

## اثر مکمل یاری کلسیتریول بر نمایه‌های متابولیک و فشارخون در بیماران دیابتی نوع ۲: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور

\*پیوسته صفریور: دکترای تخصصی علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول).  
peivastehsafari@yahoo.com  
فرشته محمدی: متخصص داخلی، فوق تخصص غدد، استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۹

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۲/۱۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** بر اساس مطالعات گذشته، ویتامین D ارتباط معکوسی با برخی از نمایه‌های قند و لیپید داشته و کمبود آن عامل خطری برای دیابت نوع ۲ و بیماری قلب و عروق محسوب می‌شود؛ لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر فرم فعال خوراکی ویتامین D (کلسیتریول) بر پروفایل قند و لیپید و فشارخون در بیماران دیابتی نوع ۲ بود.

**روش کار:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ با سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و منتخب از کلینیک دیابت بعثت رشت در استان گیلان، به مدت ۸ هفته مکمل ۵۰۰۰۰ واحدی ویتامین D یا دارونما دریافت نمودند. پیامدهای اولیه این مطالعه، سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، هموگلوبین گلیکوزیله سرم و کلسترول HDL (High-Density Lipoprotein) و پیامدهای ثانویه این مطالعه، قند و انسولین ناشتای سرم، مقاومت و حساسیت به انسولین، سایر اجزای لیپیدی و فشارخون بود که قبل و پس از مداخله بررسی و بین دو گروه مقایسه گردیدند.

**یافته‌ها:** مکمل یاری با ویتامین D، منجر به افزایش معنی‌دار سطوح سرمی کلسیتریول و کلسترول HDL و هم چنین کاهش معنی‌دار کمتر از ۱ درصد در هموگلوبین گلیکوزیله سرم شد ( $p < 0.001$ ) اما تفاوت تغییرات مقاومت و حساسیت به انسولین، توتال کلسترول، تری گلیسیرید، کلسترول LDL (Low-Density Lipoprotein) و فشارخون سیستول و دیاستول بین دو گروه مداخله و دارونما معنی‌دار نبود ( $p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، مکمل یاری هفتگی با ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D به مدت ۸ هفته، ضمن جبران کمبود سطوح سرمی این ویتامین، باعث کاهش هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش کلسترول HDL سرم در بیماران دیابتی نوع ۲ شد اما تاثیری بر گلوکز و انسولین ناشتای سرم، مقاومت و حساسیت به انسولین و فشارخون در این بیماران نداشت.

**کلیدواژه‌ها:** ویتامین D، هموگلوبین گلیکوزیله، مقاومت به انسولین، فشارخون و دیابت نوع ۲

### مقدمه

دیابت مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های متابولیکی است که به علت مختل شدن ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو ایجاد و در نتیجه موجب افزایش قند خون می‌گردد از طرف دیگر افزایش مزمن قند خون ناشی از دیابت در ارتباط با آسیب و عملکرد ناقص ارگان‌های مختلف مثل کلیه‌ها، قرنیه، قلب، کبد و سیستم عصبی محیطی و مرکزی در بلندمدت می‌باشد (۱). سالانه افراد زیادی به دیابت مبتلا می‌شوند اما تخمین زده می‌شود که شمار این افراد از ۳۸۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳ به ۵۹۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۵ برسد (۲). بیماری قلبی عروقی، اولین دلیل مرگومیر در

افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش شده است به نحوی که ریسک ابتلا به این بیماری، در افراد دیابتی ۲ تا ۴ برابر افراد غیردیابتی و اختلالات چربی و فشارخون از مهم‌ترین عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۳، ۴).

از سوی دیگر، امروزه کمبود ویتامین D در تمام گروه‌های سنی و تمامی جوامع افزایش چشمگیری داشته است و گزارشات حکایت از شیوع بالای کمبود ویتامین D در چندین شهر ایران بزرگ ایران دارند؛ از جمله، طبق نتایج مطالعه IMOS (Osteoporosis Study Iranian Multi Centric) در سال ۱۳۸۷ و در ۵ شهر بزرگ ایران، ۷۲/۱ درصد مردان و ۷۵/۱ درصد زنان به درجات

شد.

پس از ورود افراد، در مورد اهداف و روش بررسی و نیز مزایای مداخله به صورت شفاهی توضیحات لازم و در صورت تمایل به شرکت در مطالعه، رضایت آگاهانه کتبی گرفته شد سپس بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۴۵ نفری شامل گروه مداخله که ۸ پرل ۵۰۰۰ IU ویتامین D و گروه دارونما نیز ۸ پرل دارونما حاوی پارافین خوراکی ساخت شرکت داروسازی زهراوی-ایران دریافت نمودند و از آن‌ها خواسته شد تا هفته‌ای یک عدد از مکمل‌ها را به مدت ۸ هفته مصرف کنند. در ضمن پس از اتمام مدت مداخله طبق پروتکل، به افراد گروه دارونما، مکمل ویتامین D داده شد.

همچنین لازم به ذکر است؛ جهت تخصیص تصادفی افراد به دو گروه مورد بررسی از روش بلوک‌های تصادفی استفاده گردید. برای اعمال تصادفی سازی از روش بلوک‌های تصادفی با بلوک‌های چهارتایی استفاده گردید. با توجه به حجم نمونه ۹۰ تایی، ۲۳ بلوک چهارتایی با استفاده از سایت آنلاین ([www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com)) ایجاد و به منظور اعمال کورسازی (Concealment) در فرآیند تصادفی سازی از کدی منحصربه‌فرد برای هر نمونه و با استفاده از نرم‌افزار تولید شد لذا فرد دریافت‌کننده مکمل یا دارونما، از نوع درمانی که دریافت می‌نمود؛ اطلاعی نداشت.

