

بررسی اثرات سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ بر مقاومت به انسولین و اصلاح فاکتورهای بیوشیمیایی پلازما در بیماران دیابتی نوع دو

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۱۹ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۴/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۱ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰

زمینه و هدف: شیوع بیماری دیابت به دلیل عوامل مختلف به شدت در حال افزایش است. پدیده مقاومت به انسولین یکی از علل اصلی بروز این بیماری است که به دلایل مختلفی همچون کاهش سطح سرمی ویتامین دی ۳ رخ می‌دهد. در این مطالعه رابطه بین سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ با مقاومت به انسولین و فاکتورهای لیپیدی پلازما ارزیابی گردید.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی بیماران دیابتی نوع دو مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت درمانگاه بقیه‌اله تهران از تیر تا شهریور ۱۳۹۴ انجام گرفت. ابتدا داده‌های دموگرافیک گردآوری و سپس مقادیر سرمی ناشتای ویتامین دی ۳، گلوکز و لیپیدهای پلاسمایی اندازه‌گیری شد. بیماران به دو گروه نرمال و دچار کمبود ویتامین دی ۳ تقسیم شده و میزان لیپیدهای پلازما و فشارخون بین آن‌ها مقایسه گردید. سپس افراد هاپیوویتامینوز تحت درمان با ویتامین دی ۳ به مدت هشت هفته قرار گرفتند تا سطح آن به بالای ۳۰ ng/ml برسد. سپس روی درمان نگه‌دارنده ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین دی ۳ ماهیانه و ۱/۵ g کربنات کلسیم روزانه قرار گرفتند. پس از دو ماه دوباره بررسی شدند.

یافته‌ها: ۱۸۷ نفر (۹۹ مرد و ۸۸ زن) وارد مطالعه شدند. شیوع هاپیوویتامینوز در افراد چاق بیشتر بود. درمان با ویتامین دی ۳ موجب تغییر معنادار HDL، HbA1c، تری‌گلیسرید، قندخون ناشتا و ویتامین دی ۳ گردید، اما در سایر شاخصه‌ها تغییرات معنادار ایجاد نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کمبود ویتامین دی ۳ یکی از علل افزایش گلوکز پلازما و دیس‌لیپیدمی باشد. همچنین اصلاح سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ می‌تواند منجر به کاهش مقاومت به انسولین و نیز اصلاح الگوی لیپیدی پلازما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو گردد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع دو، دیس‌لیپیدمی، قند خون ناشتا، ویتامین دی ۳.

محبوبه سادات حسینی^۱

محمد جواد باهوش^۲

غلامحسین علیشیری^۳

ناهید خلیلی^۴

حبیب یاری بیگی^{۵*}

۱- واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

۲- دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

۳- گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

۴- گروه داخلی غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

۵- مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم

پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، مرکز تحقیقات بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله.
تلفن: ۰۲۱-۸۱۲۳۶۱۹

E-mail: habib.yari@yahoo.com

مقدمه

به ۲۱٪ در سال ۲۰۵۰ در جمعیت بزرگسالان ایالات متحده خواهد رسید.^۱ افزون بر عدم حساسیت به انسولین، دلایل متعدد دیگری برای بروز و شیوع دیابت نوع دو مطرح است که شامل درگیری سیتوکین‌های مختلف و فرضیه التهابی، عدم کارایی سلول‌های بتا، افزایش اسیدهای چرب غیر استریفیه و غیره می‌شود.^۲ یکی از کاندیداهای اصلی افزایش احتمال بروز دیابت نوع دو یا افزایش مقاومت سلولی به انسولین، کاهش سطح پلاسمایی ویتامین

بیماری دیابت نوع دو از علل اصلی بروز بیماری‌های ناتوان‌کننده مانند بیماری‌های قلب و عروق و بیماری‌های کلیوی است.^{۳-۱} شیوع دیابت در جهان رو به افزایش است، به‌طوری‌که تعداد موارد شناسایی جدید از هشت نفر در ۱۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۸ به ۱۵ نفر در ۱۰۰۰ نفر در سال ۲۰۵۰ خواهد رسید و شیوع کلی نیز از ۱۴٪ در سال ۲۰۱۰

