

## مقایسه اثر دوز بالای مکمل ویتامین D با دوز توصیه شده مکمل ویتامین D بر

### روی سطح سرمی 25(OH)D، در خانمهای استئوپنیک بالای ۵۰ سال

دکتر علیرضا باقری<sup>۱</sup>، دکتر حمیدرضا آقایی<sup>۲\*</sup>، دکتر اکبر سلطانی<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا مهاجری<sup>۲</sup>، دکتر رامین حشمت<sup>۳</sup>،

دکتر باقر اردشیر لاریجانی<sup>۲</sup>

(۱) متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی تهران

(۲) فوق تخصص غدد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی تهران

(۳) اپیدمیولوژیست، پژوهشکده علوم غدد و بیماریهای متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تهران

(\* نویسنده مسئول. تهران، خ کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشکده علوم غدد و بیماریهای متابولیک

عنوان مکرر: دوز بالای مکمل ویتامین D در خانم های مسن استئوپنیک

## چکیده:

**مقدمه:** با توجه به شیوع کمبود ویتامین D (vitD) در ایران و مطالعات مختلف در مورد دوزهای درمانی آن، بر آن شدیم تا اثرات تجویز دوز بالای مکمل vitD با دوز توصیه شده روتین، بر سطح 25(OH)D سرمی را مقایسه کنیم.

**روش مطالعه:** مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در سالهای ۸۸-۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی انجام شده است. جمعیت هدف زنان بالای ۵۰ سال استونیک مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان بودند. بیماران به دو گروه: P که ۵۰۰۰۰ واحد vitD بصورت هفتگی برای سه ماه و سپس ماهانه برای نه ماه دیگر و M که ۸۰۰ واحد روزانه بمدت یکسال گرفتند، تقسیم شدند. روزانه یک گرم کربنات کلسیم به هر دو گروه داده شد. سطح سرمی 25(OH)D، کلسیم، فسفر، PTH، در ابتدا، ماه سوم، ششم و دوازدهم و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد.

**نتایج:** ۱۹ نفر: ۹ نفر در گروه M و ۱۰ نفر در گروه P تا پایان مطالعه همکاری نمودند. افزایش 25(OH)D سرم در گروه P در ۳ ماهه اول قابل توجه بود ( $P < 0.05$ )، اما پس از آن کاهش یافته، در پایان مطالعه اختلاف قابل توجهی نداشت. کلسیم، فسفر، PTH بین دو گروه و نسبت کلسیم به کراتینین ادراری در هر دو گروه تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت.

**بحث و نتیجه گیری:** مکمل vitD با دوز ۵۰۰۰۰ واحد هفتگی بمدت ۱۲ هفته، در مقایسه با دوز ۸۰۰ واحد روزانه، 25(OH)D سرمی را در سطح بالاتری حفظ نموده، اما برای حفظ سطح مطلوب، فواصل کمتر از یکماه در دوره ماهیانه مناسبتر است.

**کلمات کلیدی:** دوز بالای مکمل ویتامین D ، 25(OH)D سرم ، استئوپنی، هیپرکلسیوری

## **Abstract**

**Background:** Vitamin D (vitD<sub>3</sub>) deficiency is common in Iran. Although there are several studies on therapeutic doses of vitD<sub>3</sub>, the optimal dose is to be evolved. we compared the effects of high dose supplemental vitamin D versus its recommended dose on the serum level of 25(OH)D.

**Methods:** This clinical trial was performed at Endocrine & Metabolism Research Institute in Shariati Hospital, Tehran, Iran within 2008-2009. The subjects were osteopenic women older than 50 years who had been referred to Bone Densitometry laboratory. They were received either (group P) 50000u vitD<sub>3</sub> weekly for 3 months then monthly for another 9 months, or (group M) 800u vitD<sub>3</sub> daily for one year. 1000 mg calcium carbonate was given to both groups. Serum 25(OH)D, Calcium, Phosphorus, PTH was checked at base, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> month. 24h Urine for calcium was collected before and at the end of trial.