از معیارهای ورود به مطالعه، دیابت نوع ۲ شناخته شده در هر دو جنس، سن ۲۵-۶۵ سال، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، نمایه توده بدنی بین ۲۵-۳۵ (kg/m<sup>2</sup>)، سطح HbA1c کمتر از ۸٪/۵، تمایل به همکاری با طرح و امضای رضایت‌نامه کتبی و همچنین از معیارهای خروج از مطالعه، مصرف کمتر از ۹۰٪ مکمل‌ها، ابتلا به هرگونه بیماری حاد، هرگونه تغییر در نوع و مقدار داروهای کاهنده قند خون و خروج داوطلبانه از مطالعه بود. پیامدهای اولیه این مطالعه، سطوح سرمی کلسیتریول، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول HDL و فشار خون سیستولی و دیاستولی و پیامدهای ثانویه، سطوح گلوکز و انسولین ناشتا،

متوسط تا شدید کمبود ویتامین D مبتلا بودند و در سطح جهانی نیز تنها کمتر از ۵۰ درصد جمعیت انسان‌ها، سطوح کافی ویتامین D دارند و بر اساس برآوردهای تخمینی، ۱ میلیارد نفر در سراسر جهان تحت تأثیر درجات متفاوتی از کمبود ویتامین D می‌باشند (۸-۵).

مقاومت به انسولین نقش مهمی در بیماری‌زایی دیابت دارد. همچنین بر اساس مطالعات گذشته، ویتامین D ارتباط معکوسی با مقاومت به انسولین داشته و کمبود آن عامل خطری برای ابتلا به دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود. کمبود ویتامین D و دیابت نوع ۲ دارای ریسک فاکتورهای مشابه از جمله نژاد، چاقی، سن بالا و عدم فعالیت فیزیکی بوده و مشاهده شده که سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به طور معنی‌داری در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم پایین‌تر است (۹، ۱۰).

مکانیسم‌های متعددی جهت توجیه این ارتباط مطرح گردیده؛ از جمله در برخی مطالعات انسانی ارتباط بین سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ترشح انسولین در سلول‌های بتای پانکراس تایید شده است (۱۱).

با توجه به بررسی‌های انجام شده، از آنجایی که هنوز تمامی مطالعات مؤید نقش ویتامین D در کنترل گلیسمیک نمی‌باشند، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر ویتامین D بر نمایه‌های قند، چربی و فشارخون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور طراحی گردید تا شاید بتوان در صورت مشخص شدن اثرات مثبت مکمل یاری ویتامین D و بهبود مقاومت به انسولین، از این مکمل در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ جهت توجیه کنترل گلیسمی در کنار سایر درمان‌های متداول دارویی و تغذیه‌ای بهره برد.

## روش کار

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور شاهد دار بر روی ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی دیابت بیمارستان شهید بهشتی بندرانزلی در استان گیلان از ابتدا تا پایان پائیز ۱۳۹۵ انجام

با دستگاه Cobas e 411، دامنه نرمال  $U\mu/ml$  )  
 و با کیت Roche اندازه‌گیری گردید.  
 اندازه‌گیری ۲۵ هیدروکسی ویتامین D توسط  
 کیت تشخیص کمی  $D_3$  (OH) 25  
 شرکت ImmunoDiagnostic Systems (IDS)،  
 UK که یک کیت Enzyme Immunoassay با  
 حساسیت  $5nmol/l$  می‌باشد؛ با روش الیزا و با  
 دستگاه Elisa Reader مدل Tecan A-5082  
 ساخت اتریش اندازه‌گیری شد. جهت بررسی  
 مقاومت به انسولین از شاخص مقاومت به انسولین  
 HOMA-IR و جهت بررسی حساسیت به انسولین  
 از شاخص حساسیت به انسولین QUICKI  
 استفاده گردید (۱۲، ۱۳).

مقاومت به انسولین = [غلظت گلوکز ناشتا  
 (mmol/l) × غلظت انسولین ناشتا  
 (μIU/ml)] ÷ ثابت ۲۲/۵  
 حساسیت به انسولین =  $1 \div \log$  [غلظت گلوکز  
 ناشتا (mmol/l) + غلظت انسولین  
 ناشتا (μIU/ml)]

این کارآزمایی بالینی با تائید کمیته اخلاق  
 دانشگاه علوم پزشکی ایران و با کد  
 اخلاق IR.IUMS.REC.1395.9223475201 در  
 تاریخ 1395.5.19 و کد ثبت  
 IRCT201604202365N11 در مرکز کارآزمایی  
 بالینی ایران و همچنین اخذ رضایت‌نامه کتبی  
 مبتنی بر آگاهی کامل بیماران انجام شد و این  
 افراد کاملاً اختیاری و داوطلبانه وارد پژوهش  
 شدند.

همچنین دوز مورد استفاده در این مطالعه همان  
 دوز توصیه شده جهت درمان سطوح ناکافی و  
 کمبود ویتامین D و در نتیجه دارای حداقل عوارض  
 بود و افراد هر زمان که تمایل به خروج از مطالعه  
 داشتند به آن‌ها اجازه ترک مطالعه داده شد. ضمن  
 آن که تمام نکات اخلاقی پژوهش شامل نحوه  
 نمونه‌گیری‌های خون و اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی  
 طبق قطعنامه هلسینکی (۱۴) رعایت و محرمانه  
 بودن نتایج حاصل از پژوهش کاملاً رعایت گردید.

برای آنالیز داده‌ها از SPSS نسخه ۲۴ استفاده  
 گردید. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین  
 (انحراف معیار) و برای توصیف متغیرهای کیفی از

مقاومت و حساسیت به انسولین و سایر پروفایل  
 لیپیدی بود.

وزن داوطلبان در حالت ناشتا و در روزهای غیر  
 از ۵ روز اول دوره قاعدگی زنان برای حذف  
 تأثیرات جانبی بر تغییرات وزن بدن، بدون کفش و  
 با حداقل لباس و ترازوی دیجیتالی Seca با دقت  
 ۱۰۰ گرم انجام شد. اندازه‌گیری قد نیز به صورت  
 ایستاده بدون کفش با پاشنه‌های پا چسبیده به  
 دیوار، سر مستقیم و نگاه روبه جلو توسط قد سنج  
 Seca با دقت ۰/۵ سانتی‌متر انجام شد و سپس  
 نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن به کیلوگرم  
 بر مربع قد به متر ( $Kg/m^2$ ) به دست آمد.

از هر فرد در ابتدا و انتهای مطالعه دو یادآمد ۲۴  
 ساعته (یک روز تعطیل و یک روز غیر تعطیل)  
 جهت بررسی دریافت‌های غذایی گرفته شد و  
 فعالیت فیزیکی و مدت زمان مواجهه با آفتاب آنان  
 نیز به ترتیب با استفاده از پرسشنامه بین‌المللی  
 فعالیت بدنی فرم کوتاه (IPAQ) و پرسشنامه  
 مواجهه با آفتاب مورد بررسی قرار گرفت.

