مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۷۱ ـ ۲۶۵ (شهریور ۱۳۸۷)

مقاله‌ی پژوهشی

# اثر کلسی‌تریول (1,25(OH)2D3) در کنترل اختلال تحمل گلوکز در بیماران همودیالیزی

دکتر شکوفه بنکداران، دکتر محمد جواد مجاهدی، دکتر فرزانه شریفی‌پور، دکتر حسین آیت‌اللهی، دکتر محمد شاکری

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان قائم مشهد؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر شکوفه بنکداران؛ e-mail:BonakdaranSh@mums.ac.ir

## چکیده

**مقدمه: اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین از عواقب شناخته شده در نارسایی مزمن کلیوی است. اگرچه انجام همودیالیزهای مداوم باعث بهبود آشکاری در اختلال متابولیسم گلوکز ناشی از اورمی می‌شود ولی این اختلال کاملاً به حالت طبیعی برنمی‌گردد. به نظر می‌رسد کاهش ویتامین D و هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین بیماران دخیل باشد. از طرفی مطالعه‌های جدید بر نقش ویتامین D فعال در عملکرد درون‌ریز پانکراس تأکید دارند. این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی کلسی‌تریول خوراکی (ویتامین D فعال) در میزان تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین و هم‌چنین میزان عملکرد سلول بتای پانکراس طراحی شد. مواد و روش‌ها: مطالعه در ۶۵ بیمار همودیالیزی انجام شد. از این بیماران بر اساس معیارهای ورود و خروج، ۲۷ بیمار انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۱۳ بیمار با کلسی‌تریول خوراکی (۰/۵ میکروگرم در روز) به مدت ۸ هفته درمان شدند و ۱۴ بیمار اورمیک همودیالیزی طی این ۸ هفته به عنوان گروه شاهد پلاسبو دریافت کردند. در تمام افراد گلوکز پلاسمای ناشتا، انسولین ناشتا، لیپیدها، کلسیم، فسفر، HbA1c و PTH قبل و بعد از ۸ هفته اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با روش HOMA-IR و عملکرد سلول بتا با HOMA SEC در تمام بیماران محاسبه و یافته‌های قبل و بعد از درمان با هم مقایسه شدند. یافته‌ها: در گروه درمان شده با کلسی‌تریول، کاهش در میزان HbA1C (p=۰/۰)، HOMA–IR(p=۰/۰۳۵)، کلسترول تام (p=۰/۰۳۷) و تری‌گلیسیرید (p=۰/۰۳۶) و افزایش در میزان کلسیم (p=۰/۰۱۴) از نظر آماری معنی‌دار بود ولی تغییر در سایر متغیرها از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه کنترل افزایش واضحی در سطح قند خون ناشتا (p=۰/۰۰۲) HbA1C، (p=۰/۰۰۴) و HOMA IR (p=۰/۰۳۶) و کاهش قابل ملاحظه‌ای در عملکرد سلول بتا (p=۰/۰۳۲) پس از گذشت هشت هفته ملاحظه شد. تغییر در سایر متغیرها از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ویتامین D فعال باعث بهبود متابولیسم کربوهیدرات‌ها بیشتر از طریق اثر بر بهبود مقاومت به انسولین در بیماران همودیالیزی می‌شود.**

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، کلسی‌تریول، ویتامین D، اورمی، عملکرد سلول بتا، نمایه‌ی مقاومت به انسولین (HOMA-IR)

دریافت مقاله: ۸۶/۶/۶ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۶/۹/۱۷ ـ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱۹

## مقدمه

اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها در نارسایی مزمن کلیوی یافته‌ی شایعی است[۱] و به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین و هم‌چنین کاهش ترشح انسولین در این اختلال متابولیسم دخیل باشند.[۲-۳] مقاومت به انسولین در بیماران اورمی نسبت به افراد سالم بیشتر است. علت مقاومت به انسولین در بیماران دچار اورمیک کاملاً شناخته شده نیست ولی مجموعه‌ای از علل شامل کاهش ویتامینD، آنمی، توکسین‌های اورمیک شامل اوره، کراتینین، ایندول‌ها، گوانیدین، پلی‌آمین‌ها، فنول‌ها و غیره شاید در ایجاد مقاومت به انسولین دخالت داشته باشد.[۴،۵] عملکرد سلول‌های بتای

