پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي 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 مكمل ياري ويتامين D بر مقاومت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع۲

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

چكيده

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

مواد و روش ها: *اين مطالعه يک كارآزمايي باليني دوسوكور بود. ۵۷ بيمار مبتلا به ديابت (۳٤ مرد و۲۳ زن) كه مصرف كننده قرص هاي كاهنده قند خون بودند و سطح كلسيم سرم نرمال داشتند براي شركت در مطالعه انتخاب شدند. مطالعه در فصل زمستان كه سطح 25-OH-D در ايران در پايين ترين حد خود است انجام شد. بيماران به دو گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD و دارونما تقسيم شدند و به مدت يک ماه تحت مكمل 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)، گلوكز ناشتا سرم (FBS)، انسولين ناشتای سرم، پپتيدC، 25-OH-D و كلسيم توتال سرم در شروع و پايان مداخله اندازه گيري شدند. وضعيت دريافت انرژي، درشت مغذي ها، فيبر، ويتامينE,C ، منيزيم، روي، كلسيم 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 شركت كننده در مطالعه مبتلا به كمبود ويتامينD بودند (25-OH-D < 20 ng/ml). پس از مداخله، تنها ٦۰% از بيماران در گروه دريافت كننده مكمل ميزان طبيعي ويتامينD را به دست آوردند. سطح گلوكز و انسولين ناشتا سرم در گروه دريافت كننده مكمل ويتامين D كاهش يافت كه اين تغييرات معني دار نبود. ميزان پپتيدC سرم در گروه دريافت كننده مكمل از ۲/٤۱±۰/۸۲ng/ml پيش از مداخله، به ۲/۷۸±۱/۱٤ng/ml بعد از مداخله افزايش يافت كه اين افزايش معني دار بود ($P < ۰/۰۲$). سطح كلسيم سرم در گروه دريافت كننده مكمل 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 كننده مكمل به طور معني داري بالاتر از گروه دارونما بود ($P < ۰/۰۳$) كه نشان مي دهد مقاومت انسولين در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD نسبت به گروه دارونما كاهش يافته است.*

نتيجه گيري: *نتايج اين مطالعه پيشنهاد مي كند كه دريافت مكمل ويتامينD مي تواند مقاومت انسولين را در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ كاهش دهد و بنابراين بهتر است به منظور بهبود كنترل ديابت حداقل در طول زمستان مورد استفاده قرار گيرد.*

واژگان كليدي: *ديابت ، ويتامين**D** ، مقاومت انسولين ، مكمل ياري*

مقدمه

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

۱ ★ . نويسنده مسؤول : *كارشناس ارشد علوم تغذيه، دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران، بلوار شهيد فرحزادی، ارغوان غربي، دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي. تلفن: ۰۹۱۱۳۳۲۰٤۷٦ . پست الكترونيك :* **shirinzadeh_maryam@yahoo.com**
۲ . *استاديار، دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي*
۳ . *مربي، دانشكده علوم تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي*
٤ . *مربی، انستيتو تحقيقات تغذيه و صنايع غذايي، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي*
۵ . *استاد، انستيتو غدد درون داخلي و متابوليسم، دانشگاه علوم پزشكي شهيدبهشتي*
٦ . *استاديار، گروه آمار، دانشكده بهداشت، دانشگاه علوم پزشكي 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 (١٤-١١). 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 (١٥و١٦) اما در برخي مطالعات اين اثر محدود بوده است (١٧و١٨). 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 ۱۵۰۰ 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 (۱۵۰۰IU/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. ٦١ 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 ۱۰cc خون از بيماران در حالت ناشتا توسط كارشناس علوم آزمايشگاهي گرفته شد. نمونه هاي خون در كم تر از يك ساعت در دماي 2^{o} C تا 8^{o} C به آزمايشگاه انتقال داده شد و در آزمايشگاه بلافاصله سانتريفوژ شده و سرم جدا شد و تا زمان بررسي در دماي -80^{o} 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 ۲۰-۱۰ ng/ml 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 ۱۰/۸-۸/۸ mg/d ميزان طبيعي كلسيم سرم و مقادير كم تر از ۸/۸ mg/dl 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 ٢٤ 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 ٢٤ 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

