مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۶۲ ـ ۴۵۶ (دی ۱۳۹۲)

مقاله‌ی پژوهشی

رابطه‌ی سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و فاکتور مهار کننده‌ی فعال کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1) در بیماران دیابتی نوع دو

دکتر شکوفه بنکداران، دکتر سیدجواد حسینی متعظ

مرکز تحقیقات غدد، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مشهد، خیابان احمد آباد، بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات غدد، دکتر شکوفه بنکداران؛e-mail: dr.bonakdaran@yahoo.com

چکیده

مقدمه: کمبود ویتامین D به عنوان یکی از علل افزایش دهنده‌ی خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی در بیماران دیابتی مطرح شده، ولی سازوکار قطعی آن مشخص نیست. دخالت در سازوکارهای هموستاتیک و التهابی از علل احتمالی برای نقش کمبود ویتامین D در ایجاد بیماری‌های قلبی ـ عروقی است. از سوی دیگر افزایش سطح فاکتور مهارکننده‌ی فعال کننده پلاسمینوژن ۱(PAI-1) از موارد شناخته شده برای افزایش خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی در بیماران دیابتی است. هدف پژوهش حاضر بررسی رابطه‌ی کمبود ویتامین D با سطح PAI-1 به عنوان یکی از شاخص‌های هموستاتیک بود. مواد و روش‌ها: ۱۸۰ بیمار دیابتی تیپ ۲ در پژوهش حاضر انتخاب شدند. رابطه‌ی سطح PAI-1 و میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و هم‌چنین، سایر شاخص‌های خطر بیماری قلبی ـ عروقی شامل قند خون ناشتا، لیپیدها، هموگلوبین گلیکوزیله، کراتینین و میزان میکروآلبومینوری در این بیماران بررسی گردید. یافته‌ها: رابطه‌ی معنی‌داری بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با PAI-1 وجود نداشت. سطح PAI-1 تنها با میزان قند خون ناشتا و کلسترول ـ HDL رابطه‌ی مثبت معنی‌داری داشت و با سایر متغیرهای خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی مطالعه شده رابطه‌ی معنی‌داری نداشت. نتیجه‌گیری: به نظر نمی‌رسد سطح سرمی ویتامین D رابطه‌ای با میزانPAI-1 در بیماران دیابتی داشته باشد، ولی این نتیجه نیاز به بررسی بیشتر توسط پژوهش‌های کلینیکی وسیع‌تر دارد.

واژگان کلیدی: فاکتور بازدارنده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن ۱، دیابت، ویتامین D، هموستاز، بیماری قلبی ـ عروقی
دریافت مقاله: ۹۱/۱۲/۲ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۳/۲۰ ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۴/۴

مقدمه

۲۵ و۱ دی هیدروکسی ویتامین D به عنوان متابولیت فعال ویتامین D به جز اثرات شناخته شده اصلی شامل نقش در هموستاز کلسیم و فسفر اثرات متعدد دیگری را از راه اثر گیرنده‌های ویتامین D (VDR) اعمال می‌نماید.[۱] VDR از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد که به نظر می‌رسد اثرات متعدد ویتامین D در بدن به علت توزیع منتشر این گیرنده‌ها در قسمت‌های مختلف بدن باشد.[۲] کمبود ویتامین D به عنوان یک اپیدمی در بیشتر جوامع مطرح است. براساس پژوهش‌های مختلف انجام شده در ایران کمبود این ویتامین در ایران نیز خیلی شایع است، و به نظر می‌رسد بیش از ۵۰٪ افراد ایرانی دچار کمبود ویتامین D هستند.[۳] از سوی دیگر براساس پژوهش‌های متعددی مشاهده گردیده کمبود ویتامین D در بیماران دیابتی شایع‌تر است.[۴،۵] شواهد متعدد اپیدمیولوژی در دسترس مبین این مسئله است که کاهش

