

## دوز مؤثر کلسیم و ویتامین D در پیشگیری و درمان استئوپروز

دکتر منوچهر نجوانی، دکتر فرحناز فلاحیان

### چکیده

استئوپروز یک بیماری قابل پیشگیری و درمان است و درمان آن نیز مؤثر و مطمئن می‌باشد. دریافت ناکافی کلسیم و ویتامین D می‌تواند در شیوع فراوان استئوپروز در افراد بزرگسال سهم باشد. کاهش توده استخوانی، پیش‌بینی‌کننده شکستگی استخوان است. در مورد شیوع استئوپروز، هیپوویتامینوز D و میزان دریافت کلسیم در کشورمان به مطالعات همه‌گیرشناختی بیشتری نیاز است. در این مقاله به نقش دریافت کلسیم و ویتامین D در پیشگیری و درمان استئوپروز پرداخته می‌شود.

### واژگان کلیدی: استئوپروز، هیپوویتامینوز D، درمان با کلسیم / ویتامین D

### مقدمه

ناتوانی ناشی از شکستگی لگن، ستون فقرات و مچ دست در اثر استئوپروز و مرگ و میر ناشی از شکستگی‌های لگن ایجاد می‌کند تا راهکارهایی جهت پیشگیری از آن بوجود آید.<sup>۱</sup> جهت پیشگیری و درمان استئوپروز درمان‌های مختلفی ارائه شده است، مانند استفاده کافی از نور خورشید، تغذیه مناسب و ورزش و تحرک کافی، استفاده از هورمون‌های جنسی جایگزین در زمان یائسگی و هیپوگنادیسم، استفاده از تعدیل‌کننده‌های انتخابی رسپتور استروژن مانند رالوکسیفن،<sup>۲</sup> کلسی‌تونین، فلوئوراید، استرونیسیم،<sup>۳</sup> پاراتومون، دیفوسفونات‌ها مانند آلدرونات،<sup>۴</sup> کلسیم و ویتامین D.<sup>۵</sup> همچنین رساندن توده استخوانی در جوانی به حداکثر،<sup>۶</sup> عدم دریافت کلسیم اضافی در کودکی با توجه به اینکه این افزایش مصرف، منجر به بروز استئوپروز و شکستگی در بزرگسالی خواهد شد،<sup>۷</sup> جلوگیری از استئوپنی و اختلال رشد در کودکانی که کورتن مصرف می‌کنند به وسیله مصرف هورمون رشد ساخته شده انسانی (rhGH)،<sup>۸</sup>

استئوپروز کاهش توده استخوانی در واحد حجم می‌باشد. در افراد بزرگسال در هر دو جنس استئوپروز با اختلال در به هم پیوستگی استخوان و عدم تعادل بین تشکیل و بازجذب استخوان<sup>۱</sup> همراه است<sup>۱</sup> و طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت در سنجش چگالی معدنی استخوان با بیش از ۲/۵ انحراف معیار کمتر از متوسط زنان جوان تعریف می‌شود.<sup>۲</sup> از علل وجود آورنده آن کاهش هورمون‌های جنسی، کمبود فاکتور رشد مشابه انسولین IGF-1، کمبود ویتامین D، کاهش ساخت کلیستریول<sup>۳</sup> در کلیه و استخوان، فقدان سیتوکین، افزایش فعالیت استئوکلاست (کاهش مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده استئوکلاست) ناشی از کاهش میزان استروژن، اختلال فعالیت ویتامین D و سوءجذب کلسیم می‌باشد.<sup>۴</sup> تخمین زده شده است در حدود ۴۰٪ از زنانی که به سن ۵۰ سالگی می‌رسند، در بقیه زندگی خود از استئوپروز رنج می‌برند.

i- Decoupled bone remodeling

ii- Calcitriol

iv- Strontium

iii- Raloxifene

v- Alendronate

بیمارستان ولیعصر (عج)، بیمارستان امام خمینی (ره)  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

علایم بافتی راشیتیسیم و استئومالاسی همراه است. در مطالعه دیگری میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم  $40-25 \text{ nmol/L}$  کمبود خفیف<sup>iii</sup> ویتامین D محسوب و این مقدار با افزایش مختصر پاراتورمون و کاهش میزان  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  سرم همراه بوده است.<sup>۱۵</sup>

کاهش میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D یا هیپوویتامینوز D یک اختلال بیوشیمی نیست، بلکه با تظاهرات فیزیولوژیک، پاتولوژیک و بالینی کمبود ویتامین D، با افزایش ترشح پاراتورمون، افزایش turnover استخوان، استئوپروز و استئومالاسی خفیف و افزایش خطر شکستگی لگن و سایر استخوانها<sup>۱۶</sup> همراه است. گذشته از آن برخی از افراد با سرم دارای ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در حد طبیعی نیز دچار بسیاری از این اختلالات شده‌اند.<sup>۱۷</sup> کاهش ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم در افراد سالخورده بسیار شایع است. در یک مطالعه شیوع آن در ۱۴٪ زنان و ۶٪ مردان سالخورده ذکر شده و این میزان با افزایش سن بیشتر شده است.<sup>۱۸</sup>