آزمون t مزدوج براي مقايسه تغييرات داخل گروه‌ها 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 منظور تعيين تأثير مداخله بر ميزان گلوكز ناشتا سرم در كنار اين متغيرها استفاده شد. اثر اين متغيرها بر مداخله در آناليز داده هاي بيوشيميايي تحقيق با استفاده از آناليز رگرسيون خطي حذف گرديد و در نهايت اين داده ها با آزمون من ويتني بررسي شد. داده هاي دريافت غذايي با استفاده از آزمون آناليز واريانس براي اندازه گيري هاي تكراري (ANOVA for repeated measurement) ارزيابي شد. آزمون ناپارامتري McNemar براي مقايسه گروه ها وقتي توزيع نرمال نبود استفاده شد.

يافته ها

از ٦١ بيمار شركت كننده در مطالعه ٤ نفر (٣ 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 (جدول١) و تا پايان مطالعه نيز بدون تغيير معني داري باقي ماند.

همبستگي متغيرهاي مداخله گر كمي شامل نمايه توده بدن، سطح اوليه ويتامينD سرم، ميزان كالري، پروتئين، چربي، كربوهيدرات، فيبر، ويتامين هاي D,C,E، كلسيم، منيزيم و روي دريافتي از رژيم غذايي با سطح اوليه گلوكز و انسولين ناشتا سرم بررسي شد (جدول٢). آزمون همبستگي پيرسون 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 متغير هاي مداخله گر كيفي مقايسه 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 تحقيق با استفاده از آناليز رگرسيون خطي حذف 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 ١- مشخصات باليني و تن سنجي بيماران مبتلا به ديابت نوع ٢ شركت كنند ه در مطالعه به تفكيك دريافت مكمل ويتامينD و بررسي تفاوت ميانگين اين شاخص ها در دو گروه (n =٥٧)

شاخص	گروه دارونما (n =٢٧)	گروه مكمل ويتامينD (n = ٣٠)	P-Value
سن (سال)	٥٣/٩٦ ± ٧/٠٤	٥٠/١٠ ± ٧/٢٢	٠/٠٦
طول مدت ابتلا به ديابت (سال)	٨/٥٦ ± ٦/٢٤	٦/٩٢ ± ٤/٧٧	٠/٣
وزن(kg)	٧٥/٠٠±١٢/٤٥	٧٣/٥٧ ± ١٢/٣٤	٠/٧
قد (Cm)	١٦٣/٥٩ ± ٧/٥٩	١٦٤/٥٨ ± ٧/٣٧	٠/٦
BMI (kg/m^2)	٢٨/٠٤ ± ٤/٠٥	٢٧/٢٣ ± ٤/٠٨	٠/٥
جنس			
- مرد	١٦ (٥٩/٣)	١٨ (٦٠)	٠/٩
- زن	١١ (٤٠/٧)	١٢ (٤٠)	
ابتلا به فشارخون			
- بله	٧ (٢٥/٩)	١٠ (٣٣/٣)	٠/٦
- خير	٢٠ (٧٤/١)	٢٠ (٦٦/٧)	
ابتلا به چربي خون			
- بله	١١ (٤٠/٧)	١٤ (٤٦/٧)	٠/٧
- خير	١٦ (٥٩/٣)	١٦ (٥٣/٣)	
داروهاي مصرفي بيمار گلي بن گلاميد			
- بله	٢٠ (٧٤/١)	٢٥ (٨٣/٣)	٠/٤
- خير	٧ (٢٥/٩)	٥ (١٦/٧)	
مت فورمين			
- بله	٢٠ (٧٤/١)	١٨ (٦٠)	٠/٣
- خير	٧ (٢٥/٩)	١٢ (٤٠)	
داروي كنترل فشارخون			
- بله	٧ (٢٥/٩)	١٠ (٣٣/٣)	٠/٦
- خير	٢٠ (٧٤/١)	٢٠ (٦٦/٧)	
داروي كنترل چربي خون			
- بله	١٠ (٦٣)	١٢ (٤٠)	٠/٨
- خير	١٧ (٣٧)	١٨ (٦٠)	
مصرف سيگار			
- بله	٦ (٢٢/٢)	٧ (٢٣/٣)	٠/٩
- خير	٢١ (٧٧/٨)	٢٣ (٧٦/٧)	

† : آزمون t مستقل، تفاوت معني داري در توزيع فراواني بيماران در سطوح مختلف متغيرهاي كيفي، بين دو گروه مورد مطالعه نشان نداد.

