

## اثر کلسیتریول بر کنترل قند و لیپید در بیماران دیابتی نوع دو

دکتر شکوفه بنکداران، دکتر مژگان افخمی‌زاده

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، بیمارستان قائم-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 از مسایل شایع اپیدمیولوژیک است که می‌تواند با سندروم متابولیک، دیابت نوع ۲ و هم‌چنین مقاومت به انسولین مرتبط باشد. هدف این پژوهش، بررسی اثر درمانی فرم فعال ویتامین D خوراکی (کلسیتریول) بر کنترل قند و لیپید بیماران دیابتی نوع ۲ بود. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه‌ی مداخله‌ای در بیمارستان قائم مشهد انجام شد. ۵۸ بیمار دیابتی نوع ۲ انتخاب شدند. بیماران مورد درمان با کلسیتریول به میزان ۰/۵ میکروگرم در روز به مدت ۸ هفته علاوه بر داروهای پایین آورنده‌ی قندخون قرار گرفتند. معیارهای بالینی بیماران شامل وزن، فشار خون سیستولی، دیاستولی و معیارهای آزمایشگاهی شامل قند خون ناشتا، سطح انسولین، پروفیل لیپیدی، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسیم و فسفر بود، هم‌چنین میزان مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA-IR قبل و بعد از درمان بررسی و با یکدیگر مقایسه شد. **یافته‌ها:** پس از ۸ هفته درمان با کلسیتریول، گرچه میزان قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری‌گلیسیرید و مقاومت به انسولین کاهش یافت، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). تغییر سطح کلسترول-LDL و فشار خون دیاستولی بیماران پس از درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0/02, 0/04$ ). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد درمان با کلسیتریول اثری بر کنترل قند در بیماران دیابتی نوع ۲ ندارد، ولی شاید بتواند بر کنترل سطح لیپیدها و فشار خون در این بیماران موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** دیابت، ویتامین دی، کلسیتریول، فشار خون، لیپید، مقاومت به انسولین

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۳ - دریافت اصلاحیه: ۸۹/۶/۱۴ - پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۳

### مقدمه

دیابت از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک می‌باشد و با توجه به ایجاد عوارض قلبی - عروقی در راس علل مرگ و میر در جوامع مختلف محسوب می‌شود. میزان بروز دیابت با سرعت زیادی به خصوص در جوامع در حال توسعه در حال افزایش است.<sup>۱</sup> بررسی‌های متعددی در ایران مبین افزایش این بروز می‌باشد. شیوع دیابت در ایران در جمعیت بالای سن ۳۰ سال حدود ۱۰/۶٪ تخمین زده شده است.<sup>۲</sup> با توجه به اهمیت دیابت شناسایی علت‌هایی که نقش کنترل‌کننده در دیابت داشته باشد و یا به نحوی بتواند در درمان

دیابت کمک کننده باشد، دارای اهمیت است. پژوهش‌های مقطعی متعددی بیان‌گر نقش ویتامین D و تاثیر احتمالی این ویتامین در کنترل دیابت می‌باشد. در سال‌های اخیر به دلیل شناخت گیرنده‌های ویتامین D و جایگزینی آن در بافت‌های مختلف، سایر اثرات غیر استخوانی ویتامین D نیز اثبات شده است. به نظر می‌رسد ویتامین D با اتصال به گیرنده‌های موجود در سلول‌های بتای پانکراس موجب ایجاد تغییراتی در میزان ترشح انسولین می‌شود.<sup>۳،۴</sup> هم‌چنین پلی مورفیسم‌هایی که باعث تغییراتی در ژن گیرنده‌ی ویتامین D می‌شود موجب ایجاد اختلال در ظرفیت ترشحاتی انسولین نیز می‌گردد.<sup>۵</sup> از طرفی سلول‌های جزایر

