

The evaluation of the effect of vitamin D on insulin resistance in type II diabetic patients

Talaei A(M.D)^{1*}, Mohammadi KM(M.D)², Adgi Z(M.D)²

1- Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 5 Jan 2011 , Accepted: 16 Feb 2011

Abstract

Background: Different studies have shown that vitamin D may play a functional role in insulin secretion and sensitivity. This study evaluates the effect of vitamin D on insulin resistance.

Materials and Methods: This clinical trial was done on 100 patients with type II diabetes mellitus that aged 30-70 years. The patients were randomly selected and different examinations were done on them. They received 50000 units of oral vitamin D daily for four weeks. Insulin resistance was measured before and after the intervention. Data analysis was done by paired t-test and Wilcoxon test using SPSS software version 17.

Results: The participants consisted of 70 women and 30 men. Mean vitamin D was 43.03 ± 19.28 ng/ml and 24% of the participants were vitamin D deficient based on the cut-off 25(OH) D <20 ng/ml. At the beginning and the end of the study, the mean levels for FPG, insulin, HOMA-IR were 138.48 ± 36.74 and 131.02 ± 39 mg/dl ($P=0.05$), 10.76 ± 9.46 and 8.6 ± 8.25 μ Iu/ml ($P= 0.02$), and 3.57 ± 3.18 and 2.89 ± 3.28 ($P= 0.008$), respectively.

Conclusion: The findings of this study showed that vitamin D causes significant improvements in FPG, insulin, and insulin resistance, that was evaluated by HOMA-IR. It was also indicated that adding vitamin D supplements can improve glucose control in type II diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes, glucose, HOMA-IR, insulin, vitamin D

*Corresponding author:

Address: Amir-almomenin Hospital, Basij Square, Sardasht, Arak, Iran

Email: afsanehtalaeii@yahoo.com

اثر ویتامین D بر روی مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

دکتر افسانه طلایی*^۱، دکتر مهناز محمدی کلیشادی^۲، دکتر زهرا ادگی^۲

۱- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات متعددی نشان داده‌اند که ویتامین D ممکن است بر ترشح و حساسیت انسولین نقش داشته باشد. این مطالعه اثر ویتامین D بر روی مقاومت به انسولین را بررسی می‌کند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در سنین ۳۰ تا ۷۰ سال به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شده و تحت انجام آزمایش‌های مختلف قرار گرفتند. سپس به مدت چهار هفته با ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D خوراکی روزانه درمان شدند و مقاومت به انسولین در ابتدا و انتهای درمان مورد بررسی قرار گرفت. تحلیل یافته‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ و آزمون‌های تی زوجی و ویل کاکسون صورت پذیرفت.

یافته‌ها: بیماران شامل ۷۰ زن و ۳۰ مرد بودند. میانگین ویتامین D، $28 \pm 19/3$ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. ۲۴ درصد بیماران (بر اساس ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) کمبود ویتامین D داشتند. مقادیر میانگین متغیرها در ابتدا و انتهای مطالعه به ترتیب برای قند ناشتا $138/48 \pm 36/74$ و $131/02 \pm 39$ میلی‌گرم بر دسی لیتر ($p=0/05$)، برای انسولین $9/46 \pm 10/76$ و $8/6 \pm 8/25$ میکرو واحد بر میلی لیتر ($p=0/028$) و همچنین برای HOMA-IR نیز به ترتیب $3/57 \pm 3/18$ و $2/89 \pm 3/28$ ($p=0/008$) بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین D موجب بهبودی مشخص در میزان قند خون ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین که با استفاده از HOMA-IR ارزیابی می‌شود، می‌گردد و افزودن مکمل ویتامین D اثر مثبت بر تحمل قند در دیابت نوع دو دارد.

