

ارتباط میان سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و چاقی شکمی در بزرگسالان:

یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

زهرا حاج هاشمی^۱، الهام مسلمی^۲، پروانه صانعی^{۳*}

چکیده

مقدمه: اگرچه بسیاری از مطالعات مشاهده‌ای ارتباط میان سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی را بررسی کرده‌اند، یافته‌ها متناقض است. این مرور سیستماتیک و متاآنالیز دوز-پاسخ به منظور جمع‌بندی این ارتباط در بزرگسالان در مطالعات مشاهده‌ای انجام شد.

روش‌ها: تمامی مطالعات چاپ شده تا می ۲۰۲۰ میلادی در ۵ پایگاه اطلاعاتی مورد جست‌وجو قرار گرفتند. ۴۱ مطالعه‌ی مشاهده‌ای که ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی را به صورت نسبت شانس (OR)، نسبت خطر (RR) یا خطر نسبی (HR) به همراه فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ (CI) گزارش کرده بودند، در این مطالعه گنجانده شدند.

یافته‌ها: به طور کلی ۴۴ اندازه‌ی اثر، از ۳۶ مطالعه‌ی مقطعی که بر روی ۲۵۷۶۹۹ فرد انجام شده، نشان داد که سطوح سرمی بالای ویتامین D در مقایسه با سطوح پایینی، با ۲۳٪ کاهش شانس چاقی شکمی مرتبط است (OR: ۰/۸۳-۰/۷۱; CI: ۰/۷۱-۰/۸۳). پس از انجام آنالیز زیرگروهی، تقریباً در همه‌ی زیرگروه‌ها ارتباط معناداری مشاهده شد. براساس آنالیز دوز-پاسخ خطی، هر ۲۵ nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D با ۸٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه بود (OR: ۰/۹۹-۰/۸۵; CI: ۰/۸۵-۰/۹۹). بعد از محدود کردن آنالیز به مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی (۱۷ مطالعه با ۲۴۲۱۳۵ نفر)، همان ارتباط معنادار و معکوس حاصل شد (OR: ۰/۸۷-۰/۷۱; CI: ۰/۷۱-۰/۸۷). همچنین در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی، هر ۲۵ nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D با ۱۰٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه بود (OR: ۰/۹۹-۰/۸۲; CI: ۰/۸۲-۰/۹۹).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه‌ی متاآنالیز که بر روی مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شد، ارتباط معنادار و معکوس و خطی بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی مشاهده گردید. این ارتباط در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی نیز مشاهده شد. در پایان، برای تعیین ارتباط علت و معلولی نیاز به مطالعات آینده‌نگر است.

واژگان کلیدی: ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، چاقی شکمی، اندازه‌ی دورکمر، سیستماتیک ریویو، متاآنالیز

۱- کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه بیوشیمی و رژیم درمانی، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

***نشانی:** اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، صندوق پستی: ۱۵۱-۸۱۷۴۵، تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۳۱۵۸-۰۳۱، نمابر: ۰۳۱-۳۶۶۸۱۳۷۸

۰۳۱، پست الکترونیک: saneep@yahoo.com

مقدمه

چاقی به خصوص چاقی شکمی در سرتا سر جهان به یک معضل سلامتی شایع تبدیل شده است، به طوری که شیوع آن در سال‌های اخیر به شدت افزایش یافته و در جمعیت زنان دو برابر مردان گزارش شده است [۱]. چاقی شکمی به عنوان یکی از اجزای مهم سندرم متابولیک [۲]، باعث افزایش خطر بیماری‌های مزمن، همچون اختلال پروفایل لیپیدی، مقاومت به انسولین، دیابت، التهاب عمومی، بیماری قلبی عروقی، برخی انواع سرطان‌ها [۳] و مرگ و میر می‌شود. عوامل مختلفی از جمله ژنتیک، سن، جنس، فعالیت فیزیکی، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، استرس و سبک زندگی در اتیولوژی آن دخیل هستند که مهم‌ترین آنها رژیم و عادات غذایی ناسالم است [۳-۱].

وراثت از طریق اختلال در ژن‌های مربوط به متابولیسم قند و چربی، باعث چاقی شکمی و مقاومت به انسولین می‌شود [۴]. عوامل محیطی و همچنین مواد غذایی مصرفی نیز، با تغییر فلور نرمال روده، شرایط را برای چاقی به ویژه چاقی شکمی فراهم می‌کنند [۵]. مطالعات نشان می‌دهند تبعیت از الگوهای غذایی خاص، مثل رژیم غذایی کم کربوهیدرات در مقایسه با رژیم غذایی کم چرب از طریق تاثیر بر بیومارکرهای التهابی، باعث کنترل بهتر مقاومت به انسولین و تمام اجزای سندرم متابولیک از جمله چاقی شکمی می‌شوند [۹-۶]. ویتامین D نیز با اثر بر سازوکارهای التهابی باعث کنترل بهتر مقاومت به انسولین و تمام اجزای سندرم متابولیک به ویژه چاقی شکمی می‌شود [۱۰].

ویتامین D به عنوان یک ویتامین محلول در چربی، نقش بسیار مهمی در هموستاز کلسیم و فسفر، سلامت استخوان‌ها و همچنین کاهش خطر بیماری‌های مزمن همچون چاقی و التهاب مزمن دارد. کمبود ویتامین D یک مسئله مهم جهانی است و منجر به اختلال در سنتز انسولین و ترشح آن، دیابت نوع دو، سندرم متابولیک، بیماری قلبی عروقی، عفونت، التهاب و چاقی به خصوص چاقی شکمی می‌شود. منابع دریافت ویتامین D شامل قرار گرفتن در معرض نور خورشید، منابع غذایی به خصوص ماهی چرب و روغن کبد آن و مکمل‌های غذایی است [۱۰].

اگرچه مطالعات مشاهده‌ای ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با چاقی شکمی را مورد بررسی قرار داده‌اند، ولی نتایج آنها متناقض است و نتایج در یک راستا نیستند. در مطالعه مقطعی Maki و همکاران در سال ۲۰۱۲ که بر روی ۳۵۴۳ فرد بالای ۲۰ سال انجام شد، افراد با سطوح سرمی کافی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، در مقایسه با افراد دچار کمبود، به طور معناداری شانس کمتری برای چاقی شکمی داشتند [۱۱]. مطالعه مقطعی Lee و همکاران در سال ۲۰۱۹ که بر روی ۲۹۳۶ فرد سالمند انجام شد، نشان داد که سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D، به طور معکوس با چاقی شکمی و چربی‌های احشایی ارتباط دارد [۱۲]. با این حال، در مطالعه Bea و همکاران که بر روی ۲۰۹۶ فرد مبتلا به سرطان کولون با میانگین سنی ۶۵ سال انجام شد، نتایج معناداری حاصل نشد [۱۳]. همچنین در مطالعه Esteghamati و همکاران که بر روی ۴۳۹۱ بزرگسال چاق انجام شد، نتایج معناداری مشاهده نشد [۱۴]. در مطالعه Kim و همکاران که بر روی ۲۶۲۴ فرد بالای ۵۰ سال انجام شد، افراد با سطوح سرمی ویتامین D ناکافی (insufficient) در مقایسه با افراد با سطح سرمی کافی ویتامین (sufficient) به صورت معنی داری در معرض خطر چاقی شکمی بودند، در حالی که در این مطالعه در افراد دچار کمبود ویتامین D سرمی (deficient) در مقایسه با افراد با سطح سرمی کافی ویتامین D (sufficient) ارتباط معنی داری یافت نشد [۱۵]. همچنین در مطالعه Sung و همکاران در سال ۲۰۱۶ که بر روی ۹۸۴۱۲ مرد و ۸۲۵۰۶ زن انجام شد نتایج متناقضی در جمعیت زنان و مردان مشاهده شد [۱۶]. به علاوه، یافته‌های مربوط به ارتباط بین سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و چاقی شکمی در افراد با بیماری‌های مختلف متناقض هستند؛ به طوری که در مطالعات مقطعی انجام شده بر روی بیماران همودیالیز [۱۷] و افراد در معرض خطر دیابت [۱۸]، ارتباط معناداری بین سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و چاقی شکمی مشاهده شده است، ولی در مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سرطان کولون [۱۳]، لوپوس [۲۰، ۱۹] و وقفه‌ی تنفسی در خواب [۲۱] ارتباطی یافت نشده است.

با توجه به مرور مطالعات پیشین، یافته‌ها در رابطه با ارتباط سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و چاقی شکمی در بزرگسالان متناقض است و تاکنون هیچ مطالعه‌ی متآنالیزی در این خصوص

(RR) یا خطر نسبی (HR) به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI)، برای این ارتباط یا اعداد مورد نیاز برای محاسبه‌ی این مقادیر.

