

کمبود ویتامین D: افراط و تفریط در درمان

دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی
 مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید
 بهشتی، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

سرمقاله

مطلوب (RDA)ⁱ که توسط انستیتوی پزشکی (IOM)ⁱⁱ پیشنهاد شده، یعنی ۸۰۰-۶۰۰ واحد در روز. همچنان این امکان وجود دارد که غلظت سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D در برخی افراد کمتر از ۲۰ ng/ml باقی بماند.^۴ این در حالی است که برخی دستورالعمل‌ها، حتی برای سطوح کمتر از ۳۰ ng/ml نیز تجویز مکمل ویتامین D را توصیه می‌کنند. در کشور ما، وجود آمپول‌های ویتامین D ۳۰۰ هزار واحدی، که حدود ۴۰۰ برابر میزان نیاز روزانه ویتامین دارد، و در برخی بیماران به طور هفتگی یا ماهیانه برای چندین ماه مصرف می‌شود، بر مشکلات تجویز این ویتامین می‌افزاید. متأسفانه، همه‌ی این روش‌ها نادرست هستند. انستیتوی پزشکی آمریکا که همسان فرهنگستان علوم پزشکی در آن کشور است، بر این باور است که استنباط نادرست از مفهوم RDA و برآورد میانگین مورد نیازⁱⁱⁱ (EAR) می‌تواند سبب تجویز نادرست مکمل، افزایش غلظت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم و عوارض احتمالی ناشی از افزایش ویتامین D در بدن شود.^۵

میزان مورد نیاز هر ماده غذایی از فردی به فرد دیگر متفاوت است و EAR برای هر ماده‌ی غذایی میانگین نیاز تخمین زده شده برای گروه سنی - جنسی مورد نظر است که میانگین منحنی توزیع را نشان می‌دهد، در حالی که RDA بیشترین میزان دریافت ماده غذایی برای تامین نیاز تقریباً تمامی (۹۷/۵ درصد) افراد طبیعی آن گروه را نشان می‌دهد. بنابراین حداقل ۹۷/۵ درصد افراد جامعه (میانگین±دو انحراف معیار) مقادیر ویتامین D کمتر از میزان RDA نیاز دارند.^۴

از حدود ۱/۵ قرن پیش که علائم بیماری‌های ناشی از کمبود ویتامین D به طور کامل شرح داده شد، قسمت عمده‌ی آن به صورت راشی‌تیسیم در کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان تشخیص داده می‌شد. این بیماری‌ها در کشورهایی که بیشتر اوقات سال از تشعشع نور خورشید محروم بودند و نیز در بعضی از مشاغل که در آن افراد محروم از تماس با آفتاب بودند، مانند گارگاه‌های قالی‌بافی یا معادن ذغال‌سنگ، یا افراد مسنی که در منزل زمین‌گیر شده بودند، مشاهده می‌شد. در چند دهه گذشته با پیشرفت در اندازه‌گیری سرمی متابولیت ویتامین D، به نام ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، مقالات متعددی شیوع بالای کمبود ویتامین D را در جهان گزارش کرده‌اند.^{۱،۲} در کشور ما نیز از حدود دو دهه پیش کمبود ویتامین D در بیش از نیمی از افراد جامعه مشاهده شده است.^۳ از آنجا که منابع غذایی، حاوی مقادیر اندکی از ویتامین D هستند تامین این ویتامین وابسته به تولید آن در پوست است و باید قسمت‌هایی از بدن انسان به میزان کافی در معرض نور خورشید قرار گیرد تا از مشتقات کلسترول، ویتامین D ساخته شود. در شرایطی که زندگی ماشینی، کاهش فعالیت بدنی در فضای آزاد و پیاده‌روی در طول روز را موجب شده است و حتی در مناطق گرمسیر بسیاری از مردان و زنان برای کاهش دریافت گرما از خورشید لباس کامل می‌پوشند، بدیهی است شیوع کمبود ویتامین D افزایش یابد. در کشورهای اسلامی نیز خانم‌ها، به دلیل داشتن حجاب، به ویژه در معرض کمبود ویتامین D هستند.

میزان مورد نیاز ویتامین D

در سال‌های اخیر نشان داده شده است که غلظت سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در بسیاری از افراد از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (ng/ml)، که سطح سرمی مکفی برای این ویتامین می‌باشد، کمتر است و با وجود دریافت روزانه‌ی

i -Recommended Dietary Allowance

ii- Institute of Medicine

iii-Estimated Average Requirement

شیر توسط افراد جامعه ایرانی ناکافی است و از این طریق نمی‌توان ویتامین D مورد نیاز افراد را تامین کرد.