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

ویتامین D سبب افزایش خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی می‌گردد.[۶،۷] سازوکارهای مختلفی در مورد احتمال دخالت کمبود ویتامین D در ایجاد و تشدید بیماری‌های قلبی ـ عروقی مطرح شده که از آن بین می‌توان به تشدید سازوکارهای ایمنی،[۸] افزایش مقاومت به انسولین،[۹] افزایش فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین[۱۰] و افزایش فشار خون،[۱۱] افزایش شانس سندروم متابولیک،[۱۲] احتمال کلسیفیکاسیون‌های عروقی[۱۳] و حتی تشدید آلبومینوری [۱۴] اشاره کرد. از عملکردهای احتمالی ویتامین D دخالت در سیستم فیبرینولیتیک و حفظ کفایت اندوتلیوم است.[۱۵،۱۶]

PAI-1 به عنوان فاکتور مهارگر اصلی فعال کننده‌های پلاسمینوژن بافتی (TPA) محسوب می‌شود. TPA سبب تبدیل پلاسمینوژن غیرفعال به پلاسمین فعال می‌گردد که خود پلاسمین سبب لیز و شکسته شدن لخته‌ی فیبرینی می‌شود. بنابراین افزایش PAI-1 می‌تواند سبب کاهش تولید پلاسمین و افزایش خطر بیماری‌های ترومبوتیک مانند سکته‌ی قلبی و سکته‌ی مغزی شود. PAI-1 در شرایط طبیعی در بدن به مقادیر بسیار کمی وجود دارد ولی ساخت آن تحت تاثیر بعضی از شرایط پاتولوژی و افزایش عواملی نظیر فاکتورهای التهابی یا پروتروبوتیک افزایش می‌یابد. از این عوامل محرک می‌توان به عواملی که سبب افزایش سطح TGF beta، فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور آلفا و اینترلوکین ۱ می‌گردد، اشاره نمود که سبب تحریک ساخت PAI-1 می‌گردد.[۱۷] بنابراین شاید بتوان از PAI-1 به عنوان یک پاسخ التهابی در بدن یاد نمود. در پژوهش‌های متفاوتی اثبات شده سطح PAI-1 در بیماران دیابتی بالاتر است،[۱۸،۱۹] و حتی از این شاخص به عنوان پیش‌گویی‌کننده‌ی مستقل برای ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت یاد شده است.[۲۰] هم‌چنین، این عامل به عنوان یکی از عوامل دخیل در افزایش خطر بیماری‌های ماکروواسکولر در جمعیت دیابتی مطرح است. بعضی از شواهد در دسترس است که نشان می‌دهد سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D رابطه‌ی معکوسی با میزان PAI-1 دارد،[۲۱،۲۲] بنابراین کمبود ویتامین D شاید با سازوکار افزایش سطح PAI-1 بتواند سبب افزایش خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی گردد. بنابراین با نظر به پژوهش‌های محدود در این زمینه، و هم‌چنین با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در ایران، رابطه کمبود ویتامین D با سطح PAI-1 در جمعیت بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به روش مقطعی روی ۱۸۰ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان قائم مشهد انجام شد. بیماران دیابت نوع ۱ و بیماران با شرح حالی از بیماری حاد یا التهابی قبلی، بدخیمی، نارسایی کبدی یا کلیوی، حاملگی و شیردهی از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیمارانی که در حال دریافت داروهایی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، ضد تشنج‌ها، مکمل‌های ویتامین D، کلسیم و هر دارویی بودند که بر سطح ویتامین D تاثیرگذار بود و هم‌چنین مصرف کننده‌های داروهای موثر بر سیستم انعقادی نیز از این پژوهش کنار گذاشته شدند. سن، جنس، وزن، قد، فشار خون سیستولی و دیاستولی، طول مدت شناسایی دیابت، و هم‌چنین شرح حال دارویی از بیماران گرفته و یادداشت شد. میزان نمایه‌ی توده‌ی بدن[i] بیماران بر اساس فرمول وزن به کیلوگرم به مجذور قد به متر برای بیماران محاسبه گردید. فشار خون بیماران از بازوی سمت راست در حالت نشسته پس از ده دقیقه استراحت گرفته شد و افزایش فشار خون با وجود فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه یا فشار خون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۸۵ میلی‌متر جیوه و یا شرح حال مصرف داروی ضد فشار خون در بیماران تعریف گردید. وجود و شدت درگیری چشمی در بیماران با معاینه‌ی فوندوسکوپی و در صورت نیاز انجام فلوئوروسین آنژیوگرافی از بیماران توسط یک افتالمولوژیست مجرب تایید گردید. بیماران بر اساس معاینه‌ی فوندوسکوپی به سه دسته کلی تقسیم‌بندی شدند:

بیماران بدون درگیری چشمی (NDR)

بیمارانی با رتینوپاتی دیابتی نان پرولیفراتیو (NPDR)

بیمارانی با رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR)

نمونه‌ی خون بیماران پس از ۸ ساعت ناشتایی گرفته شد و برای بررسی سطح قند ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، لیپیدها و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و PAI-1 فرستاده شد. گلوکز پلاسمایی ناشتا با روش گلوکز اکسیداز (Human ـ آلمان)، کلسترول، تری‌گلیسیرید و کلسترول ـ HDL با روش آنزیمی (پارس آزمون ـ ایران) اندازه‌گیری شد. کلسترول ـ LDL بر اساس فرمول فریدوال

i- Body mass index

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

[(۵/ تری‌گلیسرید+ HDL) − کلسترول تام=LDL] محاسبه گردید. HbA1c با روش کروماتوگرافی ستونی (Biosource , Barcelona اسپانیا) اندازه‌گیری شد. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با روش رادیوایمونواسی (Biosource Europ, Nivelles, Belgium) بررسی گردید. دقت درون آزمون ۸٪ و برون آزمون ۱۰٪ ارزیابی شد. PAI-1 با روش الیزا با استفاده از کیت (Novex) با حساسیت کمتر از ۰/۱۶ نانوگرم در میلی‌لیتر انجام شد. یک نمونه‌ی تصادفی ادرار برای بررسی سطح میکروآلبومین و کراتینین از بیماران گرفته شد. در صورت وجود میکروآلبومینوری در بیماران نمونه‌ی مجدد بعد از ۳ تا ۶ ماه تکرار گردید. نسبت میکروآلبومین ادراری بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای گرم کراتینین ادرار به عنوان میکروآلبومینوری و در نسبت‌های بالاتر از ۳۰۰ به عنوان ماکروآلبومینوری در نظر گرفته شد. برای تعیین خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی در بیمارانی که بدون سابقه‌ی مثبتی از بیماری‌های قلبی ـ عروقی بودند، از نرم‌افزار فرامینگهام استفاده شد و خطر بیماری قلبی ـ عروقی بیماران در ۱۰ سال آینده به صورت درصدی تخمین زده شد. برای توصیف داده‌ها از نمودارها و جدول‌های آماری و برای تجزیه و تحلیل از ضریب همبستگی پیرسون یا معادل ناپارامتری آن استفاده شد، نرم‌افزار مورد استفاده SPSS نسخه‌ی ۱۱ و سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

پژوهش حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب، و بیماران رضایت‌نامه‌ی اخلاقی ویژه را پر نمودند.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر ۱۸۰ بیمار (۱۳۰ بیمار زن و ۵۰ بیمار مرد) شرکت داشتند، که ویژگی‌های تن‌سنجی و آزمایشگاهی پایه‌ای آن‌ها در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه

متغیر	میانگین±انحراف معیار
سن (سال)	۵۴/۹ ± ۹/۴
جنس (مرد) (درصد)	٪۲۷/۸
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۲۷/۶ ±۴/۶
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۲۵/۲ ±۲۰/۰
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۷/۰ ±۱۱/۸
قند ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۳/۷ ±۷۰/۴
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۷ ±۱/۹
کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۶/۰ ±۴۰
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۶۸/۱ ±۱۱۵/۴
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۰۳ ±۲۹/۸
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۲/۰ ±۷
کراتینین (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۰/۹۷ ±۰/۲۳
میزان میکروآلبومین به کراتینین ادراری (میلی‌گرم به گرم)	۴۷/۳ ±۷۸
۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۹/۹ ±۸/۵
GFR (میلی‌لیتر در دقیقه)	۸۳/۲±۲۶
PAI-1 (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۰۵/۵ ±۳۴

در افراد مورد مطالعه ۲۳/۶٪ درگیری عروق کرونر، ۶/۷٪ شرح حال زخم پای دیابتی، ۷/۹٪ نفروپاتی، ۵۵/۶٪ افزایش فشار خون و ۳۴/۳٪ رتینوپاتی داشته‌اند. در ضمن ۵/۱٪ افراد مورد مطالعه سیگاری بوده‌اند. بر اساس سطح ویتامین D بیماران به دو دسته با سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کافی و کمبود ویتامین D (بیشتر و کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی) تقسیم شدند، و متغیرهای مختلف در این دو دسته با یکدیگر مقایسه شدند (جدول ۲).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

جدول ۲- وضعیت متغیرها بر اساس گروه‌بندی سطح ویتامین D*

متغیر	۲۵ هیدروکسی کمتر از ۲۰	۲۵ هیدروکسی بیشتر از ۲۰	مقدار P†
سن (سال)	۵۴/۳ ±۹/۵	۵۹/۷ ±۳۶/۰	۰/۰۳
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۹ ±۴/۸	۲۵/۹ ±۳/۳	۰/۰۹
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۲۴/۳ ±۱۹	۱۲۱/۵ ±۲۱/۳	۰/۵۷
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۶/۶±۱۱/۹	۷۴/۴±۱۰/۳	۰/۴۷
قند ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۳/۰ ±۶۴/۹	۱۸۳/۰ ±۸۷/۷	۰/۵۵
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۶ ±۱/۹	۸/۹ ±۲/۱	۰/۵۳
کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۴/۳ ± ۳۹/۱	۱۸۲/۴ ±۳۸/۹	۰/۴
تری گلیسیرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۶۸/۰ ±۱۱۴/۷	۱۷۷/۵ ±۸۸/۲	۰/۷۳
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۰۲/۰ ±۲۸/۵	۱۱۰/۶ ±۳۷/۵	۰/۲۴
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۴۲/۰ ±۷/۳	۴۲/۶±۵/۰	۰/۷۵
میزان میکروآلبومین به کراتینین ادراری (میلی‌گرم به گرم)	۴۷/۰ ±۷۸/۴	۵۶/۶ ±۶۰/۳	۰/۶۱
GFR (میلی‌لیتر در دقیقه)	۸۵/۹ ±۲۶/۵	۷۵/۴ ±۲۶/۷	۰/۱۳
PAI 1 (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۱۰۵/۳ ±۳۳/۹	۱۰۶/۹ ±۳۶/۲	۰/۹۸

* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

با توجه به جدول یاد شده به نظر می‌رسد که سطح PAI-1 تفاوت معنی‌داری بین دو دسته بیماران با کمبود ویتامین D و افرادی بدون کمبود ویتامین D ندارد. سایر متغیرهای آزمایشگاهی نیز در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. سن تنها متغیری بود که به طور معنی‌داری بین دو گروه تفاوت داشت.

برای بررسی تفاوت سطح PAI-1 در بیمارانی با و بدون عوارض مزمن دیابت تاثیر گذار بر بیماری قلبی ـ عروقی آنالیز آماری انجام شد که یافته‌های آن در جدول ۳ آمده است.