درمان پروفیلاکسی با دوز واحد ویتامین D،<sup>۱۹</sup> استفاده از آلفاکلسیدیول<sup>i</sup> در بیماران دریافت کننده کورتن،<sup>۱</sup> توجه به اثر سینرژستیک ویتامین D، K،<sup>v</sup> آنالوگ جدید ویتامین (19nor- D<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (OH)<sub>2</sub> با توجه به اثر مهارى این آنالوگ بر میزان پاراتورمون و بر رشد غده پاراتیروئید بدون اینکه بر میزان رسپتورهای ویتامین D در روده اثر داشته باشد،<sup>۸</sup> استفاده از آلفا کلسیدیول با توجه به اینکه این دارو از طریق حذف سوءجذب کلسیم و مهار سیتوکین‌ها از بازجذب استخوان جلوگیری می‌کند،<sup>۱</sup> درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه با پاریکلسیتول<sup>ii</sup>،<sup>۹</sup> درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه با ترکیباتی که باعث تحریک آزادى اینترلوکین ۶ می‌شود،<sup>۱۰</sup> و نیز به پیش داروی  $1, \alpha-24 (\text{OH})_2\text{D}_2$  جهت درمان هیپرپاراتیروئیدی ثانویه،<sup>۱۱</sup> درمان اسیدوز متابولیک در بیماران دچار نارسایی کلیه،<sup>۱۲</sup> توجه به داروهای افزایش دهنده متابولیسم ویتامین D<sup>۱۳</sup> و نیز احتراز از عوامل خطر ساز و سقوط.<sup>۲</sup> در جدول (۱) انواع آنالوگ‌های ویتامین D آورده شده است.

#### هیپوویتامینوز D

میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D کمتر از  $\text{nmol/L}$  ۲۵-۲۰ حکایت از کمبود شدید ویتامین D دارد<sup>۱۵،۱۶</sup> که با

جدول ۱- انواع آنالوگ‌های ویتامین D برای تجویز خوراکی<sup>۱۴</sup>

نسبت دوز ( $\frac{\text{کمبود}}{\text{مقاومت}}$ )	دوز روزانه بزرگسالان		نیمه عمر بیولوژیک (روز)	آنالوگ ویتامین D
	مقاومت به ویتامین D ( $\mu\text{g}$ )	کمبود ویتامین D تغذیه‌ای ( $\mu\text{g}$ )		
۰/۰۰۳	۱۵۰۰	۵	۳۰	Vitamin D2 (Generic)
۰/۰۰۳	۱۵۰۰	۵	۳۰	Vitamin D2
۰/۰۰۳	۱۵۰۰	۵	۳۰	Vitamin D3
۰/۰۰۵	۱۰۰	۵	۱۵	25 OH D3
۱	۱/۵	۱/۵	۲	1 $\alpha$ OH D3
۱	۶۰۰	۶۰۰	۷	Dihydrotachysterol
۱	۰/۹	۰/۹	۱/۵	1 $\alpha$ 25-(OH)2 D3

i- Alfacalcidol

ii- Paricalcitol

iii- Marginal

در مطالعه‌ای<sup>۱۵</sup> نشان داده شده که ۶۶٪ افرادی که ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم آنها پایین بوده است، ویتامین D کمتری با توجه به سنشان دریافت کرده بودند و نیز ۴۶٪ از افرادی که هیپوویتامینوز D در آنها مشخص شده و روزانه مولتی ویتامین دارای ۴۰ IU ویتامین D مصرف کرده بودند، میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم آنها ناکافی بوده است و این نشان می‌دهد که بسیاری از افراد دوز دریافتی را مصرف نمی‌کنند یا این دوز برای آنها کافی نیست.<sup>۱۴</sup> کمبود ویتامین D عامل خطر ساز (ریسک فاکتور) از دست دادن استخوان و شکستگی به شمار می‌آید.<sup>۱۵</sup> در یک مطالعه از ۲۹۰ بیمار بخش طبی یک بیمارستان، کمبود ویتامین D ( $25\text{OH.D} \leq 15 \text{ ng/mL}$  سرم) در ۵۷٪ آنها مشخص شد و ۳۷٪ از کسانی که روزانه بیش از مقدار توصیه شده ویتامین D مصرف کرده بودند، سطح سرمی ویتامین D پایینی داشتند. میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم این افراد به طور معکوس با میزان پاراتورمون رابطه داشت و دریافت کم ویتامین D، استفاده کمتر از نور خورشید، سندرم نفروتیک، پرفشاری خون، دیابت، فصل زمستان، آلکال فسفاتاز بالا، کلسیم یونیزه و آلبومین پایین سرم، دیالیز و مصرف داروهای ضد تشنج، همگی از عوامل پیش‌بینی کننده هیپوویتامینوز D بودند.<sup>۱۵</sup> شیوع هیپوویتامینوز D در افراد در خطر این کمبود مانند کسانی که در خانه‌های سالمندان زندگی می‌کنند و یا افراد بالای ۶۵ سال در چندین مطالعه بین ۵۴-۲۵٪ گزارش شده است و شرایطی که این بیماری در آنها شایعتر است، شامل دریافت ناکافی ویتامین D، عدم دریافت کافی نور خورشید، بیماری مزمن کبدی و کلیوی، مصرف داروهای که فعالیت یا کلیرانس دارو را تشدید می‌کنند (مانند ریفامپین)، کاربامازپین، فنی‌توئین، مصرف کورتن، جراحی روده یا معده، بیماری التهابی روده و سوءجذب می‌باشد.<sup>۱۵</sup> در مطالعه دیگر در زنان با عارضه شکستگی لگن که در سنین پس از یائسگی قرار داشتند، کمبود ویتامین D مخفی در آنها مشخص شده و توصیه شده است که با تجویز ویتامین D و مهار PTH، خطر بروز شکستگی‌های بعدی کاهش می‌یابد.<sup>۱۹</sup> در حداقل چهار مطالعه نشان داده شده است که قرار گرفتن کامل سطح بدن در برابر نور آفتاب معادل دریافت ۲۵۰  $\mu\text{g}$  (۱۰,۰۰۰ IU) ویتامین D خوراکی خواهد بود. در بررسی دیگر میزان ویتامین D خون در کسانی که از نور خورشید استفاده کرده بودند، معادل دریافت IU