واژگان کلیدی: انسولین، دیابت، قند، ویتامین D، HOMA-IR

*نویسنده مسئول: اراک، میدان سردشت، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)

Email: afsanehtalaeei@yahoo.com

مقدمه

با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و دیابت در کشور ما و تأثیر ویتامین D بر بیماری دیابت که در مطالعات دیگر کشورها ثابت شده است، بر آن شدیم که اثر ویتامین D بر روی مقاومت به انسولین را در بیماران دیابتی شهر اراک نیز بررسی کنیم.

روش کار

در این مطالعه که به روش قبل و بعد از مداخله می‌باشد، از میان افراد دیابتی نوع دو در سنین ۳۰ تا ۷۰ سال که به کلینیک دیابت شهر اراک مراجعه می‌کردند و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، ۱۰۰ نفر به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل فقدان بیماری کبدی، کلیوی، استخوانی، بدخیمی و عدم مصرف داروهای ضد تشنج، کلسیم و ویتامین D برای ۶ ماه قبل از مطالعه و نیز HbA_{1c} کمتر از ۹ بود. بیماران درمان معمول دیابت را در مدت مطالعه (داروهای خوراکی، انسولین، رژیم غذایی) ادامه دادند. معاینات کامل شامل وزن، قد، شاخص توده بدنی، و هم‌چنین آزمایش‌های آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، کراتینین، نیتروژن اوره خون و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، کلسترول، تری گلیسرید، قند خون ناشتا، کلسیم، فسفر، آلکالن فسفاتاز، آلبومین با کیت پارس آزمون (شرکت پارس آزمون) و انسولین به روش الیزا انجام شد و HOMA-IR (Hemostatic Model Assessment-Insulin Resistance) با فرمول زیر محاسبه شد:

$$IR = \frac{\text{میکرو یونیت بر میلی‌لیتر (انسولین)} \times \text{میلی مول بر لیتر} \text{ قند}}{22/5}$$

سپس بیماران به مدت ۴ هفته تحت درمان با قرص ویتامین D، ۵۰۰۰۰ واحد روزانه قرار گرفتند و همه آزمایش‌ها بعد از این مدت تکرار شدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید. برای توصیف داده‌ها از شاخص‌های میانگین، انحراف معیار و به منظور بررسی اثر

طی دهه‌های گذشته، تعداد زیادی از بیماری‌های غیر استخوانی مرتبط با کمبود ویتامین D شامل دیابت نوع دو شناخته شده است و مشخص شده است که دیابت نوع دو و کمبود ویتامین D عوامل خطر مشترکی همچون نژاد رنگین پوست، چاقی، افزایش سن و کاهش فعالیت فیزیکی دارند (۱). هم‌چنین ویتامین D با بیماری‌های دیگری از جمله استئوپروز، بیماری‌های قلبی - عروقی و بیماری‌های متابولیک ارتباط دارد (۲-۴).

تعدادی از مطالعات در دهه گذشته نشان داده‌اند که بین کمبود ویتامین D و دیابت نوع دو ارتباط وجود دارد و ویتامین D ممکن است با اثر بر عملکرد انسولین در ایجاد دیابت نوع دو نقش داشته باشد. نقش کمبود ویتامین D به عنوان یک عامل خطر برای اختلال تحمل گلوکز شناخته شده است. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم کمتر می‌باشد (۵). هم‌چنین شیوع کمبود ویتامین D در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بیشتر می‌باشد. مردان سالمند مبتلا به کمبود ویتامین D بعد از تجویز قند انسولین بیشتری ترشح می‌کنند (۶، ۷). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ویتامین D جزء اساسی برای ترشح طبیعی انسولین می‌باشد (۸، ۹). که از طریق تأثیر بر متابولیسم کلسیم و تنظیم ژن گیرنده‌های انسولین، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد (۱۰).