**Results:** Serum 25(OH)D level was significantly higher in group P at 3rd month ( $p < 0.05$ ), but it gradually declined and there was not statistically difference to group M. PTH decreased in both groups. Urine calcium to creatinine ratio did not rise in both groups.

**Conclusion:** vitD<sub>3</sub> supplement at doses of 50000<sup>u</sup> weekly for 3 months then monthly for another 9 months as compare to 800u vitD<sub>3</sub> daily for one year increases serum 25(OH)D at higher level without causing hypercalcemia and hypercalciuria, but it seems that more frequent doses in monthly period would be required to maintain the optimal 25(OH)D level.

**Keywords:** high dose vitD supplement, Serum 25(OH)D, osteopenia, hypercalciuria

کمبود ویتامین D (Vit D deficiency) طبق تعریف به سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25OHD) کمتر از 50 nmol/L (20 ng/ml) گفته میشود. سطوح سرمی کمتر از 75 nmol/L (30 ng/ml) بعنوان ناکافی بودن ویتامین D (vit D insufficiency) تلقی میشود [۱].

تخمین زده میشود که شیوع کمبود و ناکافی بودن سطوح ویتامین D در جهان بیشتر از یک میلیارد نفر باشد (۱). هر چند در طول زمستان سطح ویتامین D سرم کاهش می یابد، اما حتی در کشورهای حاره ای نیز کمبود ویتامین D از شیوع بالایی برخوردار است [۲]. در یک مطالعه بیش از نیمی از خانم های یائسه که بدلیل استئوپوروز تحت درمانهای دارویی بودند کمبود ویتامین D داشتند [۳]. در مطالعه چند مرکزی استئوپوروز ایران (IMOS) شیوع کمبود ویتامین D در خانم ها ۷۵٪ و در آقایان ۷۲٪ گزارش شده است [۴]. در مطالعه دیگری بیشتر از ۸۰٪ جمعیت تهران کمبود ویتامین D داشتند [۵].

کمبود ویتامین D باعث تشدید استئوپوروز و استوپی، کاهش قدرت عضلات و افزایش بروز شکستگی استخوانی می شود. توصیه مؤسسه پزشکی (Institute of Medicine) برای دریافت کافی روزانه ویتامین D بدین قرار است: افراد زیر ۵۰ سال، ۲۰۰ واحد؛ ۵۱ تا ۷۰ سال، ۴۰۰ واحد و بالای ۷۱ سال ۶۰۰ واحد [۶]. اما به نظر میرسد سالخوردگان و بیماران مزمن به دوزهای بالاتری (< ۱۰۰۰ واحد) نیازمندند [۷]. در مطالعه ای جهت اطمینان از کافی بودن سطح ویتامین D در زمستان، دوز حداقل ۱۰۰۰ واحد روزانه توصیه شده است [۸]. در مطالعه دیگری دوز ۲۰۰۰ واحد در روز برای اطمینان از کافی بودن سطح ویتامین D در اکثریت افراد جامعه ذکر شده است [۹]. در مطالعه Vieth و همکاران ذکر گردید که دوز ۴۰۰۰ واحد روزانه ویتامین D در مقایسه با دوز ۶۰۰ واحد روزانه باعث افزایش سطح 25(OH)D و کاهش بیشتر سطح PTH و افزایش شاخص احساس بهبودی گردید [۱۰]. در مطالعه Mocanu و همکاران در دانشکده پزشکی lasi در رومانی به تعدادی از افراد خانه سالمندان روزانه نان غنی شده با ۵۰۰۰ واحد ویتامین D بمدت یکسال داده شد. پس از یکسال بدون شواهدی از عوارض جانبی، سطوح 25(OH)D و حتی BMD افزایش یافته بود [۱۱]. در مطالعه Bacon و همکاران به ۶۳ فرد مسن سه دوز مختلف ویتامین D داده شد: گروه اول ۵۰۰۰۰ واحد ماهیانه، گروه دوم پانصد هزار واحد یکجا و گروه سوم پانصد هزار واحد یکجا همراه با پنجاه هزار واحد ماهیانه. آنها نتیجه گرفتند که دوزهای بسیار بالای ویتامین D (گروه دوم و سوم) میتواند سرعت و بدون عوارض سطح 25(OH)D را نرمال کند. هر چند دوز ماهیانه نیز بهمان میزان مؤثر است، اما سه تا پنج ماه طول میکشد تا افزایش 25(OH)D به سطح ثابتی برسد [۱۲].