۲۵,۰۰۰ - ۱۰,۰۰۰ ( $\mu\text{g}$  ۶۲۵-۲۵۰) ویتامین D خوراکی ذکر شده است. دریافت ویتامین D بیشتر از مقداری که باعث اریتم پوست گردد، در تولید ویتامین D اثری ندارد و در افراد سفیدپوست میزان پره ویتامین D پس از ۲۰ دقیقه آفتاب گرفتن به وضعیت ثابتی می‌رسد، ولی در افراد با پوست تیره این زمان به ۶-۳ برابر می‌رسد. با افزایش سن میزان ۷- دهیدروکلسترول پوست و قدرت تولید ویتامین D کاهش می‌یابد.<sup>۱۶</sup> طبق نظریه‌ای دیگر در صورتی که دست‌ها و صورت گهگاه در معرض نور خورشید قرار گیرند، از نظر تأمین ویتامین D کافی است و این زمان می‌تواند در فصولی که آفتاب به اندازه کافی وجود دارد، ۱۰-۵ ( $\mu\text{g}$  ۴۰۰-۲۰۰) ویتامین D فراهم آورد. از طرف دیگر در صورتی که فقط ۵٪ پوست در معرض نور خورشید باشد، در حقیقت متوسط میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم حدود ۲۵ nmol/L خواهد بود و تعداد زیادی از افراد دچار کمبود ویتامین D خواهند شد.<sup>۱۶</sup> در مطالعه دیگر از افراد سالمند ساکن در خانه، متوسط میزان ویتامین D دریافتی روزانه آنها ۱۲/۹  $\mu\text{g}$  (۱۷۱ IU) و متوسط ۲۵- هیدروکسی ویتامین D آنها ۴۰ nmol/L بوده است. در افرادی که میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم آنها کمتر از ۲۵ nmol/L بود، متوسط میزان ویتامین D دریافتی ۱۱/۷  $\mu\text{g}$  (۴۶۷ IU) روزانه برآورد شد و این نشان می‌دهد که در برخی از افراد برای حفظ سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در حد مطلوب نیاز به دریافت ویتامین D بیشتری وجود دارد. در مطالعات دیگر، ارتباط بین دریافت ویتامین D از راه تغذیه و میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم بسیار ضعیف بوده و نتایج نشان دادند که با دریافت مقدار ویتامین D توصیه شده معمول، سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در حد نزدیک به کمبود<sup>۱</sup> ۲۸ nmol/L حفظ شده است. قرار گرفتن در معرض نور خورشید و مدتی که فرد در خارج از خانه می‌گذراند، بیش از مقدار ویتامین D دریافتی از طریق رژیم در پیش‌بینی و تخمین مقدار ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم تعیین‌کننده است.<sup>۱۶</sup> رابطه بین متوسط سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و دریافت مکمل ویتامین D و قرار گرفتن در معرض نور خورشید در ۲۹۰ بیمار در شکل (۱) آورده شده است.<sup>۱۵</sup> جهت اندازه‌گیری ۲۵- هیدروکسی ویتامین D:  $1 \text{ nmol} = 1 \text{ ng/mL} \times 2/5$  و برای میزان ویتامین

### استفاده از نور خورشید

فتوسنتز ویتامین D بستگی به عمل نور فرابنفش بر پوست دارد که خود توسط عامل‌هایی مانند ساعاتی که فرد در معرض نور خورشید بوده است، میزان پوشش، زاویه نور با پوست، رنگ پوست، رطوبت، درجه حرارت، سرعت باد، استفاده از ترکیبات ضد آفتاب، عرق، ارتفاع منطقه جغرافیایی و میزان ازن بستگی دارد. برای مثال در مناطقی مانند استرالیا، نور خورشید مهمترین عامل تعیین کننده ذخیره ویتامین D می‌باشد و حضور ۳-۴ ساعت از روزهای پایان هفته در فصل زمستان، برای کودکان دبستانی کافی شناخته شده است.<sup>۲۱</sup> اما در فنلاند و دیگر کشورهای اسکاندیناوی، ویتامین D موجود در غذا در ۴-۶ ماه فصل سرما، منبع مهم این ویتامین می‌باشد.<sup>۲۲</sup>

D بر حسب میکروگرم ویتامین D<sub>3</sub> ۲/۶nmol یا ۴۰ IU = 1µg و برای تبدیل عدد محاسبه شده مقدار ویتامین D دریافتی به IU واحد بین‌المللی باید در عدد ۴۰ ضرب شود.