معیارهای خروج: مطالعاتی با اطلاعات ناقص، عدم گزارش HR, RR, OR یا اعداد مورد نیاز برای محاسبه‌ی این مقادیر، مقالات گزارش موردی، مروری، مطالعاتی که چاقی شکمی را به‌عنوان مواجهه و سطوح سرمی ویتامین D را به‌عنوان پیامد مورد بررسی قرار داده‌اند، سرمقاله‌ها و خلاصه‌مقالاتی که نتایج مورد نیاز را دارا نیستند. اگر اطلاعات یک جامعه در بیشتر از یک مقاله آورده شده بود، تنها مقاله‌ی حاوی اطلاعات کامل‌تر در مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی گنجانده شد. به‌عنوان مثال Mansouri و همکاران از اطلاعات حاصل از یک جامعه، دو مطالعه چاپ کرده بودند که تنها مطالعه‌ی با حد بحرانی رایج برای چاقی شکمی [۲۲]، در مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی گنجانده شد. علاوه بر آن Schmitt و همکاران یک مطالعه را در دو زبان انگلیسی و پرتغالی [۲۳] چاپ کردند که تنها مقاله انگلیسی زبان وارد مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی شد. مطالعاتی که متن کامل آنها در دسترس نبودند، از طریق ارسال ایمیل به نویسندگان آنها و درخواست متن کامل از آنها، دریافت شدند. اگرچه برخی از نویسندگان به درخواست ما پاسخ ندادند و در نتیجه مطالعات مربوطه وارد مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی نشدند [۲۴-۲۵].

استخراج داده‌ها

پس از کامل شدن جستجو، دو محقق به‌صورت جداگانه، عناوین و چکیده‌ی تمام مطالعات شناسایی شده را بررسی کردند و مقالات غیر مرتبط و تکراری خارج شدند. سپس متن کامل مقالات باقی مانده به‌طور کامل بررسی شد تا مقالات واجد شرایط انتخاب شوند. اطلاعات مربوط به هر مطالعه (نام نویسنده اول، سال انتشار و کشور مورد مطالعه، نوع مطالعه، نمونه‌ی مورد بررسی و سن و جنس آنها، حجم نمونه، سطوح سرمی ویتامین D و نسبت خطر یا شانس چاقی شکمی و فاصله‌ی اطمینان متناظر با آن، روش اندازه‌گیری سطوح سرمی ویتامین D، تعریف چاقی شکمی و متغیرهای مخدوش‌کننده‌ی آن که در آنالیز مدنظر قرار گرفته‌اند) استخراج شدند. برای بررسی

انجام نشده است. با توجه به روند درحال افزایش چاقی شکمی و تأثیرات منفی آن بر روی سلامت افراد و همچنین شیوع گسترده‌ی کمبود ویتامین D، مطالعه‌ی حاضر با هدف جمع‌بندی و تعیین ارتباط میان سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی در بزرگسالان در مطالعات اپیدمیولوژیک به انجام رسیده از طریق یک مرور نظام مند و متاآنالیز انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با چاقی شکمی در قالب یک مطالعه‌ی ثانویه از نوع مرور نظام‌مند و فراتحلیل انجام شد. جمعیت تحت مطالعه شامل همه‌ی افراد بالای ۱۸ سال است. قبل از شروع فرآیند جستجو، برای جلوگیری از انجام متاآنالیز مشابه و تکراری، این مطالعه در سایت بین‌المللی Prospero ثبت شد (CRD 42020163861). به‌منظور دستیابی به تمام مقالات منتشر شده تا می ۲۰۲۰ میلادی در زمینه‌ی ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با چاقی شکمی، جستجوی کامل و سیستماتیک متون منتشر شده در چهار پایگاه اطلاعاتی ISI Web of Science، Scopus، Embase، PubMed، و موتور جستجوی Google scholar انجام گرفت. جستجو با استفاده از کلمات کلیدی به‌دست آمده از پایگاه عناوین موضوعی پزشکی Mesh و مطالعه‌ی مقالات منتشر شده در این زمینه با ترکیب عملگرهای AND و OR انجام شد. اصطلاحات و کلمات و ترکیب کلمات زیر جستجو شدند: ("Vitamin D" OR Cholecalciferol OR Hydroxycholecalciferols OR Ergocalciferols OR "25-Hydroxyvitamin D 2" OR Dihydrocholesterol) AND ("Abdominal obesity" OR Overweight OR "Trunk obesity" OR "Android obesity" OR Obesity OR "Visceral Obesity" OR "Central obesity" OR "Central adiposity" OR "Central fat" OR Anthropometric OR "Metabolic syndrome" OR "Waist circumference" OR "WC") به‌علاوه فهرست مراجع مطالعات مرتبط برای یافتن مطالعات بیشتر بررسی شد. در این بررسی سیستماتیک مطالعات بدون محدودیت زبان و زمان در نظر گرفته شدند.

معیارهای ورود: مطالعات مشاهده‌ای، انسانی، با گزارش سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D به‌عنوان مواجهه، بررسی خطر چاقی شکمی به‌عنوان پیامد، ارائه نسبت شانس (OR)، نسبت خطر

استاندارد آن مورد استفاده قرار گرفت و در متاآنالیز به کار گرفته شد. اثر کلی یا Overall effect size از روش DerSimonian and Laird با استفاده از مدل اثرات تصادفی -که تفاوت بین مطالعات را مد نظر قرار می‌دهد- مشتق شد. آنالیز زیر گروه‌ها به منظور یافتن منابع احتمالی عدم تجانس به کار گرفته شد. عدم تجانس بین زیر گروه‌ها با استفاده از مدل اثرات ثابت مورد ارزیابی قرار گرفت. عدم تجانس آماری بین مطالعات با استفاده از آزمون Cochran's Q و I square ارزیابی شد. به منظور کشف اثر احتمالی میزان تداخلات وابسته به یک مطالعه به خصوص یا تعدادی از مطالعات، از آنالیز حساسیت استفاده شد. تورش چاپ هم با استفاده از طرح قیف Begg's مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی آماری رسمی نامتقارن بودن طرح قیف با استفاده از آزمون همبستگی طبقه‌بندی شده تعدیل شده Begg's انجام شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار Stata نسخه ۱۴ صورت گرفت. برای تجزیه و تحلیل دوز-پاسخ، از روشی که قبلاً توسط Greenland و Longnecker [۲۷] و Orsini و همکاران [۲۸] شرح داده شده استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جست و جوی اولیه به‌طور کلی ۸۵۶۸ مطالعه به دست آمد که ۱۸۷۰ مطالعه‌ی تکراری بودند و از مطالعه خارج شدند. سپس چکیده‌ی ۶۷۰۰ مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و از بین آنها، ۲۰۰ مطالعه به‌طور کامل مورد بررسی قرار گرفتند. سپس ۱۵۹ مطالعه براساس معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و نهایتاً ۴۱ مطالعه در مرور سیستماتیک و متاآنالیز کنونی گنجانده شدند. تمام مراحل ذکر شده توسط دو پژوهشگر و تحت نظارت نویسنده مسئول انجام شد. جزئیات مراحل جستجو و انتخاب مقالات در شکل ۱ آمده است.

خصوصیات مقالات: جزئیات ۴۱ مقاله مشاهده‌ای وارد شده در سیستماتیک ریویو در جدول ۱ آمده است.

