

تأثیر ویتامین D بر مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو: مدل هم‌گروهی جامع

مصطفی واحدیان^۱، دکتر محمدرضا مراثی^۲، دکتر محمود پرهام^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شماری از مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که مصرف ویتامین D یکی از اقدامات پیشگیرانه‌ای است که نقش بالقوه‌ای در کاهش پیشرفت دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک دارد. هدف این مطالعه، بررسی تأثیر ویتامین D بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در شهر قم بود.

روش‌ها: مطالعه در قالب مدل هم‌گروهی جامع در سال ۱۳۹۱ در شهر قم انجام شد. شرکت‌کنندگان ۱۲۰ بیمار دیابتی بودند که ۵۸ نفر از آن‌ها موافقت کردند که به طور تصادفی در دو گروه قرار بگیرند و ۶۲ بیمار طبق ترجیح خود در دو گروه دیگر قرار گرفتند. برای گروه درمان در گروه‌های تصادفی شده و ترجیحی، یک عدد قرص ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحدی خوراکی هر هفته یک عدد برای مدت ۳ ماه استفاده شد. در گروه شاهد یک عدد قرص دارونمای ویتامین D، مشابه روش توضیح داده‌شده در بالا، داده شد. در گروه ترجیحی، بیماران نه ویتامین دریافت کردند و نه دارونما. وجود مقاومت به انسولین به صورت HOMA-IR (Homeostatic model assessment: insulin resistance) بیشتر از ۳/۸۷ تعریف شد.

یافته‌ها: پس از کنترل متغیرهای جنس، سن، شاخص توده‌ی بدنی، دور کمر، مدت ابتلا به دیابت، بیماری قلبی و نمایه‌ی HOMA-IR، نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین D در گروه تصادفی شده به طور معنی‌داری باعث کاهش نمایه‌ی HOMA-IR گردید، اما در گروه ترجیحی (هم‌گروهی) این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: ویتامین D می‌تواند بر کاهش سطح قند خون ناشتا و مقاومت انسولین در گروه تصادفی شده مؤثر باشد اما در گروه ترجیحی قادر به این کاهش نیست.

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

ارجاع: واحدیان مصطفی، مراثی محمدرضا، پرهام محمود. تأثیر ویتامین D بر مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو: مدل هم‌گروهی جامع. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۹): ۷۹۱-۷۷۷.

سرعت در حال گسترش می‌باشد. انتظار می‌رود تعداد کل افراد مبتلا به دیابت در سراسر جهان از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ افزایش یابد. پیش‌بینی می‌شود ۷۷/۶ درصد این

مقدمه

دیابت شایع‌ترین اختلال آندوکراین در سرتاسر جهان است که به دلیل رشد جمعیت، افزایش روند سالمندی، شهرنشینی، شیوع چاقی و عدم تحرک، به

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۱۰۷۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده‌ی بهداشت و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمارزیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز توسعه‌ی تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

Email: maracy@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر محمدرضا مراثی

افزایش مربوط به کشورهای در حال توسعه باشد (۱). دیابت نوع ۲ که حدود ۹۵-۹۰ درصد موارد ابتلا به دیابت را تشکیل می‌دهد (۲)، با افزایش مرگ و میر، کاهش کیفیت زندگی، کاهش امید زندگی، افزایش هزینه‌های هنگفت مراقبت بهداشتی و عوارض میکرو و ماکروواسکولار همچون کوری، بیماری‌های کلیوی، قلبی و نروپاتی همراه است (۵-۱).

مقاومت به انسولین و التهاب دو عامل مؤثر شناخته شده در گسترش دیابت نوع ۲ و بروز عوارض تأخیری در مبتلایان است و تعدیل این دو عامل رویکرد جدید در مدیریت دیابت و پیشگیری از عوارض آن است. مقاومت به انسولین به صورت کاهش پاسخ بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین تعریف شده است (۸-۶).

در کشورهایمانند ایالات متحده‌ی آمریکا و اسکانندیناوی که از غذاهای غنی شده با ویتامین D استفاده می‌کنند، شیوع کمبود ویتامین D در گروه‌های سنی مختلف ۱/۶ تا ۱۴/۸ درصد است، در حالی که در سایر کشورهای اروپایی که از مکمل ویتامین D استفاده نمی‌کنند کمبود ویتامین D بسیار شایع است و تا ۵۹/۶ درصد گزارش شده است (۹). مطالعه‌ی IOMS در ۵ شهر بزرگ ایران نیز بیانگر کمبود ویتامین D در مردان و زنان مورد مطالعه به ترتیب ۷۲/۱ و ۷۵/۱ درصد بود (۱۰). به طور کلی تخمین زده می‌شود که ۱ میلیارد نفر در سراسر جهان تحت تأثیر درجات متفاوتی از کمبود ویتامین D قرار دارند (۱۱).

برخی مطالعات نشان می‌دهند ویتامین D در ترشح و حساسیت به انسولین، بروز و درمان دیابت نوع ۲، عدم تحمل به گلوکز، هیپرانسولینمی و چاقی مؤثر است (۱۹-۱۲). اگر چه شواهد ارتباط بین

ویتامین D و دیابت نوع دو پراکنده می‌باشد، اما از نظر فیزیولوژیکی قابل قبول و پذیرفتنی است. یکی از نشانه‌های دیابت نوع ۲ وجود درجات پایین التهاب است که می‌تواند در نتیجه‌ی افزایش انتشار سایتوکاین‌ها باشد. انتشار مقدار زیاد سایتوکاین‌های التهابی مانند (Tumor necrotizing factor alpha) TNF α و IL-6 (Interlukin) نقش مهمی در مقاومت به انسولین در بافت‌های عضلانی و چربی دارد (۲۰). در این رابطه، نتایج مطالعه‌ی Riachy و همکاران نشان داد که ویتامین D نقش محافظتی بر روی سلول‌های پانکراس انسانی در برابر آپوپتوزیس دارد (۲۱). مصرف مکمل ویتامین D3 با کاهش سایتوکاین‌های التهابی همچون TNF α و IL-6 نقش مهمی در القای مقاومت به انسولین دارد (۲۲). علاوه بر این، ویتامین D با افزایش حساسیت و تراوش انسولین ممکن است در درمان دیابت نقش خود را ایفا کند (۱۲). مطالعات انجام‌شده در زمینه‌ی مصرف مکمل‌های ویتامین D و تأثیر آن بر دیابت نتایج متضادی را ارائه داده‌اند (۲۵-۲۳، ۱۵-۱۴، ۱۲) که ممکن است به دلیل کم بودن تعداد بیماران، عدم استفاده از گروه شاهد، عدم استفاده از دارونما، همچنین دوره‌ی کوتاه مداخله یا دوزهای مختلف و گاهی ناکافی مکمل ویتامین دی باشد.