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

پانکراس در افراد اورمیک به دلیل مقابله با شرایط مقاومت به انسولین در این بیماران افزایش یافته است ولی می‌تواند طبیعی یا حتی کاهش یافته نیز باشد.[۶-۷] اگر به دلیلی سلول‌های بتا قادر به غلبه بر مقاومت انسولین موجود نباشند و مقدار کافی انسولین را ترشح نکنند اختلال تحمل گلوکز و شاید حتی دیابت عارض شود.[۸،۹] افزایش میزان هورمون پاراتورمون (PTH) به عنوان نتیجه‌ای از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در بیماران اورمیک شاید نقش عمده‌ای در اختلال‌های متابولیسم کربوهیدرات‌ها در این بیماران داشته باشد. افزایش PTH باعث تحریک کبدی گلوکز از راه تحریک گلیکوژنولیز و گلوکونئوزنزیس می‌شود[۱۰،۱۱] به تازگی اعمال درون‌ریز ویتامین D از جمله نقش این ویتامین در عملکرد پانکراس بسیار مورد توجه است.[۱۲-۱۶] به نظر می‌رسد ویتامین D فعال غیر وابسته به تغییر در میزان کلسیم و PTH باعث افزایش ترشح انسولین از راه تحریک سلول بتای پانکراس و نیز بهبود مقاومت به انسولین می‌شود.[۱۷] در بیماران اورمیک کمبود ویتامین D فعال شاید علت خوبی برای ایجاد مقاومت به انسولین باشد، اگرچه که سازوکارهای مولکولی این مسأله هنوز مبهم است.[۱۸،۱۹] این مطالعه با نظر به دخالت ویتامین D در متابولیسم کربوهیدرات‌ها طراحی شد و هدف آن بررسی اثر درمان با ویتامینD فعال در بهبود اختلال تحمل گلوکز بیماران دچار نارسایی مزمن کلیوی همودیالیز می‌شوند، بود.

## مواد و روش‌ها

۶۵ بیمار با تشخیص نارسایی مزمن کلیوی که بیش از یک‌سال همودیالیز می‌شدند و سابقه‌ای از دیابت قبلی نداشتند و هم‌چنین ترکیبات ویتامین D یا سایر ترکیبات وابسته به آن را دریافت نمی‌کردند، انتخاب شدند. از این عده، بیماران با موارد منع مصرف ویتامین D مانند هیپرفسفاتمی شدید و مواردی با PTHهای پایین یا خیلی بالا که کاندید پالس‌کلسی‌تریول بودند، از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۳۲ بیمار (۱۷ مرد و ۱۵ زن ) به مطالعه وارد و به شکل تصادفی به دو دسته تقسیم شدند. گروه ۱ با کلسی‌تریول خوراکی به میزان نیم میکروگرم در روز به مدت هشت هفته درمان شدند و گروه ۲ طی این هشت هفته بدون دریافت کلسی‌تریول تحت نظر قرار گرفتند.

۳ نفر از بیماران (۲ مرد و ۱ زن) طی مطالعه فوت کردند و ۲ بیمار درمان را کامل نکردند. در تمام بیماران قبل از شروع مطالعه آزمایش‌های قند خون ناشتا، انسولین ناشتا، قند خون دو ساعت بعد از دریافت ۷۵ گرم گلوکز، پروفیل لیپید شامل کلسترول تام، تری‌گلسیرید، LDL-C، HDL-C، کلسیم، فسفر، PTH و $HbA1_C$ انجام شد. میزان مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول نمایه‌ی مقاومت به انسولین (HOMA –IR)

$$\frac{\text{قند ناشتا (mmol/L)} \times \text{انسولین (mu/mL)}}{۲۲/۵}$$

و میزان عملکرد سلول‌های بتا با فرمول:

$$\frac{\text{انسولین (mu/mL)} \times ۲۰}{\text{گلوکز} - ۳/۵}$$

محاسبه شد. در تمام بیماران بعد از اتمام ۸ هفته متغیرهای آزمایشگاهی مجدداً تکرار می‌شود. یافته‌ها قبل و بعد از ۸ هفته در هر دو گروه مجدداً تکرار و در هر دو گروه با آزمون تی جفتی با یکدیگر مقایسه شدند.