### استفاده از ویتامین D

عدم دریافت کلسیم و ویتامین D کافی در افراد بزرگسال در ایجاد استئوپروز سهیم است. در یک مطالعه سه ساله از ۲۱۳ زن و ۱۷۶ مرد ساکن در خانه، پس از تجویز روزانه ۵۰۰mg کلسیم و ۷۰۰ IU ویتامین D به یک گروه از آنها، میزان دانسیته معدنی استخوان در تمام مراکز استخوانی به طور واضح بیشتر از گروهی بود که شبه دارو (پلاسیبو) دریافت کرده بودند و همچنین شکستگی‌های غیرمهره‌ای نیز در آنها نسبت به گروه کنترل کمتر بود.<sup>۲۳</sup> مکمل کلسیم و ویتامین D در زنان سالخورده باعث کاهش میزان شکستگی غیرمهره‌ای می‌شود.<sup>۲۴</sup> همچنین مکمل کلسیم و ویتامین D در زنان میان سال و یائسه با سابقه شکستگی مهره‌ها، باعث کاهش میزان شکستگی مهره‌ها می‌گردد.<sup>۲۵</sup> تجویز ویتامین D به افراد سالخورده باعث آهسته شدن روند Turnover استخوان و افزایش دانسیته استخوان می‌شود، همچنین تجویز مکمل ویتامین D و کلسیم به افراد سالخورده باعث کاهش بروز شکستگی لگن و سایر شکستگی‌ها می‌شود.<sup>۱۷</sup> در گزارشی از افرادی که روزانه ۷۰۰-۸۰۰IU ویتامین D دریافت کرده بودند، میزان شکستگی نسبت به گروه کنترل که شبه دارو دریافت کرده بودند، کمتر بود. این مقاله دوز دریافتی ویتامین D را در افراد بیمار و در افراد سالخورده روزانه ۱۰۰-۸۰۰ IU یا ۵۰۰۰ IU هفتگی یا ۱۰/۰۰۰ هر ۴-۶ ماه - یعنی بیشتر از مقداری که در حال حاضر بعضی مراجع توصیه می‌نمایند - ضروری دانسته است.<sup>۱۷</sup>

در یک مطالعه بررسی تغییرات فصلی سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در برخی از ساکنان تهران، حداقل سطح سرمی ویتامین D در هر دو جنس در ماه‌های آذر و بهمن و حداکثر آن در ماه آبان ملاحظه شده است. کمتر بودن شدت تغییرات فصلی در زنان و پایین بودن بسیار بارز سطح ویتامین D در آنان به الگوی زندگی و نوع پوشش آنها نسبت داده شده است.<sup>۲۰</sup>

شکل ۱- رابطه بین دریافت روزانه ویتامین D (پانل A) و قرار گرفتن در معرض نور خورشید (پانل B) با متوسط ± انحراف معیار سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در بیماران

در اثر افزایش میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم، ناشی از دریافت نور خورشید، مسمومیت ناشی از ویتامین D بوجود نمی‌آید. آکادمی علوم آمریکا دوز توکسیک ویتامین D را ۵ برابر مقدار مجاز توصیه شده معرفی کرده است. اکثر موارد مسمومیت با ویتامین D و بروز هیپرکلسمی با دریافت ویتامین D روزانه بیش از  $1000 \mu\text{g}$  ( $40,000 \text{ IU}$ ) و سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D بیش از  $40 \text{ nmol/L}$  همراه بوده است. دریافت ویتامین D از منبع آن یعنی خورشید برای همه افراد ضروری است و دوز معمول توصیه شده یعنی  $5 \mu\text{g}$  ( $200 \text{ IU}$ ) روزانه از نظر نویسنده مقاله<sup>۱۶</sup> ناکافی است. هیپرکلسمی ناشی از مسمومیت با ویتامین D معمولاً با میزان سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D بیش از  $220 \text{ nmol/L}$  بروز می‌کند و از آنجا که نیمه عمر ویتامین D خوراکی یا تزریقی بیش از یک تا دو ماه در نظر گرفته می‌شود، عده‌ای<sup>۱۶</sup> دوز واحد و سرشار ویتامین D خوراکی یا تزریقی را توصیه می‌کنند،<sup>ii</sup> و در مطالعه‌ای تجویز دوز واحد  $3750-7500 \mu\text{g}$  ( $30,000-150,000 \text{ IU}$ ) ویتامین D2 تزریقی سالانه در فصل پاییز باعث ۲۵٪ کاهش در میزان شکستگی ناشی از استئوپروز گردیده است.<sup>۱۸</sup> نویسنده‌ای برای افراد با کمبود شدید ویتامین D ( $25\text{OH.D} < 10 \text{ ng/mL}$ ) دوز اولیه  $300,000 \text{ IU}$  ویتامین D و سپس تجویز مکمل روزانه  $800-4000 \text{ IU}$  یا  $50/000 \text{ IU}$  ماهانه را توصیه نموده و برای به حد طبیعی رساندن ویتامین D در افراد سالمند ساکن مناطق گرمسیر، قرار گرفتن روزانه ۳۰-۱۵ دقیقه در خارج از خانه و بودن در برابر نور آفتاب را کافی دانسته است.<sup>۱۶</sup> در صورتی که هدف از دریافت ویتامین D فقط جلوگیری از استئومالاسی شدید باشد، دریافت  $2/5 \mu\text{g}$  ( $100 \text{ IU}$ ) ویتامین D، روزانه در بعضی افراد کافی است. دریافت روزانه  $10 \mu\text{g}$  ( $400 \text{ IU}$ ) ویتامین D، سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D را به حدود  $45 \text{ nmol/L}$  می‌رساند.<sup>۱۶</sup> هیپرکلسمی و هیپرکلسمیوری معمولاً هنگامی که دوز روزانه از  $2400 \text{ IU}$  تجاوز کند، بوجود می‌آید. بنابراین باید مسئولان تغذیه و رژیم غذایی بیمارستان‌ها و محل‌های نگهداری سالمندان توجه بیشتری به نیاز به ویتامین D داشته باشند. گرچه کمبود ویتامین D در مردان سالخورده باید مشخص و درمان شود، اما استفاده از متابولیت‌های ویتامین D در آنها بجز در مواردی که اختلال جذب روده‌ای کلسیم