دی^۳ (دی هیدروکسی کوله کلسترول) می باشد. پژوهش های متعددی بر نقش ویتامین دی^۳ به عنوان یک عامل موثر در میزان ترشح انسولین و نیز میزان حساسیت سلول ها به انسولین در گردش تاکید کرده اند.^{۷،۸} بنابراین ضرورت بررسی میزان تاثیر سطح سرمی ویتامین دی^۳ بر بروز مقاومت به انسولین افزایش می یابد. تاکنون در مقالات فارسی مطالعه ای در این زمینه صورت نگرفته است، اما در مطالعات بین المللی نتایج متناقضی در این مورد وجود دارد. برخی مطالعات تاکید دارند که کمبود ویتامین دی^۳ باعث افزایش مقاومت به انسولین می شود. این مطلب در بسیاری از مطالعات دیده شده و اکنون مستندات فراوانی در خصوص رابطه معکوس بین سطح سرمی ویتامین دی^۳ و بروز مقاومت به انسولین وجود دارد.^{۹،۱۰} برخی مطالعات نیز وجود این رابطه را تایید نکرده اند و بیان نمودند که بین سطح سرمی ویتامین دی^۳ و میزان مقاومت به انسولین و سطح گلوکز پلاسما ارتباط معناداری وجود ندارد.^۹

بنابراین به نظر می رسد که وجود یا عدم وجود ارتباط بین سطح سرمی ویتامین دی^۳ و بروز مقاومت به انسولین هنوز یک چالش مورد شک بین پژوهشگران علم پزشکی بوده و از این رو نیازمند بررسی های بیشتر با در نظر گرفتن تمامی عوامل است. هدف از انجام مطالعه کنونی ارزیابی میزان شیوع کمبود ویتامین دی^۳ در بیماران دیابت نوع دو و نیز بررسی تاثیر درمان با ویتامین دی^۳ بر فاکتورهای بیوشیمیایی پلاسما و اصلاح الگوی لیپیدی در این بیماران می باشد.

روش بررسی

مطالعه کنونی از نوع کارآزمایی بالینی با کد IR.BMSU.RCC.1395.211 بوده و در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت درمانگاه بقیه اله تهران در سال ۱۳۹۴ به عنوان بخشی از درمان معمول ایشان انجام گرفت. تمامی بیماران در مورد انجام بررسی، توجیه شده و رضایت نامه آگاهانه کتبی از آنان دریافت شد. همچنین تمامی ملاحظات اخلاقی کار با بیماران براساس قوانین محلی و نیز معاهده هلسینکی در نظر گرفته شد.

ابتدا داده های کلی بیماران شامل سن، جنس، وزن، شاخص توده بدنی، قد، مدت زمان ابتلا به بیماری، سابقه ای ابتلا به بیماری های همراه (شامل فشارخون، نارسایی کلیه، بیماری چشمی)، سابقه ای

جراحی و داروهای مصرفی گردآوری شد. معیار ورود به مطالعه داشتن سابقه دیابت شناخته شده تحت درمان بود. همچنین بیمارانی که دارای سابقه جراحی دستگاه گوارش یا نارسایی کلیه یا سابقه مصرف ویتامین دی^۳ و ترکیبات حاوی کلسیم و یا مشکلات کبدی بودند از مطالعه خارج شدند. سپس از تمام بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی مقادیر سرمی ویتامین دی^۳، کلسترول، تری گلیسرید، هموگلوبین A1c، قند خون ناشتا، LDL و HDL اندازه گیری شد.