## یافته‌ها

۲۷ بیمار شامل ۱۳ نفر در گروه درمان شده با کلسی‌تریول و ۱۴ بیمار در گروه شاهد مطالعه را کامل کردند. ویژگی‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی این بیماران در جدول ۱ آورده شده است. در گروه یک (درمان شده با کلسی‌تریول) بعد از ۸ هفته قند خون ناشتا کاهش یافت ولی این میزان از نظر آماری معنی‌دار نبود. قندخون دو ساعت بعد از ۷۵ گرم گلوکز به طور معنی‌داری پس از هشت هفته درمان با کلسی‌تریول کاهش یافت (p=/۰۴۵). کاهش معنی‌داری در میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) نیز دیده شد (p=۰/۰۰). میزان مقاومت به انسولین که با روشHOMA-IR محاسبه شده بود بعد از درمان، کاهش قابل ملاحظه‌ای یافت (p=۰/۰۳۵) و این کاهش غیر وابسته به تغییر در میزان کلسیم سرم و PTH بود. پس از درمان، افزایش ایجاد شده در میزان کلسیم سرمی نیز معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۴). درمان با کلسی‌تریول باعث بهبود پروفایل لیپید با کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان کلسترول تام و تری‌گلسیرید شد (به ترتیب ۰/۰۳۶ و ۰/۰۳۷ =p). میزان تغییر در سایر متغیرها شامل PTH، LDL-C، HDL-C و فسفر، و

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

هم‌چنین میزان عملکرد سلول بتا از نظر آماری معنی‌دار نبود ( جدول ۲).

**جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی بیماران هر دو گروه در ابتدای مطالعه**

| متغیر | گروه یک | گروه دو | P |
|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۴۸± ۱۶/۰۳* | ۵۱/۷ ± ۱۹/۸۸ | ۰/۶۱ |
| جنس | ۶ زن و ۷ مرد | ۷ مرد و ۷ زن | ۰/۸۶ |
| شرح حال مثبت فامیلی دیابت | ۴ نفر (۳۰/۷۶ ٪ ) | ۴ نفر ( ۲۰/۸۵ ٪) | ۰/۹۰ |
| قند پلاسمای ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۰۵ ± ۵۲/۰۳ | ۸۱ ± ۱۳/۳۱ | ۰/۱۰ |
| قند بعد از دو ساعت مصرف گلوکز (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۹۹/۸۳ ± ۲۴/۲۴ | ۱۱۳/۹۲ ± ۴۹/۲۶ | ۰/۳۷ |
| انسولین ناشتا (میلی واحد بر میلی‌لیتر) | ۱۵/۲۵ ± ۱۱/۱۳ | ۳۰/۴۲ ± ۲۳/۵۴ | ۰/۱۶ |
| هموگلوبین گلیکوزیله (درصد) | ۶/۴۱ ± ۱/۱۹ | ۶/۶۱ ± ۱/۳۷ | ۰/۶۹ |
| کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۷۵/۰۷ ± ۵۲/۶۲ | ۱۵۱/۷۸ ± ۲۷/۷۹ | ۰/۱۵ |
| تری گلسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۲۱۴/۹۲ ± ۱۱۷/۷۵ | ۱۵۰/۴۲ ± ۴۹/۵۱ | ۰/۰۸ |
| LDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۹۴/۶۷ ± ۳۷/۱۵ | ۸۵/۶۵ ± ۲۱/۵۲ | ۰/۴۴ |
| HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۳۷/۶۱ ± ۶/۶۶ | ۳۵/۹۲ ± ۸/۸۱ | ۰/۵۸ |
| PTH (پیکوگرم در میلی‌لیتر) | ۴۰۵/۰۰ ± ۲۲۱/۶۷ | ۴۱۱ /۲۱ ± ۲۵۷/۲۴ | ۰/۹۵ |
| کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۸/۹۲±۰/۳۸ | ۹/۱۱±۰/۴۴ | ۰/۲۴ |
| فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۵/۲۶ ± ۱/۱۵ | ۶/۱۷ ± ۱/۶۶ | ۰/۱۱ |
| مقاومت به انسولین ( HOMA-IR) | ۲/۴۲ ± ۱/۳۳ | ۳/۲۰ ± ۲/۳۹ | ۰/۳۱ |
| عملکرد سلول بتا (HOMA-SEC) | ۸۵/۳۰ ± ۲۲/۳۴ | ۱۱۰/۷۸ ± ۲۶/۰۰ | ۰/۰۶ |