پانکراس دارای پروتئین‌های باند شونده به کلسیم هستند که ویتامین D به صورت غیرمستقیم بر این پروتئین‌ها نیز تاثیرگذار است.<sup>۶</sup> همچنین کاهش سطح ویتامین D با هیپرپاراتیروئیدی ثانویه همراه است که باعث افزایش سطح داخلی سلولی کلسیم می‌شود، این اثر وابسته به هورمون پاراتیروئید می‌باشد و موجب اختلال در پیام‌های کلسیمی مورد نیاز برای ترشح انسولین وابسته به گلوکز می‌شود.<sup>۷</sup> نقش ویتامین D در کاهش مقاومت به انسولین نیز در پژوهش‌های متعددی مورد توجه قرار گرفته است. همچنین ویتامین D دارای اثرات ضد التهابی و تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی نیز می‌باشد.<sup>۸</sup> مقاومت به انسولین که به عنوان جز اساسی در بیماری‌زایی دیابت نوع ۲ مطرح شده، به نظر یک روند التهابی می‌باشد. پس شاید ترکیبات ویتامین D با بهبود روند التهابی موجب بهبود مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی گردند. هدف این پژوهش، بررسی اثر احتمالی ترکیبات ویتامین D فعال بر کنترل میزان قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ بود.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش مقطعی ۵۸ بیمار دیابتی که تشخیص دیابت در آن‌ها با معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO)<sup>۱</sup> همخوانی داشت و معیارهای بالینی و تشخیصی دیابت نوع ۲ را داشتند و مورد درمان خوراکی با داروهای پایین آورنده‌ی قند خون بودند، به روش نمونه‌گیری متوالی انتخاب شدند. پژوهش از اردیبهشت لغایت مرداد ماه ۱۳۸۸ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان قائم مشهد انجام شد. بیمارانی با سابقه‌ی مصرف فعلی انسولین، مصرف ویتامین D، کلسیم و مولتی‌ویتامین، و نیز مبتلایان به نارسایی کلیوی، نارسایی کبدی، حاملگی، شیر دهی، مصرف کورتون و ضد تشنج‌ها و همچنین بیماران مصرف‌کننده‌ی الکل از پژوهش حذف شدند. تمام بیماران مورد معاینه‌ی بالینی برای بررسی وزن و فشار خون قرار گرفتند. اندازه‌گیری وزن با کمترین لباس با ترازوی باسکولی مارک دکتو انجام شد. فشار خون پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالت نشسته با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای گرفته و متوسط دو بار اندازه‌گیری ثبت شد. سپس یک نمونه خون ناشتای وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از تمام بیماران

گرفته شد. نمونه‌های خون بلافاصله در مدت نیم‌ساعت سانتریفوژ شده و آزمایش‌های قند خون ناشتا و پروفایل لیپیدی بلافاصله در همان نمونه اندازه‌گیری و مقداری از نمونه برای بررسی سطح ویتامین D و انسولین در دمای -۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. بررسی سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به وسیله‌ی روش رادیوایمونواسی (RIA)<sup>ii</sup> با کیت بیوسورس و با دقت درون آزمونی ۵/۲٪ و برون آزمونی ۷/۵٪ بررسی شد. مقدار قند سرم با روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت هیومن ساخت کشور آلمان و با دقت درون آزمونی ۱/۳٪ و برون آزمونی ۲/۲٪، کلسترول توتال، تری‌گلیسیرید و کلسترول-HDL نیز با روش آنزیمی بررسی شدند. کلسترول-LDL با استفاده از فرمول فریدوال در موارد تری‌گلیسیرید کمتر از ۳۵۰ محاسبه شد. هموگلوبین گلیکوزیله با روش کروماتوگرافی ستونی با کیت بیوسورس اندازه‌گیری شد. سطح انسولین با استفاده از روش ایمونورادیومتریک اسی (TIRMA)<sup>iii</sup> با کیت ایمونوتک ساخت کمپانی بکمن با دقت درون آزمونی ۴/۳٪ و برون آزمونی ۳/۴٪ بررسی شد. مقاومت به انسولین بر اساس فرمول HOMA-IR<sup>iv</sup> محاسبه شد. میزان عملکرد سلول بتا با استفاده از فرمول (۳/۵-گلوکز/انسولین×۲۰) محاسبه و به عنوان HOMA-B در نظر گرفته شد. پس از دریافت رضایت آگاهانه از تمام بیماران، آزمودنی‌ها مورد مداخله با ترکیب کلسیتریول (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (۱,۲۵) به میزان ۰/۵ میکروگرم در روز (دو عدد) در دو وعده‌ی جداگانه همراه با غذا (برای کاهش میزان عوارض گوارشی ناشی از دارو) به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. این فرم از دارو با مراجعه به سایر پژوهش‌ها و همچنین با توجه به نیمه عمر کوتاه کلسیتریول، انتخاب شد که در صورت احتمال توکسیسیته بتوان با قطع فوری آن اقدامات درمانی را لحاظ نمود. در طول مصرف این دارو هیچ‌گونه تغییری در دوز سایر داروهای خوراکی پایین آورنده‌ی قند خون، لیپید و فشار خون در بیمار ایجاد نشد. همچنین به بیماران توصیه گردید تغییری در نوع رژیم غذایی و میزان فعالیت فیزیکی در مدت مصرف داروها نداشته باشند. پس از گذشت ۸ هفته از مصرف دارو با مراجعه‌ی دوباره‌ی بیمار و تحویل داروهای باقی‌مانده، تمام شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی مجدد چک شد. یافته‌های