پس از مشخص شدن سطح سرمی ویتامین دی^۳ در بیماران، آن ها را به دو گروه با کمبود و بدون کمبود ویتامین دی^۳ تقسیم کرده و میزان فاکتورها و شاخص های مختلف مانند سطح کلسترول، تری گلیسرید، فشارخون سیستولی و دیاستولی و غیره بین دو گروه مقایسه شد. در مرحله بعد گروهی که کمبود سطح سرمی ویتامین دی^۳ داشتند تحت درمان با ویتامین دی^۳ به صورت ۵۰ هزار واحد خوراکی در هفته به مدت هشت هفته پیاپی قرار گرفتند تا سطح سرمی ویتامین دی^۳ آن ها به سطح بالای ۳۰ ng/ml برسد. سپس بیمار روی درمان نگه دارنده ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین دی^۳ ماهیانه ۱/۵ g کربنات کلسیم روزانه و رژیم غذایی قرار گرفتند. هدف از درمان، سطح سرمی ویتامین دی^۳ بالای ۳۰ ng/ml و دفع ادراری ۲۴ ساعته کلسیم ۱۰۰ تا ۲۵۰ mg بود. پیگیری بیماران به مدت دو ماه انجام شده و در پایان دوباره از نظر سطح گلوکز، دیس لیپیدمی، فشارخون و HbA1c بررسی شدند. لازم به یادآوری است در طول مدت مطالعه درمان دیابت بیماران مانند گذشته ادامه داشته و تغییری در داروهای آن صورت نگرفت. بنابراین اثرات مشاهده شده ارتباطی با درمان دیابت نداشت.

برای بررسی ارتباط بین متغیرهای دو گروه از Chi-square test یا Fisher's exact test و جهت بررسی متغیرهای کمی از Student's t-test در SPSS software, version 22 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. همچنین $P < 0.05$ ملاک معنادار بودن اختلاف ها در نظر گرفته شد.

یافته ها

در مجموع ۱۸۷ بیمار وارد مطالعه شدند که ۸۸ نفر (۴۷/۱٪) مرد و ۹۹ نفر (۵۲/۹٪) زن بودند. از کل بیماران تعداد ۶۷ نفر

داده‌های مربوط به شاخص توده بدنی بیماران، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳، تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL، قند خون ناشتا و و هموگلوبین A1C در دو گروه نرمال و هایپوویتامینوز در جدول ۲ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود شاخص توده بدنی و سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ بین دو گروه اختلاف معنادار داشت و در مورد سایر فاکتورها اختلاف معناداری در بین دو گروه نرمال و هایپوویتامینوز دیده نشد. داده‌های مربوط به گروه هایپوویتامینوز پیش و پس از درمان با دی‌هیدروکسی کوله کلسیفرول نیز در جدول ۳ آورده شده است.

(۳۵٪) سطح سرمی ویتامین دی ۳ نرمال و ۱۲۰ نفر (۶۵٪) دارای سطح سرمی پایین ویتامین دی ۳ بودند. توزیع جنسیت در دو گروه به‌صورت ۶۱ (۵۰/۸٪) مرد و ۵۹ (۴۹/۲٪) زن در گروه ویتامین دی ۳ پایین و ۲۷ (۴۰/۳٪) مرد و ۴۰ (۵۹/۷٪) زن در گروه ویتامین دی ۳ نرمال بود که این توزیع در دو گروه اختلاف معناداری نداشت. میانگین سنی بیماران گروه نرمال به‌طور معناداری بالاتر از گروه دیگر بود ($P < 0.004$). همچنین مدت زمان ابتلا به دیابت در مجموع ۸/۶۲ سال بود که در بین دو گروه نیز اختلاف معناداری نداشت (جدول ۱).

جدول ۱: ارزیابی داده‌های دموگرافیک بیماران به تفکیک گروه‌ها

کل بیماران	بیماران با سطح سرمی نرمال ویتامین دی ۳	بیماران با کمبود سطح سرمی ویتامین دی ۳	P اختلاف بین دو گروه
تعداد کل (درصد)	۱۸۷ (۱۰۰٪)	۶۷ (۳۵٪)	۱۲۰ (۶۵٪)
جنس	زن: ۹۹ مرد: ۸۸	زن: ۲۷ مرد: ۴۰	زن: ۴۹ مرد: ۶۱
میانگین سن (سال)	۵۵/۸	۵۸/۷۶	۵۴/۱۵
میانگین مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)	۸/۶۲	۷/۹۱	۹/۰۲

از Chi-square test استفاده شد. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: داده‌های مربوط به کل بیماران در دو گروه نرمال و کمبود ویتامین دی ۳