دکتر Holick در مقاله خود یک روش مفید و کم هزینه را برای درمان کمبود ویتامین D معرفی کرد: ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D هر هفته بمدت ۸ هفته، سپس ۵۰۰۰۰ واحد هر دو تا چهار هفته ادامه یابد(۱). هر چند تا کنون روشهای مختلفی برای درمان کمبود ویتامین D، بخصوص با دوزهای بالا، ذکر شده ولی شواهد روشنی برای توصیه کلی وجود ندارد [۱۳].

با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در ایران و نقش آن در سلامت استخوان و عوارض آن بخصوص در افراد مسن، در این مطالعه سعی شده است تا اثرات تجویز دوز بالای مکمل ویتامین D به خانمهای استوپنیک بالای ۵۰ سال مراجعه کننده به مرکز دانشیومتری بیمارستان شریعتی با دوز توصیه شده روتین، بر سطح 25(OH)D سرمی مورد مقایسه قرار گیرد.

### روش مطالعه

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در سالهای ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ و در پژوهشکده علوم غدد و بیماریهای متابولیک بیمارستان شریعتی انجام شده است. پس از دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد و بیماریهای متابولیک در سامانه کارآزمایی های بالینی ایران به شماره *IRCT201106126780N1* ثبت گردید. جمعیت تحت مطالعه عبارت بودند از زنان بالای ۵۰ سال مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان شریعتی که در BMD انجام شده، استوپنی T-score بیشتر از یک انحراف معیار زیر نرمال ( $-1 < T\text{-score} < -2/5$ ) داشته و برای ورود به مطالعه و اجرای پروتوکل های درمانی اعلام آمادگی کرده و امکان پیگیری آنها وجود داشت. بیمارانی که دوره درمان را کامل نکرده یا پروتوکلهای درمانی را اجرا نمی کردند، افرادی که به هر دلیلی تحت درمان با داروهای مؤثر بر متابولیسم ویتامین D (شامل: گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای ضد تشنج، سیکلوسپورین، مهار کننده ی آروماتاز، لووتیروکسین، هپارین و لیتیوم بودند و یا مصرف ویتامین D در شش ماه اخیر داشته اند)، مبتلایان به هیپرپاراتیروئیدی اولیه، هیپوگنادیسم، تیروتوکسیکوز، آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، بیماری مزمن کلیه (GFR کمتر از ۳۰ cc/min) و بدخیمی ها از مطالعه خارج شدند.

در این مطالعه افراد واجد معیارهای ورود به مطالعه پس از دریافت اطلاعات کافی مبنی بر اهداف و روش مطالعه و امضاء رضایتنامه آگاهانه بر اساس جدول تصادفی سازی به دو گروه تقسیم شدند: گروه P (دوز بالای مکمل ویتامین D) که ویتامین D با مقدار ۵۰۰۰۰ واحد بصورت هفتگی برای سه ماه و سپس ماهانه بمدت نه ماه دیگر ادامه یافت و در گروه