با توجه به کمبود متوسط تا شدید ویتامین D در جامعه‌ی ایرانی (۲۶، ۱۰) و تأثیر آن در افزایش شیوع دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و احتمال خطر بروز بیماری‌های قلبی-عروقی (۲۷، ۱۱)، بر آن شدیم تا جهت درک دقیق‌تر میزان تأثیرگذاری ویتامین D بر میزان بهبود یا کاهش مقاومت به انسولین، با انجام یک کارآزمایی بالینی در غالب مدل هم‌گروهی جامع (۲۸)، گامی رو به جلو

مطالعه استفاده شد. این مطالعه پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان و هماهنگی با معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قم انجام شد. نمونه‌های این مطالعه ۱۳۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان شهید بهشتی شهر قم در سال ۱۳۹۱ بودند. ۱۸ نفر از بیماران پس از موافقت اولیه برای شرکت در مطالعه جهت انجام آزمایشات مربوطه به آزمایشگاه مراجعه نکردند و در نتیجه از مطالعه خارج شدند. مطالعه از تیر ماه ۱۳۹۱ شروع شد و در مهر ماه همان سال به پایان رسید.

در پژوهش‌های بالینی، کارآزمایی‌های بالینی به طور گسترده‌ای به عنوان یک روش تعریف‌شده برای ارزشیابی کارایی درمان‌ها مورد قبول واقع شده‌اند. تعیین تصادفی بیماران برای دریافت درمان، اعتبار مطالعه را در مقایسه‌ی درمان‌های جدید با گروه شاهد تضمین می‌کند (۲۸-۳۰). در مدل هم‌گروهی جامع تمام بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را دارند، اما رضایت برای انجام تصادفی‌سازی را ندادند، با توجه به انتخاب خود وارد مطالعه می‌شوند. در ابتدای این پژوهش، از طریق مراجعه به پرونده‌ی بیماران، افراد واجد شرایط مشخص شدند. سپس پزشک معالج خلاصه‌ای از پژوهش، نوع مطالعه‌ی مورد نظر، مزایا و معایب احتمالی مداخله (قرص ویتامین D و دارونما) و همچنین تصادفی بودن تخصیص درمان و طول مدت مطالعه را به را برای بیماران واجد شرایط توضیح داد و به پرسش‌های احتمالی آن‌ها با صرف وقت و دقت کافی پاسخ دقیق و متناسب داد. در صورتی که بیمار با اختیار کامل رضایت خود را جهت شرکت در پژوهش اعلام می‌نمود، به پژوهشگر

برداریم. علاوه بر این، با توجه به این که در کارآزمایی‌های تصادفی شده رضایت بیمار قبل از تصادفی‌سازی از وی اخذ می‌شود و بیماران هیچ نقشی در تعیین گروه درمانی خود ندارند، با استفاده از مدل هم‌گروهی جامع می‌توان فرصتی ایجاد کرد تا محقق حتی در انجام یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، اولویت خود بیمار را در انتخاب گروه مورد نظر مورد بررسی قرار دهد. در این مطالعه هدف ارزیابی تأثیر ویتامین D بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در شهر قم بود.

روش‌ها

مطالعه به صورت مدل هم‌گروهی جامع انجام شد. مدل هم‌گروهی جامع، یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با گروه شاهد دارونمای یک سوکور در کنار یک گروه موازی متشکل از افراد گروه درمان و گروه دارونما است. گروه موازی با توجه به عدم رضایت برای تصادفی‌سازی به صورت غیر تصادفی و بر اساس ترجیح بیمار در مطالعه شرکت می‌کند (۲۸-۳۰).

در این تحقیق جامعه‌ی پژوهش بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان شهید بهشتی شهر قم بود. لازم به ذکر است که تعداد دو کلینیک دیابت فعال دانشگاهی در شهر قم وجود دارد. در این مطالعه با توجه به بزرگ‌تر بودن مرکز درمانی شهید بهشتی و تعداد ارجاعات بیشتری از بیماران دیابتی به این مرکز و همچنین با توجه به دولتی بودن هر دو مرکز و دارا بودن شرایط نسبی برابر از نظر اقتصادی-اجتماعی در سیاست پذیرش بیماران، از این مرکز جهت انجام

ویتامین D، کلسیم و یا امگا ۳ در حین ورود به مطالعه، نیاز به دریافت انسولین، ابتلا به بیماری‌هایی که بر متابولیسم ویتامین D مؤثر باشند مانند بیماری‌های کلیوی، کبدی، اختلالات غددی و بدخیمی‌ها در زمان مطالعه.

جهت جمع‌آوری مشخصات شامل: سن، جنس، قد، وزن، دور کمر، دور باسن، طول مدت ابتلا به دیابت، سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های قلبی، فشار خون و چربی خون و شیوه‌ی زندگی بیماران از پرسشنامه استفاده شد. لازم به یادآوری است که تمام بیماران با معرفی و هماهنگی یک فوق تخصص غدد به عنوان مشاور علمی در این مطالعه شرکت داده شدند و دارودرمانی و تمامی مداخلات با تجویز ایشان انجام شد. تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه هر دو هفته یک بار ویزیت شدند. اطلاعات در مورد میزان مواجهه‌ی هر یک از شرکت‌کنندگان با آفتاب در شروع مطالعه به صورت خودگزارش دهی جمع‌آوری شد. به این منظور، از هر یک از شرکت‌کنندگان، مدت زمانی که روزانه در معرض نور خورشید قرار داشتند، سؤال شد. نمونه‌های خون وریدی تمام بیماران در ابتدا و انتهای پژوهش پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودن، جمع‌آوری شد و به مدت ۳ تا ۲۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی نگهداری شد. نمونه‌ها در دمای آزمایشگاه سانتریفوژ شدند و سرم‌ها جدا شد و در دمای -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سطوح گلوکز خون ناشتا به روش آنزیماتیک (کیت شرکت پارس آزمون، ایران) در همان روز خون‌گیری تعیین شد، سطح سرمی 25 (OH) D3 به روش ELISA (کیت شرکت IDS، آمریکا) و انسولین به روش ELISA (کیت شرکت مونو باند، آمریکا) در یک

