

## ویتامین D و ضرورت توجه به این عنصر حیاتی در بدن

### ● عاتقه محرابی

کارشناس ارشد ژنتیک مولکولی، کلسیک ژنتیک، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی / واحد تهران پزشکی، تهران، ایران



### ● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، کلسیک ژنتیک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه / اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، تهران، ایران



farhud@sina.tums.ac.ir

### □ مقدمه

کلسیتریول [۱ و ۲۵-دی هیدروکسی کوله کلسیفرول (D3)  $1, 25(OH)_2 D_3$ ]، فرم فعال ویتامین D (هورمونی)، به دلیل نوع عمل آن (فاکتور رونویسی ژن‌ها برای پروتئین هدف)، متعلق به گروه گسترده‌ای از هورمون‌ها است. برخلاف سایر هورمون‌های این گروه (به عنوان مثال، اندروژن‌ها، استروژن‌ها، گلوکوکورتیکواستروئیدها، مواد معدنی کورتیکواستروئیدها و پروژسترون)، سنتز کلسیتریول به در دسترس بودن سوستر، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ( $25(OH)D$ )، محدود شده است.  $25(OH)D$  فراوان‌ترین متابولیت ویتامین D است و غلظت سرمی آن وضعیت تأمین ویتامین D را مشخص می‌کند. بنابراین، ویتامین D یک پیش‌هورمون است و اصطلاح «ویتامین D» باید به هر دو ارگوکلسیفرول (ویتامین D2) و کوله کلسیفرول (ویتامین D3) به عنوان محصول تبدیل ارگوسترول به ۷-دهیدروکلسیفرول ( $DHC-7$ ) ارجاع شود. عملکرد زیستی کلسیتریول با استفاده از گیرنده درون سلولی بسیار اختصاصی ویتامین D ( $VDR$ )، یک فاکتور رونویسی که توسط لیگاندی متعلق به خانواده گیرنده‌های ژنومی برای استروئیدها، هورمون‌های تیروئید و رتینوئیدها واسطه می‌شود، می‌باشد (۱).

داده‌های موجود نشان می‌دهد که کمبود ویتامین D مشکلاتی در جمعیت عمومی و بیماران است که در همه عرض‌های جغرافیایی، سن، جنس و نژاد شیوع دارد. شیوع کمبود ویتامین D در هر منطقه جغرافیایی بسته به شرایط

### □ چکیده

ویتامین D یک عنصر حیاتی در بدن است که نقش مهمی در رشد و استقامت عضلات و استخوان‌ها از طریق تأثیر بر جذب کلسیم از روده دارد. بیوستز ویتامین D با قرارگیری در معرض اشعه ماورای بنفش نور خورشید از پوست آغاز می‌شود. کوله کلسیفرول از پوست و روده به کبد منتقل یافته و سپس به پروتئین DBP متصل می‌گردد و در نهایت برای ادامه فرآیند فعال‌سازی به کلیه وارد می‌شود. مهم‌ترین منابع تأمین ویتامین D مورد نیاز بدن به ترتیب میزان اثر گذاری قرار گرفتن در نور خورشید (در بافت UV)، رژیم غذایی حاوی ویتامین D و استفاده از مکمل ویتامین D در دوز مناسب می‌باشد. کمبود این ویتامین در بدن منجر به اختلالات متنوعی مانند راشیتیس، یوکی استخوان، مولتیپل اسکروز، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان می‌شود. عوامل مختلفی از جمله میزان قرارگیری در آفتاب، میزان پوشش لبر و آلودگی هوا، مقدار رنگدانه‌های پوست، سن، جنس و همچنین سبک زندگی در تعیین سطح این ویتامین ضروری برای بدن نقش دارند. امروزه کمبود ویتامین D تبدیل به یکی از مسائل فراگیر سلامتی در همه کشورها شده است که نیازمند توجه بسیار زیاد پزشکان، متخصصان و مسئولین مرتبط با سلامت اجتماعی می‌باشد.

