

ارتباط سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با نمایه توده بدنی (BMI) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم

احسانه طاهری^{*}، احمد ساعدی^۱، محمود جلالی^۱، علی ملک شاهی مقدم^۱، مصطفی قربانی^۲، سید محمد هاشمی^۳

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و اپیدمی چاقی، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ارتباط معکوسی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی (BMI) وجود دارد؛ هرچند اطلاعات متناقضی در این زمینه نیز وجود دارد. مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح ناشتای سرمی ویتامین D، کلسیم و پاراتورمون با BMI در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۸۰ نفر شامل ۹۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۸۵ فرد سالم انجام گرفت. دو گروه از نظر سن و جنس با یکدیگر تطابق داشتند. سطح سرمی ۲۵(OH)D، کلسیم، فسفر و هورمون پاراتورمون اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۸۲/۱ درصد افراد دیابتی و ۷۵/۶ درصد افراد سالم دچار کمبود یا ناکفایتی وضعیت ویتامین D بودند. در بیماران دیابتی سطح سرمی ویتامین D 20.6 ± 11.4 ng/ml، PTH 149.57 ± 26.11 pmol، کلسیم 8.94 ± 0.58 mg/dl و فسفر 3.67 ± 0.38 mg/dl بود. در گروه کنترل سطح سرمی ویتامین D 22.22 ± 16.03 ng/ml، PTH 141.28 ± 19.0 pmol، کلسیم 9.13 ± 0.53 mg/dl و فسفر 3.69 ± 0.43 mg/dl بود. ارتباط معکوسی میان سطح سرمی ناشتای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و BMI در هر دو گروه مورد ($r = -0.38$, $P = 0.03$) و گروه کنترل ($r = -0.67$, $P = 0.057$) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: کمبود و ناکفایتی ویتامین D در هر دو گروه بیماران دیابتی و گروه کنترل شیوع بالایی داشت. سطح سرمی ناشتای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با BMI ارتباط معکوسی در هر دو گروه داشت، این ارتباط در بیماران دیابتی معنی‌دار بود.

واژگان کلیدی: ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، پاراتورمون، نمایه توده بدنی، کلسیم

این مقاله جهت چاپ به زبان انگلیسی در مجله **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders** پذیرفته شده است

۱- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- متخصص قلب و عروق، بیمارستان فوق تخصصی نفت تهران

*نشانی: تهران، بلوار کشاورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه تغذیه و بیوشیمی، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۳۳۹۵، تلفن: ۸۸۹۵۴۹۱۱، نامبر: ۸۸۹۷۴۴۶۲، پست الکترونیک: ehsaneh_taheri@yahoo.com

مقدمه

امروزه می دانیم که با رسیدن آمارهای ابتلا به چاقی و اضافه وزن به مرز اپیدمیک چه در مناطق توسعه یافته و چه در حال توسعه، چاقی هم به عنوان یک بیماری و هم به عنوان فاکتور خطر ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن و بسیاری از موارد ناخوشی و مرگ و میر، بیش از پیش شایان توجه است [۱]. شیوع کلی اضافه وزن و چاقی در سال ۲۰۰۵ در جمعیت بزرگسالان دنیا به ترتیب ۲۳/۲٪ (۹۳۷ میلیون) و ۹/۸٪ (۳۹۶ میلیون) برآورد شده است و پیش بینی می شود با ادامه این روند شمار افراد مبتلا به اضافه وزن و چاقی در سال ۲۰۳۰ به ترتیب به ۲/۱۶ بیلیون و ۱/۱۲ بیلیون نفر افزایش یابد [۲]. در نخستین مطالعه ملی در زمینه عوامل خطر بیماری‌های غیر واگیردار^۱ (NSRFNCD) که در سال ۲۰۰۸ بر روی ۵۲۸۷ فرد ۱۵ تا ۶۴ ساله شهری در ایران انجام گرفت؛ شیوع چاقی، چاقی شکمی و دیابت به ترتیب ۲۲/۳٪، ۵۳/۶٪ و ۸/۷٪ گزارش شد [۳]. عوامل متعددی می توانند در ابتلا چاقی به عنوان یک بیماری چند علیتی که هم عوامل محیطی و هم ژنتیکی در آن دخیلند، نقش داشته باشند. مطالعات بسیاری نشان داده اند که ویتامین D به عنوان یک ویتامین محلول در چربی با عملکرد هورمونی می تواند در ابتلا به چاقی یا پاسخ افراد چاق به رژیم های کاهش وزن نقش داشته باشد؛ به طوری که مشاهده شده در گروه های جمعیتی مختلف، سطح سرمی ویتامین D در افراد چاق پایین تر از افراد با وزن نرمال است [۴-۷]. چاقی عامل خطر بسیاری از بیماری های مزمن مانند فشار خون، بیماری های قلبی عروقی، انواعی از سرطان ها و دیابت نوع ۲ به شمار می رود [۸]. از سوی دیگر تحقیقات نشان داده اند که سطح سرمی ویتامین D با تغییر در مسیرهای متابولیکی و تاثیر بر جنبه های مختلف متابولیسم گلوکز در بدن مانند ترشح و عملکرد انسولین، ارتباط معکوسی با عدم تحمل گلوکز و ابتلا به دیابت نوع ۲ دارد [۹-۱۲]. فرضیه ای وجود دارد مبنی بر این که بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و چاقی ارتباط مثبتی وجود دارد. برخی این ارتباط را بر

