

ارتباط میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم

احسانه طاهری^{۱*}، احمد ساعدی^۱، محمود جلالی^۱، علی ملک شاهی مقدم^۱، مصطفی قربانی^۲

چکیده

مقدمه: کمبود ویتامین D با بروز بیماری‌های قلبی عروقی در ارتباط است و این در حالی است که بیماری‌های قلبی عروقی یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد. بر طبق تحقیقات انجام گرفته، کمبود ویتامین D، بیماری‌های قلبی عروقی و اختلال در پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم از شیوع بالایی برخوردار است. پیشنهاد شده که ویتامین D می‌تواند اثرات بالقوه مفیدی روی پروفایل لیپیدی داشته باشد و از این طریق در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی مؤثر باشد.

روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۸۰ نفر شامل ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۸۵ فرد سالم انجام گرفت. بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از بین مراجعه کنندگان به انجمن دیابت ایران و براساس معیارهای مطالعه، به طور تصادفی انتخاب شدند. دو گروه از نظر سن و جنس با یکدیگر تطابق داشتند. سطح سرمی کلسیم، فسفر، ویتامین D، هورمون پاراتیروئید و پروفیل لیپیدی شامل سطح سرمی ناشنای کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول LDL و HDL اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و پاراتومون به طور معنی‌داری در بیماران دیابتی به ترتیب پایین‌تر و بالاتر از افراد سالم بود. همان‌طور که انتظار می‌رفت سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL در بیماران دیابتی بالاتر و سطح سرمی HDL پایین‌تر از افراد گروه کنترل بود که این اختلاف در مورد تری گلیسرید معنی‌دار بود. سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیابتی با میانگین سطح سرمی TG و LDL/HDL ارتباط منفی داشت. در گروه کنترل سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با تمام اجزای پروفایل لیپیدی ارتباط معکوس و با ارتباط مستقیم داشت.

نتیجه‌گیری: در هر دو گروه ارتباط معکوسی میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با TG و LDL/HDL و ارتباط مستقیمی با HDL کلسترول مشاهده شد. نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات محدودی که در این زمینه انجام گرفته مشابه بود. جهت اعلام نتیجه قطعی در این زمینه مطالعات بیشتری از جمله مطالعات مداخله‌ای لازم است.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، پروفایل لیپیدی، ویتامین D

۱- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، بلوار کشاورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه تغذیه و بیوشیمی، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۳۳۹۵، تلفن: ۸۸۹۵۴۹۱۱، نامبر: ۸۸۹۷۴۴۶۲، پست الکترونیک: ehsaneh_taheri@yahoo.com

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن و غیر واگیردار است که به صورت یک اپیدمی جهانی به سرعت در حال گسترش می‌باشد [۱]. دیابت نوع ۲ یک اختلال متابولیکی است که با افزایش قند خون به علت اختلال در ترشح یا عملکرد انسولین همراه است [۲]. افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، نابینایی، نوروپاتی و نوروپاتی هستند [۳،۴].

طبق گزارش‌های موجود، در حال حاضر ۱۹۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. سازمان جهانی بهداشت^۱ (WHO) برآورد نموده است که شیوع ابتلا به دیابت نوع ۲ از ۲/۸ درصد معادل ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴ درصد یعنی ۳۶۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش می‌یابد که کشورهای در حال توسعه ۷۷/۶ درصد این افزایش را شامل می‌شوند [۱].

در نخستین مطالعه ملی در زمینه عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیردار^۲ (NSRFNCD) که در سال ۲۰۰۸ در ایران انجام گرفت، ۷/۷ درصد معادل ۲ میلیون نفر از افراد بزرگسال (۲۵-۶۴ سال) و ۱۶/۸ درصد معادل ۴/۴ میلیون نفر دچار عدم تحمل گلوکز بودند که برخلاف مطالعه مشابه در آمریکا و استرالیا، شیوع این بیماری در ایران در زنان بیشتر از مردان بود [۵]. دیابت پنجمین علت مرگ و میر و ناتوانی در ایران به شمار می‌رود. انتشار نتایج مطالعه قند و لیپید تهران در سال ۲۰۰۲ نشان داد که ۱۴/۵ تا ۲۲/۵ درصد از جمعیت افراد بالای ۳۰ سال تهران دچار اختلال تحمل گلوکز هستند و برآورد می‌شود حدود یک چهارم این افراد در آینده مبتلا به دیابت آشکار خواهند شد [۶].

