

## تأثیر مکمل تزریقی ویتامین D بر مقاومت به انسولین و فاکتورهای آنترپومتریکی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

رامین حشمت<sup>۱</sup>، عدرا طباطبایی ملاذی<sup>۱\*</sup>، کامران مرادزاده<sup>۱</sup>، شبنم عباس زاده اهرنجانی<sup>۱</sup>، صمیمه شهبازی<sup>۱</sup>، غزال خوشه‌چین<sup>۱</sup>، فاطمه بندریان<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** امروزه کمبود ویتامین D یکی از مشکلات شایع سلامتی در دنیا و نیز در ایران محسوب می‌شود. ویتامین D برای ترشح طبیعی انسولین در پاسخ به گلوکز و حفظ تحمل گلوکز ضروری است. تنها مطالعات محدودی در زمینه تأثیر مصرف مکمل‌های ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مکمل تزریقی ویتامین D بر مقاومت به انسولین و فاکتورهای آنترپومتریکی در دیابت طراحی گردید.

**روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در دو گروه مداخله (تزریق عضلانی و منفرد ۳۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D3) و گروه دارونما و با همکاری ۴۲ بیمار دیابتی نوع ۲ انجام شد. پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک و بررسی فاکتورهای آنترپومتریکی (دور کمر، فشار خون و نمایه توده بدنی)، نمونه خون جهت بررسی قندخون ناشتا، ۲۵- هیدروکسی D3، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله A1c (HbA1c) و نمایه بررسی هومئوستاز (Homeostasis Model Assessment Index) در دو زمان قبل و بعد سه ماه گرفته شد. برای آنالیز آماری از آزمون‌های T-Test و نان پارامتریک استفاده شد.

**یافته‌ها:** در ابتدای مطالعه بین دو گروه (هر گروه ۲۱ نفر) از نظر خصوصیات دموگرافیک، فاکتورهای آنترپومتریکی، نتایج بیوشیمیایی و نمایه HOMA اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در گروه مداخله در انتهای مطالعه سطح HbA1c، فاکتورهای آنترپومتریکی و نمایه HOMA تغییر آماری معنی‌داری نداشتند. سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 افزایش آماری معنی‌داری نسبت به سطح پایه نشان داد ( $P=0/007$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف مکمل تزریقی ویتامین D تأثیر آماری معنی‌داری بر کنترل دیابت و مقاومت به انسولین نداشت. بنظر می‌رسد جهت اثبات تأثیر قطعی مصرف منفرد مکمل ویتامین D بر کنترل دیابت و عوامل خطر ساز آن، نیاز به مطالعات تکمیلی است.

**واژگان کلیدی:** دیابت، ویتامین D، نمایه توده بدنی، مقاومت به انسولین

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نامبر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

انسولین و فاکتورهای آنتروپومتریک در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طراحی گردید.

## روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور و با همکاری ۴۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ از کلینیک دیابت بیمارستان شریعتی تهران در سال ۱۳۸۸ انجام شد. معیار ورود به مطالعه بیماران دیابتی نوع دو تحت درمان با قرص‌های خوراکی پایین آورنده قندخون و یا رژیم غذایی بدون دریافت انسولین و نیز با  $HbA_{1c} \leq 7.5\%$  بود. تشخیص دیابت بر طبق معیار انجمن دیابت آمریکا [۱۹] بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل بیمار به ادامه همکاری در هر مرحله‌ای از طرح، بیماران مبتلا به کمبود بالینی شناخته شده ویتامین D، مصرف کنندگان فعلی مکمل ویتامین D، کلسیم و یا مولتی ویتامین، مصرف ویتامین D تزریقی در ۶ ماه اخیر، وجود اختلالات زیر بر اساس پرونده بیمار: نارسایی کلیه، سندرم نفروتیک، نارسایی کبد (موارد شناخته شده سیروز کبدی و یا اختلال کارکرد کبد همراه با آسیت، هیپوآلبومینمی، اختلال انعقادی)، دیابت کنترل نشده، پرفشاری شدید و کنترل نشده خون بود. پس از اخذ رضایت کتبی و گرفتن نمونه سرم ناشتا، این ۴۲ بیمار به صورت تصادفی و دو سوکور در دو گروه دریافت کننده ویتامین D (گروه مداخله) و دارونما (هر گروه ۲۱ نفر) قرار گرفتند.