کلمات کلیدی: ویتامین D، بیوستز، کمبود ویتامین D،

مکمل ویتامین D

است از این رو، مشکل کمبود ویتامین D و تأمین کافی آن بیانگر موضوع مهمی در بهداشت عمومی و اقدامات بالینی است. لیست نقش‌های کلاسیک و غیر کلاسیک چندگانه ویتامین D و فواید سلامتی مرتبط با آن به صورت روزانه در حال طولانی‌تر شدن است. دستورالعمل‌های مصرف مکمل ویتامین D هر چند سال یکبار با توجه به یافته‌های جدید و در نتیجه تغییر میزان آن در جمعیت‌ها اصلاح می‌شود (۳). جدول ۱ گروه‌های پر خطری که باید از نظر غلظت ویتامین D و دریافت مکمل آن بررسی شوند را نشان می‌دهد (۴).

آن متغیبات است. میزان شیوع در جهان به صورت میانگین از حدود ۰.۳ تا ۵۹٪ می‌باشد. طبق مطالعه انجام شده توسط قزوه و همکاران (سال ۱۳۹۸)، میزان کمبود ویتامین D در جمعیت ایران طی سال‌های ۱۳۸۷ الی ۱۳۹۷ تقریباً ۹۳٪ بوده است که به عوامل متنوعی مانند سبک زندگی، عادات غذایی و همچنین نوع پوشش مربوط می‌باشد (۲).

کمبود ویتامین D با اثرات کلسیمی آن و همچنین همراه بودن با طیف گسترده‌ای از اثرات چندگانه، شناخته می‌شود که مورد دومی در دهه‌های اخیر به شدت مورد مطالعه قرار گرفته

جدول ۱. گروه‌های پر خطر نیازمند به بررسی وضعیت ویتامین D (۳)

اختلال	نمونه تشخیص‌ها
اختلالات سیستم حرکتی	رئیتیس، نرمی استخوان، پوکی استخوان، استخوان درد، ید شکلی‌های استخوان، نواقص وضعیت استقرار بدن، تکرور غیر عفونی استخوان
اختلالات متابولیسم فسفر-کلسیم	اختلالات سطح کلسیم، در خون و ادرار، سطح فسفات در خون و ادرار، هایپرکلسفاتازی و هایپوفسفاتازی
درمان‌های مزمن یا بعضی داروها	درمان مزمن یا کورتیکواستروئیدها، درمان یا کتوکونازول، درمان یا ضد ویروس‌ها و داروهای ضد سرخ
سوء هاضمه و سوء جذب	سندرم‌های سوء هاضمه و سوء جذب، فیروز کیستی و بیماری‌های التهابی مزمن روده
اختلالات کبدی	نارسایی کبدی، کلستاز، پس از پیوند کبد و بیماری کبد چرب غیر الکلی
اختلالات کلیوی	نارسایی کلیوی، پس از پیوند کلیه و نفروکلستروز
اختلالات غدد درون ریز	پرکاری و کم کاری تیروئید، دیابت نوع ۱، کمبود هورمون رشد، بی‌لشتهایی عصبی و سندرم‌های خود ایمنی چند غده‌ای
اختلالات رشد بدن	قد کوتاه، قد بلند، چاقی و لاغری
تأخیر در رشد	تأخیر در رشد روانی- حرکتی و ناتوانی ذهنی
بیماری‌های سیستم عصبی	فلج مغزی، عدم تحرک مزمن، اوتیسم، مولشیل اسکروز، سرخ، تشنج یا علل ناشناخته، میوپاتی و دیستروفی عضلانی
آرتری	اسم، التهاب آرتریک پوست
بیماری‌های خود ایمنی	بیماری‌های کلاژن، روماتیسم، بیماری‌های خود ایمنی پوست، دیابت نوع ۱ و بیماری هاشیموتو
اختلالات ایمنی	عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی، اسم، التهابات مزمن و عودکننده سایر سیستم‌ها
تنوپلاسم‌ها	سرطان خون، بدخیمی سیستم لنفی و سایر اندام‌ها، تومورها و حالات پس از درمان‌های اونکولوژیک
بیماری‌های قلبی- عروقی	فشار خون سرخرگی و بیماری‌های ایسکمیک قلبی
بیماری‌های متابولیک	دیابت نوع ۲، اختلالات چربی، چاقی و سندرم‌های متابولیک