فشارخون سیستول و دیاستول در حالت نشسته  
 با استفاده از دستگاه فشارسنج عقربه‌ای  
 ACCOSON, England، نشسته بر روی صندلی  
 دسته‌دار، در حالت آرامش و ترجیحاً بر روی دست  
 چپ توسط فرد مجرب دو بار به فاصله ۱۵ دقیقه  
 اندازه‌گیری شد.

همچنین، ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید بازویی  
 بیماران جهت اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D،  
 گلوکز و انسولین ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله  
 سرم، توتال کلسترول، کلسترول HDL و LDL و  
 تری‌گلیسیرید گرفته شده و به آزمایشگاه منتقل  
 شد.

تمامی تست‌های بیوشیمیایی (گلوکز خون ناشتا  
 و پروفایل لیپید) با دستگاه المپوس (Olympus)  
 و با کیت شرکت دلتا اندازه‌گیری شدند. همچنین  
 برای همه تست‌ها به جز HbA1c از سرم و برای  
 اندازه‌گیری کلسترول LDL از فرمول فریدوالد  
 استفاده گردید.

برای اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله از کیت  
 Nycocard در دستگاه Nycocard reader ساخت  
 نروژ و از پلاسمای خون استفاده شد. انسولین نیز

گروه مکمل یاری با ویتامین D و دارونما طبقه‌بندی شده و بر اساس جدول ۱ در تمام مشخصات دموگرافیک و عمومی از جمله سن، جنس، وزن، قد، BMI، مدت زمان ابتلا به دیابت، نوع و تعداد داروهای مصرفی روزانه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه قبل از مداخله مشاهده نشد (جدول ۱).

هم‌چنین بر اساس یافته‌های موجود در جدول ۲، تفاوت معنی‌داری بین میزان فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان برحسب MET-min/week، بین دو گروه دریافت‌کننده ویتامین D و دارونما قبل و بعد از مداخله و هم‌چنین در هر گروه، قبل و بعد از مداخله وجود نداشت و تغییرات وزن و BMI نیز بین دو گروه قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری نداشت.

همان‌طور که از شرکت‌کنندگان در هر دو گروه درخواست شده بود؛ تغییری در رژیم غذایی خود در طول مدت ۸ هفته مداخله ایجاد نکردند (جدول ۳).

از پیامدهای اولیه این مطالعه فقط مقادیر بعد از مداخله‌ی متغیرهای ویتامین D، هموگلوبین گلیکوزیله سرم و کلسترول HDL بعد از تطبیق بر روی مقادیر پایه خود بین دو گروه تفاوتی معنی‌داری نشان دادند ( $P < 0.001$ ) (Post-Intervention Group P-value) (Value<sup>3</sup>) میزان ویتامین D سرم پس از مداخله به

گزارش فراوانی (درصد) استفاده شد. برای مقایسه میانگین پیامدهای کمی بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون تی مستقل (Independent.t-test) و یا معادل ناپارامتری آن یعنی آزمون من ویتنی، برای مقایسه نتایج بین قبل و بعد از مداخله در داخل هر گروه از آزمون تی زوجی (Paired.t-test) و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه، آزمون کای دو استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه نتایج بین دو گروه مورد مطالعه، برای تعدیل (adjustment) اثر متغیرهای پایه (Baseline) بر روی متغیرهای پاسخ، از مدل‌های رگرسیونی ANCOVA استفاده و نیز مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. علاوه بر این جهت آنالیز غذایی از نرم‌افزار Nutritionist, Version4 استفاده گردید.

## یافته‌ها

بیشتر افراد دیابتی شرکت‌کننده در مطالعه، زنان مبتلا به چاقی درجه ۱ بودند که میانگین وزن، قد و سن آنان به ترتیب، ۸۰ کیلوگرم، ۱۶۰ سانتی‌متر و ۵۰ سال بود و کمتر از ۶ سال از مدت ابتلا به دیابت آنان می‌گذشت هم‌چنین این افراد حداکثر از دو نوع داروی پائین آورنده قند خون استفاده می‌کردند. این بیماران بر اساس پروتکل مطالعه، در دو

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های دموگرافیک و عمومی دو گروه مکمل یاری با ویتامین D و دارونما قبل از مداخله

P-value <sup>1</sup>	گروه		
	دارونما	ویتامین D	
۰/۸۹۲	۵۰/۰۵ (۱۰/۷)	۵۰/۳۶ (۱۰/۲)	سن (سال)
۰/۴۴۲	۷۹/۲۷ (۱۱/۶)	۷۷/۳۸ (۱۰/۹)	وزن
۰/۷۳۶	۱۵۸/۷۷ (۷/۶)	۱۵۹/۳۵ (۸/۰)	قد
۰/۱۹۴	۳۱/۳۷ (۳/۴)	۳۰/۴۳ (۳/۲)	BMI
۰/۶۶۴	۶۷/۰۲ (۳۵/۴)	۶۵/۵۲ (۳۸/۵)	مدت ابتلا به دیابت (ماه)
۰/۱۳۵	۲/۵۱ (۱/۲۶)	۲/۱۱ (۱/۱۳)	نوع و تعداد داروهای مصرفی روزانه
	۰/۹۵ (۰/۷۸)	۱/۳۱ (۰/۹۴)	متفورمین (۵۰۰ میلی‌گرم)
*۰/۸۱۵	۸/۰۰ (۱۸/۶)	۷/۰۰ (۱۶/۷)	گلی‌بنکلامید (۵ میلی‌گرم)
	۳۵/۰۰ (۸۱/۴)	۳۵/۰۰ (۸۳/۳)	جنس
	۳۲/۰۰ (۷۴/۴)	۳۲/۰۰ (۷۶/۲)	مرد
*۰/۸۵۰	۱۱/۰۰ (۲۵/۶)	۱۰/۰۰ (۲۳/۸)	زن
			بیکار
			شاغل

1: t مستقل (Indep.t-test)

\*: Chi-square test

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار میزان فعالیت بدنی، وزن و BMI در دو گروه مکمل یاری با ویتامین D و دارونما قبل و بعد از مداخله