* میانگین ± انحراف معیار

**جدول ۲- متغیرهای گروه ۱، قبل و پس از درمان**

| متغیر | قبل از درمان | پس از درمان | t | P |
|---|---|---|---|---|
| قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۰۵/۰۰ ± ۵۲/۰۳ | ۸۵/۳۰ ± ۲۲/۳۴ | ۲ /۰۱ | ۰/۰۶۷ |
| قند خون دو ساعته (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۹۹/۸۳ ± ۳۴/۴۲ | ۸۸/۶۷ ± ۸/۶۸ | ۱،۰۷ | ۰/۰۴۵ |
| انسولین (میلی‌واحد بر میلی‌لیتر) | ۱۰/۳۶ ±۴/۰۷ | ۹/۳۳ ±۳/۷۸ | ۱/۰۵ | ۰/۳۱ |
| کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۷۵/۰۷ ± ۵۲/۶۲ | ۱۵۳/۳۰ ± ۴۳/۸۰ | ۲/۳۴ | ۰/۰۳۷ |
| تری‌گلسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۲۱۴/۲ ± ۱۱۷/۷۵ | ۱۷۵/۳۰ ± ۹۹ /۶۵ | ۲ /۳۶ | ۰/۰۳۶ |
| LDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۹۴/۶۷ ± ۳۷/۱۵ | ۷۶/۴۵ ± ۳۰/۴۸ | ۲/۱۱ | ۰/۰۵۶ |
| HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۳۷/۶۱ ± ۶/۶۶ | ۳۹/۵۳ ± ۷/۹۰ | - ۱/۵۶ | ۰/۱۴۵ |
| PTH (پیکوگرم در میلی‌لیتر) | ۴۰۵/۰۰ ± ۲۲۱/۶۷ | ۲۷۱/۷۳ ± ۲۲۶/۱۸ | ۲/۱۳ | ۰/۰۵۴ |
| کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۸/۹۲ ± ۰/۳۸ | ۹/۳۶ ± ۰/۶۰ | - ۲/۸۶ | ۰/۰۱۴ |
| فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۵/۲۶ ±۱/۱۵ | ۵/۰۶ ± ۱/۴۷ | ۰/۳۰ | ۰/۷۶۸ |
| هموگلوبین گلیکوزیله ($Hb_1Ac$) (درصد) | ۶/۴۱ ± ۱/۱۹ | ۵/۹۹ ± ۱/۰۰ | ۴/۷۴ | ۰/۰۰۰ |
| مقاومت انسولین (HOMA-IR) | ۲/۴۲ ± ۱/۳۳ | ۲/۰۵ ± ۱/۴۲ | ۲/۳۷ | ۰/۰۳۵ |
| عملکرد سلول بتا ( HOMA-SEC) | ۱۸۰/۱۳ ± ۱۳۲/۱۳ | ۲۱۰/۶۶ ± ۱۲۱/۹۳ | - ۰/۶۲ | ۰/۵۴ |

* میانگین ± انحراف معیار

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

در گروه ۲ (بدون درمان با کلسی‌تریول) بعد از گذشت ۸ هفته افزایش معنی‌داری در میزان قند خون ناشتا (p=۰/۰۰۲)، هموگلوبین گلیکوزیله (p=۰/۰۰۴) و مقاومت به انسولین (p= ۰/۰۳۶) دیده شد. هم‌چنین عملکرد سلول بتا بعد از گذشت ۸ هفته کاهش قابل توجهی داشت (p=۰/۰۳۲). تغییر در سایر متغیرها از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳). بر اساس میزان محاسبه شده HOMA-IR که به عنوان شاخصی برای تعیین مقاومت به انسولین در نظر گرفته شد، بیماران به سه دسته‌ی حساس به انسولین (HOMA <۲/۲۵)، میانی (HOMA= ۳/۵۹-۲/۲۵) و مقاوم به انسولین (۳/۵۹ < HOMA) تقسیم شدند. همانطور که در جدول ۴ مشاهده می‌شود درصد بیماران در گروه مقاوم به انسولین بعد از ۸ هفته درمان با کلسی‌تریول کاهش و در گروه بدون درمان افزایش یافت.

