

اثر تجویز ویتامین D بر روی شدت نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2

مهرعلی رحیمی^{1,4}؛ بهاره فریدونی^{1*}؛ فرید نجفی²؛ لاله مظفری³؛ سارا اسدی⁴

چکیده

زمینه: علی‌رغم تلاش‌های صورت‌گرفته و معرفی داروهای مختلف، درمان نوروپاتی دیابتی تاکنون رضایت‌بخش نبوده است. در مطالعات اخیر، با توجه به سطح پایین‌تر ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نسبت به افراد سالم، به نقش این ویتامین در درمان نوروپاتی دیابتی پرداخته شده است.

روش‌ها: 90 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 که به مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه مراجعه کرده بودند و بر اساس معیار بالینی تورنتو حداقل به مدت یک‌ماه نوروپاتی و همچنین کمبود ویتامین D داشتند وارد این کارآزمایی بالینی شدند. بیماران به مدت سه ماه، هفته‌ای یک بار، تحت درمان با ویتامین D 50000 واحد قرار گرفتند. سطح ویتامین D، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) و شدت نوروپاتی بر اساس معیار بالینی تورنتو پیش و پس از سه ماه درمان ثبت شد و نتایج تحلیل گردید.

یافته‌ها: در پایان مداخله، سطح ویتامین D در بیماران افزایش معنادار پیدا کرد و در 85 درصد بیماران به حد مطلوب رسید. همچنین شدت نوروپاتی از $9/5 \pm 2/5$ (قبل از مداخله) به $7/0 \pm 2/5$ (بعد از مداخله) کاهش یافت که از نظر آماری معنادار بود. سطح HbA1C هم از $8/6 \pm 1/6$ درصد به $7/4 \pm 1/4$ درصد کاهش معنادار پیدا کرد. اما ارتباط بین کاهش شدت نوروپاتی و تغییرات سطح ویتامین D و سطح HbA1C معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که اصلاح کمبود ویتامین D در کاهش شدت نوروپاتی نقشی ندارد و می‌توان اثر ویتامین D در افزایش سطح آستانه درد به‌طور غیراختصاصی یا اثر دارونمای ویتامین D را مطرح کرد.

کلیدواژه‌ها: دیابت، نوروپاتی، ویتامین D، HbA1C

«دریافت: 1392/11/5 پذیرش: 1393/4/24»

1. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. مرکز تحقیقات عوامل محیطی مؤثر بر سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

3. گروه تغذیه دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

4. مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه بیماری‌های داخلی، تلفن: 0831-4276302

Email: bahareh.fereidouni@kums.ac.ir

* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی خانم بهاره فریدونی جهت اخذ درجه دکتری تخصصی داخلی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

مقدمه

در آمریکا، کل هزینه نوروپاتی دیابتی، 15 بلیون دلار در سال است (1). دیابت قندی، شیوعی بین 8-5 درصد در نقاط مختلف ایران دارد (2). هزینه درمان و مراقبت از پای دیابتی به دلایل افزایش احتمال بستری شدن بیمار و

بر طبق آمار انجمن دیابت آمریکا (ADA) (American Diabetes Association) 60-70 درصد افراد مبتلا به دیابت از نوروپاتی رنج می‌برند. تنها

1392 انجام گرفته است. تعداد **110** بیمار دیابتی واجد معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. بیماران بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا مبتلا به دیابت تیپ 2 بودند و همچنین براساس شرح حال، معاینه فیزیکی و معیارهای بالینی تورنتو (Toronto Clinical neuropathy Score (TCNS)) مطابق جدول 1 (12) حداقل به مدت یک ماه نوروپاتی داشتند، نمونه خون این بیماران جهت اندازه گیری سطح AST، ALT، Cr، 25(OH)D و ALP گرفته شد.

