

Comparing the Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D after Taking Intramuscular and Oral Vitamin D in Patients with Vitamin D Insufficiency

Maryam Mobini¹,
Zahra Kashi²,
Ozra Akha¹,
Soghra Khani³,
Adele Bahar¹

¹ Associate Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Centre, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Midwifery and Reproductive Health, Diabetes Research Center, Faculty of Nasibeh Nursing and Midwifery, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 3, 2015 Accepted January 16, 2016)

Abstract

Background and purpose: Vitamin D is a steroid hormone which plays an important role in bone metabolism and neuromuscular function. It is mainly supplied by exposure to sunlight on the skin with conversion of 7-dehydrocholesterol to cholecalciferol. This study aimed to compare the serum levels of 25-hydroxyvitamin D after taking parenteral and oral vitamin D in patients with vitamin D insufficiency.

Materials and methods: This historical cohort study was done among data of 400 patients with vitamin D insufficiency. They were treated by oral vitamin D₃(cholecalciferol) 50,000 IU weekly for 12 weeks or intramuscular injection (IM) 300000 units weekly for two weeks. Statistical analysis was performed by independent and paired t-test for comparing the levels of vitamin D changes before and after the treatment and between the groups.

Results: The patients were 333 females (83%) and 67 males (17%). Two hundred forty two patients received IM and 158 received oral vitamin D₃. The mean serum levels of 25 (OH) D before and after the intervention in oral group were 17.16 ± 0.39 and 43.02 ± 0.48 ng/ml ($P < 0.010$) and in IM group were 17.71 ± 0.32 and 41.72 ± 1.20 ng/ml, respectively ($P < 0.001$). The mean serum levels of 25 (OH) D before and after the intervention were not significantly different between the two groups ($P = 0.48$).

Conclusion: Both oral and IM vitamin D increased 25 (OH) D levels adequately. Based on patient's needs and priorities, either oral or IM forms can be administered for prevention or treatment of vitamin D insufficiency.

Keywords: Vitamin D, 25 (OH) D, Colecalciferol, Oral Administration, Injections

مقایسه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پس از مصرف ویتامین D تزریقی یا خوراکی در افراد با ویتامین D سرمی ناکافی

مریم مبینی^۱
زهرا کاشی^۲
عذرا اخی^۱
صغری خانی^۳
عادلہ بہار^۱

چکیده

سابقه و هدف: ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که نقش مهمی در متابولیسم استخوان و عملکرد عصبی-عضلانی دارد. این ویتامین به طور عمده از تابش نورخورشید بر روی پوست و تبدیل ۷-دهیدروکلسترول به کوله کلسی فرول تامین می شود. هدف از مطالعه حاضر مقایسه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پس از مصرف ویتامین D تزریقی یا خوراکی در افراد با ویتامین D سرمی ناکافی بوده است.

مواد و روش ها: این مطالعه به روش کوهورت تاریخی با استفاده از اطلاعات موجود ۴۰۰ بیمار با ویتامین D ناکافی، که تحت درمان با ویتامین D₃ (کوله کلسی فرول) خوراکی هفته ای ۵۰۰۰۰ واحد به مدت ۱۲ هفته یا تزریق عضلانی به میزان هفته ای ۳۰۰۰۰۰ واحد برای دو هفته قرار گرفته بودند، انجام شد و با استفاده از آزمون های آماری تی مستقل و تی زوجی میزان تغییر ویتامین D بین دو گروه و قبل و بعد از دریافت دارو در هر گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: از ۴۰۰ بیمار مبتلا به ویتامین D ناکافی، ۳۳۳ بیمار زن (۸۳ درصد) و ۶۷ بیمار مرد (۱۷ درصد) بودند. ۲۴۲ بیمار فرم تزریقی و ۱۵۸ نفر درمان خوراکی دریافت کردند. میانگین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D قبل و بعد از دریافت ویتامین D در گروه خوراکی به ترتیب $17/16 \pm 0/39$ و $43/02 \pm 0/48$ نانوگرم در میلی لیتر ($p < 0/010$) و در گروه تزریقی به ترتیب قبل و بعد از دریافت دارو $17/71 \pm 0/32$ و $41/72 \pm 1/20$ نانوگرم در میلی لیتر بود ($p < 0/001$). سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بین دو گروه مصرف تزریقی و خوراکی بعد از مصرف دارو تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/48$).

