

ویتامین دی؛ کمبود، اپیدمیولوژی و درمان

(بخش اول)

ویتامین دی یک ویتامین محلول در چربی است که از طریق اثر متقابل بر روده و استخوان نقش مهمی در هوموستاز کلسیم و سلامت استخوان‌ها بازی می‌کند. از آن جایی که تعداد کمی از مواد غذایی، به طور طبیعی، حاوی ویتامین دی هستند، سنتر پوستی ویتامین دی مهم ترین منبع طبیعی آن می‌باشد. ذخیره ویتامین دی با افزایش سن و به خصوص در فصل زمستان کاهش می‌یابد. کمبود شدید ویتامین دی می‌تواند منجر به بیماری راشیتیسم در نوزادان و کودکان، استئومالاسی در بزرگسالان و هیپوکلسیمی و در نتیجه انقباض غیرارادی ماهیچه‌ها و تشنج شود. در نتیجه تشخیص و درمان کمبود ویتامین دی برای سلامت اسکلتی- عضلانی و سایر سیستم‌ها نظیر سیستم ایمنی و قلبی-عروقی حائز اهمیت است.

از زیلایی کمبود یا عدم کمبود ویتامین دی با اندازه گیری غلظت ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی ($\text{OH-D} 25$) صورت می‌گیرد. غلظت سرمی بهینه 25 ng/ml جهت سلامت استخوانی موضوع بحث برانگیزی است. برخی متخصصان بر این باورند که غلظت سرمی بهینه 25 ng/ml جهت سلامت استخوانی، بین 20 تا 40 ng/ml می‌باشد، در حالی که متخصصان دیگر مدعی هستند که این میزان بین 30 تا 50 ng/ml دیگر 75 ng/ml است. درنهایت گستره مورد قبول بین 30 تا 40 ng/ml است. درنظر گرفته می‌شود. متخصصان معتقدند که سطوح پایین‌تر از 20 ng/ml باعث اختلال در سلامت استخوانی می‌شود.

اپیدمیولوژی کمبود ویتامین دی

بر اساس مطالعات مختلف 40 تا 100% مردان و زنان مسن اروپایی و آمریکایی که در جامعه زندگی می‌کنند (نه در مراکز نگهداری از سالمندان) دچار کمبود ویتامین دی هستند. شیوع کمبود ویتامین دی در کشورهای خاورمیانه نسبت به اروپا و آمریکا بیشتر است. مطالعات انجام شده در ایران نشان داده است که شیوع کمبود ویتامین دی در ایران بالا می‌باشد. در مطالعه جامع چند مرکزی سلامت استخوان در ایران، در سال 1380 کمبود متوسط تا شدید ویتامین دی در استان تهران، تبریز، مشهد و شیراز، در گروه‌های سنی کمتر از 50 سال، 50 تا 60 سال و بیش از 60 در مردان به ترتیب $47/2$ ، $47/2$ و $44/2$ درصد و برای زنان $41/2$ ، $54/2$ و $37/5$ درصد برآورد شد. نتایج مطالعات انجام شده در سال 1390 میزان شیوع کمبود این ویتامین در کودکان ایرانی را 79 تا $81/3$ درصد برآورد کرده است. همچنین، مطابق با نتایج پژوهشی که در زمینه وضعیت عدم کفایت و کمبود ویتامین دی در نوجوانان در کل کشور 76 درصد بود. به علاوه، در مطالعه ای دیگری در شهر



Corresponding author:
Anousheh Marouzi; Pharm.D

Email: MarouziA2@mums.ac.ir

نویسنده مسئول: دکتر اونوش معرفی؛
کارشناس اداره تحقیق و توسعه، مرکز اطلاع رسانی داروها و سموم، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران



Anousheh Marouzi, Sarvenaz Sabouri

اونوش معرفی^۱، سروناز صبوری^۲

^۱کارشناس اداره تحقیق و توسعه، مرکز اطلاع رسانی داروها و سموم، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲کارشناس اداره تحقیق و توسعه، کمیته تجویز و مصرف منطقی دارو، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

How to cite this article: Marouzi A, Sabouri S. Vitamin D; Deficiency, Epidemiology and Treatment (Part I). J Mashhad Med Counc 2018;22:54-6.