میانگین در کل بیماران	میانگین در بیماران هایپوویتامینوز دی ۳	میانگین در بیماران با سطح سرمی نرمال ویتامین دی ۳	P اختلاف بین دو گروه
شاخص توده بدنی	۲۸/۱۷±۳/۵	۲۹/۱±۱۰/۸	۲۶/۱±۵۱/۲۲
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۵/۱۵±۶۴/۲	۱۲۵/۱۵±۳۵/۵	۱۲۶/۱۲±۱۸/۵
فشارخون دیاستولی (mmHg)	۷۷/۲۲±۵/۷	۷۷/۲۰±۰/۶	۷۸/۲۵±۴/۸
ویتامین دی ۳ (ng/dl)	۲۶/۸±۰/۲	۱۲/۴±۲/۲	۵۱/۱۲±۱/۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۹۰/۲۳±۱/۸	۱۸۹/۱۷±۸/۲	۱۹۰/۱۸±۷/۵
کلسترول (mg/dl)	۱۸۳/۱۲±۳/۳	۱۸۵/۲۳±۷/۶	۱۷۹/۱۶±۰/۴
HDL (mg/dl)	۴۸/۸±۱۳/۵	۴۷/۱±۶۶/۲	۴۸/۷±۹۷/۲
LDL (mg/dl)	۱۰۳/۱۲±۹/۹	۱۰۶/۱۰±۳۳/۵	۹۹/۶±۸۲/۳
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۷۲/۲۳±۹/۱	۱۷۷/۱۲±۷۲/۵	۱۶۴/۱۴±۲/۸
HbA1c	۷/۱±۸۹/۲	۸/۰±۰۱۹/۸	۷/۰±۶۶/۶۵

از Student's t-test استفاده شد. $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه نتایج پیش و پس از مداخله با ویتامین دی ۳ در بیماران به تفکیک گروه‌ها

P	گروه هایپوویتامینوز دی ۳		میانگین کل بیماران	
	پس از در مداخله	پیش از مداخله		
۰/۲۶	۲۸/۳۹±۲/۲	۲۹/۱±۱۰/۸	۲۸/۱۷±۳/۵	شاخص توده بدنی
۰/۷۴۹	۱۲۵/۴۵±۱۵	۱۲۵/۱۵±۳۵/۵	۱۲۵/۱۵±۶۴/۲	فشارخون سیستولی (mmHg)
۰/۳۸۵	۷۸/۴۳±۱۵	۷۷/۲۰±۰/۶	۷۷/۲۲±۵/۷	فشارخون دیاستولی (mmHg)
۰/۰۰۰	۴۲/۶±۵۶/۵	۱۲/۴±۲۲	۲۶/۸±۰/۲	ویتامین دی ۳ (ng/dl)
۰/۰۰۰	۱۶۲/۱۵±۴۳	۱۸۹/۱۷±۸۸/۲	۱۹۰/۲۳±۱۸	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۲۵۷	۱۸۳/۱۷±۵۲	۱۸۵/۲۳±۷/۶	۱۸۳/۱۲±۳	کلسترول (mg/dl)
۰/۰۲۷	۴۵/۱±۷۹/۲	۴۷/۱±۶۶/۲	۴۸/۸±۱۳/۵	HDL (mg/dl)
۰/۸۵۹	۱۰۶/۱۵±۵۷	۱۰۶/۱۰±۳۳/۵	۱۰۳/۱۲±۹۹	LDL (mg/dl)
۰/۰۰	۱۵۳/۸±۴۷/۵	۱۷۷/۱۲±۷۲/۵	۱۷۲/۲۳±۹۱	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۰۱۵	۷/۰±۷۵/۲۲	۸/۰±۰۱۹/۸	۷/۱±۸۹/۲	HbA1c

از Student's t-test استفاده شد. $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

نتایج پژوهش کنونی حاکی از شیوع بالای هایپوویتامینوز دی ۳ در بین بیماران دیابتی نوع دو بود. همچنین بیماران دچار کمبود ویتامین دی ۳ از شاخص توده بدنی بالاتری نسبت به افراد دارای سطح نرمال پلاسمایی ویتامین دی ۳ برخوردار بودند. درمان با ویتامین دی ۳ منجر به افزایش سطح پلاسمایی آن در افراد گروه هایپوویتامینوز شد. همچنین موجب گردید که سطح تری گلیسرید و نیز سطح قند خون ناشتا و هموگلوبین A1c در افراد تحت درمان نسبت به پیش از دوره درمان کاهش معنادار پیدا کند. اما روی سایر فاکتورهای اندازه‌گیری شده تأثیر معناداری نداشت.