استنتاج: مصرف ویتامین D با هر دو روش تزریقی و خوراکی منجر به افزایش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به میزان کافی و برابر می شود و با توجه به شرایط و خواست بیمار میتوان از هر دو فرم خوراکی یا تزریقی جهت درمان یا پیش گیری استفاده کرد

واژه های کلیدی: ویتامین D، D (OH) ۲۵، کوله کلسیفرول، تجویز خوراکی، تزریقی

مقدمه

ویتامین D (Vit D) نقش مهمی در متابولیسم استخوان و عملکرد عضله دارد. این ویتامین سبب تسهیل جذب کلسیم و فسفر از روده و مهار ترشح هورمون پاراتورمون می شود. این ویتامین با تحریک استئوبلاست ها

E-mail: Doctor_bahar2000@yahoo.com

مؤلف مسئول: عادلہ بہار - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات دیابت

۱. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پرستاری و مامایی نسبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۲۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۰/۲۶

وجود ندارد (۳) لذا پایش درمان با استفاده از اندازه گیری مارکرهای بیوشیمیایی توصیه می گردد. توافق کلی برای سطح 25(OH)D جهت کاهش شکستگی وجود ندارد ولی توصیه International Osteoporosis Foundation، میزان 30 ng/ml می باشد. سطح 25(OH)D کم تر از 30 ng/ml به عنوان ویتامین D ناکافی و مقدار کم تر از 10، به عنوان کمبود ویتامین D تلقی می گردد (۲۶). به نظر می رسد سطح سرمی 25(OH)D معادل 30 ng/ml کافی و 36 تا 40 بهترین میزان آن باشد و این اندازه معمولاً با مصرف روزانه 200 تا 600 واحد کوله کلسی فرول تامین نمی شود (۲۷) و مصرف روزانه 800 تا 4000 واحد توصیه شده است (۲۸) به نظر می رسد تک دوز 60000 واحد دارو موثر و کم خطر باشد (۲۹، ۳۰).

ویتامین D ناکافی در جمعیت شهری ایران در سال 87 در زنان 54/2-37/5 درصد و در مردان 47/2-44/2 درصد برآورد گردید (۳۱). 69 درصد زنان دچار ویتامین D ناکافی بودند که در 20/3 درصد آنها، کمبود شدید بود. به نظر می رسد سن بالا، منوپوز و مصرف مولتی ویتامین از عوامل مستقل همراه با ویتامین D ناکافی باشند (۳۲). در دانش آموزان مقطع دبیرستان ایران نیز، میانگین سطح ویتامین D 14.7 ± 9.4 بود و فقط 7/2 درصد پسران و 3/8 درصد دختران تماس مناسبی با نور آفتاب داشتند (۳۳). در یک مطالعه چند مرکزی که در سال 90 در بین مردان و زنان سالم 20-69 ساله جهت ارزیابی سطح ویتامین D در ایران انجام شده بود، ایران کشوری با شیوع متوسط تا شدید کمبود ویتامین D گزارش گردید که بیشترین میزان این کمبود در بین مردان در تهران مشاهده شد و مشهد و بوشهر کمترین میزان کمبود متوسط تا شدید ویتامین D را داشتند (۳۴). در مطالعه ای که در سال 90 توسط کاشی و همکاران در 351 نفر از جمعیت 11 تا 69 ساله شهر ساری انجام شد، متوسط غلظت ویتامین D در تابستان $13 \pm 13/41$ و در زمستان $11 \pm 11/7$ به دست آمد که تفاوت سطح سرمی آن از نظر آماری معنی دار بود. شیوع کمبود ویتامین D

