

بررسی اثر مکمل یاری با ویتامین D بر بهبود سطوح ویتامین D و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو با سطوح ناکافی و کمبود ویتامین D

نیما بازیار^۱، کوروش جعفریان^۱، ژاله شادمان^۲، مصطفی قربانی^۳، محسن خوش نیت نیکو^{۴*}، فریده رضی^۵

چکیده

مقدمه: کمبود ویتامین D در ارتباط با اختلال در ترشح انسولین، عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع دو است. این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل یاری با ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D بر بهبود سطوح ویتامین D سرم و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو دارای سطوح ناکافی و کمبود ویتامین D انجام شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور ۸۱ فرد مبتلا به دیابت نوع دو با سطوح ویتامین D بین ۱۰-۳۰ نانوگرم در میلی لیتر شرکت کردند که به طور تصادفی و بر اساس جنس به دو گروه مداخله (ویتامین D ۵۰۰۰۰ IU هفته‌ای یکبار) و کنترل (دارونما هفته‌ای یکبار) تقسیم شدند. طول مدت مطالعه ۸ هفته بود. در ابتدا و انتهای مطالعه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه نمونه خون افراد جمع‌آوری شد و غلظت سرمی گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین نیز از طریق محاسبه HOMA-IR به دست آمد.

یافته‌ها: بعد از ۸ هفته مکمل یاری با ویتامین D، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در گروه مداخله به طور معناداری افزایش یافت و به سطوح نرمال رسید. غلظت گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و شاخص HOMA-IR در گروه ویتامین D کاهش معناداری یافت اما در گروه دارونما تغییر معناداری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: دریافت ۸ هفته مکمل ویتامین D ۵۰۰۰۰ IU، هفته‌ای یکبار در افراد مبتلا به دیابت نوع دو دارای سطوح ناکافی و کمبود ویتامین D در مقایسه با دارونما می‌تواند سبب بهبود سطوح ناکافی ویتامین D و بهبود کنترل شاخص‌های گلیسمی شود.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، ویتامین D، مقاومت به انسولین

۱- گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، پژوهشگاه علوم غدد و جمعیتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات علوم غدد و متابولیسم؛ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۲۷

پست الکترونیک: khoshniatmohsen@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۲۵

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۳/۰۴/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۰۴

مقدمه

در سال‌های اخیر چندین بیماری غیر استخوانی در ارتباط با کمبود ویتامین D از جمله دیابت ملیتوس گزارش شده است [۱، ۲]. کمبود ویتامین D و دیابت نوع دو دارای عوامل خطر مشابه از جمله نژاد، چاقی، سن بالا و عدم فعالیت فیزیکی می‌باشند و در چندین مطالعه مشاهده شده است که سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به‌طور معناداری در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم پایین‌تر است [۳، ۴]. بیشتر متخصصان سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر را به‌عنوان کمبود و سطوح بین ۲۰ تا ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر را به‌عنوان سطوح ناکافی ویتامین D در نظر می‌گیرند [۵، ۶]. با توجه به این تعاریف کمبود ویتامین D در تمام گروه‌های سنی و تمامی جوامع شیوع بالایی دارد [۵].

طبق نتایج مطالعه^۱ IMOS در سال ۱۳۸۷ در ۵ شهر بزرگ ایران ۷۲/۱ درصد مردان و ۷۵/۱ درصد زنان مبتلا به درجات مختلف کمبود ویتامین D هستند [۷]. تنها کمتر از ۵۰٪ جمعیت جهان سطوح کافی ویتامین D را دارند [۸]. ویتامین D در تولید و ترشح انسولین و ایجاد حساسیت به انسولین نقش دارد [۹] و ممکن است در کاهش خطر [۱۰، ۱۱] و کنترل دیابت نوع دو [۹، ۳] موثر باشد.