**جدول ۳- متغیرهای گروه ۲ (بدون درمان)، قبل و بعد از ۸ هفته**

| متغیر | قبل از درمان | بعد از درمان | t | P |
|---|---|---|---|---|
| قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۸۱/۱۴ ± ۱۳/۳۱ | ۱۱۰/۷۸ ± ۲۶/۱۲ | -۳/۹۷ | ۰/۰۰۲ |
| قندخون دو ساعته (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۱۳/۹۲±۴۹/۲۶ | ۱۴۳/۷۶±۲۷/۳۴ | -۲/۵۸ | ۰/۰۳۹ |
| انسولین (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۶/۹۷ ± ۱۶/۲۳ | ۲۱/۵۱ ±۱۹/۱۱ | - ۱/۴۱ | ۰/۱۸۱ |
| کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۵۱/۷۸ ± ۲۷ /۷۹ | ۱۴۴/۰۰ ± ۳۰/۳۶ | ۱/۴۸ | ۰/۱۶۰ |
| تری‌گلسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۱۵۰/۴۲ ± ۴۹/۵۱ | ۱۶۸/۷۸ ± ۵۲/۷۱ | - ۱/۶۹ | ۰/۱۱۴ |
| LDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۸۵/۶۵ ± ۲۱/۵۲ | ۷۵/۸۵ ± ۳۱/۷۶ | ۱/۵۲ | ۰/۱۵۰ |
| HDL-C (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۳۵/۹۲ ± ۸/۸۱ | ۳۴/۲۸ ± ۷/۹۷ | ۰/۸۵۴ | ۰/۴۰۸ |
| PTH (پیکوگرم در میلی‌لیتر) | ۴۱۱/۲۱ ± ۳۵۷/۲۴ | ۳۹۹/۶۷ ±۲۹۰/۳۱ | ۰/۱۵۲ | ۰/۸۸۱ |
| کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۹/۱۱ ± ۰/۴۴ | ۹/۵۰ ± ۰/۴۶ | - ۲/۱۵ | ۰/۰۵۱ |
| فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) | ۶/۱۷ ± ۱/۶۶ | ۶/۹۹ ± ۱/۴۴ | -۱/۸۷ | ۰/۰۸۴ |
| هموگلوبین گلیکوزیله ($HbA_1c$) (درصد) | ۶/۶۱ ±۱/۳۷ | ۶/۹۹ ±۱/۴۴ | - ۳/۵۰ | ۰/۰۰۴ |
| مقاومت انسولین (HOMA-IR) | ۳/۲۰ ± ۲/۳۹ | ۵/۸۵ ±۵/۱۱ | -۲/۳۴ | ۰/۰۳۶ |
| عملکرد سلول بتا ( HOMA-SEC) | ۳۵۵/۷۵ ±۲۹۹/۳۲ | ۱۴۹/۵۳ ± ۹۰/۵۷ | ۲/۴۰ | ۰/۰۳۲ |

* میانگین ± انحراف معیار

**جدول ۴- وضعیت مقاومت به انسولین بر اساس HOMA-IR در هر دو گروه قبل و بعد از ۸ هفته**

| HOMA-IR | گروه ۱ (قبل از درمان) | گروه ۱ (بعد از درمان) | گروه ۲ (قبل از کنترل) | گروه ۲ (بعد از کنترل) |
|---|---|---|---|---|
| <۲،۲۴ | ۸ نفر (۶۱/۵٪ ) | ۱۰ نفر ( ۷۶/۹٪) | ۷ نفر ( ۵۰٪ ) | ۱نفر (۷/۱ ٪) |
| ۲/۲۴-۳/۵۹ | ۳ نفر ( ۲۳/۱٪ ) | ۲ نفر ( ۱۵/۴ ٪ ) | ۳ نفر ( ۲۱/۴ ٪) | ۶ نفر ( ۴۲/۹٪) |
| > ۳/۵۹ | ۲ نفر ( ۱۵/۴٪) | ۱ نفر ( ۷/۷ ٪ ) | ۴ نفر ( ۲۸/۶ ٪) | ۷ نفر ( ۵۰ ٪ ) |
| جمع | ۱۳ نفر ( ۱۰۰٪) | ۱۳ نفر ( ۱۰۰ ٪) | ۱۴ نفر ( ۱۰۰ ٪) | ۱۴ نفر ( ۱۰۰ ٪) |

## بحث

مطالعه‌های متعددی وجود گیرنده‌ی سیتوزولی را در سطح پانکراس برای اتصال به فرم فعال ویتامین D پیشنهاد کرده‌اند و تغییرهای ویتامین D دارای نقش احتمالی در ایجاد و درمان دیابت باشد.[۲۰،۲۱] اثر درون‌ریز ویتامینD و نقش آن در عملکرد پانکراس و ترشحات آن شاید به وسیله‌ی سطح در گردش ویتامین D اعمال شود هرچند که به نظر می‌رسد آنزیم ۱ آلفاهیدروکسیلاز نیز به شکل محلی در پانکراس وجود داشته، مسؤول فعال‌سازی ویتامین D و خیلی از

