پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشکي شهيد بهشتي)
سال دوازدهم, شماره ۵, پي در پي ۵۹ ، صفحات ۳۸۷ تا ۳۹۹
آذر و دی ۱۳۸۶
تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۵/۳۰
تاريخ پذيرش مقاله ۸۶/۳/٦

بررسي تأثير مکمل ياري ويتامين D بر مقاومت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع۲

مريم شيرين زاده[۱*]، دکتر راهبه شاکر حسيني[۲]، ليدا نوايي[۳]، آناهيتا هوشيار راد[۴]، دکتر نويد سعادت[۵]، دکتر بنفشه گلستان[۶]

چکيده

سابقه و هدف: *نقش کمبود ويتامينD در اتيولوژي تحمل گلوکز و ديابت نوع ۲ به خوبي شناخته شده است و کمبود آن مي تواند ترشح انسولين را کاهش داده و موجب عدم تحمل گلوکز شود. بنابراين اين مطالعه با هدف تعيين تأثير مکمل ياري ويتامينD بر مقاومت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ انجام شده است.*

مواد و روش ها: *اين مطالعه يک کارآزمايي باليني دوسوکور بود. ۵۷ بيمار مبتلا به ديابت (۳٤ مرد و۲۳ زن) که مصرف کننده قرص هاي کاهنده قند خون بودند و سطح کلسيم سرم نرمال داشتند براي شرکت در مطالعه انتخاب شدند. مطالعه در فصل زمستان که سطح 25-OH-D در ايران در پايين ترين حد خود است انجام شد. بيماران به دو گروه دريافت کننده مکمل ويتامينD و دارونما تقسيم شدند و به مدت يک ماه تحت مکمل ياري با IU/d ۱۵۰۰ ويتامينD3 يا دارونما قرار گرفتند. نوع و مقدار داروهاي مصرفي بيمار، وضعيت مصرف سيگار، وزن، قد، نمايه توده بدني (BMI)، گلوکز ناشتا سرم (FBS)، انسولين ناشتای سرم، پپتيدC، 25-OH-D و کلسيم توتال سرم در شروع و پايان مداخله اندازه گيري شدند. وضعيت دريافت انرژي، درشت مغذي ها، فيبر، ويتامينE,C ، منيزيم، روي، کلسيم و ويتامينD در شروع، طول دوره و پايان مطالعه بررسي شدند.*

يافته ها: *ميانگين و انحراف معيار سطح اوليه 25-OH-D ، ng/ml ۱۰/٤۲±۱۰/٦۷ بود. ٤۷ نفر (۸۲/۵%) از ۵۷ بيمار شرکت کننده در مطالعه مبتلا به کمبود ويتامينD بودند (25-OH-D < 20 ng/ml). پس از مداخله، تنها ٦۰% از بيماران در گروه دريافت کننده مکمل ميزان طبيعي ويتامينD را به دست آوردند. سطح گلوکز و انسولين ناشتا سرم در گروه دريافت کننده مکمل ويتامين D کاهش يافت که اين تغييرات معني دار نبود. ميزان پپتيدC سرم در گروه دريافت کننده مکمل از ۲/٤۱±۰/۸۲ng/ml پيش از مداخله، به ۲/۷۸±۱/۱٤ng/ml بعد از مداخله افزايش يافت که اين افزايش معني دار بود (P <۰/۰۲). سطح کلسيم سرم در گروه دريافت کننده مکمل ويتامينD به طور معني داري افزاش يافت (P < ۰/۰٤)، اما از حد نرمال فراتر نرفت. پس از مداخله، ميانگين تغييرات QUICKI در گروه دريافت کننده مکمل به طور معني داري بالاتر از گروه دارونما بود (P <۰/۰۳) که نشان مي دهد مقاومت انسولين در گروه دريافت کننده مکمل ويتامينD نسبت به گروه دارونما کاهش يافته است.*

نتيجه گيري: *نتايج اين مطالعه پيشنهاد مي کند که دريافت مکمل ويتامينD مي تواند مقاومت انسولين را در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ کاهش دهد و بنابراين بهتر است به منظور بهبود کنترل ديابت حداقل در طول زمستان مورد استفاده قرار گيرد.*

واژگان کليدي: *ديابت ، ويتامين**D** ، مقاومت انسولين ، مکمل ياري*

مقدمه

ديابت مليتوس نوع ۲ و عدم تحمل گلوکز از مشکلات بهداشتي رايج و در حال افزايش مي‌باشند. (۱) عدم تحمل گلوکز و ديابت با افزايش خطر بيماري‌هاي قلبي- عروقي مرتبط مي‌باشند و مرگ و مير افراد ديابتي ۲ تا ۳ برابر

۱ * . نويسنده مسؤول : کارشناس ارشد علوم تغذيه، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشکي شهيد بهشتي. آدرس براي مکاتبه: تهران، بلوار شهيد فرحزادي، ارغوان غربي، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايي. تلفن: ۰۹۱۱۳۳۲۰٤۷٦ . پست الکترونيك: **shirinzadeh_maryam@yahoo.com**
۲ . استاديار، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشکي شهيدبهشتي
۳ . مربي، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشکي شهيدبهشتي
٤ . مربي، انستيتو تحقيقات تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشکي شهيدبهشتي
۵ . استاد، انستيتو غدد درون داخلي و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشکي شهيدبهشتي
٦ . استاديار، گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکي شهيدبهشتي

بيش تر از افراد سالم است. (۲و۳) ويتامين D يكي از عوامل محيطي مؤثر در اتيولوژي عدم تحمل گلوكز و ديابت نوع ۲ است. نقش ويتامين D در فعاليت سلول‌هاي بتا پانكراس اولين بار توسط Boquist و همكارانش در سال ۱۹۷۷ شناخته شد (٤). مطالعات ديگر وجود رسپتورهاي ويتامين D و پروتئين‌هاي باندشونده به كلسيم وابسته به ويتامين D، را در سلول‌هاي بتاپانكراس نشان دادند كه حاكي از اين است كه سلول‌هاي بتا از بافت هاي هدف مورد عمل ويتامينD مي‌باشند (٥و٦). پس از آن در مطالعات متعددي نشان داده شد كه ترشح انسولين در حيوانات دچار كمبود ويتامين D كاهش چشمگيري پيدا مي‌كند و تجويز ويتامينD (۲٥و۱- دي‌هيدروكسي ويتامين D) در اين حيوانات سبب بهبودي قابل ملاحظه در ترشح انسولين و تحمل گلوكز مي‌شود (۱۰-۷). مطالعات انساني انجام شده در افراد ديابتي و تازه مبتلا شده به ديابت نيز كاهش معني‌دار سطح ويتامين D و شيوع هيپوويتامينوز D در اين افراد را نسبت به افراد سالم نشان مي دهد (۱٤-۱۱). كارآزمايي‌هاي باليني اثر مكمل ياري ويتامين D بر تحمل گلوكز و ترشح انسولين را بررسي كرده‌اند و بهبود ترشح انسولين، افزايش عملكرد سلول‌هاي بتا و كاهش حساسيت محيطي انسولين را نشان داده‌اند (۱٥و۱٦) اما در برخي مطالعات اين اثر محدود بوده است (۱۷و۱۸). تجويز مكمل ويتامينD به منظور بهبود عدم تحمل گلوكز و ترشح انسولين در مبتلايان به ديابت، به دليل تناقض در نتايج به دست آمده از مطالعات مختلف، مورد بحث است وتعيين اثر مفيد مكمل ياري ويتامين D به منظور بهبود تحمل گلوكز و مقاومت انسولين در افراد ديابتي نياز به انجام تحقيقات بيش تر دارد.