به طور عادی دریافت ویتامین D از طریق نور خورشید و غذاها تأمین می‌شود.<sup>۱۷</sup> غذاهایی مانند لبنیات، تخم‌مرغ و ماهی مقدار کمی ویتامین D دارند، اما غذاهایی که ویتامین D به آنها اضافه شده باشد (مانند شیر، شیرخشک و حبوبات در بعضی کشورها)، ویتامین D بیشتری دارند.<sup>۱۷</sup> در صورتی که هدف ما سلامتی مطلوب<sup>i</sup> باشد، دریافت ویتامین D بیشتر از  $20 \mu\text{g}$  ( $800 \text{ IU}$ ) روزانه لازم است.<sup>۱۸</sup>

در مطالعاتی که جهت پیشگیری مؤثر از شکستگی ناشی از استئوپروز با دریافت کلسیم و ویتامین D انجام شده است، متوسط ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم در آنها از  $10 \text{ nmol/L}$  بیشتر بوده است. در صورتی که ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم به بیش از  $10 \text{ nmol/L}$  رسانده شود، PTH به حداقل می‌رسد. زیرا کاهش ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در افراد بیش از کاهش عملکرد کلیه برای ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه مؤثر است.<sup>۱۸</sup> در مورد اکثر داروها و هورمون‌ها تعیین سطح نسبی سرمی آنها بیشتر از مقدار دریافتی دارو برای میزان اثر داروها بکار می‌رود و برای افراد بالای ۵۰ سال جهت جلوگیری از شکستگی، سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D بیش از  $10 \text{ nmol/L}$  توصیه شده است.<sup>۱۸</sup> سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D در بزرگسالان - که پایین‌تر از آن اختلال هوموستاز استخوان و هیپوویتامینوز D بوجود می‌آید -  $50-110 \text{ nmol/L}$  تعیین شده است و برای تکامل مطلوب استخوان‌ها در زمان قبل از بلوغ، حداقل آن  $50 \text{ nmol/L}$  ذکر شده است.<sup>۲۳</sup>

کلسیم به تنهایی بر میزان ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم افراد سالخورده اثری ندارد. برای رساندن سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم به بیش از  $10 \text{ nmol/L}$  لازم است کل ویتامین D دریافتی از طریق منابع غذایی و محیطی روزانه حدود  $100 \mu\text{g}$  ( $4000 \text{ IU}$ ) روزانه باشد. مکمل ویتامین D برای جبران کم استفاده کردن از نور خورشید ضروری است. همچنین برای مهار PTH از نظر بیوشیمی نیز لازم است ۲۵- هیدروکسی ویتامین D افراد سالخورده به بیش از  $100 \text{ nmol/L}$  رسانده شود.<sup>۱۸</sup> میزان ویتامین D سرم در محدوده باریکی حفظ شده است یعنی حدود  $75-200 \text{ nmol/L}$  که از طریق دریافت  $20 \mu\text{g}$  ( $800 \text{ IU}$ ) تا  $500-250 \mu\text{g}$  ( $20,000-100,000 \text{ IU}$ ) ویتامین D حاصل می‌شود.<sup>۱۸</sup>

در نظر گرفته شده است و در سال‌های اخیر اثر آن بر روی توده استخوانی مشخصتر شده است. اثر دریافت مکمل کلسیم بر کاهش از دست دادن استخوان‌های تراپکولار مثل مهره در دوره پس از یائسگی مشخص نیست. زیست فراهمی<sup>۱</sup> کوتاه اثر ترکیبات کلسیم با یکدیگر متفاوت است. ترکیبات محلولتر بهتر جذب می‌شوند. بنابراین ملح سیترات و ملات کلسیم مؤثرتر از ملح کربنات آن می‌باشند.