P-Value <sup>1</sup>	گروه دارونما	گروه ویتامین D		
۰/۳۴۶	۴۶۲/۰۰ (۳۸۵۶۰-۹۹)	۶۸۵/۵۰ (۳۴۷۵۵-۹۹)	مقادیر پایه	فعالیت فیزیکی (MET-minutes/week)
۰/۳۳۳	۴۶۲/۰۰ (۳۸۶۵۹-۹۹)	۶۹۳/۰۰ (۳۳۸۳۱-۹۹)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۸۱۱	۰/۱۰۴	**P-Value	
۰/۴۴۲	۷۹/۲۷ (۱۱/۶۷)	۷۷/۳۸ (۱۰/۹۲)	مقادیر پایه	وزن (kg)
۰/۵۰۲	۷۸/۷۷ (۱۱/۵۳)	۷۷/۱۳ (۱۰/۸۱)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۰۱۱	۰/۰۷۶	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۱۹۴	۳۱/۳۷ (۳/۴۰)	۳۰/۴۳ (۳/۲۳)	مقادیر پایه	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۲۵۴	۳۱/۱۸ (۳/۴۲)	۳۰/۳۴ (۳/۳۲)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۰۰۹	۰/۰۹۷	P-Value <sup>2</sup>	

t<sup>1</sup>: مستقل (Indep.t-test)، زوجی (Paired.t-test)، \*\* mann-whitney U test

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار انرژی، درشت مغذی ها و ریزمغذی های رژیم غذایی قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه دریافت کننده ویتامین D و دارونما و مقایسه آنها

P-Value <sup>1</sup>	گروه دارونما	گروه ویتامین D		
۰/۴۷۸	۱۵۷۸/۳۸ (۳۹۹/۶۴)	۱۶۳۸/۵۹ (۳۷۷/۸۲)	مقادیر پایه	انرژی (kcal/day)
۰/۱۵۷	۱۵۶۴/۶۸ (۳۹۲/۷۵)	۱۷۰۱/۳۶ (۴۸۵/۶۱)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۸۷۱	۰/۳۸۱	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۵۶۸	۷۸/۷۹ (۳۱/۸۲)	۸۲/۲۷ (۲۳/۳۴)	مقادیر پایه	پروتئین (g/day)
۰/۳۲۶	۸۰/۳۱ (۳۲/۱۶)	۸۹/۳۱ (۳۵/۸۳)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۸۳۳	۰/۱۹۰	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۳۷۷	۲۲۰/۸۵ (۵۴/۷۱)	۲۳۲/۶۹ (۶۷/۶۲)	مقادیر پایه	کربوهیدرات (g/day)
۰/۱۶۸	۲۱۴/۲۱ (۵۱/۱۹)	۲۳۱/۴۱ (۶۲/۳۴)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۵۲۲	۰/۸۹۱	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۷۶۰	۴۶/۸۳ (۱۲/۲۲)	۴۷/۶۱ (۱۱/۲۵)	مقادیر پایه	کل چربی (g/day)
۰/۲۵۸	۴۷/۴۱ (۱۴/۱۳)	۵۱/۳۱ (۱۷/۳۳)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۸۳۰	۰/۱۹۹	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۴۱۳	۱۵/۳۵ (۳/۷۵)	۱۶/۱۰ (۴/۵۸)	مقادیر پایه	SFA (g/day)
۰/۸۱۹	۱۵/۷۴ (۴/۵۴)	۱۶/۰۱ (۶/۱۰)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۶۳۹	۰/۹۱۳	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۶۳۶	۱۵/۵۹ (۵/۰۷)	۱۶/۰۶ (۳/۸۵)	مقادیر پایه	MUFA (g/day)
۰/۱۸۲	۱۵/۵۶ (۴/۸۶)	۱۷/۱۳ (۵/۸۵)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۹۷۶	۰/۲۶۵	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۸۳۶	۱۰/۰۴ (۳/۴۵)	۹/۹۸ (۳/۰۴)	مقادیر پایه	PUFA (g/day)
۰/۴۸۰	۹/۹۷ (۳/۸۶)	۱۰/۴۹ (۲/۴۷)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۹۱۹	۰/۳۶۵	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۹۶۱	۸۳۸/۴۱ (۳۰۱/۵۱)	۸۳۵/۳۳ (۳۷۹/۷۵)	مقادیر پایه	Ca (mg/day)
۰/۶۶۵	۸۳۳/۶۳ (۲۹۲/۹۵)	۸۰۴/۴۴ (۳۲۴/۸۹)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۹۲۹	۰/۴۸۷	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۳۴۷	۱۳۶۴/۸۰ (۳۷۲/۸۴)	۱۴۴۴/۲۹ (۴۰۲/۱۸)	مقادیر پایه	P (mg/day)
۰/۲۶۸	۱۳۵۵/۲۳ (۳۸۸/۹۹)	۱۴۵۹/۱۵ (۴۶۷/۸۸)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۸۹۷	۰/۸۱۴	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۷۱۰	۱/۸۴ (۱/۴۱)	۱/۷۳ (۱/۲۸)	مقادیر پایه	ویتامین D (ng/ml)
۰/۸۳۵	۱/۶۴ (۱/۲۲)	۱/۵۸ (۱/۱۸)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۳۳۴	۰/۳۸۶	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۱۹۲	۲۶/۵۸ (۷/۵۶)	۲۹/۲۳ (۱۰/۶۷)	مقادیر پایه	کل فیبر (g/day)
۰/۵۷۸	۲۵/۹۱ (۹/۰۵)	۲۶/۹۶ (۸/۲۵)	مقادیر پس از مداخله	
	۰/۶۰۳	۰/۱۲۷	P-Value <sup>2</sup>	

t<sup>1</sup>: مستقل (Indep.t-test)، زوجی (Paired.t-test)

همچنین مکمل یاری با ویتامین D تأثیری بر گلوکز و انسولین ناشتا، مقاومت و حساسیت به انسولین و همچنین سایر اجزای پروفایل لیپیدی

دو برابر میزان پایه افزایش و هموگلوبین گلیکوزیله سرم نیز حدود ۱٪ در گروه مکمل یاری با ویتامین D کاهش یافت (جدول ۴).

