

ارتباط سطح سرمی ویتامین D و ابتلا به سندرم متابولیک در میان جمعیت بزرگسال ایرانی

آرش حسین نژاد^۱، ژیلا مقبولی^۱، خدیجه میرزایی^۱، فرزانه کریمی^۱، باقر لاریجانی^{۱*}

چکیده

مقدمه: شواهد فراوانی در مورد ارتباط متابولیسم ویتامین D و ابتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارند. ویتامین D در ترشح و احتمالاً عملکرد انسولین، تنظیم لیپولیز و در نتیجه متابولیسم نقش دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط میان غلظت ویتامین D و سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی است.

روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت مقطعی و بر روی ۶۴۶ فرد سالم بدون سابقه ابتلا به دیابت انجام شد. سندرم متابولیک بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت تعریف گردید. سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 و هورمون پاراتیروئید (PTH) ارزیابی شد.

یافته‌ها: از میان ۶۴۶ فرد شرکت کننده در مطالعه، شیوع ابتلا به سندرم متابولیک ۱۸/۳٪، برآورد گردید (۲۹٪ در مردان و ۱۴/۶٪ در زنان). شیوع کل کمبود ویتامین D ۷۲/۳٪ بود. شیوع ابتلا به سندرم متابولیک در میان مردان با کمبود ویتامین D بیش از مردان با وضعیت نرمال ویتامین D بود ($P=۰/۰۳$). در مدل رگرسیون لجستیک پس از تطابق سن و جنس، نشان داده شد که کمبود ویتامین D پیش‌بینی کننده مستقل ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشد ($P=۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که شیوع کمبود ویتامین D و ابتلا به سندرم متابولیک در میان ایرانیان بالاست و ممکن است کمبود ویتامین D در ابتلا به سندرم متابولیک و پیامدهای آن نقش مهمی ایفا نماید.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، ویتامین D، مقاومت به انسولین

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

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ - ۸۸۲۲۰۰۵۲، نمابر: ۰۲۱ - ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

سندرم متابولیک به صورت مجموعه‌ای از عوامل خطر قلبی - متابولیکی تعریف می‌شود که شامل چاقی شکمی، هیپرگلیسمی، دیس لیپیدمی و پرفشاری خون بوده و احتمالاً با مقاومت به انسولین ارتباط دارد [۱]. از موارد اهمیت بالینی تشخیص سندرم متابولیک، شناخت افراد در معرض خطر بالای ابتلا به دیابت و بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. نتایج حاصل از مطالعات بزرگ اپیدمیولوژیک مطابق با تعاریف موجود از سندرم متابولیک، شیوع بالای ابتلا به سندرم متابولیک را گزارش نموده‌اند. مطالعات پیشین شیوع مطابق با سن ابتلا به سندرم متابولیک در جمعیت ۲۰ سال و بالاتر ایرانیان را بین ۳۳/۷-۲۷/۴۶٪ گزارش نموده‌اند [۲] که این مقادیر با گزارش‌های بدست آمده از برنامه آموزش کلسترول ملی^۱ (NCEP) و بنیاد بین‌المللی دیابت^۲ (IDF) در آمریکا که به ترتیب ۳۴/۶٪ و ۳۹/۱٪ برآورد گردیده است، قابل مقایسه است [۲،۳]. شیوع ابتلا به سندرم متابولیک با افزایش سن افزایش می‌یابد. به طوری که نیمی از افراد بالای ۶۰ سال مبتلا به سندرم متابولیک می‌باشند [۳-۵].

نتایج چندین مطالعه پیشین، ارتباط احتمالی سطح سرمی ویتامین D را با شیوع ابتلا به دیابت [۶-۱۰]، غلظت گلوکز [۱۱، ۱۵] و مقاومت به انسولین [۸، ۱۱، ۱۳، ۱۴] نشان داده‌اند. همچنین کمبود ویتامین D ممکن است عامل خطر ابتلا به سندرم متابولیک باشد [۱۱، ۱۶] که شیوع هر دو وضعیت در جمعیت ایرانیان بالاست [۱۷-۱۹]. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط غلظت سرمی ویتامین D و ابتلا به سندرم متابولیک در جمعیت بزرگسال ایرانیان می‌باشد.