به‌طور کلی نتایج مطالعات مداخله‌ای که اثر مکمل‌یاری با ویتامین D را به تنهایی، یا همراه با کلسیم برای پیشگیری یا درمان دیابت نوع دو بررسی کرده‌اند متناقض است [۹، ۱۲]، این تناقضات می‌تواند ناشی از تفاوت در غلظت سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D افراد در ابتدای مطالعه، دوز و شکل مکمل‌یاری (تزریقی یا خوراکی)، مدت مکمل‌یاری و تفاوت در طراحی مطالعه باشد. ممکن است در صورت کمبود یا ناکافی بودن سطوح سرمی ویتامین D، مکمل‌یاری با این ویتامین اثربخشی قابل توجهی در کنترل و مدیریت بیماری دیابت داشته باشد. برخلاف سایر مطالعات انجام شده در ایران، در مطالعه حاضر تمامی افراد شرکت کننده دارای سطوح ناکافی و یا

کمبود ویتامین D بودند و دوز انتخابی برای مکمل‌یاری، به گونه‌ای انتخاب شده است که انتظار می‌رود در انتهای مطالعه تمامی افراد به سطوح کافی ویتامین D دست یابند. این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع دو دارای کمبود و یا سطوح ناکافی ویتامین D بر بهبود سطوح ویتامین D و مقاومت به انسولین انجام شده است.

روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور ۸۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع دوم مراجعه کننده به مرکز دیابت و بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی تهران شرکت داشتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل دیابت نوع دو شناخته شده برای بیش از ۱ سال، شروع دیابت بعد از ۳۰ سالگی، BMI بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع، سن ۳۱ تا ۶۵ سال، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی D بین ۱۰ تا ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، HbA1c کمتر از ۸٪، عدم مصرف الکل، عدم درمان با انسولین، فقدان یائسگی و بارداری در بانوان، عدم مصرف داروهای مداخله کننده با ویتامین D (کورتیکواستروئیدها، داروهای ضدتشنج و ضدبارداری) و مکمل‌های کلسیم و ویتامین D در طول ۶ ماه گذشته قبل از مطالعه، عدم سابقه آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد یا سکتة مغزی در طی یکسال اخیر، سکتة قلبی، بیماری‌های کلیوی یا کبدی، بیماری‌های التهابی مزمن و بیماری تیروئیدی، عدم درمان با داروهای تiazolidinediones و عدم مصرف سیگار و سایر دخانیات و معیارهای خروج از مطالعه عدم مصرف منظم مکمل‌های تجویزی (مصرف کمتر از ۸۰٪ مکمل‌ها)، تغییر رژیم غذایی، تغییر فعالیت بدنی و تغییر داروهای مصرفی بود.

پس از اخذ رضایت نامه کتبی و جمع‌آوری سرم ناشتا این افراد به صورت تصادفی و بر اساس طبقه‌بندی جنس (Stratified Randomization) و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به صورت دوسوکور در دو گروه دریافت کننده ویتامین D (گروه مداخله) و دارونما (گروه کنترل) قرار گرفتند.

¹Iranian Multi Centric Osteoporosis Study

آزمایشگاهی شرکت Monobind آمریکا، به روش ELISA¹ با حساسیت $0/182 \mu\text{U/ml}$ اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آنزیمی گلوکز و انسولین به ترتیب $4/9\%$ و $5/8\%$ بود. مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هموستاز (HOMA-IR²) به صورت زیر محاسبه شد.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucose} \times \text{Insulin}}{405}$$

* واحد گلوکز خون mg/dl

* انسولین در واحد mU/L

اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله به روش کروماتوگرافی DS5 شرکت Drew Scientific Limited (United Kingdom) انجام شد.

اندازه‌گیری D3 (OH) توسط کیت تشخیص کمی 25 Immuno Diagnostic Systems (IDS)، شرکت (OH) D3 UK که یک کیت enzyme immunoassey می‌باشد و با روش الیزا صورت گرفت. حساسیت این کیت 5 نانومول بر لیتر می‌باشد. ضریب تغییرات درون آنزیمی ویتامین D $5/5\%$ بود.

کلیه داده‌ها جهت انجام آنالیزهای آماری به نرم‌افزار spss 16 منتقل گردید. جهت بررسی توزیع داده‌های کمی از آزمون Kolmogrov-Smirnov استفاده شد. با توجه به اینکه کلیه داده‌ها توزیع نرمال داشتند برای مقایسه میانگین‌های کمی در گروه‌ها قبل و بعد از مداخله از آزمون Paired T-Test و برای مقایسه تغییرات متغیرها بین ۲ گروه، از آزمون T-Test استفاده شد. در تمامی آنالیزهای آماری انجام شده، سطح معنی‌داری کمتر از $0/05$ در نظر گرفته شد. این طرح با کد IRCT2013052111421N2 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده است.