کلیه بیماران در دو نوبت ابتدا و انتهای مطالعه (متوسط ۹۲ روز) از نظر خصوصیات آنتروپومتریک [فشارخون سیستولی و دیاستولی، سنجش نمایه توده بدن (BMI) و دور کمر] و آزمایش‌های بیوشیمی تحت بررسی قرار گرفتند. پس از سنجش قد و وزن، محاسبه BMI با استفاده از فرمول (قد)  $kg/m^2$  (وزن) انجام گرفت. سنجش دور کمر در حالت ایستاده و براساس اندازه‌گیری وسیع‌ترین ناحیه بین لبه دنده تحتانی و کمرست ایلیاک و با واحد سانتی‌متر صورت گرفت. فشارخون سیستولی و دیاستولی

## مقدمه

امروزه کمبود ویتامین D به عنوان یکی از مشکلات شایع سلامتی در دنیا [۲،۱] و نیز در ایران مطرح است [۳]. ویتامین D علاوه بر تاثیر در هومئوستاز کلسیم و متابولیسم استخوان، برای ترشح طبیعی انسولین در پاسخ به گلوکز و حفظ تحمل گلوکز ضروری است [۴-۶]. ارتباط کمبود ویتامین D با اختلال کارکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین در ۱۲۶ بزرگسال سالم و با قند خون طبیعی مشاهده شده است [۷]. این ارتباط در رابطه با دیابت نوع یک در اغلب مطالعات مطرح شده است [۸-۱۱]؛ ولی در مورد همراهی ویتامین D با دیابت نوع دو اطلاعات کمی وجود دارد [۶]. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده که سطح سرمی ویتامین D رابطه منفی با غلظت گلوکز و انسولین و رابطه مثبت با حساسیت به انسولین دارد. چندین پروسه مسئول تاثیر ویتامین D بر متابولیسم گلوکز و انسولین هستند. در مطالعات حیوانی مشاهده شده که ویتامین D ممکن است به طور مستقیم سبب تحریک ترشح انسولین از پانکراس شود. برای تعیین وضعیت ویتامین D می‌توان سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 را که متابولیت اصلی ویتامین D در گردش خون بوده و نیمه عمری حدود ۳-۲ هفته دارد، بررسی نمود [۱۲]. مطالعات معدودی در زمینه تاثیر مصرف مکمل‌های ویتامین D بر متابولیسم گلوکز انجام شده است. مصرف مکمل ویتامین D در برنامه غذایی افراد با قندخون بالا و یا افراد غیر دیابتی سبب بهبود ترشح انسولین گردید [۲،۷،۱۳،۱۴]. در مقابل افراد مبتلا به کمبود ویتامین D در معرض خطر بیشتری برای مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک قرار داشتند [۱۵،۷]. نتایج متضادی در زمینه مصرف مکمل‌های ویتامین D و تاثیر آن بر دیابت ارائه شده است [۱۸-۱۳، ۱۶، ۱۷، ۶]. از علل اختلاف در این نتایج می‌توان به تفاوت نژاد، تفاوت در فرم مکمل مصرفی (خوراکی یا تزریقی) و یا مدت مصرف آن اشاره نمود. در ایران تاکنون مطالعه‌ای در زمینه تاثیر مکمل تزریقی ویتامین D در بیماران دیابتی انجام نشده است. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر مکمل تزریقی ویتامین D بر مقاومت به

1- American Diabetes Association

2- Body Mass Index

پارامتریک Wilcoxon و Mann-Whitney با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۵ آنالیز شدند.  $P \leq 0/05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

اکثریت شرکت کنندگان در مطالعه (۶۴٪) ۲۷ نفر زن بودند. محدوده سنی بیماران ۳۷-۷۹ سال و میانگین سنی آنان ۵۶ سال بود. میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد طول مدت ابتلا به دیابت در بیماران  $5 \pm 7$  سال بود. بجز دو بیمار (۴/۸٪) که تحت درمان با هیچ داروی پایین آورنده قند خون نبودند، مابقی تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون بودند. از بین کلیه بیماران، ۱۶ نفر (۳۸/۱٪) تحت درمان ترکیبی متفورمین و گلی بن کلامید، ۹ نفر (۲۱/۴٪) تحت درمان با گلی بن کلامید، ۷ نفر (۱۶/۷٪) درمان ترکیبی مت فورمین، گلی بن کلامید و آکاربوز، ۶ نفر (۱۴/۳٪) مت فورمین و ۲ نفر (۴/۸٪) تحت درمان ترکیبی مت فورمین و آکاربوز بودند. نحوه درمان دیابت بین دو گروه مداخله و دارونما تفاوت آماری معنی داری نداشت ( $P=0/541$ ). نتیجه بررسی خصوصیات دموگرافیک، آنتروپومتریک و آزمایشات بیوشیمیایی ۴۲ بیمار دیابتی نوع ۲ در ابتدای مطالعه برای دو گروه ویتامین D و دارونما در جدول ۱ آمده است.

نتایج بررسی متغیرهای آنتروپومتریک و آزمایشات بیوشیمیایی برای هر گروه قبل و ۳ ماه بعد مطالعه بررسی شد که نتایج آن به تفکیک در جدول ۲ و مقایسه اختلاف میانگین این نتایج بین دو گروه در جدول ۳ آمده است.

از بازوی راست، در وضعیت نشسته و بعد از ۱۰-۵ دقیقه استراحت اندازه گیری شد.