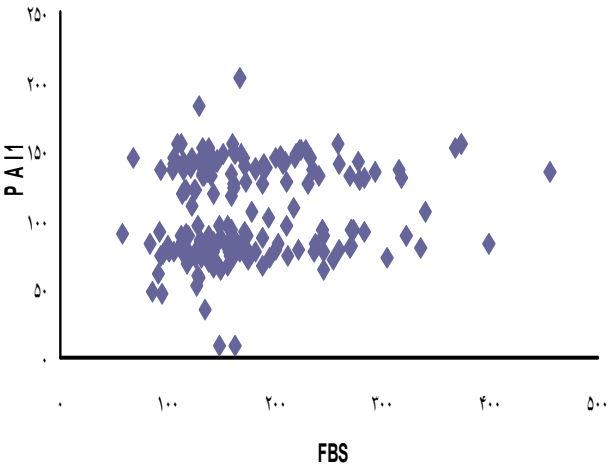
جدول ۳- بررسی سطح PAI-1 بر اساس وجود و یا عدم وجود عوارض مزمن دیابت*

نوع عارضه	سطح PAI-1	مقدار P†
درگیری چشمی		
بدون رتینوپاتی	۱۰۳/۵ ±۳۴/۸	۰/۸
رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو	۱۰۸/۰ ±۳۲/۵	
رتینوپاتی پرولیفراتیو	۱۰۸/۸ ±۳۶/۲	
نوروپاتی		
ندارد	۱۰۶/۵ ±۳۴/۴	۰/۱۶
دارد	۹۲/۳ ±۲۵/۶	
هیپرلیپیدمی		
ندارد	۱۰۵/۴ ±۲۹/۳	۰/۹۶
دارد	۱۰۵/۶ ±۳۶/۰	
افزایش فشار خون		
ندارد	۱۰۸/۸ ±۳۳/۸	۰/۲۵
دارد	۱۰۲/۹ ±۳۴/۱	
میزان فیلتراسیون گلومرولی		
کمتر از ۳۰	۱۱۰/۰ ±۳۲/۰	۰/۵۱
بین ۳۰ تا ۶۰	۱۱۰/۰ ±۳۲/۴	
بین ۶۰ تا ۹۰	۱۰۱/۲ ±۳۳/۴	
بیشتر از ۹۰	۱۰۸/۴ ±۳۳/۵	
بیماری قلبی ـ عروقی		
ندارد	۱۰۶/۷ ±۳۵/۲	۰/۴۲
دارد	۱۰۱/۹ ±۳۰/۲	

* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

همان‌طور که از یافته‌های جدول مشخص می‌گردد سطح PAI-1 در بیمارانی با و بدون عوارض مزمن دیابت در پژوهش حاضر تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. رابطه‌ی عددی سطح PAI-1 با سایر متغیرهای کمی با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون و اسپیرمن بررسی شد. تنها سطح PAI-1 رابطه‌ی عددی مثبتی با عدد قند خون ناشتا داشت. با افزایش میزان قند ناشتا سطح PAI-1 افزایش می‌یافت (P=۰/۰۳ ،r=۰/۱۵)(نمودار ۱). ارتباط بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و PAI-1 بر حسب متغیرهای مختلف بررسی شد که هیچ رابطه‌ی معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت.



نمودار ۱- همبستگی سطح قند خون ناشتا و PAI1

بحث

با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته بررسی حاضر اولین مطالعه‌ی انجام شده برای بررسی رابطه‌ی کمبود ویتامین D با تغییرات سطح سرمی PAI-1 در بیماران دیابتی نوع دو است. افزایش PAI-1 و همچنین کمبود ویتامین D هر دو جزو عوامل شناخته شده‌ی افزایش دهنده‌ی بیماری‌های قلبی ـ عروقی می‌باشند. در این پژوهش تلاش شد تا رابطه‌ی کمبود ویتامین D را با سطح PAI-1 به عنوان فاکتور موثری در تشدید ترمبوز جستجو کنیم. نتایج پژوهش حاضر رابطه‌ای بین کمبود ویتامین D و سطح PAI-1 نشان نداد. حتی در این بررسی اثرات کمبود ویتامین D بر سایر عوامل آزمایشگاهی خطرساز بیماری‌های قلبی ـ عروقی نیز بررسی گردید که تغییرات معنی‌داری دیده نشد. از سوی دیگر با فرضیه‌ی افزایش سطح PAI-1 در دیابت و دخالت آن در عوارض قلبی ـ عروقی سعی شد تا تغییرات این مارکر را در عوارض مختلف دیابت و رابطه‌ی آن را با متغیرهای آزمایشگاهی بررسی کنیم که تنها رابطه‌ی عددی این شاخص با عدد قند خون ناشتا معنی‌دار بود.