معرفی می‌شد. در اینجا بیمارانی که فرم رضایت آگاهانه جهت تصادفی‌سازی را امضاء کردند به طور تصادفی بر اساس بلوک‌های دو تایی در گروه درمان (با قرص ویتامین D) یا گروه شاهد (با قرص دارونما) تقسیم شدند. ابتدا ۵۸ نفر از افرادی که فرم رضایت جهت تصادفی‌سازی را امضاء نموده بودند، بر اساس حروف الفبا مرتب و سپس به بلوک‌های تصادفی دو تایی تخصیص یافتند و در نهایت به تصادف در دو گروه درمان و شاهد تقسیم شدند. اما بیمارانی که راضی به انجام تصادفی‌سازی نبودند با توجه به تمایل و ترجیح خود در گروه درمان یا گروه بدون مداخله‌ی درمانی قرار داده شدند. پس از مشخص شدن گروه‌ها، برای گروه‌های مداخله در گروه‌های تصادفی‌شده و ترجیحی قرص ویتامین D به میزان ۵۰۰۰۰ واحد به صورت خوراکی یک دوز هر هفته به مدت ۳ ماه (۱۳ هفته) و جهت گروه شاهد تصادفی‌شده از دارونما به صورت خوراکی یک دوز هر هفته به مدت سه ماه (۱۳ هفته) استفاده شد و گروه شاهد ترجیحی بدون دریافت دارو به مدت ۳ ماه (۱۳ هفته) پیگیری شدند. در انتهای مطالعه به ترتیب داده‌های گروه تصادفی‌شده‌ی یک سو کور (گروه درمان با داروی واقعی ویتامین D و گروه شاهد با دارونما) با یکدیگر و داده‌های گروه ترجیحی (گروه درمان با داروی واقعی ویتامین D و گروه شاهد بدون مداخله) با یکدیگر مقایسه شدند.

معیارهای ورود به تحقیق شامل: سن ۷۰-۳۰ سال، ابتلا به دیابت نوع ۲، داشتن غلظت گلوکز ناشتای خون در محدوده‌ی ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و عدم تزریق انسولین بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مصرف مکمل‌های

ویتامین دی یا دارونما از تمام بیماران در هر ویزیت سؤال می‌شد.

از آزمون Kolmogorov-Smirnov جهت تعیین نرمال بودن توزیع متغیر پیامد استفاده شد. داده‌های طبقه‌بندی شده به صورت فراوانی و درصد و داده‌های پیوسته به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. از آزمون ANCOVA برای مقایسه‌ی گروه‌ها استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۲ بیمار، مطالعه را به پایان نرساندند و به علت بستری شدن در بیمارستان یا مسافرت خارج از کشور از مطالعه خارج شدند در مجموع، میزان از دست رفتن در پیگیری بیماران در طول مطالعه حدود ۱۱ درصد بود. در نهایت نتایج مربوط به ۱۰۶ بیمار در انتهای مطالعه طبق شکل ۱ تجزیه و تحلیل نهایی شدند.

همه‌ی بیمارانی که در مطالعه باقی مانده بودند، تا انتهای مطالعه داروهای خود را به طور کامل مصرف نمودند و در مجموع میزان تبعیت از درمان ۱۰۰ درصد بود.

۷۲ نفر (۶۷/۹ درصد) از افراد مورد مطالعه زن و ۳۴ نفر (۳۲/۱ درصد) مرد بودند. ارتباط جنس با گروه‌های درمانی معنی‌دار نبود. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $52/5 \pm 8/1$ سال و محدوده‌ی سنی آن‌ها ۷۰-۳۰ سال بود. میانگین سنی گروه یک $53/3 \pm 6/7$ سال، گروه دو $52/6 \pm 8/5$ سال، گروه سه $50/9 \pm 7/9$ سال و گروه چهار $55/3 \pm 9/4$ سال

آزمایشگاه بیمارستانی مورد ارزیابی قرار گرفت. مقاومت به انسولین با شاخص HOMA-IR (Homeostasis model assessment insulin resistance) و با استفاده از فرمول

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin (U/l)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)} / 405$$

محاسبه شد (۳۱). $\text{HOMA-IR} > 3/87$ به عنوان مقاومت به انسولین تعریف شد (۳۲). در این مطالعه سطوح سرمی 25 (OH) D_3 مساوی و بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر = وضعیت مطلوب، بین ۲۹-۲۱ نانوگرم در میلی‌لیتر = عدم کفایت و کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر = کمبود ویتامین دی توصیف گردید (۳۳-۳۴). شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر مربع) محاسبه شد. محیط دور کمر بین پایین‌ترین دنده و ستیغ ایلیاک توسط متر نواری با دقت اندازه‌گیری شد.

فشار خون بیماران با استفاده از دستگاه فشارسنج جیوه‌ای و گوشی پزشکی در حالت نشسته پس از ۵ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد. دستگاه فشارسنج جیوه‌ای و گوشی پزشکی با مارک ریشتر پس از مشورت با متخصصین تهیه شد و پایایی آن پس از آزمون مجدد با دستگاه استاندارد دیگر و محاسبه‌ی ضریب پایایی Pearson این دو اندازه‌گیری ($r\text{-diastol} = 0/93$ $r\text{-systol} = 0/95$) به اثبات رسید. وزن توسط ترازوی دیجیتال (SECA 808 آلمان)، با دقت ۰/۱ کیلوگرم با لباس معمولی و بدون کفش اندازه‌گیری شد. قد توسط قدسنج دیواری (SECA 808 آلمان) و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر تعیین شد. همچنین سنجش میزان تبعیت بیماران به صورت خودگزارش دهی بود. در مورد مصرف قرص

بود. تفاوت معنی داری بین چهار گروه مورد مطالعه از نظر سن مشاهده نشد

میانگین مدت ابتلا به دیابت در کل افراد $7 \pm 5/6$ سال بود، این میانگین در گروه یک ۸/۱ سال، گروه دو ۶/۶ سال، گروه سه ۷/۵ سال و گروه چهار ۶/۹ سال بود که به ترتیب بین دو گروه تصادفی و ترجیحی تفاوت معنی داری وجود نداشت.