در گروه ویتامین D یک تزریق عضلانی ویتامین D3 (کوله کلسیفرول) به میزان ۳۰۰۰۰۰ واحد و در گروه دارونما یک تزریق عضلانی آب مقطر انجام گرفت. سه ماه پس از تزریق، مجدداً کلیه بررسی های قبل از مطالعه با نمونه سرم ناشتای بیماران انجام شد و نتایج به صورت قبل و بعد مورد مقایسه قرار گرفت. نمونه خون بیماران جهت بررسی قندخون ناشتا (FBS)<sup>۱</sup>، سطح ۲۵- هیدروکسی D3، انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)<sup>۲</sup> استفاده شد. اطلاعات دموگرافیک بیماران نیز ثبت شد. برای بررسی مقاومت به انسولین از نمایه HOMA استفاده شد [۲۰].

ارقام HOMA زیر ۳ طبیعی و  $\geq 3$  به عنوان مقاومت به انسولین در نظر گرفته شد [۱۵]. معیار مورد استفاده برای تعیین کفایت، عدم کفایت و کمبود ویتامین D به ترتیب شامل سطوح ۲۵- هیدروکسی D3  $\geq 30$  ng/ml  $\leq 29$  ng/ml - ۲۱ و ۲۱  $\leq$  بود [۲۱، ۲۲].

روش آزمایشگاهی مورد استفاده برای سنجش FBS و تری گلیسرید، فتومتریک با دستگاه اتوآنالیزر مدل هیتاچی ۹۰۲ و کیت شرکت پارس آزمون (ایران)، برای انسولین روش الیزا با کیت شرکت مونوباند (آمریکا)، برای ۲۵- هیدروکسی D3 روش الیزا کمپانی IDS (آمریکا) و برای HbA<sub>1c</sub> روش کروماتوگرافی DS5 شرکت Drew Scientific Limited (United Kingdom) بود. کلیه آزمایش ها در آزمایشگاه هورمون بیمارستان دکتر شریعتی وابسته به پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

در این پژوهش، وضعیت توزیع داده های کمی با آزمون آماری Kolmogrov-Smirnov بررسی شد. کلیه متغیرهای آنتروپومتریک و بیوشیمیایی بجز ۲۵- هیدروکسی D3 و انسولین، توزیع نرمالی داشتند. نتایج متغیرهای با توزیع نرمال، با آزمون Paired T- Test و نتایج ۲۵- هیدروکسی D3، انسولین و نمایه HOMA با آزمون های نان

1- Fasting Blood Sugar  
2- Glycated Hemoglobin A<sub>1c</sub>

جدول ۱- خصوصیات دموگرافیک، آنتروپومتریک و آزمایشات بیوشیمیایی ۴۲ بیمار دیابتی در ابتدای مطالعه در دو گروه دارو و دارونما

متغیر	گروه دارو (N=۲۱)	گروه دارونما (N=۲۱)
سن (سال)	۵۶/۲ ± ۹/۳	۵۶/۲ ± ۱
جنس زن/مرد (%)	۷ (۳۳/۳) / ۱۴ (۱۶/۷)	۸ (۱۹) / ۱۳ (۳۱)
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	۶/۷ ± ۴/۱	۷/۹ ± ۶/۱
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۰/۹ ± ۹/۹	۱۱۶/۶ ± ۳۱/۵
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۹/۷ ± ۱۰	۸۳/۹ ± ۱۸/۴
دور کمر (cm)	۹۲/۲ ± ۶/۷	۹۱/۳ ± ۸/۷
نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۷ ± ۳/۴	۲۸/۵ ± ۳/۹
قندخون ناشتا (mg/dl)	۱۳۳/۱۵ ± ۲۳/۷	۱۳۸/۹ ± ۳۱/۳
هموگلوبین گلیکوزیله A1c (%)	۶/۵ ± ۰/۹	۶/۷ ± ۰/۹
انسولین (μIU/ml)	۹/۲ ± ۴/۹	۱۰/۴ ± ۴۹/۷
نمایه HOMA	۳/۱ ± ۲/۳	۳/۴ ± ۱/۵
۲۵- هیدروکسی D <sub>3</sub> (ng/ml)	۴۶/۹۲ ± ۳۴/۷	۳۵/۳ ± ۳۶/۱

در موارد توزیع نرمال، آزمون T-Test و برای انسولین، ۲۵- هیدروکسی D<sub>3</sub> و نمایه HOMA آزمون نان پارامتریک Wilcoxon و Mann-Whitney استفاده شد. نتایج به صورت میانگین (±SD) بیان شده است. P ≤ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.  
Legend: HOMA: Homeostasis Model Assessment Index

جدول ۲- نتایج بررسی بیوشیمیایی و آنتروپومتریک ۴۲ بیمار دیابتی در دو گروه دارو و دارونما در شرایط قبل و سه ماه بعد مطالعه