بیمارانی که از داروهای مؤثر بر روی متابولیسم ویتامین D مانند مکمل های ویتامین D، کلسیم، امگا 3، استروژن و کلسی تونین یا داروهای تسکین درد مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای، پاروکستین، گاباپنتین و پرگابالین در سه ماه گذشته استفاده کرده بودند و افراد با سابقه بیماری هایی مؤثر بر متابولیسم ویتامین D یا ایجاد کننده نوروپاتی (مانند سابقه بیماری کبدی یا اختلال در آنزیم های کبدی، نارسایی کلیه و کراتینین بیش از 2 گرم در دسی لیتر، گلن باره و غیره) از مطالعه خارج شدند. در نهایت 90 بیمار که کمبود ویتامین D داشتند وارد مطالعه شدند (کمبود ویتامین D یعنی سطح D25(OH) کم تر از 30 نانوگرم در هر میلی لیتر (13)). سن، جنس، نمای توده بدنی (BMI)، سطح HbA1C، مدت ابتلا به دیابت، مدت نوروپاتی و سطح ویتامین D برای هر بیمار ثبت گردید. بیماران به مدت سه ماه، هفته ای یک بار تحت درمان با قرص ژله ای ویتامین D (ساخت شرکت زهراوی ایران) 50000 واحد قرار گرفتند. در انتهای ماه سوم پس از مداخله، دوباره سطح ویتامین D، سطح HbA1C و شدت نوروپاتی بر اساس معیارهای بالینی تورنتو اندازه گیری و ثبت شد. مصرف صحیح دارو توسط بیماران با یک چک لیست و تماس تلفنی، هفتگی پایش می شد. درمان دیابت، رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی بیماران در طی مدت مطالعه تغییری نداشت. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تأیید شد. به همه بیماران درباره مطالعه، آگاهی

نیز قطع عضو قابل توجه است (3). در برآورد بار دیابت و عوارض آن بر اساس سال های از دست رفته در ایران در سال 1380 مشاهده شد که بار نوروپاتی، قطع پای دیابتی و قطع عضو در مجموع 18 درصد کل بار دیابت را به خود اختصاص می دهد (4). متأسفانه تاکنون درمان مؤثری برای نوروپاتی دیابتی وجود ندارد و علی رغم کنترل دقیق قندخون، تعداد قابل توجهی از بیماران دچار عارضه نوروپاتی و پیشرفت آن می شوند (5). بنابراین به نظر می رسد عوامل دیگری به جز قند خون بالا در ایجاد نوروپاتی دیابتی نقش داشته باشد (6). در مطالعات انجام شده در دو دهه اخیر نشان داده شده که سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نسبت به افراد سالم پایین تر است (7) و به عنوان یک عامل مستقل در ایجاد نوروپاتی دیابتی می تواند مطرح باشد. در مطالعه ای که در سال 2012 توسط Shehab و همکارانش در کویت انجام گرفت، مشخص شد که 81/5 درصد افراد دیابتی مبتلا به نوروپاتی و 60/4 درصد افراد دیابتی بدون نوروپاتی دچار کمبود ویتامین D هستند و به این نتیجه رسیدند که کمبود ویتامین D یک عامل خطر مستقل برای نوروپاتی دیابتی است (8). Soldrston و همکارانش در مطالعه ای در سال 2012 بر روی 591 بیمار دیابتی بالای 40 سال در آمریکا که دچار نوروپاتی نیز بودند متوجه شدند 80 درصد این افراد دچار کمبود ویتامین D هستند و به این نتیجه رسیدند که کمبود ویتامین D می تواند باعث نوروپاتی در افراد دیابتی گردد (9).

از آن جا که اثر کمبود ویتامین D و مکمل های آن در بین نژادهای مختلف متفاوت است (10 و 11) و مطالعات بالینی درباره نقش مکمل های ویتامین D در پیشگیری یا به تأخیر انداختن پیشرفت نوروپاتی دیابتی کم است در این مطالعه به بررسی اثر تجویز ویتامین D بر روی شدت نوروپاتی در بیماران دیابتی پرداخته ایم.

مواد و روش ها

این مطالعه در مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه از تاریخ آبان ماه 1391 تا اردیبهشت ماه

جدول 1- معیار بالینی تورتو برای نوروپاتی (12)

رفلکس ***	آزمون حسی **	علائم *
رفلکس زانو	لمس عمقی (Pinprick)	درد پا
رفلکس میچ پا	دما	بی حسی
	لمس سطحی	سوزن سوزن شدن
	حس ارتعاش	ضعف
	حس موقعیت	عدم تعادل
		علائم اندام فوقانی

بیشینه TCNS 15 امتیاز است. عدم وجود نوروپاتی: 0-5 امتیاز، نوروپاتی خفیف: 6-8 امتیاز، نوروپاتی متوسط: 9-11 امتیاز و نوروپاتی شدید: ≤ 12