سبب تشکیل استخوان می شود (۱). ویتامین D به طور عمده از تابش نورخورشید روی پوست و تبدیل 7-دهیدروکلسترول به کوله کلسی فرول تامین می شود. ویتامین D پس از طی مراحل در کبد و کلیه، به فرم فعال آن یعنی 1,25(OH)₂D₃ در می آید (۲). ذخایر ویتامین D با افزایش سن کاهش می یابد که می تواند ناشی از کاهش تولید در پوست ناشی از افزایش Advanced glycation end products (AGEs)، کاهش جذب روده ای، کاهش ساخت کوله کلسی فرول در کلیه، برخورد ناکافی با نور خورشید و دریافت ناکافی در غذا باشد (۳-۵). در زنان یائسه و استئوپروتیک امکان تامین این ویتامین به میزان کافی از منابع غذایی نمی باشد (۶). از طرف دیگر استفاده از کرم های ضد آفتاب به منظور محافظت پوست نیز در کاهش تولید ویتامین D نقش دارد (۷). علاوه بر نقش ویتامین D در سلامتی دستگاه عضلانی- اسکلتی، شواهدی بر تاثیرات مثبت آن بر سیستم ایمنی و قلب و عروقی نیز مشهود است (۸-۱۴). ویتامین D ناکافی با افزایش خطر استئوپروز، زمین خوردن و شکستگی (۳)، میوباتی ناشی از استاتین ها (۱۵، ۱۶)، خطر سکته مغزی در بیماران مبتلا به پر فشاری خون (۱۷)، شدت بیماری عروق کرونر (۱۸)، فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید (۱۹) و بیماری های اتوایمیون تیروئید مرتبط است (۲۰). مصرف آن با پاسخ بهتر به درمان دارویی دیابت در افراد با سطح بالاتر HbA1c (۲۱) و کاهش علائم نوروپاتی دیابتی در بیماران با دیابت تیپ ۲ (۲۲)، کاهش علائم پسوریازیس (۲۳) و بهبود درد و علائم در فیبرومیالژیا همراه بوده است (۲۴). از طرف دیگر مصرف بی رویه آن با هیپرکلسمی و آسیب حاد کلیه، استفراغ و بی اشتهایی، ضعف عضلانی و در موارد طولانی با دمیترالیزه شدن استخوان و افزایش خطر شکستگی همراهی دارد (۲۵، ۲۶). سطوح سرمی بالاتر از 88 ng/ml ویتامین D با خطر مسمومیت آن همراه است. با توجه به این که ارتباط خطی بین مصرف ویتامین D و سطح 25 هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D)

در زمستان و تابستان به ترتیب ۸۷/۵ درصد و ۷۸/۶ درصد بود (۳۵). مطالعات متفاوت و ناهمگونی در بیماران از نظر ارزیابی پاسخ به درمان با ویتامین D انجام گردیده که اغلب با حجم نمونه کم و یا در بیماران زیرگروه خاص بوده است. دوزهای متفاوتی از ویتامین D به صورت خوراکی یا تزریقی و با فواصل متفاوت بررسی شدند (۳۶،۳۰،۳). اغلب مطالعات در افراد سالمند انجام گردیده است. با توجه به این که پاسخ درمانی بیماران به عوامل متعددی مانند سن، نژاد، اندکس توده بدنی و میزان تماس با نور خورشید بستگی دارد (۲۶) و بر اساس بررسی متون انجام شده مطالعه مشابهی در ایران انجام نشده است و با توجه به این که استفاده از فرم تزریقی و خوراکی هر کدام معایب و مزایای خاص خود را دارند، با در نظر گرفتن نحوه جایگزینی ویتامین D که در فرم خوراکی به صورت مداوم و در فرم تزریقی به صورت یکجا استفاده می‌شود، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان پاسخ دهی به دریافت فرم های خوراکی و تزریقی ویتامین D و مقایسه میزان افزایش سطح ویتامین D در مبتلایان به ویتامین D ناکافی بوده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه کوهورت تاریخی، بیماران با تشخیص ویتامین D ناکافی (ویتامین D سرمی بین ۱۰ تا ۳۰ نانوگرم بر میلی لیتر) که در فاصله زمانی زمستان ۹۲ تا پایان بهار ۹۳ به مراکز درمانی دانشگاهی فوق تخصصی روماتولوژی و اندوکرینولوژی شهر ساری مراجعه کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که تحت درمان با ۶۰۰۰۰۰ واحد تزریق عضلانی ویتامین D (دو تزریق ۳۰۰۰۰۰ واحدی به فاصله یک هفته) یا ۱۲ عدد پزل ویتامین D ۵۰۰۰۰۰ واحدی (هفته‌ای یک عدد) قرار گرفته بودند و دارو را به طور کامل مصرف کرده بودند وارد مطالعه شدند. پرونده‌ی افراد با سابقه هیپرکلسیوری، مصرف داروهای ضد تشنج، ضد سل و تتوفیلین، استفاده

