

بررسی و درمان کمبود ویتامین D در بزرگسالان ایرانی: یک مقاله مروری

دکتر مهناز صندوقی^{id}، دکتر محمودعلی کیخوایی^{id}

گروه بیماری‌های داخلی، بیمارستان علی‌ابن‌ابی‌طالب، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:
 دپارتمان بیماری‌های داخلی، بیمارستان علی‌ابن‌ابی‌طالب، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران، دکتر محمودعلی کیخوایی؛
 e-mail: mazyar44@gmail.com

چکیده

کمبود ویتامین D به عنوان یکی از مسائل شایع سلامتی در جهان مطرح شده است. در ایران تخمین زده می‌شود که بیش از نیمی از افراد دچار کمبود ویتامین D باشند. شواهد موجود نشان‌دهنده این است که سطح کافی ویتامین D، نه تنها از طریق کنترل کلسیم و فسفر سبب سلامت عملکرد سیستم اسکلتی می‌شود؛ بلکه نقش مهمی را در تنظیم فعالیت ارگان‌های دیگر بازی می‌کند. متأسفانه عدم توافق و سوالات بدون پاسخ زیادی در خصوص چگونگی تشخیص، نحوه بررسی، روش درمان و حتی مناسب‌ترین سطح ویتامین D وجود دارد. در این مقاله مروری ما جدیدترین شواهد در خصوص نحوه بررسی و درمان کمبود ویتامین D را با تأکید بر مطالعات بر روی ایرانیان، مورد بررسی قرار داده‌ایم. هم‌چنین؛ در مورد نحوه رسیدن به سطح مناسب ویتامین D و چگونگی نگهداری آن بحث و بررسی نموده‌ایم. در نتیجه‌ی این بررسی مشخص شد که با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در ایران، لازم است در افراد در معرض خطر سطح سرمی ویتامین D اندازه‌گیری شود. در صورت وجود کمبود ویتامین D، شروع درمان با دوز بارگذاری و سپس ادامه آن با دوز نگهدارنده توصیه می‌شود. در مواردی که علی‌رغم مصرف ویتامین D سطح آن افزایش نیابد، بهتر است بررسی از نظر سندروم‌های سوءجذب انجام گیرد. هم‌چنین بر اساس این بررسی؛ توصیه می‌شود در جمعیت عمومی از کلسی‌تریول برای درمان استفاده نشود.

واژگان کلیدی: کمبود ویتامین D، ارگوکلسیفرول، کوله کلسیفرول، تشخیص، درمان

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۵/۱۹ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۰/۷/۲۵ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۹

مقدمه

کمبود ویتامین D به عنوان یک همه‌گیری جهانی در قرن بیست و یک موردتوجه قرار گرفته، چرا که بیشتر از یک سوم افراد در دنیا دچار کمبود این ویتامین هستند. از دیر زمان، نقش ویتامین D بر سلامت سیستم عضلانی و اسکلتی مطرح بوده است، ولی در دهه‌های اخیر و روشن شدن ارتباط آن با سیستم ایمنی و سندروم متابولیک، نقش مهم این ویتامین پر رنگ شده است. نتایج مطالعات متعدد، ارتباط کمبود این ویتامین با بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی، عفونی، بدخیمی و بیماری‌های قلبی - عروقی را نشان داده

است^{۱,۲} به نحوی که متخصصان همه رشته‌های پزشکی با مقوله ویتامین D درگیر هستند.

در ایران نیز، با نتایج مطالعات انجام شده به این واقعیت رسیده‌ایم که جمعیت زیادی دچار کمبود ویتامین D هستند.^۳ هر چند جلوگیری از کمبود ویتامین D هنوز در ایران به عنوان یک اولویت بهداشتی و سلامتی مطرح نشده، ولی اهمیت آن نه تنها برای پزشکان و کارکنان بهداشتی و درمانی بلکه برای عموم مردم آشکار شده است. با وجود آگاهی یافتن از شیوع بالا و اهمیت تشخیص کمبود ویتامین D، هم‌چنان موضوعات مبهم و سوالات بی‌پاسخ در این زمینه وجود دارد. هدف از مقاله حاضر، مروری بر نحوه بررسی و درمان کمبود ویتامین D در بزرگسالان و

استخوان‌سازی عمل می‌کند؛ اما بالقوه قادر است بسته به شرایط؛ سبب فعال شدن استئوبلاست‌ها و یا استئوکلاست‌ها شود.^۶ علاوه بر این، کلسیتریول در سلول‌های مختلف، از جمله سلول‌های ایمنی، گیرنده دارد و در تنظیم و بیان بسیاری از ژن‌ها؛ از جمله ژن‌های مرتبط با سندروم متابولیک، ژن‌های مرتبط با تنظیم آنژیوژنز و پرولیفراسیون سلول‌ها دخالت می‌کند.^{۷،۸}

به طور فیزیولوژیک با کاهش سطح ویتامین D میزان جذب کلسیم از روده از ۳۰٪ به ۱۰٪ کاهش می‌یابد و به دنبال کاهش سطح سرمی کلسیم، به صورت جبرانی، هورمون پاراتیروئید ترشح بیشتری خواهد داشت تا بتواند با فعال کردن آنزیم ۱ آلفا هیدروکسیلاز در کلیه تولید کلسیتریول را از ۲۵ هیدروکسی ویتامین D افزایش دهد، و همچنین از طریق برداشت از ذخایر استخوان، کلسیم را تامین کند. با این رویه به قیمت خروج منابع کلسیم از استخوان، سطح سرمی کلسیم طبیعی باقی می‌ماند. البته اگر روند کمبود ویتامین D ادامه یابد، حتی با افزایش هورمون پاراتیروئید نیز؛ جذب کلسیم از روده صورت نمی‌گیرد (در سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۴/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر). بالعکس، با افزایش سطح ویتامین D، آنزیم ۲۴ هیدروکسیلاز در کبد فعال می‌شود و مسیر متابولیسم ویتامین D را از تبدیل شدن ویتامین D2 و D3 به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به طرف تولید ۲۴ هیدروکسی D، که یک متابولیت غیرفعال است تغییر می‌دهد. از طرف دیگر در پوست نیز تولید پیش‌ساز ویتامین D متوقف می‌شود، به نحوی که هیچ‌گاه مسمومیت ویتامین D با تماس طولانی نور خورشید ایجاد نمی‌شود.^{۷،۸}

تعریف کمبود ویتامین D

کمبود ویتامین D یا هایپوویتامینوز D، عموماً بدون علامت می‌باشد و در آن فقط سطح سرمی ویتامین D، پایین است و میزان کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز نرمال هستند. هر چند در افراد با علائم ضعف، خستگی و دردهای استخوانی - عضلانی، کمبود ویتامین D شایع می‌باشد،^۹ ولی رابطه علت و معلول برای آن پیدا نشده و تجویز ویتامین نیز باعث بهبود علائم نشده است.^{۱۰،۱۱}

هم‌چنین باید هایپوویتامینوز D را از دو بیماری استئومالاسی و استئوپروز که از عوارض کمبود ویتامین D هستند مجزا کرد. استئومالاسی یا نرمی استخوان با علائم ضعف عمومی و دردهای مکانیکی در استخوان‌های اندام

خانم‌های غیرحامله در ایران، با استفاده از بازایی مقالات با کیفیت و پاسخ به بعضی از سوالات رایج و کاربردی است. همچنین، جدیدترین راهنماهای تشخیصی و درمانی بر اساس پیشنهاد انجمن‌های معتبر دنیا مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرند.