ديابت در ايران از شيوع بالايي برخوردار است (۲) و كمبود ويتامينD نيز در كشور شايع مي باشد (۱۹). از آن جا كه كمبود ويتامين D مي‌تواند سبب شديد كاهش ترشح انسولين و افزايش مقاومت انسولين در مبتلايان به ديابت گردد، اين مطالعه با هدف تعيين اثر مكمل ياري با ۱٥۰۰ واحد بين المللي درروز (IU/d) ويتامين D3 خوراكي بر مقاومت انسولين در افراد مبتلا به ديابت نوع ۲ داراي سطح كلسيم سرم طبيعي مراجعه كننده به مطب پزشكان متخصص غدد، كلينيك ديابت بيمارستان طالقاني و انستيتو غدد داخلي و متابوليسم دانشگاه علوم پزشكي ايران انجام شد.

مواد و روش ها

• *طراحي تحقيق:* اين مطالعه به روش كارآزمايي باليني تصادفي دو سوكور انجام شد. بيماران به طور تصادفي در يكي از دو گروه دريافت‌كننده دارو يا دارونما قرار گرفتند و به مدت يک ماه مكمل ويتامين D (۱٥۰۰IU/d) در گروه مورد و يا دارونما در گروه شاهد دريافت نمودند. داروها در آزمايشگاه داروسازي صنعتي، دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي تهيه شد.

• *شركت كنندگان:* نمونه گيري به روش غير احتمالي و آماده در دسترس، با بررسي پرونده بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ مراجعه كننده به مطب پزشكان متخصص غدد، كلينيك ديابت بيمارستان طالقاني و انستيتو غدد داخلي و متابوليسم دانشگاه علوم پزشكي ايران انجام گرفت. ٦۱ نفر از بيماران (۳٥ مرد و ۲٦ زن) مبتلا به ديابت نوع ۲ در دامنه سني ٦٥-۳٥ سال كه داراي پرونده فعال در اين مراكز بوده و بر اساس اطلاعات مندرج در پرونده، داراي قند خون ناشتا بيش تر يا مساوي ۱۲٦ mg/dl و كم تر يا مساوي ۲۰۰ mg/dl بودند و مبتلا به بيماري‌هاي كبدي، كليوي، استخواني و قلبي- عروقي نبودند و در دوره بارداري و شيردهي به سر نمي‌بردند و مصرف كننده داروهاي مداخله‌كننده با متابوليسم ويتامينD (كورتيكواستروئيدها، استروژن، مكمل ويتامينD ، قرص هاي ضد بارداري خوراكي و داروهاي ضدتشنج) و مكمل ويتامين هايE وC كلسيم، منيزيم و روي نبودند وكلسيم سرم آن ها در دامنه طبيعي بود و براي شركت در مطالعه اعلام آمادگي كردند،

انتخاب شدند. همه افراد فرم موافقت نامه كتبي را تكميل و امضاء كردند.

• ارزيابي باليني، تن سنجي و بيوشيميايي: سن، جنس، طول مدت ابتلا به ديابت، ابتلا به ساير بيماري ها (بر اساس اطلاعات مندرج در پرونده)، نوع و مقدار داروهاي مصرفي بيمار، وضعيت مصرف سيگار و خصوصيات تن‌سنجي افراد شامل قد، وزن و BMI (نمايه توده بدن) توسط كارشناس تغذيه بررسي شده و در فرم اطلاعاتي ثبت گرديد. وزن و قد با استفاده از ترازوي seca و قدسنج seca با حداقل پوشش و بدون كفش به ترتيب با دقت ۱۰۰ گرم و ۰/۵ سانتي متر اندازه‌گيري شد و نمايه توده بدن (BMI) از تقسيم وزن (kg) بر مجذور قد (m^2) محاسبه گرديد. براي ارزيابي شاخص هاي بيوشيميايي 10^{cc} خون از بيماران در حالت ناشتا توسط كارشناس علوم آزمايشگاهي گرفته شد. نمونه هاي خون در كم تر از يك ساعت در دماي ۲° C تا ۸° C به آزمايشگاه انتقال داده شد و در آزمايشگاه بلافاصله سانتريفوژ شده و سرم جدا شد و تا زمان بررسي در دماي ۸۰° C- نگهداري گرديد. گلوكز ناشتا سرم با استفاده از روش گلوكز اكسيداز (Pars Azmoon kit) و ميزان انسولين ناشتا سرم با استفاده از روش ELISA (IRMA) و پپتيدC سرم با استفاده از روش RIA (راديوايمنواسي)، (BioSource Europe S.A)، اندازه گيري شدند. ۲۵-هيدروكسي ويتامينD3 با روش راديوايمنواسي (RIA) (Biosource Europes.A,Ò) و اندازه گيري كلسيم با روش رنگ سنجي كمپلكسومتري انجام شد. مقادير سرمي 25-OH-D بين ۸۰ng/ml - ۲۰ ميزان طبيعي ويتامينD، بين ng/ml ۲۰-۱۰ به عنوان كمبود خفيف ويتامينD و مقادير سرمي 25-OH-D كم تر از۱۰ng/ml به عنوان كمبود شديد ويتامين D در نظر گرفته شد (۱۲) و مقادير كلسيم توتال سرم بين mg/d ۱۰/۸-۸/۸ ميزان طبيعي كلسيم سرم و مقادير كم تر از mg/dl ۸/۸ به عنوان كمبود كلسيم در نظر گرفته شد (۱۸).

*• ارزيابي مصرف مواد غذايي و دريافت كلسيم و ويتامين **D** از رژيم غذايي:* براي ارزيابي الگوي مصرف مواد غذايي و تعيين ميزان دريافت روزانه انرژي، پروتئين، كربوهيدرات، چربي، فيبر، ويتامين هاي E وC و روي و منيزيم از پرسشنامه يادآمد ۲٤ ساعت خوراک استفاده شد كه براي هريک از بيماران در ٤ نوبت (شروع، هفته دوم، هفته سوم و پايان مطالعه) تكميل گرديد. براي تعيين ميزان دريافت كلسيم و ويتامين D رژيم غذايي از پرسشنامه بسامد مصرف دريافت كلسيم و ويتامين D استفاده شد كه در ۲ نوبت (شروع و پايان مطالعه) توسط كارشناس تغذيه تكميل گرديد. پس از تكميل پرسشنامه هاي يادآمد ۲٤ ساعت، مقدار مصرف مواد غذايي بر اساس گرم تعيين شد و سپس براي پردازش داده هاي مصرف و تعيين ارزش تغذيه اي رژيم غذايي نمونه ها، از نرم‌افزار Food Processor استفاده گرديد. مقدار مصرف مواد غذايي در پرسشنامه هاي بسامد مصرف دريافت كلسيم و ويتامين D نيز ابتدا به گرم تبديل شد، سپس براي تعيين ميزان دريافت كلسيم و ويتامين D مواد غذايي مصرفي، مقدار كلسيم ۱۰۰ گرم از مواد غذايي موجود در پرسشنامه بسامد مصرف، از نرم‌افزار Food Processor استخراج شد و با استفاده از آن ميزان كلسيم مصرفي نمونه ها محاسبه گرديد. از آن جا كه ميزان ويتامينD مواد غذايي در نرم‌افزار Food Processor ارائه نشده است از جدول محتواي ويتامين D مواد غذايي ارائه شده در كتاب Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy (2004) (مقادير ويتامينD مواد غذايي غير غني شده مورد استفاده قرارگرفت) استفاده گرديد. سپس داده ها با نرم افزار SPSS ارزيابي شدند.