متغیر	گروه دارو		گروه دارونما	
	قبل مطالعه	بعد مطالعه	قبل مطالعه	بعد مطالعه
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۰/۲ ± ۹/۹	۱۲۴/۷ ± ۱۵/۸	۱۱۶/۶ ± ۳۱/۵	۱۲۴/۱ ± ۲۰/۱
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۹/۷ ± ۱۰	۸۳/۱ ± ۱۲/۵	۸۳/۹ ± ۱۸/۴	۸۳/۴ ± ۱۵/۶
دور کمر (cm)	۹۲/۲ ± ۶/۷	۹۲/۵ ± ۶/۵	۹۱/۳ ± ۸/۷	۹۲/۲ ± ۸/۳
نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۷ ± ۳/۴	۲۷/۸ ± ۳/۴	۲۸/۵ ± ۳/۹	۲۸/۲ ± ۳/۹
قندخون ناشتا (mg/dl)	۱۳۳/۵ ± ۲۳/۷	۱۴۹/۷ ± ۴۱/۸	۱۳۸/۹ ± ۳۱/۳	۱۲۹/۳ ± ۳۲/۷
هموگلوبین گلیکوزیله A1c (%)	۶/۵ ± ۰/۹	۶/۵ ± ۰/۹	۶/۷ ± ۰/۹	۶/۵ ± ۱
انسولین (μIU/ml)	۹/۲ ± ۴/۹	۸/۹ ± ۳/۹	۱۰/۴ ± ۴/۷	۸ ± ۳/۹
نمایه HOMA	۳/۱ ± ۲/۳	۳/۴ ± ۱/۹	۳/۴ ± ۱/۵	۲/۵ ± ۱/۲
۲۵- هیدروکسی D <sub>3</sub> (ng/ml)	۴۶/۹ ± ۳۴/۷	۶۹/۴ ± ۳۳/۵	۵۶/۳ ± ۳۶/۱	۳۵/۸ ± ۳۰/۹

نتایج به صورت Mean ± SD در آزمونهای آماری paired T-Test برای متغیرهای با توزیع نرمال و Wilcoxon برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال آمده است.  
\* P ≤ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.  
Legend: HOMA: Homeostasis Model Assessment Index

جدول ۳- بررسی اختلاف میانگین نتایج بیوشیمیایی و فاکتورهای آنتروپومتریک ۴۲ بیمار دیابتی در دو گروه دارو و دارونما در مقایسه باهم

متغیر	گروه دارو	گروه دارونما
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱/۱ ± ۰/۲	۱/۱ ± ۰/۴
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۰/۹ ± ۰/۲	۱ ± ۰/۲
دور کمر (cm)	۰/۳ ± ۳/۳	۰/۹ ± ۳/۸
نمایه توده بدنی (kg/m <sup>2</sup> )	۰/۰۸ ± ۰/۵	-۰/۳ ± ۰/۹
قندخون ناشتا (mg/dl)	۱۶/۲ ± ۲۹/۲	-۹/۷ ± ۳۰
هموگلوبین گلیکوزیله A1c (%)	-۰/۰۱ ± ۰/۹	-۰/۲ ± ۰/۹
انسولین (μIU/ml)	-۰/۲ ± ۳/۶	-۲/۴ ± ۴/۲
نمایه HOMA	۰/۲ ± ۱/۴	-۰/۹ ± ۱/۶
۲۵- هیدروکسی D <sub>3</sub> (ng/ml)	۲۲/۴ ± ۳۹/۹	۰/۵ ± ۱۷/۴

نتایج به صورت Mean ± SD در آزمون آماری paired T-Test برای موارد با توزیع نرمال و Wilcoxon برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال آمده است.  
\* P ≤ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.  
Legend: HOMA: Homeostasis Model Assessment Index

## بحث

در مطالعه ما، تاثیر تزریق منفرد و عضلانی ۳۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D (کوله کلسیفرول) در یک دوره کوتاه (۹۲ روز) در بیماران دیابتی نوع ۲ به صورت افزایش معنی دار سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 ( $P=0/007$ ) مشاهده شد؛ ولی در سطح HbA<sub>1c</sub>، فاکتورهای آتروپومتریک و نمایه HOMA تغییر آماری معنی داری نبود. به عبارتی مصرف مکمل تزریقی ویتامین D تاثیری بر کنترل دیابت و اصلاح مقاومت به انسولین نداشت.

تاثیر تزریق دوز منفرد کوله کلسیفرول در افزایش سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 در مطالعه ما موافق با نتایج استاد رحیمی و همکاران [۲۳] است. در مطالعه استاد رحیمی و همکاران تزریق دوز منفرد کوله کلسیفرول به میزان ۶۰۰۰۰۰ واحد در زنان چاق سبب افزایش معنی دار ( $P<0/001$ ) در سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 در طی دو هفته بعد تزریق شد. قبلا نیز مشاهده شده بود که تزریق دوز منفرد ۱۰۰۰۰۰ واحدی از کوله کلسیفرول، روشی ایمن، موثر و ساده برای افزایش غلظت سرمی کلسی دیول است. جهت اطمینان از تداوم سطح سرمی آن در بالای سطوح پایه، توصیه شده بود که فواصل مصرف بیشتر از دو ماه نباشد [۲۴].