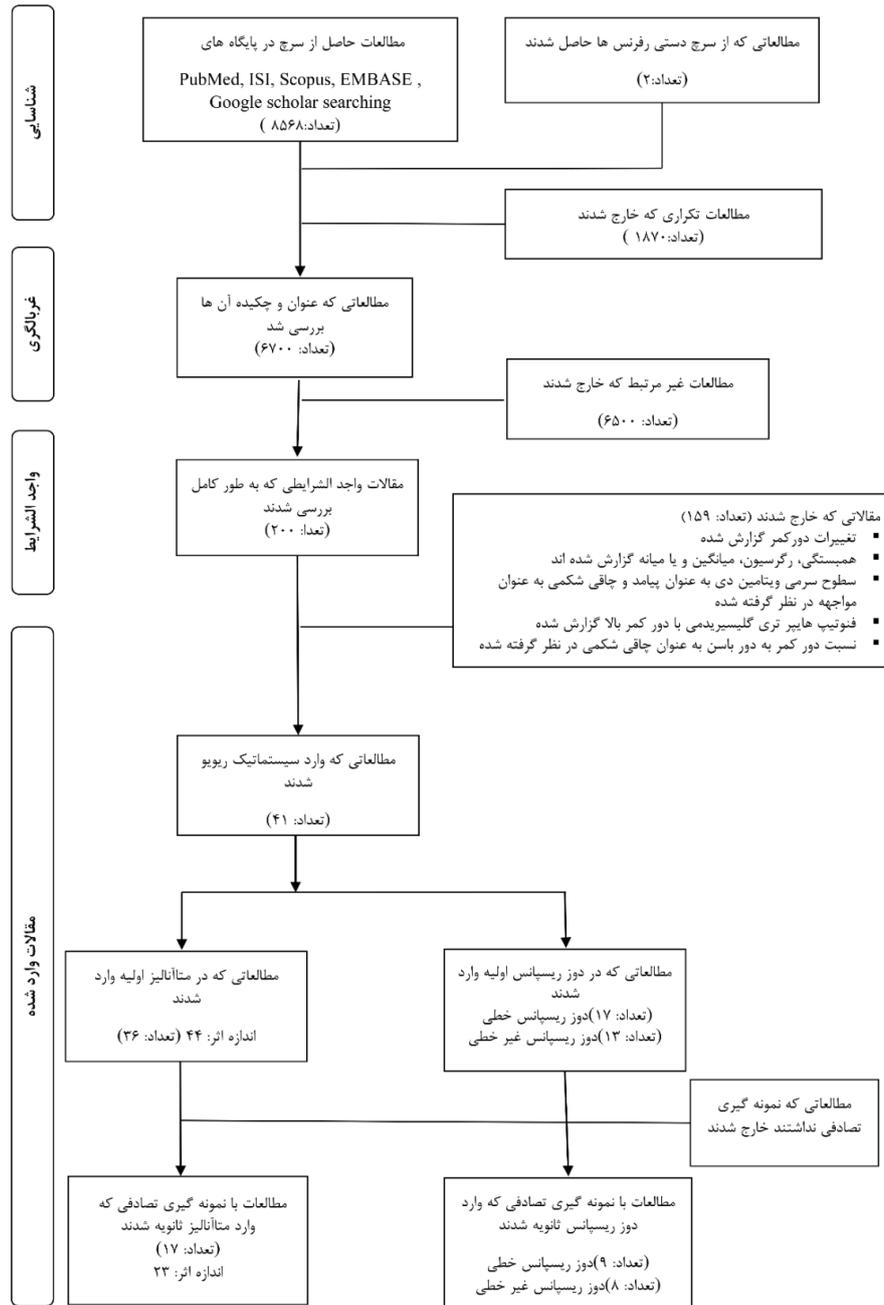
رابطه‌ی دوز-پاسخ خطی، تعداد کل افراد در هر یک از سطوح سرمی ویتامین D، تعداد افراد مبتلا به چاقی شکمی در هر یک از سطوح سرمی ویتامین D و میانگین یا میانه‌ی سطوح سرمی ویتامین D جمع‌آوری شدند. برای برآورد ارتباط دوز-پاسخ غیرخطی، علاوه بر اطلاعات ذکر شده، نیاز بود که ارتباط سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی حداقل در سه سطح سرمی ویتامین D مورد بررسی قرار گرفته باشد.

ارزیابی کیفیت مقالات

ارزیابی کیفیت مقالات انتخاب شده با استفاده از چک لیست Newcastle-Ottawa Scale [۲۶] برای مطالعات مشاهده‌ای یا اپیدمیولوژیک توسط دو پژوهشگر انجام شد. این چک لیست برای مطالعات مشاهده‌ای از نوع مقطعی دارای ۷ سؤال است که در نهایت به صورت صفر تا ۱۰ نمره‌دهی شد: که ۵ نمره برای انتخاب افراد، ۲ نمره برای تعدیل مخدوشگرها و ۳ نمره برای ارزیابی پیامد است. مقالاتی که بیشتر از (میانه‌ی نمرات) ۷ نمره به آنها تعلق گرفت، به عنوان مطالعات با کیفیت در نظر گرفته شدند. همچنین کیفیت مطالعات کوهورت طی ۸ سؤال مورد بررسی قرار گرفت و به صورت صفر تا ۹ نمره‌دهی شد: ۴ نمره برای انتخاب افراد، ۲ نمره برای تعدیل مخدوشگرها و ۳ نمره برای ارزیابی پیامد در نظر گرفته شد. مطالعاتی که نمره‌ای بیشتر از (میانه‌ی نمرات) ۷ دریافت کردند، به‌عنوان مطالعات با کیفیت در نظر گرفته شدند. تمام مراحل ذکر شده توسط دو پژوهشگر و تحت نظارت نویسنده مسئول انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

کلیدهای مقادیر نسبت شانس، نسبت خطر یا خطر نسبی برای چاقی شکمی به‌عنوان اندازه‌ی اثر (effect size) در نظر گرفته شد و این مقادیر به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد آنها در سطوح سرمی مختلف ویتامین D برای محاسبه‌ی لگاریتم نسبت شانس و خطای



شکل ۱- دیاگرام چگونگی انتخاب مطالعات

خون (۱۲ مطالعه)، ویتامین D دریافتی از طریق مکمل یا غذا (۷ مطالعه)، low-density lipoprotein (LDL) (۷ مطالعه)، نژاد یا قومیت (۵ مطالعه) و هورمون پاراتیروئید (۴ مطالعه). در بین مطالعات مقطعی، ۱۴ مطالعه با کیفیت بالا بودند، در حالی که ۲۵ مطالعه‌ی دیگر، با کیفیت پایین بودند. هر دو مطالعه کوهورت، با کیفیت بالا بودند.

یافته‌های حاصل از متآنالیز برکل جمعیت: به‌طور کلی ۴۴ اندازه‌ی اثر (Effect size) از ۳۶ مطالعه‌ی مقطعی که بر روی ۲۵۷۶۹۹ فرد انجام شده، نشان داد که سطوح سرمی بالای ویتامین D در مقایسه با سطوح پایین، به‌طور معناداری با ۰/۲۳٪ کاهش شانس چاقی شکمی مرتبط است (OR: ۰/۷۷; ۹۵٪ CI: ۰/۷۱-۰/۸۳). به‌علت معناداری هتروژنیته بین مطالعات ($P < ۰/۰۰۱$ ، $I^2 = ۷۳/۰٪$)، برای یافتن منبع هتروژنیته، آنالیز زیر گروهی براساس جنسیت انجام شد. سطوح بالای ویتامین D سرمی در مقایسه با سطوح پایینی آن، با کاهش ۱۸٪ خطر چاقی شکمی در مردان (OR: ۰/۷۷-۰/۹۶; ۹۵٪ CI: ۰/۷۰-۰/۸۲) و ۱۴٪ در زنان (OR: ۰/۷۷-۰/۹۶; ۹۵٪ CI: ۰/۷۱-۰/۸۳) در هر دو جنس مرتبط بود ($P_{for} = ۰/۰۴$) (OR: ۰/۶۶; ۹۵٪ CI: ۰/۵۶-۰/۷۹). هتروژنیته بین زیرگروه زنان معنادار نبود ($P = ۰/۰۹۴$ ، $I^2 = ۳۳/۵٪$)، با این وجود، در زیر گروه مردان ($P = ۰/۰۱۶$ ، $I^2 = ۶۱/۵٪$) و در زیر گروه هر دو جنس باهم ($P < ۰/۰۰۱$ ، $I^2 = ۸۲/۶٪$)، معنادار بود. در نتیجه آنالیز زیر گروهی برای سایر مخدوشگرها انجام شد که عبارتند از: تعدیل برای سن و فصل اندازه‌گیری ویتامین D، آسیایی یا غیر آسیایی بودن کشورها، وضعیت تو سعه یافتگی کشورها، وضعیت سلامت افراد، روش‌های اندازه‌گیری سطوح سرمی ویتامین D، وضعیت کیفیت مقالات، نمونه‌گیری تصادفی مقالات، معیارهای تعیین چاقی شکمی و تعداد طبقه بندی‌های سطوح سرمی ویتامین D که مورد مقایسه قرار گرفتند. اگرچه در بعضی از زیر گروه‌ها هتروژنیته معنادار بود، ولی تقریباً همه‌ی زیر گروه‌ها ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی یافتند. در آنالیز زیر گروهی که بر اساس طبقه‌بندی‌های سطوح سرمی ویتامین D انجام دادیم،