اساس نقش ویتامین D در افزایش لیپوژنز و مهار لیپولیز در مطالعات *in vitro* مثبت گزارش کردند [۱۳]. اما پژوهش های دیگری که در این زمینه انجام گرفته است، ارتباطی منفی مشاهده کرده اند [۱۴-۱۶]. Kamycheva در مطالعه بر روی ۳۴۴۷ مرد و ۵۴۰۷ زن دریافت که سطح سرمی PTH ارتباطی منفی با چاقی دارد در حالی که چنین ارتباطی بین چاقی و سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مشاهده نشد [۱۷].

کمبود ویتامین D در جهان به طور اپیدمیک شیوع دارد. به طور کلی ۲۰ تا ۲۵٪ جمعیت ایالات متحده امریکا، کانادا، اروپا، مکزیک، آسیا و استرالیا دچار کمبود ویتامین D هستند [۱۸]. در این میان کمبود ویتامین D در کشورهای حاشیه خلیج فارس با وجود کفایت تابش نور خورشید، از شیوع بالایی برخوردار است؛ به طوری که مطالعات نشان داده اند که کمبود شدید ویتامین D (سطح سرمی 25(OH)D کمتر از ۱۰ ng/ml) در دختران نوجوان و جوان ایرانی بالای ۷۰٪ و در عربستان سعودی بالای ۸۰٪ است [۱۹].

مطالعات نشان داده اند که سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیابتی به طور چشمگیری از افراد نرمال پایین تر است که می تواند علاوه بر کنترل قند خون و دیگر شاخص های گلیسمی، احتمالاً با چاقی نیز به عنوان یکی از عوامل خطر ابتلا به دیابت و دیگر بیماری های مزمن، ارتباط داشته باشد. شیوع کمبود ویتامین D در کشورهای آسیایی بالاتر است به طوری که در خاورمیانه علی رغم تابش کافی نور خورشید، کمبود ویتامین D در کشورهایمانند عربستان سعودی، ترکیه، لبنان و اردن شیوع بالایی دارد [۲۰].

طبق نتایج مطالعه IOMS^۲ در ۵ شهر بزرگ ایران، کمبود متوسط تا شدید ویتامین D در گروه های سنی کم تر از ۵۰ سال، ۵۰-۶۰ سال و بالاتر از ۶۰ سال به ترتیب در مردان ۴۷/۲، ۴۵/۷، ۴۴/۲ درصد و در زنان ۴۵/۲، ۴۱/۲ و ۳۷/۵ درصد می باشد و در کل نتیجه گیری شد که ۷۲/۱ درصد مردان و ۷۵/۱ درصد زنان از درجات مختلف کمبود ویتامین D رنج می برند [۲۱].