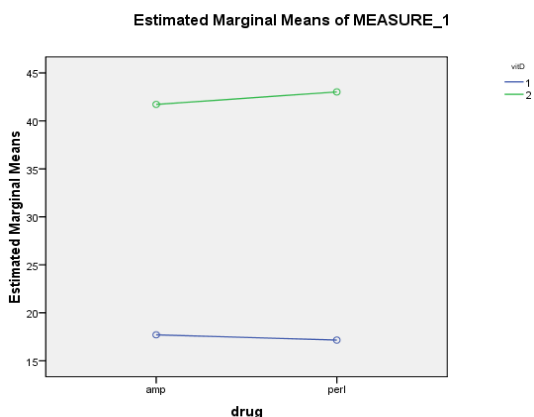
از مکمل های ویتامین D، سندرم های سوء جذب، بیماری سلیاک، نارسایی کلیه و کبدی شناخته شده وارد مطالعه نشد. در نهایت پرونده ۴۰۰ بیمار واجد شرایط، مورد بررسی قرار گرفت. از این میان ۲۴۲ بیمار (۶۰ درصد) فرم تزریقی و ۱۵۸ نفر (۴۰ درصد) درمان خوراکی دریافت کرده بودند. انتخاب روش خوراکی یا تزریقی دارو به تمایل بیمار، کمپلیانس مصرف دارو، ممنوعیت های تزریق (مصرف ترکیبات ضد انعقاد)، عدم همکاری بیمار برای مصرف دارو و یا بیماران نیازمند اصلاح سریع سطح سرمی ویتامین D (زنانی که قصد بارداری در آینده نزدیک داشتند) بستگی داشت.

ابزار گردآوری داده‌ها شامل دو قسمت بود: در قسمت اول برخی مشخصات فردی نمونه‌ها از قبیل سن، جنس، علت بررسی سطح ویتامین D، محل سکونت (شهر یا روستا)، نوع منزل مسکونی (حیاط دار یا آپارتمان)، میزان پیاده روی روزانه، متوسط مدت تماس با نور آفتاب روزانه، بیماریهای همراه، داروهای مصرفی و در قسمت دوم روش مصرف ویتامین D (تزریقی یا خوراکی) و نتایج آزمایشات بیوشیمی بیمار قبل و بعد از دریافت دارو در دو گروه تزریقی و خوراکی ثبت شد. سپس متغیرهای فوق براساس آزمون‌های آماری تی مستقل و تی زوجی، chi-square و توسط نرم افزار ۱۷ spss آنالیز شدند و $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۴۰۰ بیمار شامل ۳۳۳ بیمار زن (۸۳ درصد) و ۶۷ بیمار مرد (۱۷ درصد) مبتلا به ویتامین D ناکافی مورد بررسی قرار گرفتند. علت بررسی بیماران در بیش از ۸۸ درصد موارد جهت انجام آزمایش کنترل و دلایل دیگری مانند درد استخوانی (۷/۵ درصد)، استئوپروز (۳ درصد) و فیبرومیالژیا (۱/۳ درصد) بوده است. ۲۴۲ بیمار (۶۰ درصد) فرم تزریقی و ۱۵۸ نفر (۴۰ درصد) درمان خوراکی دریافت کردند. دو گروه از نظر

بیش تر بود ($p=0/004$). مصرف داروهای زمینه‌ای توسط بیماران شامل مهارکننده‌های پمپ پروتون ($p=0/5$), داروهای پایین آورنده فشارخون ($p=0/49$), دیابت ($p=0/23$), هیپرلیپیدمی ($p=0/07$), داروهای تعدیل کننده روماتیسم ($p=0/5$) و استئوپروز ($p=0/38$) در دو گروه مشابه بود. ولی مصرف کنندگان لووتیروکسین در گروه خوراکی (۴۶/۲ درصد) بیش تر از گروه تزریقی (۳۳/۹ درصد) بودند ($p=0/016$). نمودار شماره ۱ با استفاده از mean plot نشان می‌دهد سطح ویتامین D در هر دو گروه، بین مراحل قبل و بعد از مصرف تفاوت معنی داری وجود داشت ولی هم در مرحله قبل و هم در مرحله بعد، بین دو گروه تفاوت معنی داری از نظر سطح ویتامین D وجود نداشت.



نمودار شماره ۱: مقایسه سطح ویتامین D سرم در مراحل قبل و بعد از مصرف ویتامین D در دو گروه مصرف کننده تزریقی و خوراکی

جنس، اندکس توده بدنی، میزان تماس روزانه با نور آفتاب، میزان پیاده روی در روز، زندگی در شهر و زندگی در آپارتمان مشابه بودند (جدول شماره ۱).