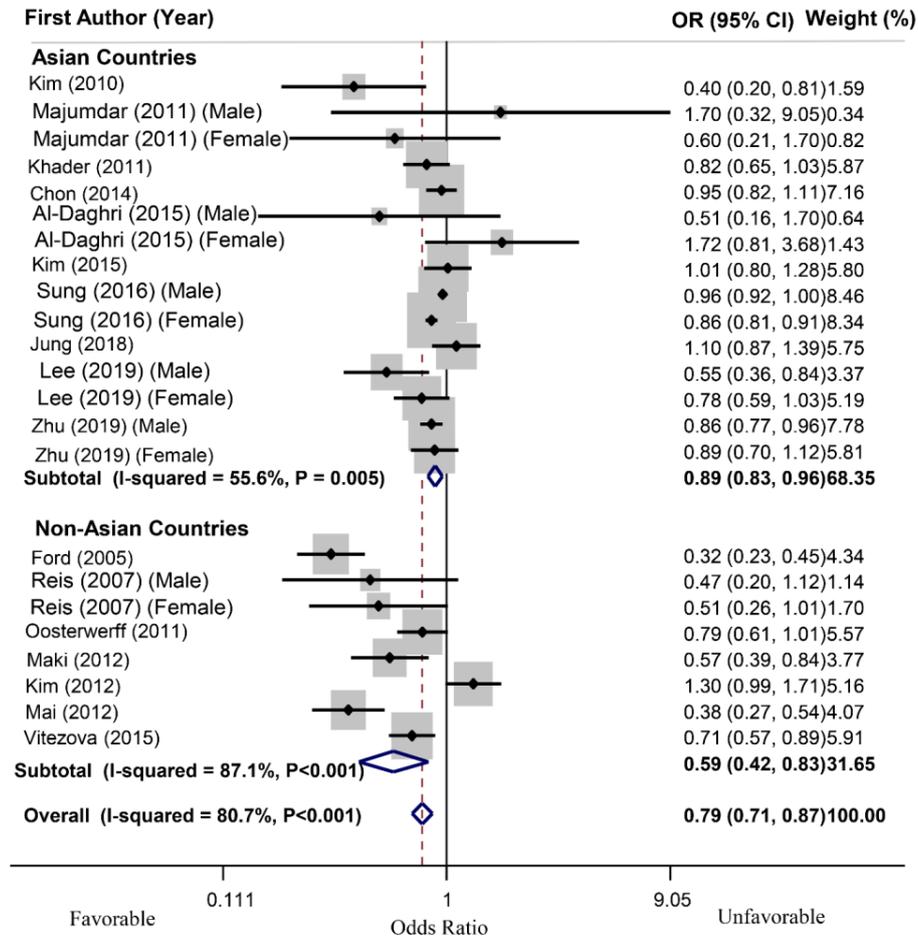
نشدند. بعضی مطالعات سطوح کافی ویتامین D سرمی را به عنوان رفرنس قرارداده‌اند و برای سایر سطوح سرمی OR و فاصله اطمینان گزارش کرده‌اند، درحالی‌که برخی دیگر سطوح کمبود ویتامین D سرم را به‌عنوان رفرنس قرار داده‌اند. برای ارزشابی سطوح سرمی ویتامین D از روش‌های مختلف آزمایشگاهی استفاده شده است که عبارتند از: immunoassay Chemiluminescent (CLIA) (۱۴ مطالعه)، Radioimmunoassay (RIA) (۹ مطالعه)، Enzyme immunoassay (EIA) (۳ مطالعه)، Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (۳ مطالعه)، Enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) (۳ مطالعه)، Enzyme immunoassay (EIA) (۳ مطالعه)، Protein-binding assay (PBA) (۲ مطالعه) و Chromatography (۱ مطالعه). با این وجود، دو مطالعه روش ارزشابی سطوح سرمی ویتامین D را گزارش نکردند. ۱۸ مطالعه چاقی شکمی را براساس معیار برنامه‌ی آموزش کلسترول ملی-پانل درمانی شماره ۳ بزرگسالان NCEP-ATP III یا Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel (III) تعریف کردند. طبق این معیار دورکم‌تر بیشتر از ۸۸ سانتی متر در خانم‌ها و بیشتر از ۱۰۲ سانتی متر در آقایان، به‌عنوان چاقی شکمی شناخته می‌شود. ۲۳ مطالعه‌ی دیگر از روش‌های متفاوتی استفاده کردند که بیشتر آنها مقادیری کمتر از ۸۸ و ۱۰۲ سانتی متر را معیار چاقی شکمی قرار داده‌اند. اگرچه ۳۴ مطالعه افراد سالم را مورد بررسی قرار دادند، ۷ مطالعه افراد با بیماری‌های سرطان روده [۱۳]، آپنه انسدادی خواب [۲۱]، همودیالیز [۱۷]، لوپوس [۲۰، ۱۹]، دیابت نوع دو [۵۹] و افراد در معرض خطر دیاابت [۱۸] را مورد بررسی قرار دادند. مخدوشگرهای بسیاری کنترل شده‌اند که مهم‌ترین آنها عبارتند از: سن (۳۶ مطالعه)، استعمال دخانیات (۲۳ مطالعه)، فعالیت فیزیکی (۲۱ مطالعه)، فصل اندازه‌گیری یا میزان مواجهه با نور خورشید (۱۶ مطالعه)، تحصیلات (۱۴ مطالعه)، مصرف الکل (۱۴ مطالعه)، تیری گلسیرید سرمی (۱۴ مطالعه)، high-density lipoprotein cholesterol (HDL) (۱۳ مطالعه)، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) (۱۳ مطالعه)، قند خون ناشتا (۱۲ مطالعه)، فشار

یافته‌های حاصل از متاآنالیز بر روی مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی: به‌خاطر این‌که حتی بعد از انجام آنالیز زیر گروهی و متارگرسیون، هتروژنیته معنادار بود، یک معیار خروج اضافه تری برای مقالات قرار دادیم و مقالاتی که به‌صورت تصادفی افراد خود را انتخاب نکرده بودند و نتایج حاصل از جمعیت مورد مطالعه آنها قابل تعمیم به کل جامعه نبود، از متاآنالیز خارج شدند. بدین ترتیب ۱۷ مطالعه با ۲۳ اندازه‌ی اثر که بر روی ۲۴۲۱۳۵ فرد سالم انجام شده بود، حاصل شد که افراد آنها تصادفی انتخاب شده‌اند و نتایج حاصل، قابل تعمیم به کل جامعه است. متاآنالیز انجام شده بر روی مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی، یک ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح سرمی ویتامین D و شانس چاقی شکمی نشان داد ($P=0/87$ ، $OR:0/79;95\%CI:0/71$) (شکل ۲).

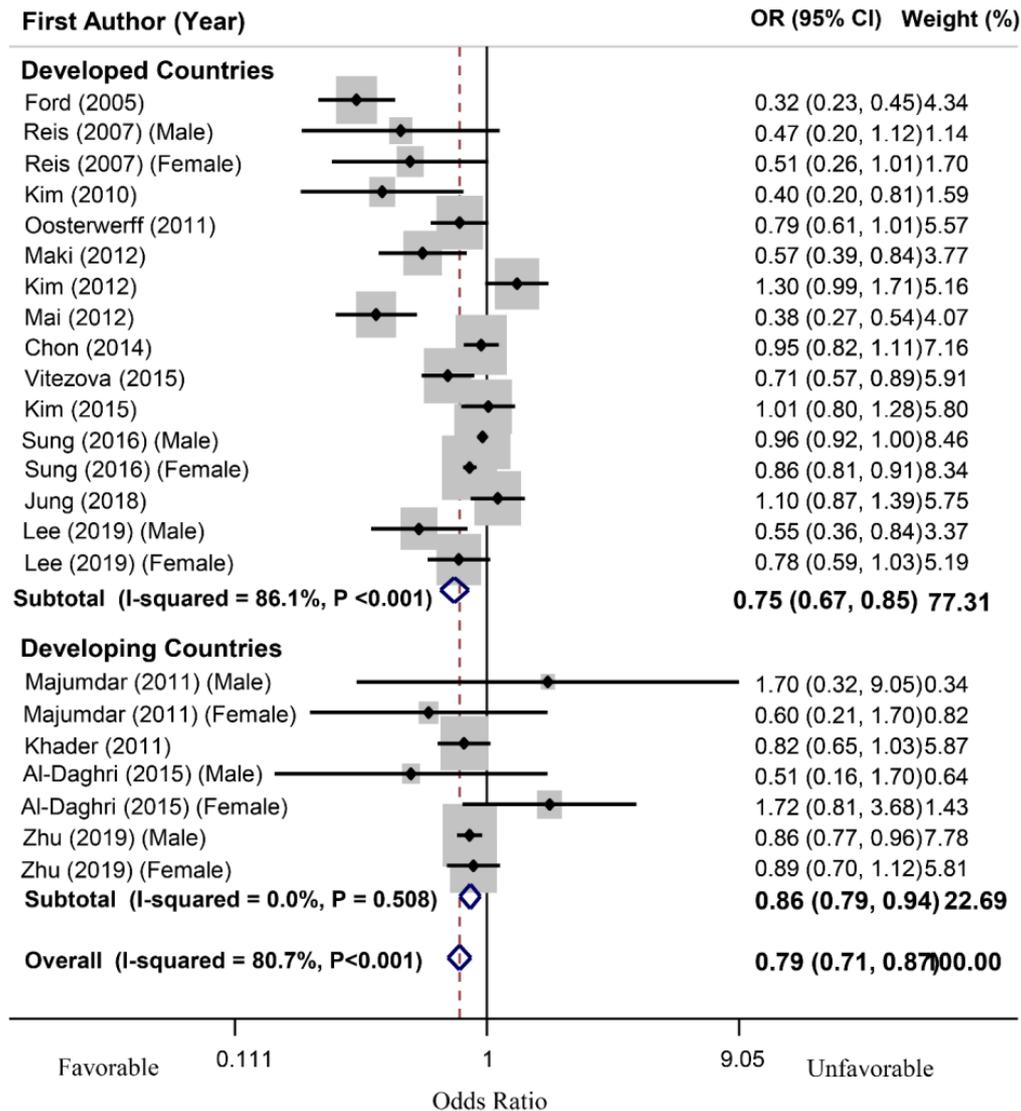
با این وجود هتروژنیته همچنان معنادار بود ($P<0/001$ ، $I^2=80/7\%$). در نتیجه آنالیز زیر گروهی انجام دادیم و سطوح سرمی ویتامین D به‌طور معناداری ارتباطی معکوس با چاقی شکمی داشت هم در کشورهای آسیایی ($P=0/96$ ، $OR:0/89;95\%CI:0/83$) و هم کشورهای غیر آسیایی ($P=0/83$ ، $OR:0/59;95\%CI:0/42$) (شکل ۲). اما هتروژنیته همچنان در کشورهای آسیایی ($P=0/005$ ، $I^2=55/6\%$) و غیر آسیایی ($P<0/001$ ، $I^2=87/1\%$) معنادار بود (P for heterogeneity < $0/001$) (between subgroups). همچنین آنالیز زیر گروهی براساس وضعیت توسعه یافتگی کشورها انجام شد و هم در کشورهای توسعه یافته ($OR:0/75;95\%CI:0/67-0/85$) هم کشورهای در حال توسعه ($OR:0/86;95\%CI:0/79-0/94$) ارتباط معناداری مشاهده شد (شکل ۳).