M (دوز توصیه شده روتین مکمل ویتامین D) که ویتامین D بصورت روزانه ۸۰۰ واحد بمدت یکسال داده شد. ۱۰۰۰ میلی گرم کلسیم خوراکی نیز بصورت قرص کربنات کلسیم روزانه به هر دو گروه داده شد. بررسی اثر ویتامین D بر سطح سرمی 25(OH)D، کلسیم، فسفر، PTH، در چهار نوبت (ابتدای درمان، ماه سوم، ششم و دوازدهم) اندازه گیری - شد. کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در ابتدا و انتهای درمان مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر PTH و 25(OH)D به روش ELISA kits Immunodiagnostic Systems Ltd (IDS), Boldon, UK با حساسیت های به ترتیب ۰/۰۶ pmol/L و ۵ nmol/L و با ضریب پراکندگی کمتر از ده درصد و مقادیر کلسیم سرم و ادرار و فسفر سرمی به روش فوتومتری با دستگاه Autoanalyzer Hitachi 902 و کیت پارس آزمون اندازه گیری شد. BMD اولیه با ۱/۵ error٪ در ناحیه فمور و ۱٪ در ناحیه فقرات و به روش GE-lunar DPX-MD DXA(U.S) انجام گرفت.

پس از جمع آوری داده های تمام بیماران، این داده ها وارد برنامه نرم افزاری SPSS-13 شده و آنالیز آماری انجام شد. به منظور آنالیز آماری از فراوانی و نسبت برای متغیرهای کیفی و از میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی استفاده شده است. مقایسه نسبت ها با آزمون کای دو و مقایسه میانگین با آزمون T انجام شده است. با توجه به اینکه مقادیر 25(OH)D از توزیع نرمال برخوردار نبود، برای آنالیز این متغیر از repeated measure ANOVA و روش bonferroni استفاده شد. حد آماری معنی دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۰/۰۵ و توان مطالعه معادل ۸۰٪ و بر اساس نتایج مطالعات قبلی در خصوص میانگین و انحراف ویتامین D سرم، ۱۰ نفر برای هر گروه محاسبه شد، که با توجه به ۲۵ درصد loss to follow up، تعداد ۲۶ نفر وارد کارآزمایی شدند.

## نتایج

تعداد ۱۹ بیمار شامل ۹ بیمار در گروه M و ۱۰ بیمار در گروه P تا پایان مطالعه همکاری نمودند. در جدول شماره ۱ مشخصات اولیه در دو گروه، در ابتدای مطالعه با یکدیگر مقایسه شده است.

جدول ۱ مشخصات اولیه در دو گروه تحت مطالعه

گروه M	گروه P	
±۳/۶۲ ۱۱	±۸/۵۷ ۹/۳	متوسط سن (سال)
±۸/۲۶ ۴/۸	±۹/۲۷ ۵/۹	متوسط BMI (kg/m <sup>2</sup> )
±۳/۴۵ ۴/۹	±۹/۴۶ ۴/۵	سن یائسگی (سال)
۱۴/۳ ± ۱/۵	۱۲/۶ ± ۰/۶	سن منارک (سال)

تعداد سالهای شیردهی	۵/۴ ۵±	۵/۹ ۴±
متوسط مصرف شیر در هفته (لیوان)	۴/۱ ۲±	۶/۷ ۲±
متوسط مصرف ماست در در هفته (لیوان)	۳/۷ ۱±	۶/۴ ۱±
(gr/cm <sup>2</sup> ) Lumbar BMD	۰/۹۰۶ ± ۰/۱۲	۰/۸۵۱ ± ۰/۱۹
(gr/cm <sup>2</sup> ) Hip BMD	±۸۶۱/۰ ۰/۱	±۷۸۹/۰ ۰/۱۴

تفاوت ها معنی دار نیستند.