ویتامین D، یک ویتامین محلول در چربی با فعالیت هورمونی است که نقش آن در هموستاز کلسیم، فسفر و متابولیسم استخوان به خوبی شناخته شده است. در طی دهه‌های اخیر، تحقیقات نشان داده‌اند بیماری‌های غیر اسکلتی متعددی با کمبود ویتامین D در ارتباط هستند [۷] و از سوی دیگر گیرنده‌های ویتامین D در بسیاری از

بافت‌های بدن کشف شده است. ویتامین D در تنظیم سیستم ایمنی، تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد [۸،۹]. کمبود این ویتامین عامل خطر بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند سرطان‌های مختلف، بیماری‌های خودایمنی، عفونی، قلبی عروقی، فشارخون بالا، دیابت نوع ۱ و ۲ به شمار می‌رود [۱۰]. در بسیاری از بافت‌های بدن علاوه بر وجود گیرنده ویتامین D، آنزیم α_1 هیدروکسیلاز نیز وجود دارد که ۲۵ هیدروکسی ویتامین D را به فرم فعال آن (۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D) تبدیل می‌کند [۱۱].

در کشورهایی مانند ایالات متحده آمریکا و کشورهای اسکانندیناوی که از غذاهای غنی شده با ویتامین D استفاده می‌کنند؛ شیوع کمبود ویتامین D در گروه‌های سنی مختلف ۱/۶ تا ۱۴/۸ درصد است. در حالی که در سایر کشورهای اروپایی که مکمل یاری با ویتامین D صورت نمی‌گیرد، کمبود ویتامین D بسیار شایع است و تا ۵۹/۶ درصد نیز گزارش شده است. شیوع کمبود ویتامین D در کشورهای آسیایی بالاتر است به طوری که در خاورمیانه علی‌رغم تابش کافی نور خورشید، کمبود ویتامین D در کشورهایمانند عربستان سعودی، ترکیه، لبنان و اردن شیوع بالایی دارد [۱۲].

طبق نتایج مطالعه IOMS^۳ در ۵ شهر بزرگ ایران، کمبود خفیف، متوسط و شدید ویتامین D به ترتیب در مردان ۴۷/۲، ۴۵/۷، ۴۴/۲ درصد و در زنان ۵۴/۲، ۴۱/۲ و ۳۷/۵ درصد می‌باشد و در کل نتیجه‌گیری شد که ۷۲/۱ درصد مردان و ۷۵/۱ درصد زنان از درجات مختلف کمبود ویتامین D رنج می‌برند [۱۳].

تحقیقات متعددی در قالب مطالعات مقطعی و مداخله‌ای نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D با اختلال در تحمل گلوکز و خطر بالای ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه است [۱۴-۱۶]. غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در افراد دیابتی کم‌تر از افراد سالم است [۱۷]. تاکنون سازوکارهای متعددی در توجیه این ارتباط پیشنهاد شده است؛ ویتامین D با تأثیر بر ترشح انسولین، عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و یا هر دو، از مسیرهای ژنومیک و غیر ژنومیک در پاتوژنز دیابت نوع ۲ نقش دارد [۱۸،۱۹].

1- World Health Organization

2- National Survey of Risk Factor for Non-Communicable Disease of Iran

3- Iran Multi-Center Osteoporosis Study

از مطالعه عبارت بودند از تزریق انسولین، مصرف مکمل ویتامین‌های D, A, C, E، ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، تیروئیدی و پاراتیروئیدی، بارداری و شیردهی، مصرف مکمل کلسیم و منیزیم، مصرف داروهای ضد تشنج، مصرف داروهای هورمونی، مصرف داروهای پایین آورنده کلسترول (استاتین‌ها) و کشیدن سیگار.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

