

ارتباط سطح سرمی ویتامین D با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی

دکتر معصومه یارجانلی^۱، دکتر فرهاد حسین‌پناه^۱، دکتر فرهاد شیخ‌الاسلامی^۲، دکتر فریدون عزیزی^۲

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، اوین، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر فرهاد

حسین‌پناه؛ e-mail: fhospanah@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: مطالعات مقطعی ارتباط بین کمبود ویتامین D را با عوامل خطر قلبی - عروقی نشان داده‌اند. یافته‌های بررسی‌های انجام شده برای اثبات ارتباط کمبود ویتامین D با پیامد قلبی - عروقی دارای هماهنگی کامل نمی‌باشند، بنابراین نیاز به انجام مطالعات بیشتر در جوامع مختلف در این زمینه وجود دارد. با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در ایران مطالعه‌ی حاضر در راستای این هدف طراحی شد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه‌ی nested case-control در قالب مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) در زنان و مردان بالای ۳۰ سال با میانگین سنی (۱۰/۶ ±) ۵۶/۷ سال که در بدو ورود به مطالعه بیماری قلبی - عروقی نداشته‌اند، انجام شد. با استفاده از روش نمونه‌گیری Risk Set Sampling گروه شاهد به نسبت یک به یک با موردها انتخاب و از نظر سن و جنس و ماه خون‌گیری مشابه سازی شدند. یافته‌ها: میانگی سطح سرمی 25(OH)D در گروه مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی (موردها) نسبت به گروه شاهد کاهش قابل توجهی نشان می‌داد (P < ۰/۰۰۱). پس از تعدیل اثر عوامل خطر شناخته شده‌ی قلبی - عروقی، نسبت شانس برای ابتلا به رخدادهای قلبی - عروقی در افراد با سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در مقایسه با افراد دارای سطح سرمی بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (فاصله اطمینان: ۵/۸۸-۱/۷۵) ۳/۲۱ بود. نتیجه‌گیری: بین سطح سرمی ویتامین D و ابتلا به پیامدهای قلبی - عروقی به طور مستقل رابطه‌ی آماری معنی‌دار وجود دارد.

واژگان کلیدی: بیماری‌های قلبی - عروقی، عوامل خطر قلبی - عروقی، ویتامین D

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۹/۵/۲۸ - پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۳۰

مقدمه

اتفاق خواهد افتاد. پژوهش‌های انجام شده حاکی از شیوع بالای بیماری‌های قلبی - عروقی در ایران به عنوان عامل مهم مرگ و میر و ناتوانی‌های ناشی از آن به خصوص در زنان می‌باشند^۱ و منادی ضرورت طراحی یک برنامه‌ی ملی برای کاهش عوامل خطر مربوط به آن هستند. در حال حاضر توافق عمومی وجود دارد که مصرف سیگار، افزایش

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)ⁱ پیش‌بینی می‌شود در سال ۲۰۲۰، ۷۶٪ از ۲۵ میلیون مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی در کشورهای در حال توسعه

i - World Health Organization

دیابت،^{۱۶} و بیماری‌های شریان‌های محیطی،^{۱۷} و نارسایی قلبی^{۱۸} در جریان چند مطالعه‌ی مقطعی، موردی - شاهدی و آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفته است. در آخرین مرور نظام‌مند (Systematic Review) انجام شده در سال ۲۰۱۰، در ۷ مطالعه از ۱۳ مطالعه‌ی کوهورت که در بزرگسالان سالم ارتباط سطح سرمی 25(OH)D پایین را با وقایع قلبی - عروقی بررسی کرده بودند، این ارتباط معنی‌دار گزارش شده است.^{۱۹} ولی با توجه به عدم هماهنگی میان یافته‌های به دست آمده از این بررسی‌ها، فقدان اطلاعات مرتبط در جمعیت ایرانی و شیوع بالای کمبود ویتامین D در کشور^{۲۰} به نظر رسید که یک مطالعه‌ی nested (matched) case-control در بطن مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS)ⁱⁱ برای ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و پیامد قلبی - عروقی ضروری است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی nested (matched) case-control می‌باشد که در چهارچوب مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) انجام شده است. TLGS یک مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر می‌باشد که با هدف تعیین شیوع عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیر و ارزیابی تاثیر شیوه‌ی زندگی سالم در بهبود این عوامل خطر و پیشگیری یا به تأخیر انداختن بیماری‌های غیرواگیر طراحی شده است. مطالعه از سال ۱۳۷۸ آغاز شده و شرکت کنندگان در پژوهش افراد بالای ۳ سال ساکن منطقه ۱۳ تهران هستند که به روش تصادفی خوشه‌ای انتخاب شده‌اند.^{۲۱}