میانگین BMI در کل بیماران $29/56 \pm 4/7$ کیلوگرم بر متر مربع، میانگین دور شکم $10/7 \pm 10/4$ سانتی متر، میانگین نسبت دور کمر به باسن $0/95 \pm 0/07$ بود. میانگین فشار خون شریانی (Mean arterial blood pressure یا MAP)

$11/1 \pm 102/2$ میلی متر جیوه بود
 $(MAP = (2 * diastole + systole) / 3)$. که بین دو گروه تصادفی و ترجیحی تفاوت معنی داری وجود نداشت.
 در کل ۳۹ نفر (۳۶/۸ درصد) بی سواد، ۴۵ نفر (۴۲/۵ درصد) ابتدایی و راهنمایی و ۲۲ نفر (۲۰/۷ درصد) دیپلم و بالاتر بودند.
 ۶۱ نفر (۵۷/۵ درصد) سابقه ابتلا به چربی خون داشتند. ۵ نفر (۴/۷ درصد) سیگاری بودند. از نظر میزان مواجهه با آفتاب تفاوت معنی داری بین گروه‌ها دیده نشد.
 جدول ۱ مقایسه‌ی متغیرهای مختلف را در گروه‌های تصادفی و ترجیحی نشان داده است.

بیماران واجد شرایط (۱۳۸ نفر)

خروج از مطالعه به دلیل عدم شرکت جهت انجام آزمایشات مربوطه (۱۸ نفر)

رضایت به تصادفی سازی یا انتخاب درمان دلخواه (۱۲۰ نفر)

تصادفی سازی (۵۸ نفر)

انتخاب درمان دلخواه (۶۲ نفر)

گروه دارونما (۲۹ نفر) / گروه درمان (۲۹ نفر)

گروه بدون درمان (۲۰ نفر) / گروه درمان (۴۲ نفر)

عدم پیگیری (۳ نفر) / عدم پیگیری (۵ نفر)

عدم پیگیری (صفر نفر) / عدم پیگیری (۶ نفر)

آنالیز بعد از سه ماه (۲۶ نفر) / آنالیز بعد از سه ماه (۲۴ نفر)

آنالیز بعد از سه ماه (۲۰ نفر) / آنالیز بعد از سه ماه (۳۶ نفر)



شکل ۱. نحوه‌ی ورود، تخصیص و پیگیری بیماران در طول مطالعه

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه بین گروه‌های تخصیص‌یافته‌ی تصادفی و ترجیحی

مقدار P	هم‌گروه (ترجیحی)		مقدار P	گروه تصادفی		
	گروه شاهد	گروه درمان		گروه دارونما	گروه درمان	
۰/۰۶	۵۵/۲۵ ± ۹/۴	۵۰/۷۲ ± ۷/۸۵	۰/۴۵	۵۱/۸ ± ۸/۴۸	۵۳/۴۵ ± ۶/۷	سن (سال)*
						جنس**
۰/۳۷	۶ (۳۰)	۷ (۱۹/۴)	۰/۲۷	۹ (۳۴/۶)	۱۲ (۵۰)	مرد
	۱۴ (۷۰)	۲۹ (۸۰/۶)		۱۷ (۶۵/۴)	۱۲ (۵۰)	زن
						سطح تحصیلات**
۰/۶۶	۱۳ (۶۵)	۲۰ (۵۵/۶)	۰/۸۶	۱۷ (۶۵/۴)	۱۷ (۷۰/۸)	با سواد
	۷ (۳۵)	۱۶ (۴۴/۴)		۹ (۳۴/۶)	۷ (۹۲/۲)	بی سواد
						مصرف سیگار**
۰/۱۳ ^۱	۲ (۱۰)	۰	۰/۶۱ ^۱	۱ (۳/۸)	۲ (۸/۳)	بلی
	۸ (۹۰)	۳۶ (۱۰۰)		۲۵ (۹۶/۲)	۲۲ (۹۱/۷)	خیر
						ابتلا به فشار خون**
۰/۷۳	۷ (۳۵)	۱۱ (۳۰/۶)	۰/۱۳	۱۳ (۵۰)	۷ (۲۹/۲)	بلی
	۱۳ (۶۵)	۲۵ (۶۹/۴)		۱۳ (۵۰)	۱۷ (۷۰/۸)	خیر
						ابتلا به بیماری قلبی**
۰/۱۲	۶ (۳۰)	۲ (۵/۶)	۰/۸۷	۶ (۲۳/۱)	۶ (۲۵)	بلی
	۱۴ (۷۰)	۳۴ (۹۴/۴)		۲۰ (۷۶/۹)	۱۸ (۷۵)	خیر
						ابتلا به چربی خون**
۰/۳۹	۱۱ (۵۵)	۲۴ (۶۶/۷)	۰/۰۱	۱۸ (۶۹/۲)	۸ (۳۳/۳)	بلی
	۹ (۴۵)	۱۲ (۳۳/۳)		۸ (۳۰/۸)	۱۶ (۶۶/۷)	خیر
۰/۹۳	۶/۹۵ ± ۵/۵۵	۷/۰۸ ± ۵/۵۶	۰/۲۶	۶/۱۵ ± ۴/۸۵	۸/۰۲ ± ۶/۶۵	مدت ابتلا به دیابت (سال)*
۰/۵۰	۷۵/۶۵ ± ۱۱/۶۷	۷۳/۵۸ ± ۱۰/۱۰	۰/۴۲	۷۵/۹۶ ± ۱۴/۹۹	۸۷/۸۳ ± ۸/۷۷	وزن (کیلوگرم)*
۰/۷۸	۲۹/۳۷ ± ۴/۱۴	۲۹/۷ ± ۴/۴۷	۰/۷۸	۲۹/۳۴ ± ۵/۷۳	۲۹/۷۶ ± ۴/۵۱	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)*
۰/۸۱	۱۰۱/۹۲ ± ۹/۲۷	۱۰۲/۶۹ ± ۱۲/۵۴	۰/۵۳	۱۰۱/۰۹ ± ۹/۳۳	۱۰۳/۰۶ ± ۱۲/۴۶	MAP (میلی‌متر جیوه)*
۰/۴۳	۱۰۲/۱۰ ± ۸/۸۶	۱۰۳/۴۷ ± ۱۰/۶۳	۰/۸۵	۹۷/۱۵ ± ۱۲/۳۸	۱۰۲/۷۱ ± ۹/۶۱	دور شکم (سانتی‌متر)*
۰/۲۳	۰/۹۳ ± ۰/۰۷	۰/۹۵ ± ۰/۰۷	۰/۲۷	۰/۹۲ ± ۰/۰۶	۰/۹۶ ± ۰/۰۵	WHR*
۰/۲۷	۱۵۷/۹۰ ± ۵۹/۰۴	۱۷۷/۱۹ ± ۶۲/۶۲	۰/۵۱	۱۸۶/۳۵ ± ۶۸/۳۰	۱۷۴/۴۲ ± ۵۶/۷۰	FBS (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)*
۰/۶۲	۸/۵۹ ± ۷/۳۱	۹/۵۲ ± ۶/۴۵	۰/۴۸	۷/۱۲ ± ۷/۲۹	۸/۳۸ ± ۵/۰۶	انسولین ناشتای سرم (واحد در لیتر)*
۰/۳۸	۳/۳۳ ± ۳/۲۱	۴/۲۲ ± ۳/۷۵	۰/۵۳	۳/۱۲ ± ۳/۲۳	۳/۶۴ ± ۲/۴۹	HOMA-IR*