• ارزيابي آماري: براي آناليز داده هاي تحقيق از برنامه آماري(SPSS (Version 11.05 تحت ويندوز XP استفاده شد. در ابتدا توزيع هر يک از متغيرها با آزمون كولموگروف- اسميرنوف مورد بررسي قرار گرفت. سپس از

آزمـون t مـزدوج بـراي مقايـسه تغييـرات داخـل گـروه‌هـا و آزمون t براي مقايسه تغييرات بين گروه‌ها استفاده شد. براي بررسي اثرات متغيرهاي مداخله گر (پس از تعيين مداخله گر بودن آن ها) از آزمون رگرسيون چند گانه به منظـور تعيـين تأثير مداخله بر ميزان گلوكز ناشتا سرم در كنار اين متغيرهـا استفاده شد. اثر اين متغيرها بر مداخلـه در آنـاليز داده هـاي بيوشيميايي تحقيق با استفاده از آناليز رگرسيون خطي حذف گرديد و در نهايت اين داده ها با آزمون مـن ويتنـي بررسـي شـد. داده هــاي دريافــت غــذايي بــا اســتفاده از آزمــون آنــاليز واريــانس بــراي انــدازه گيــري هــاي تكــراري (ANOVA for repeated measurement) ارزيـابي شد. آزمون ناپارامتري McNemar براي مقايـسه گـروه هـا وقتي توزيع نرمال نبود استفاده شد.

يافته ها

از ٦١ بيمار شركت كننده در مطالعه ٤ نفر (۳ نفر به دليل عدم مصرف كامل مكمل هاي ويتامينD و يك نفر به دليل جراحي سنگ مثانه) حذف شدند و ٥٧ بيمار تا پايان مطالعه باقي ماندند. در آغاز مداخله، ميانگين شاخص هاي باليني و تن سنجي بيماران دو گروه تفاوت معني داري نداشت (جدول۱) و تا پايان مطالعه نيز بدون تغيير معني داري باقي ماند.

همبستگي متغـيرهـاي مداخلـه گـر كمـي شامـل نمايه توده بدن، سطح اوليه ويتامينD سرم، ميزان كالري، پروتئين، چربي، كربوهيدرات، فيبـر، ويتـامـين هاي D,C,E، كلسيم، منيزيم و روي دريافتي از رژيـم غـذايي با سطح اوليه گلوكز و انسولين ناشتا سرم بررسي شد (جدول۲). آزمون همبستگي پيـرسون ارتباط مثبت معني داري بين سطح اوليه گلوكز ناشتا سرم و ميزان كالري دريافتي روزانه نشان داد (P< ۰/۰۵). ساير شاخص ها ارتباط معني داري با سطح گلوكز و انسولين ناشتا سرم نداشتند. متوسط سطح اوليه گلوكز ناشتا سرم در سطوح مختلف متغـير هاي مداخلـه گر كيـفي مقايـسه شد و آزمون t مستقل نشان داد كه سطح گلوكز ناشتا سرم در افراد مبتلا به فشار خون، مصرف كننده داروهاي كنترل فشارخون ,كنترل چربي خون و مت فورمين تفاوت معني داري با ساير بيماران دارد. اثر اين متغيرها بر مداخله در آناليز داده هاي بيوشيميايي تحقـيق با اسـتفاده از آنالـيز رگرسيـون خطـي حـذف گرديد. ميانگين BMI بيماران در پايان مداخله ٤/٠٤±٢٧/٥٣ بود كه تفاوت معني داري نسبت به شروع مداخله نداشت.

ميانگين تغييرات ميزان دريافت انرژي و مواد مغذي در طي مراحل مطالعه و تفاوت ميانگين دريافت آن ها در اين مراحل در بين دو گروه كه با استفاده از آزمون آناليز واريانس براي اندازه‌گيري هاي تكراري ارزيابي شد، معنادار نبود.

جدول ۱- مشخصات باليني و تن سنجي بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ شركت كنند ه در مطالعه به تفكيك دريافت مكمل ويتامينD و بررسي تفاوت ميانگين اين شاخص ها در دو گروه (n =۵۷)

شاخص	گروه دارونما (n =۲۷)	گروه مكمل ويتامينD (n = ۳۰)	P-Value
سن (سال)	۵۳/۹٦ ± ۷/۰٤	۵۰/۱۰ ± ۷/۲۲	۰/۰٦
طول مدت ابتلا به ديابت (سال)	۸/۵٦ ± ٦/۲٤	٦/۹۲ ± ٤/۷۷	۰/۳
وزن(kg)	۷۵/۰۰±۱۲/٤۵	۷۳/۵۷ ± ۱۲/۳٤	۰/۷
قد (Cm)	۱٦۳/۵۹ ± ۷/۵۹	۱٦٤/۵۸ ± ۷/۳۷	۰/٦
BMI (kg/ m^2)	۲۸/۰٤ ± ٤/۰۵	۲۷/۲۳ ± ٤/۰۸	۰/۵
جنس			
- مرد	۱٦ (۵۹/۳)	۱۸ (٦۰)	۰/۹
- زن	۱۱ (٤۰/۷)	۱۲ (٤۰)	
ابتلا به فشارخون			
- بله	۷ (۲۵/۹)	۱۰ (۳۳/۳)	۰/٦
- خير	۲۰ (۷٤/۱)	۲۰ (٦٦/۷)	
ابتلا به چربي خون			
- بله	۱۱ (٤۰/۷)	۱٤ (٤٦/۷)	۰/۷
- خير	۱٦ (۵۹/۳)	۱٦ (۵۳/۳)	
داروهاي مصرفي بيمار گلي بن گلاميد			
- بله	۲۰ (۷٤/۱)	۲۵ (۸۳/۳)	۰/٤
- خير	۷ (۲۵/۹)	۵ (۱٦/۷)	
مت فورمين			
- بله	۲۰ (۷٤/۱)	۱۸ (٦۰)	۰/۳
- خير	۷ (۲۵/۹)	۱۲ (٤۰)	
داروي كنترل فشارخون			
- بله	۷ (۲۵/۹)	۱۰ (۳۳/۳)	۰/٦
- خير	۲۰ (۷٤/۱)	۲۰ (٦٦/۷)	
داروي كنترل چربي خون			
- بله	۱۰ (٦۳)	۱۲ (٤۰)	۰/۸
- خير	۱۷ (۳۷)	۱۸ (٦۰)	
مصرف سيگار			
- بله	٦ (۲۲/۲)	۷ (۲۳/۳)	۰/۹
- خير	۲۱ (۷۷/۸)	۲۳ (۷٦/۷)	

† : آزمـون t مـستقل، تفـاوت معنـي داري در توزيـع فراوانـي بيماران در سطوح مختلف متغيرهاي كيفي، بـين دو گـروه مـورد مطالعه نشان نداد.