روش‌ها

جمعیت مورد بررسی

مطالعه حاضر به صورت مقطعی بر روی ۶۶۶ فرد سالم ۷۹-۲۰ ساله ساکن شهر تهران که بخشی از شرکت

کنندگان مطالعه چند مرکزی استئوپروز در ایران^۳ (IMOS) بودند (در مقالات پیشین توضیح داده شده است)، انجام گرفت [۱۹]. به طور خلاصه نمونه‌گیری به صورت خوشه‌ای تصادفی با تقسیم جمعیت شهر بر اساس توزیع جمعیت به چند مرکز انجام گرفت. مجریان آموزش دیده طرح در هر مرکز، شهروندان را در منزل شان ویزیت می‌کردند. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه توسط شرکت کنندگان، نمونه خونشان گرفته و تا ۳۰ دقیقه در محل خونگیری سانتیفریوژ شد. نمونه‌های سرم به آزمایشگاه‌های محلی منتقل و تا زمان انتقال به آزمایشگاه EMRC^۴، در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد.

پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق EMRC دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد. نمونه‌های ناشتای خون بیماران برای ارزیابی گلوکز ناشتا، پروفایل چربی و غلظت ویتامین D جمع‌آوری گردید.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی

سطوح TC^۵، کلسترول HDL^۶ و TG^۷ با روش‌های آنزیماتیک تعیین شد. وجود حداقل یک اختلال در سطوح لیپید مذکور، به عنوان دیس لیپیدمی تعریف شد. بر اساس معیار ADA^۸ سال ۲۰۰۴، قند خون ناشتای ≥ 126 mg/dl به عنوان شاخص ابتلا به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد [۲۰]. تشخیص ابتلا به سندرم متابولیک بر طبق معیار WHO انجام شد [۲۱]. بر اساس این معیار، وجود اختلال در تنظیم قند خون همراه با دو معیار دیگر، شاخص‌های تشخیص سندرم متابولیک بودند. این معیارها شامل عدم تحمل گلوکز، ابتلا به دیابت نوع ۲ یا مقاومت به انسولین با نتایج حاصل از محاسبه HOMA-IR، $BMI > 30$ kg/m²، نسبت دورکمر به باسن > 0.9 در مردان و > 0.85 در زنان، $TG \geq 150$ mg/dl یا HDL کمتر از ۳۵ mg/dl در مردان و کمتر از ۳۹ mg/dl در زنان، مصرف دارو برای کنترل

3- Iranian multi-center osteoporosis study

4- Endocrinology and Metabolism Research Center

5- Total cholesterol

6- High density lipoprotein

7- Triglyceride

8- American Diabetes Association

1- National Cholesterol Education Program

2- International Diabetes Federation

پرفشاری خون و یا فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ mmHg و میکروآلبومینوری $\geq 20 \text{ mcg/min}$ می‌باشند.

سطح ویتامین D سرم (۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 با روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت IDS (England, Immunodiagnostic Systems Limited) به ترتیب با ضریب تغییرات^۱ ارزیابی درون گروهی^۲ و بین گروهی^۳ $8/1\%$ و $5/49\%$ اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی وضعیت کمبود، شرکت کنندگان مطالعه براساس سطوح ۲۵-هیدروکسی ویتامین سرم به ۲ گروه تقسیم شدند (سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 مساوی یا کمتر از ۳۴/۹ nmol/L مبتلا به کمبود و مساوی و بالاتر از ۳۵ nmol/L به عنوان نرمال) [۱۹]. فشار خون دو بار و هر بار با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای پس از گذشت ۱۵ دقیقه در حالت نشسته از دست راست افراد اندازه‌گیری شد و میانگین دو اندازه‌گیری به عنوان فشار خون ثبت گردید. بر طبق معیار JNC VII، فشار خون سیستولی $\geq 140 \text{ mmHg}$ یا فشار خون دیاستولی $\geq 90 \text{ mmHg}$ و یا هر دو به عنوان پرفشاری خون تعریف شد [۲۲].