مقدار دوزهای رایج کلسیم باعث اشباع میزان جذب آن از طریق انتقال فعال در روده کوچک می‌گردد، بنابراین با استفاده از دوزهای منقسم، جذب آن بیشتر می‌شود. مصرف کلسیم همراه با غذا باعث آهسته شدن زمان ترانزیت آن از قسمت فوقانی روده کوچک که جذب بیشتری دارد، می‌شود. برخی منابع نیز از افزایش بازجذب استخوان در طول شب یاد می‌کنند و توصیه می‌نمایند که دریافت مکمل کلسیم در زمان خواب صورت گیرد. بنابراین زمان مناسب دریافت کلسیم عبارت است از دریافت دوزهای کوچک کلسیم همراه هر وعده غذا و هنگام خواب و می‌توان ۵۰۰ میلی‌گرم کربنات کلسیم پس از صبحانه و شام یا یک گرم کلسیم بصورت لاکتات یا گلوکونات در هنگام خواب تجویز کرد.<sup>۲۷</sup>

در یک مطالعه در زنان مسن و سالم در طول زمستان، به یک گروه مکمل کربنات کلسیم روزانه ۱۰۰۰ mg در دو دوز منقسم داده شد و کل کلسیم دریافتی آنها از طریق مواد غذایی و مکمل معادل ۱۶۳۳ میلی‌گرم کلسیم روزانه بود. گروه دوم فقط روزانه ۴ فنجان شیر دریافت می‌کردند (دریافت معادل ۱۰۲۸ میلی‌گرم کلسیم روزانه) و گروه سوم فقط شبه دارو مصرف می‌کردند (دریافت معادل ۶۸۳ میلی‌گرم کلسیم روزانه). در آزمایش سنجش دانسیته معدنی تروکانتر بزرگ فمور، پس از دو سال فقط در گروه اول کاهش دانسیته مشخص نشد و این آزمون حتی برای استخوان‌های گردن و مهره‌ها افزایش داشت. در این مطالعه دریافت مکمل غذایی حداقل به میزان روزانه ۱۰۰۰mg کلسیم جهت پیشگیری از کاهش تراکم استخوان فمور توصیه شده و بررسی بیشتر جهت تعیین دوز کلسیم مورد نیاز ضروری دانسته شده است.<sup>۲۸</sup>

در مقاله‌ای<sup>۲۹</sup> استفاده از مکمل غذایی ۱۰۰۰mg کلسیم روزانه در زنان پس از یائسگی توصیه شده و بیان نموده است که این میزان باعث کاهش از دست دادن استخوان

عامل بوجود آورنده استئوپروز باشد، توصیه نمی‌شود.<sup>۲۷</sup> برای افزایش دریافت می‌توان ویتامین D را به شیر و سایر غذاها افزود. میزان ویتامین D موجود در مولتی ویتامین‌ها و کلسیم باید اضافه شود. دریافت بیشتر ویتامین D بیش از هر چیز بر روی استئوپروز و شکستگی مؤثر است.<sup>۳۰</sup>

### موارد دیگر استفاده از ویتامین D

ویتامین D جدا از اثرش بر روی متابولیسم مینرال برای حفظ سلامتی انسان اثرات گسترده‌تری دارد.<sup>۳۱</sup> اثر ضد تکثیری  $1,25(OH)_2D_3$  در سلول‌هایی که دارای رسپتور آن هستند، اثر ضد تکثیری این هورمون بر روی فیبروبلاست و درمان پسروریازیس و فعالیت بیولوژیک آن روی سنتر ملانین و نمو مو از دیگر فعالیت‌های این هورمون می‌باشد.<sup>۳۲</sup> در مطالعات همه‌گیرشناختی نشان داده شده است که غلظت‌های سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D بالاتر یا دریافت نور فرابنفش بیشتر در محیط با میزان کمتری از بروز کانسره‌های پستان، تخمدان، پروستات و کولورکتال همراه است. بیماری مولتیپل اسکروزیز در کسانی که سطح سرمی ویتامین D آنها پایین‌تر است و نور خورشید کمتری دریافت می‌کنند، شایعتر است و در صورتی که ویتامین D دریافتی این افراد به حدود  $95-32/5 \mu g$  (۳۸۰۰-۱۳۰۰ IU) روزانه برسد، از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌شود، همچنین بیماری استئوآرتریت نیز با کاهش میزان ویتامین D شدت می‌یابد. در مطالعه‌ای برای افراد مبتلا به استئوآرتریت زانو سطح سرمی بیش از  $75 \text{ nmol/L}$  توصیه شده است. از طریق دریافت ویتامین D از نور خورشید، از شدت پرفشاری خون کاسته می‌شود. کمبود ویتامین D باعث اختلال عملکرد ایمنی در حیوانات می‌شود و در اطفال رابطه مهمی بین بروز پنومونی و راشیتیس تغذیه‌ای وجود دارد.<sup>۳۳</sup>