جدول ۲-خصوصیات بیوشیمیایي بیماران در دو گروه تحت مطالعه قبل و پس از مداخله (n = ۵۷)

شاخص	گروه مکمل ویتامین D (n = ۳۰) (میانگین ± انحراف معیار)			گروه دارونما (n =۲۷) (میانگین ± انحراف معیار)		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات‡	قبل از مداخله	بعد از مداخله	میانگین تغییرات‡
کلسیم سرم(mg/dl)	۹/۴۶ ± ۰/۲۵	۹/۶۲±۰/۳۲	۰/۱۵ ± ۰/۳۸	۹/۴۵ ± ۰/۲۱	۹/۵۱ ± ۰/۲۸	۰/۰۵ ± ۰/۳۳
25-OH-D (ng/ml)	۷/۵۵ ± ۸/۲۹ [a]	۲۱/۱۱ ± ۱۰/۴۲ **	۱۴/۰۴ ± ۷/۴ [c]	۱۴/۲۴ ± ۱۱/۷۷	۱۶/۲ ± ۹/۵ *	۲/۰۶ ± ۴/۴۷
گلوکز ناشتا سرم(mg/dl)	۱۸۷/۹۷ ± ۶۱/۲۴ [b]	۱۷۹/۱۷ ± ۵۳/۸۸	-۹/۵۷ ± ۳۱/۲۸	۱۵۱/۴۳ ±۵۷/۸۱	۱۵۹/۴۸ ± ۶۲/۸۲	۷/۵۶ ± ۲۵/۳۲
انسولین ناشتا(μU/ml)	۲۲/۴۳ ± ۴۱/۹۵	۹/۷۳ ± ۱۱/۰۶	-۱۳/۰۲ ± ۴/۴۲	۲۲/۴۳ ± ۴۱/۹۵	۱۳/۲۸ ± ۱۱/۶۹	-۲/۷۳ ± ۱۶/۴۳
پپتید C سرم (ng/ml)	۲/۴۷ ± ۰/۸۸	۲/۸۷ ± ۱/۱۴ *	۰/۳۷ ± ۰/۸۷	۲/۶۹ ± ۱/۰	۲/۷۵ ± ۰/۹۸	۰/۱ ± ۱/۰۰
QUICKI	۰/۳۰ ± ۰/ ۰۳۴	۰/۳۴ ± ۰/۰۶ **	۰/۰۴ ± ۰/۰۶ [d]	۰/۳۱ ± ۰/۰۳۲	۰/۳۲ ± ۰/۰۳	۰/۰۱ ± ۰/۰۳

‡ این ستون نشان دهنده حاصل تفاضل مقادیر ستون بعد از مداخله از مقادیر ستون قبل از مداخله مي باشد.

* مقدارP کم تر از ۰/۰۵، براي تفاوت مقادیر ستون بعد از مداخله نسبت به مقادیر ستون قبل از مداخله.

** مقدارP کم تر از ۰/۰۰۳، براي تفاوت مقادیر ستون بعد از مداخله نسبت به مقادیر ستون قبل از مداخله در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینD.

[a] مقدارP کم تر از ۰/۰۰۱، براي اختلاف میانگین سطح قبل از مداخله 25-OH-D در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به گروه دارونما.

[b] مقدارP کم تر از ۰/۰۲، براي اختلاف میانگین سطح قبل از مداخله گلوکز ناشتا سرم در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به گروه دارونما.

[c] مقدارP کم تر از ۰/۰۰۱، براي اختلاف میانگین تغییرات 25-OH-D در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به گروه دارونما.

[d] مقدارP کم تر از ۰/۰۳، براي اختلاف میانگین تغییرات QUICKI در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به گروه دارونما.

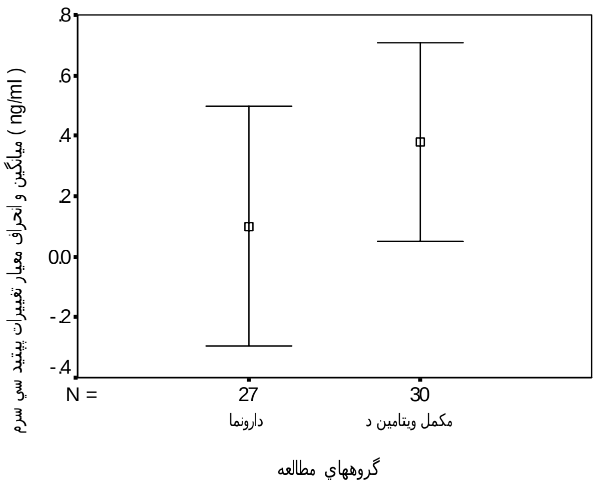
یافتـه هـاي مربوط به شاخـص هاي کلسیـم سـرم، ۲۵- هیدروکسي ویتامینD سرم، گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا سرم، پپتیدC سرم و شاخص QUICKI در جدول ۳ نشان داده شده است. در شروع مداخله، میانگین سطح سرمي گلوکز ناشتا سرم در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینD به طور معني داري بالاتر از گروه دارونما و سطح سرميD-25-OH در این گروه به طور معني داري پایین تر از گروه دارونما بود. اثر سطح اولیه این متغیرها بر مداخله با استفاده از آنالیز رگرسیون خطي در بررسي کلیه داده هاي بیوشیمیایي حذف گردید. نتایج اندازه گیري سطح اولیه 25-OH-D در ۶۱ بیماران مبتلا به دیابت شرکت کننده در مطالعه ما نشان داد که ۴۸ نفر (۷۸/۸%) از آن ها مبتلا به کمبود ویتامینD بودند که پس از مداخله، کمبود ویتامین D در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین D به طور معني داري کاهش یافت (جدول ٤). پس از حذف اثر مداخلـه‌گـرها با آنالیـز رگرسیـون خطي، ارتباط معني داري بین سطح گلوکز ناشتا سرم و انسولین ناشتا سرم بعد از مداخله با گروه مکمل یاري به دست نیامد. مـیزان پپتیـد C سـرم در گـروه دریافـت کننـده مکمـل به طـور معني داري افزایـش یافـت (نمـودار۱)، اما تغـییر معني داري در بین گروه هاي مـورد مطالعه و هم چنین در میانگین تغـییرات آن مشاهده نشد.

جدول ۳- وضعیت کمبود ویتامینD دربیماران مبتلا به دیابت در دو گروه قبل و بعد ازمداخله (n=۵۷)

وضعیت کمبود ویتامینD در گروه ها	گروه دارونما		گروه مکمل ویتامینD	
	طبیعي	کمبود ویتامینD	طبیعي	کمبود ویتامینD
قبل از مداخله	۷(۲۵/۹)	۲۰ (۷۴/۱)	۳ (۱۰)	۲۷ (۹۰)
بعد از مداخله	۸ (۲۹/۶)	۱۹ (۷۰/٤)	۱۸ (۶۰)	۱۲ (٤۰)
نتیجه آزمون(P) †	۰/۳۲		۰/۰۰٤ *	

* مقادیرp کمتر از ۰/۰۵ معني دار درنظر گرفته شد.