مطالعات نشان داده که سطوح پایین سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 با اختلال حساسیت انسولین [۲۷-۲۵]، دیابت نوع ۲ و سایر عوامل خطر ساز بیماری های قلبی- عروقی مانند فشارخون بالا، چربی خون بالا و چاقی [۷] ارتباط دارد. در ضمن رابطه معکوسی بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 با HbA<sub>1c</sub> به خصوص در افراد با BMI بالا [۲۸] وجود دارد. در یک مطالعه کوهورت با ۱۷ سال پیگیری، ارتباط معکوس و قابل ملاحظه ای بین سطوح ۲۵- هیدروکسی D3 و بروز دیابت نوع ۲ دیده شد [۲۹] و در مطالعه دیگری مشاهده شد که سطوح سرمی بالای ویتامین D نقش محافظتی علیه دیابت نوع ۲ دارد [۳۰]. با این وجود در مطالعات مداخله ای نتایج متضادی از تاثیر ویتامین D در بروز دیابت نوع ۲ گزارش شده است. در جوامعی که کمبود ویتامین D توام با اختلال تحمل گلوکز یا دیابت نوع دو است، جایگزینی ویتامین D ممکن است

سبب اصلاح ترشح انسولین و تحمل گلوکز [۲،۱۳،۳۱] و همین طور HbA<sub>1c</sub> [۳۲] شود. در مقابل مطالعاتی نیز گزارش کرده که جایگزینی ویتامین D تاثیری بر سطح قندخون ناشتا، تحمل گلوکز یا حساسیت به انسولین در افراد دیابتی و غیر دیابتی ندارد [۳۳-۳۶]. ممکن است علت این اختلافات مشاهده شده در نتایج مطالعات ناشی از اختلاف نژادی جوامع مورد مطالعه باشد [۶]. شواهد بدست آمده از سومین همه پرسی تغذیه و سلامت ملی، نشان داد که رابطه معکوسی بین وضعیت ویتامین D و دیابت در سفیدپوستان غیرهیسپانیک و آمریکایی های مکزیکی تبار وجود دارد که در سیاهان غیرهیسپانیک دیده نمی شود [۳۷]. علل دیگری نظیر طول مدت مطالعه، حجم نمونه، عدم وجود مطالعات آینده نگر یا کارآزمایی بالینی با هدف اختصاصی بررسی تاثیر اصلاح کمبود ویتامین D بر خطر بروز دیابت نوع دو نیز می توانند بر نتایج مطالعات تاثیر گذار باشند [۳۸]. دوز یا فرمولاسیون ویتامین D مصرفی نیز ممکن است مطرح باشد. به طوری که آثار متضادی در تجویز کوله کلسیفرول، ارگوکلسیفرول و فرم فعال ویتامین D بر متابولیسم گلوکز و انسولین مشاهده شده است [۴۳-۳۷، ۳۳، ۳۲، ۲۷، ۱۶، ۱۴، ۱۳، ۴، ۲].

در مطالعه ما میزان پایه نمایه HOMA در هر دو گروه در حد مقاومت به انسولین بود و اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند. در گروه ویتامین D، با وجود تزریق کوله کلسیفرول تغییر قابل ملاحظه ای در نمایه HOMA دیده نشد ولی در گروه دارونما در انتهای مطالعه کاهش معنی داری مشاهده شد ( $P=0/01$ ). در ضمن تزریق منفرد ویتامین D پس از سه ماه نتوانست منجر به اصلاح وضعیت گلیسمی، یا ترشح انسولین در هر دو گروه مداخله و دارونما شود. این نتایج مغایر نتایج مطالعه ای است که با همکاری ۳۳ بزرگسال غیر دیابتی مبتلا به کمبود ویتامین D و دریافت دو دوز خوراکی ۱۰۰۰۰۰ واحدی کوله کلسیفرول انجام شد. در آن مطالعه دو هفته بعد از دریافت مکمل ویتامین D کمبود ویتامین D اصلاح شد ولی تاثیری بر قند خون یا انسولین مشاهده نشد [۴۴]. در مطالعه دیگری نیز با ۳۲ بیمار دیابتی نوع ۲ و تحت درمان با متفورمین و انسولین زمان خواب، مصرف ۴۰۰۰۰ واحد کوله کلسیفرول در هفته به مدت ۶ ماه

چاقی یکی از عوامل خطر ساز اثبات شده برای ابتلا به دیابت نوع ۲ می باشد. شواهدی وجود دارد که سطح سرمی ویتامین D رابطه معکوسی با چاقی دارد. این تاثیر حتی در انواع روش های ارزیابی و ملاک های توصیف چاقی نظیر استفاده از وزن، BMI و دور کمر مشاهده شده است [۵۱-۴۷]. دیده شده حتی در افرادی که خیلی چاق نبودند هم سطح سرمی ویتامین D در هر دو جنس ارتباط معکوسی با وزن بدن داشت [۵۲]. این رابطه معکوس ارتباطی با دوز مکمل نداشت به طوری که حتی پس از بکار بردن دوزهای مختلف مکمل ویتامین D (۱۰۰۰، ۱۰۰۰۰ و ۵۰۰۰۰ واحد در روز به مدت ۸ هفته تزریق) در مردان جوان مشاهده شد [۵۳] و نشان داد که مختص دوز خاصی نیست. برخلاف این شواهد در مطالعه ما و نیز مطالعه نیوزیلند [۳۷]، هیچ ارتباطی بین سطوح سرمی ویتامین D و BMI مشاهده نشد. در ضمن در مطالعه ما اندازه گیری دور کمر و BMI در طول ۳ ماه تغییر واضحی نداشت.

