

Comparison of the effect of high-dose versus the recommended dose of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D levels in osteopenic women over 50 years old

Alireza Bagheri¹, Hamid Reza Aghaei Meybodi^{*2,3}, Akbar Soltani^{2,3}, Mohammadreza Mohajeri-Tehrani², Ramin Heshmat⁴, Bagher Larijani²

1. Internal Medicine Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Evidence based Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Chronic Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Vitamin D (vitD) deficiency is common in Iran. Although there are several studies on therapeutic doses of vitD, 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 vitD3 weekly for 3 months then monthly for another 9 months, or (group M) 800u vitD3 daily for one year. 1000 mg calcium carbonate was given to both groups. Serum 25(OH)D, calcium, phosphorus, and PTH was checked at base, 3rd, 6th and 12th month. 24h Urine for calcium was collected before and at the end of trial.

Result: 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 supplement at doses of 50000u weekly for 3 months then monthly for another 9 months as compare to 800u vitD3 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

Please cite this article as:

Bagheri A, Aghaei Meybodi HR, Soltani A, Mohajeri-Tehrani MR, Heshmat H, Larijani B, Comparison of the effect of high-dose versus the recommended dose of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D levels in osteopenic women over 50 years old. *ijdl*. 2025; 25(2):156-162.

*Corresponding Author: Hamidreza Aghaei Meybodi, Email: hraghai@tums.ac.ir

First Floor, No 10, Jalal-Al-Ahmad Street, North Kargar Avenue, Tehran, 14117-13137, Iran., Tel: +982188220037-8

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

علیرضا باقری^۱، حمیدرضا آقایی میبیدی^{۲*}، اکبر سلطانی^۳، محمدرضا مهاجری تهرانی^۴، رامین حشمت^۵، باقر اردشیر لاریجانی^۶

- ۱- گروه بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات غدد، پژوهشگاه علوم غدد و بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- ۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن، پژوهشگاه علوم جمعیتی غدد، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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 ویتامین D با دوز توصیه شده روتین، بر سطح 25(OH)D سرمی را مقایسه کنیم. روش‌ها: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ در مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی تهران انجام شده است. جمعیت هدف زنان بالای ۵۰ سال استئوپنیک مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان بیمارستان بودند. بیماران به دو گروه: P که ۵۰۰۰۰ واحد vitD به صورت هفتگی برای سه ماه و سپس ماهانه برای نه ماه دیگر و M که ۸۰۰ واحد روزانه به مدت 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 اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: ۱۹ 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. نتیجه‌گیری: مکمل vitD با دوز ۵۰۰۰۰ واحد هفتگی به مدت 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.

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

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۲۱

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Bagheri A, Aghaei Meybodi HR, Soltani A, Mohajeri-Tehrani MR, Heshmat H, Larjani B, Comparison of the effect of high-dose versus the recommended dose of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D levels in osteopenic women over 50 years old. *ijdd*. 2025; 25(2):156-162.

* نویسنده مسئول: حمیدرضا آقایی میبیدی، آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۳۷-۸، پست الکترونیک: hraghai@tums.ac.ir

مقدمه

کمبود ویتامین D (Vit D deficiency) طبق تعریف به سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25OHD) کمتر 50 nmol/L (20 ng/ml) گفته می‌شود. سطوح سرمی کمتر از 75 nmol/L (30 ng/ml) به‌عنوان ناکافی بودن ویتامین D 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 می‌یابد، اما حتی در کشورهای حاره‌ای نیز کمبود ویتامین D از شیوع بالایی برخوردار است [۲]. در یک مطالعه بیش از نیمی از خانم‌های یائسه که به دلیل استئوپوروز تحت درمان‌های دارویی بودند، کمبود ویتامین D داشتند [۳]. در مطالعه چند مرکزی استئوپوروز ایران^۱ (IMOS) شیوع کمبود ویتامین D در خانم‌ها 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 می‌شود. 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 سالمندان و بیماران مزمن به دوزهای بالاتری (< 1000 واحد) نیازمندند [۷]. در مطالعه‌ای 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 $25(\text{OH})\text{D}$ و کاهش بیشتر سطح هورمون پاراتیروئید^۲ (PTH) و افزایش شاخص احساس بهبودی گردید [۱۰]. در مطالعه Mocanu و همکاران در دانشکده پزشکی Iasi در رومانی به تعدادی از افراد خانه سالمندان روزانه نان غنی شده با ۵۰۰۰ واحد ویتامین D به مدت یکسال داده شد. پس از یکسال بدون شواهدی از عوارض جانبی، سطوح $25(\text{OH})\text{D}$ و حتی تراکم معدنی استخوان^۳ (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 به سرعت و بدون عوارض سطح $25(\text{OH})\text{D}$ را نرمال کند. هر چند دوز ماهیانه نیز به همان میزان مؤثر است، اما سه تا پنج ماه طول می‌کشد تا افزایش $25(\text{OH})\text{D}$ 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 به مدت ۸ هفته، سپس ۵۰۰۰۰ واحد هر دو تا چهار هفته ادامه یابد [۱]. هر چند تا کنون روش‌های مختلفی برای درمان کمبود ویتامین D، به‌خصوص 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 به‌خصوص در افراد مسن، هدف این مطالعه مقایسه اثرات تجویز دوز بالای مکمل ویتامین D به خانم‌های استوپنیک بالای ۵۰ سال مراجعه کننده به مرکز دانسیتومتری بیمارستان شریعتی با دوز توصیه شده روتین، بر سطح $25(\text{OH})\text{D}$ سرمی بود.

روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در سال‌های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ و در پژوهشکده علوم غدد و بیماری‌های متابولیک بیمارستان شریعتی تهران انجام گردید. پس از دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد و بیماری‌های متابولیک در سامانه کارآزمایی‌های 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 ($-1 < \text{T-score} < -2/5$) داشته و برای ورود به مطالعه و اجرای پروتوکل‌های درمانی اعلام آمادگی کرده و امکان پیگیری آنها وجود داشت. بیمارانی که دوره درمان را کامل نکرده یا پروتوکل‌های درمانی را اجرا نمی‌کردند، افرادی که به هر دلیلی تحت درمان با داروهای مؤثر بر متابولیسم ویتامین D (شامل: گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای ضد تشنج، سیکلوسپورین، مهار

³ Bone mineral density

¹ Iranian Multi-center Osteoporosis Study

² Parathyroid hormone

آزمون اندازه‌گیری شد. BMD اولیه با خطای % ۱/۵ در ناحیه فمور و % ۱ در ناحیه فقرات و به روش GE-lunar DPX-MD DXA (U.S) انجام گرفت.

پس از جمع‌آوری داده‌های تمام بیماران، این داده‌ها وارد برنامه نرم‌افزاری 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 نسبت‌ها 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 onferroni159 استفاده شد. حد آماری معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۰/۰۵ و توان مطالعه معادل ۸۰ درصد و براساس 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.

یافته‌ها

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

کننده آروماتاز، لووتیروکسین، هپارین و لیتیوم بودند و یا مصرف ویتامین D در شش ماه اخیر داشته‌اند)، مبتلایان به هیپرپاراتیروئیدی اولیه، هیپوگنادیسم، تیروتوکسیکوز، آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، بیماری مزمن کلیه (GFR کمتر از ۳۰ cc/min) و بدخیمی‌ها 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 براساس جدول تصادفی‌سازی به دو گروه تقسیم شدند: گروه P (دوز بالای مکمل ویتامین D) که ویتامین D با مقدار ۵۰۰۰۰ واحد به صورت هفتگی برای سه ماه و سپس ماهانه به مدت نه ماه دیگر ادامه یافت و در گروه M (دوز توصیه شده روتین مکمل ویتامین D) که ویتامین D به صورت روزانه ۸۰۰ واحد به مدت یکسال داده شد. ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم خوراکی نیز به صورت 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) اندازه‌گیری 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 حساسیت‌های 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

جدول ۱- مشخصات اولیه در دو گروه تحت مطالعه

متغیر	گروه P	گروه M
متوسط سن (سال)	۵۷/۸ ± ۹/۳	۶۲/۳ ± ۱۱
متوسط BMI (kg/m ²)	۲۷/۹ ± ۹/۵	۲۶/۸ ± ۸/۴
سن یائسگی (سال)	۴۶/۹ ± ۵/۴	۴۵/۳ ± ۹/۴
سن منارک (سال)	۱۲/۶ ± ۰/۶	۱۴/۳ ± ۱/۵
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
Lumbar BMD (gr/cm ²)	۰/۹۰۶ ± ۰/۱۲	۰/۸۵۱ ± ۰/۱۹
Hip BMD (gr/cm ²)	۰/۸۶۱ ± ۰/۱	۰/۷۸۹ ± ۰/۱۴

تفاوت‌ها معنی‌دار نیستند.

¹ Glomerular Filtration Rate

همان‌طور که ملاحظه می‌شود در طول مطالعه، تغییرات کلسیم سرم در بین دو گروه، معنی‌دار نبود. ($P > 0/05$). فسفر سرمی در ابتدا در هر دو گروه کاهش یافت، اما به تدریج 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 معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P > 0/05$).

