

## HIPOVITAMINOSIS “D” EN EPOC Y POSIBLE RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Dra. Dunibel Morillo-Vanegas<sup>1</sup> / Dr. José Arnoldo Grajeda Juárez<sup>1</sup> / Dra. Laura Martínez González<sup>2</sup> / Dra. María Elena Castro Vilela<sup>3</sup> / Dr. Jorge Sánchez Melús<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

<sup>3</sup> Servicio de Geriátría. Hospital San José. Teruel

<sup>4</sup> Residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Ernest Lluch. Calatayud (Zaragoza)

### RESUMEN

**Introducción:** EPOC y déficit de vitamina D (vitD) son problemas frecuentes. Se ha detectado posible asociación entre ambos. **Objetivo:** cuantificar niveles de vitD en EPOC vistos en Neumología del Hospital Ernest Lluch (Junio - Diciembre 2019) y determinar su relación con la severidad de la enfermedad.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo de series de casos de EPOC con/sin déficit de vitD. Medición de vitD, parámetros clínicofuncionales y de calidad de vida. Test no paramétricos: Exacto de Fisher (variables cualitativas) y U de Mann Whitney (variables cuantitativas). Significancia 95%.

**Resultados:** 45 pacientes. 86.7% hombres. Edad media 70 años. 22% fumadores. Predominio de EPOC moderado-severo (FEV1% medio: 50.07%). Prevalencia de déficit de vitD: 86.7%. Peor función pulmonar y capacidad de esfuerzo, mayor número de exacerbaciones y de medicación de mantenimiento en el grupo de pacientes con déficit de vitD (sin diferencias significativas). Peor calidad de vida en el grupo con déficit de vitD con valores medios de cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT) de 10 puntos frente a 6 puntos (p. 0.019).

**Discusión:** El déficit de vitD fue prevalente. La observación de mayor tendencia (no significativa) a peor control y gravedad en EPOC, y significativa mala calidad de vida en pacientes con déficit de vitD, indican que este podría ser un factor modificable en la enfermedad.

### PALABRAS CLAVE

EPOC; Deficiencia de vitamina D; Exacerbaciones; Función pulmonar; Calidad de vida

### HYPOVITAMINOSIS “D” IN COPD AND POSSIBLE RELATIONSHIP WITH THE DISEASE SEVERITY

#### ABSTRACT

**Background:** COPD and vitamin D deficiency (vitD) are common problems. A possible association between the two has been detected. **Objective:** to quantify the vitD levels in COPD patients treated at the Respiratory Medicine of the Ernest Lluch Hospital (June - December 2019) and determine its relationship with the severity of the disease.

**Patients and methods:** A prospective COPD case series with/without vitD deficiency was conducted. VitD levels, clinical, functional parameters and quality of life were measured. Non-parametric Fisher's exact test (qualitative variables) and Mann Whitney U test (quantitative variables). 95% CI.

**Results:** 45 patients. 86.7% men. Average age 70 years. 22% smokers. Moderate-severe COPD was frequent (mean FEV1%: 50.07%). Prevalence of vitD deficiency: 86.7%. Worse lung function and exercise capacity, greater number of exacerbations and maintenance medication in the group of patients with vitD deficiency (without significant differences). Worse quality of life in the group with vitD deficiency with mean values of the COPD Assessment Test (CAT) of 10 points versus 6 points (p. 0.019).

**Discussion:** VitD deficiency was prevalent. Patients with vitD deficiency tend to have a worse severity of COPD and a significant poor quality of life, indicating that vitD could be a modifiable factor.

#### KEY WORDS

COPD; Vitamin D deficiency; COPD exacerbations; Lung function; Quality of life

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D (vitD) ha sido tradicionalmente considerada junto con la paratohormona (PTH) y la calcitonina como una hormona calciotropa vital en la homeostasis del calcio y su acción en el tejido óseo. Sin embargo, se han detectado receptores de vitD en casi todos los tejidos del cuerpo, descubriéndose su capacidad de regular la expresión de genes que influyen en la función inmune, respuesta al estrés y reparación del ADN<sup>1</sup>.