آنالیزهای آماری

یافته‌های حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۳ آنالیز شد. برای مقایسه شیوع عوامل خطرزا برای بیماری‌های قلبی و اجزای سندرم متابولیک در بین گروه‌ها از آزمون Chi-Square استفاده شد. مدل رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط ویتامین D و سندرم متابولیک بکار گرفته شد. برای تمام آزمون‌ها مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۶۴۶ شرکت کننده در مطالعه، ۷۲٪ افرادی که سابقه ابتلا به دیابت نداشتند، سن ۴۰ سال یا بالاتر داشتند. مشخصات افراد شرکت کننده در جدول ۱ خلاصه شده و شیوع ابتلا به سندرم متابولیک بر طبق معیارهای WHO در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس معیار WHO، شیوع

تطبیق نشده ابتلا به سندرم متابولیک ۱۸/۳٪ برآورد شد (۲۹/۴٪ در مردان و ۱۴/۶٪ در زنان). شیوع دیس لیپیدی در میان افراد شرکت کننده ۷۰٪ در مردان و ۵۳/۱٪ در زنان بود (جدول ۲). در مجموع مردان شیوع بالاتری از هیپرگلیسمی و دیس لیپیدی نسبت به زنان داشتند. میانگین غلظت $25(\text{OH}) \text{ D}$ $31/33 \pm 21/45 \text{ nmol/l}$ گزارش شد (مردان $32/57 \pm 21/69 \text{ nmol/l}$ و زنان $30/92 \pm 18 \text{ nmol/l}$). شیوع کل کمبود ویتامین D با توجه به غلظت آن (کمتر از ۳۵ nmol/L، ۷۲/۳٪ برآورد شد (۷۳/۱٪ در مردان و ۷۲٪ در زنان). شیوع عوامل دخیل در ابتلا به سندرم متابولیک بر اساس معیار WHO بر اساس وضعیت ویتامین D و آستانه سنی در جدول ۳ نشان داده شده است. به نظر می‌رسد شیوع سندرم متابولیک در افراد مبتلا به کمبود ویتامین D بیش از افراد با غلظت طبیعی ویتامین D است ($P=0/001$). با این وجود، شیوع سندرم متابولیک بین زنان با سن کمتر از ۴۰ سال یا بدون کمبود ویتامین D، اختلاف معناداری نداشت ($P=0/05$).

شیوع سندرم متابولیک در مردان مبتلا به کمبود ویتامین D در هر دو گروه سنی کمتر از ۴۰ سال و مساوی یا بزرگتر از ۴۰ سال به طور معناداری بالاتر بود (برای جمعیت کمتر از ۴۰ سال $P=0/03$ و برای جمعیت مساوی یا بزرگتر از ۴۰ سال، $P=0/04$).

ارتباط شیوع بالای چاقی با کمبود ویتامین D تنها در مردان با گروه سنی بالاتر از ۴۰ سال معنادار بود ($P=0/05$) و میان سایر متغیرهای مورد بررسی در مردان و کمبود ویتامین D ارتباط معناداری یافت نشد.

اگرچه در زنان با سن مساوی یا بزرگتر از ۴۰ سال مبتلا به کمبود ویتامین D در مقایسه با وضعیت نرمال، شیوع چاقی، هیپرگلیسمی و پرفشاری خون به طور معناداری بالاتر بود (به ترتیب؛ چاقی: $P=0/002$ ، هیپرگلیسمی $P=0/02$ و پرفشاری خون $P=0/04$).

در مدل رگرسیون لجستیک، کمبود ویتامین D مستقل از سن و جنس، پیشگویی کننده ابتلا به سندرم متابولیک بود و نیز ارتباط معنادار مستقلی با چاقی داشت ($P=0/001$). در زنان مبتلا به کمبود ویتامین D، بعد از انطباق سنی، بین پرفشاری خون و میزان کمبود ارتباط معناداری یافت شد ($P=0/03$).