* امتیازدهی علائم: وجود علائم=1، عدم وجود=0

** امتیازدهی آزمون حسی: نرمال=1، غیرنرمال=0

*** امتیازدهی رفلکس: نرمال=0، کاهش یافته=1 عدم وجود=2

یافته‌ها

90 بیمار شامل 36 مرد و 54 زن به مطالعه وارد شدند (حداقل سن 46 و حداکثر 79 سال) (جدول 2). تحلیل داده‌ها نشان داد که میانگین سطح ویتامین D زنان قبل از مداخله (تجویز ویتامین D) نسبت به مردان پایین تر بوده است ($P=0/01$). مقایسه میانگین سطح HbA1C قبل از مداخله در زنان و مردان از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($P=0/56$). شدت نوروپاتی اولیه با میزان هیچ یک از متغیرهای BMI، سطح ویتامین D و سطح HbA1C قبل از مداخله، ارتباط معناداری نداشت (جدول 3).

کافی داده شد و رضایت نامه کتبی از تمام بیماران گرفته شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌های جمع آوری شده علاوه بر آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار برای داده‌های کمی و فراوانی و درصد برای داده‌های کیفی)، از آمار تحلیلی (paired t-test برای مقایسه میانگین‌ها قبل و بعد از انجام مداخله، chi-squared test برای مقایسه متغیرهای کیفی در بین گروه‌های مختلف و رگرسیون چند متغیره) استفاده شد. نرم افزار مورد استفاده Stata 11 بود. مقدار P کم تر از 0/05 در نظر گرفته شد.

جدول 2- میانگین - میانه و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی

نام متغیر	میانگین	انحراف معیار	میانه
سن (سال)	56/9	7/4	50
BMI (Kg/m^2)	28/8	3/75	28/4
طول مدت ابتلا به نوروپاتی 0(ماه)	9/9	5	8
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	9/7	8/8	6
سطح ویتامین D مردان قبل از مداخله (ng/mL)	14/5	6	14/1
سطح ویتامین D زنان قبل از مداخله (ng/mL)	11/2	6	9/5
سطح HbA1C مردان قبل از مداخله (%)	8/5	1/6	8/6
سطح HbA1C زنان قبل از مداخله (%)	8/7	1/8	8/6

ارتباط بین تغییرات سطح ویتامین D با تغییرات شدت نوروپاتی حتی پس از احتساب سایر عوامل بررسی شده در مطالعه (BMI، سن، جنس، HbA1C، مدت نوروپاتی و مدت ابتلا به دیابت)، معنادار نبود ($P > 0/05$) (جدول 5). به عبارت دیگر کاهش شدت نوروپاتی ارتباطی با وضعیت ویتامین D ندارد و بهبود نوروپاتی را نمی‌توان ناشی از اصلاح کمبود ویتامین D دانست.

نتایج نشان داد که میانگین سطح ویتامین D در کل بیماران بعد از مداخله افزایش یافته است که این افزایش از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/001$) (جدول 4). میانگین شدت نوروپاتی بعد از مداخله کاهش یافت که این کاهش در شدت نوروپاتی نیز از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/001$). میانگین سطح HbA1C هم بعد از مداخله کاهش یافت که این کاهش نیز از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/001$) (جدول 4). اما بر اساس معادله رگرسیون

جدول 3 - ارتباط خطی متغیرهای مختلف با شدت نوروپاتی در مدل تک متغیره رگرسیون

Pvalue	ضریب اطمینان 95% (CI)	ضریب	شدت نوروپاتی قبل از مداخله
$P > 0/05$	0/15	-0/13	BMI
$P > 0/05$	0/11	-0/06	سطح ویتامین D (قبل از مداخله)
$P > 0/05$	22/62	-41/30	HbA1C (قبل از مداخله)

جدول 4 - مقایسه تغییرات سطح HbA1C، ویتامین D و شدت نوروپاتی در بیماران

P value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	متغیر
$P < 0/001$	40/1±11/3	12/8±6/3	سطح ویتامین D سرم (ng/mL)
$P < 0/001$	7/4±1/4	8/6±1/6	سطح HbA1C سرم (%)
$P < 0/001$	7/0±2/5	9/5±2/5	شدت نوروپاتی (TCNS)

جدول 5 - ارتباط خطی تغییرات متغیرهای مختلف با تغییرات نوروپاتی در مدل چند متغیره

Pvalue	ضریب اطمینان 95% (CI)	ضریب	متغیر
$P > 0/05$	0/05	-0/01	سطح ویتامین D
$P > 0/05$	0/16	-0/83	جنسیت
$P > 0/05$	0/05	-0/04	سن
$P > 0/05$	0/06	-0/07	BMI
$P > 0/05$	0/04	-0/03	مدت نوروپاتی
$P > 0/05$	0/08	-0/06	مدت دیابت
$P > 0/05$	16/01	-29/64	تغییرات HbA1C