در ابتدای مطالعه و در پایان هفته هشتم برکه اطلاعاتی مربوط به سابقه بیماری‌ها، مصرف داروها و مکمل‌ها، استعمال دخانیات، مصرف الکل، اطلاعات تن سنجی شامل اندازه‌گیری قد (بدون کفش، توسط قد سنج Seca با دقت $0/5$ سانتی‌متر)، وزن (بدون کفش با حداقل لباس و با ترازوی Seca با دقت 100 گرم)، BMI (وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر قد بر حسب متر به توان دو) برای هر یک از افراد تکمیل شد. برای ارزیابی رژیم غذایی افراد مورد مطالعه از لحاظ دریافت ویتامین D و کلسیم و اطمینان از عدم تغییر رژیم غذایی، یک پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل شد.

به افراد در گروه مداخله مکمل ویتامین D (۸ پرل IU5000 ویتامین D ساخت شرکت داروسازی زهراوی-ایران) و به افراد در گروه کنترل، دارونمای ویتامین D (۸ پرل حاوی پارافین خوراکی ساخت شرکت داروسازی زهراوی-ایران که از نظر ظاهری کاملاً مشابه مکمل ویتامین D بود) داده شد و از آن‌ها خواسته شد تا هفته‌ای یک عدد از مکمل‌ها را به مدت ۸ هفته مصرف کنند. مکمل و دارونما توسط یک شخص سوم به دو شکل A و B نامگذاری شدند و توسط محقق به صورت دوسوکور به بیماران داده شد.

در ابتدای مطالعه و بعد از ۸ هفته نمونه خون وریدی بازویی هر بار به میزان ۷ میلی‌لیتر در حالت ناشتایی ۱۲ ساعته با کمک سرنگ در حالت نشسته بر روی صندلی در ابتدا و انتهای مطالعه توسط تکنیسین ماهر در آزمایشگاه پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران اخذ گردید.

سپس سرم خون جمع‌آوری شده در اسرع وقت با استفاده از سانتریفوژ در دور 3000 rpm به مدت ۱۵ دقیقه جداسازی شده و تمام سرم‌ها به منظور به حداقل رساندن ضریب تغییرات بین آزمایش تا روز انجام یک آزمایش واحد بر روی تمام نمونه‌ها، در فریزر در دمای 70°C - نگهداری شد.

غلظت گلوکز توسط کیت گلوکز اکسیداز شرکت پارس آزمون با روش رنگ سنجی آنزیمی با حساسیت 5 mg/dl اندازه‌گیری شد. غلظت انسولین سرم نیز با استفاده از کیت

¹Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

²Homeostatic Model Assessment

یافته‌ها

در طول مطالعه از ۸۷ فرد شرکت کننده در مطالعه در گروه دارونما ۲ نفر به دلیل تغییر در دارودرمانی و ۲ نفر به دلیل عدم تمایل به همکاری به دلیل تغییر در محل سکونت و از گروه مکمل ویتامین D ۲ نفر به دلیل تغییر در دارودرمانی از مطالعه خارج شدند و مطالعه با ۸۱ نفر وارد آنالیز داده‌ها شد. افراد شرکت کننده در طرح بر اساس جنسیت در دو گروه ویتامین D و دارونما طبقه‌بندی شدند و در سایر

مشخصات عمومی از جمله سن و مدت ابتلا به دیابت نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. BMI افراد در دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه، تفاوت معنی‌داری نداشت. تنها تفاوت معنی‌دار در بین افراد دو گروه، میزان هموگلوبین گلیکوزیله بود که در گروه دارونما از گروه ویتامین D بیشتر بود ($P\text{value} = 0/048$). در جدول ۱ ویژگی‌های عمومی دو گروه مکمل یاری با ویتامین D و دارونما نشان داده شده است.

جدول ۱- ویژگی‌های عمومی دو گروه مکمل یاری با ویتامین D و دارونما در ابتدای مطالعه

*Pvalue	گروه		
	دارونما	ویتامین D	
	۲۶	۲۸	جنسیت
	۱۴	۱۳	مرد
			زن
۰/۱۱۴	۵۲/۷۵±۶/۳۴	۵۰/۳۴±۶/۷	سن (سال)
۰/۱۵۱	۶/۴۳±۲/۹۷	۵/۴۴±۲/۹۰	مدت ابتلا به دیابت (سال)
۰/۸۳۲	۲۷/۲۵±۱/۳۵	۲۷/۳۳±۱/۶۴	نمایه توده بدن (kg/m^2)
۰/۰۴۸	۶/۹۴±۱/۱۶	۶/۴۹±۰/۷۴	هموگلوبین گلیکوزیله (%)

*آزمون Indep.T-test

(value). مقایسه میانگین تغییرات دو گروه، نشان می‌دهد که مکمل یاری با ویتامین D، در مقایسه با دارونما موجب افزایش حدود ۲۰۰ درصدی سطح ویتامین D سرم شده است ($P\text{value} < 0/001$).