ii - Radio Immno Assay

iii - Immono Radio Metric Assay

iv-Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

i - World Health Organization

## یافته‌ها

بیماران شامل ۲۳ بیمار مرد (۳۹/۷٪) و ۳۵ بیمار زن (۶۰/۳٪) بودند. متوسط سن بیماران ۴۹/۶±۱۰/۲ سال و متوسط مدت ابتلا به دیابت ۸/۶±۲/۸ سال بود. ۱۱٪ بیماران متفورمین، ۸۹٪ گلیبن‌کلامید و متفورمین را به طور هم‌زمان برای کنترل قند خون استفاده می‌کردند. متوسط سطح ویتامین D قبل از درمان ۱۳/۸۵±۶/۶۴ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. جدول ۱ میزان تغییر در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران را پس از درمان نشان می‌دهد.

آماري با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ تحلیل گردید. متوسط متغیرها با استفاده از میانگین±انحراف معیار بیان شدند. متغیرهایی که فاقد توزیع نرمال بودند با روش من-ویتنی و سایر متغیرها با استفاده از آزمون تی بررسی و یافته‌های قبل و بعد از ۸ هفته در هر دو گروه با روش آزمون تی جفتی با یکدیگر مقایسه شدند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. این پژوهش به عنوان کار تحقیقاتی در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد با کد ۸۴۱۶۳ تصویب گردید.

جدول ۱- بررسی متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان با کلستریول در بیماران مورد بررسی

متغیر	قبل از درمان	بعد از درمان	P*
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۶±۱۴/۷ <sup>†</sup>	۷۶/۹±۱۴/۷	۰/۳۳
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۳۶/۵±۲۲/۷	۱۲۹/۸±۱۸/۲	۰/۰۷
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۸۳/۵±۱۱/۴	۸۰/۳±۸/۲	۰/۰۴
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۷۸/۲±۶۰/۷	۱۷۱/۱±۶۲/۷	۰/۲۱
انسولین (میلی واحد در لیتر)	۹/۸±۶/۰۹	۸/۶±۶/۲	۰/۱۰
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۸/۴±۱/۷	۸/۰۷±۱/۷	۰/۱۵
کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹/۵±۰/۳۹	۹/۵±۰/۳۶	۰/۹۱
فسفر (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴/۲۷±۰/۷۷	۴/۲۷±۰/۷۴	۰/۹۸
کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۰±۴۳/۸	۱۸۰±۳۶/۳	۰/۰۷
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۸/۷±۱۱۲/۷	۱۷۱/۶±۱۰۲/۴۷	۰/۱۳
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۰±۳۰/۴	۹۸/۶±۲۸/۵	۰/۰۲
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۴/۲۶±۹/۱	۴۴/۲±۱۰/۳	۰/۹۷
HOMA-IR	۱/۴۸±۰/۸۹	۱/۳±۰/۹	۰/۰۹
HOMA-B	۴۱/۸±۳۲	۴۰/۹±۲۹/۲	۰/۸۳

\* مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است.

