد

## بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز هفتگی ۵۰/۰۰۰ واحد مکمل ویتامین D به مدت ۶ ماه باعث بهبودی وضعیت NYHA فانکشن کلاس و LVEF می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی اثرات حفاظتی ویتامین D بر سیستم قلبی عروق عبارت از تنظیم التهاب، مهار تکثیر و هایپرتروفی سلول‌های قلبی و تنظیم سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون می‌باشد.

در مورد تنظیم التهاب به وسیله‌ی ویتامین D، مطالعات قلبی نشان داده است که پس از یک دوره‌ی ۹ ماهه‌ی درمان با ویتامین D در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی (Chronic Heart Failure یا CHF) نسبت به گروه شاهد، سیتوکین التهابی (TNF- $\alpha$ ) کاهش و سیتوکین ضد التهابی (IL-10) افزایش نشان داد (۱۸). ممکن است فرم فعال ویتامین D (کلسی‌تریول) با خاصیت ضد تکثیر باعث کاهش هایپرتروفی و فیروز سلول‌های قلبی شود (۱۹، ۱۴).

کلسی‌تریول با کاهش فعالیت رنین پلازما تنظیم آندوکرینی منفی بر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون دارد که منجر به کاهش سطوح آنژیوتانسین II و همچنین فشار خون می‌شود (۱۴).

نتایج مطالعه‌ی ما با نتایج مطالعات دیگر مبنی بر اثرات سودمند مکمل‌های ویتامین D بر افزایش توانایی فانکشن کلاس و فانکشن بطن چپ در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی هم‌راستا است (۱۹-۲۱).

وضعیت فانکشن کلاس NYHA در بیماران گروه شاهد نسبت به پایه تغییری نداشت؛ حال آن که در گروه مورد به صورت معنی‌داری بهبودی داشت که احتمال می‌رود نشان از آن باشد که بهبودی LVEF در گروه شاهد ارزش بالینی ندارد و فقط یافته‌ای عددی است.

در این مطالعه، بیماران مبتلا به نارسایی قلب در گروه کمبود ویتامین D (Hypovitaminosis D) قرار داشتند (۲۱/۱  $\pm$  ۲۲/۷ ng/ml). مطالعات دیگر نیز نشان دادند که غلظت متوسط سرمی ویتامین D در این بیماران کمتر یا مساوی با ۲۰ ng/ml، یعنی در محدوده‌ی عدم کفایت (Insufficiency) و یا فقر ویتامین D (Deficiency)، بوده است (۸، ۱۰، ۱۸).

در مطالعات گذشته، شیوع کمبود ویتامین D در بیماران قلبی عروقی به طور کلی ۷۴ درصد (۲۲) و در مطالعه‌ی ما ۸۳/۶ به دست آمده است.

در پایان مطالعه، پارامترهای بیوشیمیایی همچون P، PTH و  $Ca^{++}$  به طور واضح نسبت به پایه تغییر نکردند. در این مطالعه، بیماران با نقص محور PTH- $Ca^{++}$ -Vitamin D<sub>3</sub> از مطالعه خارج شدند؛ در نتیجه اثرات مثبت ویتامین D بر سیستم قلبی-عروقی این بیماران غیر مرتبط با اثر مثبت آن بر محور پاراتورمن-کلسیم است.

مطالعات گذشته نشان دادند که سطح PTH سرم با کاهش سطح ویتامین D افزایش می‌یابد. این افزایش در سطح 25(OH)D<sub>3</sub> سرم کمتر از ۱۵-۱۱ ng/ml مشاهده شده بود (۲۳)؛ اما در مطالعه‌ی ما این رابطه‌ی معکوس مشاهده نشد؛ چرا که سطح متوسط ویتامین D در بیماران تحت مطالعه در قبل از درمان در حدود ۲۰ ng/ml قرار داشت.

در پایان مطالعه، غلظت آلبومین سرم در هر دو گروه افزایش داشت؛ در ابتدای مطالعه نیز سطح متوسط آلبومین سرم در محدوده‌ی طبیعی (۵-۴/۵ g/dl) بود. ممکن است این نتیجه مربوط به نظارت دقیق‌تر بر بیماران و بهبود مراقبت بهداشتی آن‌ها در طول مطالعه و شاید بهبود میکروآلبومینوری در بیماران به علت بهبود

عملکرد قلب آن‌ها باشد.

باعث بهبود عملکرد سیستمی بطن چپ و بهبود وضعیت فعالیت فیزیکی در بیماران مبتلا به نارسایی قلب می‌شود و ممکن است در آینده درمان مکملی در کنار سایر درمان‌های نارسایی قلب محسوب شود.

## نتیجه‌گیری

در مجموع، مطالعه‌ی ما نشان می‌دهد که ویتامین D<sub>3</sub>

## References

1. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008; 168(4): 418-24.
2. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation* 2006; 113(6): 799-805.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18.
4. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol* 2008; 101(7): 1016-22.
5. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25(18): 1614-9.
6. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Koerfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1): 105-12.
7. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1765-74.
8. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-48.
9. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11(1): 25-33.
10. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94(4): 483-92.
11. De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal* 1994; 6(7): 717-24.
12. Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* 1992; 85(3): 1046-55.
13. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(1): E125-E132.
14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board and Standing Committee of the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. In: Semba RD, Bloem MW, Editors. Nutrition and health in developing countries. New Jersey: Humana Press; 2008.
15. New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Chicago: Little, Brown; 1994.
16. Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2238-44.
17. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB, Weston MJ, Parsons V. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984; 36(2): 94-100.
18. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 754-9.
19. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D<sub>3</sub> adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the well-being of patients. *Nutr J* 2004; 3: 8.

## Vitamin D Supplementation Effects in Patients with Heart Failure

Maryam Kerdegari MD<sup>1</sup>, Mohammad Garacyaraghi MD<sup>2</sup>, Mansoor Siavash MD<sup>3</sup>,  
Ali Poormoghaddas MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** Low vitamin D status may contribute to pathogenesis of congestive heart failure. We evaluated the effect of vitamin D supplementation on the left ventricular function and the NYHA Functional class of chronic heart failure patients.

**Methods:** This double-blind, randomized, placebo-controlled trial was performed during Oct 2007 until Aug 2008 in Chamran and Noor Hospitals, Isfahan, Iran. One hundred and ten patients randomly received 50'000 IU vitamin D<sub>3</sub>/w plus 500 mg Ca/d [case group] or placebo plus 500 my Ca/d [control group] for 6 months. Biochemical variables, LVEF and NYHA Functional class status were assessed at baseline and after 6 months.

**Findings:** Eighty two patients completed the study. Vitamin D supplementation increased the mean of 25-Hydroxyvitamin D concentration by 33.9 ng/ml ( $P < 0.001$ ); whereas placebo treatment was associated with an increase of only 6.2 ng/ml ( $P > 0.05$ ). After 6 months treatment, the case and control groups showed improvement in left ventricular ejection fraction values and also left ventricular end-systolic volume; the extent of changes between two groups has significant difference ( $P < 0.05$ ). The NYHA class improved in the case group but remained constant in the control group.

**Conclusion:** Vitamin D<sub>3</sub> improved left ventricular function and NYHA class in chronic heart failure (CHF) patients and might serve as a new agent for the future treatment of the disease.

**Key words:** Congestive heart failure, Vitamin D, Left ventricular ejection fraction.

<sup>1</sup> Cardiologist, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Isfahan University of Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Maryam Kerdegari MD, Email: m\_kerdegari@yahoo.com