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، در آغاز مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر سطح سرمی ویتامین D میان دو گروه مورد مطالعه وجود ندارد، بعد از ۸ هفته مداخله، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در گروه دریافت کننده ویتامین D به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$)

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D قبل و بعد از ۲ ماه مداخله در دو گروه دریافت کننده

ویتامین D و دارونما و مقایسه آن‌ها

*Pvalue	میانگین تغییرات	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	متغیرها
				سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/ml)
<0/001	۳۰/۷۰±۱۳/۷۳	۴۵/۰۳±۱۲/۶۰	۱۴/۳۳±۵/۸۵	گروه ویتامین D n=۴۱
۰/۰۲۸	۱/۳۵±۳/۵۹	۱۶/۸۵±۶/۲۵	۱۵/۵۰±۵/۵۵	گروه دارونما n=۴۰
<0/001	<0/001	<0/001	۰/۳۷۸	**Pvalue

*آزمون Paired.T-test

**آزمون Indep.T-test

در جدول ۳ میانگین و انحراف معیار غلظت گلوکز ناشتای سرم، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین (HOMA)، قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه ویتامین D و دارونما نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود مکمل یاری با ویتامین D بعد از ۸ هفته موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز ناشتای سرم در افراد دریافت کننده مکمل ویتامین D در مقایسه با مقادیر پایه شده است (P value=۰/۰۴۵). مقایسه میانگین تغییرات سطوح گلوکز ناشتای سرم در بین دو گروه نشان می‌دهد مکمل ویتامین D در مقایسه با دارونما، موجب کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتای سرم شده است (P value=۰/۰۱۴). غلظت سرمی انسولین ناشتا در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین D بعد از ۸ هفته مداخله در مقایسه با مقادیر پایه، به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (P value=۰/۰۲۸). مقایسه میانگین تغییرات غلظت انسولین ناشتا در بین دو گروه، کاهش معنی‌دار غلظت انسولین ناشتا را در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین D در مقایسه با گروه دارونما را نشان می‌دهد (P value=۰/۰۴۸). مکمل یاری با ویتامین D موجب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین شده است (P value=۰/۰۰۷). این اثر در مقایسه میانگین مقاومت به انسولین قبل و بعد از مداخله در گروه مکمل یاری با ویتامین D و هم به‌صورت مقایسه میانگین تغییرات مقاومت به انسولین بین دو گروه مطالعه معنی‌دار می‌باشد (P value=۰/۰۰۶).

در جدول ۳ میانگین و انحراف معیار غلظت گلوکز ناشتای سرم، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین (HOMA)، قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه ویتامین D و دارونما نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود مکمل یاری با ویتامین D بعد از ۸ هفته موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز ناشتای سرم در افراد دریافت کننده مکمل ویتامین D در مقایسه با مقادیر پایه شده است (P value=۰/۰۴۵). مقایسه میانگین تغییرات سطوح گلوکز ناشتای سرم در بین دو گروه نشان می‌دهد مکمل ویتامین D در مقایسه با دارونما، موجب کاهش معنی‌دار گلوکز ناشتای سرم شده است (P value=۰/۰۱۴).

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های گلیسمی قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه دریافت کننده ویتامین D و دارونما و مقایسه آن‌ها