در فاز اول مطالعه، اطلاعات پایه‌ای مربوط به ۱۵۰۰۵ نفر شرکت‌کننده توسط پرسش‌نامه و مصاحبه‌ی حضوری طی ۳ سال جمع‌آوری شد، معاینه‌ی فیزیکی شامل اندازه‌گیری فشارخون، نبض، دورکمر و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)ⁱⁱⁱ و غیره در همان مرحله انجام شد و نمونه‌ی خون برای اندازه‌گیری قند و لیپید و سایر موارد مورد نیاز تهیه شده و بقیه‌ی سرم در دمای ۸۰- نگهداری شد. از افراد بالای ۳۰ سال یک نوار قلب استاندارد تهیه و پرسش‌نامه‌ی ROSE برای آن‌ها تکمیل گردیده است.

طی فاز دوم مطالعه که از سال ۱۳۸۰ شروع شده، شرکت‌کنندگان سالانه به وسیله‌ی تماس تلفنی توسط پرستار

کلسترول-LDL، کاهش کلسترول-HDL، افزایش فشار خون و قند خون بالا عوامل خطر مربوط به بیماری‌های قلبی - عروقی هستند. به نظر می‌رسد فعالیت فیزیکی کم، چاقی، رژیم غذایی و وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین، عوامل خطر مستعد کننده‌ای هستند که از طریق اثر بر متغیرهای دیگر به طور غیر مستقیم اعمال اثر می‌کنند. اما به نظر می‌رسد عوامل خطر دیگری هم وجود دارند که در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارند ولی در حال حاضر ناشناخته هستند. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد، کمبود ویتامین D ممکن است فاکتور مهمی در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی باشد.

ویتامین D به شکل 1,25(OH)₂D یک هورمون استروئیدی می‌باشد که علاوه بر اعمال شناخته شده‌ی کلاسیک شامل تنظیم ژن‌های موثر در مینرالیزه شدن استخوان و انتقال کلسیم در روده، اعمال غیر کلاسیک یا جدیدی نیز برای آن توصیف شده است. به خصوص بعد از مشخص شدن اینکه گیرنده‌ی ویتامین D (VDR) در بیشتر بافت‌های بدن شامل اندوتلیوم عروق، سلول‌های عضله‌ی صاف عروق و میوکارد وجود دارد،^۲ و نیز بسیاری از بافت‌های خارج کلیوی مثل سلول‌های اندوتلیوم و عضله‌ی صاف عروق، سلول‌های ایمنی، مغز، پروستات، پستان و سیستم گوارش به دلیل داشتن آنزیم آلفا هیدروکسیلاز، می‌توانند 25(OH)D را به 1,25(OH)₂D تبدیل نمایند،^۳ بینش جدیدی در مورد نقش گسترده‌ی ویتامین D در عملکرد نسوج مختلف مطرح گردید. بررسی‌های متعددی نقش ویتامین D را در تنظیم سیستم رنین-آنژیوتانسین و فشارخون،^۴ کلسیفیه شدن عروق کرونر،^۵ عملکرد سلول بتای پانکراس و مقاومت به انسولین،^۶ پرولیفراسیون سلول‌های عضله‌ی صاف عروق،^۷ هیپرتروفی سلول‌های میوکارد،^۸ گشادی عروق،^۹ تولید شاخص‌های التهابی و سیتوکین‌ها^{۱۰} نشان داده‌اند.

پژوهش‌های مختلفی به ارزیابی ارتباط بین کمبود ویتامین D با عوامل خطرزای قلبی - عروقی مثل کلسترول بالا،^{۱۱} مقاومت به انسولین،^{۱۲} فشارخون بالا^{۱۳} و دیابت^{۱۴} پرداخته‌اند، از طرفی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D با رخدادهای قلبی - عروقی شامل انفارکتوس حاد میوکارد (MI)،^{۱۴} سکته‌های مغزی،^{۱۵} بیماری قلبی - عروقی ناشی از

ii - Tehran Lipid and Glucose Study

iii - Body Mass Index

i - Myocardial Infarction

کاهنده‌ی قند به عنوان دیابت در نظر گرفته شد. سطح سرمی کلسترول تام بالاتر یا مساوی ۲۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، تری‌گلیسیرید بالاتر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلسترول-HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، به ترتیب به عنوان هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسیریدمی و کلسترول-HDL پایین در نظر گرفته شده است. نمایه‌ی توده‌ی بدن مساوی یا بالاتر از ۳۰ چاقی در نظر گرفته شده، و فشارخون سیستولی بالاتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا دیاستولی بالاتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه یا مصرف فعلی داروی کاهنده‌ی فشارخون به عنوان فشارخون بالا در نظر گرفته شده‌اند. وضعیت مصرف سیگار براساس با گایدلاین WHO تعریف شده است (در حال مصرف، مصرف قبلی، عدم مصرف). سطح فعالیت فیزیکی با پرسش‌نامه‌ی LRC بررسی شده است ولی چون این نوع بررسی کیفی است شاید اطلاعات به دست آمده دقیق نباشند.