روش جستجو و نحوه انتخاب مقالات

نویسندگان به صورت جداگانه در دو پایگاه اطلاعاتی انگلیسی زبان PubMed و Scopus و پایگاه ایرانی SID با استفاده از کلیدواژه‌های Vitamin D یا Vitamin D Deficiency یا معادل فارسی آن‌ها با اعمال فیلترهای زبان (فارسی یا انگلیسی)، با محدود کردن مقالات به کشور ایران و جمعیت بزرگسال کشور، مقالات مربوطه را بازایی نمودند. سپس با استفاده از عملگر AND و واژه‌های Diagnostic Screening, Prevalence, (Mass) Screening, Adverse effects یا Therapeutic use یا Therapy tests مقالات باقی مانده بازایی گردیدند. در مرحله بعد؛ مقالات مرتبط نخست با بررسی عنوان و سپس با مطالعه چکیده انتخاب گردیدند.

فیزیولوژی ویتامین D

از سال ۱۹۲۱ نقش ویتامین D در تنظیم کلسیم و سلامت استخوان مشخص شده است.^{۱۲} دو فرم ویتامین D وجود دارد: ارگوکلسیفرول یا D2 از منشا غذاهای گیاهی و کوله کلسیفرول یا D3، که به طور فیزیولوژیک عمدتاً (۸۰٪) در پوست، به دنبال تماس با نور خورشید، از کلسترول ساخته می‌شود و یا از طریق غذا تامین می‌شود. هیچ‌کدام از دو شکل ویتامین D (D2 و D3) از نظر بیولوژیک فعال نیستند. این ویتامین بعد از تولید در سلول‌های پوست، یا از طریق غذا و جذب از روده، در حالی که به پرو تتین‌های خاصی متصل شده‌اند^{۱۳} در جریان خون وریدی قرار می‌گیرند و ابتدا به کبد منتقل شده و در آن جا تبدیل به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D^{۱۴} یا کلسیدیول شده و سپس عمدتاً در کلیه و تعدادی از سلول‌های دیگر، به وسیله آنزیم ۱ آلفا هیدروکسیلاز، تبدیل به ۱/۲۵ هیدروکسی ویتامین D^{۱۵} یا کلسیتریول می‌شوند. کلسیتریول شکل فعال ویتامین D است که عملکرد اصلی آن افزایش جذب کلسیم و فسفر از روده می‌باشد. کلسیتریول اگرچه عمدتاً به عنوان عاملی برای

i - Vitamin D Binding Protein

ii - 25(OH)Vitamin D

iii - 1.25(OH)₂ Vitamin D

تحتانی، کمر، مفاصل لگن وزانوها ظاهر می‌شود و حساسیت به لمس در استخوان تیبا یکی از مشخصات بارز آن است. این بیماری با کاهش سطح سرمی فسفر و افزایش آلکالین فسفاتاز همراه است. استئوپروز یا پوکی استخوان؛ بدون علامت است مگر منجر به شکستگی استخوان شده باشد. در این بیماری، سطوح کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز طبیعی هستند. باید توجه داشت که کمبود ویتامین D فقط یکی از علل استئوپروز است و سطح ویتامین D در مواردی از استئوپروز می‌تواند طبیعی باشد و تشخیص قطعی استئوپروز توسط سنجش تراکم استخوان امکان‌پذیر است. یکی از اشتباهات رایج، یکسان دانستن کمبود ویتامین D با استئوپروز است.

برای مشخص نمودن این که "چه میزان از سطح سرمی ویتامین D را می‌توان طبیعی محسوب کرد؟" باید معین کرد که، چه مرزی از سطح سرمی ویتامین D با افزایش هورمون پاراتیروئید، با علائم نرمی و پوکی استخوان و در نهایت خطر شکستگی استخوان همراه است.^{۱۰-۱۲} براساس مطالعه‌ای که بر روی بیشتر از ۵۰۰۰ نمونه خون در ایران انجام شده، افزایش هورمون پاراتیروئید در ۳ سطح با درجات خفیف، متوسط و شدید، به ترتیب به سطوح سرمی ویتامین D ۱۶، ۱۰ و ۴/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر برای زنان و در ۲ سطح ۱۰ و ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر برای مردان منتسب شده است.^{۱۶}

هر چند بر اساس این مفاهیم و نتایج مطالعات مختلف، اجماعی برای تعریف کمبود ویتامین D توسط صاحب نظران وجود ندارد، ولی به نظر می‌رسد که برای سلامت استخوان، سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر کافی نیست و برای عموم افراد محدوده ۳۰ تا ۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر مناسب‌تر می‌باشد. از این روی محدوده ۲۰ تا ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ناکافی تعریف می‌شود.^۷ برای سایر جنبه‌های سلامت (غیر از استخوان) هنوز سطح معینی از ویتامین D تعریف نشده است. همچنین در محدوده‌ی بیشتر از ۱۰۰ تا ۱۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر خطر مسمومیت وجود دارد.^{۱۷،۱۸}

فراوانی کمبود ویتامین D

بر اساس نتایج یک متا آنالیز بر روی مطالعات انجام شده در ۲۰ استان ایران، نشان داده شد که به طور کلی ۵۶ درصد از ایرانیان دچار کمبود ویتامین D هستند (۴۴٪ آقایان، ۶۴٪ خانم‌ها).^{۱۹} بیشترین فراوانی کمبود ویتامین در

استان سیستان و بلوچستان (۸۵٪) و کمترین در استان تهران (۲۷٪) گزارش شده است.^{۲۰،۲۱} این آمار با نتایج مطالعه‌ی متاآنالیز انجام شده توسط تبریزی و همکارانش، که فراوانی ۴۵٪ و ۶۱٪ را به ترتیب در آقایان و خانم‌ها و ۶۰٪ را در خانم‌های باردار گزارش کرده‌اند، همخوانی دارد.^{۲۲} در مطالعه چند مرکزی در سال ۲۰۰۱، که در پنج شهر شامل تهران، تبریز، مشهد، شیراز و بوشهر انجام گرفت، نشان داده شد که حدود ۵۰٪ از افراد دچار کمبود شدید و متوسط ویتامین D هستند که بیشترین فراوانی کمبود ویتامین D در تهران و کمترین در بوشهر بوده است.^{۲۳} همچنین، براساس نتایج مطالعه‌ای در طی سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۸ از حدود ۳۰۰۰۰ نمونه مورد بررسی از ۳۰ استان، میانگین سطح سرمی ویتامین D، ۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بوده است.^{۲۴}