متغیرها	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	میانگین تغییرات	*P value
گلوکز ناشتای سرم (mg/dl)				
گروه ویتامین D	۱۵۰/۲۹±۵۱/۳۷	۱۳۵/۲۳±۳۷/۶۷	-۱۵/۰۵±۴۲/۰۵	۰/۰۴۵
گروه دارونما	۱۳۴/۷۴±۳۶/۵۰	۱۴۳/۸۰±۴۶/۲۹	۹/۰۶±۳۳/۵۷	۰/۱۴۳
**P value	۰/۴۰۹	۰/۱۶۲	۰/۰۱۴	
غلظت انسولین ناشتا (mU/L)				
گروه ویتامین D	۷/۷۸±۵/۹۸	۵/۶۸±۴/۰۶	-۲/۰۹±۵/۳۰	۰/۰۲۸
گروه دارونما	۸/۲۳±۵/۷۶	۸/۵۷±۶/۸۲	۰/۳۳±۴/۳۱	۰/۶۶۸
**P value	۰/۷۵۷	۰/۰۴۰	۰/۰۴۸	
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)				
گروه ویتامین D	۲/۸۴±۲/۶۱	۱/۸۴±۱/۱۸	-۱/۰۰±۲/۰۵	۰/۰۰۷
گروه دارونما	۲/۷۴±۱/۹۵	۳/۱۷±۲/۸۴	۰/۴۲±۱/۶۹	۰/۲۱۲
**P value	۰/۸۷۲	۰/۰۳۲	۰/۰۰۶	

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

*آزمون Paired.T-test

**آزمون Indep.T-test

هم‌چنین سبب کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز و انسولین ناشتای سرم و شاخص مقاومت به انسولین گردید. پس از ۸ هفته مکمل یاری، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم در گروه مکمل یاری در مقایسه با گروه کنترل افزایش

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مکمل یاری با ویتامین D ۵۰۰۰ واحد بین‌الملل به مدت ۸ هفته، منجر به نرمال شدن سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D تمامی افراد شرکت کننده شد،

حاضر تاثیر مثبت مکمل یاری با ویتامین D را بر شاخص‌های گلیسمیک نشان داده‌اند. در تمام این مطالعات نیز اکثر افراد شرکت کننده دارای کمبود ویتامین D بودند و پس از دریافت مکمل ویتامین D سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D این افراد به حد نرمال رسید و مقاومت به انسولین نیز به طور معنی‌داری کاهش یافت [۹، ۱۶-۲۰]. البته مطالعات مداخله‌ای دیگری هم هستند که هر کدام به دلایلی موفق به نشان دادن تاثیر مکمل یاری با ویتامین D بر کنترل قندخون نشده‌اند. Witham و همکاران ۱۶ ماه بعد از تجویز خوراکی یک دوز ویتامین D ۱۰۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰۰ واحد، تفاوت معنی‌داری میان مقاومت به انسولین در این دو گروه و گروه دارونما مشاهده نمودند. اما در همین مطالعه گروه دریافت کننده ویتامین D ۲۰۰۰۰۰ واحد، پس از ۸ هفته، کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین را در مقایسه با گروه دارونما نشان داد که این تاثیر در هفته شانزدهم و به دنبال کاهش سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم کم رنگ‌تر شده بود [۲۱].

در مطالعه Jorde و همکاران تجویز هفتگی ۴۰۰۰ واحد ویتامین D به مدت ۶ ماه در افراد دیابتی هیچ تاثیری در شاخص‌های گلیسمیک نداشت. البته در این مطالعه سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در افراد شرکت کننده در همان ابتدای مطالعه بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و افراد دچار کمبود ویتامین D نبودند [۲۲]. Breslavsky و همکاران هم نتایج متناقض با نتایج مطالعه حاضر به دست آوردند که می‌تواند به دلیل تفاوت در دوره و مقدار مکمل یاری باشد، در واقع اگرچه مدت مداخله در مطالعه Breslavsky دوازده ماه بود اما مکمل یاری با ۱۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D در روز، سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم را در افراد شرکت کننده به سطوح نرمال نرساند. علاوه بر این، طولانی بودن مطالعه نیز به علت ماهیت پیشرونده دیابت، ممکن است تاثیرات مکمل یاری با ویتامین D بر سطوح قندخون و انسولین را تحت الشعاع قرار داده باشد [۲۳].

Patel و همکاران نیز موفق به یافتن اثرات مکمل یاری با ویتامین D بر کنترل قندخون نشدند. البته در مطالعه Patel فقدان یک گروه دارونما موجب کم‌تر شدن قدرت مطالعه

یافته و از محدوده کمبود به سطوح نرمال رسیده است. در گروه مکمل یاری با ویتامین D پس از دو ماه مداخله پایین‌ترین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ۲۹/۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که نزدیک به محدوده کفایت ویتامین D (۳۱ تا ۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) می‌باشد و نشان می‌دهد که مکمل یاری در تمام شرکت کنندگان موثر بوده است. از طرف دیگر بالاترین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم در این گروه پس از مداخله ۸۸ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد که از سطوح در ارتباط با مسمومیت ویتامین D (۱۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) فاصله قابل توجهی دارد و بی‌خطر بودن این شیوه بارگیری را نشان می‌دهد.