سطح سرمی 25(OH)D با استفاده از روش الیزا، (EIA Kit, IDS, UK 25-OH-D) در سرم‌های فریز شده‌ی مورد و شاهد اندازه‌گیری شد. از روش‌های کنترل کیفی معمول برای تضمین درستی و دقت آزمایش‌ها در تمام مدت انجام بررسی‌های آزمایشگاهی استفاده شد. محدوده‌ی حساسیت کیت ۵ نانومول در لیتر یا ۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۴/۳٪ و برون آزمونی ۸/۷٪ بود.

ابتدا ویژگی‌های پایه‌ی افراد با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی با توزیع نرمال و میانه و دامنه‌ی میان چارکی برای متغیرهای کمی با توزیع غیر یکنواخت (ویتامین D و تری‌گلیسیرید) و همچنین درصد فراوانی برای متغیرهای کیفی در هر یک از دو گروه مورد و شاهد تعیین شد. همچنین وضعیت عوامل خطر قلبی - عروقی در سطح مختلف 25(OH)D سرم در گروه شاهد بررسی شد.

برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی (نسبت‌ها) بین گروه مورد و شاهد از تست مجذور خی پیرسون و برای متغیرهای کمی در مورد میانگین‌ها از آزمون تی و برای مقایسه‌ی میانه‌ها از تست من-ویتنی استفاده شده است. متغیرهای پیوسته بین گروه‌های 25(OH)D توسط آزمون (آنووا) و میانه‌ها نیز با آزمون Kruskal-Wallis مقایسه شدند.

آموزش دیده از نظر ایجاد هر واقعه‌ی طبی مورد پی‌گیری قرار می‌گیرند و در صورت وجود واقعه‌ی خاص یک پزشک آموزش دیده طی ویزیت در منزل و در صورت لزوم ارجاع به بیمارستان اطلاعات مربوط را ثبت کرده و سپس توسط گروهی از متخصصین پیامد اختصاصی برای هر واقعه براساس معیارهای طبقه‌بندی ICD-10ⁱ و AHAⁱⁱ برای بیماری‌های قلبی - عروقی تعیین می‌شود.

جمعیت پژوهش حاضر افراد بالای ۳۰ سال شرکت کننده در فاز اول مطالعه‌ی TLGS هستند که طی پی‌گیری سالانه دچار رخداد قلبی - عروقی شده‌اند (مورد) و به تعداد برابر با آن‌ها، افرادی که طی پی‌گیری در مطالعه، رخداد قلبی - عروقی نداشته‌اند (شاهد) می‌باشد. هر دو گروه در بدو ورود به مطالعه بر اساس شرح حال، بیماری قلبی - عروقی و کلیوی (کراتینین سرمی بالاتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) نداشته و از نظر سن و جنس یکسان انتخاب شده‌اند. با توجه به نحوه‌ی طراحی پژوهش، گروه مورد و شاهد به طور یکسان و متوسط ۵/۷ سال پی‌گیری شده‌اند (Risk-Set sampling). همچنین با توجه به تاثیر تغییر فصل بر سطح سرمی 25(OH)D این دو گروه از نظر ماه ورود به مطالعه نیز مشابه انتخاب شدند. در نهایت با انتخاب تک به تک افراد در گروه مورد و شاهد (individual matching) ۲۵۱ جفت منطبق با معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند.

پیامدهای قلبی - عروقی مورد بررسی در این مطالعه اولین رخداد قلبی - عروقی است که شامل MIⁱⁱⁱ قطعی (تشخیص با نوار قلب و بیومارکرها)، MI احتمالی (یافته‌های مثبت در نوار قلب به همراه علایم و نشانه‌های قلبی در غیاب بیومارکرها یا یافته‌های مثبت نوار قلب به همراه سطح بینابینی بیومارکرها)، آنژین ناپایدار (تظاهرات قلبی جدید یا تغییر الگوی تظاهرات و یافته‌های مثبت در نوار قلب به همراه سطح طبیعی بیومارکرها)، CHDⁱⁱⁱ اثبات شده با آنژیوگرافی، سکته‌ی مغزی (نقص نورولوژی جدید که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده باشد) و مرگ ناشی از CHD یا استروک با گزارش در گواهی فوت یا گزارش پزشک می‌باشد. قند خون ناشتای مساوی یا بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا قند خون ۲ ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز مساوی یا بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا مصرف فعلی داروی

i - International Classification of Disease-10

ii - American Health Association

iii - Coronary Heart Disease

مطلوب یعنی مساوی یا بالاتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر داشتند. با پذیرفتن سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، به عنوان تعریف کمبود ویتامین D، ۶۱٪ افراد شرکت‌کننده دارای کمبود ویتامین D بودند. و ۲۶/۵٪ آن‌ها 25(OH)D کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر داشتند.