نمونه‌گیری در حالت ناشتا (پس از ۸ تا ۱۰ ساعت ناشتایی) بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح و قبل از مصرف داروهای کاهنده قند خون انجام گرفت. از هر فرد در وضعیت نشسته، ۱۰^{CC} خون از ورید دست راست با استفاده از سرنگ ۱۰^{CC} گرفته شد. کل نمونه‌های خون به ۲ قسمت تقسیم شد. ۵^{CC} خون در لوله اول حاوی ۰/۳^{CC} ماده ضد انعقاد EDTA، ۵^{CC} خون در لوله دوم که فاقد ماده ضد انعقاد بود. در لوله‌های حاوی EDTA توسط پارافیلیم بسته و به آرامی با ماده ضد انعقاد مخلوط شد تا لخته نشود. جهت تهیه سرم و پلاسما، لوله‌های اول و دوم به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۵۰۰g سانتریفیوژ شدند. سرم از محلول بالایی لوله فاقد ماده ضد انعقاد و پلاسما از محلول بالایی لوله حاوی ماده ضد انعقاد جدا شد. پس از جداسازی پلاسما، همولیزات باقیمانده (رسوب گلوبول‌ها) ۳ بارتوسط سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ شستشو و هر بار به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۵۰۰g سانتریفیوژ گردید. سپس نمونه‌های سرم، پلاسما و همولیزات در میکروتیوپ‌های کدگذاری شده برای هر بیمار ریخته و تا زمان انجام آزمایش‌ها در فریزر ۷۹^{°C}- نگهداری شد. کلسیم به روش کالریتری با استفاده از کیت شیمی آنزیم (تهران- ایران) اندازه‌گیری شد. فسفر به روش کالریتری با استفاده از کیت شیمی آنزیم (تهران- ایران) اندازه‌گیری شد. کلسیم با روش کمی لومینسانس و با استفاده از کیت Diasorin ساخت کشور آمریکا انجام شد. اندازه‌گیری سطح سرمی PTH با روش ایمونورادیومتری (IRMA) و با استفاده از کیت Diasorin انجام گرفت. محدوده نرمال آن ۱۳ تا ۵۴ نانومول بر لیتر می‌باشد. کلسترول تام و تری‌گلیسرید

یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت، بیماری‌های قلبی- عروقی است.

از سوی دیگر پژوهش‌های انجام گرفته، نقش ویتامین D در عملکرد اندوتلیال، کنترل فشارخون و بیماری‌های قلبی عروقی را مورد تأیید قرار داده است. کمبود ویتامین D با بسیاری از شاخص‌های بیماری‌های قلبی عروقی شامل فشار خون بالا، افزایش مقاومت عروقی و کلسیفیکاسیون عروق کرونری ارتباط دارد.

سازوکارهای متعددی در زمینه ارتباط میان کمبود ویتامین D و بیماری‌های قلبی عروقی پیشنهاد شده است. یکی از سازوکارهای پیشنهادی، نقش ویتامین D در تنظیم پروفایل لیپیدی است. هدف ما از این مطالعه بررسی ارتباط میان ویتامین D و پروفایل لیپیدی شامل سطوح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL کلسترول در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم است.

روش‌ها

این مطالعه بر روی ۱۸۰ نفر شامل ۹۵ فرد بزرگسال (۲۰-۷۵ سال) مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۸۵ فرد سالم انجام گرفت. ۹۵ فرد بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که بیماری آن‌ها توسط پزشک تایید شده و دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، از بین مراجعه‌کنندگان به انجمن دیابت ایران انتخاب شدند. ۸۵ فرد سالم به عنوان گروه شاهد از بین پرسنل دانشگاه علوم پزشکی تهران که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. پس از انجام هماهنگی‌های لازم، نمونه‌گیری از فروردین ۱۳۸۸ آغاز و در پایان تیرماه ۱۳۸۸ به پایان رسید. بنابراین اثر فصل سال روی نمونه‌گیری و سطح سرمی ویتامین D حذف گردید. گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیمار مطابقت داشت. برای کلیه افراد شرکت‌کننده در این مطالعه فرم رضایت‌نامه کتبی، پرسش‌نامه اطلاعات عمومی از طریق مصاحبه توسط پژوهشگر تکمیل گردید. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از گذشت حداکثر ۵ سال از زمان تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲، مصرف داروهای خوراکی کاهنده قند خون، تمایل به همکاری در طرح و تکمیل رضایت‌نامه کتبی؛ و معیارهای عدم ورود به مطالعه و خروج

دیابت نوع ۲ و افراد سالم نشان داده شده است. میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیابتی ($20/60 \pm 11/40$) به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد سالم ($22/22 \pm 16/03$) بود ($P=0/03$). میانگین سطح سرمی پاراتورمون در بیماران دیابتی ($49/57 \pm 26/11$) بالاتر از افراد سالم ($41/28 \pm 19/70$) و اختلاف آن از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0/01$). در مورد میانگین سطح سرمی کلسیم و فسفر اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

پروفایل لیپیدی بیماران دیابتی و افراد گروه کنترل در جدول ۳ نشان داده شده است. میانگین سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید و LDL-کلسترول در بیماران دیابتی بالاتر از افراد گروه کنترل بود که در مورد تری گلیسرید این اختلاف معنی‌دار بود. میانگین سطح سرمی HDL-کلسترول در بیماران دیابتی پایین‌تر از گروه کنترل بود.