شاخصهای اولیه (سن، BMI، سن منارک، سن منوپوز، سالهای شیردهی، متوسط مصرف شیر در هفته، متوسط مصرف ماست در در هفته، و تراکم استخوان اولیه) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. (all P>۰/۰۵). جدول شماره ۲، میانگین مقادیر سرمی شاخص های مورد بررسی در مقاطع زمانی مختلف را در دو گروه تحت مطالعه نشان میدهد. همانطور که ملاحظه می شود در طول مطالعه، تغییرات کلسیم سرم در بین دو گروه، معنی دار نبوده است (P>۰/۰۵). فسفر سرمی در ابتدا در هر دو گروه کاهش یافت، اما بتدریج تا آخر مطالعه در هر دو گروه به مقادیر اولیه خود بازگشت. در هر دو گروه PTH سرم در طول دوره مطالعه کاهش یافت، اما تغییر معنی داری بین دو گروه دیده نشد (P>۰/۰۵).

جدول شماره ۲ میانگین مقادیر سرمی شاخص های مورد بررسی در مقاطع زمانی در دو گروه تحت مطالعه

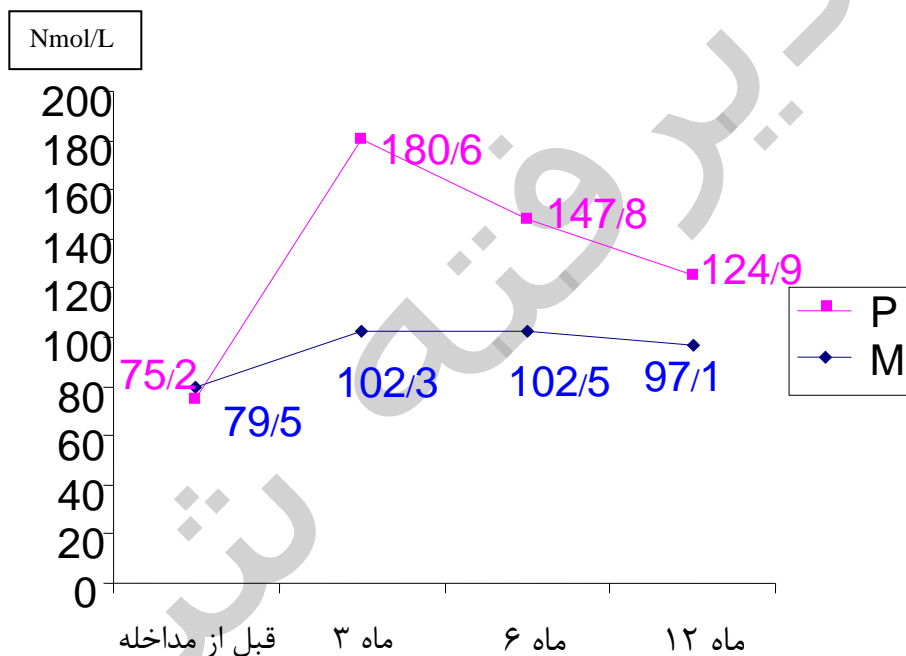
قبل از	25(OH)D سرم nmol/L		PTH سرم Pmol/L		فسفر سرم mg/dl		کلسیم سرم mg/dl	
	M	P	M	P	M	P	M	P
مداخله	۷۵/۲ ۲±۵	۷۹/۵ ۲±۲	۳/۳ ۱±۴	۲/۲ ۰±۹	۴/۲ ۰±۳	۳/۹ ۰±۴	۹/۶ ۰±۴	۹/۸ ۰±۴
۳ ماه	۱۸۰/۶ ۱±۷*	۱۰۲/۳ ۱±۸	۲/۸ ۱±۱	۲/۱ ۰±۷	۳/۹ ۰±۳	۳/۵ ۰±۴	۹/۴ ۳±۸	۹/۶ ۰±۳
۶ ماه	۱۴۷/۸ ۱±۷	۱۰۲ ۱±۸	۲/۴ ۰±۷	۱/۸ ۰±۶	۳/۷ ۰±۵	۳/۶ ۰±۳	۹/۶ ۰±۲	۹/۸ ۰±۲
۱۲ ماه	۱۲۴/۹ ۱±۵	۹۷/۱ ۱±۶	۲/۶ ۰±۸	۱/۷ ۰±۶	۴/۱ ۰±۵	۳/۷ ۰±۳	۹/۴ ۰±۳	۹/۷ ۰±۳