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، دو گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس، فصل ورود به مطالعه و طول مدت پی‌گیری تفاوتی ندارند و از این نظر یکسان انتخاب شده‌اند. در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، نمایه‌ی توده‌ی بدن، سطح کلسترول و تری‌گلیسیرید سرم، سابقه‌ی دیابت و فشارخون بیشتر می‌باشد ولی از نظر میزان فعالیت فیزیکی، مصرف سیگار، کلسترول-HDL سرم، سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین دو گروه وجود ندارد. میانه‌ی سطح پلاسمایی 25(OH)D به طور قابل توجهی در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود، (۲۴/۴-۸/۴) ۱۲/۵ در مقابل (۳۱/۱-۱۱) ۱۸/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر ($P < 0.001$) و تعداد افرادی که سطح سرمی 25(OH)D سرمی کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر دارند، در گروه مورد ۲ برابر شاهد دیده شد.

توزیع عوامل خطر قلبی - عروقی بین گروه‌های ویتامین D در گروه شاهد به جز در مورد فصل خون‌گیری، تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

پس از تعدیل اثر عوامل مشابه‌سازی شده (سن و جنس و ماه ورود به مطالعه)، افراد با کمبود شدید ویتامین D یعنی 25(OH)D سرمی کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، در مقایسه با گروه مرجع افزایش خطر واضحی را برای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نشان می‌دهند (جدول ۳)، ($P < 0.001$; ۴/۹۴-۱/۷۸، فاصله اطمینان ۹۵٪؛ ۲/۹۶؛ نسبت شانس).

در مدل نهایی علاوه بر عوامل یاد شده، برای نمایه‌ی توده‌ی بدن، دیابت، فشارخون بالا، سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس، میزان فعالیت فیزیکی، مصرف سیگار، هیپرتری گلیسیریدمی و هیپرکلسترولمی تعدیل شده است، نسبت شانس در گروه با کمبود شدید در مقایسه با گروه مرجع معادل ۳/۲۱ (۵/۸۸-۱/۷۵)، فاصله اطمینان ۹۵٪؛ ۳/۲۱؛ نسبت شانس) می‌باشد.

سپس برای ارزیابی توانایی 25(OH)D در پیش‌بینی بروز CVD^۱ در حضور طیف وسیعی از متغیرهای بالقوه مداخله‌گر با توجه به نحوه‌ی طراحی مطالعه از مدل‌های conditional logistic regression برای محاسبه‌ی نسبت شانس (OR) استفاده شد. همچنین اثر متغیرهای مداخله‌گر شامل نمایه‌ی توده‌ی بدن (گروه‌بندی شده)، دیابت (دارد-ندارد)، فشارخون (دارد-ندارد)، سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس (دارد-ندارد)، میزان فعالیت فیزیکی (گروه بندی شده)، مصرف سیگار (گروه‌بندی شده)، هیپرتری گلیسیریدمی (دارد-ندارد) و هیپرکلسترولمی (دارد-ندارد) تعدیل گردید.

سطح سرمی ویتامین D را به دو صورت طبقه‌بندی شد (مقادیر کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان کمبود شدید، مقادیر ۱۹/۹۹-۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان کمبود خفیف و مقادیر مساوی یا بیشتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان گروه مرجع که دو گروه دیگر با آن مقایسه می‌شوند)، زیرا در بیشتر پژوهش‌ها مقادیر زیر ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان کمبود پذیرفته شده است،^{۲۲} در حالت دوم پس از تعدیل اثر سایر متغیرها، نسبت شانس به ازای افزایش هر یک نانوگرم در میلی‌لیتر در غلظت سرمی 25(OH)D محاسبه شد. آزمون آماری برای ارزیابی تداخل بین ویتامین D و سایر عوامل خطر قلبی - عروقی مانند فشارخون بالا، دیابت و نمایه‌ی توده‌ی بدن در ارتباط با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی مورد بررسی قرار گرفت. همه‌ی آنالیزها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ و STATA (مدل ۱۰) انجام شدند. برای میانگین داده‌ها ضریب اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