مطالعات مقطعی مختلفی ارتباط معنی‌داری را میان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم و کنترل قندخون گزارش کرده‌اند. به طوری که سطح پایین‌تر ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در ارتباط با کنترل ضعیف‌تر قندخون بوده است [۱۵-۱۳] علاوه بر مطالعات مقطعی مطالعات بسیاری هم به بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر شاخص‌های گلیسمیک پرداخته‌اند که نتایج آن‌ها با توجه به طرح مطالعه، نوع، مدت و شکل مداخله متناقض بوده است [۲۲، ۹].

در مطالعه حاضر قندخون ناشتا و انسولین سرم قبل و بعد از مداخله در دو گروه مکمل یاری با ویتامین D و گروه دارونما اندازه‌گیری شده و به صورت مقایسه قبل و بعد و مقایسه میانگین تغییرات دو گروه، مورد ارزیابی قرار گرفت. همان‌طور که یافته‌های مطالعه نشان می‌دهد (جدول ۳) مکمل یاری با ویتامین D موجب کاهش معنی‌دار قندخون ناشتا شده است در حالی که گروه دارونما افزایش غیر معنی‌دار قندخون را بعد از دو ماه نشان داده است. انسولین ناشتا نیز در گروه مداخله در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری پیدا کرده است در مجموع با قرار دادن این دو متغیر در قالب فرمول مربوطه، مشاهده می‌کنیم که مقاومت به انسولین به دنبال مکمل یاری با ویتامین D بهبود پیدا کرده است (جدول ۳).

اما در رابطه با تاثیر مکمل یاری با ویتامین D بر کنترل شاخص‌های گلیسمیک همان‌طور که گفته شد مطالعات متعددی انجام شده است که اکثر این مطالعات مانند مطالعه

افزایش معنی‌دار نبود (از $۳/۱ \pm ۲/۳$ در ابتدای مطالعه به $۳/۴ \pm ۱/۹$ در انتهای مطالعه رسید). البته از آنجا که تزریق ویتامین D در کوتاه مدت سبب افزایش سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می‌شود، اندازه‌گیری شاخص‌های گلیسمیک ۳ ماه پس از تزریق ویتامین D، می‌تواند منجر به افزایش اثر عوامل مخدوش‌کننده‌گردهد. هم‌چنین میانگین سرمی ویتامین D افراد در ابتدای مطالعه $۴۶/۹۲ \pm ۳۴/۷$ می‌باشد که بالاتر از سطوح کمبود ویتامین D است [۲۷]. با توجه به مجموع مطالعات دیگر به نظر می‌رسد که مکمل یاری با ویتامین D زمانی تأثیرات مثبتش را بر شاخص‌های گلیسمیک نشان می‌دهد که افراد شرکت‌کننده در ابتدای مطالعه دارای سطوح ناکافی و یا کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D بوده‌اند و بعد از دوره مکمل یاری نیز سطوح ویتامین D سرم این افراد به سطوح نرمال رسیده باشد.

سازوکارهای متعددی برای ارتباط ویتامین D و دیابت نوع دو بیان شده است که این سازوکارها از سه مسیر تأثیر ویتامین D بر ترشح انسولین، مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین و التهاب، ویتامین D را به دیابت مرتبط می‌کنند [۸]. او ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D می‌تواند با اتصال به گیرنده هسته‌ای موجود بر ژن سنتزکننده رسپتورهای غشایی انسولین ($INS-R^2$) سبب افزایش سنتز این رسپتورها و در نتیجه حضور بیشتر ناقل‌های وابسته به انسولین گلوکز ($GLUT4^3$) در غشاء سلولی گردد [۲۸-۳۱].

هم‌چنین ویتامین D سبب افزایش بیان ژن γ^4 PPAR می‌شود که سبب بهبود متابولیسم اسیدهای چرب شده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد [۳۲-۳۳].

هم‌چنین گزارش شده است که ویتامین D از طریق کاهش بیان ژن رنین و هم‌چنین مهار گیرنده‌های آنژیوتانسین I عملکرد سیستم رنین آنژیوناسینوزن را تعدیل می‌کند. افزایش فعالیت این سیستم در ایجاد مقاومت به انسولین، التهاب و فشار خون نقش دارد [۳۴-۳۷].