در مطالعه ای که به جمع بندی نتایج ۱۴ مطالعه مداخله ای انجام شده در زمینه تجویز ویتامین D در افراد دیابتی یا غیر دیابتی و اثر آن بر متابولیسم گلوکز، انسولین و یا هر دو پرداخته [۴۴]، نتیجه گیری کرد که اغلب این مطالعات در تعیین هرگونه تغییر در غلظت خونی گلوکز بدن با تجویز ویتامین D گویا نبوده اند. چرا که با بررسی این مطالعات نمی توان فهمید که آیا درمان با ویتامین D رفتاری متفاوت بر حسب وضعیت تحمل گلوکز نشان می دهد و یا در افراد دیابتی و یا در شرایط اختلال تحمل گلوکز، نتیجه درمان با ویتامین D بهتر از افراد با تست تحمل طبیعی گلوکز می باشد. در مطالعه مروری نظام مندی [۳۸] که به بررسی مطالعات کارآزمایی انجام شده در زمینه نقش ویتامین D و یا کلسیم در پیشگیری از سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ انجام شد، به این نتیجه رسیدند که بر اساس شواهد بدست آمده از این مطالعات کوچک و یا آنالیزهای post hoc کارآزمایی ها، مشکل است که بشود دقیقاً بیان کرد آیا ویتامین D و یا کلسیم در پیشگیری از دیابت نوع ۲ موثرند و یا اینکه آثار آنها ممکن است فقط در افرادی که در معرض خطر دیابت نوع دو هستند، نمایان شود. به عبارتی مطالعات اپیدمیولوژیک گویای وجود همراهی بین سطح سرمی پایین

در مقایسه با دارونما، هیچ تغییری در قندخون ناشتا، انسولین، c-peptide و HbA<sub>1c</sub> ایجاد نکرد [۴۵]. در اینجا چند احتمال بنظر میرسد. اول این که فرایند ترشح انسولین وابسته به کلسیم است و ویتامین D با تاثیر غیرمستقیم و از طریق نفوذ در جذب کلسیم می تواند در ترشح انسولین نقش داشته باشد. لذا هرچند که تزریق منفرد ویتامین D سبب تغییر قابل ملاحظه ای در سطح سرمی ویتامین D در انتهای مطالعه شده است، وضعیت مقاومت به انسولین را بدتر نموده است. به عبارتی برای بهتر نمودن مقاومت به انسولین، نیازمند مصرف توام ویتامین D با کلسیم هستیم. متآآلیز مطالعات مشاهده ای و مداخله ای نشان داده که دریافت ناکافی ویتامین D و کلسیم تاثیر منفی بر گلوکز خون دارد در حالی که مصرف توام این دو مکمل ممکن است در بهینه نمودن متابولیسم گلوکز مفید باشد [۳۸]. علت تغییرات مشاهده شده در قندخون و انسولین بین دو گروه مداخله و دارونما به دلیل این که از نظر مصرف داروهای کنترل کننده قند خون بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد، ممکن است به وضعیت تغذیه ای آنان مرتبط باشد. از آنجایی که پرسشنامه تغذیه برای بیماران ما تکمیل نشده است و ما از میزان مصرف کلسیم در آنان هیچ اطلاعی نداریم، قضاوت دقیق در این موارد و نیز دلیل عدم اصلاح مقاومت به انسولین در گروه مداخله نیازمند مطالعات تکمیلی است. به نظر می رسد تاثیر ویتامین D بر عدم تحمل گلوکز بیشتر در شرایط کمبود ویتامین D باشد [۴۶]. در مطالعه ما به دلیل محدودیت حجم نمونه امکان تفکیک افراد در دو گروه بر حسب کمبود ویتامین D نبود. از طرف دیگر در بیماران ما (صرف نظر از گروه مورد مطالعه) مقاومت به انسولین به میزان زیاد وجود نداشته که حال انتظار اصلاح آن را داشته باشیم. مشابه روش اجرای مطالعه ما، مطالعه ای در سال ۱۹۹۷ با سه بیمار دیابتی مبتلا به کمبود ویتامین D با استفاده از تزریق دوز منفرد و عضلانی ۳۰۰۰۰ واحد ارگوکلسیفرول انجام شده بود. در این افراد سه ماه بعد تزریق، قندخون ناشتا، HbA<sub>1c</sub>، تری گلیسرید، انسولین ناشتا و نمایه مقاومت به انسولین بررسی شد و در انتهای مطالعه مقاومت به انسولین و تاثیر ناخوشایند تزریق بر کنترل قند خون مشاهده شد [۱۷].