یافته‌های مربوط به ارتباط ویتامین D و پروفایل لیپیدی

جدول ۴ و ۵ به ترتیب در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم ارتباط میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با سطح سرمی ناشتای کلسترول، تری گلیسرید، HDL-کلسترول و LDL-کلسترول نشان می‌دهد.

در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با میانگین سطح تری گلیسرید، مثبت و ارتباط آن با سطح سرمی ناشتای کلسترول، LDL-کلسترول و HDL-کلسترول، منفی بود. در افراد سالم، ارتباط مستقیمی میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و HDL-کلسترول مشاهده شد. این ارتباط در مورد سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL-کلسترول منفی بود. در هیچ کدام از این موارد این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

سرم به روش آنزیماتیک و با کیت شرکت پارس آزمون (تهران - ایران) اندازه‌گیری شدند. HDL و LDL کلسترول سرم با روش توریدومتري و با دستگاه اتوالیزر هیتاچی مدل ۹۰۲ اندازه‌گیری شدند.

روش‌های آماری

آنالیز آماری داده‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار در جداول بیان شدند. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم برای متغیرهای که فاقد توزیع نرمال بودند از روش من ویتنی و برای سایر متغیرها از آزمون t-test مستقل استفاده شد. برای بررسی ارتباط میان سطح سرمی ویتامین D و اجزای پروفایل لیپیدی از روش آماری رگرسیون استفاده و P-value کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. طرح فوق در کمیته اخلاقی طرح‌های پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران مطرح و مورد تایید قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۸۰ نفر شرکت کردند که ۵۲/۷۷ درصد (۹۵ نفر) آن‌ها مرد و ۴۷/۲۳ درصد (۸۵ نفر) زن بودند. در میان افراد دیابتی ۵۲/۶ درصد افراد مرد و ۴۷/۴ درصد زن بودند. در افراد سالم نیز ۵۲/۹ درصد مرد و ۴۷/۱ درصد زن بودند. جدول ۱ مقادیر میانگین سن، وزن و نمایه توده بدنی را نشان می‌دهد که اختلاف آماری معنی‌داری در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم نداشتند.

در جدول ۲، میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، فسفر و پاراتورمون در دو گروه بیماران مبتلا به

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، وزن، نمایه توده بدنی در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم

شاخص	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
سن (سال)	۱۵/۲۶ \pm ۱۱/۱۸	۵۱/۵۵ \pm ۱۳/۳۹
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۹۶ \pm ۱۳/۸۲	۷۳/۲۲ \pm ۱۲/۹۸

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲ در گروه بیماران دیابتی و ۸۵ فرد سالم در گروه کنترل داده‌ها برحسب انحراف معیار \pm میانگین (Mean \pm SD) می‌باشد، روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل * $P < 0/05$

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ناشتای متغیرهای کلسیم، فسفر، هورمون پاراتورمون و (OH)D ۲۵ در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم

شاخص	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
کلسیم (mg/dl)	۸/۹۴±۰/۵۸	۹/۱۳±۰/۵۳
فسفر (mg/dl)	۳/۶۷±۰/۳۸	۳/۶۹±۰/۴۳
PTH* (pmol/l)	۴۴/۵۷±۱۶/۱۱	۴۰/۹۶±۱۵/۰۵
25(OH)vitD* (ng/ml)	۲۰/۰۸±۹/۳۰	۲۳/۲۱±۱۱/۲۰

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲ در گروه بیماران دیابتی و ۸۵ فرد سالم در گروه کنترل داده‌ها برحسب انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) می‌باشد. روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل P < ۰/۰۵ *

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار متغیرهای سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL کلسترول و LDL کلسترول در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم

شاخص	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹۳/۵۱±۳۶/۸۲	۱۸۵/۵۱±۴۴/۰۲
تری گلیسیرید* (mg/dl)	۱۶۲/۱۵±۹۴/۹۴	۱۳۶/۵۸±۶۴/۸۷
HDL (mg/dl)	۳۰/۸۰±۷/۷۷	۳۷/۶۲±۸/۳۷
LDL (mg/dl)	۱۲۲/۶۴±۲۶/۱۶	۱۰۳/۰۳±۲۹/۴۳
LDL/HDL	۳/۴۷±۱/۰۴	۳/۳۸±۰/۹۲

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲ در گروه بیماران دیابتی و ۸۵ فرد سالم در گروه کنترل داده‌ها برحسب انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) می‌باشد. روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل P < ۰/۰۵ *

جدول ۴- نتایج رگرسیون متغیر مستقل (OH) D ۲۵ با متغیرهای وابسته سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL و LDL کلسترول در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

متغیر وابسته	B**	Beta	SE	R ²	P- Value
کلسترول تام (mg/dl)	(r = ۰/۰۸, P = ۰/۴۲) ۰/۲۴	۰/۰۸	۰/۳۰	۰/۰۰۷	۰/۴۲
تری گلیسیرید (mg/dl)	(r = -۰/۰۴, P = ۰/۶۵) -۰/۲۸	-۰/۰۴	۰/۲۵	۰/۰۰۱	۰/۹۰
HDL (mg/dl)	(r = -۰/۰۸, P = ۰/۴۲) ۰/۴۲	۰/۰۸	۰/۰۵	۰/۰۰۷	۰/۴۲
LDL (mg/dl)	(r = ۰/۱۰, P = ۰/۳۰) ۰/۲۰	۰/۱۰	۰/۲۰	۰/۰۱۲	۰/۳۰
LDL/HDL	(r = -۰/۰۱, P = ۰/۷۱) -۰/۱۵	-۰/۰۱۱	۱,۵۵	۰/۰۰۱	۰/۷۱

P < ۰/۰۵*

Unstandardized coefficient**

روش آماری مورد استفاده رگرسیون خطی می‌باشد.

جدول ۵- نتایج رگرسیون متغیر مستقل (OH) D ۲۵ با متغیرهای وابسته سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL و LDL کلسترول در افراد سالم

متغیر وابسته	B**	Beta	SE	R ²	P-Value
کلسترول تام (mg/dl)	(r = -۰/۰۱, P = ۰/۹۰) -۰/۰۳	-۰/۰۱۰	۰/۲۵	۰/۰۰۱	۰/۹۰
تری گلیسیرید (mg/dl)	(r = -۰/۰۳, P = ۰/۷۷) -۰/۱۳	-۰/۰۳	۰/۴۵	۰/۰۰۱	۰/۷۷
HDL (mg/dl)	(r = -۰/۰۹, P = ۰/۳۸) ۰/۰۵	-۰/۰۹	۰/۰۶	۰/۰۱۰	۰/۳۸
LDL (mg/dl)	(r = -۰/۰۰۵, P = ۰/۳۸) -۰/۰۰۸	-۰/۰۰۵	۰/۱۹	۰/۰۰۱	۰/۹۶
LDL/HDL	(r = -۰/۰۹, P = ۰/۴۴) -۱/۳۹	-۰/۰۸۶	۱/۸۲	۰/۰۰۷	۰/۴۴

P < ۰/۰۵*

Unstandardized coefficient**

روش آماری مورد استفاده رگرسیون خطی می‌باشد.

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داد که ۸۲/۱ درصد بیماران دیابتی و ۷۵/۶ درصد افراد سالم، دچار درجاتی از کمبود ویتامین D بودند. ۵۵/۸ درصد از افراد دیابتی دچار کمبود ویتامین D و ۲۶/۳ درصد افراد دچار عدم کفایت ویتامین D بودند. در میان افراد سالم ۵۷ درصد افراد از کمبود ویتامین D و ۱۸/۶ درصد از عدم کفایت ویتامین D رنج می بردند. در مطالعه حاضر، همان گونه که انتظار می رفت، سطح ناشتای سرمی تری گلیسرید، کلسترول تام و LDL-کلسترول در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بالاتر و سطح سرمی HDL-کلسترول پایین تر از افراد گروه کنترل است. در مطالعه حاضر، سطح سرمی ویتامین D در بیماران دیابتی نوع ۲ ارتباط معکوسی با سطوح سرمی تری گلیسرید داشت. هر چند ارتباط مستقیمی میان سطح سرمی ویتامین D با کلسترول تام و LDL مشاهده شد؛ اما این ارتباط در مورد نسبت LDL/HDL که در مقایسه با خود LDL و HDL به تنهایی شاخص مؤثرتری در ارزیابی خطرات بیماری های قلبی عروقی است؛ ارتباط معکوسی مشاهده شد.