بحث

از طرف دیگر با وجود آن که کاهش سطح HbA1C پس از مداخله از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/001$) اما ارتباط آن با تغییرات شدت نوروپاتی و تغییرات سطح ویتامین D حتی پس از احتساب سایر عوامل، معنادار نبود و نمی‌توان بهبود شدت نوروپاتی را ناشی از آن دانست. بنابراین نمی‌توان نتیجه گرفت اصلاح کمبود ویتامین D در بهبود سطح HbA1C اثر داشته است.

با توجه به نتایج فوق به نظر می‌رسد عوامل دیگری در کاهش شدت نوروپاتی نقش دارند که در مطالعه ما در نظر گرفته نشده است. یا همان‌طور که در یک مطالعه توسط Plotnkoff و همکارانش انجام شده اصلاح کمبود ویتامین D، سبب افزایش سطح آستانه درد به‌طور غیراختصاصی شده است (17). البته با توجه به این که در مطالعه ما بر اساس معیار تورنتو امتیازات وابسته به علائم (sings) از جمله درد، در مقایسه با نشانه‌ها (symptoms) بهبود بیشتری داشت می‌توان اثر دارونمای ویتامین D را مطرح کرد.

همچنین با توجه به این که در مطالعه ما مداخله‌ای در درمان دیابت بیماران صورت نگرفت و در طی مطالعه داروهای کنترل قند خون بیماران تغییر نیافت، می‌توان بهبود سطح HbA1C را یک پدیده موازی به‌علت شرکت در مطالعه دانست. به‌علت توجه و دقت بیشتر بیماران در استفاده از داروها، مراجعه بیش‌تر آنان به درمانگاه و به تبع آن شرکت در کلاس‌ها و پیگیری بهتر بیمار و پزشک در زمینه مصرف مداوم و صحیح داروها، بهبود علائم دور از انتظار نیست.

در مطالعات بسیاری میزان کنترل قندخون بیماران، مهم‌ترین عامل در ایجاد و پیشرفت نوروپاتی دانسته شده است (4 و 18)، اما نشان داده شده که با وجود آن که بهبود قندخون، سرعت هدایت عصبی را بهبود می‌بخشد، لزوماً سبب بهبود علائم نوروپاتی نمی‌شود [6 و 19]. عدم ارتباط کاهش سطح HbA1C با کاهش شدت نوروپاتی در مطالعه ما با این نتایج منطبق است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی ویتامین D بیماران بعد از سه ماه درمان با قرص ویتامین D به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. در 85 درصد بیماران، سطح ویتامین D در حد مطلوب بیش از 30 نانوگرم در هر میلی‌لیتر قرار گرفت. بنابراین به نظر می‌رسد این مدت درمان برای کمبود ویتامین D کافی باشد.

برخی شواهد آزمایشگاهی بر روی مدل‌های حیوانی و بافت عصبی انسان نشان داده است که ویتامین D می‌تواند در تکامل و بازسازی اعصاب محیطی و مرکزی نقش داشته باشد. نتایج مطالعه Foukookam نشان داد که ویتامین D می‌تواند باعث سرعت بخشیدن به رشد، ترمیم و بهبود عملکرد نورون‌ها گردد (14). برخی از مطالعات، این اثرات مفید را نشان نداده‌اند. به‌عنوان مثال Taylor و همکارانش در سال 1998 (11) و Parekh و همکارانش در سال 2010 (15) نشان دادند که اصلاح کمبود ویتامین D سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی محدودی که انجام شده است ویتامین D توانسته است درد نوروپاتی را کاهش دهد. مطالعه Paul lee و همکارانش بر روی 51 بیمار نوروپاتی دیابتی نشان داد که 81 درصد این افراد دچار کمبود ویتامین D هستند و تجویز این ویتامین می‌تواند موجب کاهش درد در این افراد گردد (16).