در زیر گروهی که سطوح سرمی کافی با سطوح سرمی کمبود ویتامین D مقایسه شدند، هتروژنیته وجود نداشت، درحالی‌که در سایر زیر گروه‌ها که ۳ یا ۴ یا ۵ طبقه از سطوح سرمی ویتامین D را با هم مقایسه کرده بودند، هتروژنیته معناداری مشاهده شد. همچنین برای یافتن منبع هتروژنیته، متارگرسیون براساس متغیرهای پیوسته همچون سن، طول و عرض جغرافیایی و کیفیت مقالات انجام دادیم. سن ($I^2=73/66\%$ ، $residual=0/84$ ، $P=0/001$)، طول جغرافیایی ($I^2=72/01\%$ ، $residual=0/13$ ، $P=0/008$) و کیفیت مقالات ($I^2=73/66\%$ ، $residual=0/11$ ، $P=0/069$) هیچ تأثیر معناداری بر نتیجه‌ی نهایی نداشتند. با این حال به‌نظر می‌رسد که عرض جغرافیایی بر نتایج نهایی مؤثر است و منجر به افزایش هتروژنیته شده است ($I^2=69/22\%$ ، $residual=0/08$ ، $P=0/002$). آنالیز حساسیت انجام شد و خروج هیچ کدام از مطالعات به‌طور معناداری بر نتیجه نهایی مؤثر نیست. همچنین تورش چاپ با استفاده از Begg's funnel plot و تست Begg's مورد آزمون قرار گرفت و معنادار نبود ($P=0/87$).

یافته‌های حاصل از آنالیز دوز-پاسخ بر کل جمعیت: براساس آنالیز دوز-پاسخ خطی انجام شده بر روی ۲۰۹۲۷۲ فرد مربوط به ۱۷ مطالعه [۶۰، ۵۹، ۵۷، ۵۳، ۵۰-۴۸، ۳۸، ۳۷، ۳۵، ۳۰، ۲۲، ۱۹، ۱۸، ۱۶، ۱۳، ۱۱]، هر 25 nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D به‌طور معناداری با ۸٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه است ($OR:0/92;95\%CI:0/85-0/99$). براساس آنالیز دوز-پاسخ غیرخطی که بر روی ۲۰۷۹۳۳ فرد حاصل از ۱۳ مطالعه انجام شد [۵۱، ۳۷، ۳۵، ۳۱، ۳۰، ۲۲، ۱۹، ۱۸، ۱۶، ۱۳، ۱۱]، هیچ ارتباط غیرخطی معناداری بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی وجود ندارد ($P_{non-linearity}=0/86$).



شکل ۲- ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی که براساس آسیایی و غیر آسیایی بودن کشورها طبقه بندی شده‌اند



شکل ۳- ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی در مطالعات با نمونه گیری تصادفی که براساس وضعیت توسعه یافتگی کشورها طبقه‌بندی شده‌اند

این آنالیز زیر گروهی بر اساس متغیرهای دیگر انجام شد که عبارتند از: تعدیل برای فصل اندازه گیری، روش‌های ارزیابی سطوح سرمی ویتامین D، کیفیت مطالعات، معیارهای چاقی شکمی، و طبقه‌بندی سطوح سرمی ویتامین D (جدول ۲).

با وجود این که هتروژنیته مربوط به کشور‌های در حال توسعه برطرف شد ($I^2 = 0\%$, $P = 0.508$)، اما همچنان هتروژنیته معناداری در کشور‌های توسعه یافته مشاهده شد ($P < 0.001$), ($I^2 = 86.1\%$) (P for heterogeneity between subgroups = 0.0003). علاوه بر

جدول ۲- نتایج آنالیز زیرگروهی در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی که ارتباط سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی را بررسی کرده‌اند

I2 (%)	OR (95% CI)	اندازه اثر		
**۸۰/۷	۰/۷۹ (۰/۷۱-۰/۸۷)	۲۳		مجموع
*۶۳/۲	۰/۸ (۰/۷-۰/۹)	۶	مردان	جنس ++
۳۹/۷	۰/۹ (۰/۸-۱/۰)	۸	زنان	
**۸۷/۸	۰/۶ (۰/۴-۰/۸)	۹	هر دو جنس	
**۸۳/۲	۰/۷ (۰/۷-۰/۸)	۱۴	بله	تعدیل برای فصل
**۷۷/۴	۰/۷ (۰/۵-۱/۰)	۹	خیر	
۳۴/۳	۰/۹ (۰/۷-۱/۲)	۶	با کیفیت پایین (نمره ≥ 7)	نمره‌ی کیفیت
**۸۴/۹	۰/۷ (۰/۶-۰/۸)	۱۷	با کیفیت بالا (نمره < 7)	
**۷۴/۱	۰/۶ (۰/۵-۰/۸)	۱۰	ECLIA و CLIA	روش اندازه‌گیری ویتامین D ⁺
**۹۰/۵	۰/۷ (۰/۵-۱/۱)	۶	RIA	
۷/۰	۰/۸ (۰/۳-۲/۰)	۲	EIA و ELISA	
*۷۱/۸	۰/۹ (۰/۸-۱/۰)	۵	سایر روش‌ها	
**۷۶/۸	۰/۵ (۰/۴-۰/۷)	۹	دور شکم (مردان ≤ 102 و زنان ≤ 88)	حد بحران برای تعریف چاقی شکمی ++
*۶۱/۸	۰/۹ (۰/۸-۰/۹)	۱۴	سایر حدود بحرانی	
**۸۶/۷	۰/۵ (۰/۳-۱/۱)	۷	پنجک پنجم نسبت به پنجک اول	دسته بندی برای مقایسه ویتامین D ⁺
**۷۸/۰	۰/۸ (۰/۷-۰/۹)	۶	چارک اول نسبت به چارک چهارم	
**۸۴/۶	۰/۸ (۰/۵-۱/۱)	۶	سهم سوم نسبت به سهم اول	
۰/۰	۰/۸ (۰/۷-۰/۹)	۴	سطح کافی نسبت به ناکافی	

Abbreviations: CLIA: Chemiluminescent immunoassay; ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay; RIA: Radio immunoassay; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; EIA: Enzyme-immunosorbent assay.

**P for heterogeneity, within subgroup ($<0.01/0$)

*P for heterogeneity, within subgroup ($<0.05/0$)

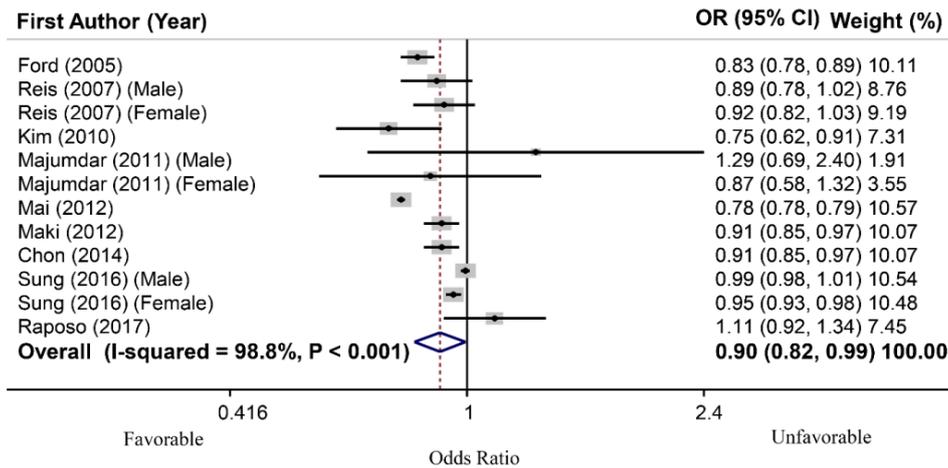
++P for heterogeneity, between subgroups ($<0.01/0$)

+P for heterogeneity, between subgroups ($<0.05/0$)

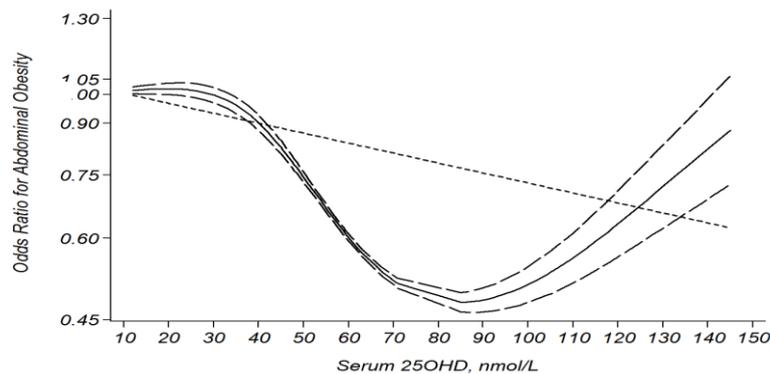
3Quality Scores were according to Newcastle-Ottawa Scale.