تاکنون مطالعات محدودی در زمینه ارتباط میان ویتامین D و پروفاایل لیپیدی انجام گرفته است. Ford و همکاران در مطالعه NHANES III نشان دادند سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ارتباط معکوسی با هایپرتری گلیسریدمی دارد؛ اما ارتباطی با HDL کلسترول مشاهده نشد [۲۰]. در مقابل Chiu ارتباطی میان سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با تری گلیسرید و HDL کلسترول پلازما در افراد سالم نیافت [۲۱].

Rejnmark و همکاران در مطالعه بر روی ۸۲ زن سالم یائسه که به مدت ۱ سال تحت درمان با ۴۰ میلی گرم در روز simvastatin یا دارونما بودند در شروع در مان و هفته های ۲۶ و ۵۲ درمان مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد علاوه بر این که این دارو که از جمله داروهای کاهنده کلسترول خون و از خانواده استاتین است، تأثیری روی وضعیت ویتامین D ندارد. هم چنین ارتباط معکوسی میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تری گلیسرید وجود داشت [۲۲].

بر اساس یک مطالعه مروری در PubMed در سال ۲۰۰۹، ۲۲ مطالعه مقطعی در ارتباط بین کمبود ویتامین D و پروفاایل لیپیدی با حداقل حجم نمونه ۵۰۰ نفری و ۱۰ مطالعه مداخله ای مکمل یاری با ویتامین D و کنترل شده با دارونما انتشار یافته است. در تمام مطالعات مقطعی، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ارتباط مستقیمی با سطح لیپوپروتئین کم چگالی (HDL) داشت که سبب بهبود نسبت کلسترول تام و کلسترول LDL به HDL می شود. در تمام مطالعات به اتفاق، رابطه معکوسی میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تری گلیسرید مشاهده شد. هر چند برخی مطالعات مداخله ای ارتباط مثبت و برخی ارتباطی منفی در این زمینه را نشان دادند به طوری که نمی توان نتیجه یکسانی را در این مورد به دست آورد. البته در تمام این مطالعات، هایپرلیپیدمی به عنوان یک معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته نشده بود. تنها در یک مطالعه ویتامین D اثر آماری معنی داری در افزایش سطح سرمی LDL به میزان ۸/۰ (۰/۲۸ میلی مول بر لیتر) و کاهش سطح سرمی تری گلیسرید به میزان ۱۶/۰ (۰/۲۲ میلی مول بر لیتر) در مقایسه با گروه دارونما داشت [۲۳].

از جمله سازوکارهای پیشنهادی در مورد ارتباط معکوس میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تری گلیسرید می توان به نقش ویتامین D در افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز در بافت چربی اشاره کرد [۲۴].

ویتامین D می تواند به طور غیر مستقیم در تغییر پروفاایل لیپیدی نقش داشته باشد. افزایش سطح سرمی ویتامین D از یک سو با مهار پاراتورمون در سطح سرمی ارتباط دارد. در مطالعات invitro نشان داده شده است که پاراتورمون می تواند باعث کاهش لیپولیز شود [۲۵]. از سوی دیگر ویتامین D در تنظیم هموستاز کلسیم نقش دارد. Zitterman و همکاران در پژوهش های خود نشان دادند که ویتامین D می تواند با افزایش سطح کلسیم، سبب کاهش تولید و یا کاهش ترشح کبدی تری گلیسرید شود [۲۶، ۲۷]. در حالت کلی دریافت کلسیم با ایجاد صابون کلسیم-اسید چرب، سبب کاهش جذب اسیدهای چرب می شود [۲۸، ۲۹]. همچنین کلسیم از جمله املاحی است که می تواند با اسیدهای صفراوی باند شده و سبب دفع مدفوعی آن شود.