جدول ۲-خصوصيات بيوشيميايي بيماران در دو گروه تحت مطالعه قبل و پس از مداخله (n = ۵۷)

شاخص	گروه مكمل ويتامين D (n = ۳۰) (ميانگين ± انحراف معيار)			گروه دارونما (n =۲۷) (ميانگين ± انحراف معيار)		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	ميانگين تغييرات‡	قبل از مداخله	بعد از مداخله	ميانگين تغييرات‡
كلسيم 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
گلوكز 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
انسولين 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
پپتيد 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

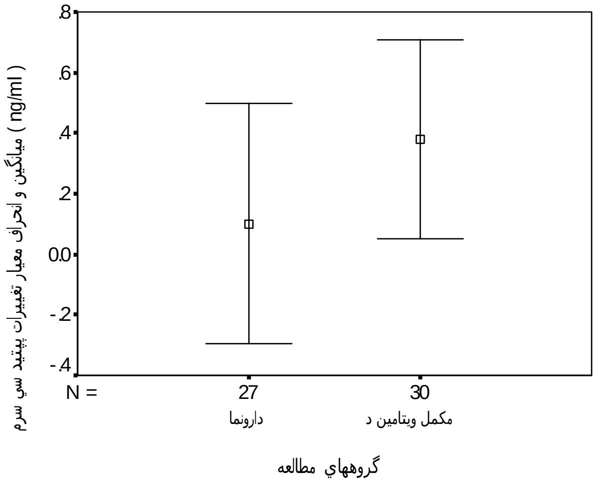
‡ اين ستون نشان دهنده حاصل تفاضل مقادير ستون بعد از مداخله از مقادير ستون قبل از مداخله مي باشد.
* مقدارP كم تر از ۰/۰۵، براي تفاوت مقادير ستون بعد از مداخله نسبت به مقادير ستون قبل از مداخله.
** مقدارP كم تر از ۰/۰۰۳، براي تفاوت مقادير ستون بعد از مداخله نسبت به مقادير ستون قبل از مداخله در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD.
[a] مقدارP كم تر از ۰/۰۰۱، براي اختلاف ميانگين سطح قبل از مداخله 25-OH-D در گروه دريافت كننده مكمل نسبت به گروه دارونما.
[b] مقدارP كم تر از ۰/۰۲، براي اختلاف ميانگين سطح قبل از مداخله گلوكز ناشتا سرم در گروه دريافت كننده مكمل نسبت به گروه دارونما.
[c] مقدارP كم تر از ۰/۰۰۱، براي اختلاف ميانگين تغييرات 25-OH-D در گروه دريافت كننده مكمل نسبت به گروه دارونما.
[d] مقدارP كم تر از ۰/۰۳، براي اختلاف ميانگين تغييرات QUICKI در گروه دريافت كننده مكمل نسبت به گروه دارونما.