Las acciones extra-óseas de la vitD han sido estudiadas en los últimos años y se ha encontrado asociación entre niveles bajos y riesgo de desarrollar patologías respiratorias o presentar peor pronóstico en pacientes que ya padecen una enfermedad crónica (mayores infecciones y peor función pulmonar). Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto de dicha asociación, pero se cree que intervienen fenómenos inmunológicos y existe posible acción directa sobre la musculatura lisa bronquial<sup>2</sup>.

El déficit de vitD es más prevalente en EPOC respecto a la población general fumadora sin EPOC (33 – 77%), siendo aún más frecuente en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad<sup>3,4</sup>.

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia del déficit de vitD en un grupo de pacientes EPOC seguidos en una consulta especializada y describir su posible relación con variables de gravedad y pronóstico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de series de casos con diagnóstico de EPOC con/sin déficit de vitD seguidos por Neumología del Hospital Ernest Lluch (HELL). Período: Junio - Diciembre 2019. Tras aceptación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación Clínica - HELL, se solicitó consentimiento informado del paciente. Se construyeron cuestionarios de recolección simplificados elaborados por los investigadores y enumerados por historia clínica para registro de información, siguiendo las normas de confidencialidad.

## Mediciones

Demográficas: Edad (años); Sexo (hombre/mujer).

Clínicas: Consumo de tabaco actual o previo (sí/no); Comorbilidades (HTA, Diabetes, Dislipemia, Cardiopatía, SAHS); Peso; Talla; Índice de Masa Corporal (IMC).

De la Enfermedad: Grado de EPOC según clasificación GOLD 2019<sup>5</sup>; Exacerbaciones y hospitalizaciones (año previo a la valoración e inclusión en el estudio); EPOC exacerbador ( $\geq 2$  exacerbaciones moderadas o 1 ingreso el año previo a la inclusión en el estudio)<sup>5</sup>; Calidad de vida según el cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT): bajo impacto sintomático ( $< 10$  puntos) y alto impacto sintomático ( $\geq 10$  puntos)<sup>6</sup>; Espirometría: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1%), capacidad vital forzada (FVC%), cociente FEV1/FVC; Medicación de mantenimiento: broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga (LAMA), broncodilatadores agonista Beta-2 de acción larga (LABA), corticoides inhalados (CI), LABA+LAMA, LABA+CI, LABA+LAMA+CI, oxigenoterapia crónica domiciliaria; Capacidad de ejercicio en metros medidos con el test de marcha de 6 minutos.

Laboratorio: Niveles de VitD ( $\mu\text{g/L}$ ); Calcio ( $\text{mg/dL}$ ); Fosfato ( $\text{mg/dL}$ ); PTH ( $\text{pg/ml}$ ) recogidas el mismo día de la visita médica e inclusión en el estudio.

## Muestra del estudio

Hombres y mujeres con EPOC (FEV1/FVC post broncodilatador  $< 0,7$ ) que acudieron a consulta de neumología y su clasificación según presencia o ausencia de déficit de vitD ( $< 30 \mu\text{g/L}$  o  $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ).

Valores de referencia del laboratorio:

Deficiencia 0-10  $\mu\text{g/L}$ ; Insuficiencia 11-29  $\mu\text{g/L}$ ; Suficiencia 30 -150  $\mu\text{g/L}$ .

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres con diagnóstico de EPOC.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de osteoporosis (emitido por el Médico de cabecera y/o Reumatólogo en historia clínica electrónica); Tratamiento sustitutivo con calcio + vitD o vitD sola.

# Originales

## Determinación y clasificación de las variables

Variable dependiente: Déficit de vitD (presente o ausente).

Variables independientes: Espirometría; Exacerbaciones; Hospitalizaciones; CAT; Capacidad de ejercicio, tratamiento con LABA+LAMA+CI; Oxigenoterapia crónica.