متوسط سن شرکت‌کنندگان در پژوهش ۵۶/۸ سال و بیشترین تعداد شرکت‌کنندگان (۳۳/۹٪) در گروه سنی ۶۹-۶۰ سال بودند و با افزایش سن سطح سرمی 25(OH)D کاهش یافت. ۲۴۴ نفر (۴۸/۶٪) شرکت‌کنندگان را زنان تشکیل می‌دادند. میانه‌ی سطح سرمی 25(OH)D در کل افراد (۲۹-۱۴/۱(۹/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و فقط ۱۱۷ نفر یعنی ۲۳/۳٪ از شرکت‌کنندگان سطح سرمی 25(OH)D در حد

جدول ۱- ویژگی‌های پایه‌ی افراد شرکت‌کننده در پژوهش در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	مورد (۲۵۱ نفر)	شاهد (۲۵۱ نفر)	P*
سن (سال)	۵۶/۹ (۱۰/۶) [†]	۵۶/۷ (۱۱/۷)	۰/۸۲
جنس (% زنان)	۴۸/۶	۴۸/۶	۱
طول مدت پی‌گیری (سال)	۵/۹	۵/۸	۰/۷۷
فصل ورود به مطالعه (%)			
بهار	۲۸/۷	۲۸/۷	۱
تابستان	۲۸/۷	۲۸/۷	
پاییز	۱۸/۷	۱۸/۷	
زمستان	۲۳/۹	۲۳/۹	۰/۰۰۶
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم / مترمربع) (%)	۲۱/۵	۳۲/۹	
< ۲۵	۵۱/۲	۳۸/۶	
۲۵-۲۹/۹	۲۷/۲	۲۸/۵	
≥ ۳۰			
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم / مترمربع) (%)	۲۸(۴) [†]	۲۷(۵)(۵)	۰/۱۸
سیگار (%)			
در حال مصرف	۱۹	۱۵/۷	۰/۲۳
مصرف قبلی	۹/۳	۱۳/۷	
عدم مصرف	۷۱/۸	۷۰/۶	
فعالیت فیزیکی (%)			
زیاد	۲۱/۸	۲۸/۲	۰/۱۹
متوسط	۱۴/۱	۱۰/۹	
کم	۶۴/۱	۶۰/۹	
دیابت (%)	۳۴/۲	۲۴/۳	۰/۰۱
فشارخون (%)	۵۶/۹	۳۸/۵	< ۰/۰۰۱
فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۳۶(۲۳) [†]	۱۲۸(۲۳)	< ۰/۰۰۱
فشارخون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۸۳(۱۲) [†]	۷۹(۱۲)	< ۰/۰۰۱
هیپرکلسترولمی (%)	۴۶/۶	۳۶/۷	۰/۰۲
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۳۴(۴۸) [†]	۲۲۲(۴۹)	۰/۰۰۵
هیپرتری‌گلیسیریدمی (%)	۴۷/۲	۳۶/۴	۰/۰۱
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۷(۱۳۴-۲۶۱) [‡]	۱۶۳(۱۱۰-۲۴۳)	۰/۰۰۹
کلسترول HDL-پائین (%)	۵۴/۸	۴۹/۶	۰/۲۴
کلسترول HDL- (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۱(۱۱) [†]	۴۲(۱۲)	۰/۷۲
سابقه خانوادگی CVD زودرس (%)	۲۱/۱	۱۶/۳	۰/۱۷
25(OH)D سرم (نانوگرم در میلی‌لیتر) (%)			
< ۱۰	۳۳/۹ [‡]	۱۹/۱	< ۰/۰۰۱
۱۰-۱۹/۹۹	۳۴/۳ [‡]	۳۴/۷	
≥ ۲۰	۳۱/۹ [‡]	۴۶/۲	
25(OH)D سرم (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۲/۵ (۸/۴-۲۴/۴) [‡]	۱۸/۱(۱۱-۳۱)	< ۰/۰۰۱

* مقدار $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده‌است. † مقادیر در مقیاس انحراف معیار گزارش شده‌است. ‡ اعداد به صورت میانه و دامنه‌ی بین چارکی گزارش شده‌است.

