

مقایسه رابطه سطح سرمی ویتامین D با درگیری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

محمود پرهام^۱، مسعود محمدی^۲، محمد باقرزاده^۳، فاطمه حسین زاده^۴، محسن اشراقی^۵، لیدا بختیاری^۶، محمد مهدی ظاهری^۱، سیدفخرالدین حجازی^{۲*}

چکیده

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی - عروقی از علل شایع مرگ و میر و از کارافتادگی در بیماران دیابتی به شمار می‌آیند. براساس برخی از مطالعات، کمبود ویتامین D می‌تواند با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و نیز بیماری‌های قلبی - عروقی همراه باشد. این مطالعه با هدف بررسی مقایسه سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری عروق کرونری و گروه کنترل انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی، بیماران مبتلا به دیابت که جهت آنژیوگرافی به بیمارستان شهید بهشتی مراجعه کرده بودند به دو گروه آنژیوگرافی مثبت (گروه مورد) و آنژیوگرافی منفی (گروه کنترل) تقسیم شدند. در این بررسی، تنگی در لومن حداقل یکی از شریان‌های کرونر بیش از ۵۰٪ به عنوان آنژیوگرافی مثبت و مبتلا به درگیری عروق کرونر و تنگی کمتر از ۵۰٪ به عنوان آنژیوگرافی منفی و نرمال در نظر گرفته شد. مشخصات فردی، اطلاعات بیوگرافی، سابقه فشارخون، هیپرلیپیدمی، سیگار، سابقه ابتلا به بیماری کرونری و سابقه خانوادگی توسط پرسشنامه ثبت گردید. نمونه خون وریدی بیماران جهت اندازه‌گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D گرفته شد و دو گروه از نظر سطح ویتامین D مقایسه شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D برابر $35/09 \pm 26/41$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. همچنین در دو گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. این میزان در گروه مورد برابر $35/67 \pm 29/58$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد $34/50 \pm 23/30$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. سطح ویتامین D در بین افرادی که بیماری قلبی داشتند برحسب شدت درگیری کرونر، تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با تنگی عروق کرونر ارتباطی ندارد.

کلیدواژه‌ها: ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی؛ بیماری عروق کرونر؛ دیابت ملیتوس نوع ۲.

^۱دانشیار بیماری‌های غدد، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۲پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۳استادیار بیماری‌های داخلی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۴کارشناس مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۵استادیار جراحی توراکس، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۶استادیار طب اورژانس، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
^۷استادیار بیماری‌های قلب و عروق، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

سیدفخرالدین حجازی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

sf-hejazi@muq.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۲/۷

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Parham M, Mohammadi M, Bagherzadeh M, Hosseinzadeh F, Eshraghi M, Bakhtiari L, Zaheri MM, Hejazi SF. A comparison of the relationship between the serum level of Vitamin D and coronary artery disease in patients with Type 2 diabetes.

Qom Univ Med Sci J 2014;8(4):13-18. [Full Text in Persian]

مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن و غیرواگیر است که به صورت اپیدمی جهانی به سرعت در حال گسترش است (۱). اختلالات تنظیمی متابولیک همراه با دیابت با ایجاد تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه در دستگاه‌های مختلف بدن، مشکلات زیادی را به فرد مبتلا و سیستم بهداشتی تحمیل می‌کند. انجمن قلب آمریکا، دیابت را به عنوان یک عامل خطر ساز عمده در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی هم‌ردیف با سیگار، پرفشاری خون و هایپرلیپیدمی در نظر گرفته است (۲). این خطر به حدی است که بیماران دیابتی که سابقه MI (Myocardial Infarction) ندارند از نظر وقایع مرتبط با عروق کرونری نسبت به افراد غیردیابتی با سابقه MI، در معرض خطر مشابهی قرار می‌گیرند (۲). در حال حاضر، بیش از ۳ میلیون نفر در ایران مبتلا به دیابت هستند و طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی (WHO)، چنانچه اقدامات مؤثری در این زمینه صورت نگیرد، این تعداد تا سال ۲۰۳۰ نزدیک به ۷ میلیون نفر افزایش خواهد یافت (۳). همچنین میزان شیوع دیابت در بزرگسالان بین ۱۰-۲٪ برآورد شده است (۳). بیماری‌های قلبی - عروقی از علل شایع مرگ و میر و از کارافتادگی در بیماران دیابتی نوع ۲ به شمار می‌آیند. دیابت به علت همزمانی بسیاری از عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی مانند هیپرگلیسمی، افزایش فشارخون، افزایش چربی‌های خون، افزایش مقاومت به انسولین و چاقی، به عنوان همسان بیماری ایسکمیک قلبی محسوب می‌شود (۲). 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 و در تنظیم سیستم ایمنی، تکثیر و بقای سلولی نقش دارد (۱). کمبود این ویتامین با خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ و ۲، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین، افزایش فشارخون، افزایش چربی‌های خون و بیماری‌های قلبی - عروقی همراه است (۴). همچنین ویتامین D در ترشح و اختلال عملکرد انسولین نقش دارد (۵). از نظر تئوری، کمبود ویتامین D با چند مکانیسم از جمله رابطه با سطح سرمی رنین می‌تواند در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی نقش داشته باشد (۴). دومین مکانیسم آن، اثر ویتامین D بر عروق از جمله افزایش پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف جدار عروق، افزایش