## Análisis estadístico

Se utilizó para el tratamiento de datos el paquete estadístico SPSS 12<sup>®</sup> para la cuantificación de casos con déficit de vitD y la clasificación posterior de pacientes EPOC en función de dicho déficit. Se interpretaron variables de severidad y control del riesgo de exacerbaciones (función pulmonar, capacidad de esfuerzo, tratamiento de mantenimiento, exacerbaciones, ingresos hospitalarios y calidad de vida)<sup>5</sup>. Se utilizaron test no paramétricos por ser una muestra pequeña (< 30 pacientes en cada grupo comparativo): Test exacto de Fisher (variables cualitativas) y U de Mann Whitney (variables cuantitativas). Se estableció un nivel de significancia estadística del 95%.

## Resultados

45 pacientes incluidos. 39 hombres (86.7%) con edad media de 70 años (DS 8), 10 fumadores activos (22%) (Tabla 1). Alto porcentaje de pacientes (93.3%) presentó comorbilidades asociadas, siendo las más prevalentes: HTA (64.4%), Dislipemia (57.8%), SAHS (42.2%) y Diabetes (33.3%) (Tabla 1).

La clasificación de severidad de la EPOC más prevalente en los casos estudiados fue la moderada (57.80%), seguida de la severa (26.70%) y solo un 13% de EPOC muy severos. Funcionalmente los valores medios de FEV1% post broncodilatador fueron 50.07 ( $\pm 16.22$ ) (Tabla 1).

Respecto al tratamiento de mantenimiento, la triple terapia (LAMA + LABA + CI) y la broncodilatación dual (LAMA + LABA) fueron los tratamientos más prescritos (46.7% y 40% respectivamente) (Tabla 1).

Del total de pacientes, 70% fue clasificado como agudizadores frecuentes ( $\geq 2$  agudizaciones/año) y 15.6% refirió al menos un ingreso hospitalario por exacerbación severa de EPOC en el año previo a la inclusión en el estudio.

El déficit de vitD fue observado en 39 pacientes (86.7%), siendo clasificados como insuficientes 32 pacientes y como deficientes 7 pacientes (Tabla 1).

En el subanálisis de pacientes con/sin déficit de vitD hubo diferencias significativas respecto al valor medio de vitD (15.28 vs 33.50  $\mu\text{g/L}$ ;  $p = 0.001$ ) (Tabla 2), y se demostró similitud de ambos grupos respecto a variables epidemiológicas como sexo, edad, tabaquismo, IMC y funcionales como el grado de obstrucción espirométrica (Tabla 2).

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor prevalencia de variables representativas de gravedad de la EPOC respecto al grupo de pacientes sin déficit de vitD: mayor número de exacerbaciones (76.92% vs 50%), ingresos hospitalarios (84.61% vs 66.6%), triple terapia de mantenimiento (53.84% vs 50%) y oxigenoterapia crónica domiciliaria (89.74% vs 83.33) sin diferencias significativas (Tabla 2).

Funcionalmente en el grupo de déficit de vitD se observó mayor gravedad de obstrucción, siendo clasificados fundamentalmente como EPOC moderados y graves, así como una peor capacidad de tolerancia al ejercicio (Tabla 3).

Finalmente la calidad de vida relacionada con la EPOC fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con déficit de vitD, siendo el número de enfermos con gran impacto sintomático (CAT  $\geq 10$  puntos) de 20 pacientes en el grupo de estudio y ninguno en el grupo control ( $p = 0.019$ ) (Tabla 3).

# Originales

Tabla 1. Características generales de los pacientes estudiados.