میانگین سطح D (OH) 25 قبل و بعد از دریافت ویتامین D در گروه مصرف کننده خوراکی به ترتیب معادل $17/16 \pm 0/39$ و $17/48 \pm 1/48$ نانوگرم در میلی لیتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$) و در گروه مصرف کننده تزریقی نیز سطح سرمی ویتامین D به ترتیب $17/71 \pm 0/32$ و $41/72 \pm 1/20$ نانوگرم در میلی لیتر بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). بین دو گروه (خوراکی و تزریقی) در هر دو مرحله قبل و بعد از مصرف ویتامین D هیچ تفاوتی از نظر سطح سرمی ویتامین D وجود نداشت (به ترتیب $p=0/28$ و $p=0/48$) (جدول شماره ۲).

تفاوتی در سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلانین آمینو ترانسفراز و کراتینین قبل و بعد از درمان در هیچ یک از دو روش تزریقی و خوراکی دیده نشد ولی کاهش آلکالین فسفاتاز در مصرف کنندگان تزریقی معنی دار بود ($p=0/006$). بین دو گروه تفاوتی از نظر فراوانی بیماری‌های مفصلی شامل آرتروز روماتوئید ($p=0/22$), لوپوس ($p=0/63$), استئوآرتروز ($p=0/55$) و بیماری‌های متابولیک شامل دیابت ($p=0/06$), هیپرلیپیدمی ($p=0/07$), هیپرتانسیون ($p=0/46$) وجود نداشت. هیپوتیروئیدی در گروه بیمارانی که فرم خوراکی دریافت کرده بودند،

جدول شماره ۱: مقایسه مشخصات فردی نمونه‌ها در بیماران با ویتامین D ناکافی دو گروه دریافت کننده ویتامین D خوراکی و تزریقی

مشخصات	گروه دریافت کننده ویتامین D تزریقی (n=242)	گروه دریافت کننده ویتامین D خوراکی (n=158)	سطح معنی داری
سن (سال)	51/14 ± 12/8	47/31 ± 14/3	0/006
جنس (درصد) **			
زن	(81) 196	(86/7) 137	
مرد	(19) 46	(13/3) 21	0/17
اندکس توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) *	29/80 ± 5/4	29/43 ± 5/8	0/54
میزان تماس روزانه با نور آفتاب (ساعت)	0/52 ± 0/0	0/47 ± 0/7	0/70
میزان پیاده روی در روز (ساعت) *	0/33 ± 0/63	0/37 ± 0/58	0/59
محل سکونت (درصد) **			
شهر	(84/8) 156	(77) 77	0/11
روستا	(15/2) 28	(23) 23	
نوع منزل مسکونی (درصد) **			
آپارتمان	(41) 73	(40/2) 39	0/5
حیاط دار	(59) 105	(59/8) 58	

* T test ** χ^2

جدول شماره ۲: مقایسه سطح سرمی ویتامین D قبل و بعد از مصرف در دو گروه مصرف کننده خوراکی و تزریقی

مرحله	قبل از مصرف		بعد از مصرف	
	انحراف معیار	معیار	انحراف معیار	معیار
خوراکی	17/16 ± 0/39	43/02 ± 1/48	0/001	معنی داری
تزریقی	17/71 ± 0/32	41/72 ± 1/20	0/001*	معنی داری
سطح معنی داری	0/28**	0/48**		

* paired t test ** independent Sample t test

جدول شماره ۳: مقایسه دو گروه دریافت کننده خوراکی و تزریقی از نظر 25(OH)D، کلسیم سرم، آلکالین فسفاتاز و فسفر

کلسیم سرم mg/dl	قبل از مصرف		بعد از مصرف	
	انحراف معیار	معیار	انحراف معیار	معیار
تزریقی	9/27 ± 0/47	9/42 ± 0/4	0/42	معنی داری
خوراکی	9/33 ± 0/5	9/34 ± 0/5	0/6	معنی داری
سطح معنی داری	0/30	0/14		
آلکالین فسفاتاز IU/L	178 ± 58/5	170 ± 53/8	0/006	معنی داری
تزریقی	185 ± 63/7	185 ± 63/6	0/99	معنی داری
خوراکی	0/6	0/6		
سطح معنی داری				
فسفر	3/85 ± 0/55	3/78 ± 0/60	0/19	معنی داری
تزریقی	3/89 ± 0/60	3/82 ± 0/59	0/25	معنی داری
خوراکی	0/41	0/36		
سطح معنی داری				