مطالعه بر روی ۵۶۷ فرد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز نشان داد که تجویز ۲۵ هیدروکسی ویتامین D حساسیت به انسولین را تا ۵۴ درصد افزایش داده است مطالعه‌ای دیگری در کالیفرنیا، نشان داد که حساسیت به انسولین با سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم ارتباط مستقیمی دارد و کمبود ویتامین D اثر منفی بر روی عملکرد سلول‌های بتای پانکراس دارد و باعث افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. پی‌گیری ۴۸۴۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در طول بیست سال در امریکا نشان داد که مصرف روزانه ویتامین D با شیوع کمتر دیابت نوع دو همراه بوده است (۱۵).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار قند ناشتای پلازما، انسولین و HOMA-IR قبل و بعد از درمان با ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو

متغیر	قبل از درمان با ویتامین D میانگین \pm انحراف معیار	بعد از درمان با ویتامین D میانگین \pm انحراف معیار	P
قند ناشتا (میلی گرم /دسی لیتر)	۱۳۸/۴۸ \pm ۳۶/۷۴	۱۳۱/۰۲ \pm ۳۹	۰/۰۵
انسولین (میکرو یونیت /میلی لیتر)	۱۰/۷۶ \pm ۹/۴۶	۸/۶ \pm ۸/۲۵	۰/۰۲
HOMA-IR	۳/۵۷ \pm ۳/۱۸	۲/۸۹ \pm ۳/۲۸	۰/۰۰۸

در مرحله بعد جهت بررسی تأثیر ویتامین D بر قند ناشتا بوسیله رگرسیون خطی - پلکانی، مدلی طراحی گردید که اطلاعات آن در جدول ۲ نمایش داده شده است. طبق این مدل هر چه ویتامین D اولیه بالاتر باشد، باعث کاهش بیشتر قند بعد از درمان با ویتامین D می شود، ولی هر چه قند اولیه بالاتر باشد، قند بعد از درمان با ویتامین D هم بالاتر خواهد بود.

جدول ۲. جدول مدل رگرسیون جهت پیشگویی قند ناشتا بعد از درمان با ویتامین D (برحسب میلی گرم بر دسی لیتر)

مدل	ضریب بتا	P
مقدار ثابت	۰/۳۳۷	۰/۹۹۱
قند ناشتا اولیه	۰/۴۶۰	< ۰/۰۰۱
ویتامین D	- ۰/۳۹۴	۰/۰۲۲
جنس	۱۶/۴۸	۰/۰۲۰
Hb A _{1c}	۷/۰۲	۰/۰۳۱

همچنین جهت پیش گویی تأثیر ویتامین D بر انسولین و HOMA-IR نیز به وسیله رگرسیون خطی پلکانی دو مدل طراحی گردید که P کلی هر دو مدل معنی دار می باشد (جدول ۳ و ۴). طبق این مدل ها هر چه ویتامین D اولیه بالاتر باشد، باعث کاهش بیشتر در انسولین و HOMA-IR بعد از درمان با ویتامین D خواهد شد.

ویتامین D بر روی متغیرها از یکی از آزمون های تی تست دوتایی یا ویلکوکسون استفاده گردید. سپس برای مدل سازی از روش رگرسیون خطی - پلکانی استفاده شد و تنها متغیرهای مؤثر و معنی دار در آنالیز تک متغیره و متغیرهای بالینی با اهمیت وارد مدل گردید. مقادیر P مساوی و کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید. لازم به ذکر است که این طرح توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اراک در تاریخ ۸۷/۷/۳ تأیید شد و با شماره N1 ۱۳۸۸۱۱۰۷۳۲۱۶ IRCT ثبت گردید.

یافته ها

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۷۰ نفر (۷۰ درصد) زن و ۳۰ نفر (۳۰ درصد) مرد بودند. میانگین \pm انحراف معیار سن بیماران ۵۴/۱۹ \pm ۱۱/۱۷ سال بود. ۷۳ نفر (۷۳ درصد) تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون، ۱۹ نفر (۱۹ درصد) با انسولین و ۸ نفر (۸ درصد) با رژیم غذایی بودند. میانگین ویتامین D در بین نمونه ها ۴۳/۰۳ \pm ۱۹/۲۸ نانوگرم بر میلی لیتر بود. ۲۴ نفر (۲۴ درصد) بر اساس آستانه ویتامین D کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر) کمبود ویتامین D داشتند.

همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است میانگین معیار قند ناشتا در ابتدا ۱۳۸/۴۸ \pm ۳۶/۷۴ میلی گرم بر دسی لیتر بود که در پایان مطالعه به ۱۳۱/۰۲ \pm ۳۹ میلی گرم بر دسی لیتر رسید (P=۰/۰۵). هم چنین میانگین معیار انسولین در ابتدا ۱۰/۷۶ \pm ۹/۴۶ میکرو یونیت بر میلی لیتر بود که در پایان مطالعه به ۸/۶ \pm ۸/۲۵ میکرو یونیت بر میلی لیتر رسید (P=۰/۰۲۸) و میانگین HOMA-IR در ابتدا ۳/۱۸ \pm ۳/۵۷ بود که در پایان به ۲/۸۹ \pm ۳/۲۸ رسید (P=۰/۰۰۸) که نتایج نشان می دهد تجویز ویتامین D منجر به کاهش معنی داری در سطح قند خون، انسولین و HOMA-IR شده است.

اینزوجی و همکاران نشان دادند که تجویز ویتامین D باعث افزایش حساسیت به انسولین به میزان ۶۰ درصد گردید، که در مقایسه با بهبود حساسیت به انسولین بعد از تجویز تروگلیتازون (۵۴ درصد) یا متفورمین (۱۳ درصد) بیشتر است (۱۱).

چیو و همکاران در کالیفرنیا نشان دادند که سطح ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تأثیر مثبتی بر روی شاخص حساسیت به انسولین دارد و ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و قند ناشتای پلاسما وجود دارد، که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد (۱۴).

ویتامین D و همکاران در آمریکا با مطالعه بر روی ۶۱ بیمار دیابتی نوع دو، نشان دادند که، تجویز تک دوز ۱۰۰۰۰۰ و ۲۰۰۰۰۰ واحد ویتامین D موجب بهبود سطح پپتید ناتریوریتیک مغزی و فشار خون سیستولی می‌شود، ولی تأثیری بر عملکرد آندوتلیوم، مقاومت به انسولین و HbA_{1c} ندارد (۱۸). در مطالعه ما بهبودی واضحی در سطح انسولین سرم، قند ناشتا و HOMA-IR دیده شد، که شاید به علت دوز بیشتر و مدت طولانی‌تر درمان با ویتامین D باشد.

وون هورست و همکاران در نیوزیلند با مطالعه بر روی زنان ۲۳ تا ۶۸ سال نشان دادند که انسولین ناشتای سرم با تجویز ویتامین D کاهش می‌یابد، که نشان دهنده بهبود مقاومت به انسولین می‌باشد (۱۹). محدودیت عمده این مطالعه نداشتن گروه کنترل بود، هم‌چنین در این مطالعه کورسازی انجام نشده بود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با انجام کورسازی و داشتن گروه کنترل و با دوزهای مختلف ویتامین D انجام گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که درمان با ویتامین D می‌تواند باعث کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابت نوع دو شود. لذا پیشنهاد می‌شود سطح ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو بررسی و در صورت کمبود، مکمل ویتامین D برای بهبود کنترل قند و افزایش حساسیت به انسولین تجویز شود.