1- National Survey of Risk Factor for Non-Communicable Disease of Iran

2- Iran Multi-Center Osteoporosis Study

اندازه گیری های تن سنجی

وزن و قد با استفاده از تراز و قدسنج Seca با حداقل پوشش و بدون کفش به ترتیب با دقت ۱۰۰ گرم و ۰/۵ سانتی متر اندازه گیری شد. قد در حالت ایستاده و بدون کفش، در حالی که شانه ها در وضعیت عادی بودند، اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

اندازه گیری های آزمایشگاهی

نمونه گیری در حالت ناشتا (پس از ۸ تا ۱۰ ساعت ناشتایی) بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح و قبل از مصرف داروهای کاهنده قند خون (در بیماران دیابتی) انجام گرفت. از هر فرد در وضعیت نشسته، ۱۰^{CC} خون از ورید دست راست با استفاده از سرنگ ۱۰^{CC} گرفته شد. کل نمونه های خون به ۳ قسمت تقسیم شد. ۴^{CC} خون در لوله اول حاوی ۰/۳^{CC} ماده ضد انعقاد EDTA، ۴^{CC} خون در لوله دوم که فاقد ماده ضد انعقاد است و ۲^{CC} خون در لوله سوم حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ریخته شد. درب لوله های حاوی EDTA توسط پارافیلیم بسته و به آرامی با ماده ضد انعقاد مخلوط شد تا لخته نشود. جهت تهیه سرم و پلاسما، لوله های اول و دوم به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۵۰۰g سانتریفیوژ شدند. سرم از محلول بالایی لوله فاقد ماده ضد انعقاد و پلاسما از محلول بالایی لوله حاوی ماده ضد انعقاد جدا شد. سپس نمونه های سرم و پلاسما در میکروتیوپ های کد گذاری شده برای هر بیمار ریخته و تا زمان انجام آزمایش ها در فریزر ۷۹^{°C}- نگهداری شد. از لوله جداگانه برای اندازه گیری HbA_{1c} اندازه گیری استفاده شد. کلسیم به روش کالریمتری با استفاده از کیت شیمی آنزیم (تهران- ایران) اندازه گیری شد. فسفر به روش کالریمتری با استفاده از کیت شیمی آنزیم (تهران- ایران) اندازه گیری شد. اندازه گیری سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با روش کمی لومینسانس و با استفاده از کیت Diasorin ساخت کشور آمریکا انجام شد. اندازه گیری سطح سرمی PTH با روش ایمونورادیومتریک (IRMA) و با استفاده از کیت Diasorin انجام گرفت. محدوده نرمال آن ۱۳ تا ۵۴ نانومول بر لیتر می باشد. سطح

از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین نمایه توده بدنی و سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم انجام گرفت.

روش ها

افراد شرکت کننده در مطالعه

این مطالعه بر روی ۱۸۰ نفر شامل ۹۵ فرد بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۸۵ فرد غیر دیابتی انجام گرفت. ۹۵ فرد بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ که بیماری آن ها توسط پزشک تایید شده و دارای شرایط ورود به مطالعه بودند، از بین مراجعه کنندگان به انجمن دیابت ایران انتخاب شدند. ۸۵ فرد غیر دیابتی به عنوان گروه شاهد از بین پرسنل دانشگاه علوم پزشکی تهران که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. پس از انجام هماهنگی های لازم، نمونه گیری از فروردین ۱۳۸۸ آغاز و در پایان تیرماه ۱۳۸۸ به پایان رسید. بنابراین اثر فصل سال روی نمونه گیری و سطح سرمی ویتامین D حذف گردید. گروه شاهدان از نظر سن و جنس با گروه بیماران مطابقت داشتند. برای کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه فرم رضایت نامه کتبی، پرسش نامه اطلاعات عمومی و نیز ۲ نوبت غیر متوالی گزارش ۲۴ ساعته خوراک از طریق مصاحبه تکمیل گردید. نوبت اول یادآمد ۲۴ ساعته خوراک در هنگام مراجعه بیمار به منظور گرفتن نمونه خون و نوبت دوم از طریق تماس تلفنی تکمیل گردید. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: گذشت حداکثر ۵ سال از زمان تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲، مصرف داروهای خوراکی کاهنده قند خون، تمایل به همکاری در طرح و تکمیل رضایت نامه کتبی و معیارهای عدم ورود به مطالعه و خروج از مطالعه عبارت بودند از: تزریق انسولین، مصرف مکمل ویتامین های E, C, A, D، ابتلا به بیماری های کبدی، کلیوی، تیروئیدی و پاراتیروئیدی، بارداری و شیردهی، مصرف مکمل کلسیم و منیزیم، مصرف داروهای ضد تشنج، مصرف داروهای هورمونی، مصرف داروهای پایین آورنده کلسترول (استاتین ها) و کشیدن سیگار.