\* تفاوت معنی دار است. (هم بین دو گروه، هم در داخل گروه)

افزایش 25(OH)D سرم در گروه P در ماه سوم از لحاظ آماری معنی دار بود (P= ۰/۰۰۶). اما در دیگر مقاطع زمانی تغییرات معنی داری نداشت. تغییرات 25(OH)D در کل دوره در گروه M به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. از طرف دیگر افزایش سطح 25(OH)D سرم در گروه P بخصوص در سه ماهه اول نسبت به گروه M قابل توجه و از لحاظ

آماري معنی دار بود ( $P=0/036$ ). اما پس از آنکه دوز هفتگی ۵۰۰۰۰ واحد تبدیل به دوز ماهیانه گردید، سطوح 25(OH)D سرمی در گروه P بتدریج کاهش یافت. هر چند بین دو گروه کماکان اختلاف قابل توجهی در این سطوح در ماه ششم دیده می شود ولی از لحاظ آماری معنی دار نبوده و در پایان ماه دوازدهم تقریباً اختلاف چندانی بین این دو دیده نمی شود. سطح سرمی 25(OH)D در هیچکدام از افراد تحت مطالعه به سطح توکسیک نرسید. همچنین بعد از ماه سوم هیچکدام از افراد گروه P، کمبود ویتامین D نداشته و تقریباً تمامی آنها به سطوح کافی و مناسب ویتامین D دست یافته بودند.

نمودار ۱: میانگین 25 (OH)D سرم در طول مطالعه در دو گروه



میانگین نسبت کلسیم به کراتینین ادرار در ابتدای مطالعه در گروه M  $0/205 \pm 0/07$  و در گروه P  $0/174 \pm 0/05$  بود. پس از یکسال این نسبتها به ترتیب  $0/19 \pm 0/05$  و  $0/17 \pm 0/04$  بود، که بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

### بحث و نتیجه گیری:

تغییرات سطح 25(OH)D در گروه دوز معمول روزانه در فواصل مختلف از لحاظ آماری معنی دار نبوده و باعث افزایش significant در سطح 25(OH)D نشده است ( $P=0/165$ ). میانگین سطح 25(OH)D در این گروه از 79/5 در ابتدای مطالعه به 97/1 در پایان ماه دوازدهم رسیده است (17/6 نانو مول افزایش). هر چند بدون گروه پلاسبو نمیتوان از نامؤثر