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار پیامدهای اولیه مطالعه قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه دریافت کننده ویتامین D و دارونما، مقایسه آن‌ها و پس از تطبیق بر روی مقادیر پایه شان

Adjusted P-value <sup>3</sup>	P-Value <sup>1</sup>	گروه دارونما	گروه ویتامین D	مقادیر پایه	ویتامین D (ng/ml)
<۰/۰۰۱	۰/۸۵۳	۱۷/۵۶ (۷/۸۲)	۱۷/۲۴ (۷/۸۳)	مقادیر پایه	
	<۰/۰۰۱	۱۴/۷۹ (۷/۰۸)	۳۸/۸۶ (۱۰/۷۶)	مقادیر پس از مداخله	
		<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P-Value <sup>2</sup>	
<۰/۰۰۱	۰/۱۰۳	۷/۱۵ (۱/۱۲)	۷/۵۱ (۰/۸۷)	مقادیر پایه	HbA1c %
	۰/۰۵۱	۷/۲۱ (۱/۱۱)	۶/۷۶ (۰/۹۸)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۶۵۷	<۰/۰۰۱	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۰۱۶	۰/۲۱۱	۴۶/۴۲ (۸/۰۲)	۴۹/۱۰ (۱۱/۳۱)	مقادیر پایه	HDL-C (mg/dl)
	۰/۰۰۷	۴۶/۲۸ (۹/۳۸)	۵۱/۶۴ (۸/۴۸)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۹۰۵	۰/۰۹۱	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۸۲۴	۰/۷۹۱	۱۲/۱۴ (۱/۱۰)	۱۲/۲۱ (۱/۴۵)	مقادیر پایه	SBP (mmHg)
	۰/۹۸۵	۱۲/۲۶ (۱/۲۱)	۱۲/۲۶ (۱/۵۱)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۴۸۷	۰/۷۹۶	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۱۹۴	۰/۳۰۷	۷/۶۶ (۰/۸۸)	۷/۸۸ (۱/۰۷)	مقادیر پایه	DBP (mmHg)
	۰/۵۰۵	۷/۶۶ (۰/۸۷)	۷/۵۲ (۱/۰۳)	مقادیر پس از مداخله	
		۱/۰۰۰	۰/۰۵۷	P-Value <sup>2</sup>	

t<sup>1</sup> مستقل (Indep.t-test)، t<sup>2</sup> زوجی (Paired.t-test)، ANCOVA<sup>3</sup>

جدول ۵- میانگین و انحراف معیار پیامدهای ثانویه مطالعه قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در دو گروه دریافت کننده ویتامین D و دارونما، مقایسه آن‌ها و پس از تطبیق بر روی مقادیر پایه شان

Adjusted P-value <sup>3</sup>	P-Value <sup>1</sup>	گروه دارونما	گروه ویتامین D	مقادیر پایه	FBS (mg/dl)
۰/۱۳۰	۰/۶۲۹	۱۷۸/۲۸ (۷۱/۷۴)	۱۷۲/۴۸ (۶۲/۱۶)	مقادیر پایه	
	۰/۳۵۵	۱۶۲/۷۲ (۶۱/۳۶)	۱۷۵/۵۲ (۶۵/۴۴)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۰۵۳	۰/۷۴۲	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۱۰۱	۰/۲۸۴	۱۴/۰۹ (۶/۴۳)	۱۲/۶۴ (۵/۹۴)	مقادیر پایه	Insulin (micIU/ml)
	۰/۰۵۵	۱۸/۷۷ (۹/۰۲)	۱۵/۳۱ (۷/۲۴)	مقادیر پس از مداخله	
		<۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۴۲۱	۰/۴۹۹	۵/۸۳ (۳/۰۹)	۵/۳۶ (۳/۲۳)	مقادیر پایه	HOMA-IR Number
	۰/۲۹۵	۷/۳۹ (۴/۵۸)	۶/۴۴ (۳/۷۳)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۰۰۳	۰/۰۰۶	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۶۴۵	۰/۱۴۹	۰/۷۳ (۰/۰۶)	۰/۷۶ (۰/۰۸)	مقادیر پایه	Quicki Number
	۰/۲۱۷	۰/۷۱ (۰/۰۷)	۰/۷۳ (۰/۰۷)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۰۰۳	۰/۰۰۵	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۰۸۶	۰/۸۶۸	۱۰۵/۹۸ (۳۳/۴۳)	۱۰۴/۶۰ (۴۲/۷۴)	مقادیر پایه	LDL-C (mg/dl)
	۰/۱۵۳	۹۵/۶۰ (۳۰/۲۶)	۱۰۴/۷۱ (۲۷/۹۴)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۰۱۷	۰/۹۸۵	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۶۸۴	۰/۳۴۹	۲۰۱/۷۲ (۱۲۵/۴۱)	۱۸۰/۶۹ (۷۴/۴۷)	مقادیر پایه	TG (mg/dl)
	۰/۳۳۲	۲۱۸/۱۶ (۱۸۷/۶۸)	۱۸۷/۱۴ (۸۵/۴۷)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۳۵۴	۰/۵۷۴	P-Value <sup>2</sup>	
۰/۱۸۱	۰/۸۲۸	۱۹۲/۶۳ (۴۶/۱۰)	۱۹۰/۲۱ (۵۵/۴۶)	مقادیر پایه	TC (mg/dl)
	۰/۳۲۸	۱۸۳/۷۰ (۴۲/۹۳)	۱۹۲/۱۰ (۳۵/۳۵)	مقادیر پس از مداخله	
		۰/۰۹۴	۰/۸۰۹	P-Value <sup>2</sup>	

t<sup>1</sup> مستقل (Indep.t-test)، t<sup>2</sup> زوجی (Paired.t-test)، ANCOVA<sup>3</sup>

ضدآفتاب استفاده می‌کردند و یا این‌که مواجهه چندانی با نور آفتاب نداشتند. در نتیجه تفاوت معنی‌داری در میزان مواجهه با آفتاب، قبل و بعد از مطالعه دیده نشد.