یافته‌های حاصل از آنالیز دوز-پاسخ بر روی مطالعات با نمونه گیری تصادفی: نه مطالعه که بر روی ۲۰۳۰۴۷ فرد انجام شده بود [۵۳، ۵۱، ۵۰، ۳۸، ۳۷، ۳۰، ۱۶، ۱۱]، وارد آنالیز خطی دوز-پاسخ شد و نتایج حاصله نشان داد که هر ۲۵ nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D با ۱۰٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه بود (OR: ۰/۹۰; ۹۵٪ CI: ۰/۸۲-۰/۹۹) (شکل ۴). در آنالیز دوز-پاسخ غیر خطی که بر روی ۸ مطالعه [۵۱، ۵۰، ۳۸، ۳۷، ۳۱، ۳۰، ۱۶، ۱۱]، [۱۱]، [۲۰۲۵۴۷] (فرد) انجام شد، اگرچه در شکل حاصله (شکل ۵) یک رابطه‌ی U شکل بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی مشاهده شد، اما این ارتباط معنادار نبود (P non-linearity=۰/۸۶).

اگرچه هتروژنیته در بعضی از زیر گروه‌ها بر طرف شد، اما آنالیز زیر گروهی براساس هیچ کدام از متغیرها نتوانست به‌طور کامل هتروژنیته را برطرف کند. در نتیجه برای بررسی منبع هتروژنیته، متارگرسیون برای متغیرهای کمی پیوسته انجام شد اما هیچ کدام از متغیرهای میانگین سنی ($P=0/59$ ، $I^2 \text{ residual}=80/59$ ٪)، طول ($\beta=-0/005$ ، $P=0/12$ ، $I^2 \text{ residual}=80/36$ ٪) و عرض جغرافیایی ($\beta=0/002$ ، $P=0/30$ ، $I^2 \text{ residual}=76/85$ ٪) و کیفیت مقالات ($\beta=-0/011$ ، $P=0/92$ ، $I^2 \text{ residual}=80/74$ ٪) تأثیر معناداری بر روی نتیجه نهایی نداشتند. آنالیز حساسیت نشان داد که خروج هیچ کدام از مطالعات تأثیر معناداری بر نتیجه نهایی ندارد. همچنین براساس Begg's funnel plot and Begg's test هیچ شواهدی مبنی بر وجود تورش چاپ وجود ندارد (P=۰/۶۹).



شکل ۴- ارتباط خطی بین هر ۲۵ nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D و شانس چاقی شکمی در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی



شکل ۵- ارتباط غیرخطی بین سطوح سرمی ویتامین D و شانس چاقی شکمی در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی

در سطوح سرمی ویتامین D با ۱۰٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه بود.

چاقی شکمی یک عارضه‌ی مزمن همراه با عوارض متابولیک است. افراد با چاقی شکمی بیشتر در معرض خطر بیماری‌های مزمن غیر واگیر قرار می‌گیرند که مهم‌ترین آنها عبارتند از: مقاومت به انسولین، سرطان روده [۶۱] و حتی آلزایمر [۶۲]. همچنین بروز مرگ و میر در افراد دچار چاقی شکمی بیشتر از سایرین است [۶۳]. ما در این مطالعه ثابت کردیم که چاقی شکمی در افراد با سطوح سرمی پایین ویتامین D، شایع‌تر است. در نتیجه این نکته باید به صورت بالینی به افراد توصیه شود که سطوح سرمی ویتامین D خود را در محدوده‌ی مناسبی حفظ کنند تا کمتر در معرض خطر چاقی شکمی و ناتوانی و مرگ و میرهای متعاقب آن باشند.

بحث

در این مطالعه متاآنالیز ما ثابت کردیم که سطوح بالای ویتامین D در مقایسه با سطوح پایینی آن به‌طور معناداری با کاهش خطر چاقی شکمی همراه است و در واقع یک ارتباط معنادار و معکوس بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی وجود دارد. این ارتباط معنادار تقریباً در همه‌ی زیر گروه‌های آنالیز زیر گروهی مشاهده شد. همچنین آنالیز دوز-پاسخ خطی نشان داد که هر ۲۵ nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D به‌طور معناداری با ۸٪ کاهش خطر چاقی شکمی همراه است. وقتی ما آنالیز را به مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی محدود کردیم، همان ارتباط معنادار و معکوس حاصل شد. همچنین در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی، هر ۲۵ nmol/l افزایش

خطر سرطان روده همراه است [۷۲]. همچنین مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که سطوح سرمی ویتامین D به‌طور معناداری با کاهش خطر مرگ و میر در افراد با بیماری‌های مزمن کلیوی (CKD) همراه است [۷۳]. بیشتر متآنالیزهای ذکر شده، همانند مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معکوس و معناداری را بین سطوح سرمی ویتامین D و بیماری‌های مزمن غیر واگیر (NCD) نشان دادند، با این حال مطالعات در رابطه با ارتباط دریافت‌های ویتامین D و مکل یاری با ویتامین D و خطر بیماری‌های مزمن غیر واگیر (NCD) نتایج متناقضی نشان دادند، در نتیجه مطالعات آینده‌نگر نیاز است تا این روابط را روشن نماید.

سازوکارهای مختلفی برای ارتباط سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی مطرح شده است که مهم‌ترین آنها عبارتند از: (۱) افراد دچار چاقی یا اضافه وزن به استخوان‌های قوی‌تری نیاز دارند تا وزن آنها را تحمل کند در نتیجه نیاز آنها به ویتامین D بیشتر از سایرین است، با این حال این افراد نمی‌توانند این نیاز را تأمین کنند چون این افراد معمولاً فعالیت فیزیکی کمی در محیط‌های باز دارند و اغلب بیشتر از بقیه لباس می‌پوشند و بدن خود را می‌پوشانند در نتیجه کمتر از سایرین در معرض نور خورشید و سنتز ویتامین D در پوست قرار می‌گیرند [۷۴، ۷۵]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین D کمتری در کبد این افراد تولید می‌شود [۷۴]. علاوه بر این، با توجه به این که ویتامین D یک ویتامین محلول در چربی است، در بافت چربی ذخیره می‌شود، در نتیجه زیست دسترسی آن کاهش می‌یابد و سطوح سرمی آن در افراد چاق و یا اضافه وزن کاهش می‌یابد که همین امر موجب یک سیکل معیوب می‌شود [۷۶، ۷۷]. (۲) ویتامین D نقش بسیار مهمی در تنظیم هموستاز کلسیم دارد، به‌طوری‌که کاهش سطوح سرمی ویتامین D باعث کاهش سطوح سرمی کلسیم و متعاقباً فیدبک منفی و ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود. مطالعات پیشین مطرح کرده‌اند که هورمون پاراتیروئید می‌تواند در فرآیند لیپوژنز دخیل باشد، در نتیجه کمبود ویتامین D به‌طور غیرمستقیم می‌تواند در لیپوژنز دخیل باشد [۷۸، ۷۹]. (۳) ویتامین D به‌طور مستقیم با آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) که مربوط به سنتز چربی‌هاست، در ارتباط است [۸۰]. همچنین ویتامین D از طریق تنظیم بتا اکسیداسیون و بیان پروتئین uncoupling، در متابولیسم انرژی و بیولوژی سلول‌های چربی دخیل است [۸۱]. علاوه بر این،

همچنین هم راستای مطالعه‌ی ما، مطالعات سیستماتیک ریویو و متآنالیزی انجام شده‌اند که ارتباط سطوح سرمی ویتامین D با بیماری‌های غیر واگیر را بررسی کرده‌اند. یک آنالیز دوز-پاسخ نشان داد که هر 25 nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D با 1.3% کاهش خطر سندرم متابولیک همراه است [۶۴]. با توجه به این که التهاب، عامل اصلی و مهم مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک است، اثرات ضد التهابی ویتامین D می‌تواند باعث کاهش شیوع سندرم متابولیک شود. یک مطالعه‌ی متآنالیز دیگر از مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی نشان داد که سطوح سرمی ویتامین D به‌طور معکوسی با نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) ارتباط دارد، به جز در زنان کشورهای در حال توسعه تفاوت یافته‌ها در گروه زنان و مردان ممکن است ناشی از درصد چربی بالاتر بدن زنان باشد [۶۵]. با این حال، در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنادار و معکوس بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی در هر دو جنسیت مشاهده شد. یک مطالعه‌ی متآنالیز دیگر که بر روی مطالعات مشاهده‌ای انجام شده، ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح سرمی ویتامین D و بروز دیابت بارداری (GDM) مشاهده کرد [۶۶]. در حالی که مکمل یاری با ویتامین D در مطالعات مداخله‌ای، هیچ تأثیر معناداری بر بروز دیابت بارداری (GDM) نداشت [۶۷]. علاوه بر این هر ng/ml افزایش در سطوح سرمی ویتامین D، به‌طور معناداری با 1.2% کاهش خطر فشار خون در افراد به‌ظاهر سالم همراه بود [۶۸].