| Variables cualitativas: cualitativas: n (%)* | (n=45 )      |
|--|--------------|
| Sexo (Masculino)                             | 39 (86.7)    |
| <i>Comorbilidades</i>                        | 42 (93.30)   |
| HTA  | 29 (64.40)   |
| DM   | 15 (33.33)   |
| Dislipemia                                   | 26 (57.80)   |
| Cardiopatía                                  | 12 (26.70)   |
| SAHS   | 19 (42.20)   |
| Otras  | 23 (51.10)   |
| Tabaquismo activo                            | 10 (22.2)    |
| <i>Grados de EPOC</i>                        |              |
| Leve (FEV1≥ 80%)                             | 0 (0)        |
| Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho)    | 26 (57.80)   |
| Severo (FEV1≥ 30 y < 50% del predicho)       | 12 (26.70)   |
| Muy severo (FEV1< 30%)                       | 6 (13.30)    |
| <i>Medicación</i>                            |              |
| LAMA   | 4 (8.9)      |
| LABA   | 0 (0)        |
| LAMA + LABA                                  | 18 (40)      |
| LABA + CI                                    | 2 (4.4)      |
| LABA + LAMA + CI                             | 21 (46.7)    |
| Oxigenoterapia                               | 5 (11.5)     |
| Otros  | 2 (4.4)      |
| <i>Déficit de vitD</i>                       | 39 (86.7)    |
| Insuficiente (11-29 µg/L)                    | 32 (71.1)    |
| Deficiente (0-10 µg/L)                       | 7 (15.6)     |
| <b>Variables cuantitativas: Media ± DS**</b> |              |
| Edad (años)                                  | 70 ± 8.67    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                     | 29.54 ± 5.55 |
| FVC (l)                                      | 1.96±0.96    |
| FVC %  | 61.48±18.08  |
| FEV1 (l)                                     | 1.03±0.54    |
| FEV1%  | 50.07±16.22  |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                        | 56.48±12,75  |
| Test de marcha (mts)                         | 213±41.63    |
| Vitamina D (µg/L)                            | 17.71±8.01   |
| Calcio (mg/dL)                               | 9.04±0.47    |
| Fosfato (mg/dL)                              | 2.70±0.63    |
| Paratohormona (pg/ml)                        | 62.13±27.68  |

**Abreviaciones:** FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), LAMA (broncodilatadores anticolinérgicos de acción larga), LABA (broncodilatadores agonista beta-2 de acción larga), CI (corticoides inhalados), µg/L(microgramo/litros), kg/m<sup>2</sup> (Kilogramos/metros cuadrados), FVC (capacidad vital forzada), l (litros), mts (metros), µg/L (microgramo/litros, mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/militros). \* n (%) número y porcentaje. \*\*Media ± DS (Desviación estándar).

# Originales

Tabla 2. Características clínico funcionales y analíticas de casos y controles

|  | Déficit vitD<br>(n=39 ) | No déficit vitD<br>(n= 6 ) | p-Valor      |
|--|-------------------------|----------------------------|--------------|
| <b>Variables cualitativas: n (%)*</b>            |                         |                            |              |
| <b>Sexo (Masculino)</b>                          | 34 (87.17)              | 5.00 (83.33)               | 0.796        |
| <b>Comorbilidades</b>                            | 36 (92.30)              | 6 (100)                    | 0.482        |
| HTA  | 15 (38.46)              | 1 (16.6)                   | 0.299        |
| DM   | 28 (71.79)              | 2 (33.33)                  | 0.063        |
| Dislipemia                                       | 18 (46.15)              | 1 (16.6)                   | 0.173        |
| Cardiopatía                                      | 29 (74.35)              | 4 (66.6)                   | 0.692        |
| SAHS   | 23 (58.97)              | 3 (50)                     | 0.679        |
| Otras  | 18 (46.15)              | 4 (66.6)                   | 0.349        |
| <b>Tabaquismo</b>                                |                         |                            |              |
| Fumador activo                                   | 9 (23.10)               | 1 (83.3)                   | 0.300        |
| Exfumador  | 29 (74.40)              | 5 (66.6)                   | 0.400        |
| <b>Variables cuantitativas:<br/>Media ± DS**</b> |                         |                            |              |
| <b>Edad (años)</b>                               | 69.64 ± 8.60            | 73.33 ± 9.62               | 0.394        |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                    | 29.55 ± 5.91            | 29.50 ± 2.50               | 0.870        |
| <b>FVC (l)</b>                                   | 2.11±0.90               | 1±0.81                     | 0.052        |
| <b>FVC %</b>                                     | 62.67±17.08             | 53.40±24.62                | 0.260        |
| <b>FEV1 (l)</b>                                  | 1.03±0.58               | 1±0                        | 0.880        |
| <b>FEV<sub>1</sub> %</b>                         | 49.91±16.13             | 51.20±18.78                | 0.919        |
| <b>FEV1/FVC</b>                                  | 56.29±13.48             | 57.80±6.45                 | 0.860        |
| <b>Test de marcha (mts)</b>                      | 213±41.63               | 250±51.10                  | 0.892        |
| <b>Vitamina D (µg/L)</b>                         | 15.28±5.19              | 33.50±3.83                 | <b>0.001</b> |
| <b>Calcio (mg/dL)</b>                            | 9.02±0.42               | 9.16±0.75                  | 0.613        |
| <b>Fosfato (mg/dL)</b>                           | 2.73±0.64               | 2.50±0.54                  | 0.422        |
| <b>Paratohormona (pg/ml)</b>                     | 62.13±27.68             | 66.67±20.59                | 0.899        |