** (درصد) تعداد

* انحراف معیار میانگین

۱: آزمون دقیق Fisher

BMI: Body mass index; MAP: Mean blood pressure; WHR: Waist to hip ratio; FBS :Fasting blood sugar
HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance

نمایه‌ی HOMA در بین گروه‌های تصادفی و ترجیحی تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

در گروه تصادفی، کاهش قند خون نسبت به قبل از مداخله در هر دو گروه درمان و دارونما معنی‌دار بود و در گروه درمان بیشتر از دارونما بود (به ترتیب $P < 0/001$ ، $P < 0/05$). پس از مداخله انسولین خون در گروه درمان افزایش مختصری داشت که معنی‌دار نبود و در گروه دارونما این افزایش معنی‌دار بود ($P < 0/05$). نمایه‌ی HOMA-IR در گروه درمان کاهش یافت که معنی‌دار نبود و در گروه دارونما تا حدی افزایش یافت اما معنی‌دار نبود ($P = 0/06$). از طرفی در گروه ترجیحی، در افراد دریافت‌کننده‌ی درمان در مقایسه با گروه شاهد (بدون مداخله)، کاهش قند خون معنی‌دار بود ($P < 0/001$). سایر موارد در گروه‌های درمان و شاهد (بدون مداخله) معنی‌دار نبود.

در گروه تصادفی میانگین BMI، میانگین دور شکم، میانگین نسبت دور کمر به باسن، و میانگین فشار خون شریانی، سطح سواد، سابقه‌ی مصرف سیگار، میزان مواجهه با آفتاب تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند و تنها در مورد سابقه‌ی ابتلا به چربی خون تفاوت آماری معنی‌دار بود، به طوری که در گروه دارونما درصد بیشتری از افراد مبتلا به چربی خون بودند ($P = 0/01$) (جدول ۱).

میانگین سطح D3 (OH) 25 خون افراد در شروع مطالعه $14/7 \pm 17/3$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که به تفکیک گروه‌ها در جدول ۱ آمده است. از نظر فاکتورهای بیوشیمیایی قبل از مداخله میانگین قند خون ناشتا $52/4 \pm 147/1$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، میانگین انسولین ناشتا $7/1 \pm 9/8$ واحد بر لیتر و میانگین نمایه‌ی HOMA-IR $2/9 \pm 3/6$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر \times واحد بر لیتر بود. به طور کلی عوامل بیوشیمیایی و

جدول ۲. تأثیر ویتامین D بر نمایه‌ی HOMA-IR به تفکیک در دو گروه تصادفی شده و ترجیحی با استفاده از آزمون ANCOVA پس از کنترل متغیرهای مخدوشگر

هم گروه (ترجیحی)		گروه تصادفی		
مقدار P	F (1/۴۴)	مقدار P	F (1/۳۸)	
۰/۹۵	۲/۹۲۰	۰/۴۵۶	۰/۵۶۷	سن
۰/۶۱۳	۰/۲۵۹	۰/۲۷۳	۱/۲۳۶	BMI
۰/۷۸۹	۰/۷۲	۰/۸۵۸	۰/۰۳۳	سواد
۰/۵۰۸	۰/۴۴۵	۰/۳۱	۵/۰۰۱	مدت ابتلا به دیابت
< ۰/۰۰۱	۳۳/۵۵۶	< ۰/۰۰۱	۴۱/۰۴۱	HOMA-IR
۰/۵۲۹	۰/۴۰۴	۰/۷۳۷	۰/۱۱۴	دور شکم
۰/۵۷	۳/۸۰۶	۰/۱۲	۷/۰۰۵	مبتلا به بیماری قلبی
۰/۱۱۳	۲/۶۱۰	۰/۳۸۵	۰/۷۷۳	MAP
۰/۳۸۵	۰/۷۶۹	۰/۴۵	۴/۲۸۰	گروه‌های مداخله و شاهد
۰/۲۱۷	۱/۵۷۰	۰/۶۷۶	۰/۱۷۸	جنس

BMI: Body mass index; MAP: Mean blood pressure

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance

قرار گرفت. در پایان مطالعه، اثرات مکمل یاری به صورت جداگانه بر اساس قند خون اولیه ی افراد در دو زیر گروه NFG (Normal fasting glucose) و IFG (Impaired fasting glucose) بررسی شدند. در گروه IFG افزایش قند خون در گروه مصرف کننده ی مکمل کمتر از گروه دارونما بود. در واقع، مکمل یاری با ویتامین D و کلسیم در گروه IFG توانست باعث کاهش مقاومت به انسولین شود. در گروه NFG بین قند خون دو گروه مداخله و شاهد تفاوت قابل ملاحظه ای مشاهده نشد. البته، در مطالعه Pittas و همکاران مکمل توأم کلسیم و ویتامین D داده شده بود (۳۵).