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

اعمال دورن‌ریز پانکراس باشد.[۲۲] نورمن و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که موش‌های صحرایی که میزان ویتامین D کمتری دارند انسولین کمتری هم ترشح می‌کنند و اگر این موش‌ها از نظر ویتامینD تأمین شوند میزان ترشح انسولین و عملکرد سلول بتا در آنها افزایش می‌یابد.[۲۳]تورک و همکاران در مطالعه‌ای که در بیماران اورمیک تحت همودیالیز انجام دادند، نشان دادند که درمان با فرم فعال ویتامین D به طور قابل توجهی باعث افزایش ترشح انسولین هم در شرایط ناشتا و هم پس از دریافت ۷۵ گرم گلوکز می‌شود.[۲۴] در مطالعه‌های دیگر نیز دوزهای درمانی کلسی‌تریول باعث کاهش مقاومت به انسولین و فشار خون در افراد همودیالیزی شده است.[۶،۷،۲۵] در این مطالعه درمان با کلسی‌تریول باعث افزایش عملکرد سلول بتا پانکراس شد اما این تحریک از نظر آماری معنی دار نبود. اثر درمان با کلسی‌تریول در بهبود مقاومت به انسولین کاملاً بارز بود و به نحو معنی‌داری باعث کاهش میزان HOMA-IR شد. تأثیر کلسی‌تریول در افزایش ترشح انسولین شاید نتیجه‌ای از افزایش میزان کلسیم ایجاد شده باشد.[۲۶] کلسیم سرم به عنوان عامل تنظیم کننده‌ی مهمی در ترشح انسولین محسوب می‌شود. در مطالعه‌ی ما افزایش میزان انسولین و بهبود مقاومت به انسولین غیر وابسته به تغییرهای ایجاد شده در میزان کلسیم بود. افزایش میزان PTH و هیپرپاراتیروئیدیسم شاید باعث اختلال متابولیسم کربوهیدرات شود.[۲۷،۲۸] افزایش انسولین سرم و حتی افزایش مقاومت به انسولین شاید نتیجه‌ای از هیپرپاراتیروئیدی ثانویه در پاسخ به کاهش ویتامین D فعال در بیماران نارسایی کلیوی باشد. آکمال و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که افزایش میزان PTH در بیماران نارسایی کلیوی باعث کاهش توانایی سلول‌های بتای پانکراس در ترشح انسولین برای مقابله با مقاومت به انسولین ایجاد شده در این بیماران می‌شود.[۲۹] در مطالعه‌ای که توسط ماک و همکاران انجام شد به این نتیجه رسیدند که درمان با ویتامین D فعال غیر وابسته به سطح PTH و کلسیم، نقش عمده‌ای در ترشح انسولین و بهبود مقاومت به انسولین در افراد اورمیک دارد.[۱۷] در مطالعه‌ی اسکراگ و همکاران به اثبات رسید که رابطه‌ی کاهش ویتامین D و مقاومت به انسولین بر اساس جوامع نژادی خاص متفاوت است.[۳۰] پلی‌مورفیسم‌های خاصی در گیرنده‌های ویتامین D شاید با اختلال در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین همراه باشد.[۳۱-۳۲] در مطالعه‌ی ما بعد از درمان با کلسی‌تریول، IR–HOMA کاهش قابل ملاحظه‌ای یافت اما این کاهش غیر مرتبط با تغییرهای PTH و کلسیم سرم بود. با توجه به این مسأله منطقی به نظر می‌رسد که سایر عوامل غیر از پرکاری پاراتیروئید مانند پلی‌مورفیسم‌های رسپتور ویتامین D و حتی حساسیت گیرنده‌های عضلانی به ویتامین D در ایجاد مقاومت به انسولین در بیماران دخالت داشته باشند. در مطالعه‌ای که به تازگی توسط چونکال و همکاران انجام شده است نشان داده شد که سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و میزان عملکرد کلیوی رابطه‌ی معکوس با سطح مقاومت به انسولین دارند، به این معنی که افرادی که سطح بالاتری از ویتامین D دارند و میزان عملکرد کلیوی‌شان بهتر است، مقاومت به انسولین کمتری دارند.[۳۳] در مطالعه‌ی ما متأسفانه بررسی سطح ویتامین D مقدور نبود. استرازکی و همکاران نشان دادند که کلسی‌تریول خوراکی تأثیر مفیدی در بهبود متابولیسم قند طولانی‌مدت دارد و میزان هموگلوبین گلیکوزیله که شاخص کنترل قند طولانی مدت است بعد از درمان کاهش قابل ملاحظه‌ای یافت.[۳۴] در مطالعه‌ی ما نیز به طور مشابه کاهش معنی داری در سطح HbA1C پس از درمان با ویتامین D فعال دیده شد. یافته‌های مطالعه‌های متعدد بیانگر اثر کلسی‌تریول در بهبود پروفایل لیپید افراد همودیالیزی است. در مطالعه‌ی لین و همکاران نشان داده شد که درمان با کلسی‌تریول باعث کاهش قابل توجه در میزان تری‌گلسیرید و آپوپروتئین A1 شده است.[۳۵] در مطالعه‌ی ما نیز تغییر ایجاد شده برای کاهش میزان کلسترول تام و تری‌گلسیرید معنی‌دار بود.