غلظت بهیفته  $25(OH)D$  در مسیرهای مختلف غده لنذوکرین، اتوکرین و پاراکرین به عنوان عملی اساسی در جلوگیری از پوکی استخوان و زمین خوردن، راشیتسم و نرمی استخوان و همچنین بیماری‌های خود ایمنی از جمله مولتیپل اسکلروز، دیپلت نوع ۱، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و بیماری‌های عفونی مانند سل و آنفلوآنزا، بیماری‌های قلبی عروقی، اختلالات عصبی شناختی شامل بیماری آلزایمر، اوتسم، مشکلات حملگی، دیپلت نوع ۲ می‌باشد و همچنین باعث بهبود میزان بقا و کیفیت زندگی در بدخیمی و مرگ و میر می‌شود. به طور کلی میزان  $30-100ng/ml$  به عنوان کافی،  $10-29ng/ml$  به عنوان کمبود و کمتر از  $10ng/ml$  به عنوان کمبود شدید در نظر گرفته می‌شود. در مورد نیاز روزانه بین ۴۰۰ الی ۸۰۰ IU تخمین زده شده است (۲،۵).

#### □ بیوسنتز وینامین D

کوله کلسیفرولی که در پوست تولید می‌شود و کوله کلسیفرولی (و ارگوکلسیفرول) که در روده کوچک (از رژیم غذایی و مکمل‌های نارویی) جذب می‌شود، به کبد منتقل می‌شوند و به  $DBP^1$  متصل می‌شوند. در کبد، اولین مرحله بیوسنتز ویتامین D فعال شروع می‌شود. پس از هیدروکسیلاسیون آنزیمی در کربن ۲۵، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D ( $25(OH)D$ ) تشکیل می‌شود. این واکنش توسط ۲۵ هیدروکسیلاز، که واسطه بین بعضی هیدروکسیلازهای متعلق به بخشی از سیتوکروم P450 ( $CYP2R1$  و  $CYP27A1$ ,  $CYP3A4$ ) است، کاتالیز می‌شود. غلظت  $25(OH)D$  در سرم به دلیل پایداری بالاتر و نیمه عمر طولانی‌تر (۲ تا ۳ هفته) و همچنین غلظت نسبتاً زیاد (بیان شده به صورت  $ng/ml$  یا  $nmol/l$ ) در مقایسه با غلظت  $1,25(OH)2D$ ، که تحت تنظیم چند عامل و در غلظت‌های قابل توجهی پایین‌تر (نیمه عمر ۴-۶ ساعت، غلظت بیان شده به صورت  $pg/ml$  یا  $pmol/l$ ) است، بهترین شاخص برای ویتامین D می‌باشد (۶،۷).

غلظت  $25(OH)D$  و  $1,25(OH)2D$  به شدت توسط یک شکاف آنزیمی در واکنش ۲۴-هیدروکسیلاز ( $CYP24A1$ ) تنظیم می‌شود، که کاتالیز کننده هیدروکسیلاسیون کلسیدیول و کلسیتریول به متابولیت‌های دارای فعالیت بیولوژیکی کمتر که در نهایت به ترتیب به  $24,25(OH)2D$  و کلسیتریونیک اسید تبدیل می‌شود، می‌باشد. کلسیتریول عاملی است که بیان ۲۴ هیدروکسیلاز که به طور معمول در کلیه سلول‌های هدف تحت عمل ویتامین D وجود دارد را تحریک می‌کند. این فرآیند یک سیستم بازخوردی است که غلظت متابولیت‌های فعال ویتامین D را تنظیم و از هایپر ویتامینوز D جلوگیری می‌کند. مسیر متابولیکی فوق ممکن است در صورت اختلال در کاتالیز  $25(OH)D$  و  $1,25(OH)2D$  (جهش‌هایی در  $CYP24A1$  ژن کند کننده ۲۴-هیدروکسیلاز) یا سنتز بیش از حد  $1,25(OH)2D$  که به طور مستقیم ناشی از جهش در  $SLC34A1$  ژن کد کننده کوترانسپورتر سدیم-فسفات ( $NaPi-IIA$ )