افراد شرکت کننده در این مطالعه به ۴ گروه BMI تقسیم بندی شدند. گروه ۱ با $BMI < 29/9$ ، گروه ۲ با $29/9 - 34/9 = BMI$ ، گروه ۳ با $34/9 - 39/9 = BMI$ و گروه ۴ با $BMI \geq 40$ قرار داده شد. در بیماران دیابتی، ۵۴٪ در گروه ۱، ۳۰٪ در گروه ۲، ۵٪ در گروه ۳ و ۳٪ در گروه ۴ قرار گرفتند. در گروه کنترل ۶۱٪، ۱۸٪، ۴٪، ۳٪ به ترتیب در گروه های ۱، ۲، ۳ و ۴ BMI قرار گرفتند. توزیع BMI در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

مطابق با داده های جدول ۲، در افراد دیابتی میانگین سطح سرمی قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از افراد سالم بالاتر و از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). غلظت انسولین ناشتای سرم در افراد دیابتی $11/78 \pm 8/90 \mu U/ml$ بود که از غلظت آن از افراد سالم ($8/15 \pm 13/67 \mu U/ml$) پایین تر بود؛ ولی اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). جدول ۳، میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، پاراتورمون، کلسیم و فسفر در دو گروه بیمار و کنترل نشان می دهد. جدول ۴ همبستگی بین متغیرهای BMI و سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و PTH و کلسیم را در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم نشان می دهد. جدول ۵ در بیماران دیابتی و جدول ۶ در گروه کنترل، نتایج آنالیز رگرسیون را بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به عنوان متغیر مستقل و نمایه توده بدنی را به عنوان متغیر وابسته قبل و بعد از تطبیق با سطح سرمی کلسیم و PTH نشان می دهد. در هر دو گروه ارتباطی منفی بین دو متغیر سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و BMI وجود دارد که در گروه کنترل این ارتباط معنی دار است. نمودار ۱ و ۲ به ترتیب در بیماران دیابتی و افراد سالم خط رگرسیون را نشان می دهد. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، شانس ابتلا (OR) به چاقی در کسانی که دچار کمبود ویتامین D بودند ($25-OH-D > 50 \text{ nmol/l}$) در مقایسه با افرادی که کمبود نداشتند ۰/۸۶ (فاصله اطمینان ۰/۹۵-۲/۵۴) بود. در گروه کنترل کفایت سطح سرمی ویتامین D با کاهش ۴۰٪ افزایش BMI ارتباط داشت (فاصله اطمینان ۰/۹۵-۱/۲۱-۰/۱۳).

سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از 50 nmol/l کمبود، $50-75 \text{ nmol/l}$ ناکافی و مساوی یا بالاتر از 75 nmol/l سطح نرمال ویتامین D در نظر گرفته شد.

روش های آماری

آنالیز آماری داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار در جداول ارائه گردید. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم از آزمون t-test مستقل استفاده شد. همبستگی بین سطح سرمی ویتامین D و نمایه توده بدنی، در هر یک از گروهها (بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم) با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد. برای بررسی ارتباط میان سطح سرمی ویتامین D (متغیر مستقل) و نمایه های توده بدنی (متغیرهای وابسته) در هر یک از گروهها (بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم)، از روش آماری رگرسیون استفاده و P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۸۰ نفر شرکت کردند که ۵۲/۷۷ درصد (۹۵ نفر) آن ها مرد و ۴۷/۲۳ درصد (۸۵ نفر) زن بودند. در میان افراد دیابتی ۵۲/۶ درصد افراد مرد و ۴۷/۴ درصد زن بودند. در افراد سالم نیز ۵۲/۹ درصد مرد و ۴۷/۱ درصد زن بودند. ویژگی های بالینی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. اختلاف آماری معنی داری بین سن، وزن و نمایه توده بدنی بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم مشاهده نشد. مطابق نتایج به دست آمده بر اساس سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ۵۶/۶ درصد افراد شرکت کننده در این مطالعه شامل ۲۹/۳ درصد افراد دیابتی و ۲۷/۱ درصد افراد سالم دچار کمبود ویتامین D بودند. ۵۵/۸ درصد از افراد دیابتی دچار کمبود ویتامین D و ۲۶/۳ درصد افراد دچار عدم کفایت ویتامین D بودند. در میان افراد سالم ۵۷ درصد افراد از کمبود ویتامین D و ۱۸/۶ درصد از عدم کفایت ویتامین D رنج می بردند.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، وزن، نمایه توده بدنی در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (n=۹۵) و افراد سالم (n=۸۵)