شاخص‌های اولیه (سن، BMI، سن منارک، سن منوپوز، سال‌های شیردهی، متوسط مصرف شیر در هفته، متوسط مصرف ماست در هفته، و تراکم استخوان اولیه) در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$).

جدول ۲، میانگین مقادیر سرمی شاخص‌های مورد بررسی در مقاطع زمانی مختلف را در دو گروه تحت مطالعه نشان می‌دهد.

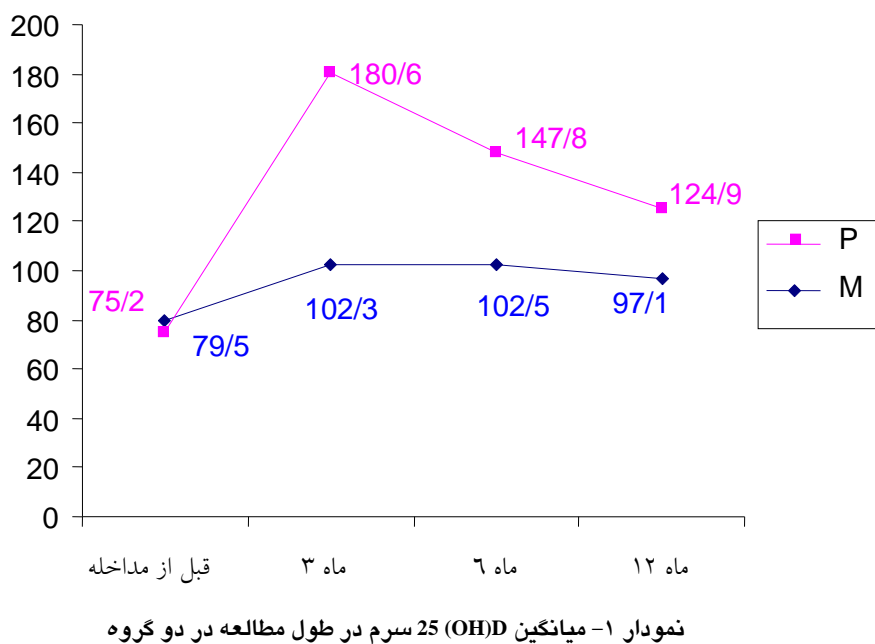
جدول ۲- میانگین مقادیر سرمی شاخص‌های مورد بررسی در مقاطع زمانی در دو گروه تحت مطالعه

	کلسیم سرم mg/dl		فسفر سرم mg/dl		PTH سرم Pmol/L		25(OH)D سرم nmol/L		
	M	P	M	P	M	P	M	P	
قبل از مداخله	9/0±8/4	9/0±6/4	3/0±9/4	4/0±2/3	2/0±2/9	3/1±3/4	79/2±5/2	75/2±2/5	
۳ ماه	9/0±6/3	9/3±4/8	3/0±5/4	3/0±9/3	2/0±1/7	2/1±8/1	102/1±3/8	180/1±6/7*	
۶ ماه	9/0±8/2	9/0±6/2	3/0±6/3	3/0±7/5	1/0±8/6	2/0±4/7	102/8±1	147/1±8/7	
۱۲ ماه	9/0±7/3	9/0±4/3	3/0±7/3	4/0±1/5	1/0±7/6	2/0±6/8	97/1±1/6	124/1±9/5	

* تفاوت معنی‌دار است (هم بین دو گروه، هم در داخل گروه).

به تدریج کاهش یافت. هر چند بین دو گروه کماکان اختلاف قابل توجهی در این سطوح در ماه ششم دیده می‌شود ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده و در پایان ماه دوازدهم تقریباً اختلاف چندانی بین این دو دیده نمی‌شود. 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.

افزایش 25(OH)D سرم در گروه P در ماه سوم از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P = 0/006$). اما در دیگر مقاطع زمانی تغییرات معنی‌داری نداشت. تغییرات 25(OH)D در کل دوره در گروه M به لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. از طرف دیگر افزایش سطح 25(OH)D سرم در گروه P به خصوص در سه ماهه اول نسبت به گروه M قابل توجه و از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P = 0/036$). اما پس از آنکه دوز هفتگی 50000 واحد تبدیل به دوز ماهیانه گردید، سطوح 25(OH)D سرمی در گروه P