بحث

مطالعه حاضر در شهر ساری در شمال ایران با آب و هوای معتدل و در فصل زمستان تا بهار انجام گردید. علت انتخاب این فصول، جلوگیری از مخدوش شدن نتایج سطح ویتامین D سرم ناشی از آفتاب تابستان بوده است. سطوح ناکافی ویتامین D می تواند ناشی از سبک زندگی، نوع پوشش، رنگ پوست، استفاده از کرم ضد آفتاب و تماس ناکافی با نور خورشید و اختلالات جذب باشد. در این مطالعه بیماران با ویتامین D ناکافی تحت بررسی قرار گرفتند و با مصرف ۶۰۰۰۰ واحد ویتامین D خوراکی یا تزریقی، سطح ویتامین به طور متوسط به ۲۴ تا ۲۵ نانوگرم بر میلی لیتر افزایش یافت. افزایش سطح ویتامین D بین دو روش خوراکی و تزریقی تفاوت واضحی نداشت. این نتیجه همسو با مطالعات دیگر بوده است (۳۷،۳۶،۲).

این یافته مشابه مطالعه Mondal و همکاران می باشد که دو بیمار در گروه خوراکی و یک بیمار در گروه

تزریقی سطح ویتامین D بالاتر از ۱۰۰ ng/ml پیدا کردند ولی هیچ کدام هیپرکلسمی پیدا نکردند (۳۷). در مطالعه دو ساله ای که توسط Kouf و همکاران در سال های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۳ در بیماران مبتلا به هیپرکلسمی ناشی از ویتامین D در دهلی انجام گردید، ۱۶ بیمار با متوسط سن ۶۴/۵ سال با علائم تهوع، استفراغ، پانکراتیت، یبوست و نارسایی حاد کلیه مراجعه نموده بودند. متوسط سطح سرمی ویتامین D (۱۱۶۱-۱۷۵) ng/ml و متوسط کلسیم سرم (۱۱/۱-۱۵/۷) میلی گرم در دسی لیتر بود (۳۹،۴۸). با توجه به این که سطح سرمی توکسیک ویتامین D که با تظاهرات هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری همراه است، سطوح بالاتر از ۸۸ ng/ml می باشد (۴۱،۴۰) در ۸ بیمار مطالعه حاضر سطح ویتامین D بالاتر از ۸۸ ng/ml گزارش شد و حداکثر سطح ویتامین D افزایش یافته در بیماران مطالعه حاضر ۱۳۷ ng/ml بود اما هیپرکلسمی در هیچ موردی مشاهده نشد. در مطالعه گذشته نگر ده ساله که Dudenkov و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر ۲۰۳۰۸ بیمار با سطح ویتامین D بالاتر از ۵۰ ng/ml انجام دادند بیشترین میزان مبتلایان سن بالاتر از ۶۵ سال ($p < 0/001$) و خانم ها ($p < 0/001$) بودند (۴۲) در حالی که در مطالعه حاضر متوسط سن ۸ بیمار با سطح ویتامین D بالاتر از ۸۸ ng/ml ۴۴/۵ سال بود. در هر دو مطالعه افزایش سطح ویتامین D ارتباطی با سطح سرمی کلسیم نداشت ($p = 0/2$). در این مطالعه کاهش آلکالین فسفاتاز پس از درمان در هر دو گروه قابل ملاحظه بود ولی این کاهش در گروه تزریق بیش تر از گروه خوراکی مشاهده شد ($p = 0/05$). کاهش آلکالین فسفاتاز نشانه ای از کنترل هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در زمینه ویتامین D ناکافی است. اگرچه این مارکر ابزار مناسبی جهت تشخیص کمبود ویتامین D نیست (۴۳) ولی با سطح سرمی 25(OH)D ارتباط معکوس دارد (۴۴). در مطالعه Sakalli و همکاران، تفاوتی بین فرم خوراکی و تزریقی از نظر پارامترهای بیوشیمی وجود نداشت ولی کیفیت زندگی در فرم تزریقی بهبود

کارآزمایی بالینی و در آزمایشگاه واحد و با استفاده از ترکیب دارویی یکسان تغییرات سطح ویتامین D بعد از درمان خوراکی یا تزریقی بررسی گردد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تفاوتی از نظر تاثیر و عوارض جانبی بین دو روش خوراکی و تزریقی وجود ندارد. مصرف ویتامین D با هر دو روش تزریقی و خوراکی منجر به افزایش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به میزان کافی و برابر می‌شود و با توجه به شرایط و خواست بیمار میتوان از هر دو فرم خوراکی یا تزریقی جهت درمان یا پیش‌گیری استفاده کرد.