Von Hurst و همکاران در نیوزیلند با مطالعه بر روی زنان ۲۳ تا ۶۸ سال نشان دادند که انسولین ناشتای سرم کاهش می یابد، که نشان دهنده ی بهبود مقاومت به انسولین با تجویز ویتامین D بود (۳۶).

Chiu و همکاران در کالیفرنیا نشان دادند که سطح ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر مثبتی بر روی شاخص حساسیت به انسولین داشت و ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و قند ناشتای پلاسما وجود داشت، که با نتایج مطالعه ی ما همخوانی دارد (۱۵). Witham و همکاران در آمریکا با مطالعه بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو، نشان دادند که تجویز تک دوز ۱۰۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D موجب بهبود سطح پپتید ناتریورتیک نوع B و فشار خون سیستولی شد، ولی تأثیری بر عملکرد آندوتلیوم، مقاومت به انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) نداشت (۳۷). در این مطالعه تجویز تک دوز، بدون گروه شاهد و تصادفی سازی انجام شد (۳۷). در مطالعه ی ما بهبودی واضحی در

نتایج مقایسه ی اختلاف میانگین نمایه ی HOMA-IR پس از مداخله بعد از کنترل متغیرهای زمینه ای و مخدوشگر مؤثر بر پیامد مطالعه یعنی سن، جنس، سطح سواد، طول مدت ابتلا به دیابت، BMI، دور کمر، سابقه ی ابتلا به بیماری قلبی و MAP با استفاده از آزمون ANCOVA نشان داد که ویتامین D می تواند در گروه تصادفی شده به طور معنی داری باعث تغییر در نمایه ی HOMA-IR شود، اما در گروه ترجیحی (هم گروهی) این تغییر از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۲). همچنین هیچ گونه اثر متقابلی بین جنس و گروه های درمانی مطالعه وجود نداشت (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه، تأثیر مصرف مکمل ویتامین D به مدت سه ماه بر قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در دو گروه تصادفی سازی شده و گروه ترجیحی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد که در گروه تصادفی ویتامین D بر کنترل قند خون و ترشح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین اثر مثبت داشت، اما در گروه ترجیحی این تأثیر بیشتر بر روی قند خون در گروه درمان مشاهده شد، به طوری که نتایج مطالعه ی حاضر در خصوص تأثیر مصرف هفته ای یک بار قرص ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحد بین المللی بر قند خون ناشتا با نتایج حاصل از مطالعه ی Pittas و همکاران مطابقت داشت (۳۵). در مطالعه ی Pittas و همکاران، اثر مصرف ۷۰۰ واحد بین المللی ویتامین D3 روزانه و ۵۰۰ میلی گرم کلسیم سترات یا دارونما به مدت ۳ سال بر روی ۳۱۴ فرد سالم مورد بررسی

انسولین نشان دادند.

مطالعه‌ی مشابه دیگری توسط Jorde و Figenschau انجام شد (۲۴). در این مطالعه تأثیر مکمل یاری ویتامین D هفته‌ای دو دوز ۴۰۰۰۰ واحد بین‌المللی یا دارونما به مدت ۶ ماه در ۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت. در پایان مطالعه، هیچ‌گونه تغییر قابل ملاحظه‌ای در میانگین قند خون بیماران ایجاد نشد. همچنین، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین تغییرات قند خون در دو گروه مشاهده نشد (۲۴). بیماران تحت بررسی در مطالعه‌ی Jorde و Figenschau همانند مطالعه‌ی حاضر به دیابت نوع ۲ مبتلا بودند، اما کمبود ویتامین در ابتدای مطالعه در آن‌ها مشاهده نشد (۲۴)، که می‌تواند به علت ناکافی بودن تعداد بیماران بوده باشد، یا این که ممکن است مکمل یاری ویتامین D در افراد مبتلا به کمبود این ویتامین اثرات بارزتری داشته باشد.

نتایج مطالعه‌ی دیگری که توسط Tai و همکاران انجام شد (۲۵)، نیز با نتایج مطالعه‌ی حاضر متفاوت بود. در مطالعه‌ی Tai و همکاران اثرات دریافت دو دوز خوراکی ویتامین D هر دوز ۱۰۰۰۰۰ واحد بین‌المللی با فاصله‌ی دو هفته در یک گروه شامل ۳۳ فرد سالم مبتلا به کمبود ویتامین D که ۱۲ نفر از آن‌ها اختلال تحمل گلوکز خوراکی داشتند، مورد بررسی قرار گرفت. قبل از دریافت دوز اول و دوم و هفته‌ی بعد از دریافت دوز دوم، تست تحمل گلوکز خوراکی انجام شد. در بررسی نتایج، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین قند خون زمان صفر و ۶۰ و ۹۰ دقیقه قبل و بعد از مداخله مشاهده نشد، که می‌تواند به علت غیر تصادفی و بدون دارونما بودن کارآزمایی و همچنین مقدار کم دارو و دوره‌ی مداخله‌ی کوتاه آن

سطح FBS و HOMA-IR در گروه تصادفی دیده شد، که شاید به علت دوز بیشتر و مدت طولانی‌تر درمان با ویتامین D بود.

در مطالعه‌ی Borissova و همکاران تأثیر ۱۳۳۲ واحد بین‌المللی 2(OH) vitamin D 1, 25 روزانه برای یک ماه بر روی ۱۰ زن مبتلا به دیابت نوع دو در فصل زمستان بررسی شد. نتایج این مطالعه کاهش ۲۱/۴ درصدی مقاومت به انسولین نسبت به قبل از مداخله را نشان داد که البته معنی‌دار نبود. عدم معنی‌داری ممکن است به علت تعداد بسیار کم بیماران در مطالعه و همچنین دوره‌ی کوتاه مطالعه یا دوز پایین ویتامین D دریافتی باشد (۱۲).