مصرف روزانه، هفتگی یا ماهیانه ویتامین D

امروزه کاملاً شناخته شده است که مصرف روزانه، یا هفتگی یا ماهیانه‌ی ویتامین D به عنوان مکمل مفید است و انتخاب نوع درمان بستگی به نظر پزشک و بیمار و سهولت استفاده از آن دارد.^۷

مطالعات ما به خوبی نشان داده‌اند که تجویز ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین یک بار در ماه غلظت ویتامین D را به حدود طبیعی افزایش می‌دهد و با هیچ‌گونه عوارض، نظیر افزایش غیرطبیعی کلسیم سرم و ادرار، استئوکالسیین و C-Telopeptide همراه نیست. این مقدار حتی برای بعضی افراد مبتلا به کمبود ویتامین D کمتر از میزانی است که بتواند ویتامین D سرم را طبیعی کند.^{۸،۹}

ایمنی و بدون عارضه بودن مصرف مکمل ویتامین D

ایمنی مصرف ۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D در هفته و عدم عوارض آن در مطالعه‌ای در اوهایو- آمریکا گزارش شده است.^{۱۰} همچنین شش ماه مصرف ماهیانه ۵۰۰۰۰ واحد در یک مطالعه در ویسکانسین آمریکا موثر بودن و بی‌خطری آن را نشان داد و هیچ‌گونه عوارض مربوط به سمیت گزارش نشد.^{۱۱،۱۲} تاثیر و ایمنی ۵۰۰۰۰ واحد در ماه مشابه مصرف روزانه ۱۶۰۰ واحد ویتامین D است. در این مطالعه، سطح سرمی ویتامین D در روش ماهیانه یک قرص، بین ۳۱-۳۵ ng/ml و در روش مصرف روزانه، میانگین ۳۶ ng/ml در ماه اول و ۴۵ ng/ml در ماه ۱۲ بود و میزان کلسیم و کره‌آنتینین در هر دو جنس کاملاً طبیعی و مصرف هر دو نوع بدون عارضه بوده است.^{۱۱}

در پنج مطالعه‌ای که در آن‌ها مقادیر روزانه از ۴۰۰ تا ۷۰۰۰ و مقادیر هفته‌ای از ۸۴۰۰ تا ۵۴۰۰۰ واحد به مدت ۶ ماه تا ۴ سال تجویز شده بود، هیچ عارضه‌ای گزارش نشده و افزایش غیرطبیعی کلسیم نیز دیده نشد.^{۱۳} برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ۱۰۰۰۰۰ واحد یک بار در ماه بر ۵۰۰۰۰ واحد ارجحیت دارد و در طبیعی کردن سطحی سرم ویتامین D موثرتر است.^{۱۴}

مسمومیت با ویتامین D

هیچ گزارشی از مسمومیت با ویتامین D در دوزهای مکمل و پیشگیری وجود ندارد و برای افزایش کلسیم خون دوزهای بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ واحد در روز لازم است.^{۱۵}

برای ویتامین D، EAR معادل ۴۰۰ واحد در روز برای سنین ۱ تا ۷۰ سالگی و ۶۰۰ واحد برای افراد بالاتر از ۷۰ سال تعیین شده است تا میانگین غلظت ویتامین D حدود ۱۶ ng/ml را ایجاد کند. مقادیر RDA برای افراد فوق به ترتیب ۶۰۰ واحد و ۸۰۰ واحد در روز هستند که غلظت ویتامین D حدود ۲۰ ng/ml را ایجاد می‌کند. انستیتوی پزشکی آمریکا اعلام کرده است که شایع‌ترین اشتباه این است که برخی از دانشمندان RDA را حد نصاب می‌دانند و فکر می‌کنند که همه جمعیت باید میزان ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D بالاتر از ۲۰ ng/ml را برای حفظ سلامت داشته باشند، در حالی که حدود ۹۷/۵ درصد افراد جامعه نیاز به مقادیر کمتر از آن را دارند. صحیح آن است که میانگین غلظت سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D حدود ۱۶ ng/ml (EAR) توصیه شود تا ۵۰ درصد افراد طبیعی کمتر از این مقدار غلظت سرمی داشته باشند. اگر بخواهیم که همه افراد میزان ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D حداقل ۲۰ داشته باشند، تعداد زیادی از افراد جامعه با افزایش ویتامین D بدن مواجه خواهند شد. بخشی از مشکلات توسط مطالعاتی ایجاد شده است که غلظت PTH سرم را برای تعیین مقادیر مناسب ویتامین D به کار بردند. در حالی که ارتباط بین این دو متغیر، مستمر، دایمی و شفاف نیست و نمی‌توان آستانه‌ی مناسبی از ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D را که دلیل کمبود این ویتامین باشد، از طریق PTH مشخص کرد.^{۱۶} با این حال، باید توجه داشت که بسیاری از انجمن‌های بین‌المللی، از جمله انجمن‌های روماتولوژی و آندوکراین آمریکا با این نظریه انستیتوی پزشکی آمریکا موافق نیستند و میزان مطلوب سرمی ویتامین D را بالاتر از ۳۰ ng/ml و لذا میزان مورد نیاز ویتامین D را بالاتر از ۸۰۰ واحد و حتی تا ۱۵۰۰ الی ۲۰۰۰ واحد در روز برای سالمندان توصیه می‌کنند.^{۱۶}