1- Vitamin D-binding protein

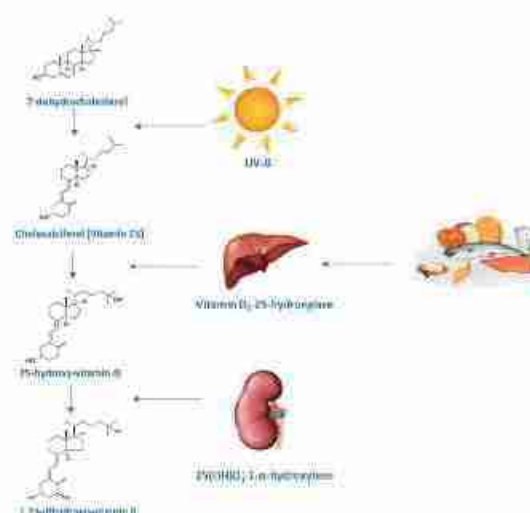
داده و مقداری معادل ۲۰۰۰-۴۰۰۰ IU ویتامین D در روز را سخت کند. بنابراین در معرض قرار گرفتن نزدیک به ۱۰۰٪ سطح بدن یک فرد بالغ ممکن است ۱۰۰۰۰ واحد در روز را به دست دهد. تاکنون گزارشی مبنی بر خطر ابتلا به مقادیر سمی ویتامین D پس از قرار گرفتن زیاد در معرض آفتاب (حداقل در افراد سالم) منتشر نشده است. این امر با این حقیقت که مقدار اضافی ویتامین D و پوره ویتامین D (پیش ماده قوری در مسیر بیوسنتز کلسترول) با نور به متابولیت های غیرفعال مانند تاکیسترول، لومریستول، سوپر استرول ها و ۵،۶-ترنس ویتامین D3 تخریب (ایزومریزه) می شود (۸،۹).

عوامل ذاتی و محیطی مانند پوشش لباس، آلودگی هوا، رنگدانه زیاد پوست، سن بالا، استفاده بیش از حد از مواد آرایشی ضد آفتاب با ضریب محافظت در برابر آفتاب بالای ۱۵، به میزان قابل توجهی زمان قرارگیری لازم در معرض آفتاب برای دستیابی به مقدار کافی ویتامین D را افزایش می دهد. عوامل فوق ممکن است حتی اگر قرارگیری در معرض آفتاب در طول بهار و تابستان به مدت کافی نیز فراهم شود، کاملاً از سنتز پوست ویتامین D جلوگیری کنند. همچنین افرادی هستند که به دستورالعمل های عملکردی پایبند نیستند یا افرادی که به دلیل موارد منع خاص، از قرارگیری مناسب در معرض نور خورشید محروم هستند. قرار گرفتن در معرض آفتاب در کودکان و نوجوانان به علت فعالیت های بیش از حد آنها در محیط داخلی و همچنین در بخش بزرگی از جمعیت بزرگسال به دلیل نوع شغل، بسیار محدود است. در نوزادان و کودکان کمتر از ۳ سال، قرار گرفتن در معرض نور مستقیم خورشید بدون ضد آفتاب توصیه نمی شود. دلایل دیگر ممکن است شامل بیماری های مزمن، فویبای سرطان یا ترس از پیری پوست باشد که از فعالیت در فضای باز جلوگیری می کند (۵).

#### □ رژیم غذایی

رژیم غذایی منبع جایگزین ویتامین D برای انسان است. با این حال در شرایط طبیعی در مقایسه با سنتز پوست، به طور

در کلیه است، مختل شود. در هر دو مورد، خطر ابتلا به هایپرویتامینوز D حتی اگر از دوزهای پیشگیرانه ویتامین D استفاده شود، افزایش می یابد (۶،۷).