در مورد چگونگی تغییر روند فراوانی کمبود ویتامین D در طی سال‌های اخیر در ایران، فقط یک مطالعه در اصفهان انجام شده است که نشان می‌دهد در طی سال‌های ۲۰۰۱، ۲۰۰۷ و ۲۰۱۳؛ میانگین سطح ویتامین D به ترتیب از ۲۰/۹ و ۲۱/۷ به ۲۵ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش داشته و در طی دوازده سال، با وجود کاهش در صد فراوانی "کمبود ویتامین D"، همچنان در صد فراوانی "سطح نا کافی" این ویتامین، تغییر نداشته است.^{۲۵}

برای مقایسه فراوانی کمبود ویتامین D در ایران با سایر نقاط دنیا، با چشم‌پوشی از محدودیت‌هایی از جمله استاندارد نبودن روش‌های اندازه‌گیری ویتامین D و مشابه نبودن تعریف کمبود ویتامین D، می‌توان گفت شرایط مشابهی با کشورهای هم‌جوار وجود دارد. در یک مطالعه، مقایسه فراوانی کمبود ویتامین D در گروه‌های سنی و مناطق مختلف دنیا انجام شده و فراوانی کمبود ویتامین D با سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در گروه سنی بزرگسال در هند ۶۶٪، پاکستان ۵۸٪، ایران ۵۱٪، آمریکا ۳۵٪، استرالیا ۳۱٪، کانادا ۲۰٪ و در بریتانیا در زمستان ۴۷٪ و در تابستان ۱۵٪ مشاهده شده است.^{۲۶}

همین‌طور مشخص شده است که در نقاط مختلف دنیا، حدود ۸۰٪ افراد سطح ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۳۷٪ کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارند.^۱ بر خلاف انتظار، در کشورهای آفتابی مثل خاورمیانه و جنوب آسیا، که در عرض جغرافیایی مناسب (۳۳ درجه) قرار دارند، کمبود ویتامین D بیشتر است و دلایلی مثل رنگ پوست تیره، رژیم غذایی متفاوت، نوع پوشش و تفاوت در متابولیسم

است.^{۲۳} با توجه به عدم در دسترس بودن این روش‌ها در ایران، نظر می‌رسد که لازم است تا اولاً پزشکان مزایا و معایب روش مورد استفاده در آزمایشگاه مورد استفاده خود را مشخص نمایند و در ثانی روش‌های استانداردسازی اندازه‌گیری ویتامین D در کشور آغاز گردد. اندازه‌گیری ویتامین D در سایر مایعات بدن مانند ادرار، شیر و غیره نیز پیشنهاد شده است که البته هنوز استانداردسازی نشده است.^{۲۴} واحد اندازه‌گیری ویتامین D بیشتر بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش می‌شود. (برای تبدیل نانوگرم بر میلی‌لیتر به واحد نانو مول در لیتر باید در عدد دو و نیم ضرب شود)

موارد نیاز به اندازه‌گیری ویتامین D (بیماریابی)

مطالعات انجام شده نشان داده است اگرچه برخی از افراد بیشتر از دیگران در معرض کمبود ویتامین D قرار دارند؛ اما اندازه‌گیری آن برای عموم مردم برای غربالگری، ضرورت ندارد. در آخرین مرور سیستماتیک بر روی ۱۶۲۰۵ نفر، هر چند فواید یا مضرات مستقیم کمبود ویتامین D بررسی نشده است، اما نشان داده شده است که در افراد بدون علامت، درمان کمبود ویتامین D اثری بر بسیاری از عوارض منتسب به آن، منجمله مرگ و میر و ریسک شکستگی ندارد.^{۲۴،۳۰} در عین حال اندازه‌گیری سطح ویتامین D در افراد با خطر بالای کمبود ویتامین D، افراد با شکایت از ضعف و خستگی و درد استخوانی - عضلانی توصیه می‌شود. بررسی سطح ویتامین D برای همه خانم‌های باردار و شیرده مورد توافق همگان قرار نگرفته است ولی در کشور ایران، با توجه به شرایط تغذیه و میزان تماس با نور خورشید، در خانم‌های باردار منطقی به نظر می‌رسد. همچنین اندازه‌گیری آن بعد از سه تا چهار ماه از تجویز مکمل به برخی از افراد با کمبود ویتامین، جهت ارزیابی رسیدن به هدف درمان، معقول به نظر می‌رسد، هرچند که تا کنون توصیه‌ای در مورد ضرورت اندازه‌گیری آن به طور دوره‌ای، وجود ندارد.

مهم‌ترین عوامل کمبود ویتامین D که افراد را در خطر بالای کمبود آن قرار داده و توصیه به اندازه‌گیری ویتامین D می‌شود (جدول ۱) عبارتند از:

۱) سن بالا: در افراد مسن تولید ویتامین D در پوست و جذب آن در روده کم است. همچنین افراد سالمند به دلایل مختلف کمتر در فضای بیرون قرار می‌گیرند و مطالعات

ویتامین D، برای توجیه آن مطرح شده است.^{۲۷،۲۸} سطح ویتامین D در کشورهای با زمستان بلندتر، مثل شمال آمریکا، بالاتر است که استفاده از مواد غذایی غنی شده با ویتامین D، استفاده از ماهی و مکمل ویتامین D از علل شیوع کمتر کمبود ویتامین D در این مناطق مطرح شده است.^{۲۶،۲۹}

هر چند در بررسی کلی در دنیا تفاوت جنسی در فراوانی کمبود ویتامین D وجود نداشته است؛ ولی در ایران نیز مشابه سایر کشورهای خاورمیانه، کمبود ویتامین D در خانم‌ها بیشتر دیده می‌شود. در مطالعاتی که سطح ویتامین D را در زنان با پوشش اسلامی و غیر اسلامی مقایسه کرده‌اند، این نوع پوشش را به عنوان عامل مستقل در کمبود ویتامین D معرفی نموده‌اند.^{۳۰} همین‌طور استفاده بیشتر از کرم‌های ضد آفتاب در خانم‌ها نیز توجیهی برای این تفاوت بیان شده است.^{۳۱}