† آزمون ناپارامتري McNemar نشان داد که کمبود ویتامین D در گروه دریافت کننده مکمل ویتامینD بطور معني داري کاهش یافته است.



نمودار ۱- ميانگين و انحراف معيار تغييرات سطح پپتيدC سرم در دوگروه تحت مطالعه بعد از مداخله

بحث

هدف مطالعه حاضر تعيين اثر مكمل ياري با ۱۵۰۰ واحد بين المللي درروز (IU/d) ويتامين D خوراكي بر مقاومت انسولين در افراد مبتلا به ديابت نوع ۲ داراي سطح كلسيم سرم طبيعي بود. ٦۱ بيمار مبتلا به ديابت (۳۵ مرد و ۲٦ زن) براي شركت در مطالعه انتخاب شدند كه ۵۷ نفر از آن ها تا پايان مطالعه باقي ماندند. يافته هاي اين مطالعه نشان مي دهد كه مكمل ياري با ۱۵۰۰ واحد ويتامين D3 به مدت يک ماه در بيماران مبتلا به ديابت، مقاومت انسولين را به طور معني داري كاهش مي دهد. لازم به ذكر است كه در اين مطالعه، ۷۸/۸% نمونه ها دچار كمبود ويتامينD بودند كه پس از دريافت مكمل، سطح ويتامين D سرم در بيماران گروه دريافت كننده مكمل به حداقل ميزان طبيعي (۲۱/۱۱±۱۰/٤۲ng/ml) رسيد و اين درحالي بود كه٤۰% آن ها هم چنان مبتلا به كمبود ويتامينD بودند.

در اين مطالعه براي ارزيابي مقاومت انسولين از روش Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) استفاده كرديم. روش استاندارد طلايي (gold standard) بررسي حساسيت انسولين، روش Euglycemic Hyperinsulinemic Clamp Study (Clamp IR) است، كه در ايران انجام نمي شود و همين طور به دليل مشكلات اين روش براي بيمار، ما از روش QUICKI استفاده كرديم. بسياري از مطالعات روش QUICKI را به عنوان يک شاخص تشخيصي سريع و مناسب مقاومت انسولين در تحقيقات باليني و اپيدميولوژيک معرفي كرده اند (۲۰و۲۱). اكثر مطالعات نشان داده اند كه QUICKI و Clamp IR با ضريب همبستگي خيلي بالا براي همه افراد (غير چاق، چاق و ديابتي) با هم مرتبط هستند (r = ۰/۷۸ و $P < ۲ \times ۱۰^{-۱۲}$) و با ضريب همبستگي بالايي براي افراد مبتلا به ديابت با هم مرتبط مي باشند (r = ۰/۷ و P< ۰/ ۰۰٤) (۲۲). از طرف ديگر روش QUICKI براي بررسي تأثير درمان بر حساسيت انسولين در افراد ديابتي نيز آزمون شده است و همبستگي معني دار بين مقادير حاصل از روش QUICKI و Clamp IR قبل از درمان (r = ۰/۵۹۸ و P< ۰/ ۰۰۰۱) و پس از درمان (r = ۰/۵۸۳ و P< ۰/ ۰۰۰۱) گزارش شده است (۲۳). بنابراين روش QUICKI يک روش ساده، سريع و دقيق براي تشخيص مقاومت انسولين و نيز پايش مقاومت انسولين در طول درمان در افراد مبتلا به ديابت نوع ۲ است (۲۳-۲۰).

نتايج اندازه‌گيري سطح اوليه 25-OH-D سرم در بيماران مبتلا به ديابت شركت كننده در مطالعه ما نشان داد كه ۷۸/۸% بيماران مبتلا به كمبود ويتامين D بودند. مقايسه اين نتيجه با نتايج مطالعاتي كه ميزان كمبود ويتامين D را در افراد اين گروه سني در ايران گزارش كرده اند (۱۹)، نشان مي دهد كه ميزان هيپوويتامينوز D در افراد مبتلا به ديابت بالاتر از افراد سالم است. اين يافته مطابق با نتايج مطالعات پيشين است كه نشان داده اند سطح 25-OH-D در افراد مبتلا به ديابت پايين تر از افراد سالم است (۱۱-۱٤). اين كه آيا كاهش سطح 25-OH-D علت ايجاد عدم تحمل گلوكز و ديابت است و يا نتيجه فرآيند بيماري است در اين مطالعات مورد بررسي قرار نگرفته است.

در بررسي افراد با تـشخيص اخيـر ديابـت نـوع ۱ (IDDM) نشان داده شده است که سطح 25-OH-D تا یک سال پس از تشخيص بيماري تغيير نكرده اسـت (٢٤). هـم چنـين در يک مطالعه ارتباط بين سطح 25-OH-D و طول مدت ابتلا به ديابت نشان داده شده است (٢٥). برخي مطالعات حيواني نيز نـشان داده انـد كـه سـطح 1,25-OH-D در رت هـاي مبتلا به ديابت به طور معني داري كاهش مـي يابـد. در ايـن بررسي ها نشان داده شده است که سطح 1,25-OH-D در رت هاي ديابتي به ۱/۸ سطح آن در رت هاي سـالم كـاهش پيدا مي كند و با درمان انسولين به سطح نرمال برمي گـردد. اين مطالعات پيشنهاد مي كنند كه كمبود انسولين در رت هاي مبتلا به ديابت، ۱- آلفا – هيدروكسيلاسيون 25-OH-D را دچار اختلال مي كند (٢٦و٢٧). كاهش سطح 1,25-OH-D علي رغم عدم تغيير در سطح 25-OH-D رخ داده است كه نـشان دهنـده كـاهش هيدروكـسيلاسيون25-OH-D يـا افزايش كاتابوليسم 1,25-OH-D است (٢٨). بنابراين، ايـن نتايج پيشنهاد مي كنند كه كاهش سـطح ويتـامينD سـرم احتمالاً نتيجه فرآيند بيماري است. از طرف ديگـر مطالعـات حيواني بسياري نيز نشان داده اند كه ترشح انسولين پانكراس در اثـر كمبـود ويتـامينD مهـار مـي شـود. ايـن مطالعـات نشان داده‌اند كه ترشح انـسولين در حيوانـات دچـار كمبـود ويتـامين D كـاهش قابـل تـوجهي پيـدا مـي‌كنـد و تجـويز ۲۵و۱دي‌هيدروكـسي ويتـامين D در ايـن حيوانـات سـبب بهبودي قابل ملاحظه در ترشح انسولين مـي‌شـود (۳۳-۲۹). مطالعات انساني نيز نقش كمبود ويتامين D در ابتلا به عـدم تحمل گلوكز و ديابـت را گـزارش كـرده انـد. ايـن مطالعـات نشان داده اند كه شيوع كمبود ويتـامين D در مبتلايـان بـه ديابت و يا افراد با تشخيص اخير ديابت و IGT بـيش تـر از افراد سالم است (١٤-١١). هم چنين ثابت شده است كه فرم فعـال ويتـامينD ، 1,25-OH-D ، در تنظـيم عملكـرد آنـدوكرين سـلول هـاي بتـا پـانكراس نقـش مهمـي دارد. رسپتورهاي ويتامين D كه بر روي سلول هاي بتـا شناسـايي شده اند و بر احتمال ابتلا به ديابت مؤثر هستند، تنها شـامل VDR (رسپتور ويتامينD) نيستند (٤٣-٣٤)، بلكه احتمالاً اين سلول ها داراي يک نوع رسپتور واقع بر غشاء پلاسـمايي نيز مي باشند (٤٧-٤٤). علاوه بر اين، سهم مهمي از فعاليت ويتامين D در سلول هاي بتا مربوط به ساختار ايمينوراكتيـو Calbindin C_{K28} وابسته به ويتـامين D (CaBP) اسـت (٤٨). ايـن مطالعـات نيـز پيـشنهاد مـي كننـد كـه كمبـود ويتامينD يكي از عوامل ابتلا به عدم تحمل گلوكز و ديابـت اسـت. بنـابراين مـي تـوان نتيجـه گرفـت كـه هـم كمبـود ويتامين D يكي از عوامـل خطـر ابـتلا بـه ديابـت و تـشديد اختلال تحمل گلـوكز و ترشـح انـسولين در افـراد مبـتلا بـه ديابت است و هم ابتلا بـه ديابـت مـي توانـد سـبب اخـتلال متابوليسم و كاهش سطح ويتامين D سرم گردد.