يافته هاي مربوط به شاخص هاي كلسيم سرم، ۲۵- هيدروكسي ويتامينD سرم، گلوكز ناشتا و انسولين ناشتا سرم، پپتيدC سرم و شاخص QUICKI در جدول ۳ نشان داده شده است. در شروع مداخله، ميانگين سطح سرمي گلوكز ناشتا سرم در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD به طور معني داري بالاتر از گروه دارونما و سطح سرميD-25-OH در اين گروه به طور معني داري پايين تر از گروه دارونما بود. اثر سطح اوليه اين متغيرها بر مداخله با استفاده از آناليز رگرسيون خطي در بررسي كليه داده هاي بيوشيميايي حذف گرديد. نتايج اندازه گيري سطح اوليه 25-OH-D در ۶۱ بيماران مبتلا به ديابت شركت كننده در مطالعه ما نشان داد كه ۴۸ نفر (۷۸/۸%) از آن ها مبتلا به كمبود ويتامينD بودند كه پس از مداخله، كمبود ويتامين D در گروه دريافت كننده مكمل ويتامين D به طور معني داري كاهش يافت (جدول ۴). پس از حذف اثر مداخلـه‌گـرها با آناليـز رگرسيـون خطي، ارتباط معني داري بين سطح گلوكز ناشتا سرم و انسولين ناشتا سرم بعد از مداخله با گروه مكمل ياري به دست نيامد. مـيزان پپتيـد C سـرم در گـروه دريافـت كننـده مكمـل به طـور معني داري افزايـش يافـت (نمـودار۱)، اما تغـيير معني داري در بين گروه هاي مـورد مطالعه و هم چنين در ميانگين تغـييرات آن مشاهده نشد.

جدول ۳- وضعيت كمبود ويتامينD دربيماران مبتلا به ديابت در دو گروه قبل و بعد ازمداخله (n=۵۷)

وضعيت كمبود ويتامينD در گروه ها	گروه دارونما		گروه مكمل ويتامينD	
	طبيعي	كمبود ويتامينD	طبيعي	كمبود ويتامينD
قبل از مداخله	۷(۲۵/۹)	۲۰ (۷۴/۱)	۳ (۱۰)	۲۷ (۹۰)
بعد از مداخله	۸ (۲۹/۶)	۱۹ (۷۰/۴)	۱۸ (۶۰)	۱۲ (۴۰)
نتيجه آزمون(P) †	۰/۳۲		۰/۰۰۴ *	

* مقاديرp كمتر از ۰/۰۵ معني دار درنظر گرفته شد.
† آزمون ناپارامتري McNemar نشان داد كه كمبود ويتامين D در گروه دريافت كننده مكمل ويتامينD بطور معني داري كاهش يافته 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. ٦١ 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 (۱٤-۱۱). 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 كه سطح 25-OH-D تا یک سال پس از تشخيص بيماري تغيير نكرده اسـت (۲٤). هـم چنـين در یک مطالعه ارتباط بين سطح 25-OH-D و طول مدت ابتلا به ديابت نشان داده شده است (۲۵). 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 كه 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 (۲٦و۲۷). 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 (۲۸). 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 (۱٤-۱۱). هم چنين ثابت شده است كه فرم فعــال ويتــامينD ، 1,25-OH-D ، در تنظــيم عملكــرد آنــدوكرين ســلول هــاي بتــا پــانكراس نقــش مهمــي 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 (۳٤-٤۳)، بلكه احتمالاً اين سلول ها داراي یک نوع رسپتور واقع بر غشاء پلاسـمايي نيز مي باشند (٤٤-٤۷). 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 (٤۸). 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 ، ۲/۰٦ ±٤/٤۷ ng/ml (حدود ۱٤%) 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 (٤۹)، 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 که مي تواند ناشي از کوتاه بودن مدت مکمل ياري (٤ روز) باشد. افزايش در سطح پپتيد C سرم نشان مي دهد که ترشح انسولين در بيماران دريافت کننده مکمل ويتامين D افزايش يافته است.

يافته هاي مطالعه حاضر حاکي از اثر مثبت ويتامين D بر ميزان گلوکز، 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 کمبود ويتامين D در بيماران مورد بررسي، پايين بودن دوز مکمل ويتامينD و کوتاه بودن مدت مکمل ياري در اين مطالعه باشد. حدود ۸۰% از بيماران مبتلا به کمبود ويتامينD بودند و ميزان دوز انتخابي براي مکمل ياري، پايين تر از دوز درماني کمبود ويتامين D (۲۰۰۰ IU/d به مدت يک ماه) بود. در نتيجه در پايان مطالعه هنوز ٤٠% از بيماران مبتلا به کمبود ويتامينD بودند و بنابراين نمي توان انتظار بهبودي قابل توجهي را در سطح انسولين، گلوکز و پپتيدC سرم داشت. اگر چه اين تغييرات اندک نيز به خوبي اثر مثبت ويتامين D در افزايش ترشح انسولين در گروه دريافت کننده مکمل ويتامينD را نشان مي دهند. با اين حال براي به دست آوردن نتايج بهتر نياز به افزايش دوز و مدت مکمل ياري ويتامينD در بيماران مبتلا به ديابت است.