روش‌های اندازه‌گیری سطح ویتامین D

بهترین روش بررسی ذخایر ویتامین D، اندازه‌گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) توتال سرم (مجموع ویتامین D2 و D3) در شرایط ناشتا است. نیمه عمر این ویتامین در سرم حدود ۲ تا ۳ هفته است.^۷ بهترین روش اندازه‌گیری 25(OH)D، استفاده از high performance liquid chromatography (HPLC) یا liquid chromatography Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) است.^{۳۲} ولی روش‌های دیگر مثل الایزا، رادیوایمونواسیⁱⁱ و کمی لومینسانسⁱⁱⁱ نیز وجود دارد. در ایران استفاده از روش الایزا متداول‌تر می‌باشد. یکی از مشکلات اصلی در اندازه‌گیری ویتامین D نبودن روش استاندارد برای بررسی آن است و عمدتاً به همین دلیل است که به ویژه تفسیر نتایج مطالعات گذشته در خصوص کمبود یا کفایت ویتامین D، با اشکال روبرو می‌باشد. مشخص شده است که اندازه‌گیری ویتامین D با روش‌های HPLC و حتی LC-MS/MS، به علت تداخل‌های مختلف ممکن، به صورت کاذب بالاتر یا پایین‌تر از مقادیر واقعی آن گزارش می‌شود.^{۳۳} در جهت کاهش این اشکالات، مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها در آمریکا^{iv}، یک روش LC-MS/MS را برای استانداردسازی اندازه‌گیری ویتامین D پیشنهاد نموده

i - Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

ii - Radioimmunoassay

iii - Chemiluminescence

iv - Centers for Disease Control and Prevention

جدول ۱- اندیکاسیون‌های اندازه‌گیری سطح ویتامین D

اختلالات اسکلتی-عضلانی
• راشیتیسم • استئومالاسی • استئوپروز • افراد مسن با سابقه زمین خوردن • افراد مسن با سابقه شکستگی با ترومای کم
بیماری‌های گوارشی
• بیماری‌های التهابی روده • سندروم‌های سوءجذب • جراحی باریاتریک
بیماری‌های مزمن
• بیماری‌های مزمن کبدی • بیماری‌های مزمن کلیوی • بیماری‌های مزمن ریوی • نارسائی قلبی
بیماری‌های گرانولوماتوز
• سارکوئیدوز • سل
کاهش تماس یا اثر اشعه فرابنفش خورشید
• رنگ پوست تیره • استفاده از محلول‌های ضد آفتاب • نوع پوشش
مصرف داروها
• داروهای ضد تشنج • داروهای عفونت HIV • گلوکوکورتیکوئیدها • داروهای ضد قارچ • ریفامپین • کلستیرامین
بیماری‌های غدد و متابولیک
• هایپرپاراتیروئیدیسم اولیه • چاقی
سایر
• حاملگی و شیردهی • برخی سرطان‌ها • بیماران پیوند اعضا

نشان داده است که در این گروه سنی مصرف ویتامین کم است. برای مثال؛ در مطالعه‌ای در فرانسه نشان داده شد که بیشتر از یک سوم افراد یائسه، کمتر از ۱۰۰ واحد در روز ویتامین D مصرف می‌کنند.^{۳۶}

(۲) پوست تیره: در افراد با پوست تیره میزان نیاز به تماس نور خورشید برای تولید ویتامین حدود سه تا پنج برابر بیشتر از افراد با پوست روشن است.^۷

(۳) چاقی: با توجه به ذخیره ویتامین D در بافت چربی در افراد با وزن بالا سطح سرمی ویتامین D کمتر است.^{۳۷}

(۴) مصرف داروهایی که متابولیسم ویتامین D را افزایش می‌دهند (مانند داروهای ضد تشنج و کورتیکواستروئید)

(۵) استئوپروز و استئومالاسی

(۶) سوء جذب

(۷) قرار نداشتن در معرض اشعه ما وراء بنفش به هر دلیل مانند پوشش لباس یا استفاده از ضد آفتاب، موقعیت جغرافیایی و آلودگی هوا. افراد با زندگی شهری به دلایل زیادی از جمله، تماس نور از ورای شیشه، آلودگی هوا، که با داشتن ذراتی مثل ازن مانع عبور اشعه ماوراء بنفش می‌شود، بیشتر در معرض کمبود ویتامین D هستند. همین‌طور استفاده از کرم ضد آفتاب با درجه حفاظت ۳۰٪، منجر به ۹۵٪ کاهش تولید ویتامین می‌گردد.^۷

(۸) نارسایی کلیه و کبد و بیماری‌های مزمن ریوی^{۳۸}

(۹) بارداری و شیردهی^۷

در مواردی که سطح ویتامین D کمتر از ۱۲ نانوگرم در میلی‌لیتر است، چون احتمال استئومالاسی مطرح است، توصیه به اندازه‌گیری سطح سرمی کلسیم، فسفر، آکالین فسفاتاز و کراتینین می‌شود. در این افراد نیاز به سنجش تراکم استخوان نیست. همچنین تصمیم برای نیاز به درمان اختصاصی استئوپروز در افراد با کمبود شدید ویتامین D، باید بعد از اصلاح کمبود ویتامین D صورت گیرد. در افراد مبتلا به سلیاک، اصلاح رژیم غذایی به طور واضح تراکم استخوان را بهبود می‌بخشد.

منابع ویتامین D3

تماس با نور خورشید: منبع اصلی ویتامین D3 محسوب می‌شود که با تبدیل ۷-دهیدرو کلسترول به پره ویتامین D3 توسط امواج ماوراء بنفش B در پوست تولید می‌شود. تولید این ویتامین از این طریق تحت تأثیر عواملی مثل رنگدانه‌های پوست، فصل، عرض جغرافیایی، استفاده از ضد آفتاب و سن می‌باشد. تماس نور خورشید در اندام تحتانی و فوقانی، در حدی که باعث کمی قرمزی در پوست شود، به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه، توان تولید ۳۰۰۰ واحد ویتامین را خواهد داشت.^{۳۹} البته مدت تماس با نورمستقیم با هدف تولید میزان کافی ویتامین روزانه با نگرانی برای خطر ایجاد سرطان پوست همراه است. در صورت استفاده از فراورده‌های ضد آفتاب، به توصیه انجمن‌های پوست، تولید کافی ویتامین از این طریق امکان‌پذیر نخواهد بود.^{۴۰}

منابع غذایی و غذاهای غنی شده: غنی‌ترین منابع غذایی ویتامین D3 شامل ماهی‌های چرب، قارچ‌های در معرض آفتاب، زرده تخم‌مرغ و لبنیات می‌باشد. البته این منابع به طور معمول در بسیاری از رژیم‌های غذایی افراد وجود ندارد^{۴۱} و محاسبه شده است که امکان به دست آوردن ویتامین D3 از طریق منابع غذایی طبیعی بیشتر از ۸۰ واحد در روز نیست.^{۴۱} با توجه به عدم امکان مصرف کافی ویتامین D از طریق منابع غذایی، اضافه کردن ویتامین D به مواد غذایی مختلف اجتناب‌ناپذیر است و مطالعات نشان داده است که از این روش می‌توان از کمبود ویتامین D جلوگیری کرد. در بررسی انجام شده در افراد ۱۸ تا ۵۰ سال در ایران مشخص شد که با غنی کردن شیر و ماست می‌توان ۷۰ تا ۸۰ درصد از ویتامین D مورد نیاز روزانه را تامین کرد.^{۴۲}

در ایران تولید غذاهای غنی شده با ویتامین D مرسوم نیست و دسترسی به موارد محدودی از لبنیات غنی شده نیز برای همگان امکان‌پذیر نیست. مصرف دوغ و ماست در ایران به دلایل مختلف محبوبیت بیشتری دارد و با وجود پایه چربی که برای ماندگاری و جذب ویتامین D لازم است، محصول غذایی مناسبی برای غنی شدن با ویتامین D است. در مطالعه‌ای که انواع ماست و دوغ ایرانی غنی شده با ویتامین D را از نظر ماندگاری ویتامین D مورد بررسی قرار دادند، مشخص شد که ماندگاری این ویتامین در ظرف‌های مات مورد قبول است ولی در ظروف نیمه شفاف رضایت‌بخش نیست. پژوهشگران در پایان پیشنهاد داده‌اند که برای جلوگیری از تجزیه ویتامین D در ارتباط با نور، هر

نوع محصول غنی شده با ویتامین D باید در ظروف مات نگهداری شوند.^{۴۳}

درمان کمبود ویتامین D

با در نظر گرفتن عواملی شامل عدم توافق بر مناسب‌ترین سطح ویتامین D، روش‌های مختلف درمانی و نوع ویتامین مورد استفاده (D2 یا D3)، در مورد نحوه درمان کمبود ویتامین D نیز توافق جامعی وجود ندارد.