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

را نرمال کند. هر چند دوز ماهیانه نیز به همان میزان مؤثر است، اما سه تا پنج ماه طول می کشد تا افزایش 25(OH)D به سطح ثابتی برسد [۱۲]. با توجه به موارد فوق، احتمالاً فواصل کمتر از یک ماه در دوره maintenance جهت نگه داشتن 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. به عنوان مثال، علی رغم افزایش 25(OH)D سرم، PTH سرمی کاهش یافته بود. سطوح فسفر سرمی در طول مطالعه در هر دو گروه کاهش یافت. این تغییرات به خصوص در سه ماهه اول از لحاظ آماری معنی دار بود (هر چند بین دو گروه تغییرات معنی داری دیده نشد). احتمالاً به دنبال افزایش 25(OH)D، و افزایش ساخت و ساز استخوانی، باعث شیفت فسفر بداخل استخوان ها شده است. اما به تدریج تا آخر مطالعه سطوح فسفر سرمی در هر دو گروه به مقادیر اولیه خود باز گشت. PTH سرمی در هر دو گروه کاهش یافته بود. با توجه به اینکه سطح PTH سرم متأثر از سطوح سرمی کلسیم، 25(OH)D و $1,25(OH)_2D$ هست، افزایش سطوح 25(OH)D و عدم کاهش کلسیم می تواند توجیه کننده این تغییرات باشد. این کاهش در هر دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود. در مطالعه Vieth و همکاران در دانشگاه تورنتو کانادا که به صورت 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 چشم گیرتر 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. محدودیت های 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 نمی کند. نیز با توجه به اینکه هدف مطالعه تأثیر ویتامین D بر روی شکستگی و دیگر عوارض کمبود

میانگین نسبت کلسیم به کراتینین ادرار در ابتدای مطالعه در گروه M 0.07 ± 0.205 و در گروه P 0.05 ± 0.174 بود. پس از یکسال این نسبت ها به ترتیب 0.05 ± 0.19 و 0.04 ± 0.17 بود، که بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

بحث

تغییرات سطح 25(OH)D در گروه دوز معمول روزانه در فواصل مختلف از لحاظ آماری معنی دار نبوده و باعث افزایش معنی دار در سطح 25(OH)D نشده است ($P=0.65$). میانگین سطح 25(OH)D در این گروه، از ۷۹/۵ در ابتدای مطالعه به ۹۷/۱ در پایان ماه دوازدهم رسیده است (۱۷/۶ نانو مول افزایش). هر چند بدون گروه پلاسبو نمی توان از نامؤثر بودن این دوز در افزایش سطح 25(OH)D سرمی اطمینان یافت، اما به نظر می رسد که در صورت کمبود ویتامین D (به خصوص در موارد شدیدتر) دوز معمول روزانه قادر به افزایش سطح 25(OH)D در حد مطلوب نیست. از طرف دیگر در گروه دوز بالا به خصوص در سه ماهه اول که دوز بالای ویتامین D به صورت هفتگی داده می شد، 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، ($105/4$ نانو مول افزایش)، ولی پس از تبدیل فواصل تجویز دوز بالای ویتامین D از هفتگی به ماهیانه، این سطوح به تدریج رو به کاهش نهاد، به طوری که در پایان ماه دوازدهم علی رغم 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 بارگذاری (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 یک جا و گروه سوم پانصد هزار واحد یک جا همراه با ۵۰۰۰۰ واحد ماهیانه. در پایان ماه اول سطح 25(OH)D در گروه دوم و سوم، 58 ± 28 نانو مول افزایش یافت اما پس از آن به تدریج تا سطح ثابت (پلاتو) 69 nmol/L در گروه دوز بالای یکجا و 91 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 80 nmol/L رسید. کلسیم سرم در طول مطالعه تغییری نداشت. آنها نتیجه گرفتند که دوزهای بالای بارگذاری ویتامین D می تواند به سرعت و بدون عوارض سطح 25(OH)D

بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله بر گرفته از پایان نامه مقطع تخصصی نویسنده اول در دانشگاه علوم پزشکی تهران بوده که با همکاری و کمک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم 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.

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 ۵۰۰۰۰ واحد مکمل ویتامین D هفتگی به مدت 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 می‌رسد برای نگه داشتن سطح سرمی 25(OH)D در حد مطلوب، فواصل کمتر از یکماه در دوره ماهیانه مناسب‌تر باشد، و توصیه می‌شود در مطالعات بعدی مورد

References

- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266-81.
- Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab*. 1984; 28:181-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 17th Ed*, McGraw-Hill, 2008; P:2403.
- Dawson-Hughes B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl):1763S-6S.
- Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr*. 2006; 25(5):395-402.
- Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J*. 2004; 3:8.
- Mocanu V, Stitt P, Costan AR. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 µg (5000 IU) vitamin D₃ per daily serving. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(4):1132-7.
- Bacon CD, Gamble AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009; 20(8):1407-15
- Nagaraj A, Howe A. Vitamin D deficiency. No clear evidence for universal supplementation. *BMJ*. 2010; 340:c940.