جدول ۲- توزیع عوامل خطر قلبی عروقی در گروه 25(OH)D در افراد شاهد

P*	سطح سرمی 25(OH)D (نانوگرم در میلی‌لیتر)			متغیر
	<۱۰ (۴۸ نفر)	۱۰-۱۹/۹۹ (۸۷ نفر)	≥۲۰ (۱۱۶ نفر)	
۰/۰۷	۲۳/۸	۲۸/۷	۴۷/۵ [†]	زن
	۱۴/۷	۴۰/۳	۴۵	مردان
۰/۰۰۲	۲۳/۳	۳۲/۲	۲۴/۱	فصل خون‌گیری
	۱۴/۶	۲۰/۷	۴۰/۵	بهار
	۲۰/۸	۲۹/۹	۲۰/۷	تابستان
	۳۱/۳	۱۷/۲	۱۴/۷	پاییز
۰/۵۵	۲۰/۸	۱۴/۱	۱۴/۸	زمستان
۰/۹	۲۰/۸	۲۳	۲۴/۱	مصرف سیگار
۰/۳	۳۱/۳	۴۴/۲	۳۶/۸	دیابت
۰/۹۶	۳۷/۵	۳۵/۶	۳۷/۱	فشار خون بالا
۰/۶۱	۴۱/۷	۳۶/۸	۳۳/۶	هیپرکلسترولمی
۰/۷۱	۴۵/۸	۵۲/۹	۴۸/۷	هیپرتری گلیسیریدی
۰/۶۵	۲۹/۱	۳۰/۲	۳۲/۵	کلسترول - HDL پایین
	۳۷	۳۶	۴۱/۲	نمایه‌ی توده‌ی بدن
	۲۳/۹	۳۳/۷	۲۶/۳	<۲۵
۰/۴۲	۳۷/۵	۲۲/۴	۲۸/۷	۲۹/۹-۲۵
	۱۰/۴	۱۲/۹	۹/۶	≥۳۰
۰/۳	۵۲/۱	۶۴/۷	۶۱/۷	فعالیت فیزیکی
	۱۰/۴	۱۴/۹	۱۹/۸	زیاد
۰/۳	۱۰/۴	۱۴/۹	۱۹/۸	متوسط
	۱۰/۴	۱۴/۹	۱۹/۸	کم
۰/۳	۱۰/۴	۱۴/۹	۱۹/۸	سابقه خانوادگی CVD زودرس

* مقدار P < ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده‌است. اتمام اعداد در جدول بر حسب درصد می‌باشند.

نسبت شانس) محاسبه شده است. به عبارت دیگر به ازای هر ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش در سطح سرمی 25(OH)D خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی ۱/۲٪ کاهش می‌یابد.

در تحلیل دوم نسبت شانس با در نظر گرفتن 25(OH)D به صورت متغیر پیوسته (نانوگرم در میلی‌لیتر) در مدل نهایی (P=۰/۰۰۸؛ ۰/۹۸-۱/۰۰، فاصله اطمینان ۰/۹۵؛ ۰/۹۹:

جدول ۳- نسبت شانس برای رخداد قلبی عروقی بر حسب گروه ویتامین D در کل شرکت کنندگان

متغیر	25(OH)D (نانوگرم بر میلی‌لیتر)			P* (trend)
	< ۱۰	۱۰-۱۹/۹۹	≥ ۲۰*	
شاهد/مورد (تعداد)	۸۵/۴۸	۸۶/۸۷	۸۰/۱۱۶	
(۹۵٪ فاصله اطمینان) نسبت شانس تعدیل نشده	۲/۹۶	۱/۵۷	۱	< ۰/۰۰۱
	(۱/۷۸-۴/۹۴)	(۱-۲/۴۶)		
(۹۵٪ فاصله اطمینان) نسبت شانس تعدیل شده (MV)†	۳/۲۱	۱/۵۹	۱	۰/۰۰۱
	(۱/۷۵-۵/۸۸)	(۰/۹۲-۲/۷۶)		

* گروه مرجع، † تعدیل شده برای نمایه‌ی توده‌ی بدن (پیوسته)، سیگار (بله-خیر)، فعالیت فیزیکی (پیوسته)، دیابت (دارد-ندارد)، فشارخون (دارد-ندارد)، هیپرکلسترولمی (دارد-ندارد)، هیپرتری‌گلیسیریدمی (دارد-ندارد)، سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی - عروقی زودرس (دارد-ندارد)، ‡ مقدار $P < ۰/۰۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شده‌است.

بحث

- عروقی در افراد با سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۱۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش کرده‌اند. البته این افزایش خطر ابتلا در بیماران با فشارخون آشکارتر بوده و با شدت کمبود نیز ارتباط داشته است.^{۳۳} همچنین در مطالعه‌ی مورد-شاهدی که توسط آقای ادوارد ژوانوسی روی ۱۸۲۲۵ مرد ۴۰ تا ۷۵ ساله طی ۱۰ سال پی‌گیری، با تعداد ۴۵۴ حادثه‌ی قلبی-عروقی انجام شد، پس از تعدیل اثر متغیرهای مداخله‌گر، مردان با سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر، در خطر بالاتری برای ایجاد انفارکتوس قلبی بودند ($P < ۰/۰۰۱$; $۱/۵۳-۳/۸۴$: فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪؛ $۲/۰۹$: خطر نسبی).^{۳۴}