### استفاده از کلسیم

دریافت کافی کلسیم در زمان تشکیل استخوان، در زمان بلوغ و بزرگسالی از باز جذب استخوان و استئوپروز پیشگیری می‌کند.<sup>۳۴</sup> باید به زنان توصیه نمود که در تمام طول زندگی کلسیم کافی دریافت دارند تا چگالی معدنی استخوان هنگامی که به سن یائسگی می‌رسند، مناسب باشد. اما دریافت کلسیم به تنهایی نمی‌تواند در اکثر زنان مانع بروز استئوپروز شود.<sup>۳۵</sup> مکمل کلسیم از مدت‌ها قبل به عنوان یک جزء مهم جهت پیشگیری و درمان استئوپروز پس از یائسگی

می‌داند و دریافت روزانه ۱۵۰۰ mg کلسیم چه بصورت مواد غذایی حاوی کلسیم یا مکمل غذایی در زنان با استئوپروز را لازم دانسته و بیان نموده است که املاح محلول کلسیم مانند سیترات بهتر از املاح غیر محلول مانند کربنات کلسیم که باید همراه غذا مصرف شوند، جذب می‌شوند.<sup>۲۶</sup> دریافت بیش از حد کلسیم می‌تواند باعث هیپرکلسیوری، سنگ کلیه و نیز عدم تعادل بین نسبت کلسیم و منیزیم گردد.<sup>۲۹</sup>

## بحث

برای کنترل استئوپروز باید افراد مستعد این بیماری قبل از وقوع شکستگی استخوان شناخته شوند و آزمایش سنجش دانسیته معدنی استخوان بصورت انتخابی در آنها انجام شود.<sup>۲۷</sup> ریسک فاکتورهای مهم استئوپروز شامل جنس زن، افزایش سن، نژاد اروپایی، وزن کم، کمبود هورمون‌های جنسی، سیگار، مصرف زیاد الکل و سابقه قبلی شکستگی می‌باشد. در افراد با سابقه شکستگی مهره یا غیر مهره، شانس شکستگی مجدد ۲ تا ۵ برابر است. در هر فردی که با ضربه کوچک دچار شکستگی شده است و آزمون سنجش دانسیته معدنی استخوان او نسبت به سن و جنس طبیعی یا کمتر باشد، علت زمینه‌ای بروز استئوپروز در او باید مشخص شود.<sup>۲۷</sup>

سایر عوامل خطر ساز برای استئوپروز عدم فعالیت فیزیکی، دریافت ناکافی کلسیم و هیپرپاراتیروئیدی اولیه می‌باشد و داشتن افراد فامیل درجه اول با سابقه شکستگی ناشی از ضربه اندک یا سابقه شکستگی ناشی از ضربه کوچک از عوامل مستعد بروز شکستگی ذکر گردیده است.<sup>۲۶</sup> برای پیشگیری از شکستگی، تصحیح برخی عادات مثل ترک سیگار و الکل، انجام ورزش و دریافت کافی کلسیم روزانه توصیه می‌شود.<sup>۲۷</sup> درمان دارویی جهت پیشگیری از استئوپروز بر اساس عامل بوجود آورنده آن و بر حسب وضعیت هر فرد انجام می‌شود.<sup>۲۷</sup>

به نظر می‌رسد که باید توجه بیشتری به افزایش بیشتر مصرف ویتامین D داشت. میزان ویتامین D دریافتی طبیعی و مطلوب در انسان هنوز دقیقاً مشخص نشده است و غلظت‌های قراردادی بر اساس رسوم فرهنگی (میزان لباس، احتراز از نور خورشید، غذاهای مورد علاقه و قوانین دیگر) محدود گردیده است.<sup>۱۶</sup>

بخصوص در نواحی استخوان‌های کورتیکال می‌شود. در این مقاله احتراز از مصرف بیش از حد نمک و پروتئین ضروری شمرده شده است، زیرا این مواد باعث افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شوند، ولی استفاده از فیتواستروژن‌ها مثل سویا<sup>۱</sup> که با فعالیت شبیه به استروژن خود باعث کاهش از دست دادن استخوان می‌شوند، توصیه شده است.<sup>۳۲</sup> در صورتی که دریافت ناکافی کلسیم عامل اصلی از دست دادن استخوان نباشد، غیرمحمتم است که تجویز کلسیم بتواند توده استخوانی را افزایش دهد.<sup>۲۶</sup> در مقاله‌ای،<sup>۳۳</sup> مکمل ۵۰۰ mg کلسیم جهت بزرگسالان و ۸۰۰ mg جهت زنان پس از یائسگی روزانه توصیه شده است و پیشنهاد شده که این مقدار باعث پیشگیری از کاهش تراکم استخوان و شکستگی لگن و مهره‌ها می‌گردد. بیشترین اثر کلسیم در سال اول درمان خود را نشان می‌دهد و پس از آن استفاده از روش‌های همراه دیگر مانند استفاده از ویتامین D در افرادی که دچار کمبود این ویتامین هستند توصیه شده است.<sup>۳۳</sup> در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مصرف طولانی مدت مکمل کلسیم در زنان سالخورده باعث کاهش پاراتورمون و کاهش بازجذب استخوان می‌گردد.<sup>۳۴</sup> در زنان یائسه تا سن ۶۵ سالگی که از هورمون‌های جنسی جایگزین استفاده می‌کنند، مصرف روزانه ۱۰۰۰ mg کلسیم و در زنان یائسه که از استروژن جایگزین استفاده نمی‌کنند و یا بیش از ۶۵ سال سن دارند، مصرف روزانه ۱۵۰۰ mg کلسیم مجاز دانسته شده است.<sup>۲۵</sup>