از درمان،  $P=0.04$ . بیماران به دو گروه کمبود ویتامین D (سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و گروه بیماران بدون کمبود ویتامین D (سطح سرمی بیشتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) تقسیم شدند و تغییرات به‌طور جداگانه در هر دو گروه مقایسه شد. هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری از نظر آماری در گروه ویتامین D کافی در متغیرهای مورد بررسی مشاهده نشد، در حالی‌که در گروه بیماران با کمبود ویتامین D کاهش معنی‌داری در سطح سرمی کلسترول توتال و کلسترول-LDL پس از درمان وجود داشت، سایر تغییرات از نظر آماری قابل ملاحظه نبود (جدول ۲ و ۳).

همان‌طور که در این جدول مشخص شده پس از درمان گرچه میزان قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، مقاومت به انسولین، کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید کاهش یافت، ولی این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. اما تفاوت‌های معنی‌دار در میزان کلسترول-LDL و فشار خون دیاستولی دیده شد. سطح کلسترول-LDL از میزان  $110.0 \pm 30.4$  قبل از درمان به  $98.6 \pm 28.5$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر پس از درمان کاهش یافت ( $P=0.02$ ). همچنین میزان تغییر در فشار خون دیاستولی نیز پس از درمان معنی‌دار بود ( $83.5 \pm 11.4$  میلی‌متر جیوه قبل از درمان و  $80.3 \pm 8.2$  میلی‌متر جیوه پس

جدول ۲- بررسی متغیرهای آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان با کلسیتریول در بیماران با سطح سرمی ویتامین D بیشتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر

متغیر	قبل از درمان	بعد از درمان	*P
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۷۵/۹±۶۱/۹ <sup>†</sup>	۱۶۸/۳±۶۶/۴	۰/۲۷
انسولین (میلی‌واحد در لیتر)	۸/۲±۴/۱	۴/۹±۷/۱	۰/۱۴
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۵±۱/۶	۸/۲±۱/۵	۰/۳۲
کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۶/۰±۵۰/۳	۱۸۸/۲±۳۸/۱	۰/۳۱
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۱۵/۵±۳۱/۸	۱۰۵/۹±۲۹/۲	۰/۱۶
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۴/۸±۱۰/۳	۴۶/۸±۱۰/۱	۰/۲۱
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۱/۳±۱۲۳/۷	۱۶۷/۱±۱۰۳/۷	۰/۳۶
HOMA-IR	۱/۲۵±۰/۵	۱/۰۷±۰/۷	۰/۱

\* مقدار  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

جدول ۳- بررسی متغیرهای آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان با کلسیتریول در بیماران با سطح سرمی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر

متغیر	قبل از درمان	بعد از درمان	*P
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۳/۲±۵۹/۲ <sup>†</sup>	۱۷۷/۲±۵۸/۸	۰/۵۷
انسولین (میلی‌واحد در لیتر)	۸/۱±۱۳/۴	۷/۶±۱۱/۹	۰/۴۲
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۱±۲/۱	۷/۶±۲	۰/۳۱
کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۷۸/۲±۲۴/۴	۱۶۴/۰±۲۶/۸	۰/۰۴
کلسترول-LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹۹/۹±۲۵/۴	۸۵/۸±۲۲/۳	۰/۰۳
کلسترول-HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴۳/۲±۶/۳	۳۹/۳±۹/۱	۰/۰۶
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۲۰۲/۷±۹	۱۸۰±۱۰۲/۶	۰/۱۶
HOMA-IR	۲/۰۲±۱/۲	۱/۰۸±۱/۰۹	۰/۴۹

\* مقدار  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شده است. † اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

## بحث

در این پژوهش سعی شد تا اثر متابولیک ویتامین D فعال در بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی شود. در حالی‌که مصرف فرم فعال ویتامین D در بیماران دیابتی موجب بهبود میزان قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و میزان مقاومت به انسولین گردید ولی تنها اثرات درمانی بر کاهش میزان کلسترول-LDL و فشار خون دیاستولی پس از درمان موثر بود.