در مطالعه حاضر پس از یک ماه مداخله سطح 25-OH-D در گـــروه دريافـــت كننـــده مكمـــل ويتـــامين D از ۸/۲۹ ± ۷/۵۵ ng/ml به ۱۰/٤۲±۲۱/۱۱ ng/ml افـزايش يافت (حدود ۲۰۰%) كه اين افزايش نسبت به گـروه دارونمـا معني دار بود. اما در گروه دارونمـا نيـز سـطح 25-OH-D ، ٤/٤٧ ±۲/۰٦ ng/ml (حدود ١٤%) افزايش نشان داد كه اين ميزان افزايش در داخل گروه معني دار بود. لازم به ذكر است كه اندازه گيري و كنترل ميزان قرارگيري بيماران در معـرض تابش نور آفتاب در اين مطالعه امكـان پـذير نبـود و ارزيـابي دريافت غذايي در طول مطالعه، تفاوت معني داري در ميـزان ويتامين D دريافتي از رژيم غذايي را نشان نداده است. علـت اصلي اين افزايش احتمالاً مربوط به ماه مكمـل يـاري اسـت. مكمـل يـاري مطالعـه مـا در بهمـن مـاه انجـام گرفـت و اندازه گيري سطح 25-OH-D در آغاز و پايان ماه (همزمان با شروع و پايان مكمل ياري) انجام شده است. از آن جـا كـه بهمن ماه، ماه پايان افت فصلي ويتامين D در ايران مي باشد (٤٩)، اين افزايش اندک مي تواند ناشي از تغييـرات فـصلي و رونـد رو بـه افـزايش سـطح 25-OH-D در ايـن زمـان از سال باشد.

سطح كلسيم در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD به طور معني داري افزايش يافت اما ميـزان كلسيـم سـرم از حد طبيـعي فراتر نرفت. در گروه دارونما نيز افزايش اندك (غير معني دار) ميزان كلسيم سرم مشاهده شد. اين نتيجه مشابه نتايج به دست آمده از ساير مطالعات است (۱۱و۱۵). علت افزايش سطح كلسيم سرم احتمالاً بالا رفتن جذب روده‌اي كلسيم به دليل افزايـش پروتئيـن باند شـونده به كلسيم است، كه با افزايش سطح 1,25-OH-D ميزان توليد آن افزايش مي يابد. علاوه بر اين، افزايش سطح 1,25-OH-D بازجذب كليوي كلسيم را نيز بالا مي بـرد. اين عـوامل باعـث بالا رفتن ميزان كلسيم توتال و يونيزه سرم مي گردد (۵۰).

سطـح گلـوكز ناشـتا سـرم بعـد از مـداخلـه در گـروه دريافت كننده مكمل ويتامينD كاهش يافت، كه اين كاهش معني دار نبود. از طرف ديگر در گروه دارونما نيز افزايش غير معني داري در سطح گلوكز ناشتا سرم رخ داد. با حذف اثر متغيرهاي مداخله گر، ارتباط معني داري بين سطح گلوكز ناشتا سرم بعد از مداخله و گروه مكمل ياري مشاهده نشد. اين نتيجه مشابه نتايج به دست آمده از مطالعات Boucher و Borissova (۱۱و۵۱) است كه تغيير معني داري در سطـح گلـوكز ناشتا و نيز ساير فازهاي اندازه گيـري گلوكز سرم در تست OGTT و IVGTT را گزارش نكرده اند. در مطالعه Roghuramula (۱۵) كاهـش معـني دار سطـح گلوكز ناشتا، ۱و۲ ساعت در تست OGTT در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ نشان داده شده است. تنها در اين مطالعه اثر معني دار مكمل ياري ويتامينD بر سطح گلوكز ناشتا سرم در افراد مبتلا به ديابت را نشان داده شده است. در اين مطالعه از دوز درماني IU ۳۰۰۰۰۰ (با تزريق عضلاني) استفاده شده است. هم چنين در يک گزارش موردي، بهبودي عدم تحمل گلوكز (و نيز گلوكز ناشتا) در يک خانم مبتلا به IGT با مكمل ياري با IU ۲۰۰۰ ويتامين D در روز نشان داده شده است (۱۶).

سطـح انسـولين ناشتا سرم در گـروه دريافت كننده مكمل ويتامينD كاهش يافت اما به دليل گستره زياد انحراف معيار تغييرات در اين گـروه، ايـن كـاهش معنـي دار نبـود. سـطح انسولين و گلوكز ناشتا سرم در مطالعه Orwoll (۵۲) مـورد بررسـي قـرار گرفـت و هـيچ تغييـر معنـي داري در ميـزان انسولين و گلوكز ناشتا سرم گزارش نشد، كه علـت ايـن امـر كوتاه بودن مدت مكمل ياري (٤ روز) ذكر شده است. سـطح انسولين ناشتا سرم در يک گزارش موردي از ۳ فـرد آسـيايي مبتلا به ديابت اندازه گيري شده اسـت و ايـن مطالعـه تنهـا بررسي است كه اثر منفي درمان بـا ويتـامينD بـر مقاومـت انسولين را نشان داده است. در ايـن مطالعـه افـزايش سـطح انـسولين ناشـتا سـرم و مقاومـت انـسولين را پـس از تزريـق عضلاني IU ۳۰۰۰۰۰ ويتامينD، در ايـن ۳ بيمـار گـزارش شده است (۵۳). در مطالعه Roghuramula (۱۵) افـزايش سطح انـسولين ناشـتا سـرم گـزارش شـد كـه ايـن افـزايش معني دار نبود. علاوه بر اين، اين مطالعه افزايش معني دار در ترشح انـسولين تحـت تحريـک گلـوكز در تـست OGTT و هم چنين افزايش معني دار در سطح انسولين تام سـرم را در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ نشان داده است. Boucher و همكاران (۱۱) اثر مثبت مكمل يـاري ويتـامينD بـر سـطح انسولين خاص انساني "specific insulin" و پروانسولين را گزارش كرد. نتايج اين مطالعـه نـشان داد كـه مكمـل يـاري ويتامين D نه تنها ترشح انسولين را افزايش مـي دهـد بلكـه تبديل پروانسولين به انسولين را نيز بالا مي بـرد. در مطالعـه Borissova (۵۱) نيـز افـزايش فـاز اوليـه و ثانويـه ترشـح انسولين در تست IVGTT را گزارش كردند اما تنها افزايش فاز اوليه ترشح انسولين معني دار بوده است.