- 1- Coefficient of variation
- 2- Inter-assay
- 3- Intra-assay

جدول ۱- ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی در مطالعه

متغیر	زنان (n=۴۸۶)	مردان (n=۱۶۰)	در کل جمعیت مورد بررسی
سن (سال)	۵۰±۱۳	۴۰±۱۵	۴۷±۱۴
نمایه توده بدن (kg/m ²)	۲۷/۴±۴/۹	۲۴/۸±۴	۲۶/۶±۴/۸
دور کمر (cm)	۹۴/۳±۱۳/۳	۹۵/۵±۱۱/۵	۹۴/۸±۱۲/۵
دور باسن (cm)	۱۰۹/۱±۱۰/۲	۱۰۶/۳±۸/۳	۱۰۷/۸±۹/۴
نسبت دور کمر به باسن	۰/۸±۰	۰/۸±۰	۰/۸±۰
سطح گلوکز ناشتا (mg/dl)	۱۰۴±۱۸/۷	۱۰۷/۵±۲۳/۳	۱۰۴/۹±۱۹/۹
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۶۰±۸۹	۱۷۶±۱۳۲	۱۶۴±۱۰۱
کلسترول HDL (mg/dl)	۴۴/۹±۱۴/۶	۳۲/۶±۹/۷	۴۱/۹±۱۴/۶
ویتامین D (nmol/L)	۳۰/۹±۱۸	۳۲/۵±۲۱/۶	۳۱/۳±۲۱/۴

تمام مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است.

نوع مطالعه: مقطعی.

جدول ۲- شیوع عوامل دخیل در ابتلا به سندرم متابولیک بر اساس معیار WHO

در کل جمعیت مورد بررسی	زنان (n=۴۸۶)	مردان (n=۱۶۰)
هیپرگلیسمی	٪۳۳/۳	٪۳۵/۶
دیس لیپیدمی	٪۵۳/۱	٪۷۰
چاقی شکمی	٪۳۹/۷	٪۶۲/۹
پرفشاری خون	٪۱۴/۸	٪۱۰/۶

درصد شیوع اختلالات مرتبط با سندرم متابولیک به تفکیک جنس و نیز کل جمعیت مورد بررسی.

نوع مطالعه: مقطعی.

جدول ۳- شیوع عوامل دخیل در ابتلا به سندرم متابولیک بر اساس معیار WHO بر تفکیک وضعیت ویتامین D و سن در دو جنس

عوامل خطر ساز مورد بررسی	وضعیت ویتامین D	زنان (n= ۴۸۶)		مردان (n= ۴۸۶)	
		زیر ۴۰ سال	مساوی یا بالاتر از ۴۰ سال	زیر ۴۰ سال	مساوی یا بالاتر از ۴۰ سال
هایپرگلیسمی	کمبود	٪۱۶/۷	٪۳۹/۹	٪۲۹/۲	٪۴۷/۴
	طبیعی	٪۹/۵	٪۲۸/۲	٪۲۴/۲	٪۴۱/۸
سندرم متابولیک	کمبود	٪۱۰/۱	٪۲۱	٪۲۶	٪۴۵/۶
	طبیعی	٪۵/۳	٪۴/۳	٪۴/۳	٪۲۰
چاقی شکمی	کمبود	٪۳۴/۸	٪۴۷/۶	٪۵۲/۲	٪۶۷/۷
	طبیعی	٪۲۸/۶	٪۲۹/۹	٪۲۴/۲	٪۳۰
پرفشاری خون	کمبود	٪۶/۳	٪۲۰/۷	٪۸	٪۲۱/۱
	طبیعی	٪۴/۱	٪۱۲	٪۵/۳	٪۱۶/۷

* معنادار بودن اختلاف در درصد شیوع اختلالات.

نوع مطالعه: مقطعی

بحث

شواهد فراوانی در مورد ارتباط متابولیسم ویتامین D و ابتلا به دیابت ملیتوس وجود دارد. ویتامین D در ترشح و احتمالاً عملکرد انسولین [۱۱] و تنظیم لیپولیز [۲۳، ۲۴] و در نتیجه پیشرفت سندرم متابولیک نقش دارد.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر در مردان و زنان ≥ 40 سال با کمبود ویتامین D، شیوع بالاتر سندرم متابولیک را نشان داد. مطالعات مشابهی بین غلظت سرمی ویتامین D و ابتلا به سندرم متابولیک ارتباط معکوسی یافتند [۱۶، ۲۵]. نتایج مطالعه بالینی Scragg و همکارانش [۹] بر روی ۱۲۶ شرکت کننده نشان داد افراد مبتلا به هیپوویتامینوز D، ۳ برابر بیش از افراد با وضعیت نرمال ویتامین D در معرض ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشند (۳۰٪ در مقابل ۱۱٪، $P < 0.001$).