با وجود تفاوت‌های موجود در جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش با مطالعات آمریکایی و اروپایی، یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر در جمعیت شهری شرکت‌کننده در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران نشان داد سطح سرمی پایین 25(OH)D با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی همراه است، این یافته‌ها ضمن تایید یافته‌های مطالعات قبلی احتمال وجود ارتباط قوی‌تری را مطرح می‌نمایند ($P < ۰/۰۰۱$; $۱/۷۵-۵/۸۸$: فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪؛ $۳/۲۱$: نسبت شانس). علت این یافته ممکن است ناشی از تعدیل نامناسب عوامل مداخله‌گر مانند تغذیه و فعالیت فیزیکی، مقایسه دو انتهای طیف (کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر با بیشتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و شاید انتخاب گروه شاهدی باشد که در آن‌ها خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی پایین‌تر از گروه مورد بوده، و در نهایت اینکه مطالعه‌ی موردی-شاهدی سبب تخمین نسبت شانس بیش از اندازه‌ی واقعی می‌شود.

یافته‌های پژوهش کنونی طی متوسط ۵/۷ سال پی‌گیری نشان می‌دهد بین سطح سرمی 25(OH)D با پیامدهای قلبی - عروقی بعد از تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر ارتباط مستقلی وجود دارد. شانس ابتلا به رخداد قلبی - عروقی برای گروه با سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر معادل $۳/۲۱$ می‌باشد ($۱/۷۵-۵/۸۸$: فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪؛ $۳/۲۱$: نسبت شانس). همچنین به ازای هر ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش در سطح سرمی 25(OH)D خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی ۱۲٪ کاهش می‌یابد.

به نظر می‌رسد نقش خارج اسکلتی ویتامین D در عملکرد بافت‌های مختلف مهم می‌باشد و پژوهش‌های مختلف اثر مهارى آن را بر سیستم رنین-آنژیوتانسین، کلسیفیه شدن عروق کرونر، پرولیپراسیون سلول‌های عضله‌ی صاف عروق و هیپرتروفی سلول میوکارد نشان داده‌اند. علاوه بر آن در سال‌های اخیر چندین پژوهش به بررسی ارتباط بین سطح سرمی 25(OH)D و رخداد‌های قلبی - عروقی پرداخته‌اند. ولی به علت تفاوت در نوع طراحی مطالعات، طول مدت پی‌گیری، تعریف آستانه برای کمبود ویتامین D، نحوه‌ی تعدیل اثر عوامل مداخله‌گر و تفاوت در شیوع کمبود ویتامین D در جمعیت‌های مختلف، نتوانسته‌اند به یافته‌های هماهنگی برسند. پروفوسور وانگ و همکاران از دانشگاه هاروارد، در مطالعه‌ی مشاهده‌ای آینده‌نگر روی ۱۷۳۹ شرکت‌کننده در مطالعه‌ی فرامینگهام با متوسط ۵/۴ سال پی‌گیری پس از تعدیل اثر سایر عوامل $HR = ۱/۶۲$ ($P = ۰/۰۱$)؛ ضریب اطمینان ۹۵٪) را برای ایجاد رخداد قلبی

خلاف برخی پژوهش‌ها به صورت self-reported نبوده و توسط متخصصین مربوطه تعیین شده است. در نهایت اینکه در این پژوهش گروه شاهد از نظر مداخله‌گرهای مهم شامل سن و جنس و طول مدت پی‌گیری و حتی ماه ورود به مطالعه، که سطح سرمی ویتامین D را تحت تاثیر قرار می‌دهد، به طور دقیق و فرد به فرد با گروه مورد مشابه‌سازی شده‌اند، که سبب افزایش دقت مطالعه می‌شود.

در انتها پژوهش حاضر حاکی از وجود ارتباط مستقل بین سطح سرمی ویتامین D و بروز بیماری‌های قلبی - عروقی در جمعیت شهری تهران می‌باشد. ولی باید گفت برخلاف شواهد موجود، اثبات نهایی رابطه‌ی علت و معلولی قطعی بین کمبود ویتامین D و بروز بیماری‌های قلبی - عروقی نیازمند تکرار مطالعات مشاهده‌ای در جمعیت‌های مختلف دنیا و طراحی کارآزمایی‌های بالینی دارای گروه شاهد (RCT) است که در آن تجویز ویتامین D در مقایسه با دارونما قادر به کاهش بروز بیماری‌های قلبی - عروقی باشد.

سپاسگزاری: نویسندگان از جناب آقای دکتر هدایتی و همکاران محترم آزمایشگاه پژوهشکده‌ی غدد به دلیل همکاری در انجام آزمایشات، از جناب آقای دکتر مومنان و همکاران محترم مطالعه‌ی قند و لیپید تهران برای همکاری در ارسال نمونه‌ها به آزمایشگاه سپاسگزاری می‌نمایند، همچنین از همکاری صمیمانه سرکار خانم صفرخانی جهت آنالیز داده‌ها و جناب آقای مجرد قدرانی می‌نمایند.