شکل ۱. مراحل سنتز ویتامین D (۷)

#### □ منابع ویتامین D

##### □ سنتز ویتامین D در پوست

بیشتر ویتامین D در انسان در کراتینوسیت های لایه زایای اپیدرمی پوست پس از قرار گرفتن در معرض تابش نور خورشید با طول موج ۲۸۰-۳۱۵ میلی متر، اشعه ماوراء بنفش B (UVB) از 7-DHC تولید می شود. تحت تأثیر انرژی جذب شده، 7-DHC دستخوش تغییراتی به پوره ویتامین D3 می شود و پس از آن به دلیل تغییر حرارت، به ویتامین D3 تبدیل می شود. سپس وارد جریان خون، جایی که به پروتئین اتصال دهنده ویتامین D (DBP) وصل می شود، می گردد. تخمین زده می شود که سنتز پوست ممکن است ۱۰۰-۸۰٪ از نیاز روزانه ویتامین D را پوشش دهد. در معرض قرار گرفتن حداقل ۱۸٪ از سطح بدن (برای مثال ساعد بدون پوشش و ساق های پا) به مدت تقریبی ۱۵ دقیقه می بایست نیمی از حداقل دوز اریتما (MED) MED متعجب به قرمزی خفیف پوست می شود) را تشکیل

2- Minimal erythematol dose

کمبود ویتامین D در سطح جمعیت، غنی سازی اجباری برخی محصولات غذایی منتخب (شیر، لبنیات، غلات، آب پر تقال، مارگارین و ماکارونی) در برخی کشورها تهیه شده است. میزان این غنی سازی بسته به سیاست‌های بهداشتی و ستراتژی‌های دولت در مناطق مختلف جهان متفاوت است. فرمول‌های شیر برای نوزادان و کودکان نوپا استثنا هستند، زیرا این محصولات به گونه‌ای استاندارد با ویتامین D غنی می‌شوند. ثابت شده است که مقدار ۱ لیتر شیر فرمولاسیون تجاری، نیاز روزانه ویتامین D را به میزان کافی، حداقل در زمینه پیشگیری از کمبود ویتامین D و رشتیسم‌های تغذیه‌ای تأمین می‌کند. لازم به ذکر است که مکمل ویتامین D در نوزادان شیرخوار ضروری است. ویتامین D موجود در شیر انسان اندک و دارای نوسان است (حدود ۴۰ IU در لیتر)، که به نظر می‌رسد حتی اگر اطمینان از مصرف استاندارد ویتامین D توسط مادر شیرده وجود داشته باشد، برای یک کودک در حال رشد کافی نیست (۱۰).

قابل توجهی متبع کمتر موثری است. تخمین زده می‌شود رژیم متعادل حداکثر ۲۰ درصد از ویتامین D مورد نیاز روزانه را پوشش می‌دهد. ویتامین D در رژیم غذایی به دو شکل وجود دارد، در فرآورده‌های غذایی یا منشأ حیوانی شکل غالب ویتامین D، کله کلسیفرول (ویتامین D3) و با منشأ گیاهی و قارچی ارگوکلسیفرول (ویتامین D2) است. منابع طبیعی ویتامین D به طور عمده شامل ماهی‌ها، مانند ماهی آزاد و شاه ماهی و به میزان کمتری در زرده تخم مرغ، پنیر، شیر و بعضی قارچ‌ها (جدول ۲) (۳، ۱۰).

ارزیابی عادات غذایی و ترکیب مواد غذایی در جمعیت‌های مختلف نشان داده است، هنگامی که متبع اضافه‌ای مانند سنتز پوست کمیاب است، نمی‌توان در نظر گرفت حتی یک رژیم متنوع و متعادل با تأمین کامل ویتامین D مورد نیاز مطابقت داشته باشد. بنابراین، یک مکمل ویتامین D متسبب نقش مهمی در حفظ بالاترین سطح سلامتی دارد. از نظر جلوگیری از

جدول ۲. محتوای ویتامین D در مواد غذایی مختلف (۳)