همان‌گونه که قبلاً اشاره شد در مورد مناسب‌ترین سطح ویتامین D بین انجمن‌ها و افراد صاحب‌نظر اختلاف عقیده وجود دارد. به همین دلیل در خصوص این که درمان کمبود ویتامین D از چه سطحی از ویتامین D شروع شده و در چه سطحی نگهداری شود نظرات متفاوت می‌باشد. در این جهت، برخی انجمن‌ها مانند انستیتو پزشکیⁱ و انجمن استخوان و مینرال استرالیا/نیوزیلندⁱⁱ رساندن سطح ویتامین D به حد ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، و برخی مانند انجمن غدد آمریکاⁱⁱⁱ، انجمن بین‌المللی استئوپروز^{iv}، انجمن سالمندان آمریکا^v و انجمن اروپایی منوپوز و آندروپوز^{vi} میزان ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر را توصیه می‌کنند. اما همه راهنماهای بالینی بر سطح ویتامین D بالاتر از ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر تأکید دارند. در جدول ۲ سطح مناسب و مقدار مصرف توصیه شده ویتامین D توسط برخی انجمن‌ها آورده شده است.

توافق نظری که اخیراً توسط کشورهای حوزه جنوبی خلیج فارس صورت گرفته است رساندن سطح ویتامین D به ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر را در کشورهای عضو توصیه نموده است.^{۴۹}

در هر صورت افزایش سطح ویتامین D باید حداقل به اندازه‌ای باشد که موجب سلامت ارگان‌های مختلف با کمترین خطر عوارض درمان شود. با لحاظ نمودن این موضوع پیشنهاد شده است که ویتامین D در سطحی نگهداری شود که در ۹۷/۵٪ از جمعیت هدف، سبب محافظت از عوارض کمبود ویتامین D، بخصوص عوارض استخوانی شود.^{۴۴،۵۰} بنابر این هدف درمانی، بهتر است رساندن سطح ویتامین D به حداقل ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر باشد.^v

i -Institute of Medicine (IOM)

ii -Australia/New Zealand Bone and Mineral Society

iii- Endocrine Society

iv -International Osteoporosis Society

v- US Geriatric Society

vi- European Menopause and Andropause Society

جدول ۲- سطح مناسب و مقدار مصرف توصیه شده ویتامین D توسط برخی انجمن‌ها

نام	تعریف کمبود ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	سطح مناسب ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	میزان مصرف ویتامین D (واحد بین‌المللی در روز)
کمیته مشورتی علمی تغذیه ^{۸۱} *	<۱۰	≥۱۰	۴۰۰
انجمن سلامت هلند ^{۸۲†}	<۱۰	≥۱۰	۴۰۰
انستیتو پزشکی آمریکا ^{۴۴} ‡	<۲۰	≥۲۰	۸۰۰-۶۰۰
انجمن استخوان و مینرال استرالیا نیوزیلند ^{۴۵} §	<۲۰	≥۲۰	۸۰۰-۶۰۰
انجمن ملی استئوپروز ^{۸۳} ¶	<۲۰	≥۲۰	۸۰۰-۶۰۰
انجمن غدد آمریکا ^۷	<۲۰	≥۳۰	≥۵۰ سال ۱۰۰۰-۸۰۰
انجمن بین‌المللی استئوپروز ^{۴۶} **	<۲۰	≥۳۰	۲۰۰۰-۱۵۰۰
انجمن سالمندان آمریکا ^{۴۷††}	<۲۰	≥۳۰	۸۰۰-۶۰۰
انجمن اروپایی منوپاز و آندروپاز ^{۴۸‡‡}	<۲۰	≥۳۰	> ۱۰۰۰
برخی افراد صاحب‌نظر ^{۸۴}	<۲۰	۶۰-۴۰	۱۲۰۰-۸۰۰

*Scientific Advisory Committee on Nutrition, †Health Council of the Netherlands, ‡Institute of Medicine, §Australia/New Zealand Bone and Mineral Society, ¶National Osteoporosis Society, ||Endocrine Society, **International Osteoporosis Society, ††US Geriatric Society, ‡‡European Menopause and Andropause Society

مسئله دیگر که هنوز پاسخ دقیقی برای آن وجود ندارد این است که؛ چه سطحی از ویتامین D تضمین‌کننده سلامت ارگان‌های خارج اسکلتی می‌باشد. مطالعات مقطعی با نتایج متناقضی همراه بوده است، به طوری که در برخی مکمل ویتامین D برای پیشگیری و حتی درمان موارد زیادی از بیماری‌ها (بخصوص سرطان‌ها، بیماری‌های خودایمنی و دیابت) موثر و در برخی مطالعات بی‌تأثیر بوده است.^{۵۷-۵۹} اخیراً و با شیوع کووید ۱۹^۱ مطالعات فراوانی به بررسی اثر ویتامین D در درمان این عفونت پرداخته‌اند و اگرچه برخی از آن‌ها نشان‌دهنده تأثیر ویتامین D در بهبود این بیماران می‌باشد،^{۵۸} برخی نیز تأثیر قابل توجهی را مشاهده ننموده‌اند.^{۵۹} در هر صورت میزان اثربخشی ویتامین D در عفونت کرونا نیاز به مطالعات وسیع‌تری دارد.^{۶۰}

رژیم‌های درمانی متعددی برای رساندن سطح ویتامین D به حداقل ۲۰ یا ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر پیشنهاد شده است. با توجه به این که نشان داده شده کمبود ویتامین D در ایران حتی در مناطق آفتابی بسیار شایع است^{۲۰،۲۲،۶۱} و همچنین با در نظر گرفتن نتایج مطالعات متعددی که نشان می‌دهد دریافت ویتامین D از طریق نور خورشید و منابع غذایی جهت رساندن ویتامین D به سطح مناسب کفایت نمی‌کند،^{۶۲،۶۳} لزوم درمان کمبود ویتامین D به صورت دارویی مشخص می‌شود. برای درمان، مقادیر متفاوتی از