**Vitamin D;
Deficiency,
Epidemiology and
Treatment (part I)**



هیپوکلسیمی و استئومالاسی در ارتباط نیست، یک روش معمول درمان، تجویز ۵۰,۰۰۰ واحد ویتامین دی ۲ یا دی ۳ یک بار در هفته برای ۶ تا ۸ هفته است که در ادامه نیز بیمار روزانه ۸۰۰ واحد ویتامین دی ۳ دریافت می کند.

- برای افرادی که سطح ویتامین دی آن ها بین ۲۰ تا ۲۰۰ ng/ml است، شروع مکمل درمانی با دریافت روزانه ۸۰۰ واحد می تواند کافی باشد. غلظت سرمی D₂₅(OH) تقریباً سه ماه بعد از شروع درمان باید اندازه گیری شود تا از رسیدن D₂₅(OH) به سطح سرمی مطلوب اطمینان حاصل شود. اگر به سطح هدف نرسیده باشد، ممکن است نیاز به دوزهای بالاتر باشد.
- برای افرادی که سطح سرمی D₂₅(OH) آن ها بین ۲۰ تا ۳۰ ng/ml (۵۰ تا ۷۵ nmol/L) است، شروع مکمل درمانی با دریافت روزانه ۸۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد ویتامین دی ۳ می تواند برای رسیدن به سطح هدف کافی باشد.
- برای بیماران دچار سوء تغذیه، مقدار مصرف خوراکی و دوره درمان به ظرفیت جذب ویتامین دی هر فرد بستگی دارد. ممکن است برای درمان کمبود بیماران دچار سوء تغذیه یا گاسترکتونی، دوزهای بالای ویتامین دی معادل با ۱۰,۰۰۰ تا ۵۰,۰۰۰ واحد روزانه مورد نیاز باشد. بیمارانی که پس از دریافت دوزهای مذکور همچنان دچار کمبود و یا عدم کفايت ویتامین دی هستند، نیاز به درمان با متابولیت های هیدروکسیله شده ویتامین دی (به دلیل جذب آسان تر این متابولیت ها) یا نور درمانی دارند. این دستورالعمل دریافت دوز نگهدارنده ویتامین دی ۲ یا دی ۳ (۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد روزانه) برای بزرگسالان دچار کمبود ویتامین دی جهت حفظ D₂₅(OH) در غلظت های سرمی بالاتر از ۳۰ ng/ml (nmol/L ۷۵) پیشنهاد می شود.

درمان کمبود یا عدم کفايت ویتامین دی در کودکان و نوجوانان مکمل تراپی ویتامین دی برای کودکان با سطوح ویتامین دی پایین که سطح سرمی D₂₅(OH) آن ها کمتر از ۲۰ ng/ml (۵۰ nmol/L) می باشد و یا مبتلا به راشیتیسم هستند ضروری است.

براساس دستورالعمل انجمن غدد درون ریز (Endocrine Society) و انجمن پیشگیری و مدیریت راشیتیسم تغذیه ای Prevention and Management of Nutritional Rickets) دوز مورد نیاز ویتامین دی برای کودکان مبتلا به کمبود ویتامین دی به صورت زیر ارائه می شود:

- نوزادان زیر ۱۲ ماه: ۲۰۰۰ واحد در روز برای ۶ تا ۱۲ هفته و دوز نگهدارنده حداقل ۴۰۰ واحد روزانه.
- کودکان ۱۲ ماه و بزرگتر: ۲۰۰۰ واحد در روز برای ۶ تا ۱۲ هفته یا ۵۰,۰۰۰ واحد هر هفتگه برای ۶ هفته و سپس دوز نگهدارنده ۱۰۰۰ واحد روزانه.
- در کودکان دچار مشکلات چاقی، سوء جذب یا مصرف داروهای مؤثر بر متabolیسم ممکن است به دوزهای دو یا سه برابر حد نرمال ویتامین دی نیاز باشد (۶۰۰۰ واحد روزانه)، و همچنین دوزهای نگهدارنده بالاتر نیز نیاز است.
- کودکان مبتلا به راشیتیسم به دوزهای بالاتری برای درمان نیاز دارند. در کودکان با گستره سنی ۱۲ ماه تا ۱۲ سال دوز مورد نیاز روزانه ۳۰۰۰ تا ۶۰۰۰ واحد و در افراد بزرگتر از ۱۲ سال ۶۰۰۰ واحد

مشهد، درصد شیوع کمبود ویتامین دی در جمعیت ایرانی در افراد با سندروم متابولیک ۸۰/۷ درصد و در افراد بدون سندروم متابولیک ۷۹ درصد بود.

تظاهرات بالینی کمبود ویتامین دی

کمبود ویتامین دی در کودکان در حال رشد سبب راشیتیسم و در نوجوانان و بالغین باعث استئومالاسی می شود. در بیماران مبتلا به راشیتیسم بسته به شدت بیماری کودک ممکن است فاقد علامت یا دارای درجات متفاوتی از علائم مانند درد، تحریک پذیری، تأخیر حرکتی، رشد ناکافی و مستعد شدن برای ابتلاء به عفونت ها باشد. کمبود این ویتامین همچنین سبب تغییرات بیوشیمیابی از جمله کاهش جذب روده ای کلسیم و فسفر می شود. به دنبال این کاهش، افزایش PTH سبب آزادسازی کلسیم از استخوان می گردد تا سطح کلسیم خون نرمال باقی بماند. در صورت کمبود شدیدتر ویتامین دی، ممکن است سطوح کلسیم و فسفر نرمال باقی بماند یا به طور متوسط کاهش یابد اما سطوح D₂₅(OH) کاهش و سطوح PTH و ALP افزایش می یابد. در ابتدا سطوح D₂₅(OH) در پاسخ به بالا رفتن میزان PTH افزایش می یابد، اما در ادامه به دلیل محدود بودن پیش ساز D₂₅(OH) ممکن است سطح D₂₅(OH) نیز کاهش یابد. سطوح کم فسفر منجر به احساس ناراحتی و ضعف در عضله شده و در کودکان ممکن است منجر به مشکل در راه رفتن و ایستادن شود. فسفر کم سبب بی نظمی در صفحه رشد نیز می شود. سطوح کاهش یافته کلسیم و فسفر منجر به کاهش محصول کلسیم فسفوروس می شود که درنهایت سبب نقص در مینرالاسیون در کودکان در حال رشد می شود که از مشخصات راشیتیسم است.

درمان کمبود یا عدم کفايت ویتامین دی در بزرگسالان

ویتامین دی ممکن است به دو فرم ویتامین دی ۲ (ارگوکلسیفیرون) و ویتامین دی ۳ (کوله کلسیفیرون) تجویز شود. تعدادی از مطالعات نشان داده است که ویتامین دی ۳ نسبت به دی ۲ دارای نیمه عمر بالاتر، قدرت بیشتر و در نهایت منجر به ذخیره ۲ تا ۳ برابر بیشتر ویتامین دی در بدن می شود و ویتامین دی ۳ در استفاده از تک دوز بالا ممکن است گزینه بهتری باشد.

میزان ویتامین دی مورد نیاز برای درمان مؤثر کمبود ویتامین دی

بستگی به عوامل مختلفی از جمله سطح سرمی پایه D₂₅(OH) و ظرفیت جذب ویتامین دی و تبدیل ویتامین دی به D₂₅(OH) در کبد، و تا حدودی فاکتورهای ناشناخته ژنتیکی دارد.