التهاب و تأثیر بر روند ترومبوز در جدار عروق است (۴). همچنین کمبود ویتامین D سبب هیپریپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود (۶). هورمون پاراتورمون نیز سبب هیپرتروفی عضلات صاف جدار عروق و احتمالاً آزادسازی سیتوکین‌هایی از این عضلات شده که سبب ایجاد مشکلات قلبی - عروقی می‌شوند (۶). از آنجایی که کمبود ویتامین D و دیابت شیوع نسبتاً بالایی دارد (۱)، بررسی ارتباط آنها با یکدیگر می‌تواند جهت پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی مؤثر باشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی مقایسه سطح ویتامین D در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به بیماری عروق کرونری و گروه کنترل انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و تحت درمان با داروهای خوراکی ضد دیابت با سابقه ۱۰-۵ سال دیابت که جهت انجام آنژیوگرافی به بیمارستان شهید بهشتی مراجعه کرده بودند بررسی شدند. واجدین دارای شرایط، پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف مکمل ویتامین D، ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، بارداری، سکت قلبی، شیردهی، مصرف مکمل کلسیم و مصرف داروهای ضد تشنج بود. پیش از انجام آنژیوگرافی مشخصات فردی، اطلاعات دموگرافیک، سابقه ابتلا به هیپرتانسیون و دیس‌لیپیدمی، مصرف سیگار و داروهای مصرفی از طریق پرسشنامه ثبت گردید.

در ابتدا نمونه خون وریدی بیماران، روز بعد از انجام آنژیوگرافی جهت اندازه‌گیری سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، همچنین سطح سرمی لیپیدها بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، قبل از دریافت هرگونه دارو گرفته شد. لیپیدهای سرم شامل تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول تام (Total cholesterol) و HDL به روش آنزیماتیک، با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شدند. مقدار LDL با استفاده از فرمول Friedewald با توجه به تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر محاسبه شد (۷). سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. در این مطالعه ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر و یا مساوی ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر به صورت کمبود و مقادیر بالاتر

بنابراین، جهت نمایش داده‌ها از میانگین (\pm انحراف معیار) استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون تی‌تست و آزمون مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند. خطای درجه اول، جهت رد فرضیه صفر، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تعیین همبستگی با آزمون همبستگی پیرسون انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۴ بیمار (۶۲ بیمار در گروه شاهد و ۶۲ بیمار در گروه مورد) بررسی شدند. میانگین سنی آنان $55/23 \pm 9/04$ سال و در محدوده سنی ۳۲-۷۷ سال قرار داشتند. اختلاف معنی‌دار آماری از نظر مشخصات دموگرافیک و میانگین سطح سرمی لیپیدهای سرم در دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱ و ۲).

از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، طبیعی در نظر گرفته شد (۸). آنژیوگرافی کرونر توسط شریان فمورال و رادیال به روش Judkins انجام شد. دو آنژیوگرافیست بدون اطلاع از نتایج آزمایشها، همه آنژیوگرافی‌ها را بازدید کردند و اگر نظر مشابهی نداشتند، آنژیوگرافیست سوم، فیلم را مورد بررسی قرار می‌داد. براساس نتایج آنژیوگرافی، بیماران به دو گروه با و بدون بیماری کرونر تقسیم شدند (۹). بیماری عروق کرونر به صورت تنگی بیش از ۵۰٪ و حداقل در یک رگ، تعریف شد (۱۰). به منظور آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ استفاده شد. قبل از انجام هرگونه آزمون آماری، داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف آنالیز شدند تا از نرمال بودن توزیع داده‌ها اطمینان حاصل شود. براساس آزمون فوق تمامی داده‌ها توزیع نرمال داشتند.