اما یکی دیگر از سازوکارهای پیشنهادی این است که کمبود ویتامین D منجر به افزایش هورمون پاراتیروئید

شده است. از طرفی در این مطالعه میانگین سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D افراد به حد نرمال نرسید [۲۴]. در مطالعه Nagpal و همکاران، مکمل یاری با ویتامین D در افراد مبتلا به چاقی شکمی منجر به بهبود حساسیت به انسولین پس از دریافت خوراکی گلوکز ($OGIS^1$) شد. اما بر خلاف مطالعه حاضر، تأثیری بر سایر شاخص‌های حساسیت به انسولین از جمله HOMA-IR نداشت، که ممکن است عدم دسترسی به سطوح مطلوب ویتامین D در بیشتر افراد شرکت‌کننده در مطالعه، دلیل توجیه‌کننده این موضوع باشد.

HOMA-IR بر اساس غلظت گلوکز و انسولین ناشتای پلاسما می‌باشد و شاخصی است برای اندازه‌گیری مقاومت کبد در برابر انسولین جهت تولید و رهاسازی گلوکز. در حالی که در OGIS توانایی انسولین جهت تحریک عضلات برای برداشت گلوکز ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز اندازه‌گیری می‌شود. محدودیت مطالعه ما اندازه‌گیری نکردن OGIS است در صورتی که اندازه‌گیری هر دو شاخص HOMA-IR و OGIS جهت تعیین دقیق‌تر تأثیر مکمل یاری ویتامین D بر حساسیت به انسولین و شاخص‌های گلیسمیک لازم به نظر می‌رسد [۲۵].

این امکان وجود دارد که تجویز دوز بالا و منفرد ویتامین D به شکل تزریقی، نه تنها اثرات مثبت بر مقاومت به انسولین نداشته باشد، بلکه پیامدهای سوء نیز در شاخص‌های گلیسمیک به همراه داشته باشد [۱۸]. Taylor و همکاران افزایش مقاومت به انسولین و بدتر شدن شاخص‌های گلاسمیک را در ۳ بیمار دیابتی غیروابسته به انسولین که دچار کمبود ویتامین D بودند، ۳ ماه بعد از تزریق ویتامین D ۳۰۰۰۰۰ واحد گزارش کردند. هرچند در این مطالعه تزریق ویتامین D منجر به افزایش معنی‌دار سطوح ویتامین D شده بود، اما هیچ‌یک از این ۳ نفر به سطوح سرمی نرمال ویتامین D دست نیافتند [۲۶]. هم‌چنین در مطالعه Heshmat و همکاران ۳ ماه بعد از تزریق ۳۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D3 هیچ‌گونه بهبودی در شاخص‌های گلیسمیک دیده نشد. حتی در افراد دریافت‌کننده ویتامین D با افزایش HOMA همراه بود که این

²Insulin Receptor

³Glucose Transporter type 4

⁴Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

¹Oral Glucose Insulin Sensitivity

و در صورت کمبود، مکمل ویتامین D برای بهبود کنترل قندخون و افزایش حساسیت به انسولین تجویز شود.

سیاسگزاری

از مسئولان محترم مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران برای تامین بودجه مورد نیاز این طرح و نیز از افراد شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می شود.

می شود که افزایش آن در ارتباط با لیپوژنز، چاقی و مقاومت به انسولین می باشد [۳۸، ۳۹].

برخلاف سایر مطالعات انجام شده در ایران، در مطالعه حاضر تمامی افراد شرکت کننده دارای سطوح ناکافی و یا کمبود ویتامین D بودند. نتایج این مطالعه نشان می دهد که درمان با ویتامین D ۵۰۰۰ IU هفته ای یک بار به مدت ۸ هفته باعث بهبود سطوح ویتامین D، گلوکز ناشتای سرم و کاهش مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دوبا سطوح ناکافی و یا کمبود ویتامین D شود. لذا پیشنهاد می شود سطح ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو بررسی