در مطالعه‌ی Inomata و همکاران که بر روی افراد مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، مصرف 1α (OH) vitamin D به میزان ۴۰۰ واحد روزانه به مدت سه هفته، باعث افزایش ترشح انسولین شد (۲۳). در مطالعه‌ی ملی سلامت III که توسط Scragg و Chonchol بر روی ۱۴۶۹۷ نفر از افراد بالای ۲۰ سال انجام شد، یک ارتباط معکوس بین سطح ویتامین دی سرم با انسولین ناشتا و نمایه‌ی HOMA-IR دیده شد (۳۸).

Lu و همکاران که ۳۲۶۲ بزرگسال چینی (مطالعه‌ی ملی سلامت و تغذیه در بزرگسالان چینی ۷۰-۵۰ ساله) (۳۹)، Gennage-Yared و همکاران که ۳۸۱ دانشجوی دانشگاه Lebaeses (۴۰)، Mc Gill و همکاران که ۲۴۳ جوان با نژادهای مختلف (۴۱) و Ford و همکاران که در مطالعه‌ی ملی سلامت III ۸۴۲۱ نفر افراد بالای ۲۰ سال از نژادهای مختلف (۱۹) را بررسی کردند، ارتباط معکوس نجویز ویتامین D را با افزایش قند خون و یا مقاومت به

و عدم ابتلا به دیابتی بودن اکثر شرکت کنندگان در مطالعه بود. با توجه به نتایج این مطالعه، مشابه مطالعه‌ی Jorde و Figenschau (۲۴) به نظر می‌رسد درمان کمبود ویتامین D در افراد سالم، تأثیری بر تغییرات قند خون ندارد، اما ممکن است درمان کمبود ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت همراه با کمبود این ویتامین، اثرات بیشتری داشته باشد. این موضوع نیازمند انجام مطالعات بیشتر است.

با توجه به این که ماهیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی بودن تخصیص درمان می‌باشد و در این صورت ترجیح بیمار در نظر گرفته نمی‌شود، یک عده از بیماران به علت این که تمایل به ورود به مطالعه در صورت دریافت درمان واقعی را دارند، در یک پروسه‌ی تصادفی وارد نمی‌شوند و در مطالعه شرکت نخواهند کرد. به این دلیل ما عده‌ای از این بیماران را از دست خواهیم داد، اما با کمک این طرح ما می‌توانیم این گروه از افراد را در گروه ترجیحی وارد کنیم و نتایج درمانی در این گونه افراد را نیز داشته باشیم. این نوع ترکیب تصادفی و ترجیحی افراد در مطالعه به ترکیب واقعی جامعه نزدیک‌تر می‌باشد و در این صورت تعمیم نتایج به جامعه نیز بهتر صورت می‌گیرد. این مورد در مطالعه‌ی ما نیز صدق می‌کند چرا که آگاهی مردم در مورد فواید مصرف ویتامین D برای بدن و نیز درمان بیماری‌ها زیاد شد و عده‌ای از بیماران دوست دارند که فقط در گروه دریافت ویتامین D باشند. بر همین اساس این مطالعه در قالب هم گروهی جامع انجام شد. حال پس از بررسی نتایج در گروه ترجیحی با توجه به معنی‌دار شدن کاهش قند خون در گروه درمان (گروه ترجیحی) و عدم معنی‌داری سایر متغیرهای پیامد در

این گروه، ذکر چند نکته حایز اهمیت به نظر می‌رسد. اول این که با کمی دقت متوجه می‌شویم که افرادی که بدون تصادفی‌سازی و با میل و انتخاب خود در گروه‌های درمانی یا بدون مداخله قرار گرفته بودند، از نظر شخصیتی و شیوه‌ی زندگی با هم تفاوت داشتند از جمله این که در FBS، انسولین ناشتا و نمایه‌ی HOMA-IR افراد گروه بدون مداخله نسبت به قبل از مداخله تفاوت زیادی ایجاد نشد. این نکته می‌تواند نشانگر این باشد که این گروه به سلامتی خود بیشتر بها می‌دهند و بدون دریافت ویتامین D و فقط با دریافت داروهای کنترل دیابت و شاید با رعایت رژیم غذایی متناسب و فعالیت روزانه، بیماری خود را کنترل کردند. اما در گروه درمان ترجیحی بر خلاف دریافت قرص ویتامین با میل خود آن‌ها و با وجود کاهش معنی‌دار در FBS، نمایه‌ی HOMA-IR کاهش معنی‌داری نداشت و به نظر می‌رسد این افراد بیشتر متکی به دارو جهت درمان بیماری خود هستند تا مراقبت‌های جانبی در کنار آن. دنکنته‌ی دوم این که با توجه به نوع این مطالعه در قسمت ترجیحی و در نظر گرفتن حق بیمار در انتخاب نوع درمان، به نظر می‌رسد که نتایج این گروه بر خلاف عدم معنی‌داری آن می‌تواند به طور کامل قابل تعمیم به جامعه باشد چرا که در واقع ترکیب اصلی و واقعی جوامع انسانی همان ترکیبی است که در گروه ترجیحی قرار دارد. چرا که در جامعه‌ی واقعی که خارج از کنترل محقق می‌باشد، همواره عده‌ای از افراد به سلامتی خود بیشتر بها می‌دهند و تنها متکی به دارودرمانی نیستند و در مقابل عده‌ای دیگر، همیشه ترجیح می‌دهند که خود را با مصرف دارو درمان کنند. از طرفی هم زمانی که مشابه همین افراد را به طور تصادفی در

صورت رعایت تصادفی سازی و استفاده از دارونما و رعایت دقیق استانداردهای کارآزمایی بالینی می توان به نتیجه‌ی مطلوب‌تری دست یافت. در آخر پیشنهاد می‌شود که مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر با رعایت تصادفی سازی، دخیل کردن نوع تغذیه‌ی بیماران مبتلا به دیابت و مدت زمان طولانی‌تر مداخله برای به دست آوردن نتیجه‌ی بهتر، انجام شود.

محدودیت‌ها

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به دو سو کور نبودن مطالعه، عدم اندازه‌گیری سطح D3 (OH) 25 در انتهای مطالعه و عدم امکان ارزیابی مواد غذایی استفاده‌شده‌ی حاوی کلسیم در رژیم غذایی روزانه‌ی افراد اشاره کرد.