يافته هاي حاصل از اين مطالعه نشان مي دهد که مقاومت انسولين در بيماران دريافت کننده مکمل ويتامينD به طور معني داري نسبت به گروه دارونما کاهش يافته است (P=۰/۰۳). اين نتيجه در حالي به دست آمد که سطح ويتامين D سرم در بيماران گروه دريافت کننده مکمل ويتامينD به حداقل ميزان طبيعي (۲۱/۱۱±۱۰/٤۲ng/ml) رسيده بود و هنوز ٤٠% از بيماران در گروه دريافت کننده مکمل دچار کمبود ويتامين D بودند. تنها در يک مطالعه (Borissova)، اثر مکمل ياري ويتامين D بر حساسيت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت بررسي شده است (۵۱). در اين مطالعه از روش تست تحمل گلوکز وريدي (IVGTT) براي اندازه گيري حساسيت انسولين استفاده شد. نتايج اين مطالعه کاهش ۲۱/٤% در مقاومت انسولين را در اين بيماران نشان داد که البته اين کاهش 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 که تأثير معني دار از مکمل ياري ويتامين D بر مقاومت انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ را با روش QUICKI گزارش کرده است.

اثر مکمل ياري ويتامينD در بهبود ترشح انسولين در بيماران مبتلا به ديابت نوع ۲ در چندين مطالعه گزارش شده است (۱۵و٥٤). اين مطالعات پيشنهاد مي کنند که کمبود ويتامينD عملکرد سلول هاي بتا را به طور منفي تحت تأثير قرار مي دهد و مکمل ياري ويتامينD عملکرد سلول هاي بتا را بهبود مي بخشد. بنابراين ويتامين D از دو طريق، افزايش عملکرد سلول هاي بتا و افزايش ترشح انسولين و نيز کاهش مقاومت انسولين مي تواند در کنترل ديابت نقش بسزايي داشته باشد.

رابطه ويتامينD سرم و مقاومت انسولين در مطالعات زيادي نشان داده شده است. برخي مطالعات پيشنهاد مي کنند که افزايش سطح 25-OH-D از ۱۰ به ۳۰ ng/ml مي تواند حساسيت انسولين را تا ٦۰% افزايش دهد. اين ميزان بهبودي در مقاومت انسولين مي تواند در حد قابل ملاحظه اي از بار سلول هاي بتا براي ترشح انسولين بکاهد و تحمل گلوکز مختل شده در اين بيماران را بهبود بخشد. از آن جا که قدرت داروهايي مانند مت فورمين در بهبودي حساسيت انسولين تنها ۱۳% است، اين بهبودي ٦۰ درصدي ايجاد شده توسط مکمل ويتامين D آن را به عنوان يک درمان قوي و مؤثر در کاهش مقاومت انسولين معرفي مي کند (۵۵و٥٦).

نتيجه گيري

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

هم چنين سبب افزايش ميزان پپتيدC سرم - كه نشان دهنده افزايـش ترشـح انسوليـن مي باشـد- در آن ها مي گـردد. بنـابـرايـن در صورتي كه بتـوان ميـزان ۲۵- هيـدروكسي 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 ويتامـينD در بيمـاران مبـتلا به ديابت حداقـل 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 غيـرضـروري 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 غربـالگري بـا نتـايج OGTT بـراي تـشخيص اختلالات تحمل گلوكز، مجله پژوهش در پزشكي ، ۱۳۷٦،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. كمبود ويتامين D در گروهي از ساكنين شهر تهران، مجله پـژوهش در پزشـكي ، 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 هماتولوژيک 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. رئیس زاده ف، میرسعید قاضي ع، پزشك پ، عزیزي ف، تغییرات فـصلي سـطح سـرمي ٢٥- هیدروکـسي ویتـامین D ، مجلـه پژوهش در پزشکي، 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.