افراد مطالعه نداشت (جدول ۵). از سوی دیگر، از آنجایی که مطالعه حاضر از اوایل فصل پاییز تا اواخر آن انجام شد؛ افراد مطالعه به دلیل بارندگی و شرایط خاص بیماری یا از

مکمل ویتامین D استفاده نموده بودند؛ همسو (۱۷)، (۱۸) و با مطالعه انجام شده توسط Al-Daghri و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۲۱) و مطالعه مقطعی انجام شده توسط Nielsen و همکاران در سال ۲۰۱۶ که افزایش سطوح سرمی ویتامین D حتی در ارتباط با افزایش سطوح گلوکز ناشتای سرم بود؛ (۲۲) ناهمسو می‌باشد.

ویتامین D از طریق افزایش حساسیت به انسولین و تسریع استفاده از گلوکز در بافت های محیطی و همچنین افزایش سنتز گلیکوژن در کبد منجر به کاهش گلوکز خون می‌شود (۲۳) هم‌چنین عوامل زیادی از جمله تنوع ترکیبات و الگوی رژیم و تنظیم زمان بندی مصرف داروهای کنترل کننده قند خون در روزهای مختلف، بر میزان قند خون ناشتای افراد در روزهای مختلف تاثیرگذار خواهد بود.

علاوه بر این مکمل یاری با ویتامین D تأثیری بر میزان سرمی انسولین ناشتای سرم نداشت (P-Value<sup>3</sup>=۰/۱۰۱).

در مطالعه SUNNY trial (۱۸) و در مطالعه انجام شده توسط Eftekhari و همکاران (۲۴) افزایش سطوح انسولین مشاهده گردید که با نتایج این مطالعه همسو اما در مطالعه انجام شده توسط Tabesh و همکاران پس از ۸ هفته مکمل یاری ویتامین D همراه با کلسیم (۲۵) و مطالعه انجام شده توسط Y.Rad و همکاران پس از ۲ ماه مکمل یاری ویتامین D کاهش سطوح انسولین سرم (۲۶) مشاهده شد؛ که با نتایج مطالعه ما ناهمسو می‌باشد.

مکانیسم‌های پیشنهادی برای تأثیر ویتامین D بر انسولین عبارتند از اثر مستقیم ویتامین D بر ترشح انسولین به دلیل وجود VDR در سلول‌های پانکراس و نیز بیان آنزیم  $\alpha$ -هیدروکسیلاز در این سلول‌ها (۲۷) علاوه بر آن عناصر پاسخ دهنده به ویتامین D بر روی پروموتور انسولین انسانی وجود دارند که می‌توانند موجب فعال سازی رونویسی ژن انسولین انسانی شوند (۲۸، ۲۹).

اما مقایسه میانگین غلظت سرمی HbA1c با کنترل اثر مقدار اولیه آن تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دریافت‌کننده ویتامین D و دارونما نشان داد

## بحث و نتیجه‌گیری

مکمل یاری ۸ هفته‌ای با ۵۰۰۰ IU ویتامین D باعث افزایش دو برابری سطوح سرمی آن در بیماران دیابتی با کمبود ویتامین D و کاهش حدود ۱٪ در هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش سطوح کلسترول HDL سرم شد اما تأثیری بر روی فشارخون خون سیستولی و دیاستولی نداشت.

افزایش میانگین غلظت سرمی D<sub>3</sub> (OH) در این مطالعه همسو با نتایج حاصل از مطالعه انجام شده توسط Borissova و همکاران در سال ۲۰۰۳ پس از مصرف ۱۳۲۲ واحد کلسیتریول به صورت روزانه و در مدت یک ماه (۱۵)، Heshmat و همکاران در سال ۲۰۱۲، پس از تزریق عضلانی ۳۰۰۰۰ واحد ویتامین D (۱۶)، Nasri و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۱۷) و مطالعه SUNNY در سال ۲۰۱۵ (۱۸) که از دوز ۵۰۰۰ واحدی ویتامین D جهت مکمل یاری با ویتامین D استفاده کرده بودند و هم‌چنین با مطالعه RYU و همکاران پس از بررسی اثر مکمل یاری دوز ۲۰۰۰ واحدی روزانه ویتامین D بر مقاومت به انسولین و سفتی عروق بیماران دیابتی نوع ۲ (۱۹) همسو می‌باشد اما در مطالعه انجام شده توسط Taylor و همکاران در سال ۱۹۹۸، به دلیل استفاده و تزریق ۳۰۰۰۰ واحد از آنالوگ ارگوکلسیفرول ویتامین D و با یک حجم نمونه بسیار کوچک (تنها ۳ بیمار دیابتی نوع ۲) هیچ یک از این افراد به سطوح نرمال ویتامین D دست نیافتند (۲۰). بدیهی است که تفاوت در نتایج مطالعات گذشته و مطالعه حاضر با مطالعه اخیر متأثر از حجم نمونه و طول مدت مداخله می‌باشد.

در بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر پروفایل قند مشخص شد مکمل یاری با ویتامین D تأثیری بر میزان سرمی گلوکز ناشتای سرم ندارد. این یافته با یافته حاصل از مطالعه انجام شده توسط Nasri و همکاران در سال ۲۰۱۴ جهت بررسی کارایی مکمل یاری با ویتامین D در بهبود پارامترهای گلیسمیک بر ۶۰ بیمار زن و مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و مطالعه SUNNY Trial در سال ۲۰۱۵ که در هر دو مطالعه از دوز ۵۰۰۰ واحدی

رفع اثر مخدوش گره‌های احتمالی، ارتباط منفی وجود داشت (۳۳) که نتایج حاصل از این مطالعات با نتایج مطالعه حاضر ناهمسو می‌باشند.

افزایش مقاومت و کاهش حساسیت به انسولین نیز شاید به دلیل ماهیت وابسته این معادلات به سطوح گلوکز و انسولین ناشتا و افزایش سطوح این دو متغیر باشد.

مکمل یاری با ویتامین D تأثیری بر سطوح کلسترول LDL، تری گلیسیرید و کلسترول تام پس از مقایسه میانگین تغییرات آن‌ها و کنترل اثر مقدار اولیه شان بین دو گروه مداخله و دارونما نداشت ( $P\text{-Value}^3 > 0.05$ ). و تنها مقادیر کلسترول HDL از این قاعده مستثنی شد ( $p^3 = 0.016$ ).