سطح پپتيد C سرم در گروه دريافت كننده مكمل بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله به طور معني داري افزايش يافـت. ايـن افزايـش در سطـح پپتيد C سـرم در مطالعـه Boucher (۱۱) نيز گزارش شده است. سطح پپتيدC سرم در مطالعه Orwoll (۵۲) نيز مورد بررسي قرار گرفته است و هيچ تغيير معني داري در ميزان آن بعد از مداخله به دست

نيامد كه مي تواند ناشي از كوتاه بودن مدت مكمل ياري (٤ روز) باشد. افزايش در سطح پپتيد C سرم نشان مي دهد كه ترشح انسولين در بيماران دريافت كننده مكمل ويتامين D افزايش يافته است.

يافته هاي مطالعه حاضر حاكي از اثر مثبت ويتامين D بر ميزان گلوكز، انسولين و پپتيدC سرم در بيماران مبتلا به ديابت است اگرچه اين تغييرات در بيش تر موارد معني دار و قابل توجه نيست. علت عمده اين مسأله مي تواند ناشي از بالا بودن ميزان كمبود ويتامين D در بيماران مورد بررسي، پايين بودن دوز مكمل ويتامينD و كوتاه بودن مدت مكمل ياري در اين مطالعه باشد. حدود ۸۰% از بيماران مبتلا به كمبود ويتامينD بودند و ميزان دوز انتخابي براي مكمل ياري، پايين تر از دوز درماني كمبود ويتامين D (۲۰۰۰ IU/d به مدت يک ماه) بود. در نتيجه در پايان مطالعه هنوز ٤٠% از بيماران مبتلا به كمبود ويتامينD بودند و بنابراين نمي توان انتظار بهبودي قابل توجهي را در سطح انسولين، گلوكز و پپتيدC سرم داشت. اگر چه اين تغييرات اندک نيز به خوبي اثر مثبت ويتامين D در افزايش ترشح انسولين در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD را نشان مي دهند. با اين حال براي به دست آوردن نتايج بهتر نياز به افزايش دوز و مدت مكمل ياري ويتامينD در بيماران مبتلا به ديابت است.

يافته هاي حاصل از اين مطالعه نشان مي دهد كه مقاومت انسولين در بيماران دريافت كننده مكمل ويتامينD به طور معني داري نسبت به گروه دارونما كاهش يافته است (P=۰/۰۳). اين نتيجه در حالي به دست آمد كه سطح ويتامين D سرم در بيماران گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD به حداقل ميزان طبيعي (۲۱/۱۱±۱۰/٤۲ng/ml) رسيده بود و هنوز ٤٠% از بيماران در گروه دريافت كننده مكمل دچار كمبود ويتامين D بودند. تنها در يک مطالعه (Borissova)، اثر مكمل ياري ويتامين D بر حساسيت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت بررسي شده است (۵۱). در اين مطالعه از روش تست تحمل گلوكز وريدي (IVGTT) براي اندازه گيري حساسيت انسولين استفاده شد. نتايج اين مطالعه كاهش ۲۱/٤% در مقاومت انسولين را در اين بيماران نشان داد كه البته اين كاهش معني دار نبود. در اين مطالعه نيز در پايان مداخله تنها ۷۰% بيماران به سطح طبيعي ويتامينD رسيدند. بنابراين مطالعه حاضر اولين مطالعه اي است كه تأثير معني دار از مكمل ياري ويتامين D بر مقاومت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ را با روش QUICKI گزارش كرده است.

اثر مكمل ياري ويتامينD در بهبود ترشح انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ در چندين مطالعه گزارش شده است (۱۵و٥٤). اين مطالعات پيشنهاد مي كنند كه كمبود ويتامينD عملكرد سلول هاي بتا را به طور منفي تحت تأثير قرار مي دهد و مكمل ياري ويتامينD عملكرد سلول هاي بتا را بهبود مي بخشد. بنابراين ويتامين D از دو طريق، افزايش عملكرد سلول هاي بتا و افزايش ترشح انسولين و نيز كاهش مقاومت انسولين مي تواند در كنترل ديابت نقش بسزايي داشته باشد.

رابطه ويتامينD سرم و مقاومت انسولين در مطالعات زيادي نشان داده شده است. برخي مطالعات پيشنهاد مي كنند كه افزايش سطح 25-OH-D از ۱۰ به ۳۰ ng/ml مي تواند حساسيت انسولين را تا ٦٠% افزايش دهد. اين ميزان بهبودي در مقاومت انسولين مي تواند در حد قابل ملاحظه اي از بار سلول هاي بتا براي ترشح انسولين بكاهد و تحمل گلوكز مختل شده در اين بيماران را بهبود بخشد. از آن جا كه قدرت داروهايي مانند مت فورمين در بهبودي حساسيت انسولين تنها ۱۳% است، اين بهبودي ٦٠ درصدي ايجاد شده توسط مكمل ويتامين D آن را به عنوان يک درمان قوي و مؤثر در كاهش مقاومت انسولين معرفي مي كند (۵۵و٥٦).

نتيجه گيري

مكمل ياري ويتامينD در بيماران مبتلا به ديابت، مقاومت به انسولين را در حد قابل ملاحظه اي كاهش مي دهد و

هم چنين سبب افزايش ميزان پپتيدC سرم - كه نشان دهنده افزايش ترشح انسولين مي باشد- در آن ها مي گردد. بنابراين در صورتي كه بتوان ميزان ۲۵- هيدروكسي ويتامينD سرم را در طولاني مدت در حد مطلوب حفظ كرد مي توان انتظار داشت كه اثر مطلوبي بر تحمل گلوكز بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ داشته باشد. نتايج مطالعه ما نشان داد كه مكمل ياري ويتامينD در بيماران مبتلا به ديابت حداقل در فصل زمستان ضروري است و به نظر مي رسد براي كسب ميزان مطلوب ۲۵- هيدروكسي ويتامين D سرم نياز به تجويز مكمل هاي ويتامين D با دوز بالاتر يا مدت مكمل ياري بيش تر با همين دوز باشد. البته براي پرهيز از مكمل ياري غيرضروري در اين بيماران، انجام تحقيقات بيش تر در اين مورد و يا كنترل سطح 25-OH-D سرم قبل از تجويز مكمل ويتامينD مفيد به نظر مي رسد.