جدول شماره ۱: مقایسه مشخصات اولیه در دو گروه مورد مطالعه*

مشخصات	مورد	شاهد
سن (سال) Mean \pm SD	57/32 \pm 8/65	53/12 \pm 9/09
جنس		
مرد (درصد)	12(19/4)	26(41/9)
زن (درصد)	50(80/6)	36(58/1)
هیپرلیپیدمی، تعداد (درصد)	42(67/7)	54(87/1)
سیگار، تعداد (درصد)	6(9/7)	12(19/4)
فشارخون، تعداد (درصد)	50(80/6)	42(67/7)

*اختلاف در هیچ موردی معنی‌دار نبوده است.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین سطح سرمی LDL، HDL و TG در بیماران گروه مورد و شاهد*

pvalue	مورد		نوع لیپید
	شاهد	مورد	
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
0/410	83/59 \pm 24/67	74/75 \pm 37/03	LDL
0/455	42/95 \pm 8/93	45/20 \pm 9/18	HDL
0/265	191/08 \pm 106/12	233/18 \pm 128/02	TG

*اختلاف در هیچ موردی معنی‌دار نبوده است.

در آنژیوگرافی‌های به عمل آمده در بیماران گروه مورد، ۱۴ نفر (۲۲/۷٪) درگیری یک رگ، ۱۶ نفر (۲۵/۸٪) درگیری ۲ رگ، ۳۲ نفر (۵۱/۶٪) درگیری ۳ رگ را داشتند. مقایسه سطح ویتامین D در بین افرادی که دارای درجاتی از بیماری قلبی بودند نیز نشان داد سطح ویتامین D تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های مختلف ندارد (جدول شماره ۳).

میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D برابر $35/09 \pm 26/41$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که این میزان در گروه مورد برابر $35/67 \pm 29/58$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد $34/50 \pm 23/30$ نانوگرم بر میلی‌لیتر برآورد شد. غلظت سرمی ویتامین D در بین افراد مبتلا به دیابت که درجاتی از بیماری قلبی را داشتند (گروه مورد) در مقایسه با افراد دیابتی که بیماری قلبی نداشتند (گروه شاهد)، اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران گروه مورد و شاهد

گروه	نوع بیماری قلبی	سطح سرمی ویتامین D (نانوگرم بر میلی لیتر)
		Mean±SD
	درگیری یک رگ	۳۶/۸۴±۲۵/۵۰
مورد	درگیری دو رگ	۴۰/۶۷±۳۳/۲۶
	درگیری سه رگ	۳۲/۶۶±۱۴/۱۲
شاهد	بدون درگیری	۳۴/۵±۲۳/۳۰

*اختلاف در هیچ موردی معنی دار نبوده است.

همچنین در این مطالعه مشخص گردید ۲۶/۳٪ از مردان و ۳۲/۶٪ از زنان کمبود ویتامین D داشته‌اند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. بین سطح سرمی ویتامین D و شدت درگیری کرونر نیز همبستگی معکوس (r=-۰/۱) مشاهده شد که معنی دار نبود.

بحث

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن و غیرواگیر است که به صورت اپیدمی جهانی به سرعت در حال گسترش است (۱). از طرفی، بیماری‌های قلبی - عروقی از علل شایع مرگ‌ومیر و از کارافتادگی در بیماران دیابتی نوع ۲ به شمار می‌آیند. (۲). با توجه به شیوع بالای دیابت، کمبود ویتامین D و بیماری‌های قلبی - عروقی؛ بررسی ارتباط موارد فوق ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی، هرچند براساس مطالعات قبلی ارتباط سطح ویتامین D و اختلال در تحمل گلوکز به اثبات رسیده است (۵،۴)، اما این سؤال که آیا سطوح پایین ویتامین D با عوارض قلبی - عروقی ناشی از دیابت ارتباط دارد یا خیر، سؤال است که در این مطالعه به آن پرداخته شده است.