با توجه به این که مصرف ۶۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D با افزایش حدود ۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر سطح ویتامین D همراه است، پیشنهاد می‌شود به منظور جلوگیری از مصرف دوز بیش از حد دارو، در افراد با ویتامین D ناکافی، با سطح ویتامین D بین ۲۰ تا ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با دوز ۳۰۰۰۰۰ واحد و در بیماران با سطح ویتامین D بین ۱۰ تا ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با دوز ۶۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D₃ درمان شوند و سطح 25(OH)D سه ماه بعد از درمان ارزیابی گردد.

بیش‌تری داشت که می‌تواند ناشی از تاثیر بیش‌تر دارونمایی فرم تزریقی باشد (۳). علت نتیجه متفاوت در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از حجم بالاتر نمونه باشد. همین‌طور مشابه با مطالعه Hema و همکاران که در ۷۶ بیمار مبتلا به ریکتر جهت مقایسه دوز ۳۰۰۰۰۰ واحدی ویتامین D با دوز استاندارد ۶۰۰۰۰۰ واحدی برای ارزیابی تغییر سطح ویتامین D و هیپرکلسمی و بهبود پاراتورمون و آلکالن فسفاتاز انجام شد، سطح ویتامین D بعد از ۱۲ هفته در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری افزایش ($p < 0/001$) و سطح آلکالن فسفاتاز و پاراتورمون به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (۲۴). اگرچه بر اساس اطلاعات موجود، تداخل دارویی بین این دو دسته دارویی و ویتامین D وجود ندارد ولی به‌نظر می‌رسد با توجه به گستردگی استفاده از این داروها، مطالعات بعدی به بررسی اثر همراهی آن‌ها بر پاسخ به درمان با ویتامین D پردازد.

محدودیت‌های این مطالعه شامل: بررسی بیماران بعد از دریافت دارو بود و نیز بیماران از ویتامین D ساخت شرکت‌های مختلف استفاده کرده بودند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی به صورت آینده‌نگر یا

References

- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(3): 362-71.
- Navarro Valverde C, Quesada Gomez JM. Vitamin d, determinant of bone and extrabone health. Importance of vitamin d supplementation in milk and dairy products. *Nutr Hosp* 2015; 2: 18-25.
- Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 2012; 32(8): 2279-2283.
- Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(6): 518-520.
- Sturmer M, Sebekova K, Fazeli G, Bahner U, Stab F, Heidland A. 25-hydroxyvitamin d and advanced glycation endproducts in healthy and hypertensive subjects: are there interactions? *J Ren Nutr* 2015; 25(2): 209-216.
- Efikova K, Chylova K, Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Intensive vitamin D supplementation in the treatment of osteoporosis. *Vnitr Lek* 2004; 50(4): 286-290.