ویتامین D توسط راهنماهای بالینی پیشنهاد شده است، که از جمله مهم‌ترین آن‌ها درمان با ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ IU ویتامین D توسط انستیتو پزشکی آمریکا^{۴۴} و درمان با ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D یا معادل روزانه آن (۶۰۰ واحد بین‌المللی) تا ۸ هفته توسط انجمن غدد آمریکا^{۴۷} می‌باشد. دلایل متعددی برای اختلاف بین این دو انجمن ذکر شده است که برشمردن آن‌ها از هدف این مقاله خارج است، اما شاید بتوان مهم‌ترین دلیل را به این نکته نسبت داد که انستیتو پزشکی عمدتاً به بحث ویتامین D به عنوان یک مکمل پرداخته است، در حالی که انجمن غدد نه تنها میزان مصرف توصیه شده در گروه‌های مختلف را بررسی نموده؛ بلکه به صراحت مقادیر مورد نیاز برای درمان کمبود ویتامین D را نیز لحاظ نموده است.^۷

نکته دیگر این که؛ نتایج کارآزمایی‌های بالینی جدیدتر نشان داده‌اند که برای رساندن سطح ویتامین D به ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر؛ مصرف ۱۰۰۰ واحد ویتامین D در روز کافی نیست.^{۶۲،۶۴} حتی ادعا شده که تجویز ویتامین D با دوز ۵۰۰۰ واحد تا ۱۰ هفته نیز باعث اصلاح سطح ویتامین D در اکثر افراد نشده است.^{۶۵} با در نظر گرفتن موارد یاد شده به نظر می‌رسد مصرف روزانه بین ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد ویتامین D، که توسط انجمن غدد پیشنهاد شده، منطقی باشد.

ii -Institute of Medicine (IOM)

iii -Endocrine Society

i -Covid-19

مسئله مهم دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد بالاترین سطحی از ویتامین D است که بیشترین اثر را بر روی سلامت ارگان‌های مختلف داشته و در عین حال عارضه جانبی نداشته باشد. اگرچه گفته شده است سطح بالاتر از ۴۵ نانوگرم در میلی‌لیتر ممکن است عوارضی مانند افزایش خطر شکستگی و زمین خوردن داشته باشد،^{۴۴} اما مطالعاتی که این عوارض را نشان داده‌اند از مقادیر بالای ویتامین D به صورت تزریقی^{۴۷} یا خوراکی^{۴۸} استفاده نموده‌اند که نمی‌تواند فیزیولوژیک تلقی شود. به عکس، شواهد قوی نشان‌دهنده‌ی کاهش مرگ و میر در سطوح بالای ۳۰ تا ۳۲ نانوگرم در میلی‌لیتر ویتامین D می‌باشد.^{۶۶،۶۷} با توجه به این که احتمال هایپرکلسمی (مهم‌ترین عارضه ناشی از مسمومیت با ویتامین D) از سطوح ۱۰۰ تا ۱۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ویتامین D افزایش می‌یابد، اکثر راهنماهای بالینی همین سطوح ویتامین D را به عنوان سطح مسمومیت با ویتامین D در نظر گرفته‌اند.^{۷۸،۴۹} البته این احتمال وجود دارد که سطوح پایین‌تر از این حد ویتامین D، بخصوص برای مدت طولانی، سبب افزایش خطر هایپرکلسمی اوری و سنگ کلیه شود.^{۶۸} بنابراین تا زمانی که نتیجه قطعی از مطالعات طولانی‌مدت حاصل شود؛ بهتر است سطح ویتامین D از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بیشتر نشود. در این جهت، مشخص شده است که تجویز ویتامین D به میزان ۴۰۰۰ واحد در روز پس از یک سال، سبب افزایش ویتامین D به بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نشده است.^{۶۹} همچنین دریافت ویتامین D2 به میزان ۵۰۰۰ واحد هر دو هفته تا ۶ سال، باعث ایجاد مسمومیت با ویتامین D نشده است.^{۷۰}

در خصوص نوع فراورده‌ی ویتامین D برای درمان، عمدتاً از کوله کلسیفرول (ویتامین D3) یا ارگوکلسیفرول (ویتامین D2) استفاده شده است. مطالعات متعددی به بررسی درمان با هر کدام از این فراورده‌ها پرداخته‌اند که برخی درمان با D3^{۷۱،۷۲} و برخی درمان با ویتامین D2^{۷۳،۷۴} را توصیه نموده‌اند. اگرچه برخی بررسی‌ها نشان‌دهنده جذب سریع‌تر و بیشتر ویتامین D2 در مقایسه با D3 و در نتیجه سطح سرمی بالاتری بوده است،^{۷۵} اما توجه به دو نکته ضروری می‌باشد: نخست، فرمی از ویتامین D که به صورت فیزیولوژیک در بدن ساخته می‌شود ویتامین D3 است و دوم این که در آمریکای شمالی، که اکثر این مطالعات انجام شده است، بیشترین شکل دارویی ویتامین D به صورت D2 است، در حالی که در ایران و برخی دیگر از کشورها عمدتاً

ویتامین D به صورت D3 در دسترس قرار دارد. با در نظر گرفتن همه موارد فوق اکثر راهنماهای بالینی، تفاوتی بین دو فراورده قائل نبوده و هر کدام که در دسترس باشد را جهت درمان توصیه می‌کنند.^۷ برخی نیز درمان با D3 را پیشنهاد نموده و در موارد خاص مانند سوء جذب D3، کاهش عملکرد کبدی و چاقی، درمان با کلسیدیول (25 OH Vitamin D) را در اولویت قرار داده‌اند.^{۷۶} با توجه به موارد یاد شده و در دسترس بودن ویتامین D3 در ایران به صورت پرل‌های ۵۰۰۰۰ واحدی، درمان کمبود ویتامین D با تجویز ۵۰۰۰۰ واحد هفتگی تا ۸ هفته به نحو ساده و موثر در اکثر موارد سبب افزایش سطح ویتامین D به حدود ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر خواهد شد.^{۳۹} در صورت اطمینان از مصرف منظم دارو، اگر سطح ویتامین D افزایش پیدا نکند، بررسی از نظر سندرم‌های سوء جذب بخصوص بیماری سلیاک، که با اشکال بالینی متعددی خود را نشان می‌دهد، ضروری است.^{۷۷} همچنین باید توجه داشت که میزان نیاز به ویتامین D در افراد با شاخص توده بدنی^۱ بالاتر از ۳۰، در حدود ۲ تا ۳ برابر بیشتر است.^{۷۸} در افرادی که در معرض کاهش مجدد سطح ویتامین D قرار دارند، یا عامل زمینه‌ای قابل اصلاح نیست، مانند عدم مصرف غذایی کافی ویتامین D دوز نگه‌دارنده ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد ویتامین D در روز^۷ یا ۵۰۰۰۰ واحد هر ۲ هفته^{۷۹} تا ۴ هفته^{۳۹} توصیه می‌شود. از آنجایی که افزایش سطح ویتامین D به سطح اولیه آن بستگی دارد (هر چقدر سطح اولیه پایین‌تر باشد میزان افزایش بیشتر و به عکس)،^{۸۰} احتمال افزایش بیش از حد ویتامین D با مقادیر گفته شده ناچیز می‌باشد. توجه ویژه به محاسبه دریافت ویتامین D از طریق انواع متعدد مکمل‌ها، برای جلوگیری از مسمومیت ویتامین D ضروری است. همچنین تجویز کلسیتریول که شکل فعال ویتامین D است در افراد سالم توصیه نمی‌شود؛ چرا که با خطر افزایش کلسیم خون همراه است و تجویز این شکل مکمل فقط در مراحل پیشرفته نارسایی کلیه و با نظارت خاص باید انجام شود.^{۷۶}

اندازه‌گیری مجدد سطح ویتامین D پس از درمان لازم نمی‌باشد و در مواردی مانند احتمال وجود سوءجذب، عدم مصرف دارو یا وجود علائم کمبود ویتامین D، ۲ تا ۳ ماه بعد توصیه شده است^{۷۶} که در صورت عدم افزایش سطح

ویتامین D، یک دوره درمان مجدد و سپس شروع دوز نگهدارنده کمک‌کننده خواهد بود.