در بیماران با ظرفیت جذب نرمال، به ازای افزودن هر ۱۰۰ واحد ۰/۲ (mcg) ویتامین دی ۳، غلظت سرمی D₂₅(OH) تقریباً ۰/۲ تا ۰/۷ ng/ml (nmol/L ۲/۵ تا ۱/۷۵) افزایش می یابد، این افزایش در افرادی که سطح سرمی پایه D₂₅(OH) آن ها پایین تر است بیشتر دیده می شود. این افزایش در مواردی که غلظت ۲۵ D₂₅(OH) بالاتر از ۴۰ ng/ml (nmol/L ۱۰۰) باشد به میزان کمتری اتفاق می افتد.

بر اساس دستورالعمل مورد تأیید انجمن غدد آمریکا درمان کمبود ویتامین دی به صورت زیر انجام می شود:

- برای بیماران با کمبود شدید ویتامین دی که سطح سرمی D₂₅(OH) آن ها کمتر از ۱۰ ng/ml (nmol/L ۲۵) است و اغلب با

۵۰ تا ۷۵ nmol/L (nmol) نشان داده است. برای بررسی این موضوع در کودکان نیاز به مطالعات بیشتر است. در نتیجه بر اساس داده های در دست، مکمل تراپی ویتامین دی در کودکان و نوزادان با سطوح نرمال حد پایین یعنی ۲۵ D(OH) بین ۳۰ تا ۵۰ ng/ml (nmol/L ۷۵) انجام نمی شود، مگر علاوه دیگر کمبود ویتامین یا ریسک فاکتورهای مهم دیگر (مانند جذب تغذیه ای بسیار پایین یا ریسک فاکتورهای پریناتال) وجود داشته باشد. لکن رژیم غذایی این کودکان باید مجدداً کنترل شود و در صورت نیاز مکمل ویتامین دی داده شود. ارزیابی سطوح ویتامین دی باید به صورت دوره ای در این کودکان صورت گیرد و در صورت افت آن به کمتر از سطح ۲۰ ng/ml (nmol/L ۵۰) درمان آغاز شود.

تجویز کلسیم در طول درمان تجویز ویتامین دی

کودکان: برای بیماران با سطوح افزایش یافته PTH و دارای علاطم بالینی راشیتیسم، کلسیم باید همراه با ویتامین دی تجویز شود. این مسئله به این علت است که جایگزینی ویتامین دی و نرمال سازی سطوح PTH می تواند سبب تشدید هیپوکلسیمی به وسیله سرکوب باز جذب استخوانی و مینeralاسیون افزایش یافته استخوان شود که به عنوان سندروم استخوان گرسنه (Hungry Bone Syndrome) شناخته می شود. در نتیجه، تجویز کلسیم همراه با ویتامین دی امری ضروری است و باید در دوزهای ۳۰ تا ۷۵ mg/kg/day کلسیم عنصری در دو تا سه دوز مجزا برای دو تا چهار هفته تجویز شود تا زمانی که دوزهای ویتامین دی به سطوح نگهدارنده ۶۰۰ واحد روزانه گاهش یابد.

بزرگسالان: در تمام بیماران باید یک سطح کلسیم روزانه جذبی ۱۰۰۰ میلی گرم (برای سنین ۱۹ تا ۷۰) تا ۱۲۰۰ میلی گرم (برای خانم های ۵۱ تا ۷۰ سال و تمام بالغین ۷۱ سال و بیشتر) (رژیم غذایی به اضافه مکمل) باید وجود داشته باشد. سطح بالاتر جذب برای کلسیم در اکثر بالغین ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ میلیگرم روزانه است اما دوزهای بالاتر کلسیم (بیش از ۴ گرم در روز) ممکن است در بیمارانی با مشکلات جذب ضروری باشد.