در بررسی‌های متعددی به احتمال دخالت کمبود ویتامین D و کلسیم در رژیم غذایی و افزایش شیوع دیابت نوع ۲ اشاره<sup>۹-۱۱</sup> و دیده شده که مصرف کلسیم و ویتامین D مکمل می‌تواند با کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه باشد.<sup>۱۲-۱۴</sup>

متاآنالیزی در این زمینه در دسترس است که یافته‌های آن مبین رابطه‌ی نسبی ثابت و معنی‌داری بین کاهش سطح ویتامین D و مصرف کلسیم و افزایش شیوع دیابت نوع ۲ و سندروم متابولیک می‌باشد.<sup>۱۵</sup> شواهد موجود در مورد اثر درمانی ویتامین D در کنترل دیابت نوع ۲ یافته‌های ضد و نقیضی دارد.<sup>۱۶-۲۰</sup> اما با توجه به اینکه بیشتر پژوهش‌ها کوتاه مدت و با حجم نمونه‌ی کمی انجام شده نمی‌توان در مورد آن‌ها اظهار نظر قطعی کرد، ولی با استناد به تعداد زیادی از این پژوهش‌ها به نظر می‌رسد که استفاده از مکمل‌های ویتامین D به خصوص در مرحله‌ی اول دیابت می‌تواند در تاخیر پیشرفت دیابت نوع ۲ موثر باشد.<sup>۱۹-۲۱</sup> سازوکارهایی که توسط آن ویتامین D بتواند باعث تاثیر بر سطح قند خون و یا کنترل افت قند در بیماران شود به طور کامل شناخته

یافت و میزان کاهش در کلسترول- LDL معنی‌دار بود. بررسی‌های متعددی در مورد اثرات ویتامین D روی سطح لیپیدها در دسترس است.<sup>۲۷-۲۸</sup> مقداری از اثرات بر سطح لیپیدی شاید وابسته به تغییر در وزن بدن و بهبود سندرم متابولیک پس از درمان باشد. گرچه در این پژوهش پس از درمان وزن بیماران مختصری افزایش یافت اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. در پژوهشی که توسط ماژور روی ۶۳ زن با افزایش وزن و چاقی انجام شد، ملاحظه گردید که پس از مصرف کلسیم و ویتامین D به مدت ۱۵ هفته نسبت به گروه دارونما کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح کلسترول- LDL دیده شد که این تغییرات غیرمرتبط با تغییر در توده‌ی چربی بود.<sup>۲۹</sup> در بعضی از پژوهش‌ها مصرف این ویتامین با تغییر قابل ملاحظه‌ای در سطح لیپیدها همراه نبوده است.<sup>۳۰</sup> حتی در بعضی از بررسی‌ها به اثرات احتمالی ویتامین D در کاهش سطح کلسترول- HDL به علت تغییر در میزان آپوپروتئین A1 اشاره شده و نقش مفید درمانی آن را زیر سوال برده است.<sup>۳۱</sup>

بررسی‌های بسیاری به اثرات احتمالی کفایت ویتامین D در بهبود وزن و سندرم متابولیک اشاره کرده است. در پژوهش NHANES-III<sup>۳۲</sup> شانس داشتن سندرم متابولیک در افراد به طور واضحی با افزایش سطح ویتامین D کاهش یافت ( $P < 0.001$ ).<sup>۳۱</sup> همچنین در پژوهش Woman's Health مصرف روزانه‌ی ویتامین D به صورت معکوسی با شیوع سندرم متابولیک همراه بود و دریافت کلسیم با ویتامین D اثر مختصر ولی معنی‌داری در پیشگیری از افزایش وزن داشت.<sup>۳۳</sup> در بررسی کنونی تغییر در وزن پس از درمان معنی‌دار نبود.

گرچه تفاوت واضحی پس از درمان در میزان فشار خون سیستولی دیده نشد، اما فشار خون دیاستولی به میزان معنی‌داری کاهش یافت. اثرات ویتامین D بر کنترل فشار خون در سایر بررسی‌ها نیز مورد توجه قرار گرفته است. تحلیل‌های انجام شده از مطالعه‌ی NHANES-III نشان داد که سطح پایین‌تر ویتامین D در افرادی با سطح بالاتر از فشار خون همراه بوده است.<sup>۳۳</sup> پس از این پژوهش، در سه مطالعه‌ی بزرگ کوهورت انجام شده یافته‌هایی مبنی بر این که دریافت ویتامین D بتواند باعث کاهش خطر افزایش فشار خون در طی ۸ سال آینده شود به دست نیامد.<sup>۳۴</sup> به نظر