محتوای ویتامین D	محصول
600-1000 IU/100 g	ماهی آزاد وحشی تازه
808 IU/100 g	شاه ماهی در روغن
480 IU/100 g	شاه ماهی چاشنی دار شده
540 IU/100 g	ماهی آزاد (پخته)
100-250 IU/100 g	ماهی آزاد پرورشی تازه
200 IU/100 g	کتسرو ماهی
152 IU/100 g	ماهی شیر
40 IU/100 g	ماهی کد تازه
زرده تخم مرغ / 54IU	زرده تخم مرغ
7-28 IU/100 g	پنیر
1/8-5 IU/100 ml	شیر انسان
~20 IU/100 ml	شیر انسان در طول مصرف مکمل ویتامین D
0/4-1/2 IU/100 ml	شیر گاو
40-60 IU/100 ml	شیر خشک با فرمول مناسب ۶-۱۰ ماهگی
56-76 IU/100 ml	شیر خشک با فرمول مناسب ۱۲-۷ ماهگی
70-80 IU/100 ml	شیر خشک با فرمول مناسب ۳-۲ سالگی (فرمول رشد)

ویتامین D هستند و همچنین در کم کاری پاراتیروئید استفاده می‌شود. کاربردهای مشابهی به کلسیتریول اختصاص داده شده است؛ با این حال، از آن کمتر استفاده می‌شود. پاری کلسیتریول یک آنالوگ ویتامین D است که به تازگی توسعه یافته است و برای پیشگیری و درمان پرکاری پاراتیروئید ثلویید که ناشی از نارسایی مزمن کلیوی است استفاده می‌گردد. باید بار دیگر تأکید کرد که استفاده از آنالوگ‌ها و متابولیت‌های فعال ویتامین D متعجب به تغییرات مورد انتظار غلظت  $25(OH)D$  نمی‌شود و یک روش جایگزین برای مکمل ویتامین D (یا کلسیتریول در موارد خاص) نیست. موارد استفاده از آنالوگ‌ها از ضرورت مصرف همزمان ویتامین D توسط بیماران فقط در شرایطی که از مزایای سلامتی پلیوتروپیک است، نمی‌کاهد (۱۲،۱۳).

#### نتیجه گیری

کمبود ویتامین D یک مشکل مهم بهداشت عمومی در دنیا است که بدون اقدامات پیشگیرانه مناسب ممکن است در نتیجه تغییر مداوم سبک زندگی، عادات‌های غذایی نامطلوب و همچنین تأمین محدود ویتامین D از منابع طبیعی (هم از نظر رژیم غذایی و هم UVB) تشدید شود. لازم است توصیه‌ها به روز و در مورد دیدگاه‌های اخیر پیرامون پیشگیری و درمان کمبود ویتامین D در همه گروه‌های سنی معرفی و دنبال شود. این وظیفه باید برای پزشکان همه تخصص‌ها، در درجه اول برای پزشکان عمومی و همچنین افرادی که سیاست‌های بهداشت و درمان را تدوین می‌کنند، در اولویت باشد. این امر به ویژه در زمینه دانش موجود که شواهدی نه تنها از عملکرد کلسیمی ویتامین D، بلکه در مورد اثرات چندگانه آن ارائه می‌دهد ضروری است. علی‌رغم بحث در مورد عمل بودن کمبود ویتامین D در یک بیماری خاص یا خطر ابتلا به آن و همچنین با توجه به بزرگی مشکل کمبود ویتامین D در جمعیت عمومی و در بیماران، پاتل تخصصی اجرای دستورالعمل‌های به روز اختصاص داده شده به پیشگیری و درمان کمبود ویتامین D و تبدیل آن به یک عمل روزمره پزشکان و متخصصان بالینی را توصیه می‌کند.