بودن این دوز در افزایش سطح 25(OH)D سرمی اطمینان یافت، اما به نظر میرسد که در صورت کمبود ویتامین D (بخصوص در موارد شدیدتر) دوز معمول روزانه قادر به افزایش سطح 25(OH)D بحد مطلوب نمیشد. از طرف دیگر در گروه دوز بالا بخصوص در سه ماهه اول که دوز بالای ویتامین D به صورت هفتگی داده میشد، شاهد افزایش قابل توجه در سطح 25(OH)D بودیم ( $P=0/006$ )، از ۷۵/۲ در ابتدای مطالعه به ۱۸۰/۶ در پایان ماه سوم، (۱۰۵/۴ نانو مول افزایش) ، ولی پس از تبدیل فواصل تجویز دوز بالای ویتامین D از هفتگی به ماهیانه، این سطوح بتدریج رو به کاهش نهاد، بطوریکه در پایان ماه دوازدهم علیرغم افزایش حدود سه برابر سطح 25(OH)D نسبت به گروه دوز معمول روزانه (۴۹/۷ نانو مول در مقابل ۱۷/۶ نانو مول)، اختلاف قابل توجهی از لحاظ آماری نداشتند ( $P=0/54$ ). این کاهش بعد از دوزهای loading در مطالعات دیگر نیز دیده شده است. در مطالعه کارآزمایی بالینی پنج ماهه Bacon و همکاران در سال ۲۰۰۹، به ۶۳ فرد مسن سه دوز مختلف ویتامین D داده شد: گروه اول ۵۰۰۰۰ واحد ماهیانه، گروه دوم پانصد هزار واحد یکجا و گروه سوم پانصد هزار واحد یکجا همراه با ۵۰۰۰۰ واحد ماهیانه. در پایان ماه اول سطح 25(OH)D در گروه دوم و سوم،  $58 \pm 28$  نانو مول افزایش یافت اما پس از آن بتدریج تا سطح ثابت (پلاتو) ۶۹ nmol/L در گروه دوز بالای یکجا و ۹۱ nmol/L در گروه دوز بالای یکجا همراه با دوز ماهیانه، کاهش یافت. در گروه دوز ماهیانه سطح 25(OH)D در پایان مطالعه به ۸۰ nmol/L رسید. کلسیم سرم در طول مطالعه تغییری نداشت. آنها نتیجه گرفتند که دوزهای بالای loading ویتامین D میتواند سرعت و بدون عوارض سطح 25(OH)D را نرمال کند. هر چند دوز ماهیانه نیز بهمان میزان مؤثر است، اما سه تا پنج ماه طول میکشد تا افزایش 25(OH)D به سطح ثابتی برسد [۱۲]. با توجه به موارد فوق، احتمالاً فواصل کمتر از یکماه در دوره maintenance جهت نگهداشتن سطوح کافی 25(OH)D مناسب تر باشد.

سطوح کلسیم سرمی در هر دو گروه تغییرات قابل توجهی نداشت. زیرا تغییرات کلسیم سرم وابسته به فاکتورهای مختلفی است. بعنوان مثال، علیرغم افزایش 25(OH)D سرم، PTH سرمی کاهش یافته بود. سطوح فسفر سرمی در طول مطالعه در هر دو گروه کاهش یافت. این تغییرات بخصوص در سه ماهه اول از لحاظ آماری معنی دار بود (هر چند بین دو گروه تغییرات معنی داری دیده نشد). احتمالاً بدنبال افزایش 25(OH)D، و افزایش ساخت و ساز استخوانی باعث شیفت فسفر بداخل استخوانها شده است. اما بتدریج تا آخر مطالعه سطوح فسفر سرمی در هر دو گروه به مقادیر اولیه خود بازگشته است. PTH سرمی در هر دو گروه کاهش یافته است. با توجه به اینکه سطح PTH سرم متأثر از سطوح سرمی کلسیم، 25(OH)D و 1,25 (OH)<sub>2</sub>D میباشد، افزایش سطوح 25(OH)D و عدم کاهش کلسیم میتواند

توجیه کننده این تغییرات باشد. این کاهش در هر دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبوده است. در مطالعه Vieth و همکاران در دانشگاه تورنتو کانادا که بصورت کارآزمایی بالینی بر روی ۶۱ نفر انجام پذیرفت، دوز ۴۰۰۰ واحد روزانه ویتامین D با دوز ۶۰۰ واحد روزانه مورد مقایسه قرار گرفت. در طول یک دوره شش ماهه میانگین افزایش سطح 25(OH)D در گروه دوز معمول ۳۱ نانو مول و در گروه دوز بالا ۶۴ نانو مول بود. در طول دوره مطالعه در هر دو گروه PTH سرم کاهش یافت، که در گروه دوز بالا این کاهش چشمگیرتر بود. کلسیم سرم تغییری نداشت. همچنین در گروه دوز بالا شاخص احساس بهبودی افزایش بیشتری داشت [۱۰]. برای بررسی هیپرکلسیوری از نسبت کلسیم به کراتینین ادرار استفاده شد. در این مطالعه در هر دو گروه این اندکس افزایش نیافت. و تغییر معنی داری بین دو گروه دیده نشد.