گرچه در مطالعه ما کاهش شدت نوروپاتی بعد از مصرف ویتامین D از نظر آماری معنادار بود ولی ارتباط آن با تغییر سطح ویتامین D معنادار نبود. به‌عبارت دیگر نمی‌توان کاهش شدت نوروپاتی و بهبود آن را به اصلاح کمبود ویتامین D ارتباط داد. پس از احتساب سایر عوامل بررسی شده در مطالعه (BMI، سن، جنس، مدت نوروپاتی و مدت ابتلا به دیابت)، باز هم ارتباط تغییرات سطح ویتامین D با تغییرات شدت نوروپاتی، ارتباط معناداری نداشت و نمی‌توان کاهش در شدت نوروپاتی را با این عوامل هم مرتبط دانست.

نتیجه گیری

گرچه در مطالعه ما اصلاح کمبود ویتامین D در کاهش شدت نوروپاتی نقشی نداشت، پیشنهاد می شود کمبود ویتامین D اثبات شده در بیماران اصلاح شود. کارآزمایی های بالینی به صورت کنترل شده با گروه شاهد و دارونما با حجم نمونه بیشتر و استفاده از معیارهای دقیق تر برای ارزیابی شدت نوروپاتی مانند اندازه گیری سرعت هدایت عصب (Nerve Conduction Velocity) برای بررسی اثر ویتامین D بر شدت نوروپاتی توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از پرسنل محترم مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به خاطر همکاری آنان در انجام پژوهش حاضر تشکر و قدردانی می نمایند.

در ایران تاکنون تنها یک کارآزمایی بالینی نشان داده که بهبود وضعیت ویتامین D در کنترل بهتر قندخون و وزن بیماران دیابتی مؤثر است، اما به ارتباط ویتامین D با نوروپاتی دیابتی پرداخته است (20). مطالعه ما اولین کارآزمایی بالینی در این زمینه در ایران است. همچنین سعی شد سایر عواملی که ممکن است در ایجاد و شدت نوروپاتی نقش داشته باشند (BMI، سن، جنس، مدت نوروپاتی، مدت ابتلا به دیابت و سطح HbA1C) در بررسی آماری در نظر گرفته شود تا به تفسیر دقیق تری از ارتباط سطح ویتامین D با شدت نوروپاتی دست یابیم. با این وجود مطالعه ما دارای محدودیت هایی است. کارآزمایی ما فاقد گروه شاهد بود. همچنین بر اساس نتایج به دست آمده به نظر می رسد اگر حجم نمونه بیشتر باشد شاید بتوان ارتباط معناداری بین تغییرات سطح ویتامین D و تغییرات شدت نوروپاتی پیدا کرد.

References

- Li C, Bunner A, Pippin J. From animal models to clinical practicality: lessons learned from current translational progress of diabetic peripheral neuropathy. In: Souayah N. Peripheral neuropathy - a new insight into the mechanism, evaluation and management of a complex disorder. 1st ed. Croatia: In Tech. 2013; 37.
- Larijani B, Forouzandeh F. [Diabetic foot disorders (Persian)]. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2003; 2(2): 93-103.
- Khatib O, Tabatabaei Malazy O. [Prevention and public approach to diabetic foot (Persian)]. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2007; 7(2): 123-33.
- Abolhasani F, Mohajeri Tehrani MR, Tabatabaie Malazy O. [Burden of diabetes and its complications in Iran in year 2000 (Persian)]. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2005; 5(1): 35-48.
- Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? Curr Diab Rep. 2009; 9(6): 432-4.
- Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011; 4: 289-305.
- Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010; 33(10): 2238-43.
- Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? Diabet Med. 2012; 29(1): 43-9.
- Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. Diabet Med. 2012; 29(1): 50-5.
- Neyestani T, Gharani A, Kalayi A. [Iranian diabetics may not be Vitamin D deficient more than healthy subjects (Persian)]. Acta Medica Iranica. 2008; 46: 337-41.
- Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. J Postgrad Med J. 1998; 74(872): 365-6.
- Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. 2002; 25(11): 2048-52.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007; 357(3): 266-81.
- Fukuoka M, Sakurai K, Ohta T, Kiyoki M, Katayama I. Tacalcitol, an active vitamin D3, induces nerve growth factor production in human epidermal keratinocytes. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2001; 14(4): 226-33.

15. Parekh D, Sarathi V, Shivane VK, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2010; 16(4): 600-8.
16. Lee P, Chen R. vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch intern Med.* 2008; 168(7): 771-2.
17. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(12): 1463-70.
18. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321(7258): 405-12.
19. Powers A. Diabetes Mellitus. In: Lonogo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Loscalzo J, Jamson J. *Harrison's principles of internal medicine.* 18th ed. New york: McGraw-Hill. 2011; 2984.
20. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D or vitamin D + calcium fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 764-71.