در مطالعه حاضر، میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران ۲۶/۴۱±۳۵/۰۹ نانوگرم بر میلی لیتر بود که این میزان بیش از مقادیر ذکر شده برای بیماران دیابتی در سایر تحقیقات است به طور مثال در مطالعه بنکداران و همکاران، این میزان ۲۱/۶±۳۲/۴۱ نانوگرم بر میلی لیتر بوده است (۴). در مطالعه طاهری و همکاران نیز سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D برابر ۲۰/۰۸±۹/۳۰ نانوگرم بر میلی لیتر گزارش شد (۱). همچنین در مطالعه Renzaho و همکاران این میزان ۲۷/۳ نانوگرم بر میلی لیتر بود (۱۱).

در مطالعه حاضر، ۳۰/۶٪ بیماران دچار کمبود ویتامین D (۲۰ ≤ نانوگرم بر میلی لیتر) بودند. در مطالعه طاهری و همکاران نیز ۵۵/۸٪ بیماران دیابتی، کمبود ویتامین D داشتند (۱). در مطالعه بنکداران و همکاران، شیوع کمبود ویتامین D در بیماران برابر ۲۱/۶ بود و همانند مطالعه حاضر تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت (۴). در مطالعه حسین نژاد و همکاران بر روی ۶۴۶ فرد سالم (۷۹-۲۰ ساله) ساکن تهران، شیوع کلی کمبود ویتامین D برابر ۷۲/۳٪ برآورد شد (۱۲). همچنین طبق نتایج یک مطالعه در ۵ شهر بزرگ ایران، کمبود ویتامین D در مردان ۷۲/۱٪ و در زنان ۷۵/۱٪ بوده است (۱۳). بنابراین، همان‌طور که مشاهده می‌شود در مطالعه حاضر شیوع کمبود ویتامین D نسبت به مطالعات قبلی متفاوت بوده که علل مختلفی می‌تواند عامل این تفاوت باشد از جمله، یکی از علل تفاوت این شیوع را می‌توان به ملاک متفاوت تشخیص کمبود ویتامین D نسبت داد. به طور مثال در مطالعه بنکداران، سطح سرمی کمتر از ۱۶/۶ نانوگرم بر میلی لیتر را به عنوان کمبود در نظر گرفتند، در حالی که در مطالعه حاضر سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر به عنوان کمبود ویتامین D نظر گرفته شد. با توجه به اینکه محدوده طبیعی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D متغیر است، ولی برخی معتقدند سطح کمتر از ۳۷ نانومول بر لیتر (۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر) با افزایش سطح PTH و کاهش تراکم استخوان همراه است (۱۴). همچنین تغییرات نژادی، سن ابتلا به دیابت، مدت زمان ابتلا به دیابت، نحوه و میزان کنترل قند خون و میزان مواجهه با نور خورشید و سایر عوامل مانند پیگمانتاسیون پوستی و عرض جغرافیایی محل زندگی، در میزان شیوع کمبود ویتامین D نقش دارند.

رسیده است (۴)، اما اینکه آیا سطوح پایین ویتامین D با عوارض ناشی از دیابت به طور مستقیم ارتباط دارد یا خیر، به نظر می‌رسد که به بررسی و انجام مطالعات بیشتری نیاز دارد. در مطالعه حاضر بین غلظت ویتامین D با سن، جنس، افزایش فشارخون و هایپرلیپیدمی، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت، هرچند در مطالعه طاهری و همکاران بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیابتی با میانگین سطح سرمی TG و نسبت LDL/HDL ارتباط معکوسی وجود داشت (۱).

نتیجه‌گیری

از آنجا که ویتامین D مورد نیاز بدن در انسان از طریق دریافت مواد غذایی، مکمل‌های ویتامین D و مواجهه با نور خورشید تأمین می‌شود و با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در بیماران دیابتی براساس این مطالعه و سایر مطالعات، پیشنهاد می‌گردد تمهیداتی برای جبران کمبود این ویتامین در بیماران دیابتی صورت گیرد. از طرفی، هرچند براساس تحقیقات قبلی ارتباط سطح ویتامین D، اختلال در تحمل گلوکز و دیابت به اثبات رسیده است، اما با توجه به اینکه در پژوهش حاضر و برخی از مطالعات دیگر، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مورد و شاهد (با و بدون درگیری عروق کرونر)، تفاوت معنی‌داری نداشته و پاسخ به این سؤال که آیا سطوح پایین ویتامین D با عوارض ناشی از دیابت ارتباط دارد یا خیر؟ به نظر می‌رسد نیاز به انجام مطالعات بیشتر و وسیع‌تر در این زمینه وجود دارد.