شده نمی‌باشد. کاهش عملکرد سلول بتای پانکراس، مقاومت به انسولین، و به طور احتمالی یک روند التهابی از عوامل خطرزای مهم در بیماری‌زایی دیابت محسوب می‌شوند. به نظر می‌رسد سطح کافی ویتامین D در تمام این سه اصل دخالت داشته باشد. یک پژوهش بزرگ روی ۵۲۴ فرد بالغ بعد از حذف اثرات سن، جنس، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)،<sup>۱</sup> وضعیت فعالیت فیزیکی و فصل اندازه‌گیری آزمایش‌ها، نشان داد که میزان مقاومت به انسولین و وضعیت قند در ده سال آینده رابطه‌ی معکوس و معنی‌داری با سطح ویتامین D در افراد دارد.<sup>۳۲</sup> در پژوهش دیگری اشاره شده که حتی در مواردی با کاهش سطح ویتامین D شاید جایگزینی ویتامین با افزایش حدود ۶۰٪ در میزان حساسیت به انسولین همراه باشد.<sup>۳۳</sup> در پژوهشی که روی ۲۵ بیمار دیابتی نوع ۲ با استفاده از گروه دارونما انجام شد بیماران مورد درمان با ویتامین D فعال به میزان ۱ میکروگرم در روز به مدت ۴ روز قرار گرفتند و با گروه دارونما مقایسه شدند. در این بررسی ترکیب ویتامین D اثر مشخصی روی سطح قند خون و میزان انسولین نداشت. با این وصف افرادی که سابقه‌ی کوتاه‌تری از ابتلا به دیابت داشتند بهبود بیشتری را در میزان ترشح انسولین نشان دادند که شاید نشانگر اثرات این ویتامین در ابتدای سیر دیابت باشد.<sup>۳۴</sup> در بررسی دیگری روی ۱۸ فرد سالم با استفاده از گروه دارونمای هم‌زمان، مصرف ویتامین D3 به میزان ۱/۵ میکروگرم در روز به مدت ۷ روز تغییر قابل ملاحظه‌ای روی قند خون ناشتا، انسولین و میزان حساسیت به انسولین ایجاد نکرد.<sup>۳۵</sup> پژوهش ناپاگل و همکارانش روی ۱۰۰ فرد سالم نشان داد که مصرف خوراکی ویتامین D3 به میزان ۱۲۰۰۰۰ واحد در مدت ۲ هفته به صورت معنی‌داری باعث افزایش در سطح میزان حساسیت به انسولین می‌شود.<sup>۳۶</sup> در پژوهش کنونی پس از درمان میزان قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و مقاومت به انسولین کاهش یافت، ولی هیچ‌کدام از نظر آماری معنی‌دار نبود. گرچه یافته‌های این بررسی با بسیاری از پژوهش‌ها در این زمینه یکسان است ولی تفاوت‌های موجود در مدت دوره‌ی درمان، دوز درمانی و حجم نمونه بین این پژوهش و سایر بررسی‌ها شاید دلیلی برای تفاوت‌ها باشد. در پژوهش حاضر پس از درمان با کلسیتریول سطح توتال کلسترول، تری‌گلیسیرید و کلسترول- LDL کاهش

پژوهش فعلی دارای محدودیت‌هایی مانند حجم نمونه‌ی پایین، مدت محدود بررسی، عدم وجود گروه کنترل همزمان، عدم بررسی سطح ویتامین D بعد از درمان، عدم امکان استفاده از آنالوگ‌های جدید ویتامین D و همچنین اشاره به تغییرات فشار خون تنها مبتنی بر اندازه‌گیری فشار خون در مطب بود که به نظر می‌رسد اگر از هولتر فشار خون استفاده می‌شد یافته‌های دقیق‌تری به دست می‌آمد. با توجه به اهمیت کنترل دیابت و نیز میزان بالای کمبود ویتامین D در ایران یافتن اثرات احتمالی کفایت این ویتامین در بهبود عوامل متابولیک در مبتلایان به دیابت ضروری است و به نظر می‌رسد استفاده از مکمل‌های ویتامین D در بیماران دیابتی مفید باشد.