اگرچه توصیه شده است که به جای مصرف مکمل ویتامین D از مواد غذایی غنی شده از این ویتامین استفاده شود،^{۱۷} ولی این پیشنهاد فقط در مورد کشورهای کاربردی دارد که اولاً مواد غذایی غنی شده از ویتامین D به وفور داشته باشند و ثانیاً این مواد غذایی (مانند شیر غنی شده با ویتامین D) به میزان کافی در سبد غذایی افراد جامعه باشد و همیشه مصرف شود. اگرچه شیر غنی شده از ویتامین D در ایران نیز وجود دارد، ولی اکثر افراد شیر بدون ویتامین D مصرف می‌کنند. از طرف دیگر متوسط مصرف روزانه‌ی

واحد در ماه توصیه می‌شود. تجربیات ایران نیز که در چند مقاله منتشر شده‌اند، تاثیر و ایمنی آن را به اثبات رسانیده‌اند. مصرف ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D در ماه، آسان، ساده، مقرون به صرفه و با تمکین فوق‌العاده بالای بیمار همراه است و در هیچ‌یک از بیماران، سطح سرمی ویتامین D را از حد مجاز بالاتر نبرده است. به همین جهت، در برنامه‌ی کشوری نیز از سال‌ها پیش با توصیه‌ی پژوهشکده غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در زمره‌ی برنامه‌های پیشگیری برای جوانان و نوجوانان از طریق وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی قرار گرفته است. افراد شاغل در نظام سلامت و نیز افراد جامعه باید توجه داشته باشند که مصرف آمپول‌های ۳۰۰۰۰۰ واحدی ویتامین D باید منحصر به درمان‌های حاد و موارد کمبود ویتامین D شدید و فقط برای حداکثر ۲ تا ۳ تزریق باشد. از تزریق هفتگی و ماهیانه‌ی مستمر این دارو باید خودداری کرد.

References

1. Ng K, Scott JB, Drake BF, Chan AT, et al. Dose response to vitamin D supplementation in African Americans: results of a 4-arm, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 587-98.
2. Cashman KD1, Dowling KG2, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033-44.
3. Azizi F, Raiszadeh F, ghazi AA. Vitamin D deficiency in a group of residents of Tehran. *Research in Medicine* 2000; 4: 291-304. [Farsi]
4. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
5. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016; 375: 1817-20.
6. Holick MF1, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
7. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3430-5.
8. Ghazi AA, Hosseinpanah F, M Ardakani E, Ghazi S, Hedayati M, Azizi F. Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH, calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1415-22.
9. Ghazi AA, Hosseinpanah F, Abdi H, Hedayati M, Hasheminia M, Ghazi S, Azizi F. Effect of Different Doses of Oral Cholecalciferol on Serum 1,25(OH)2D in Vitamin D Deficient Schoolchildren. *Horm Metab Res* 2016; 48: 394-8.

غلظت سرمی بالاتر از ۸۰ ng/ml احتمال مسمومیت با ویتامین D را مطرح می‌کند که هیچ‌گاه با دوزهای مکمل ویتامین D حاصل نمی‌شود و مربوط به کسانی است که مقادیر زیاد ویتامین D را از طریق تزریقی دریافت می‌کنند.

ویتامین D، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی

شواهدی متقن بر افزایش شیوع سرطان با مصرف مکمل ویتامین D وجود ندارد. حتی در برخی بررسی‌ها ویتامین D را ضد سرطان معرفی کرده‌اند و مصرف مکمل ویتامین D برای پیشگیری از سرطان را پیشنهاد کرده‌اند.^{۱۶،۱۷} اطلاعات جدید نشان داده‌اند که مجموعه‌ی فعالیت بدنی و غلظت‌های کافی ویتامین D، ۲۳ درصد خطر حمله‌ی قلبی و یا سکته‌ی مغزی را کاهش می‌دهد.^{۱۸} با توجه به شواهد فوق، مصرف ماهیانه‌ی ویتامین D یکی از روش‌های مکمل‌یاری این ویتامین است. این روش موثر، ایمن و فاقد عوارض است و مقادیر ۵۰ تا ۱۰۰ هزار

10. Jetty V, Glueck CJ, Wang P, Shah P, Prince M, Lee K, Goldenberg M, Kumar A. Safety of 50,000-100,000 Units of Vitamin D3/Week in Vitamin D-Deficient, Hypercholesterolemic Patients with Reversible Statin Intolerance. *N Am J Med Sci* 2016; 8: 156-62.
11. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, Drezner MK. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 981-8.
12. Brunel E, Schnitzler M, Foidart-Dessalle M, Souberbielle JC, Cavalier E. A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial to Assess the Impact of a Monthly Administration of 50,000 IU of Vitamin D3 for 6 Months on Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Young Adults. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 652648.
13. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 133-40.
14. Mazahery H, Stonehouse W, von Hurst PR. The effect of monthly 50,000 IU or 100,000 IU vitamin D supplements on vitamin D status in premenopausal Middle Eastern women living in Auckland. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 367-72.
15. Richard Bringhurst F, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology, Melmed S, et al (eds), 12th ed. Elsevier, Philadelphia, 2011, page 1271.
16. Lazzeroni M, Serrano D, Pilz S, Gandini S. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13: 118-25.
17. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 155: 252-6.