اگرچه متآنالیز انجام شده بر روی مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط معکوس و معناداری بین سطوح سرمی ویتامین D و خطر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع دو در افراد میانسال و مسن نشان داد [۶۹]، ولی متآنالیز انجام شده بر روی مطالعات مداخله‌ای، هیچ ارتباط معناداری بین مکمل یاری با ویتامین D (خوراکی و تزریقی) و خطر بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ و میر نشان نداد [۷۰]. یک آنالیز دوز-پاسخ نشان داده است که هر 5 nmol/l افزایش در سطوح سرمی ویتامین D با 6% کاهش خطر سرطان سینه همراه است، با این حال، هیچ ارتباط معناداری بین 400 IU افزایش در یافت روزانه ویتامین D (مکمل خوراکی ویتامین D و دریافت‌های غذایی) و خطر سرطان سینه مشاهده نشد [۷۱]. در مقابل یک متآنالیز دیگر نشان داد که هم سطوح سرمی ویتامین D و هم دریافت آن (مکمل خوراکی ویتامین D و دریافت‌های غذایی) به‌طور معناداری با کاهش

نداده‌اند. محدودیت‌های ذکر شده باعث شدند که هتروژنیته بین مطالعات به‌طور معناداری بالا باشد و حتی پس از متارگرسیون و آنالیز زیر گروهی، این هتروژنیته به‌طور کامل برطرف نشد. و در پایان، همه‌ی مطالعات وارد شده در متآنالیز طراحی مقطعی داشتند و برای تعیین ارتباط علت و معلولی نیاز به مطالعات آینده‌نگر است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه متآنالیز که بر روی مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شد یک ارتباط معنادار و معکوس و خطی بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی نشان داد. همان ارتباط معنا دار و معکوس در مطالعات با نمونه‌گیری تصادفی نیز مشاهده شد. و در پایان، برای تعیین ارتباط علت و معلولی نیاز به مطالعات آینده‌نگر است.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از شورای تحقیقاتی مرکز امنیت غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بابت تقبل هزینه‌های مالی این مطالعه، اعلام می‌دارند.

تمامی نویسندگان در امر طرح اولیه، طراحی، تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و نگارش مقاله دخیل بوده‌اند. در امر جستجو و آنالیز اطلاعات دو تن از نویسندگان دخالت داشته‌اند. مقاله‌ی نهایی به تأیید تمامی نویسندگان رسیده است.

بعضی از مطالعات مداخله‌ای نشان داده‌اند که مکمل یاری با ویتامین D می‌تواند باعث کاهش چربی احشایی و چربی کل در افراد چاق شود [۸۲-۸۴].

تا آن جایی که می‌دانیم، این اولین مطالعه متآنالیز است که ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی را مورد بررسی قرار داده است. این متآنالیز بر روی یک جمعیت بسیار بزرگ و قابل توجهی از بزرگسالان انجام شده است و آنالیز زیر گروهی براساس چندین متغیر مخدوشگر انجام شده است. یافته‌های حاصل از متآنالیز انجام شده بر مطالعاتی که به روش تصادفی افراد خود را انتخاب کرده‌اند، قابل تعمیم به کل جمعیت بزرگسالان است. همچنین با استفاده از آنالیز دوز-پاسخ، یک ارتباط خطی معکوس بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی یافت شد. علاوه بر این، بیشتر مطالعات وارد شده به متآنالیز، برای مخدوشگرهای بالقوه از جمله "سن، جنسیت، فصل اندازه‌گیری ویتامین D یا مواجهه با نور خورشید" تعدیل انجام داده‌اند. با این وجود تعدادی محدودیت وجود دارد که بهتر است در نظر گرفته شود. ارتباط بین سطوح سرمی ویتامین D و چاقی شکمی در همه‌ی مطالعات به‌صورت مجزا در زنان و مردان برآورد نشده است در نتیجه ما نتوانستیم یک نتیجه نهایی و مجزا برای هر جنسیت داشته باشیم. همچنین مطالعات معیارهای متفاوتی برای تعیین چاقی شکمی و کمبود ویتامین D در نظر گرفته‌اند. بعضی از مطالعات برای مخدوشگرهای "نمایه‌ی توده بدن (BMI)، انرژی دریافتی و ویتامین D دریافتی" تعدیل انجام

مآخذ

1. Janghorbani M, Amini M, Willett WC, Gouya MM, Delavari A, Alikhani S, et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesity* 2007; 15(11):2797-808.
2. Ritchie S, Connell J. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(4):319-26.
3. Zhang C, Rexrode KM, Van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. *Circulation* 2008; 117(13):1658-67.
4. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83(S1):S39-S48.
5. Microbiota G. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2017; 63(4):337-44.
6. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44(4):297-309.
7. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, Sommariva D, Branchi A. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *The American journal of clinical nutrition* 2007; 86(4):946-51.

8. Feinman RD, Volek JS, Westman EC. Dietary carbohydrate restriction in the treatment of diabetes and metabolic syndrome. *Clinical Nutrition Insight* 2008; 34(12):1-5.
9. Rajaie S, Azadbakht L, Saneei P, Khazaei M, Esmailzadeh A. Comparative effects of carbohydrate versus fat restriction on serum levels of adipocytokines, markers of inflammation, and endothelial function among women with the metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(1-2):159-67.
10. Tamer G, Mesci B, Tamer I, Kilic D, Arik S. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? *Endokrynol Pol* 2012; 63(3):196-201.
11. Maki KC, Fulgoni VL, 3rd, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10(5):363-72.
12. Lee SJ, Lee EY, Lee JH, Kim JE, Kim KJ, Rhee Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and its components in elderly men and women: the Korean Urban Rural Elderly cohort study. *BMC geriatrics* 2019; 19(1):102.
13. Bea JW, Jurutka PW, Hibler EA, Lance P, Martínez ME, Roe DJ, et al. Concentrations of the vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D and odds of metabolic syndrome and its components. *Metab Clin Exp* 2015; 64(3):447-59.
14. Esteghamati A, Aryan Z, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes & metabolism* 2014; 40(5):347-55.
15. Kim J. Association between serum vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome in middle-aged and older Korean adults. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69(4):425-30.
16. Sung KC, Chang Y, Ryu S, Chung HK. High levels of serum vitamin D are associated with a decreased risk of metabolic diseases in both men and women, but an increased risk for coronary artery calcification in Korean men. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15.
17. Ahmadi F, Damghani S, Lessan-Pezeshki M, Razeghi E, Maziar S, Mahdavi-Mazdeh M. Association of low vitamin D levels with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2016; 20(2):261-9.
18. Mitri J, Nelson J, Ruthazer R, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(3):376-83.
19. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cabrera-Jiménez M, Munguía-Realpozo P, Méndez-Martínez S, Etchegaray-Morales I, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus women. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(11):2067-72.
20. Wang L, Zheng Z, Li T, Han L, He Y, Zhang Y, et al. 25-hydroxyvitamin D is associated with metabolic syndrome among premenopausal women with systemic lupus erythematosus in China. *Lupus* 2017; 26(4):403-9.
21. Barcelo A, Esquinas C, Pierola J, De la Pena M, Sanchez-de-la-Torre M, Montserrat JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2013; 86(4):295-301.
22. Mansouri M, Abasi R, Nasiri M, Sharifi F, Vesaly S, Sadeghi O, et al. Association of vitamin D status with metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study in a population of high educated Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(3):393-8.
23. Schmitt EMB. Associação entre a deficiência de vitamina D e os marcadores da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa. 2017.
24. Hmamouchi I, Paternotte S, Molto A, Etcheto A, Borderie D, Combe B, et al. Vitamin D, disease activity and comorbidities in early spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(3):396-403.
25. Xiao H, Lu Y, Li C, Cheng X, Nan L, Liu M, et al. Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome in aged males. *National Medical Journal of China* 2014; 94(36):2828-32.
26. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Oxford; 2000.
27. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992; 135(11):1301-9.
28. Orsini N, Bellocco R, Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *The stata journal* 2006; 6(1):40-57.
29. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):1953-61.
30. Mai XM, Chen Y, Camargo CA, Jr., Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol* 2012; 175(10):1029-36.
31. Chon SJ, Yun BH, Jung YS, Cho SH, Choi YS, Kim SY, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS one* 2014; 9(2):e89721.
32. Lee SJ, Lee EY, Lee JH, Kim JE, Kim KJ, Rhee Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and its components in elderly men and women: the Korean Urban Rural Elderly cohort study. *BMC Geriatr* 2019; 19(1):102.
33. Kim S, Lim J, Kye S, Joung H. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk among Korean population: based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV-2, 2008. *Diabetes research and clinical practice* 2012; 96(2):230-6.