## Abreviaciones:

VitD (vitamina D), MC (Índice de masa Corporal), Kg/m<sup>2</sup> (kilogramo/metros cuadrados, FVC (capacidad vital forzada), l (Litros), FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), mts (metros), µg/L(microgramo/litros) mg/dL (miligramo/decilitros), pg/ml (picogramo/mililitros)

\* n (%) número y porcentaje. Test Chi<sup>2</sup> con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza) \*\*Media ± DS (desviación estándar).Test U de Mann Whitney con p < 0.05 (95% de intervalo de confianza)

# Originales

Tabla 3. Características representativas de severidad de EPOC en casos y controles

|   | Caso<br>(n= 39 ) | Control<br>(n= 6) | p-Valor      |
|---|------------------|-------------------|--------------|
| <b>VARIABLES CUALITATIVAS: n (%)*</b>     |                  |                   |              |
| <b>Grados de EPOC</b>                     |                  |                   |              |
| Leve (FEV1 ≥ 80%)                         | 0 (0)            | 0 (0)             | --           |
| Moderado (FEV1 ≥ 50 y < 80% del predicho) | 23 (58.97)       | 3 (50)            | 0.100        |
| Severo (FEV1 ≥ 30 y < 50% del predicho)   | 11 (28.20)       | 1 (16.66)         | 0.307        |
| Muy severo (FEV1 < 30%)                   | 4 (10.25)        | 2 (33.33)         | 0.280        |
| <b>Exacerbaciones ≥ 2/año</b>             | 30 (76.92)       | 3 (50)            | 0.128        |
| <b>Hospitalizaciones ≥ 1/año</b>          | 33 (84.61)       | 4 (66.6)          | 0.209        |
| <b>Tratamiento</b>                        |                  |                   |              |
| Triple terapia (LAMA+ LABA+CI)            | 21 (53.84)       | 3 (50)            | 0.860        |
| Oxigenoterapia                            | 35 (89.74)       | 5 (83.33)         | 0.642        |
| <b>Test de marcha (mts)</b>               | 213±41.63        | 250±51.10         | 0.892        |
| <b>CAT ≥ 10 puntos</b>                    | 20 (61.28)       | 0 (0)             | <b>0.019</b> |

**Abreviaciones:** FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo). LAMA (broncodilatadores de acción larga anticolinérgicos), LABA (broncodilatadores de acción larga agonista beta-2), CI (corticoides inhalados), mts (metros), CAT (COPD Assessment Test con valores ≥10 puntos (alto impacto sintomático), n (%) \* número y porcentaje, test exacto de Fisher con  $p < 0.05$  (95% de intervalo de confianza).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se detectó al igual que en estudios previos<sup>7</sup> predominio de pacientes EPOC hombres con edad media elevada (70 años), fumadores y con comorbilidades importantes. La mayor proporción de EPOC moderado-severo, así como el alto porcentaje de EPOC agudizadores, resulta esperable por el tipo de pacientes que se suele tratar en consultas especializadas (más graves y con mayor impacto clínico funcional de la enfermedad).

La prevalencia del déficit de vitD fue de 86%, cifras similares a los datos actuales de prevalencia en EPOC respecto a población general (33 – 77%)<sup>8</sup>. Dicha prevalencia se podría explicar por mayor propensión al envejecimiento cutáneo (tabaquismo), actividad física e ingesta disminuida y el frecuente uso de corticoides con aumento del catabolismo de vitD<sup>9</sup>.