یافته‌های مطالعه حاضر مؤید عدم وجود رابطه معنی‌دار بین کمبود ویتامین D و بیماری قلبی - عروقی بود. همچنین مقایسه سطح ویتامین D در بین افرادی که درجات مختلفی از بیماری قلبی داشتند، تفاوت معنی‌داری نداشت. در همین راستا، در مطالعه بنکداران و همکاران نیز تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه مشاهده نشد (۴). اما در مطالعه Chonchol و همکاران، بین کاهش ویتامین D و شیوع بیماری قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که اختلال خفیف عملکرد کلیه داشتند، ارتباط معنی‌داری مشاهده شد (۱۵). در مطالعه Anderson و همکاران سطح ویتامین D با بیماری قلبی - عروقی، ارتباط معنی‌داری داشت (۱۶). در مطالعه Wang و همکاران نیز به رابطه معنی‌دار بین کمبود ویتامین D و وجود بیماری‌های قلبی - عروقی در جمعیت سالم و نیز در بین بیماران دیابتی اشاره شده است (۱۷). همچنین در مطالعه Joergensen و همکاران، کمبود شدید ویتامین D با CAD تحت بالینی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ همراه بود (۱۸). در مطالعه Cigolini و همکاران نیز ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و بیماری قلبی - عروقی مشاهده شد (۱۹). در توجیه عدم وجود این رابطه باید گفت ارتباط میان سطح سرمی ویتامین D و بیماری قلبی ممکن است به تفاوت‌های ژنتیکی، تفاوت در نحوه عملکرد و متابولیسم ویتامین D مانند پلی‌مورفیسم گیرنده ویتامین D، سن ابتلا به دیابت، نحوه و میزان کنترل بیماری دیابت و طول مدت دیابت مربوط باشد (۱). هرچند براساس مطالعات قبلی، ارتباط سطح ویتامین D و اختلال در تحمل گلوکز و دیابت به اثبات

References:

1. Taheri E, Saedisomeolia A, Djalali M, Qorbani M. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D concentration and lipid profile in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Diabetes Metab Disord* 2012 Sep 21;11(1):16.
2. Bell DS. Diabetes: A cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocr Pract* 2008 Oct; 14(7):924-32.
3. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavary A, Alikhani S, Alaadini F, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: The national survey of risk factors for non-communicable disease of Iran. USA: American Diabetes Association; 2007.
4. Bonakdaran S, Varasteh AR. Vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J* 2009 Apr; 30(4):509-14.

5. Luong KV, Nguyen LT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Med Chem* 2006;13(20):2443-7.
6. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response: A rationale for supplemental Vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses* 2005;64(5):1022-6.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 Jun; 18(6):499-502.
8. Michael F, Holick MD. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
9. Al-Ghamdi A, Jiman-Fatani AA, El-Banna H. Role of Chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak J Pharm Sci* 2011 Apr; 24(2):95-101.
10. Jin SW, Her SH, Lee JM, Yoon HJ, Moon SJ, Kim PJ, et al. The association between current Helicobacter pylori infection and coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 2007;22(3):152-6.
11. Renzaho AM, Nowson C, Kaur A, Halliday JA, Fong D, Desilva J. Prevalence of Vitamin D insufficiency and risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease among African migrant and refugee adults in Melbourne: A pilot study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(3):397-403.
12. Hossein-Nezhad A, Khoshniat Nikoo M, Maghbolli Z, Karimi F, Mirzaei K, Hosseini A, Larijani B. Relationship between serum Vitamin D concentration and metabolic syndrome among Iranian adults population. *DARU* 2009; (17 Suppl 1):1-5.
13. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh SR, Forouzanfar MH, Bahrami A, Bahrami GH, et al. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iran J Public Health* 2010;39(3):45-52.
14. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill. 2008.
15. Chonchol M, Cigolini M, Targher G. Association between 25-hydroxyvitamin D deficiency and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with mild kidney dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jan; 23(1):269-74.
16. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of Vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010 Oct 1;106(7):963-8.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):503-11.
18. Joergensen C, Reinhard H, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Diabetes Care* 2012 Jan; 35(1):168-72.
19. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006 Mar; 29(3):722-4.