تشکر و قدردانی

این طرح توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید که به این وسیله کمال تشکر را از ایشان داریم. به علاوه با شماره‌ی کد ثبت IRCT: IRCT201202219097N1 در وب سایت کارآزمایی بالینی ایران ثبت گردید. همچنین از زحمات همکاران در بخش هورمون‌شناسی آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی شهر قم کمال تشکر را داریم.

گروه‌های درمان و دارونما قرار می‌دهیم تأثیر مثبت درمان نمایان می‌شود. می‌توان گفت در قسمت اول نتایج قابل تعمیم‌تر به کل جامعه است و در واقع اعتبار خارجی آن بیشتر است و در قسمت دوم (تصادفی سازی شده) اعتبار داخلی نتایج بالاتر است.

محدودیت‌های مطالعات قبلی عبارت بودند از: حجم کم نمونه (۲۵-۲۴، ۱۲)، مطالعه روی بیماران با و بدون دیابت همراه هم (۲۵)، فقدان گروه شاهد (۳۷)، دوره‌ی کوتاه مداخله (۲۵، ۱۲)، استفاده از مقادیر کم یا متغییر ویتامین D (۳۷، ۲۵، ۱۲)، عدم رعایت تصادفی سازی (۳۷). در مجموع، در مطالعه‌ی حاضر مصرف هفتگی ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحدی وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در گروه تصادفی را بهبود بخشید و همبستگی منفی معنی‌داری نیز بین سطح سرمی ۲۵ ویتامین D و گلوکز سرم و نمایه‌ی HOMA-IR دیده شد.

از جمع‌بندی نتایج مطالعه‌ی حاضر در زمینه‌ی تأثیر ویتامین D بر سطح گلوکز خون ناشتا و مقایسه‌ی آن با مطالعات مشابه چنین استنباط می‌شود که دریافت هفتگی ۵۰۰۰۰ واحد بین المللی ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت بر کاهش FBS و HOMA-IR تأثیر دارد. مقایسه‌ی دو گروه تصادفی شده و گروه ترجیحی به ما نشان داد که در

References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62-S69.
3. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 6): 1385-94.
4. Eliades M, Pittas AG. Vitamin D and Type 2 Diabetes. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2009; 7(2): 185-98.
5. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population

- study using record linkage. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1103-7.
6. Laakso M. Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; (121): 8-12.
 7. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(42): 17787-92.
 8. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3171-82.
 9. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3086-90.
 10. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh SR, Forouzanfar MH, Bahrami A, Ranjbar Omrani GH, et al. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iran J Public Health* 2008; 37(Suppl): 72-8.
 11. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(2): 113-9.
 12. 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.
 13. Frouhi 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17(3): 509-11.
 17. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168(15): 1629-37.
 18. Michos ED, Reis JP, Melamed ML. Vitamin D status and cardiovascular health: A 2009 update. *The Open Clinical Chemistry Journal* 2010; 3: 51-9.
 19. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1228-30.
 20. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-15.
 21. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006; 11(2): 151-9.
 22. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 754-9.
 23. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1(3): 187-92.
 24. 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.
 25. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008; 24(10): 950-6.
 26. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health* 2004; 4: 38.
 27. Bonakdaran S, Varasteh A, Khaajeh-Dalouie M. Serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Iran J Endocrinol Metab* 2010; 11(5): 504-9.
 28. Schmoor C, Olschewski M, Schumacher M. Randomized and non-randomized patients in clinical trials: experiences with comprehensive cohort studies. *Stat Med* 1996; 15(3): 263-71.
 29. Muhe R, Imhof A. The Comprehensive Cohort Design as alternative to the randomized controlled trial in rehabilitation research: advantages, disadvantages, and implementation in the SARAH study. *Rehabilitation (Stuttg)* 2003; 42(6): 343-9. [In German].

30. Kearney RS, Achten J, Parsons NR, Costa ML. The comprehensive cohort model in a pilot trial in orthopaedic trauma. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 39.
31. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1487-95.
32. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 26.
33. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
34. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 713-6.
35. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 980-6.
36. 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.
37. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010; 53(10): 2112-9.
38. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007; 71(2): 134-9.
39. 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.
40. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 965-71.
41. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008; 7: 4.

Impact of Vitamin D on Insulin Resistance in Patients with Type II Diabetes: A Comprehensive Cohort Design

Mostafa Vahedian¹, Mohammad Reza Maracy PhD², Mahmood Parham MD³

Original Article

Abstract

Background: Some observational studies show that the consumption of vitamin D is one of the preventive methods which may potentially be useful in the reduction of diabetes type II development, insulin resistance, impaired glucose tolerance, and metabolic syndrome. The purpose of this study was to evaluate the effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type II diabetes.

Methods: This study was conducted as a comprehensive cohort design in Qom, Iran, in 2012. The participants were 120 patients with type II diabetes of whom, 58 agreed to be randomized into two groups and 62 patients were allocated to their preferences. For randomized treatment group, a pill of vitamin D which contained 50000 units was used weekly and orally for duration of 3 months. In the control group, the placebo pill of vitamin D was prescribed by the same method. In the preferential group, patients received neither vitamin D nor placebo. The value of insulin resistance was defined as a score greater than 3.87 in HOMA-IR (Homeostatic model assessment -estimated insulin resistance) index.

Findings: Vitamin D could significantly decrease the HOMA-IR index in the randomized group after controlling for the variables of sex, age, body mass index (BMI), waist, duration of diabetes, heart disease, and HOMA-IR index at the beginning of the study. The reduction was not statistically significant in the preferential group.

Conclusion: Vitamin D can affect the reduction of fasting blood sugar (FBS) and insulin resistance in the randomized group but in the preferential group it cannot.

Keywords: Vitamin D, Insulin resistance, Type II diabetes, Comprehensive cohort design

Citation: Vahedian M, Maracy MR, Parham M. **Impact of Vitamin D on Insulin Resistance in Patients with Type II Diabetes: A Comprehensive Cohort Design.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(239): 777-91.

* This paper is derived from a MSc thesis No. 391078 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- MSc Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Clinical Development Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

Corresponding Author: Mohammad Reza Maracy PhD, Email: maracy@med.mui.ac.ir