نتایج حاصل از این مطالعه در خصوص افزایش کلسترول HDL، همسو با مطالعه انجام شده توسط Tabesh و همکاران در سال ۲۰۱۴، پس از بررسی اثر دریافت هفتگی ۵۰۰۰ IU مکمل ویتامین D و کلسیم بر پروفایل متابولیک دیابتی‌های نوع ۲ (۲۵) و Gannage و همکاران در سال ۲۰۰۹، در بررسی ارتباط بین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با چاقی، فشارخون، متابولیسم گلوکز و پروفایل لیپیدی، در ۳۸۱ دانشجوی غیر چاق (۳۴) و هم‌چنین کارآزمایی بالینی انجام شده در سال ۲۰۱۴ توسط Y.Rad و همکاران پس از بررسی دریافت روزانه ۴۰۰۰ IU ویتامین D به مدت ۲ ماه بر کنترل گلوکز و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ (۲۶) اما ناهمسو با کاهش سطوح کلسترول LDL و تری گلیسیرید در مطالعه Tabesh و همکاران (۲۵) و مطالعه مقطعی Liu و همکاران در بررسی ارتباط بین سطوح پلاسمایی ویتامین D و مارکرهای مقاومت به انسولین در افراد غیردیابتی می‌باشد (۳۵).

افزایش سطوح کلسترول HDL در دریافت کنندگان ویتامین D و کاهش سطوح آن در گروه دارونما علی‌رغم تأثیر فصل ممکن است ناشی از اثر مکمل یاری ویتامین D و تأثیر آن در کاهش التهاب و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی بدن از طریق افزایش آپولیپوپروتئین A1 موجود در کلسترول HDL پس از ۸ هفته مداخله که در کاهش التهاب نقش دارند؛ باشد.

( $p^3 < 0.001$ ). و سطوح HbA1c فقط در گروه دریافت‌کننده ویتامین D پس از ۸ هفته مداخله، کاهش معنی‌دار کمتر از ۱٪ داشت ( $p^2 < 0.001$ ).

این یافته با یافته حاصل از مطالعه انجام شده توسط Tabesh و همکاران (۲۵) و Nasri و همکاران در بررسی کارایی مکمل یاری ویتامین D بر بهبود پارامترهای گلیسمیک اما فقط در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۷) مطالعه SUNNY trial (۱۸) و هم‌چنین کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Y.Rad و همکاران (۲۶) همسو اما با نتایج حاصل از مطالعه انجام شده توسط Al-Sofiani و همکاران در سال ۲۰۱۵ و در بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر کنترل گلوکز و پاسخ التهابی در دیابت نوع ۲ (۳۰) و هم‌چنین، مطالعه مقطعی انجام شده توسط Sheth و همکاران نیز در همین سال، در بررسی نقش ویتامین D در دیابت نوع ۲ (۳۱) ناهمسو می‌باشد.

عمده‌ترین دلیل اختلاف بین نتایج مطالعات مشاهده‌ای و کارآزمایی‌های بالینی فوق، می‌تواند ناشی از وجود مخدوش گره‌های احتمالی کنترل نشده و علیت معکوس در مطالعات مشاهده‌ای نسبت به کارآزمایی‌های بالینی باشد.

در نهایت مقایسه مقاومت و حساسیت به انسولین بین دو گروه پس از مداخله، تفاوت معنی‌داری نشان نداد. همسو با نتایج ما، در مطالعه انجام شده توسط Jorde و همکاران در سال ۲۰۱۰ و مطالعه SUNNY trial، تغییری در شاخص‌های مقاومت و حساسیت به انسولین پس از مکمل یاری با ویتامین D دیده نشد (۳۲، ۱۸).

اما کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Tabesh و همکاران حاکی از کاهش معنی‌دار در HOMA-IR و افزایش معنی‌دار در QUICKI پس از دریافت هفتگی ۵۰۰۰ IU مکمل ویتامین D همراه با ۱۰۰۰ mg کلسیم در روز (۲۵) و کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Y.Rad و همکاران (۲۶) حاکی از افزایش حساسیت به انسولین پس از دو ماه مصرف روزانه ۴۰۰۰ IU ویتامین D می‌باشد، هم‌چنین در مطالعه مقطعی انجام شده در سال ۲۰۱۶، بین سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR پس از



## منابع

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 2004.27(suppl 1):s5-s10.
2. Rolim MC, Santos BM, Conceição G, Rocha PN. Relationship between vitamin D status, glycemic control and cardiovascular risk factors in Brazilians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*; 2016.8(1):77.
3. Ejtahed H, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci*. 2011;94(7):3288-94.
4. Ray A, Huisman M, Tamsma J, van Asten J, Bingen B, Broeders E, et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2009;20(3):253-60.
5. Kimiagar M, Pourshams A, Majd SK, Gogiani G, Jaafari E, Semnani S, et al. Vitamin deficiency in Golestan Province, northern Iran: a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med*. 2010;13(5):391.
6. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Ranjbar Omrani G. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iran J Public Health*. 2008;37(suppl).
7. 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.
8. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine*. 2009;36(2):205-10.
9. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-5.
10. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010.
11. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48(7):1247-57.
12. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.

مقایسه میانگین تغییرات فشارخون سیستولی و دیاستولی با کنترل اثر مقدار اولیه آن تفاوت معنی داری را بین گروه مداخله و دارونما نشان نداد که به ترتیب با  $P=0/194$  و  $P\text{-Value}^3=0/824$  و  $Value^3$  نمایش داده شده است.

نتایج مطالعه حاضر با مطالعه انجام شده توسط SUNNY و همکاران (۲۵) و مطالعه Nayak و همکاران در سال ۲۰۱۶ trial (۱۸) و همسو و با مطالعه انجام شده توسط Lee و همکاران (۳۶) در همین سال ناهمسو می باشد.

در این مطالعه، میانگین فشارخون سیستول و دیاستول در هر دو گروه در آغاز مطالعه در محدوده طبیعی بود و انتظاری جز نتیجه حاصل، پس از انجام مداخله در گروه ها نمی رفت.

مکمل یاری ۸ هفته‌ای با ۵۰۰۰ IU ویتامین D باعث افزایش دو برابری سطوح سرمی آن در بیماران دیابتی با کمبود ویتامین D و کاهش حدود ۱٪ در هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش سطوح کلسترول HDL سرم شد اما تأثیری بر روی گلوکز و انسولین ناشتای سرم، مقاومت و حساسیت به انسولین و هم‌چنین فشارخون خون سیستولی و دیاستولی نداشت.