با توجه به عدم استفاده از غذاهای غنی شده و صرف نظر از نور خورشید، ارتباط مثبت ضعیف میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و برخی اجزای پروفایل لیپیدی مانند کلسترول تام و LDL می تواند به این سبب باشد که غذاهای حیوانی تنها منبع تامین کننده ویتامین D محسوب می شوند. همچنین در افراد سالم، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بالاتر از بیماران دیابتی بود و شاید با افزایش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین این ارتباط در بمان دیابتی نیز مشاهده شود و افراد گروه کنترل نیز شدت بیش تری یابد. از سوی دیگر در مطالعه Ford، ارتباط میان سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و تری گلیسرید در افراد مبتلا به هایپرتری گلیسریدمی مورد بررسی قرار گرفت؛ در حالی که در هیچ کدام از افراد دو گروه مورد بررسی در مطالعه حاضر، مبتلا به اختلال در پروفایل لیپیدی که نیاز به درمان دارویی داشته باشد، نبودند.

با توجه به نتایج مطالعه انجام شده و محدود بودن پژوهش‌های انجام گرفته در این زمینه، این احتمال وجود دارد که ویتامین D بیش تر از آن که با خود اجزای پروفایل لیپیدی در ارتباط باشد؛ با عملکرد آپولیپوپروتئین‌ها در ارتباط باشد که تایید این ارتباط نیاز به مطالعات بیشتر و دقیق‌تر در این زمینه را ضروری می نماید.

در این مطالعه، تفاوت قابل ملاحظه ای در ارتباط بین ویتامین D و پروفایل لیپیدی بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم وجود نداشت. عدم این تفاوت می تواند به این علت باشد که در بیماران دیابتی حداکثر ۵ سال از زمان ابتلا به دیابت نوع ۲ می گذشت و شاید این زمان برای تغییر قابل ملاحظه در پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کافی نباشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می توان به موارد زیر اشاره کرد. با توجه به ماهیت مقطعی نوع مطالعه، نمی توان رابطه علت و معلولی متغیرهای مورد بررسی را نشان داد. مطالعات نشان داده اند در افراد چاقی که توده چربی بیش تری دارند، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کاهش می یابد و به اصطلاح ویتامین D دریافت چربی به دام می افتد. با توجه به محدودیت هایی که شاخص نمایه توده بدنی (BMI) در ارزیابی چاقی دارد از جمله محدودیت های این مطالعه

تولید اسیده‌های صفراوی جدید از کلسترول باعث کاهش سطح سرمی آن می شود. بنابراین انتظار می رود که ویتامین D با افزایش جذب کلسیم باعث کاهش سطوح کلسترول، تری گلیسرید و LDL شود [۳۰]؛ هر چند تاثیر کلسیم روده ای در جذب چربی بسیار اندک است و کمتر از آن است که بتواند تاثیر قابل توجهی در تغییر سطح سرمی پروفایل لیپیدی داشته باشد. [۳۱،۳۲]

Garry John و همکاران در سال ۲۰۰۵، ۱۰۷ فرد بالغ بنگلادشی-انگلیسی شامل ۶۹ مرد و ۱۰۱ زن را که مبتلا به دیابت یا هر بیماری مزمن دیگری نبودند، مورد بررسی قرار دادند. در افراد مورد مطالعه، مستقل از عوامل گلیسمی، آتروپومتری و غذایی، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ارتباط مثبتی با غلظت آپو-1A داشت. در این جمعیت، با وجود عدم ارتباط میان تری گلیسرید و HDL-کلسترول با سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، (OH) ۲۵vitD سرم شاخص مستقلی در پیش بینی آپولیپوپروتئین A₁ بود. این آپولیپوپروتئین انتقال معکوس و پاکسازی بافت ها از کلسترول نقش دارد [۳۳].

ویتامین D مورد نیاز بدن در انسان از طریق دریافت مواد غذایی، مکمل های ویتامین D و مواجهه با نور خورشید ویتامین D تامین می شود. ویتامین D به عنوان یک ویتامین محلول در چربی اغلب در غذاهای حیوانی مانند ماهی های چرب، جگر، محصولات لبنی و زرده تخم مرغ یافت می شود. البته مواجهه کافی با نور خورشید می تواند ۸۰ تا ۱۰۰ درصد نیاز بدن را تامین کند. ویتامین D دریافتی از غذا یا مکمل ها پس از طی مراحل هضم، وارد ساختار شیلومیکرون ها شده و از طریق سیستم لنفوی جذب می شود. با تابش اشعه فرابنفش خورشید، حلقه ی بتای ۷-دهیدروکلسترول موجود در غشای پلاسمایی اپیدرم شکسته شده و پس از طی تغییرات ترانسفورماسیون، ویتامین D₃ (کله کلسیفرول) ساخته می شود. ویتامین D چه در پوست ساخته شود و چه از راه غذا دریافت شود، پس از ورود به گردش خون به پروتئین باند شونده با ویتامین D¹ (DBP) متصل می شود که مسؤل حمل و انتقال این ویتامین در مسیرهای متابولیسمی و بافت های هدف است.