محدودیت‌های این کارآزمایی شامل: معیارهای خروج فراوان، ریزش بیشتر از حد انتظار، حجم نمونه پایین، عدم گروه پلاسبو و عدم اطمینان از دریافت سطح کافی کلسیم بود. اگر چه معیارهای خروج فراوان باعث کاهش حجم نمونه و در کل کاهش تعمیم پذیری نتایج این مطالعه شده، اما با توجه به هدف اصلی مطالعه که بررسی تغییرات سطح سرمی 25(OH)D بوده، مشکل عمده ای ایجاد نمیکنند. نیز با توجه به اینکه هدف مطالعه تأثیر ویتامین D بر روی شکستگی و دیگر عوارض کمبود ویتامین D نبوده، با وجود دیگر محدودیتها هم، پاسخ سؤال تحقیق را میدهد. برای اطمینان از دریافت سطح کافی کلسیم علاوه بر تأمین کلسیم از رژیم خوراکی و لبنی، به هر دو گروه روزانه یک گرم کربنات کلسیم داده شده بود.

در مجموع، دوز ۵۰۰۰ واحد مکمل ویتامین D هفتگی بمدت ۱۲ هفته و سپس ماهیانه تا یکسال، در مقایسه با دوز ۸۰۰ واحد ویتامین D روزانه، قادر است مقادیر سرمی 25(OH)D را در سطح بالاتری حفظ نموده، بدون اینکه باعث هیپرکلسمی یا هیپرکلسیوری شود، هر چند به نظر می رسد برای نگهداشتن سطح سرمی 25(OH)D در حد مطلوب، فواصل کمتر از یکماه در دوره ماهیانه مناسبتر باشد، و توصیه میشود در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از پایان نامه مقطع تخصصی نویسنده اول در دانشگاه علوم پزشکی تهران بوده که با همکاری و کمک پژوهشکده علوم غدد و بیماریهای متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. نویسندگان همچنین از همکاری صمیمانه پرسنل محترم مرکز سنجش تراکم استخوان و آزمایشگاه غدد بیمارستان شریعتی کمال تشکر دارند.

1. Holick MF. *Vitamin D Deficiency*. N Engl J MeD 2007;357:266-81
2. Sedrani SH. *Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region*. Ann Nutr Metab 1984;28:181-5.
3. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al. *Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-24
4. Moradzade K, Larijani B, Keshtkar A, Hoseinnejad A, Rajabian R, Nabipour I, et al. *Prevalence of vitamin D deficiency in Iranian population (Persian)*. Kurd Univ Med J 2004;winter:33-43.
5. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Soltani A, et al. *Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran*. BMC Public Health 2004, 4:38.
6. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Vitamin D*. In: Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1999:250-87.
7. Bringherst FR, Demay MB, Kronenberg HM. *Bone and Mineral metabolism in health and disease*. In Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalz J.(editors) Harrison-Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> Ed, McGraw-Hill 2008; P:2403.
8. Dawson-Hughes B. *Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women*. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1763S-6S
9. Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. *Vitamin D status in a rural postmenopausal female population*. J Am Coll Nutr. 2006 Oct;25(5):395-402.
10. 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 wellbeing of patients*. Nutr J. 2004 Jul 19;3:8.
11. Mocanu V, Stitt P, Costan AR. *Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 µg (5000 IU) vitamin D<sub>3</sub> per daily serving*. Am J Clin Nutr. 2009 Apr;89(4):1132-7
12. Bacon CD, Gamble AM, Scott MA, Reid IR. *High-dose oral vitamin D<sub>3</sub> supplementation in the elderly*. Osteoporos Int. 2009 Aug;20(8):1407-15

13. Nagaraj A, Howe A. *Vitamin D deficiency. No clear evidence for universal supplementation.* BMJ. 2010 Feb 16;340:c940.

پژدیر فنه  
شدره