از محدودیت ها و نقاط ضعف این مطالعه، عدم استفاده از روش های دقیق تر ارزیابی مقاومت به انسولین و نمایه توده بدنی و هم‌چنین آپولیپوپروتئین A1 و هم‌چنین انجام غربالگری جهت ورود افراد به مطالعه نه تنها بر اساس وضعیت ویتامین D بلکه بر اساس سایر معیارهای ورود به مطالعه از جمله ESR، HbA1c، آنزیم های کبدی AST و ALT، نمایه های کلیوی BUN و Cr و هم‌چنین سطوح کلسترول و تری گلیسیرید از مهم ترین نقاط قوت این مطالعه بود.

## تقدیر و تشکر

محققین این مطالعه از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به دلیل حمایت مالی و از پرسنل محترم آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر ابریشمی در بندرانزلی به جهت انجام آزمایشات مربوطه کمال تشکر و قدردانی را دارند.

- M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2014;57(10):2038-47.
- 26.Rad EY, Djalali M, Koohdani F, Saboor-Yaraghi AA, Eshraghian MR, Javanbakht MH, et al. The effects of vitamin D supplementation on glucose control and insulin resistance in patients with diabetes type 2: a randomized clinical trial study. *Iran J Public Health*. 2014;43(12):1651.
- 27.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 Endocrinol Metab*. 1994;267(3):E356-E60.
- 28.Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Biochem Funct*. 2002;20(3):227-32.
- 29.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):223-30.
- 30.Al-Sofiani ME, Jammah A, Racz M, Khawaja RA, Hasanato R, El-Fawal HA, et al. Effect of vitamin D supplementation on glucose control and inflammatory response in type II diabetes: a double blind, randomized clinical trial. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(1).
- 31.Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, Trivedi S, Lele M, Shah N, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):5.
- 32.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.
- 33.Zhang J, Ye J, Guo G, Lan Z, Li X, Pan Z, et al. Vitamin D status is negatively correlated with insulin resistance in Chinese type 2 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2016;2016.
- 34.Gannagé-Yared M-H, 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.
- 35.Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Ecnomos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009;139(2):329-34.
- 36.Nayak SB, Ramnanansingh TG. Evaluation of vitamin D relationship with type 2 diabetes and systolic blood pressure. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000285.
- 37.Lee KJ, Lee YJ. Effects of vitamin D on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
- 13.Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
- 14.Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373.
- 15.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.
- 16.Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *J Pharm Sci*. 2012;20(1):10.
- 17.Nasri H, Behradmanesh S, Maghsoudi AR, Ahmadi A, Nasri P, Rafieian-Kopaei M. Efficacy of supplementary vitamin D on improvement of glycemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized double blind clinical trial. *J Renal Inj Prev*. 2014;3(1):31.
- 18.Krul-Poel YH, Westra S, ten Boekel E, ter Wee MM, van Schoor NM, van Wijland H, et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY trial): a randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1420-6.
- 19.Ryu O-H, Chung W, Lee S, Hong K-S, Choi M-G, Yoo HJ. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2014;29(5):620.
- 20.Taylor A, Wise P. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J*. 1998;74(872):365-6.
- 21.Al-Daghri N, Al-Attas O, Alokail M, Alkharfy K, Draz H, Clerici M. Serum 25-hydroxy-vitamin D is associated with adiponectin and insulin resistance in diabetic Saudi adults. 2011.
- 22.Nielsen NO, Bjerregaard P, Rønn PF, Friis H, Andersen S, Melbye M, et al. Associations between Vitamin D status and type 2 diabetes measures among Inuit in Greenland may be affected by other factors. *PloS one*. 2016;11(4):e0152763.
- 23.Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutr*. 2008;24(3):279-85.
- 24.Eftekhari M, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh M, Hasanzadeh J. Effects of treatment with oral calcitriol on plasma glucose and insulin levels in non-insulin dependent diabetes mellitus patients. *J Food Technol Nutr*. 2011;6(3):1-10.
- 25.abesh M, Azadbakht L, Faghihmani E, Tabesh

J Clin Pharmacol Ther. 2016;54(4):233.

## The effect of calcitriol supplementation on metabolic indices and blood pressure, in patients with type 2 diabetes: A double blind randomized clinical trial

\***Peivasteh Safarpour**, PhD in Nutritional Sciences, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author).  
Peivastehsafarpour@yahoo.com

**Fereshteh Mohammadi**, MD, Internist, Endocrinologist, Assistant Professor, Department of Medicine, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran.

### Abstract

**Background:** According to previous studies, vitamin D has an inverse relation with some of the lipid and glucose profiles, and its deficiency is a risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of vitamin D (calcitriol) on the blood glucose, lipid and hypertension profile in type 2 diabetic patients.

**Methods:** In this Double blinded randomized clinical trial, 90 patients with type 2 diabetes and serum 25-Hydroxy vitamin D levels of less than 30 ng/ml recruited from “Besat Diabetes Clinic” in Rasht, Guilan, North of Iran. The subjects took 50000 IU vitamin D supplements or placebo for 8 weeks. The primary outcomes of this study were 25 hydroxyvitamin D levels, serum hemoglobin glycosylated and HDL cholesterol, and secondary outcomes of this study, fasting blood glucose and insulin, resistance and insulin sensitivity, other components of lipid and blood pressure, which were studied before and after intervention and between the two groups were compared.

**Results:** Vitamin D supplementation significantly increased serum calcitriol and HDL cholesterol levels, as well as a significant decrease of 1% in serum hemoglobin glycosylated ( $p < 0.001$ ) but Other variables including resistance and insulin sensitivity, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, and systolic and diastolic blood pressure between the two groups change was not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Based on the findings of this study, weekly supplementation with 50,000 units of vitamin D for 8 weeks, while compensating for the deficiency of serum levels of this vitamin, reduced glycosylated hemoglobin and increased HDL cholesterol in type 2 diabetic patients, but had no effect on serum fasting glucose and insulin, insulin resistance and sensitivity and hypertension in these patients.

**Keywords:** Vitamin D, Glycosylated hemoglobin, Insulin resistance, Hypertension, Type2 Diabetes