متغیر	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
سن (سال)	۵۱/۲۶±۱۱/۱۸	۵۱/۵۵±۱۳/۳۹
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۹۶±۱۳/۸۲	۷۳/۲۲±۱۲/۹۸
نمایه توده بدنی (Kg/m ²)	۲۶/۲۲±۹/۳۰	۲۶/۲۶±۴/۵۵

داده‌ها برحسب انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) می باشد

روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل

* P < ۰/۰۵

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای قند خون ناشتا، HbA_{1c}، انسولین ناشتای سرم، HOMA-IR در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (n=۹۵) و افراد سالم (n=۸۵)

متغیر	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
قند خون ناشتا (mg/dl) *	۱۷۴/۸۹±۶۴/۱۷	۸۷/۶۹±۹/۵۸
HbA _{1c} (%) *	۷/۵۴±۱/۹۳	۴/۹۷±۰/۵۵
غلظت انسولین (μ U/ml)	۱۱/۷۸±۸/۹۰	۱۳/۶۷±۸/۱۵
HOMA-IR *	۸۹/۴۵±۷۳/۹۲	۵۴/۶۶±۳۱/۰۴

داده‌ها برحسب انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) می باشد

روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل

* P < ۰/۰۵

جدول ۳- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ناشتای متغیرهای کلسیم، فسفر، هورمون پاراتورمون و (OH)D ۲۵ در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد سالم

شاخص	بیماران دیابتی نوع ۲	افراد سالم
کلسیم (mg/dl)	۸/۹۴±۰/۵۸	۹/۱۳±۰/۵۳
فسفر (mg/dl)	۳/۶۷±۰/۳۸	۳/۶۹±۰/۴۳
PTH* (pmol/l)	۴۹/۵۷±۲۶/۱۱	۴۱/۲۸±۱۹/۷۰
25(OH)vitD* (ng/ml)	۲۰/۶۰±۱۱/۴۰	۲۲/۲۲±۱۶/۰۳

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲ در گروه بیماران دیابتی و ۸۵ فرد سالم در گروه کنترل

داده‌ها برحسب انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) می باشد

روش آماری مورد استفاده: آزمون t مستقل

* P < ۰/۰۵

جدول ۴- همبستگی بین نمایه توده بدنی با سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، PTH و کلسیم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و گروه کنترل

شاخص	25(OH) D (nmol/l)	PTH (pmol/l)	کلسیم (mg/dl)
BMI در گروه بیماران	r = -۰/۱۳	r = ۰/۰۳	r = -۰/۱۱
	p = ۰/۱۹	p = ۰/۷۶	p = ۰/۳۳
BMI در گروه کنترل	r = -۰/۳۶	r = ۰/۰۶	r = -۰/۱۶
	p = ۰/۰۰۱	p = ۰/۵۶	p = ۰/۱۸

جدول ۵ - نتایج رگرسیون متغیر مستقل D (OH) ۲۵ با متغیر وابسته نمایه توده بدنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

متغیر وابسته	B**	Beta	SE	R ²	P- Value
BMI مدل ۱*	-۰/۰۵	-۰/۱۳	۰/۰۳۸	۰/۰۱۸	۰/۱۹
BMI مدل ۲†	-۰/۰۹	-۰/۲۴	۰/۰۳۲	۰/۰۶۴	۰/۰۶۲

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲، روش آماری مورد استفاده رگرسیون خطی می باشد.

P < ۰/۰۵

unstandardized coefficient**

* سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به عنوان متغیر مستقل و BMI به عنوان متغیر وابسته

† تعدیل شده برای مدل ۱ به همراه سطح سرمی پاراتورمون و کلسیم

جدول ۶ - نتایج رگرسیون متغیر مستقل D (OH) ۲۵ با متغیر وابسته نمایه توده بدنی در گروه کنترل

متغیر وابسته	B**	Beta	SE	R ²	P- Value
BMI مدل ۱	-۰/۱۱	۰/۰۷	۰/۰۳۲	۰/۱۳۶	۰/۰۰۱
BMI مدل ۲	-۰/۰۸	-۰/۳۱	۰/۰۳۳	۰/۱۲	۰/۰۱

حجم نمونه: ۹۵ بیمار دیابتی نوع ۲، روش آماری مورد استفاده رگرسیون خطی می باشد.