از جمله محدودیت‌های مطالعه ما حجم نمونه بود که بدلیل حجم کم نمونه، امکان گروه‌بندی افراد تحت مطالعه برحسب شدت کمبود ویتامین D نبود. از طرفی بیماران ما بدون توجه به سطوح پایه ۲۵- هیدروکسی D3 در سرم وارد مطالعه شدند و صرفاً شامل بیماران با سطوح پایین ۲۵- هیدروکسی D3 نبود. روش آزمایشگاهی بکار رفته در مطالعه ما جهت تعیین سطوح سرمی در گردش ویتامین D نیز یکی دیگر از محدودیت‌های ما بود. روش‌های مختلفی برای سنجش ۲۵- هیدروکسی D3 وجود دارد [۶۰]. روش ایمنواسی و نیز Competitive Protein Binding assay راه‌های مناسبی هستند. امروزه روش سوئیچ به LC-MS که قادر به سنجش همزمان ۲۵- هیدروکسی D2 و ۲۵- هیدروکسی D3 است، مورد مصرف دارد [۵۹]. با این حساب تفسیر نتایج مطالعه ما بایستی با احتیاط انجام شود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری جهت ارزیابی اثر مصرف توام مکمل ویتامین D و کلسیم، تاثیر مصرف ویتامین D در بیماران با سطح سرمی ناکافی آن، بررسی سایر آثار کلینیکی که ممکن است تحت تاثیر ویتامین D قرار گیرند، در کنار آن توجه به روش‌های پیشرفته‌تر آزمایشگاهی و نیز انجام مطالعه با حجم نمونه بالا و یا با بیماران در مراحل ابتدایی دیابت نظیر افراد تازه تشخیص داده شده دیابت و یا با اختلال تست تحمل گلوکز انجام شود. بطور کلی مصرف مکمل تزریقی ویتامین D تاثیر آماری معنی‌داری بر کنترل دیابت و اصلاح مقاومت به انسولین نداشت. بنظر می‌رسد جهت تعیین تاثیر یا عدم تاثیر قطعی مصرف منفرد مکمل ویتامین D بر کنترل دیابت و عوامل خطر ساز آن، نیازمند مطالعات تکمیلی هستیم.

### سپاسگزاری

هزینه‌های مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شده که بدینوسیله نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را اعلام می‌دارند.

ویتامین D و اختلال تحمل گلوکز است ولی مطالعات مداخله‌ای انجام شده با مصرف ویتامین D، ترکیبی از این نتایج را ارائه می‌دهند [۵۴].

اکثر بیماران دیابتی علاوه بر ابتلا به دیابت نوع ۲، فشارخون بالا نیز دارند [۵۵]. بر اساس مطالعات مقطعی، سطح سرمی ویتامین D (حتی در سطوح طبیعی) رابطه معکوسی با فشارخون در افراد مبتلا به فشارخون بالا و یا حتی فشارخون طبیعی دارد [۵۶، ۵۷]. در یک مطالعه کوهورت بزرگ [۵۸] مشاهده شد که در طول مدت مطالعه (۸-۴ سال) خطر نسبی پیشرفت فشار خون بالا در سطوح پایین ۲۵- هیدروکسی D3 در مردان ۶/۱ برابر و در زنان ۲/۷ برابر در مقایسه با سطوح طبیعی ویتامین D بود. در مطالعه مداخله‌ای انجام شده با مصرف توام مکمل ویتامین D و کلسیم در زنان سالمند [۵۹] مبتلا به سطوح پایین ۲۵- هیدروکسی D3، کاهش بارزی در فشارخون سیستولی (متوسط 5mmHg) و ضربان قلب در مقایسه با مصرف کلسیم به تنهایی مشاهده شد. در مطالعه ما مصرف مکمل تزریقی ویتامین D تاثیر معنی‌داری بر فشارخون سیستولی یا دیاستولی نداشت. البته تاثیر ویتامین D بر افزایش فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه دارو بیماران ما ممکن است مربوط به عدم مصرف توام مکمل ویتامین D با کلسیم باشد. مطالعه ما تفاوت‌هایی با سایر مطالعات داشت: کلیه بیماران ما دیابتی بودند و هیچکدام تحت درمان با انسولین نبودند. در ضمن روش مطالعه و طول مدت آن نیز با مطالعات قبلی متفاوت بود. شاید این تصور پیش بیاید که ۹۲ روز زمان کافی برای نشان دادن آثار درمانی ویتامین D بر متابولیسم گلوکز و انسولین نباشد، در صورتی که بایستی متذکر شویم که ما در مطالعه خود شاهد آثار بالقوه مثبت قابل انتظار از مصرف مکمل ویتامین D به صورت افزایش سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی D3 شدیم. دیده شده این آثار مثبت معمولاً در زمان‌های کوتاه‌تر حتی یک روز بعد تجویز وریدی و منفرد ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی D قابل مشاهده است [۴۰] ولی با افزایش طول مدت مطالعه به بیش از یک ماه، آثار منفی و یا مخدوش کننده مشاهده می‌شوند [۳۹، ۱۴].