به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای احتمالی ابتلا به سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین باشد [۲۶]. شواهد حاصل از چندین مطالعه مبنی بر ارتباط منفی بین سطح سرمی ویتامین D و مقاومت به انسولین، می‌تواند توجه احتمالی بر یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر در بیان ارتباط کمبود ویتامین D و شیوع ابتلا به سندرم متابولیک باشد [۱۵-۱۱]. شواهد فراوانی در بیان ضرورت وجود مقادیر کافی ویتامین D در ترشح نرمال انسولین از مطالعات حیوانی به دست آمده است. در کمبود ویتامین D، ترشح انسولین از پانکراس مختل می‌شود. یافته‌های حاصل از مطالعه‌ای بر روی ۳۴ مرد با ۷ فرد مبتلا به دیابت، بین غلظت ویتامین D و حساسیت به انسولین ارتباط مثبتی نشان داد [۱۴]. اگرچه بین سطح سرمی ویتامین D و انسولین ارتباط منفی گزارش نمودند که با نتایج مطالعه Boucher و همکارانش [۱۳] که سطح زیر منحنی غلظت انسولین را در ۱۳۴ مرد غیر دیابتی بررسی نموده و ارتباط مستقل مثبت آن را با حساسیت به انسولین گزارش نمودند، همراهی داشت.

یافته‌های مطالعه حاضر ارتباط کمبود ویتامین D و هیپرگلیسمی را تنها در زنان معنادار گزارش نمود. بررسی‌های Chiu و همکارانش بر روی افراد با تحمل گلوکز نرمال، بین غلظت ویتامین D و حساسیت به انسولین ارتباط مثبتی نشان داد و نیز تاثیر منفی کمبود

ویتامین D بر عملکرد انسولین را مستقل از عوامل مخدوش کننده گزارش نمودند [۱۲].

شواهد حاصل از چندین مطالعه کوهورت، ارتباط بین کمبود ویتامین D و اختلال عملکرد گلوکز در ره‌ایش انسولین را در وضعیت‌های مختلف ویتامین D نشان دادند [۲۹-۱۳، ۲۷-۱۱].

یافته‌های پیشین نشان می‌دهند که سطح ویتامین D افراد با اختلال تحمل گلوکز در مقایسه با افراد سالم کمتر است [۱۳، ۳۰]؛ همچنین غلظت‌های پایین ویتامین D با اختلال عملکرد سلول‌های β و نیز اختلال ترشح و عملکرد انسولین ارتباط دارد [۱۳، ۳۱].

نتایج متآنالیز با مجموعه‌ای از اطلاعات به دست آمده از مطالعات پیشین در یافتن ارتباط سطح ویتامین D و شیوع ابتلا به دیابت نوع ۲ توسط Pittas و همکارانش [۳۲]، نشان داد که خطر نسبی در افراد با بیشترین غلظت ویتامین D در مقایسه با افراد با کمترین غلظت (به ترتیب ng/ml ۲۵-۳۸ در مقابل ng/ml ۱۰-۲۳)، $\text{CI} = 0.23-1.27$ ، 0.54 ، می‌باشد؛ اما هتروژنسیته میان مطالعات معنادار بود. (۹۵٪) در اغلب مطالعات مورد-شاهدی [۶، ۷، ۹، ۱۳]، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ یا عدم تحمل گلوکز در مقایسه با گروه کنترل غلظت ویتامین D کمتری داشتند. در برخی مطالعات مقطعی در انواع مطالعات کوهورت، بین غلظت ویتامین D سرم و سطح قند خون بیماران دیابتی ارتباط یافت شد [۱۱، ۱۲، ۲۵]. در میان مبتلایان به سندرم متابولیک در مطالعه حاضر، چاقی مستقل از سن و جنس با کمبود ویتامین ارتباط داشت. بزرگترین مطالعه مقطعی در این زمینه، از یافته‌های NHANES [۲۵] به دست آمده که حاکی از ارتباط مستقل کمبود ویتامین D در افراد مبتلا به سندرم متابولیک با چاقی شکمی و هیپرگلیسمی است [۸، ۳۳]. یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر اثر پیشگویی کننده مستقل کمبود ویتامین D در ابتلا به سندرم متابولیک می‌باشد. به علت شیوع بالای کمبود ویتامین D در جمعیت ایرانی [۱۹] که عامل خطر مرتبط با ابتلا به دیابت و سندرم متابولیک می‌باشد، اثرات خفیف کمبود ویتامین D بر سندرم متابولیک قابل تعمیم به اثرات مهم‌تر آن در کل جمعیت می‌باشد.