P < ۰/۰۵

unstandardized coefficient**

* سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D به عنوان متغیر مستقل و BMI به عنوان متغیر وابسته

† تعدیل شده برای مدل ۱ به همراه سطح سرمی پاراتورمون و کلسیم

بحث

همکارانش توضیح داده شد. در این مطالعه نشان داده شد که در بافت چربی انسانی کشت داده شده، او ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D باعث افزایش کلسیم داخل سلولی شده که با تحریک لیپوژنز و مهار لیپولیز می تواند سبب تجمع چربی در بدن شود [۱۳]. در مقابل مطالعات اخیر نشان داده اند ارتباط معکوسی میان سطح سرمی ویتامین D و اندازه گیری های تن سنجی مانند نمایه توده بدنی در هر دو جنس وجود دارد [۲۹-۳۲]. Konradsen و همکاران در مطالعه خود روی ۲۱۸۷ نفر در ۵ گروه BMI (25Kg/m^2، ۲۵-۲۹/۹، ۳۰-۳۴/۹، ۳۵-۳۹/۹، >۳۹/۹) نشان داد ارتباط منفی معنی داری بین BMI و سطح سرمی ۲۵(OH)vitD و ۲۵(OH)₂vitD وجود دارد [۳۳]. Parikh و همکاران در سال ۲۰۰۴ با مطالعه روی ۱۵۴ فرد چاق و ۱۴۸ فرد غیر چاق، دریافت که سطح سرمی

این پژوهش یک مطالعه مقطعی بر روی دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و گروه کنترل بود. ۵۵/۸٪ افراد دیابتی و ۵۷٪ افراد سالم دچار کمبود و ۲۶/۳٪ افراد دیابتی و ۱۸/۶٪ افراد سالم دچار ناکفایتی وضعیت ویتامین D بودند. نتایج، ارتباط معکوسی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و نمایه توده بدنی را در هر دو گروه نشان می دهد. مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط میان سطح سرمی ویتامین D و نمایه توده بدنی (BMI) نتایج متناقضی را نشان می دهد. مطالعات انجام شده پیش از دهه ۱۹۹۰ مانند مطالعه Hey در سال ۱۹۸۲ [۲۲]، Bell در سال ۱۹۸۵ [۲۳]، Lie در سال ۱۹۸۸ [۲۴] و Zamboni در سال ۱۹۸۸ [۲۲] نشان داد که سطح سرمی او ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D در افراد چاق بالاتر از افراد غیر چاق است [۲۵-۲۸]. سازوکار این نتایج در مطالعه Shi و

شده است. در مطالعه حاضر برای اندازه گیری سطح سرمی $25(OH)vitD$ از روش کمی لومینسانس استفاده شده است. از سوی دیگر در مطالعات قدیمی تر که نتایج مثبتی به دست آمده بود، حجم نمونه مورد مطالعه کم تر از ۲۰ نفر بوده است. با توجه به محدودیت هایی که اندازه گیری نمایه توده بدنی در ارزیابی چاقی دارد، قضاوت دقیق تر در زمینه این ارتباط به انجام مطالعاتی منوط است که ترکیب بدن شامل توده چربی و توده بدون چربی بدن را نیز اندازه گیری نمایند. اخیراً فرضیه ای با عنوان "پاسخ زمستانی"^۱ در زمینه ارتباط میان سطح سرمی ویتامین D و چاقی عنوان شده است. در این تئوری چنین بیان شده است که با کاهش دمای محیط و ناکافی بودن منابع غذایی، مهم ترین اولویت های بدن از لحاظ فیزیولوژیکی حفظ دما و تامین انرژی مورد نیاز بدن است. طبق قوانین Cope و Bergmann در زمینه این فرضیه، تجمع چربی در بدن و افزایش اندازه بدن باعث کاهش هدایت گرما از بدن به محیط می گردد که می تواند به عنوان پاسخ جبرانی بدن به شرایط فوق در نظر گرفته شود. هم چنین در این شرایط جریان خون پوستی نیز کاهش می یابد. طبق این فرضیه اشعه UV که تنها بخشی از طیف تابشی خورشید است به عنوان سیگنال تغییرات محیطی عمل می کند و ویتامین D تنها رستپور حساس به اشعه UV در بدن ما به شمار می رود. در این مدل پیشنهاد شده است که کاهش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در تالاموس باعث تغییر "نقطه کنترلی" وزن می شود. بنابراین می توان گفت در جامعه شهری امروز که دسترسی به نور خورشید و مصرف غذاهای غنی از ویتامین D محدود است، در حالی که مشکلی از نظر دما و ذخیره غذایی وجود ندارد؛ اما گویی در شرایط پاسخ زمستانی به سر می بریم [۳۸،۳۷]. البته تأیید این فرضیه نیاز به مطالعات بیش تری دارد.