در مطالعه کنونی حدود ۶۵٪ بیماران دیابتی مورد مطالعه کمبود ویتامین دی ۳ داشتند. در مطالعات مشابه دیگر ارتباط معکوس بین سطح سرمی ویتامین دی ۳ و بروز دیابت نوع دو دیده شده است.^{۱۰،۱۱} بنابراین به نظر می‌رسد رابطه‌ای بین کمبود ویتامین دی ۳ و بروز دیابت وجود دارد. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین دی ۳ به آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس کمک کرده و این فرایند به احتمال از طریق اتصال کوله‌کلسیفرول به گیرنده‌های اختصاصی

انجام می‌شود که در سطح سلول‌های بتا بیان می‌گردند.^{۱۲،۱۱} همچنین با اثبات وجود عامل پاسخ‌دهنده به ویتامین دی ۳ در پروموتور ژن انسولین انسانی و فعال شدن و افزایش بیان ژن انسولین انسانی در اثر وجود ویتامین دی ۳، شواهد محکم‌تری را برای این گمانه ارایه نموده‌اند که ویتامین دی ۳ اثر مستقیم در بیان ژن و آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس دارد.^{۱۰-۱۳} از طرفی گفته می‌شود که آزادسازی انسولین از سلول‌های بتا می‌تواند یک فرآیند کاملاً وابسته به کلسیم باشد.^{۱۴} همچنین متابولیت‌های ویتامین دی ۳ در سلول‌های محیطی نیز می‌تواند باعث افزایش حساسیت به انسولین گردند.^{۱۵} این افزایش حساسیت به انسولین می‌تواند از طرق مختلفی از جمله افزایش بیان گیرنده‌های انسولینی،^{۱۴} فعال شدن فاکتورهای نسخه‌برداری هسته‌ای مهم در متابولیسم گلوکز^{۱۷} و یا غیر مستقیم از طریق کلسیم (که برای سیگنالینگ داخل سلولی انسولین ضروری است) انجام گیرد.^{۱۵} بنابراین به نظر می‌آید که کمبود ویتامین دی ۳ می‌تواند یکی از علل احتمالی کاهش ترشح انسولین و افزایش بروز دیابت نوع دو باشد.

در پژوهش کنونی در بررسی شاخص توده بدنی بین دو گروه نرمال و هایپوویتامینوز، یک اختلاف معنادار مشاهده شد، به‌طوری‌که

بارز کلسیم داخل سلولی در متابولیسم آدیپوسیت‌ها و تری‌گلیسرید است.^{۲۴} در مطالعه ما کلسیم با دوز بالا همراه با ویتامین دی تجویز شد. ویتامین دی باعث افزایش ورود کلسیم به سلول‌های چربی و افزایش غلظت پایدار داخل سلولی کلسیم در این سلول‌ها با یک رابطه دوز-پاسخ می‌گردد.^{۲۵} و اثرات متابولیکی کلسیم را تشدید می‌کند. از طرفی مطالعات اپیدمیولوژیکال و کلینیکال مختلف نشان داده‌اند که دوز بالای کلسیم باعث لیپولیز و کاهش لیپوژنریس و کاهش وزن می‌گردد، گرچه دوز پایین آن می‌تواند نتایج وارونه داشته باشد که این به‌طور کامل همسو با یافته‌های پژوهش کنونی بود.^{۲۶}

در مقایسه بین دو گروه نرمال و هایپوویتامینوز، تغییرات معناداری در مورد الگوی لیپیدی و قند ناشتا پلاسمایی یافت نشد. عدم وجود ارتباط بین ویتامین دی ۳ و الگوی لیپیدی و سطح گلوکز پلاسما پیش‌تر هم مشاهده شده است.^{۲۶}