نمود. به نظر می‌رسد تلاش در جهت شناخت افراد در معرض خطر ابتلا به سندرم متابولیک به منظور تغییر شیوه زندگی و کنترل عوامل خطر برای کاهش ابتلا به بیماری‌های متابولیک و قلبی ضروری است.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم شناخت رابطه علیتی به علت مقطعی بودن مطالعه است. به منظور اثبات نقش احتمالی ویتامین D در پیشگیری از سندرم متابولیک، بررسی‌های کوهورت در آینده پیشنهاد می‌شود. با توجه به ارتباط نزدیک بین ویتامین D با مقاومت به انسولین و تنظیم گلوکز، اتخاذ راهبردهایی برای پیشگیری از سندرم متابولیک اهمیت دارد.

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر، شیوع بالای کمبود ویتامین D و سندرم متابولیک را در میان جمعیت بزرگسال ایرانی نشان داد. همچنین نتایج این مطالعه، نقش مهم کمبود ویتامین D را در ابتلا به سندرم متابولیک آشکار

مآخذ

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
2. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S, Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 29-37.
3. Ford ES, Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-2749.
4. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F, Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 523-530.
5. Fakhrazadeh H, Ebrahimpour P, Nouri M, Pourebrahim R, Heshmat R, Shoushtarizadeh P, Larijani B, Evaluation of prevalence of the metabolic syndrome in inhabitants of Tehran university of medical sciences population lab. *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders*, 2004; 3 (Suppl 1):71-80.
6. Isaia G, Giorgino R, Adami S, High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population (Letter). *Diabetes Care* 2001; 24:1496.
7. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W, Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31:892-895.
8. 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: 2813-2818.
9. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E, Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:181-188.
10. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B, Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007; 7: 1-6.
11. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF, Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
12. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D, Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40:344-347.
13. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ, Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38:1239-1245.
14. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen 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.
15. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, Korff A, Hanrath P, Hoffmann R, The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet Med* 2003; 20: 451-454.
16. Boucher BJ, Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998; 79:315-327.
17. Larijani B, Moayyeri A, Keshtkar AA, Hossein-Nezhad A, Soltani A, Bahrami A, Omrani GH, Rajabian R, Nabipour I, Peak bone mass of Iranian population: the Iranian Multicenter Osteoporosis Study. *J Clin Densitom* 2006; 9: 367-374.
18. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Larijani B, Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in

- pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 27-32.
19. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, Soltani A, Javadi E, Shafaei AR, Baradar-Jalili R, Hossein-Nezhad A, The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 213-218.
 20. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S5-S10.
 21. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
 22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention detection, evaluation and treatment of high blood pressure for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 23. Zemel MB, Hang S, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC, Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14: 1132-1138.
 24. Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM, Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
 25. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S, Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28:1228-1230.
 26. Reaven GM, Banting, Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
 27. 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: 258-261.
 28. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, 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; 11:141-147.
 29. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H, Ishida H, Seino S, Seino Y, Imura H, Effect of vitaminD3on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105: 528-533.
 30. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 31. Holick MF, Vitamin D. the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
 32. Pittas AG, 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 Endocrin Metab* 2007; 92:2017-2029.
 33. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI., Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA, The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-1199.