نتیجه‌گیری

۱- ویتامین D به عنوان یک هورمون نه تنها در تنظیم کلسیم و سلامت استخوان نقش مهمی دارد بلکه عملکردهای مهمی را در ارگان‌های خارج اسکلتی رهبری می‌کند.

۲- بیش از نیمی از جمعیت بزرگسال ایران دچار کمبود ویتامین D هستند که عموماً بدون علامت می‌باشد اما در درازمدت می‌تواند حداقل سبب عوارض استخوانی مانند نرمی یا پوکی استخوان شود.

۳- هر چند برای تعریف کمبود ویتامین D توافق جامعی وجود ندارد اما سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر که می‌تواند با عوارض استخوانی همراه باشد، عموماً به عنوان آستانه کمبود ویتامین D در نظر گرفته می‌شود.

۴- اگرچه شیوع کمبود ویتامین D بالا است ولی اندازه گیری آن فعلاً برای همه افراد توصیه نمی‌شود، بنابراین فقط در صورت وجود عوامل خطر، اندازه‌گیری آن ضروری است.

۵- بهترین روش برای بررسی ذخایر ویتامین D اندازه گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D است.

۶- با در نظر گرفتن عدم سنتز ویتامین D به اندازه کافی در پوست و همچنین محدود بودن دسترسی به مواد غذایی غنی شده با ویتامین D در جمعیت

عمومی، درمان کمبود ویتامین D به صورت فارماکولوژیک ضروری به نظر می‌رسد.

۷- تجویز ویتامین D به میزان ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی در هفته به مدت ۸ هفته در اکثر افراد سبب افزایش سطح ویتامین D به حداقل ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر خواهد شد. در صورت عدم افزایش با مصرف دارو، بهتر است بررسی از نظر بیماری‌های سوء جذب انجام شود.

۸- برای جلوگیری از کاهش مجدد سطح ویتامین D، درمان نگهدارنده با ویتامین D با حداکثر به میزان ۲۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز یا حداکثر ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی هر ۲ هفته می‌تواند موثر باشد اما در زمان تجویز دوز نگهدارنده، توجه به دریافت سایر مکمل‌های حاوی ویتامین D ضروری می‌باشد.

۹- درمان با کلسیتریول بجز در موارد خاص نباید انجام شود.

پیشنهادهات

۱) بررسی شیوع کمبود ویتامین D در مناطقی در کشور که هنوز مطالعه نشده است.

۲) تأثیر غنی‌سازی مواد غذایی با ویتامین D بر شیوع کمبود آن بررسی شود.

۳) اثر سطوح سرمی مختلف ویتامین D بر سلامت ارگان‌های غیر اسکلتی بررسی شود.

۴) تدوین یک گایدلاین برای تشخیص و درمان کمبود ویتامین D در کشور توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: موردی وجود ندارد.

تعارض منافع: هیچ نوع تعارض منافع از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

References

- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111: 23-45.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 976-89.
- Zakeri Z, Sandoughi M, Mashhadi MA, Raeesi V, Shahbakhsh S. Serum vitamin D level and disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 343-7.
- Bagherniya M, Khorasanchi Z, Bidokhti MS, Ferns GA, Rezaei M, Ghayour-Mobarhan M, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Iran: A Literature Review. *Current Nutrition & Food Science* 2020; 16: 1015-27.
- Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep* 2014; 3: 479.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3597-602.
- 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: 1911-30.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-55.
- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific

- musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70.
10. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2009; 15: 203-12.
 11. Sandoughi M, Zakeri Z, Mirhosainee Z, Mohammadi M, Shahbakhsh S. The effect of vitamin D on nonspecific low back pain. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 854-8.
 12. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med* 2011; 124: 1165-70.
 13. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E436-46.
 14. Priemel M, von Demarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 305-12.
 15. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-64.
 16. Moradzadeh K, Larijani B, Keshtkar A, Hossein-Nezhad A, Rajabian R, Nabipour I, et al. Normative values of vitamin D among Iranian population: A population based study. *International Journal of Osteoporosis & Metabolic Disorders* 2008; 1: 8-15.
 17. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 83-106.
 18. Perez-Barrios C, Hernandez-Alvarez E, Blanco-Navarro I, Perez-Sacristan B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr* 2016; 35: 1354-8.
 19. Vatandost S, Jahani M, Afshari A, Amiri MR, Heidarimoghadam R, Mohammadi Y. Prevalence of vitamin D deficiency in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Health* 2018; 24: 269-78.
 20. Kaykhaei MA, Hashemi M, Narouie B, Shikhzadeh A, Rashidi H, Moulaei N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Zahedan, southeast Iran. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 37-41.
 21. Azizi F, Zade F, Ghazi A. Prevalence of vitamin D deficiency in Tehran. *Research in Research* 2000; 24: 291-303.
 22. Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci* 2018; 43: 125-39.
 23. 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. *Iran J Public Health* 2008; 37: 72-8. Available from: URL: https://www.academia.edu/download/50248095/Vitamin_D_Deficiency_in_Iran_A_Multicent20161111-25477-1phy2jo.pdf
 24. Farhud DD, Mehrabi A, Sarafnejad A, Sadeghipour HR, Rahimiforushani A, Rokni MB, et al. A Comprehensive, Epidemiological and Ecological Descriptive Study on Vitamin D Status in Iran (308005 People, from 2009-2018). *Iran J Public Health* 2019; 48: 644-54.
 25. Khosravi-Boroujeni H, Sarrafzadegan N, Sadeghi M, Roohafza H, Ng SK, Pourmogaddas A, et al. Prevalence and Trends of Vitamin D Deficiency among Iranian Adults: A Longitudinal Study from 2001-2013. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2017; 63: 284-90.
 26. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 144 Pt A: 138-45.
 27. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, Kumar R, Bell NH. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 169-73.
 28. Ziaee A, Javadi A, Javadi M, Zohal M, Afaghi A. Nutritional status assessment of Minodar residence in Qazvin city, Iran: vitamin D deficiency in sunshine country, a public health issue. *Glob J Health Sci* 2012; 5: 174-9.
 29. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807-20.
 30. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-7.
 31. Delavari A AS, Aladini F. Report on the status of risk factors for non-transmissible diseases in the Islamic Republic of Iran. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, Department of Health, Disease Management Center. 2009.
 32. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010; 82: 1942-8.
 33. Makris K, Bhattoa HP, Cavalier E, Phinney K, Sempas CT, Ulmer CZ, et al. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein - A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. *Clin Chim Acta* 2021; 517: 171-97.
 34. Burnett-Bowie SM, Cappola AR. The USPSTF 2021 Recommendations on Screening for Asymptomatic Vitamin D Deficiency in Adults: The Challenge for Clinicians Continues. *JAMA* 2021; 325: 1401-2.
 35. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 847-58.
 36. Czernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1667-74.
 37. Ceglia L, Nelson J, Ware J, Alysandratos KD, Bray GA, Garganta C, et al. Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Nutr* 2017; 56: 161-70.
 38. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Kostenberger M, Tmava Berisha, A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 1498-513.
 39. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
 40. Dawe RS. There are no 'safe exposure limits' for phototherapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 209-10.

41. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-8.
42. Ejtahed HS, Shab-Bidar S, Hosseinpahan F, Mirmiran P, Azizi F. Estimation of Vitamin D Intake Based on a Scenario for Fortification of Dairy Products with Vitamin D in a Tehranian Population, Iran. *J Am Coll Nutr* 2016; 35: 383-91.
43. Jafari T, Askari G, Mirlohi M, Javanmard SH, Faghimani E, Fallah AA. Stability of Vitamin D3 in fortified yoghurt and yoghurt drink (Doogh). *Adv Biomed Res* 2016; 5: 52.
44. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC) 2011.
45. Working Group of the Australian, New Zealand, Bone Mineral Society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005; 182: 281-5.
46. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016; 27: 367-76.
47. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1852-7.
48. Sanders KM, Seibel MJ. Therapy: New findings on vitamin D3 supplementation and falls - when more is perhaps not better. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 190-1.
49. Al Saleh Y, Beshyah SA, Hussein W, Almadani A, Hassoun A, Al Mamari A, et al. Diagnosis and management of vitamin D deficiency in the Gulf Cooperative Council (GCC) countries: an expert consensus summary statement from the GCC vitamin D advisory board. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 35.
50. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 466-79.
51. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1146-58.
52. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019; 30: 733-43.
53. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33-44.
54. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 520-30.
55. Rashidi H, Ghaderian S, Shirinpour Z, Yazdanpanah L, Kaykhaei M, Aleali A, et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Pharmacy and Technology* 2016; 8: 11665-74.
56. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 87.
57. Sahebi R, Rezayi M, Emadzadeh M, Salehi M, Tayefi M, Parizadeh SM, et al. The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract* 2019; 34: 294-304.
58. Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Kazmi I. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 1-11.
59. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. "Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis". *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 102189.
60. Wieland LS. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: Summary of a living Cochrane review. *Explore (New York, Ny)*. 2021.
61. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr* 2011; 29: 149-55.
62. Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Molgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14-18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 1301-9.
63. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1091-7.
64. Ng K, Scott JB, Drake BF, Chan AT, Hollis BW, Chandler PD 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.
65. Jozanikohan Z, Kazemi Saleh D. A Semi-Experimental Study to Assess Whether the Current Recommended Protocol for Treating Vitamin D Deficiency is Enough? *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17: e22779.
66. Daraghmeah AH, Bertoia ML, Al-Qadi MO, Abdulkaki AM, Roberts MB, Eaton CB. Evidence for the vitamin D hypothesis: The NHANES III extended mortality follow-up. *Atherosclerosis* 2016; 255: 96-101.
67. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 91-100.
68. Gallagher JC, Smith LM, Yalamanchili V. Incidence of hypercalciuria and hypercalcemia during vitamin D and calcium supplementation in older women. *Menopause* 2014; 21: 1173-80.
69. Gallagher JC, Sai A, Templin T, 2nd, Smith L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425-37.
70. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1806-8.
71. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. 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.
72. Tripkovic L, Wilson LR, Hart K, Johnsen S, de Lusignan S, Smith CP, et al. Daily supplementation with 15 mug vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12 wk randomized, placebo- controlled food fortification trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 481-90.
 73. Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras HTM, et al. Effects of Cholecalciferol vs Calcifediol on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1133-40.
 74. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stocklin E, Goessl R, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 2014; 59: 14-9.
 75. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int* 2018; 29: 1697-711.
 76. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AA-CE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018; 10: 546.
 77. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14: 113-5.
 78. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 153-65.
 79. Demetriou ET, Travison TG, Holick MF. Treatment with 50,000 IU vitamin D(2) every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D(2), 25-hydroxyvitamin D(3), and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract* 2012; 18: 399-402.
 80. Kaykhaei MA, Khodadoost M, Dashipour AR, Haidari Z, Karimkoshteh A, Sandoughi M. Baseline levels determine magnitude of increment in 25 hydroxy vitamin D following vitamin D3 prescription in healthy subjects. *Endocrine* 2019; 64: 378-83.
 81. Public Health England. SACN vitamin D and health.gov.uk; 2016. Available from: URL: - https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf
 82. Health Council of the Netherlands. Evaluation of the dietary reference values for vitamin D. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2012. Available from: URL: <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documents/advisory-reports/2012/09/26/evaluation-of-the-dietary-reference-values-for-vitamin-d/advisory-report-evaluation-of-the-dietary-reference-values-for-vitamin-d.pdf>
 83. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359-81.
 84. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res* 2016; 36: 1345-56.

Review Article

Evaluation and Treatment of Vitamin D Deficiency in Iranian Adults: A Narrative Review

Sandoughi M , Kaykhaei MA 

Department of Internal Medicine, Ali-Ebn e Abitaleb Hospital, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, I.R. Iran

e-mail: mazyar44@gmail.com

Received: 10/08/2021 Accepted: 31/10/2021

Abstract

Vitamin D deficiency is a prevalent health problem all over the world. It is estimated that more than half of the Iranians are vitamin D deficient. Evidence has shown that adequate vitamin D levels are required for skeletal health through calcium and phosphorus homeostasis and play an essential regulatory role in extra-skeletal organs. However, there are several controversies and unanswered questions regarding diagnosis, evaluation, treatment, and even optimal serum levels of vitamin D. In this review study, we will discuss current evidence regarding the evaluation and treatment of vitamin D deficiency, emphasizing studies in the Iranian population. We also discuss how to achieve and maintain the optimum serum levels of vitamin D. This study concluded that according to the high prevalence of vitamin D deficiency in Iran, it is necessary to measure vitamin D serum levels in high-risk individuals. In the face of vitamin D deficiency, the initiation of treatment with a loading dose of vitamin D is recommended, followed by maintenance doses. Besides, malabsorption syndromes should be considered in people without increased serum levels despite the regular consumption of vitamin D. Moreover, calcitriol should not be used for the treatment of vitamin D deficiency in the general population.

Keywords: Vitamin D Deficiency, Ergocalciferol, Cholecalciferol, Diagnosis, Therapy