34. Kim KJ, Kim YJ, Kim SH, An JH, Yoo HJ, Kim HY, et al. Vitamin D status and associated metabolic risk factors among North Korean refugees in South Korea: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2015; 5(11):e009140.
35. Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10):791-6.
36. Jung CH, Mok JO, Chang SW, Lee B, Jang JH, Kang S, et al. Differential impacts of serum vitamin D levels and age at menarche on metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women: findings from the Korea national cohort. *Nutr Res* 2018;55:21-32.
37. Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clin Endocrinol* 2010; 73(3):330-8.
38. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1228-30.
39. Mehri Z, Salehi-Abargouei A, Shahvazi S, Samadi M, Zare F, Nadjarzadeh A. The association between vitamin D status and metabolic syndrome and its components among female teachers residing in Yazd city. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019.
40. Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab* 2014; 40(5):347-55.
41. Zhu XL, Chen ZH, Li Y, Yang PT, Liu L, Wu LX, et al. Associations of vitamin D with novel and traditional anthropometric indices according to age and sex: a cross-sectional study in central southern China. *Eating Weight Disord* 2019.
42. Chen C, Chen Y, Weng P, Xia FZ, Li Q, Zhai HL, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome: a mendelian randomization study. *Nutr J* 2019;18(1).
43. Vitezova A, Zillikens MC, van Herpt TT, Sijbrands EJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol* 2015;172(3):327-35.
44. Oosterwerff MM, Eekhoff EMW, Heymans MW, Lips P, Van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: A population-based study. *Clin Endocrinol* 2011; 75(5):608-13.
45. Karonova TL, Tsvetkova EV, Klushina AA, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Grineva E. Vitamin D and components of metabolic syndrome in women of productive age with different genotypes of vitamin D receptor gene APAI polymorphism. *Arterial Hypertension*. 2013; 19:66-75.
46. Grineva EN, Karonova T, Mischeeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)* 2013; 5(7):575-81.
47. Muldowney S, Lucey AJ, Paschos G, Martinez JA, Bandarra N, Thorsdottir I, et al. Relationships between vitamin D status and cardio-metabolic risk factors in young European adults. *Ann Nutr Metab* 2011; 58(2):85-93.
48. Brock K, Ke L, Koo F, Jang H, Clemson L, Mpfu E, et al. Vitamin D and metabolic syndrome in immigrant East Asian women living in Sydney, Australia: a pilot. *J Metab Syndr* 2012; 1:1-4.
49. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2018; 107:97-102.
50. Reis JP, von Muhlen 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.
51. Majumdar V, Nagaraja D, Christopher R. Vitamin D status and metabolic syndrome in Asian Indians. *International journal of obesity* 2011; 35(8):1131.
52. Akter S, Eguchi M, Kurotani K, Kochi T, Kashino I, Ito R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2017; 36:26-32.
53. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1).
54. Khader YS, Batieha A, Jaddou H, Batieha Z, El-Khateeb M, Ajlouni K. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome among Jordanian adults. *Nutr Res Pract* 2011;5(2):132-9.
55. Moy F-M, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC public health* 2011; 11(1):735.
56. Mocanu V. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome among nursing home residents. *Acta Endocrinol (Bucharest)* 2013; 9(1):53-61.
57. Phetkrajaysang N, Sansanayudh N, Wongwiwatthananutit S, Krittayanunt S. Prevalence of vitamin D deficiency and association of serum vitamin D level with anthropometric and metabolic factors in metabolic syndrome patients. *Asian Biomed* 2013; 7(2):227-35.
58. Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Aljohani N, Alokail M, Al-Attas O, Alnaami AM, et al. Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. *PLoS One* 2015; 10(7):e0131315.
59. Shahwan MJ, Khattab MH, Jairoun AA. Association of serum calcium level with waist circumference and other biochemical health-care predictors among patients with type 2 diabetes. *J Pharm Bioallied Sci* 2019; 11(3):292-8.
60. Pereira- Santos M, Costa PRdF, Assis AMOd, Santos CADST, Santos DBd. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta- analysis. *Obes Rev* 2015; 16(4):341-9.
61. Hong S, Cai Q, Chen D, Zhu W, Huang W, Li Z. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a

- meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2012; 21(6):523-31.
62. Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Central obesity in the elderly is related to late onset Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 2012; 26(2):101.
 63. Coutinho T, Goel K, De Sá DC, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5):553-60.
 64. Ju SY, Jeong HS, Kim DH. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3):1053-63.
 65. Saneei P, Salehi- Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25- hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta- analysis. *Obes Rev* 2013; 14(5):393-404.
 66. Poel Y, Hummel P, Lips P, Stam F, Van Der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23(5):465-9.
 67. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103(5):1278-88. e4.
 68. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Springer*; 2013; P 205-21.
 69. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65(3):225-36.
 70. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(7):1931-42.
 71. Song D, Deng Y, Liu K, Zhou L, Li N, Zheng Y, et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(24):12708.
 72. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2008; 17(11):2958-69.
 73. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Kidney Diseases* 2011; 58(3):374-82.
 74. Earthman C, Beckman L, Masodkar K, Sibley S. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International journal of obesity* 2012; 36(3):387-96.
 75. Brock K, Huang W-Y, Fraser D, Ke L, Tseng M, Stolzenberg-Solomon R, et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large US sample of healthy middle-aged men and women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2010;121(1-2):462-6.
 76. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2000; 72(3):690-3.
 77. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D 3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *The Journal of clinical investigation* 1971; 50(3):679-87.
 78. Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *The American Journal of clinical nutrition* 2004; 79(5):907S-12S.
 79. Zemel MB. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity *Lipids* 2003; 38(2):139-46.
 80. Querfeld U, Hoffmann MM, KLAUS G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D, 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(10):2158-64.
 81. Wong KE, Szeto FL, Zhang W, Ye H, Kong J, Zhang Z, et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism* 2009; 296(4):E820-E8.
 82. Zhu W, Cai D, Wang Y, Lin N, Hu Q, Qi Y, et al. Calcium plus vitamin D 3 supplementation facilitated Fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: a randomized controlled trial *Nutr J* 2013;12(1):8.
 83. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D 3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J* 2012; 11(1):78.
 84. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition* 2012; 95(1):101-8.

The Relationship between Serum Vitamin D Levels and Risk of Abdominal Obesity: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiologic Studies

Zahra Hajhashemy^{1,2}, Elham Moslemi³, Parvane Saneei^{*2}

1. Students' Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3. Department of Biochemistry and Diet Therapy, Nutrition Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ABSTRACT

Background: Although the relation of serum vitamin D levels with abdominal obesity has been investigated by previous observational studies, the results are inconsistent. In the current study, a dose-response meta-analysis was conducted on epidemiologic studies that evaluated this association in adults.

Methods: We performed a systematic search of all published articles, up to May 2020, in five electronic databases. A total of 41 observational studies that reported odds ratios (ORs) or relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) for abdominal obesity in relation to serum vitamin D levels in adults were found.

Results: Meta-analysis on 36 cross-sectional studies (combining 44 effect sizes) with 257699 participants, illustrated that the highest serum vitamin D level in comparison with the lowest serum vitamin D level was significantly related to 23% decreased odds of central obesity (OR=0.77; 95%CI:0.71-0.83). This inverse association was also significant in almost all subgroups based on different covariates. Based on dose-response analysis, each 25 nmol/l increase in serum vitamin D levels, was related to 8% reduced risk of central obesity (OR=0.92;95%CI:0.85,0.99). After limiting the analysis to 23 effect sizes from 17 studies with representative population (242135 participants), the same results were obtained (OR=0.79; 95%CI: 0.71-0.87). Based on dose-response analysis on studies with representative populations, each 25 nmol/l increase in blood vitamin D levels was linked to 10% decreased central adiposity risk(OR=0.90; 95%CI: 0.82, 0.99).

Conclusion: In this meta-analysis of epidemiologic studies, we demonstrated an inverse significant relation between serum vitamin D levels and risk of central obesity in adults, in a dose-response manner. The same findings were obtained in representative populations.

Keywords: Serum 25-Hydroxy Vitamin D; Abdominal Obesity; Waist Circumference; Meta-Analysis; Epidemiologic Studies

* Department of Community Nutrition School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Hezar Jerib St, Isfahan, Iran. PO Box: 81745-151, Tel: +98 3137923158, Fax: +98 3136681378, Email: saneep@yahoo.com