می‌رسد رابطه‌ی معکوسی بین سطح ویتامین D و میزان فعالیت رنین پلاسمایی وجود دارد و شاید با سازوکار کاهش رنین استفاده از ترکیبات ویتامین D به خصوص آنالوگ‌های جدیدی از این ویتامین که خاصیت افزایش‌دهنده‌ی کلسیم خون کمتری دارند در آینده بتواند به عنوان داروی موثری برای تنظیم فشار خون به کار گرفته شود.<sup>۳۵</sup> در پایان به نظر می‌رسد با مراجعه به پژوهش‌های مرتبط، در زمینه‌ی اثر بخشی ویتامین D در بهبود متابولیک بیماران دیابتی اتفاق نظر نیست و یافته‌های به دست آمده بسیار ضد و نقیض است. پژوهش کنونی تنها بررسی انجام شده در این زمینه در سطح ایران می‌باشد. به طور قطع تغییرات نژادی و پلی مورفیسم‌ها در سطح گیرنده‌ی ویتامین D می‌تواند موید قسمتی از این یافته‌های متناقض باشد.

## References

- Haghdoust AA, Rezazadeh-Kermani M, Sadghirad B, Baradaran HR. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 591-9.
- Harati H, Hadaegh F, Saadat N, Azizi F. Population-based incidence of Type 2 diabetes and its associated risk factors: results from a six-year cohort study in Iran. *BMC Public Health* 2009; 16: 186.
- 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.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-61.
- Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003; 17: 509-11.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S-9S.
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009; 35: 11-7.
- Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 449-52.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-45.
- Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Harkanen T, Marniemi J, Heliovaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-71.
- Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-70.
- de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31: 701-7.
- Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-6.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.
- 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.
- Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142-5.
- Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1321-7.
- Mathieu C, Gysemans C, Guilletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-57.
- 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.
- Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998; 79: 315-27.
- Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 185-97.

22. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57: 2619-25.
23. Gannage-Yared MH, 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: 965-71.
24. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1083-7.
25. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 629-33.
26. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26: 19-27.
27. Daly RM, Nowson CA. Long-term effect of calcium-vitamin D(3) fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 993-1000.
28. Bonakdaran S, Ayatollahi H, Mojahedi MJ, Sharifipoor F, Shakeri M. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose intolerance and dyslipidemia(s) in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 942-7.
29. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 54-9.
30. Wehmeier K, Beers A, Haas MJ, Wong NC, Steinmeyer A, Zugel U, et al. Inhibition of apolipoprotein AI gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1737: 16-26.
31. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-30.
32. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007; 167: 893-902.
33. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713-9.
34. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676-82.
35. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.

Original Article

## Effect of Calcitriol on Glycemic and Lipid Control in Type 2 Diabetes

Bonakdaran Sh , Afkhamizade M

Endocrine Research Center, Ghaem Hospital of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad I.R.Iran  
e-mail:dr.bonakdaran@yahoo.com

Received: 25/07/2010 Accepted: 25/09/2010

### Abstract

**Introduction:** Vitamin D deficiency is prevalent worldwide. Low 25 hydroxyvitamin D3 concentrations inversely associated with type 2 diabetes, metabolic syndrome and insulin resistance. The aim of this study was the evaluation of effects of oral 1, 25 (OH) 2D3( calcitriol) treatments on glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. **Methods and Materials:** This was an interventional study, conducted in Ghaem Hospital, Mashhad, Iran on 58 type 2 diabetic patients. Patients underwent calcitriol treatment with 0.5 microgram per day for 8 weeks. In all cases, clinical parameters including weight, systolic and diastolic blood pressure and laboratory parameters including levels of fasting blood glucose, insulin, lipid profile, calcium, phosphorous, HbA1C and insulin resistance (HOMA-IR) were measured, before and after the treatment period. The two sets of results were then compared with one another. **Results:** Following treatment with calcitriol, FBS, HbA1C, Cholesterol, triglycerides and insulin resistance decreased but the changes were not significant ( $p>0.05$ ). LDL and diastolic blood pressure decreased significantly after treatment with calcitriol. ( $p=0.02$  and  $0.04$  respectively). **Conclusion:** Supplementation with active form of vitamin D did not have a significant effect on glycemic control but may be effective in control of hyperlipidemia and blood pressure in type 2 diabetic patients, findings which need to be confirmed in large randomized trials

**Keywords:** Diabetes, Vitamin D, Calcitriol, Blood Pressure, Lipid, Insulin Resistance