## مأخذ

- Lucas J, Bolland M, Grey A, Ames R, Mason B, Horne A, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1641-8.
- Kumar S, Davies M, Zakaria Y, Mawer E, Gordon C, Olukoga A, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *BMJ* 1994; 70(824): 440-3.
- Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Omrani G, et al. Vitamin D deficiency in Iran: a multi-center study among different urban areas. *Iranian J Publ Health* 2008;37(Suppl 1): 72-8.
- Boucher B, Mannan N, Noonan K, Hales C, Evans S. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*. 1995; 38(10):1239-45.
- Zeitz U, Weber K, Soegiarto D, Wolf E, Balling R, Erben R. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003. online submission.
- Palomer X, González Clemente J, Blanco Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-97.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M, Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* 2001;358(9292): 1500-3.
- Fronczak C, Barón A, Chase H, Ross C, Brady H, Hoffman M, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3237-42.
- Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, Maruyama T, Suzuki R, Niino M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7): 3137-40.
- McDermott M, Ramachandran A, Ogunkolade B, Aganna E, Curtis D, Boucher B, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997;40(8): 971-5.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89(05): 552-72.
- Borissova A, 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.
- Gedik O, Akahn S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29(3): 142-5.
- Maghbooli Z, Hossein nezhad A, Karimi F, Shafaei A, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(1): 27-32.
- Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(5): 1083-7.
- Taylor A, Wise P. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J* 1998; 74(872): 365-6.
- 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.
- Genuth S, Alberti K, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160-7.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7): 412-9.
- Holick M, editor. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3): 353-73.
- Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier P, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7): 713-6.
- Ostad Rahimi A, Mahboub S, Abbas Alizadeh Farhanghi M, Vahed Jabari M. The effect of cholecalciferol injection on serum 25 hydroxy vitamin D and parathyroid hormone in obese and none obese reproductive age women. *Pharmaceutical Sciences* 2009; 1(15): 9-16.
- Ilahi M, Armas L, Heaney R. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 688-91.
- Cigolini M, Iagulli M, 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; 29(3): 722-4.
- Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40(3): 344-7.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7):1247-57.
- Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29: 2244-6.
- Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen M, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent



- risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10): 2569-70.
30. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19(5): 666-71.
  31. 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.
  32. Schwalfenberg G. Vitamin D and diabetes: Improvement of glycemic control with vitamin D3 repletion. *Can Fam Physician* 2008;54(6): 864-6.
  33. Nilas L, Christiansen C. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *Int J Obes* 1984;8(5): 407-11.
  34. Ljunghall S, Lind L, Lithell H, Skarfors E, Selinus I, Sörensen O, et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance-a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand* 1987;222(4): 361-7.
  35. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1997;27(7): 629-33.
  36. Tai K, Need A, Horowitz M, Chapman I. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; (3) 4: 279-85.
  37. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 is related to physical activity and ethnicity but not obesity in a multicultural workforce. *Aust N Z J Med* 1995;25(3): 218-23.
  38. Pittas A, Lau J, HU F, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.
  39. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sörensen O, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989;11(3):141-7.
  40. Rudnicki P, Mølsted-Pedersen L. Effect of 1, 25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40(1): 40-4.
  41. Zofkova I, Stolba P. Effect of calcitriol and trifluoperazine on glucose stimulated B cell function in healthy humans. *Exp Clin Endocrinol* 1990;96(2): 185-91.
  42. Nyomba B, Auwerx J, Bormans V, Peeters T, Pelemans W, Reynaert J, et al. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia* 1986;29(1): 34-8.
  43. Pittas A, Harris S, Stark P, 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.
  44. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008 Oct; 24(10): 950-6.
  45. 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.
  46. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre' M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993;42:35-43.
  47. Hyponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 860-8.
  48. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 738-41.
  49. Macdonald HM, Mavroei A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008; 42: 996-1003.
  50. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1, 25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47: 87-91.
  51. 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: 1228-30.
  52. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal G. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65(1): 67-71.
  53. Barger-Lux M, Heaney R, Dowell S, Chen T, Holick M. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8(3): 222-30.
  54. Garcia-Bailo B, El-Soheby A, Haddad PS, Arora P, BenZaied F, Karmali M, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics: Targets & Therapy* 2011;5 :7-19.
  55. Kabakov E, Norymberg C, Osher E, Koffler M, Tordjman K, Greenman Y, et al. Prevalence of hypertension in type 2 diabetes mellitus: impact of the tightening definition of high blood pressure and association with confounding risk factors. *J Cardiometa Syndr* 2006; 1:95-101.
  56. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289- 94.
  57. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sörensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk

- factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8: 894- 901.
58. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1063-9.
59. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-7.
60. Holick M. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-8.