با توجه به توزیع منتشر گیرنده‌های ویتامین D، از جمله قرارگیری آن‌ها در جدار اندوتلیال، به نظر می‌رسد ویتامین D اثرات متعددی شامل: تاثیر بر سلول‌های اندوتلیال، اثرات تعدیل‌کننده‌های ایمنی و همچنین بهبود افزایش فشار خون و بنابراین کاهش Stiffness در عروق داشته باشد. از طرفی ویتامین D می‌تواند سبب اثرات ضد پرولیفراتیو در عضلات صاف جدار عروق گردد و شاید از این راه بتواند سبب کاهش خطر حوادث قلبی ـ عروقی گردد.[۲۳] اثرات قطعی ویتامین D در سیستم انعقادی به طور کامل شناخته شده نیست. شواهدی در دسترس است که نشان می‌دهد ویتامین D کافی می‌تواند سبب مهار تشکیل لخته و تشدید روند فیبرینولیز شده،[۲۴] و از این طریق سبب کاهش تشکیل پلاک در عروق و کاهش خطر عوارض قلبی ـ عروقی گردد. به نظر می‌رسد ترکیبات آنالوگ ویتامین D با تاثیر بر میزان و همچنین تظاهر PAI-1 بتوانند موجد این اثر گردند.[۲۵،۲۶] پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی رابطه‌ی کمبود ویتامین D با عوامل هموستاز محدود و یافته‌های ناهمسویی دارند. در پژوهشی که توسط Jorde R و سایر همکاران انجام گردید رابطه‌ی منفی معنی‌داری بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و PAI-1 و همچنین آنتی‌ژن TPA (TPAag)[i] به دست آمد، اگرچه این رابطه وابسته به BMI بیماران بود.[۲۷] چند سال بعد نیز توسط همین نویسنده عنوان گردید که افزایش سطح ویتامین D به احتمال زیاد با کاهش زمان تشکیل لخته و همچنین افزایش پیک فعالیت ترومبین در ترمبوگرام، خطر ترومبوزهای عروقی را در افراد چاق و دارای وزن بالا بیشتر می‌کند. برای اثبات این اثر در یک مطالعه‌ی مداخله‌ای بیماران تحت درمان با دوزهای بالای ویتامین D قرار گرفتند و علی‌رغم افزایش سطح ویتامین D در آن‌ها این اثر دیده نشد،[۲۸] و باز این مسئله همچنان مورد اختلاف باقی ماند. پژوهش‌های دیگری مبین این می‌باشد که درمان با ترکیبات ویتامین D مانند کلسیتریول و paricalcitol می‌تواند سبب کاهش تظاهر گیرنده‌ی PAI-1 در سلول‌های عضلانی صاف جدار عروق قلبی گردد،[۲۹] بنابراین شاید یکی از اثرات مفید ترکیبات ویتامین D در کاهش مرگ و میر بتواند وابسته به

i - Tissue plasminogen activator antigen

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

کاهش تظاهر گیرنده‌ی PAI-1 در عروق و در نتیجه تخفیف روند آترواسکلروز باشد، زیرا حتی در مرحله‌ی اول آترواسکلروز تظاهر گیرنده‌ی PAI-1 در عروق افزایش می‌یابد.