#### مکمل‌های دارویی ویتامین D

کوله کلسیفرول ( $D3$ ) رایج‌ترین نوع در دسترس ویتامین D است که به عنوان مکمل و یا برای درمان کمبود ویتامین D در بیشتر نقاط جهان (بر خلاف ایالات متحده که ارگوکلسیفرول  $D2$  رایج‌تر است) مورد استفاده قرار می‌گیرد. معمولاً ویتامین  $D3$  در دوزهای روزانه ۴۰۰، ۵۰۰، ۸۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ IU بدون نسخه در دسترس می‌باشد. ویتامین  $D3$  به عنوان داروهای مولتی ویتامین در مکمل‌های ترکیبی کلسیم، روغن کبد ماهی و با فرمولانی کمتر در برخی از مواد غذایی غنی شده با ویتامین D نیز موجود است. در حال حاضر مصرف ویتامین D به عنوان ترکیبی حاوی کلسیم یا ویتامین  $K2$  ( $MK7$ ) یا همراه با آن‌ها توصیه نمی‌شود. اثر بخشی مصرف همزمان ویتامین‌های  $K2$  و  $D$ ، به عنوان عاملی که مانع از کلسیفیکاسیون عروق و بافت‌های نرم و همچنین تقویت کفنی سازی استخوان می‌شود، اثبات نشده است. ویتامین D نباید همراه با غلات دارای فیبر زیاد (جو دوسر و سیوس)، استروئیدهای اتصال دهنده رزین (کلسیرامین)، ملین یا نرم کننده‌های مدفوع تجویز شود (۵،۱۱).

کلسیتریول  $25(OH)D3$  یک داروی اساسی برای بهبود ویتامین D است، اما این دارو به طور عمده در بیماران مبتلا به اختلال در متابولیسم کبدی ویتامین D، بیماری‌های مزمن کبدی، کلستاز، درمان طولانی مدت با گلوکوکورتیکواستروئیدها و ضد تشنج‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱).

متابولیت‌های فعال آنالوگ‌های ویتامین D مانند آلفاکلسیتریول ( $1\alpha(OH)D3$ )، کلسیتریول [ $1\alpha,25(OH)2D3$ ] و پاری کلسیتریول [ $19nor1\alpha25(OH)2D2$ ] نباید به عنوان یک روش جایگزین مکمل ویتامین D در نظر گرفته شوند. نظارت بر درمان مبتنی بر متابولیت‌ها و آنالوگ‌های فعال، با استفاده از ارزیابی‌های پیاپی آینده‌نگر غلظت  $25(OH)D$ ، مقدار کمی رانشان می‌دهد. آلفاکلسیتریول اغلب در مواردی که دارای اختلال در متابولیسم کلیوی ویتامین D و در بیماری‌هایی با کاهش فعالیت  $1\alpha$ -هیدروکسیلاز مانند نارسایی کلیوی، سندرم نقروتیک، بیماری مزمن کلیه، راشیتسم هایپوفسفاتمیک و سایر راشیتسم‌هایی که مقوم به

## References

- 1- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):153-65.
- 2- Farhudi DD, Mehrabi A, Sarafnejad A, Sadeghipour HR, Rahimiforoushani A, Rokni MB, et al. A Comprehensive, Epidemiological and Ecological Descriptive Study on Vitamin D Status in Iran (308025 People, from 2009–2018). *Iranian journal of public health*. 2019;48(4):644.
- 3- Rusinska A, Pludowski P, Walczak M, Borszewska-Komacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokol D, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of Vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:246.
- 4- Munn CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*. 2016;85(2):83-106.
- 5- Van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2017;46(4):845-70.
- 6- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014;21(3):319-29.
- 7- Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *International journal of molecular sciences*. 2663. (9)19, 2018.
- 8- Krzyscin J, Jaroslowski J, Sobolewski P. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2011;105(1):106-12.
- 9- Lukaszewicz J. Vitamin D—skin synthesis revisited. *Nowe spojrzenie na syntezę skórną witaminy D*. *Post N Med*. 2016;29(10):747-9.
- 10- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):53-8.
- 11- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2015;64(4):319-27.
- 12- Lu R, Zhu S, Tang F, Zhu X, Fan Z, Wang G, et al. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2017;71(6):683-93.
- 13- Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson T, Massy Z, Cozzolino M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Current vascular pharmacology*. 2014;12(2):339-49.