جدول ۳. جدول مدل رگرسیون جهت پیشگویی انسولین بعد از درمان با ویتامین D (برحسب میکرو یونیت میلی‌لیتر)

مدل	ضریب بتا	P
مقدار ثابت	۹/۳۳۲	<۰/۰۰۱
انسولین اولیه	۰/۲۵۸	۰/۰۰۲
ویتامین D	-۰/۰۸۲	۰/۰۴۸

جدول ۴. جدول مدل رگرسیون جهت پیشگویی HOMA-IR بعد از درمان با ویتامین D

مدل	ضریب بتا	p
مقدار ثابت	۳/۴۳۲	<۰/۰۰۱
HOMA-IR اولیه	۰/۲۷۶	۰/۰۰۶
ویتامین D	-۰/۰۳۵	۰/۰۳۱

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین D با قند ناشتا، انسولین و HOMA-IR وجود دارد، به طوری که بعد از تجویز ویتامین D بهبودی در قند ناشتا، انسولین سرم و HOMA-IR دیده می‌شود. هر چه سطح ویتامین D اولیه بیشتر باشد، سطح قند ناشتا، انسولین و HOMA-IR بعد از درمان پایین‌تر خواهد بود، یعنی تأثیر ویتامین D بیشتر خواهد بود، که نشان می‌دهد سطح سرمی ویتامین D اولیه بیمار رابطه معکوسی با قند ناشتا، انسولین و HOMA-IR بعد از درمان با ویتامین D دارد.

هر چه سطح اولیه ویتامین D بیمار بالاتر باشد، تأثیر آن در کاهش مقاومت به انسولین بیشتر است، زیرا تأثیر آن بر ژنوم سلولی یا عناصر پاسخ دهنده ژنوم به ویتامین D بیشتر است. بنابراین اثرات ویتامین D در این سطوح ممکن است محدود به تنظیم سطح کلسیم نباشد، بلکه با تأثیر بر ژنوم سلولی بتواند پاسخ‌هایی را در سطح گیرنده و سطح پیامبرهای داخل سلولی جهت انتقال پیام انسولین به سلول ایجاد کند و به این ترتیب مقاومت به انسولین را کاهش دهد.

به نظر می‌رسد افزایش کلسیم سیتوزولی با واسطه ویتامین D در بافت‌های عضلانی مسئول افزایش انتقال گلوکز به عضله باشد (۱۶). هم‌چنین ویتامین D گیرنده‌های هسته‌ای محیطی را تنظیم می‌کند، که در حساسیت به انسولین نقش مهمی دارند (۱۷).

insulin secretion. *Endocrinology*. 1983; 113(4): 1511-1518.

10. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25 dihydroxyvitamin D3. *Cell biochemistry and function*. 2002; 20(3): 227-232.

11. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1998;338(13):867-872.

12. Gedik O, Akahn S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*. 1986; 29(3): 142-145.

13. CADE C, NORMAN AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology*. 1986;119(1):84-90.

14. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79(5):820-825.

15. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1011):18-25.

16. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004;63(02):275-278.

17. Chen JJ, Jin H, Ranly DM, Sodek J, Boyan BD. Altered Expression of Bone Sialoproteins in Vitamin D-Deficient rBSP2. 7Luc Transgenic Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(2):221-229.

18. Witham M, Dove F, Dryburgh M, Sugden J, Morris A, Struthers A. The effect of different doses of vitamin D 3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010;1-8.

19. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2010; 103(04): 549-555.

تشکر و قدردانی

این مقاله مندرج از پایان نامه خانم دکتر مهناز محمدی کلیشادی دستیار بیماری‌های داخلی می‌باشد که بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. هم‌چنین از همکاری جناب آقای دکتر چهرئی، آقای احمدلو، آقای دکتر احمدی شهنی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرالمومنین(ع) و همکاران محترم آزمایشگاه پاتولوژی خاتم الانبیاء تشکر می‌نمایم.

منابع

1. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 351-385.
2. Su Y, Ye L. Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Medical hypotheses*. 2010;74(4):673-675.
3. Foss Y. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical hypotheses*. 2009; 72(3): 314-321.
4. Zhang Z, Zhang Z. Comment on "Vitamin D deficiency is the cause of common obesity". *Med Hypotheses*. 2009;72(3):314-21.
5. Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia*. 1988; 31(12):892-395.
6. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1496.
7. Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997;40(3):344-347.
8. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H, Ishida H, et al. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta endocrinologica*. 1984; 105(4): 528-33.
9. 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