در یک مطالعه‌ی کوهورت انجام شده توسط hyppnen و سایر همکاران نیز مشخص گردید سطح ویتامین D رابطه‌ی معکوسی با سطح TPA و با درجات کمتری با سطح دی‌دیمر و فیبرینوژن دارد،[۳۰] و بنابراین در حفظ هموستاز ضد ترومبوز موثر است.

در عین حال با نظر به یافته‌های مقالات مختلف و نتیجه‌ی به دست آمده از این پژوهش همچنان این اختلاف باقی ماند که آیا کمبود ویتامین D می‌تواند از علل تاثیرگذار بر روند فیبرینولیتیک باشد یا خیر؟

پژوهش حاضر محدودیت‌هایی نیز داشت که می‌توان به حجم نمونه‌ی پایین و هم‌چنین بررسی انحصاری سطح PAI-1 به عنوان یکی از شاخص‌های روند هموستاتیک اشاره نمود. بنابراین نمی‌توان دخالت کمبود ویتامین D در سایر مراحل ایجاد ترومبوز، نظیر تجمع پلاکتی یا تغییر در تظاهر سایر فاکتورهای بافتی را رد کرد.

در پژوهش حاضر رابطه‌ی مثبت معنی‌داری بین سطح سرمی PAI-1 و قند خون ناشتا مشاهده گردید: با افزایش قند خون ناشتا سطح PAI-1 افزایش معنی‌داری پیدا می‌کرد. این یافته همسو با سایر پژوهش‌ها در این زمینه می‌باشد زیرا بر اساس مطالعات قبلی مشخص گردیده است که افزایش سطح انسولین موجود در نتیجه مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو، عاملی برای افزایش تظاهر PAI-1 می‌باشد.[۳۱]

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد کمبود ویتامین D رابطه‌ای با سطح PAI-1 در بیماران دیابتی نوع دو ندارد، اگرچه پژوهش‌های وسیع‌تر با بررسی همزمان سایر مارکرهای هموستاتیک در این رابطه پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تامین اعتبار پژوهشی این طرح تشکر می‌کنیم. این طرح نتیجه پایان‌نامه تخصصی می‌باشد که از تمام دست اندرکاران این پایان نامه نیز کمال تشکر را داریم.

References

1. Carlberg C, Quack M, Herdick M, Bury Y, Polly P, Toell A. Central role of VDR conformations for understanding selective actions of vitamin D(3) analogues. Steroids 2001; 66: 213-21.
2. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 1998; 13: 325-49.
3. Moradzadeh K, Larijani B, Keshtkar AA, Hossein-Nezhad A, Rajabian R, Nabipour I, et al. Normative values of vitamin D among Iranian population: a population based study. International Journal of Osteoporosis and Metabolic Disorders 2008; 1: 8-15.
4. Cigolini M, Iagulli MP, 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: 722-4..
5. Di Cesar DJ, Ploutz-Snyder R, Weinstock RS, Moses AM. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 174.
6. Luong KV, Nguyen LT. Vitamin D and cardiovascular disease. Curr Med Chem 2006; 13: 2443-7.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008; 117: 503-11.
8. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. Trends Mol Med 2002; 8: 174-9.
9. 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 Endocrinol Metab 2007; 92: 2017-29.
10. Cosenso-Martin LN, Vilela-Martin JF. Is there an association between vitamin D and hypertension? Recent Pat Cardiovasc Drug Discov 2011; 6: 140-7.
11. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2009; 27: 1948-54.
12. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. Diabetes Care 2007; 30: 1549-55.
13. Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, Hokanson JE, Tarullo D, Gottlieb PA, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 454-8.
14. Isakova T, Gutiérrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interaction. J Ren Nutr 2010; 21: 295-302.
15. Petrie MS, Harrell TE, Schwartz GG, Sane DC. Production of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) by endothelial cells: differential responses to calcitriol and paricalcitol. J Thromb Haemost 2004; 2: 2266-7.
16. Talmor Y, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. Calcitriol blunts pro atherosclerotic parameters through NFkappaB and p38 in vitro. Eur J Clin Invest 2008; 38: 548-54.
17. Hou B, Eren M, Painter CA, Covington JW, Dixon JD, Schoenhard JA, et al. Tumor necrosis factor alpha activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor kappaB site. J Biol Chem 2004; 279: 18127-36.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