En el grupo de pacientes con déficit de vitD se observó mayor número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, diferencias no sig-

nificativas pero que han sido vistas en previas investigaciones que relacionan hipovitaminosis D con severidad de EPOC<sup>8</sup>. En este sentido, un reciente metanálisis llevado a cabo en 2019 en un total de 469 pacientes demostró que el uso de suplementos de vitD oral reducía un 45% las exacerbaciones moderadas/graves en pacientes EPOC con niveles séricos de vitD inferiores a 10ng/mL, poniéndose de manifiesto la necesidad de suplementación en caso necesario<sup>10</sup>.

En el grupo con déficit de vitD se observaron menores valores medios de FEV1 y FVC así como menor distancia recorrida en el test de marcha. En este sentido, a pesar de no haber diferencias estadísticas, Ferrari et al.<sup>11</sup> a través de una cohorte de 79 hombres con EPOC estable y niveles bajos de vitD consiguieron demostrar que el déficit estaba asociado con menor capacidad aeróbica, reportando una correlación significativa entre vitD y FEV1 ( $r = 0.504$ ) ( $p < 0,001$ ), teniendo en cuenta variables confusoras como edad, IMC y altura.

Un hallazgo novedoso en el estudio pre-

sentado fue la significativa mejor calidad de vida (medida con el cuestionario CAT) en el grupo de pacientes sin déficit de vitD. A pesar de la utilización de cuestionarios diferentes de medición de calidad de vida (Cuestionario St. George: SGRQ), estudios previos reflejan datos similares: Altas dosis parenterales de vitD podrían mejorar la calidad de vida en pacientes hospitalizados con EPOC y niveles bajos de vitD<sup>12</sup>. Es necesario recalcar que el cuestionario CAT ha sido validado con anterioridad y tiene buena correlación con el SGRQ. Por ello, la guía GOLD 2019 recomienda la evaluación multidimensional del paciente, que incluye además del FEV1

y su historia de reagudizaciones, la puntuación del CAT<sup>5</sup>.

Considerando la alta prevalencia de déficit de vitD, así como mayor tendencia (aunque no significativa) a un peor control y la significativa mala calidad de vida en pacientes EPOC con déficit de vitD, se puede concluir que es fundamental la necesidad de estudios con mayor tamaño muestral y poder estadístico que confirmen la relación causal entre déficit de vitD y EPOC. De esta forma, con un tratamiento seguro, eficiente y de bajo coste, incidiríamos en un factor modificable de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689S-1696S. doi:10.1093/ajcn/80.6.1689S.
2. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D 3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(2):120-130. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
3. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 95(1):91-100. doi:10.3945/ajcn.111.014779.
4. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1>.
6. Jones PW, et al. Development and first validation of COPD Assessment Test. *EurRespr J*. 2009; 34 (3): 648-654.
7. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-868. doi:10.1136/thx.2009.115725.
8. Janssens W, Bouillon R, Claes B, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax*. 2010; 65(3):215-220. doi:10.1136/thx.2009.120659.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *NEngl J Med*. 2007; 357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553.
10. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, 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):337-345. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212092.
11. Ferrari M, Schenk K, Papadopoulou C, Ferrari P, DalleCarbonare L, Bertoldo F. Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD. *Thorax*. 2011;66(6):544-545. doi:10.1136/thx.2010.152785.
12. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatfard M. Role of Vitamin D Replacement on Health Related Quality of Life in Hospitalized Patients with "Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Iran J Pharm Res*. 2018; 17(2):801-810.



Disfruta de un renting completo y flexible  
con tu seguro de coche.



Desde hoy, nuestros profesionales sanitarios tendrán la oportunidad de disfrutar,  
con su seguro de coche, de un producto innovador de renting.

Infórmate | 900 82 20 82  
en: | [www.amaseguros.com](http://www.amaseguros.com)

*Servicio prestado por ALD Automotive*



A.M.A. TERUEL Joaquín Arnau, 2; 1º Tel. 978 61 72 10 [teruel@amaseguros.com](mailto:teruel@amaseguros.com)

**LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS**

[www.amaseguros.com](http://www.amaseguros.com)

978 61 72 10 / 913 43 47 00

Síguenos en     

y en nuestra APP 