پس از مداخله دارویی در گروه هایپوویتامینوز تغییرات معناداری در سطح ویتامین دی ۳ مشاهده شد که نشان‌دهنده موفقیت مداخله دارویی ما بود. همچنین سطح قند خون ناشتای افراد گروه هایپوویتامینوز پس از مداخله دارویی کاهش معنادار داشت. نتایج پیشین نشان‌دهنده نقش مثبت ویتامین دی و کلسیم در بهبود سطح پلاسمایی گلوکز و نیز HbA1c در افراد غیر دیابتی بودند.^{۲۷، ۲۸} اما در مورد افراد دیابتی فقدان پژوهش‌های کافی وجود دارد. یافته ما همسو با یافته Nikooyeh و همکارانش بود که نشان داد اصلاح سطح سرمی ویتامین دی می‌تواند باعث بهبود عملکرد سلول‌های بتا و کاهش مقاومت به انسولین در افراد دیابتی شود.^{۲۸} همان‌طور که در بالا گفته شد ویتامین دی ۳ می‌تواند باعث افزایش بیان ژن انسولین^{۲۹} و افزایش آزادسازی آن از سلول‌های بتای پانکراس^{۱۵} و کاهش مقاومت به انسولین در سلول‌های محیطی^{۱۵} گردد و مجموع این عوامل می‌تواند منجر به بهبود سطح پلاسمایی گلوکز شوند.

اصلاح سطح پلاسمایی ویتامین دی در گروه هایپوویتامینوز منجر به کاهش معنادار سطح تری‌گلیسرید شد. این اثر در برخی مطالعات پیشین مشاهده شده است.^{۳۰، ۳۱} کلسیم یک فاکتور ایتراسلولار بسیار مهم در متابولیسم لیپیدها به شمار می‌رود.^{۲۲، ۲۱} رابطه بین سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ با سطح تری‌گلیسرید پلاسما به‌طور عمده یک رابطه معکوس بوده است.^{۳۱} پژوهش‌ها نشان داده‌اند که کاهش ویتامین دی ۳ پلاسما همراه با افزایش مقاومت محیطی به انسولین،

گروه نرمال دارای شاخص توده بدنی کمتری نسبت به گروه هایپوویتامینوز بودند. این یافته‌ی ما همسو با یافته‌های پیشین بود. McGill و همکارانش ارتباط معکوس بین شاخص توده بدنی و سطح سرمی ویتامین دی ۳ را نشان داده بودند.^{۱۸} این امر می‌تواند ناشی از این باشد که کمبود ویتامین دی ۳ و چاقی (به‌عنوان شاخصه افزایش شاخص توده بدنی) کمابیش به‌طور همزمان در دیابت اتفاق می‌افتد. مطالعات نشان داده‌اند که فراهمی زیستی (Bioavailability) ویتامین دی در افراد دارای شاخص توده بدنی بالا کاهش پیدا کرده و به‌دنبال آن سطح هورمون پاراتورمون نیز افزایش می‌یابد.^{۱۸، ۱۹} کاهش ویتامین دی در شاخص توده بدنی بالا می‌تواند ناشی از رسوب ویتامین دی در بافت‌های چربی باشد.^{۱۹} Wortsman و همکارانش نشان دادند که یکی از علل اصلی کاهش ویتامین دی ۳ در افراد چاق، رسوب این ویتامین در بافت چربی است و به‌ویژه چربی زیرپوستی قادر به ذخیره‌سازی مقادیر بالایی از این ویتامین می‌باشد.^{۱۹} بنابراین می‌توان گفت که افزایش شاخص توده بدنی (که معادل با افزایش میزان توده چربی بدن است) معادل کاهش فراهمی زیستی ویتامین دی ۳ خواهد بود که در مطالعه ما هم دیده شد. درمان با ویتامین دی ۳ منجر به کاهش معنادار شاخص توده بدنی در این افراد شد. این یافته ما همسو با نتایج پیشین، بیانگر رابطه معکوس بین دریافت ویتامین دی ۳ با شاخص توده بدنی است.^{۲۰} مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ویتامین دی به‌همراه کلسیم تعدیل‌کننده‌ی متابولیسم چربی است، هرچند که این مطالعات نتایج و تفسیرهای متفاوتی داشته‌اند.^{۲۱} افت سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ می‌تواند باعث افزایش وزن از طریق لیپوژنریس و افزایش رسوب و ذخیره چربی گردد.^{۲۲} افراد چاق به‌احتمال مقدار کافی ویتامین دی دریافت نمی‌کنند و این به افزایش وزن بیشتر در آنان کمک می‌کند.^{۲۱} همچنین افزایش مقاومت به انسولین نیز در این افراد می‌تواند روی میزان اشتها و دریافت غذا تأثیر بگذارد.^{۲۱} Shahar و همکارانش در یک بررسی نشان دادند که مکمل‌های ویتامین دی می‌تواند به روند کاهش وزن کمک کند.^{۳۳} افزایش ویتامین دی و به‌دنبال آن کلسیم پلاسما می‌تواند منجر به افزایش متابولیسم چربی‌ها، کاهش تولید آدیپوسیت‌ها و افزایش لیپولیز و تولید بیشتر گرما حین فعالیت بدنی گردد و از افزایش وزن پیشگیری کند.^{۲۴} بررسی‌ها روی موش‌هایی که ژن Agouti (اولین ژن چاقی کلون‌شده)^{۳۴} در آنان ناک‌اوت شده نشان‌دهنده نقش