از محدودیت های این مطالعه می توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱- نمونه گیری از هر نفر تنها یک بار انجام گرفته است، ۲- این تحقیق، یک مطالعه مقطعی است. بنابراین نمی توان رابطه علت و معلولی میان ویتامین D و سایر متغیرهای مورد مطالعه را تعیین نمود، ۳- ترکیب بدن

$25(OH)vitD$ و ۱۰۲۵ در افراد چاق ۲۳ درصد کم تر از افراد غیر چاق است [۳۴].

Tidwell و همکاران در سال ۲۰۱۰، ۱۰۰ زن غیر یائسه ۱۸ تا ۴۰ سال آفریقایی را در رنج غیر محدود BMI در دو گروه با درصد توده چربی بالا و پایین بررسی کرد. نتایج نشان داد که در زنانی که دریافت کلسیم و ویتامین D پایین است، در مقایسه با زنانی که دریافت بالاتری دارند، درصد توده چربی بدن و ابتلا به چاقی بالاتر است [۳۵].

Pacifico و همکاران در سال ۲۰۱۱ با مطالعه روی ۳۰۴ کودک چاق و دارای اضافه وزن و ۱۴۸ کودک سالم نشان دادند که سطح سرمی $25(OH)2D3$ در این کودکان ارتباط معکوسی با مقدار تام چربی بدن، سندرم متابولیک و پرفشاری خون داشت [۳۶]. سازوکار پیشنهادی در این زمینه آن است که افزایش توده چربی بدن با اصطلاحاً به دام انداختن "ویتامین D باعث کاهش زیست دسترسی ویتامین D در افراد چاق می شود [۳۷، ۳۸].

Worstman و همکاران در پژوهشی نشان دادند پس از تابش اشعه B (UVB) به پوست، غلظت ویتامین D در افراد چاق ۵۷ درصد کم تر از افراد غیر چاق است. این در حالی است که محتوای ۷-دهیدروکلسترول پوست و توانایی تبدیل آن به ویتامین D_3 در افراد چاق و غیر چاق تفاوتی نداشت [۳۷، ۳۸]. سازوکار دیگری نیز پیرو مطالعات Wang و همکارانش پیشنهاد شده است. Wang در سال ۲۰۱۱ با مطالعه بر روی موش های ترانس ژنیک دریافت که در موش های که ژن VDR در آن ها دستکاری شده بود، در مقایسه با نوع اصطلاحاً وحشی VDR، بیشتر دچار چاقی می شوند که در نتیجه کاهش متابولیسم پایه و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب است [۳۹]. یافته های مطالعه ما نیز نشان داد که ارتباط معکوسی میان سطح سرمی $25(OH)vitD$ و BMI در افراد سالم و دیابتی وجود دارد. تفاوت نتایج می تواند به علل مختلفی باشد. حساسیت روش های اندازه گیری سطح سرمی $25(OH)vitD$ و $25(OH)2vitD$ در مطالعات مختلف، تفاوت دارد. در مطالعات قدیمی تر که ارتباط مثبتی را نشان دادند، از روش Radio Receptor Assays و در مطالعات اخیر از روش رادیوایمنواسی که دقت و حساسیت بالایی دارد، استفاده

ویتامین D (DBP) و رسپتور ویتامین D (VDR) و اندازه گیری ترکیب بدن انجام گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله بر اساس پایان نامه دانشجویی (به شماره طرح ۱۰۰۹۱) مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله مراتب تشکر صمیمانه خود را از مساعدت های دکتر اسداله رجب رئیس انجمن دیابت ایران و خانم مهناز زارعی و پروانه قره باغی کارشناسان آزمایشگاه، آقای خدایاری مسئول خانه سلامت ۸ تهران و نیز کلیه عزیزان شرکت کننده در این پژوهش ابراز می دارند.