18. Cucuianu M, Coca M. Thrombotic tendency in diabetes mellitus. Revisiting and revising a study initiated 30 years ago. Rom J Intern Med 2012; 50: 107-15.
19. Fattah MA, Shaheen MH, Mahfouz MH. Disturbances of haemostasis in diabetes mellitus. Dis Markers 2003-2004; 19: 251-8.
20. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3171-82.
21. Chen Y, Kong J, Sun T, Li G, Szeto FL, Liu W, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses inflammation-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 by blocking nuclear factor-κB activation. Arch Biochem Biophys 2011; 507: 241-7.
22. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. J Vasc Res 2007; 44: 11-8.
23. Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1, 25 (OH) 2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103: 533-7.
24. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. J Thromb Haemost 2009; 7: 605-10.
25. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirosawa S. Anticoagulant effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on human myelogenous leukemia cells and monocytes. Blood 1998; 92: 160-7.
26. Puri S, Bansal DD, Uskoković MR, MacGregor RR. Induction of tissue plasminogen activator secretion from rat heart microvascular cells by fM 1,25(OH)(2)D(3). Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E293-301.
27. Jorde R, Haug E, Figenschau Y, Hansen JB. Serum levels of vitamin D and haemostatic factors in healthy subjects: the Tromsø study. Acta Haematol 2007; 117: 91-7.
28. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y, Hansen JB. Parameters of the thrombogram are associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels at baseline, but not affected during supplementation with vitamin D. Thromb Res 2010; 125: e210-3.
29. Ruth Wu-Wong J, Nakane M, Ma J, Cook AL. Vitamin D analogs down-regulate plasminogen activator inhibitor-1 in human coronary artery smooth muscle cells. J Thromb Haemost 2005; 3: 1545-6.
30. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, Power C. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort. PLoS One 2010; 5: e10801.
31. Schneider DJ, Sobel BE. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. Diabetes Care 2012; 35: 1961-7.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]

Original Article

Correlation Between Serum 25 Hydroxy Vitamin D Level and Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Type 2 Diabetic Patients

Bonakdaran Sh, Hosseini Mottaez SJ

Endocrine Research Center, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R. Iran.

e-mail: dr.bonakdaran@yahoo.com

Received: 20/02/2013 **Accepted**: 25/06/2013

Abstract

Introduction: Although Vitamin D deficiency is highly prevalent worldwide and has been suggested to be a contributory factor for cardiovascular disease in diabetes, the specific underlying mechanism is not known. It may be related to the effects of vitamin D deficiency on metabolic, inflammatory and hemostatic markers. Plasminogen activator inhibitor 1 is a known cardiovascular risk marker in diabetes. The aim of this study was to determine the association between 25 hydroxy vitamin D and PAI-1 in type 2 diabetic patients. Materials and Methods: One hundred-eighty patients with type 2 diabetes were selected, and the associations between PAI-1 and 25 hydroxy vitamin D level and other risk markers of cardiovascular disease including FBS, lipid profiles, HbA1C, creatinine and microalbuminuria were examined. Results: There were no significant correlation between PAI-1 level and 25 hydroxy vitamin D level. PAI-1 was positively associated with fasting blood sugar and high density lipoprotein level, but no significant relation was found between PAI-1 level and other risk markers of cardiovascular disease. Conclusions: It seems that vitamin D deficiency is not related to PAI-1 level as a risk marker for cardiovascular disease in diabetes, but this observation remains to be confirmed by larger clinical studies.

Keywords: PAI-1, Diabetes, Vitamin D, Hemostasis, Cardiovascular disease

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-09-09]