ماخذ

- Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:351-385.
- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57(10):2619-25.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-5.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009;139(2):329-34.
- Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine* 2009;36(2):205-10.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87(4):1080S-6S.
- Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Omrani GR, et al. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iranian Journal of Public Health* 2008;37(2):72-78
- Feldman David PJW, Adam John. *Vitamin D*. third ed. Elsevier;2011.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57(4):258-61.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2813-8.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195.
- Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33(9):2021-3.
- Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Al-Othman A, et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. *Metabolism* 2012;61(5):661-6.
- Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32(7):1278-83.
- Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-e9.
- Shirin zadeh M, ShakerHoseini R. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Pajouhande*. 2007;12(5):387-399.
- Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(4):234-8.
- Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in

- South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103(4):549-55.
19. Talaie A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):8.
 20. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):774-81.
 21. Witham M, Dove F, Dryburgh M, Sugden J, Morris A, Struthers A. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010;53(10):2112-9.
 22. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009;48(6):349-54.
 23. Breslavsky A, Frand J, Matas Z, Boaz M, Barnea Z, Shargorodsky M. Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Clin Nutr* 2013;32(6):970-5.
 24. Patel P, Poretsky L, Liao E. Lack of effect of subtherapeutic vitamin D treatment on glycemic and lipid parameters in Type 2 diabetes: A pilot prospective randomized trial. *Journal of diabetes*. 2010;2(1):36-40.
 25. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009;26(1):19-27.
 26. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998;74(872):365-6.
 27. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahramjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *Daru* 2012;20(1):10.
 28. Leal MA, Aller P, Mas A, Calle C. The effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on insulin binding, insulin receptor mRNA levels, and isotype RNA pattern in U-937 human promonocytic cells. *Experimental cell research* 1995;217(2):189-94.
 29. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine journal* 2000;47(4):383-91.
 30. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2003;84(2):223-30.
 31. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Cell biochemistry and function*. 2002;20(3):227-32.
 32. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and the Human Skin. *American journal of clinical dermatolog*. 2008;9(1):15-31.
 33. Sertznig P, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) and vitamin D receptor (VDR) signaling pathways in melanoma cells: Promising new therapeutic targets? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2010;121(1):383-6.
 34. Byyny RL, Verde ML, Lloyd S, Mitchell W, Draznin B. Cytosolic calcium and insulin resistance in elderly patients with essential hypertension. *American journal of hypertension* 1992;5(7):459-64.
 35. Draznin B, Sussman K, Eckel R, Kao M, Yost T, Sherman N. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Investigation* 1988;82(6):1848.
 36. Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1987;262(30):14385-8.
 37. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology* 1991;129(6):3269-73.
 38. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30(6):1549-55.

EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON IMPROVING VITAMIN D LEVELS AND INSULIN RESISTANCE IN VITAMIN D INSUFFICIENT OR DEFICIENT TYPE2 DIABETICS

Nima Baziar¹, Kurosh Djafarian¹, Zhaleh Shadman², Mostafa Qorbani^{3,4}, Mohsen Khoshniat Nikoo^{*2}, Farideh Razi⁵

1. Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Community Medicine, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran
4. Non-communicable Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
5. Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background: Vitamin D deficiency is associated with impaired insulin secretion, glucose intolerance and type 2 diabetes. This study was conducted to investigate the effects of supplementation with 50,000 IU vitamin D on improving serum vitamin D levels and insulin resistance in vitamin D insufficient or deficient type 2 diabetic patients.

Methods: In this double blind randomized clinical trial, 81 type 2 diabetic patients with vitamin D levels between 10-30 ng/ml were randomly assigned to intervention (50,000 IU vitamin D₃ once a week) and control (placebo once a week) groups according to gender. The study duration was 8 weeks. At the beginning and the end of study, blood samples were collected after 12 hours overnight fasting and fasting serum glucose, insulin and 25-hydroxyvitamin D were measured. Insulin resistance was obtained by HOMA-IR calculation.

Results: After 8 weeks supplementation with vitamin D, 25-hydroxyvitamin D level was significantly increased and reached to normal levels in the intervention group. Fasting serum glucose and insulin concentrations and HOMA-IR were significantly decreased in the vitamin D group, but there were no significant changes in the placebo group.

Conclusion: Supplementation with 50,000 IU vitamin D for 8 weeks compared to placebo can improve inadequate levels of vitamin D and glycemic indicators in vitamin D insufficient or deficient type 2 diabetic patients.

Keywords: Type2 diabetes, Vitamin D, Insulin resistance

* Shariati Hospital, North Karegar St., Tehran, Iran, Tel: (9821) 88220094-5; Fax: (9821) 88220052, Po Box 1411413137, E-mail: khoshniatmohsen@yahoo.com