در انجام این پژوهش محدودیت‌هایی نیز وجود داشت. ممکن است معیار خروج بیماران از مطالعه دقیق نباشد زیرا تشخیص بیماری‌های قلبی - عروقی اولیه فقط بر اساس شرح حال صورت گرفته و نیز، به علت عدم دسترسی به تعداد مناسب گروه شاهد تعدادی از موردها را از دست داده‌ایم. ممکن است استفاده از سرم‌های فریز شده، سطح سرمی 25(OH)D را مورد تاثیر قرار داده باشد. اگر چه در پژوهش‌های متعددی ثبات سطح سرمی 25(OH)D بررسی و به اثبات رسیده است.^{۲۵} همچنین امکان دارد سطح سرمی 25(OH)D به تنهایی نتواند منعکس‌کننده‌ی وضعیت ویتامین D در طولانی مدت باشد. ممکن است یافته‌های به دست آمده از این پژوهش قابل انتساب به کل جمعیت ایران نباشد و در نهایت قابل تعمیم به جمعیت تهران باشد. و در پایان با وجود به کارگیری مدل‌های تعدیل شده برای حذف تداخل احتمالی اثر عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی، شاید قادر به رد احتمال وجود سایر عوامل مداخله‌گر نباشیم. اما پژوهش حاضر نقاط قوتی هم داشت. ضمن اینکه اولین پژوهش در زمینه‌ی بررسی ارتباط بین کمبود ویتامین D و بیماری‌های قلبی - عروقی در ایران بود، مطالعه از نوع جمعیت محور است و جمعیت هتروژنی را در برمی‌گیرد. همچنین نحوه‌ی طراحی پژوهش ضمن صرفه‌جویی زیاد در وقت و هزینه، نسبت به مطالعات مقطعی بهتر می‌تواند ارتباط بین کمبود ویتامین D و بیماری‌های قلبی عروقی را مطرح نماید. مهم‌تر اینکه پیامد به دست آمده بر

References

- Hadaegh F, Harati H, Ghanbarian A, Azizi F. Prevalence of coronary heart disease among Tehran adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 157-66.
- Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979; 206: 1188-90.
- Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 621-9.
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
- Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-60.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, 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.
- Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989; 13: 954-9.
- Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 521-4.
- Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension* 1999; 34: 897-901.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754-9.
- Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight cholesterol and coronary heart disease. *QJM* 1996; 89: 579-89.

12. 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.
13. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 387-92.
14. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 559-63.
15. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, Wellnitz B, Seelhorst U, Boehm BO, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008; 39: 2611-3.
16. 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.
17. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1179-85.
18. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-35.
19. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic Review: Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-14.
20. 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.
21. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and Glucose Study: Rationale and Design. *CVD Prev* 2000; 3: 242-7.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
23. 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.
24. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
25. Lissner D, Mason RS, Posen S. Stability of vitamin D metabolites in human blood serum and plasma. *Clin Chem* 1981; 27: 773-4.

Original Article

Association Between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease

Yarjanli M¹, Hosseinpanah F¹, Sheikholeslami F², Azizi F²

¹Obesity Research Center, ²Endocrine Research Center, Research Institute For Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran
e-mail: fhospanah@endocrine.ac.ir

Received: 02/08/2010 Accepted: 21/08/2010

Abstract

Introduction: In cross-sectional studies, low serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a higher prevalence of cardiovascular risk factors. This study aimed to determine whether vitamin D deficiency is related to cardiovascular disease. **Material and Methods:** This nested case-control study was performed within the framework of a population-based Cohort study (Tehran Lipid and Glucose Study, TLGS) among male and female participants, aged 30 years or older (mean [SD] age, 56.7 [10.6] years), free of diagnosed cardiovascular disease at initial blood collection. Using risk set sampling, controls (n=251) were selected in a 1:1 ratio and matched for age, sex and date of blood collection. We measured serum 25-hydroxyvitamin D levels in serum specimens, kept at -80°C until assay. **Results:** Median serum 25(OH)D was significantly lower in the CVD group than in controls (p<0.001). For 25(OH)D values of less than 10 ng/ml, compared with values more than 20 ng/ml (reference), the multivariable-adjusted OR (with 95% confidence intervals) for incident cardiovascular events was 3.21 (1.75-5.88). **Conclusion:** Low levels of 25(OH)D are independently associated with higher risk of cardiovascular events in a graded manner, even after adjustment for factors known to be associated with coronary artery disease.

Keywords: Cardiovascular diseases - Risk Factors - Vitamin D