می باشد. این دوز به مدت دوازده هفته تجویز و در این مدت بیمار باید از نظر کارایی درمان و خطر های پر کلسیمی تحت نظر قرار گیرد، دوز نگهدارنده نیز در ادامه تجویز می شود. تمام نوزادان و افرادی که بیش از ۲۰۰۰ واحد روزانه ویتامین دی دریافت می کنند باید از نظر سطح کلسیم بعد از یک یا دو ماه تحت نظر قرار گیرند.

- در کودکانی که با رژیم های حاوی ویتامین دی بالا به سطوح کافی دست پیدا نمی کنند، ممکن است دوزهای بالاتر مورد نیاز باشد. دوز مشخص ویتامین دی مورد نیاز برای افزایش سطوح D(OH) به منظور رسیدن آن به طیف هدف هنوز در حال تحقیق فردی دارد که به طور کلی بستگی به شدت کمبود و فاکتورهای (OH) ۲۵ اثرگذار هستند.

بر اساس تأثیری که رژیم های متعدد بر درمان کمبود ویتامین دی نشان داده اند، به نظر می رسد مقدار تجمعی مکمل ویتامین دی از توالی دوزها مهم تر باشد. به طور مثال در مطالعه ای نشان داده شده است که در بزرگسالان دوزهای تجمعی بکسان ویتامین دی؛ یعنی ۱۵۰۰ واحد روزانه، ۱۰۵۰۰ واحد هفتگی و ۴۵۰۰۰ واحد ماهانه، منجر به افزایش مشابه سطوح سرمی D(OH) ۲۵ می شود.

در موارد نادری که بیمار دچار هیپوکلسیمی علامت دار در نتیجه کمبود ویتامین دی می باشد ممکن است کلسیم تریبول مفید باشد. در این موارد تجویز کلسیم تریبول (۲۰۰ تا ۴۰۰ mg/kg/day) به همراه کلسیم گلوکونات تزریقی و دوزهای بالای ویتامین دی سریع تر از تجویزهای استاندارد، ویتامین دی سطوح سرمی کلسیم را به حد نرمال می رساند. لکن کلسیم تریبول نقشی در بازسازی ذخایر ویتامین دی ندارد و نباید در بیمارانی که هیپوکلسیمی علامت دار ندارند استفاده شود.

سطوح ویتامین دی مرزی در کودکان (ng/ml ۲۰-۳۰)
سطوح ویتامین دی بیشتر از ۲۰ ng/mL با اثرات بالینی مضر در کودکان همراه نیست اما مطالعات در بالغین جذب کلسیم ناقص و دانسیته استخوانی پایین تر را در سطوح D(OH) ۲۵ بین ۲۰ تا ۳۰ ng/ml نشان داده اند.

References

- Misra M. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Children and Adolescents. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents>
- Dawson-Hughes B. Vitamin D Deficiency in Adults: Definition, Clinical Manifestations, and Treatment. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
- Saki F, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Vitamin D Deficiency and Its Associated Risk Factors in Children and Adolescents in Southern Iran. *Public Health Nutr* 2017;20:1851-6.
- Siassi F, Mohammad K, Djazayery A, Djalali M, Abdollahi Z, Dorosty A.R, et al. National Integrated Micronutrient Survey 2012 (NIMS II). Tehran: Ministry of Health and Medical Education; 2015.
- Ghayour-Mobarhan M, Bahrami-Taghanaki HR, Mirmousavi J, Abasalti Z, Gonoodi K, Tabatabaei-Zadeh A. The Impact of Megadose of Vitamin D Supplementation on Various Aspects of Mental and Physical Health in Female High School Students. Mashhad: Mashhad University of Medical Sciences; 2016.

لطفاً به این مقاله از ۱ تا ۳۰ امتیاز دهید و به شماره پیامک مجله (۳۰۰۰۷۸۳۸) ارسال فرمایید.

نحوه امتیازدهی: امتیاز-شماره مقاله

کد مقاله: ۷۷۰۳