7. Sayre RM, Dowdy JC. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. *Photochem Photobiol* 2007; 83(2): 459-463.
8. Aivo J, Hanninen A, Ilonen J, Soilu-Hanninen M. Vitamin D3 administration to MS patients leads to increased serum levels of latency activated peptide (LAP) of TGF-beta. *J Neuroimmunol* 2015; 280: 12-15.
9. Agarwal G, Vasquez K, Penagaluru N, Gelfond J, Qunibi WY. Treatment of vitamin D deficiency/insufficiency with ergocalciferol is associated with reduced vascular access dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 499-508.
10. Baeg MK, Choi MG, Ko SH, Park BG, Han KD, Park JM, et al. Vitamin D Deficiency Adds an Element of Risk to Insulin Resistance in Colorectal Neoplasms. *Dig Dis Sci* 2015; 60(8): 2488-2494.
11. Bilge U, Unalacak M, Unluoglu I, Ipek M, Celer O, Akalin A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract* 2015; 18(3): 377-380.
12. Canpolat U, Yayla C, Akboga MK, Ozcan EH, Turak O, Ozcan F, et al. Effect of Vitamin D Replacement on Atrial Electromechanical Delay in Subjects With Vitamin D Deficiency. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 14(10): 12656.
13. Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 19(5): 377-384.
14. Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, et al. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *J Biol Chem* 2014; 289(17): 11681-11694.
15. Magni P, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Ruscica M. Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin therapy. *Eur J Intern Med* 2015; 26(2): 82-88.
16. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia-a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 2015; 178: 111-116.
17. Majumdar V, Prabhakar P, Kulkarni GB, Christopher R. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective. *J Hum Hypertens* 2015; 29(11): 669-674.
18. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, et al. Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(5): 464-470.
19. Sharma R, Saigal R, Goyal L, Mital P, Yadav RN, Meena PD, et al. Estimation of vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients and its correlation with the disease activity. *J Assoc Physicians India* 2014; 62(8): 678-681.
20. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients* 2015; 7(4): 2485-2498.
21. Akha O, Bahar A, Fooldi B, Kashi Z. Effect of vitamin D deficiency correction on glycemic control in patients with type II diabetes mellitus with moderate and severe vitamin D deficiency. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 25(128): 66-76.
22. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral

- Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract* 2015; 24(3): 250-256.
23. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol* 2015; 54(4): 383-392.
 24. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014; 155(2): 261-268.
 25. Hemachandar R, Shanmugam L, Malepati B, Venugopal S. Hyper Vitaminosis D: Are we Overprescribing Vitamin D? *J Family Med Prim Care* 2014; 3(4): 464-466.
 26. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151-1154.
 27. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 18-28.
 28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911-1930.
 29. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* 2005; 183(1): 10-12.
 30. Lepoutre JL, Thevenon A, Defrance-David T, Fournier P, Racadot A, Dewailly P. comparison of the effects on phosphocalcic metabolism and bone of 3 protocols of vitamin D administration in the elderly. *Rev Med Interne* 1989; 10(5): 475-481.
 31. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Ranjbar Omrani G, et al. Vitamin D Deficiency in Iran: A Multi-center Study among Different Urban Areas. *Iranian J Publ Health* 2008; 37(sup): 72-78 (Persian).
 32. Alipour S, Saberi A, Seifollahi A, Shirzad N, Hosseini L. Risk factors and prevalence of vitamin d deficiency among Iranian women attending two university hospitals. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(10): e15461.
 33. Ebrahimi M, Khashayar P, Keshtkar A, Etemad K, Dini M, Mohammadi Z, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among Iranian adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(7-8): 595-602.
 34. Saedi nia A, Larijani B, Jalali nia S, Farzad far F, Keshtkar A, Rezaei E, et al. Evaluation of vitamin D deficiency in the population living in the Islamic Republic of Iran in the resolution of Iran in the period 1990-2010. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid disorders* 2013; 12(6): 574-586 (Persian).
 35. Kashi Z, Saeedian F, Akha O, Gorgi M, Emadi S, Zakeri H. Vitamin D deficiency prevalence in summer compared to winter in a city with high humidity and a sultry climate. *Endokrynologia Polska* 2011; 62(3): 249-251.
 36. Feldman F, Moore C, da Silva L, Gaspard G, Gustafson L, Singh S, et al. Effectiveness and safety of a high-dose weekly vitamin D (20,000 IU) protocol in older adults living in residential care. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(8): 1546-1550.
 37. Billoo AG, Murtaza G, Memon MA, Khaskheli SA, Iqbal K, Rao MH. Comparison of oral

- versus injectable vitamin-D for the treatment of nutritional vitamin-D deficiency rickets. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19(7): 428-431.
38. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, Dhanwal D, Aneja S, Singh R, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 2014; 60(3): 203-210.
 39. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clinical endocrinology* 2015; 83(3): 327-331.
 40. Gertner JM, Domenech M. 25-Hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. *J Clin Pathol* 1977; 30(2): 144-150.
 41. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 842-856.
 42. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, et al. Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population- Based Study. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(5): 577-586.
 43. Shaheen S, Noor SS, Barakzai Q. Serum alkaline phosphatase screening for vitamin D deficiency states. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012; 22(7): 424-427.
 44. Capatina C, Carsote M, Carageorgheopol A, Poiana C, Berteanu M. Vitamin d deficiency in postmenopausal women- biological correlates. *Maedica* 2014; 9(4): 316-322.