REFERENCES

1. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 Suppl 8: S5-10.
2. نوايي ل ، عزيزي ف، بررسي شيوع ديابت و IGT در اسلام شهر و مقايسه روش غربالگري با نتايج OGTT براي تشخيص اختلالات تحمل گلوكز، مجله پژوهش در پزشكي ، ۱۳۷۶،سال۲۱ ،صفحات ۸۵ تا۹۱.
3. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome X? Br J Nutr. 1998; 79(4):315-27.
4. Boquist L , Hagstrom S , Strindland L. Effect of 1,25 dihydroxy cholecalciferol administration on blood glucose and pancreatic islet morphology in mice. Acta pathol Microbiol Scadn 1997; 85: 489-500.
5. Christakos S, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XXIX. Biochemical characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in chick pancreas and kidney cytosol. Endocrinology. 1981; 108(1):140-9.
6. Ishida H , Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. Mol Cell Endocrinol. 1988 Dec;60(2-3):109-17.
7. Clark SA, Stumpe WE, Sar M. Effect of 1,25- dihydroxy vitamin D_3 on insulin secretion. Diabetes 1981; 30: 328-38.
8. Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25-$(OH)_2$ - vitamin D_3 is essential for normal insulin secretion in the perfused rat pancreas. Diabetes 1985; 34(4): 315-20.
9. Ismail A, Namala R. Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. J Nutr Biochem 2000;11(3):170-5.
10. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin Secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. FASEB J 2003; 17(3): 509-11.
11. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. Diabetologia 1995; 38(10): 1239-45.
12. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. Diabetes Care 2001; 24(8): 1496.

13. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1995; 27(3):181-8.

14. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia 1997; 40(3): 344-7.

15. Roghuramula N, Rongunath M. Vitamin D improves oral glucose tolerance and insulin secretion in human diabetes. J clin Biochem Nutr 1992; 13: 45-51.

16. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer EB, Gordon C, Olukoga AO, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. Postgrad Med J 1994; 70: 440-3.

17. Ljunghall S, Lind L, Lithell H, Skarfors E, Selinus I, Sørensen OH, et al. Treatment with one-alpha-hydroxy cholecalciferol in middle-age men with impaired glucose tolerance-a prospective randomized double-bind study. Acta Med Scand 1987; 222(4): 361-7.

18. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sørensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidiol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. Diabetes Res 1989; 11(3): 141-7.

۱۹. عزيزي ف، رئيس زاده ف، ميرسعيد قاضي ع. کمبود ويتامين D در گروهي از ساکنين شهر تهران، مجله پـژوهش در پزشـکي ، ۱۳۷۹، سال ۲٤، شماره٤، صفحات ۲۹۱ تا ۳۰۳.

20. Hrebícek J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(1): 144-7.

21. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML, Bovbjerg VE, Weltman AL, Holmes VF, et al. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. Diabetes Care 2005; 28(5): 1175-81.

22. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al . Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(7):2402-10.

23. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Urakawa H, Morioka K, et al. QUICKI is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(6): 2906-8.

24. Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, et al. Alterations in circulating vitamin D metabolites in the young insulin-dependent diabetic. J Clin Endocrinol Metab 1981;53(6):1154-9.

25. Nyomba BL, Bouillon R, Bidingija M, Kandjingu K, De Moor P. Vitamin D metabolites and their binding protein in adult diabetic patients. Diabetes. 1986; 35(8): 911-5.

26. Schneider LE, Schedl HP. Diabetes and intestinal calcium absorption in the rat. Am J Physiol 1972; 223:1319-23.

27. Schneider LE, Wilson HD, Schedl HP. Effects of alloxan diabetes on duodenal calcium- binding protein in the rat. Am J Physiol 1974; 227: 832-8.

28. Schneider LE, Schedl HP, McCain T, Haussler MR. Experimental diabetes reduces circulating 1,25- dihydroxyvitamin D in the rat. Science 1977; 196: 1452-4.

29. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. Diabetes Nutr Metab 2001; 14(2): 78-84.

30. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. Diabetes. 1993; 42(1):35-43.

31. Nyomba BL, Bouillon R, Moor PD. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in the rabbit. Endocrinology 1984; 115: 191-7.

32. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitaminD-deficient rat in vivo. Endocrinology 1986; 119: 84-90.

33. Ayesha I, Raghuramulu N. Oral glucose tolerance is unaltered in vitamin D-deficient rat. J Nutr Sci vitaminol 2000; 46(3): 115-8.

۳٤. كيانفر ه ، ۱۳۷۷، بررسي تاثير دوزهاي روزانه و متناوب آهن تكميلي بر شاخص هاي هماتولوژيك و بيوشيميايي تعيين وضعيت آهن دختران دبيرستاني شهرهاي زاهدان، رشت و اهواز. تهران: پايان نامه كارشناسي ارشد علوم تغذيه، انستيتو تحقيقات تغذيه و صنايع غذايي كشور، تهران، ۱۳۷۷، صفحه ۷۱.

35. Mahan KL, Escott-Stump S, Chapter11, Alexopoulous Y, Boyle MK, Hebberd K. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th ed. Philadelphia: Sunders. 2004; Appendices 1144.

36. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI, Chiu KC, Lee KC, Chen MC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52(5): 575-80.

37. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. Eur J Endocrinol 2001; 145(2): 181-6.

38. Hirai M, Suzuki S, Hinokio Y, Hirai A, Chiba M, Akai H, et al. Variations in vitamin D-binding protein (group-specific component protein) are associated with fasting plasma insulin levels in Japanese with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5): 1951-3.

39. Baier LJ, Dobberfuhl AM, Pratley RE, Hanson RL, Bogardus C. Variations in the vitamin D-binding protein (Gc locus) are associated with oral glucose tolerance in nondiabetic Pima Indians. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(8): 2993-6.

40. Norman AW. Editorial: the vitamin D endocrine system: identification of another piece of puzzle. Endocrinology 1994; 134: A1601-C1601.

41. Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. Diabetes. 1998; 47(4): 688-90.

42. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism 2002; 51(3): 356-9.

43. McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW, Aganna E, Curtis D, Boucher BJ, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. Diabetologia 1997; 40(8): 971-5.

44. Pani MA, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur MP, Usadel KH, et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. Diabetes 2000; 49(3): 504-7.

45. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic β-cell line. Endocrinology 1995; 136: 2852-61.

46. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 1994; 134(4): 1602-10.

47. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-(OH)2-vitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. Endocrinology 1987; 120: 1490-7.

48. Roth J, Bonner-Weir S, Norman AW, Orci L. Immunocytochemistry of vitamin D-dependent calcium binding protein in chick pancreas: exclusive localization. Endocrinology 1982; 110(6): 2216-8.

٤٩. رئيس زاده ف، ميرسعيد قاضي ع، پزشك پ، عزيزي ف، تغييرات فـصلي سـطح سـرمي ٢٥- هيدروكـسي ويتـامين D ، مجلـه پژوهش در پزشكي، ١٣٨١، سال ٢٦، شماره٢، صفحات ١٠١ تا ١٠٦.

50. De Boland AR, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcaltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca2+ transport). Endocrinology 1990; 127: 2475-80.

51. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D_3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract 2003; 57(4): 258-61.

52. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1994; 59: 1083-7.

53. Taylor Av, wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. Postgrad Med J 1997; 73: 365-6.

54. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. Bone Miner 1986;1(3): 187-92.

55. Ford ES, McGuire LC, Ajani UA, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S adults. Diabetes Care 2005; 28(5): 1228.

56. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction; Am J Clin Nutr 2004; 79(5): 820-5.