نیازمند پژوهش‌های بیشتر است.^{۲۶} با توجه به نتایج به‌دست‌آمده به‌نظر می‌رسد کمبود ویتامین دی ۳ یکی از علل بروز مقاومت به انسولین و ایجاد بیماری دیابت و نیز بروز دیس‌لیپیدمی باشد. همچنین نتایج مطالعه کنونی نشان داد که اصلاح سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ می‌تواند منجر به کاهش مقاومت به انسولین و نیز اصلاح فاکتورهای بیوشیمیایی پلاسما از جمله لیپیدها در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو گردد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثرات سطح پلاسمایی ویتامین دی ۳ بر مقاومت به انسولین و اصلاح فاکتورهای بیوشیمیایی پلاسما در بیماران دیابتی نوع دو" در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله به شماره ۸۹۵ انجام شد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهش دانشکده پزشکی و نیز واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه‌اله (عج) به‌عنوان حامیان مالی این طرح تشکر می‌شود.

می‌تواند باعث ایجاد الگوی نامناسب لیپیدی گردد که این الگوی نامناسب در صورت اصلاح سطح ویتامین دی ۳ می‌تواند بهبود یابد.^{۳۱} البته در پژوهش کنونی تغییرات معناداری در سطح کلسترول یا LDL پلاسما پس از طی دوره درمان مشاهده نشد که شاید ناشی از دوره کوتاه درمان باشد. البته برخی مطالعات از ارتباط بین آنزیم HMG-CoA reductase (آنزیم کلیدی تولید کلسترول در بدن) با ویتامین دی ۳ پلاسما گفته‌اند.^{۳۰} ولی به هر حال این نقش در مطالعه ما دیده نشد. همچنین درمان با ویتامین دی ۳ منجر به کاهش معنادار در سطح HDL پلاسمایی در گروه دچار هایپوویتامینوز شد که می‌تواند ناشی از دوز درمانی کلسیم و ویتامین دی باشد.^{۲۴}

در مورد فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در افراد گروه هایپوویتامینوز پس از درمان تغییرات معناداری دیده نشد. این اثر در برخی مطالعات نیز مشاهده شده بود و به‌نظر می‌رسد که بررسی تاثیر ویتامین دی و کلسیم پلاسمایی بر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک

References

- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Rezaee R, Sahebkar A. Oxidative stress induces renal failure: a review of possible molecular pathways. *J Cell Biochem* 2017 Nov 7.
- Yaribeygi H, Mohammadi M. Protective effect of crocin on kidney performance in chronic uncontrolled hyperglycemia-induced nephropathy in rat. *J Zanjan Univ Med Sci* 2017;25(109):36-49.
- Yaribeygi H, Mohammadi MT. Evaluation of PPAR- α agonist effect on kidney performance through increment of nitric oxide during hyperglycemia-induced nephropathy in rat. *Razavi Int J Med* 2016;4(2).
- Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010;8:29.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365(9467):1333-46.
- 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.
- 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.
- Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):524-30.
- 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.
- Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2813-8.
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267(3 Pt 1):E356-60.
- 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.
- Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84(2-3):223-30.
- Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20(3):227-32.
- Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):486-94.
- Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995;136(7):2852-61.
- Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, Molnár F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005;349(2):248-60.
- 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.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.

20. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr* 2003;133(1):102-6.
21. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad AV, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev* 2012;13(7):592-605.
22. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14(9):1132-8.
23. Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, Vardi H, Thiery J, Fiedler GM, et al; DIRECT Group. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1017-22.
24. Zemel MB. Role of dietary calcium and dairy products in modulating adiposity. *Lipids* 2003;38(2):139-46.
25. Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP. Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell* 1992;71(7):1195-204.
26. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med* 2010;267(5):462-72.
27. Liu E, McKeown NM, Pittas AG, Meigs JB, Economos CD, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and change in fasting plasma glucose in the Framingham offspring study. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(1):139-41.
28. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):764-71.
29. Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM; UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr* 2011;50(5):373-8.
30. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010;106(6):798-805.
31. Lind L, Hänni 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(9):894-901.

The effects of plasma levels of vitamin D3 on insulin resistance and biochemical factors of plasma in patients with type 2 diabetes

Mahboobeh Sadat Hosseini
M.D.¹

Mohammad Javad Bahoosh
M.D.²

Gholamhossein Alishiri M.D.³

Nahid Khalili M.D.⁴

Habib Yaribeygi Ph.D.^{5*}

1- Clinical Research Development
Unit, Baqiyatallah University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Baqiyatallah University of Medi-
cal Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Rheumatology,
Faculty of Medicine, Baqiyatallah
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

4- Department of Endocrinology,
Faculty of Medicine, Baqiyatallah
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

5- Health Research Center,
Baqiyatallah University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Baqiyatallah
University of Medical Sciences, Health
Research Center, Molla Sadra St., Vanak
Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 81263619
E-mail: habib.yari@yahoo.com

Abstract

Received: 10 Jul. 2017 Revised: 17 Jul. 2017 Accepted: 21 Jan. 2018 Available online: 30 Jan. 2018

Background: The prevalence of diabetes mellitus due to existence of various factors is growing rapidly. The insulin resistance phenomenon is one of the main underlying causes of this disease, due to various reasons such as a decrease in serum levels of vitamin D3. In this study, we evaluated the relationship between plasma level of vitamin D3 and some other main plasma factors.

Methods: This clinical trial study carried out on type 2 diabetes mellitus subjects who referred to diabetes clinic of Baqiyatallah Hospital in Tehran city during June to September 2016. First demographic data of all patients were collected. Then the blood samples for evaluation of blood glucose, HbA1c, triglyceride, cholesterol, HDL, LDL and vitamin D3 were obtained. Based on plasma level of vitamin D3, diabetic subjects were divided into two separate treatment groups (with and without vitamin D3 deficiency) and then above-mentioned factors were compared between these two groups. Afterward, in group with vitamin D3 deficiency, treatment by vitamin D3 triggered (50000 unit per week for eight weeks orally) until plasma level of vitamin D3 reached above 30 ng/mL. Then, treatment continued by vitamin D3 (50000 Unit per week orally) and calcium (1.5 g/day PO) until 60 days. Finally, the patients were evaluated about fasting blood glucose, HbA1c, HDL, LDL and blood pressure.

Results: In total, 187 subjects (99 men and 88 women) were evaluated in this study. Total hypovitaminose incidence was 0.65% which was higher in subjects with higher body mass index (BMI). Serum content of vitamin D3 and calcium, significantly changed the values of fasting blood sugar (FBS), HbA1c, HDL and TG, but has no significant effects on other factors.

Conclusion: Our results clearly revealed that hypovitaminose vitamin D3 is one of the main factors that can leading to rise in plasma glucose and dyslipidemia occurrence. Also, our data are demonstrated that treatment by vitamin D3 and calcium can modify fasting blood glucose and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects.

Keywords: diabetes type 2, dyslipidemia, fasting blood sugar, vitamin D3.