و فعالیت بدنی اندازه گیری نشده است و ۴- تفاوت های جمعیتی از نظر پلی مورفیسم های پروتئین باند شونده با ویتامین D (DBP) و رسپتور ویتامین D (VDR) می تواند در وجود و شدت ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D و BMI نقش داشته باشد.

به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که سطح سرمی ویتامین D مستقل از سطح سرمی پارتورمون و کلسیم، ارتباط معکوسی با نمایه توده بدنی دارد. هرچند با توجه به داده های موجود، اظهار نظر در این مورد دشوار است که آیا ابتلا به چاقی باعث کاهش سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می شود یا این که کاهش سطح سرمی ویتامین D زمینه ساز ابتلا به چاقی و توسعه آن است؟ بنابراین با توجه به محدودیت های این مطالعه، پیشنهاد می شود که مطالعات بعدی در حجم نمونه بیش تر، با توجه به پلی مورفیسم های پروتئین باند شونده با

مأخذ

- Boardley D, Pobocik RS. Obesity on the Rise. Primary Care: *Clinics in Office Practice* 2009; 36(2):243-55.
- Kelly T, Yang W, Chen C, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity* 2008; 32(9):1431-7.
- Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting Glucose in the adult population of Iran. *Diabetes care* 2008; 31(1):96.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2004; 158(6):531.
- Looker AC. Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Feb; 90(2):635-40.
- McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition Journal* 2008; 7(1):4.
- Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(7):4119.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6):2595.
- Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2813.
- 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. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160(6):965.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *The Journal of nutrition* 2009; 139 (2): 329-334.
- Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JAE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes care* 2005; 28(12):2926.
- Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *The FASEB journal* 2001; 15(14):2751.
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the

- metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care* 2005; 28(5):1228.
15. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *The American journal of clinical nutrition* 2001; 73:61-7.
 16. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89 (3): 1196 .
 17. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151(2): 167.
 18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(3):266-81.
 19. Mithal A, Wahl D, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman J, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international* 2009; 20(11):1807-20.
 20. Souberbielle JC, Cormier C, Kinderman C. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86:3086-90.
 21. Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Omrani GHR, et al. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. *Iranian Journal of Public Health* 2008; 37(1 sup).
 22. Hey H, Stockholm K, Lund B, S'rensen O. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *International Journal of Obesity* 1982; 6(5):473.
 23. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76(1):370.
 24. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcified tissue international* 1988; 43(4):199-201.
 25. Zamboni G, Soffiati M, Giavarina D. Mineral metabolism in obese children. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 199-201.
 26. Bell NH. Vitamin D-endocrine system. *The Journal of clinical investigation* 1985 Jul; 76(1): 1-6.
 27. Hey H, Stockholm K, Lund B. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982; 6(5): 473-9 .
 28. Liel Y, Ulmer E, Sharry J. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1998; 43: 199-201.
 29. Looker A. Body fat and vitamin D status in black versus white women. *J Clin Endocrin Metab* 2005; 92(2):635-40.
 30. Kamycheva E, Joakimsen R, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of northern Norway. *The Journal of nutrition* 2002; 132: 102-6.
 31. Mc-Gill A, M Stewart JE, Lithander F. Relationship of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008 4: 112.8.
 32. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmeseath J. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 87: 362-9.
 33. konradsen S, Ag H, Lindberg F. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *European journal of nutrition* 2008; 47: 87-91.
 34. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *Endocrine Soc* 2004; 89 (3): 1196.
 35. Tidwell DK, Valliant MW. Higher amounts of body fat are associated with inadequate intakes of calcium and vitamin D in African American women. *Nutrition Research* 31(7): 527-36.
 36. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25 (OH) D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *European Journal of Endocrinology* 165 (4): 603-11.
 37. Arunabh S, Pollack S, Yeh JF, Aloia J. Body fat content and 25-hydroxy vitamin D level in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003; 88: 157-61.
 38. Worstman Jm, L.Y. Chen, C.T. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2000; 72: 690-3.
 39. Wong KE, Kong J, Zhang W, Szeto FL, Ye H, Deb DK, et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *Journal of Biological Chemistry* 286(39): 33804-10.