اثر کلسیم مکمل جهت پیشگیری از کاهش تراکم استخوان در مقایسه با استروژن، بی‌فوسفات‌ها و کلسیتونین کمتر می‌باشد و بیان شده است که کلسیم به تنهایی جهت درمان استئوپروز در زنانی که سنجش دانسیته معدنی استخوان در حد طبیعی دارند، توصیه می‌گردد.<sup>۳۴</sup> استفاده از کلسیم و استروژن<sup>۳۶</sup> و استفاده از کلسیم و آلدرونا<sup>۳۵</sup> نیز جهت درمان کاهش توده استخوانی زنان یائسه ذکر شده است. در مطالعه «ایستل» در زنان بالای ۶۰ سال که قبلاً روزانه کمتر از ۱۰۰۰ mg کلسیم دریافت کرده بودند، تجویز مکمل روزانه ۱۲۰۰ mg کلسیم طی ۴ سال، باعث جلوگیری از کاهش تراکم استخوان ساعد شده و از شکستگی‌های مهره‌ای نیز ۵۹٪ کاسته است. این مقاله، استفاده از کلسیم را به تنهایی جهت پیشگیری از کاهش تراکم استخوان بصورت جزیی، مؤثر

## References

- Schacht E. Rationale for treatment of involuntional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:317-27.
- Saadi H, Litaker D, Mills W, Kippes C, Richmond B, Licata A. Practice variation in the diagnosis and treatment of osteoporosis: a case for more effective physician education in primary care. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8:767-71.
- Rozenberg S, Vandromme J, Ayata NB, Filippidis M, Kroll M. Osteoporosis management. *Int J Fertil Womens Med.* 1999; 44:241-9. Stallings VA. Calcium and bone health in children: a review. *Am J Ther* 1997; 4:259-73.
- Sanchez CP, Goodman WG, Brandli D, Goldenhersh M, Murray C, Carlton E, Hahn T, Salusky IB. Skeletal response to recombinant human growth hormone (rhGH) in children treated with long-term corticosteroids. *J Bone Miner Res* 1995; 10:2-6.
- Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, Ayala M. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 15000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:807-10.
- Matsunaga S, Ito H, Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:285-9.
- Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:105-12.
- Goldenberg MM. Paricalcitol, a new agent for the management of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing chronic renal dialysis. *Clin Ther* 1999; 21:432-41.
- McIntyre CW, Schroeder NJ, Burrin JM, Cunningham J. Effects of new analogues of vitamin D on bone cells: implications for treatment of uremic bone disease. *Kidney Int* 1999; 55:500-11.
- Knutson JC, LeVan LW, Valliere CR, Bishop CW. Pharmacokinetics and systemic effect on calcium homeostasis of 1 alpha, 24-dihydroxyvitamin D2 in rats. Comparison with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D2, calcitriol, and calcipotriol. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:829-37.
- Ismail N. Use of erythropoietin, active vitamin D3 metabolites, and alkali agents in predialysis patients. *Semin Nephrol* 1997; 17:270-84.
- Schumann K. Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999; 69:173-8.
- Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998; 338:828-9.
- Mar SJ. Therapy of PTH or calciferol deficiency states. A review of endocrinology-diagnosis and treatment Maryland: NIH; 1991.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281:1505-11.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-6.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93:69-77.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338:777-83.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:842-56.
۲۰. رئیس‌زاده ف، میرسعید قاضی ع، ا، پزشک پ، عزیزی ف. تغییرات فصلی سطح سرمی ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D در برخی از ساکنین تهران - مجله پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۹؛ سال ۲۴، شماره ۴، صفات ۲۹۱-۳۰۳.
- Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:746-51.
- Reid IR. The management of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11:63-81.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D3 the synthesis and biologic function in skin. In: *Pharmacology of skin*, Mukhtar, Hed, editors, USA: CRC press series in pharmacology and toxicology 1992 p.183-202.
- Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1961-6.
- Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T. Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:824-9.
- Draze, Gill, Ggrigas, et al. Cecil textbook of medicine 21 edi. Philadelphia: Saunder's, 2000. vol II: 1370.
- Celotti F, Bignamini A. Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem. *J Int Med Res* 1999; 27:1-14.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
- Andrews WC. What's new in preventing and treating osteoporosis? *Postgrad Med* 1998; 104:89-92, 95-7.
- Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, Kessenich C, Mohan S, Chen T, Holick MF, Rosen CJ. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3817-25.
- Lewis RD, Modlesky CM. Nutrition, physical activity, and bone health in women. *Int J Sport Nutr* 1998; 8:250-84.
- Lau EM, Woo J. Nutrition and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:368-72.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ 3rd. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13:168-74.
- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-46.
- Malavolta N, Zanardi M, Veronesi M, Ripamonti C, Gnudi S. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with low bone mass. *Int J Tissue React* 1999; 21:51-9.
- Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:389-98.