مطالعه‌ی ما نشان داد که درمان با کلسی‌تریول در بیماران دچار نارسایی کلیوی همودیالیز شده باعث بهبود متابولیسم قند خون می‌شود. به نظر می‌رسد بیشترین اثر درمانی با بهبود مقاومت به انسولین در این بیماران اعمال می شود. تغییر در میزان هموگلوبین گلیکوزیله مؤید اثر این دارو در کنترل گلیسمیک طولانی‌مدت است. حجم نمونه‌ی این مطالعه کم بود و امکان بررسی سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در زمان مطالعه مقدور نبود. مطالعه‌های آینده با حجم نمونه‌ی وسیع‌تر و با بررسی سطح ویتامین D و هم‌چنین بررسی پلی‌مورفیسم‌های ویتامین D در بیماران دچار نارسایی کلیوی راهگشای نقش واقعی ویتامین D فعال در بهبود متابولیسم قند خون خواهد بود.

**سپاسگزاری**: از همکاری بی‌دریغ همه‌ی کارکنان محترم بخش دیالیز بیمارستان‌های قائم، امام رضا، موسی‌بن‌جعفر و امام زمان

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

و همچنین جناب آقای صادق‌نژاد که برای هماهنگی انجام آزمایش‌ها نهایت همکاری را با نگارندگان داشتند بسیار سپاسگزارم.

# References


1. DeFronzo RA, Andres R, Edgar P, Walker WG. Carbohydrate metabolism in uremia: a review. Medicine (Baltimore) 1973; 52: 469-81.
2. DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. J Clin Invest 1978; 62: 425-35.
3. DeFronzo RA, Alvestrand A. Glucose intolerance in uremia: site and mechanism. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1438-45.
4. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. J Clin Invest 1981; 67: 563-8.
5. Lowrie EG, Soeldner JS, Hampers CL, Merrill JP. Glucose metabolism and insulin secretion in uremic, prediabetic, and normal subjects. J Lab Clin Med 1970; 76: 603-15.
6. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic sujbjects. J Clin Invest 1967; 46: 1954-62.
7. Hutchings RH , Hegstrom RM , Scribner BH . Glucose intolerance in patients on long term intermittent dialysis . Ann Intern Med 1966; 65: 275-85.
8. Hampers CL, Soeldner JS, Doak PB, Merrill JP. Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. J Clin Invest 1966; 45: 1719-3.1
9. Moxley MA, Bell NH, Wagle SR, Allen DO, Ashmore J. Parathyroid hormone stimulation of glucose and urea production in isolated liver cells. Am J Physiol 1974; 227: 1058-61.
10. Hems DA, Harmon CS, Whitton PD. Inhibition by parathyroid hormone of glycogen synthesis in the perfused rat liver. FEBS Lett 1975; 58: 167-9.
11. Boquist L, Hagström S, Strindlund L. Effect of 1.25-dihydroxycholecalciferol administration on blood glucose and pancreatic islet morphology in mice. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1977; 85: 489-500.
12. Morrissey RL, Bucci TJ, Richard B, Empson N, Lufkin EG. Calcium-binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. Proc Soc Exp Biol Med 1975; 149: 56-60.
13. Kadowaki S, Norman AW. Pancreatic vitamin D-dependent calcium binding protein: biochemical properties and response to vitamin D. Arch Biochem Biophys 1984; 233: 228-36.
14. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. J Clin Inves 1984; 73: 759-765.
15. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion.
16. Endocrinology 1983; 113: 1511-8.
17. Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. Kidney Int 1998; 53: 1353-1357.
18. Mak RH. Amelioration of hypertension and insulin resistance by 1,25-dihydroxycholecalciferol in hemodialysis patients. Pediatr Nephrol 1992; 6: 345-8.
19. 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: 820-5.
20. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 3: S22-8.
21. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutr 2003; 89: 552-72.
22. Kanatsuka A , Makino H , Matsushima Y , Kasanuki J , Osegawa M , Kumagai A . Effect of calcium on the secretion of somatostatin and insulin from pancreatic islets. Endocrinology 1981; 108: 2254-7.
23. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980; 209: 823-5.
24. Yeksan M, Türk S, Polat M, Ciğli A, Erdoğan Y. Effects of 1,25 (OH)2D3 treatment on lipid levels in uremic hemodialysis patients. Int J Artif Organs 1992; 15: 704-7.
25. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Streli C, Graf H, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. Kidney Int 1995; 47: 200-6.
26. Gerich JE, Charles MA, Grodsky GM. Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. Annu Rev Physiol 1976; 38: 353-88.
27. Ginsberg H, Olefsky JM, Reaven GM. Evaluation of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism. Proc Soc Exp Biol Med 1975; 148: 942-5.
28. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, Cerletty JM, Jacobson M. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. J Clin Invest 1971; 50: 2596-605.
29. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, Fanti P, Weisz A, DeFronzo RA. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. J Clin Invest 1985; 75: 1037-44.
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: 2813-8.
31. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, von 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: 451-4.
32. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism 2002; 51: 356-9.
33. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Kidney Int 2007; 71: 134-9.