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر صمیمانه خود را از مساعدت های دکتر اسداله رجب رئیس انجمن دیابت ایران و خانم مهناز زارعی و پروانه قره باغی کارشناسان آزمایشگاه، آقای خدایاری مسئول خانه سلامت ۸ تهران و نیز کلیه ی عزیزان شرکت کننده در این پژوهش ابراز می دارند.

می توان به عدم اندازه گیری ترکیب بدن شامل توده چربی بدن اشاره کرد. هم چنین سطح سرمی آپولیپروتئین ها اندازه گیری نشد. هم چنین در مقایسه با سایر مطالعات، حجم نمونه ما از کفایت کافی برخوردار نبود.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران در قالب پایان نامه به شماره طرح ۱۰۰۹۱ انجام شد.

مأخذ

1. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: *Am Diabetes Assoc*; 2004:2569.
2. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;5-10.
3. Frohlich J, Dobiasova M, Lear S, Lee KWJ. The role of risk factors in the development of atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001 Oct; 38(5):401-40.
4. Standards of medical care in diabetes- 2011. *Diabetes care*; 34 (I) 1:S11-61.
5. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting Glucose in the adult population of Iran. *Diabetes care* 2008; 31: 96.
6. Azizi F, Salehi P, Emame H, Saadat N. Comparison ADA and WHO criteria in diagnosis of disturbing glucose metabolism in urban Tehran city. Tehran glucose and lipid survey. *Iran Endocrinology and Metabolism* 2001.4(1):1-8. (Full text in Persian).
7. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 80: 1706-1709.
8. Rigby WF. The immunobiology of vitamin D. *Immunology today* 1988; 9:54-58.
9. Bell NH. Vitamin D-endocrine system. *The Journal of clinical investigation* 1985; 76:1-6.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 266-281.
11. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2002; 9(1): 87-98.
12. Souberbielle JC, Cormier C, Kinderman C. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86: 3086-3090.
13. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh SR, et al. Vitamin D Deficiency in Iran: A Multi-center Study among Different Urban Areas. *Iranian Journal of Public Health* 2008; 1:72-78.
14. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Am Diabetes Assoc*; 2004:2813.
15. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care* 2006; 29: 650-656.
16. Mattila C, Knekt P, Mnnist S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (10): 2569-2570.
17. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(10): 4023-30.
18. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *Faseb J* 2003; 17: 509-511.
19. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition* 2004; 79: 820-825.
20. Ford ES. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrom among U.S. adults. *Diabetes care* 2005; 28: 30.
21. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and {beta} cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5):820-5.
22. Lars R, Peter V, Lene H, Leif M. Simvastatin does not affect vitamin D status, but low vitamin D levels are associated with dyslipidemia: results from a randomised, controlled trial. *International Journal of*

- Endocrinology* Volume 2010 (2010), Article ID 957174, 6 pages doi:10.1155/2010/957174.
23. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 303-312.
 24. Querfeld U, Hoffmann MM, KLAUS G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; 10: 2158.
 25. Wang JH, Keisala T, Solakivi T, et al. Serum cholesterol and expression of ApoAI, LXR [beta] and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2009; 113: 222-226.
 26. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American journal of clinical nutrition* 2009; 89: 1321.
 27. Cho HJ, Kang HC, Choi SA, et al. The possible role of Ca²⁺ on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(8):1418-23.
 28. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *The Journal of nutrition* 1993; 123: 1047.
 29. Reid IR. Effects of calcium supplementation on circulating lipids: potential pharmacoeconomic implications. *Drugs Aging* 2004; 21(1):7-17.
 30. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppnen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. *British Journal of Nutrition* 2002; 87: 239-245.
 31. Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews* 2009; 10: 475-486.
 32. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2002 1; 112(5):343-7.
 33. W.G J. Hypovitaminosis D is associated with reduction in serum apolipoprotein A-1 but not with fasting lipids in British Bangladeshos. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005; 82: 22.