[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

34. Strózecki P, Kretowicz M, Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J. The influence of intravenous 1,25(OH)2D3 therapy on glucose metabolism in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism. Ren Fail 2004; 26: 345-8.

35. Lin SH, Shieh SD, Chyr SH, Lu KC, Lin YF, Diang LK, et al. Effect of intravenous calcitriol on platelet intracellular calcium in uremic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1994; 54: 240-5.

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]

*Original Article*

# Effects of Calcitriol (1,25(OH)2D3 Treatment on Control of Glucose Intolerance in Hemodialysis Patients

Bonakdaran SH, Mojahedy MJ, Sharifi poor F, Ayatollahi H, Shakery M.
Endocrine Research Center, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhhad, I.R.Iran.
e-mail: BonakdaranSh@mums.ac.ir

**Abstract**

**Introduction: Impaired carbohydrate metabolism is a common finding in patients with chronic renal failure. Although intermittent hemodialysis results in a significant improvement of impaired glucose metabolism of uremia, complete normalization did not occur. Vitamin $D_3$ deficiency, it seems is linked with disturbance of glucose metabolism. A role of vit D in endocrine pancreatic function has been suggested. The aim of this study was to determine the effects of 1,25 (OH)2D3 treatment on glucose tolerance, insulin resistance and beta cell function in hemodialysis patients. Material and Methods: Of sixty-five patients with uremia on hemodialysis, twenty –seven who had never been treated with vitamin D or related drugs and without history of diabetes were selected for this study. These patients were randomly divided to two groups. group I were treated with oral calcitriol (0.5 mcg/day ) for 8 weeks and group II received placebo for the 8 weeks. In all cases, before and 8 weeks after treatment fasting glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, calcium, phosphorous, PTH, HbA1C and blood sugar after 75 gr load of glucose were measured. Insulin resistance (homostatic model assessment-insulin resistance = HOMA–IR) and beta cell function (homostatic model assessment- insulin secretion =HOMA-SECR) were calculated and results of these measurements, before and after 8 weeks, in both groups were compared. Results: In group I, after calcitriol treatment, blood sugar after 75 gr load of glucose (p= 0.045), HOMA –IR (p= 0.035), HbA1C (p=0.00), total cholesterol (p=0.037), and triglycerides (p=0.036) decreased, whereas calcium levels increased, significantly (0.014); changes in other parameters were not significant. In group II (without treatment) after 8 weeks of observation, fasting blood sugar (p=0.002), HbA1C (p=0.004), HOMA –IR (p=0.036) significantly increased and beta cell function decreased significantly (p= 0.032); again alterations in other parameters were not significant. Conclusion: These results seem to confirm that the active form of vitamin D influences glucose and lipid metabolism, by the improvement of insulin resistance.**

**Key words**: Type 2 diabetes, Calcitriol, Vit D, Uremia, Beta cell function, HOMA IR

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-20 ]