

## ***Effect of Vitamin D Deficiency Correction on Glycemic Control in Patients with Type II Diabetes Mellitus with Moderate and Severe Vitamin D Deficiency***

Ozra Akha<sup>1</sup>,  
Adeleh Bahar<sup>1</sup>,  
Boheireh Fooldi<sup>2</sup>,  
Zahra Kashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associate professor, Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Resident in Internam Medicine, Faculty of Medicine, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 3, 2015 ; Accepted August 29, 2015)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** In recent years the prevalence of diabetes mellitus has been increasing worldwide. Many researchers investigated the probable effect of vitamin D on pathophysiology of diabetes mellitus but there are contradictory results. This study was designed to survey the effect of vitamin D improvement on blood glycemic control in patients with type II diabetes.

**Materials and methods:** In a controlled clinical trial, 102 patients with type II diabetes were participated whose vitamin D levels were under 15 ng/ml. They were classified into two groups; moderate deficiency (10-15 ng/ml, n=48) and severe deficiency (under 10 ng/ml, n=54). Two intramuscular (IM) injections of vitamin D (300,000 IU) were administered at a one-week interval. We measured vitamin D levels, FBS, HbA1c, and used Homeostasis model assessment of Insulin Resistance (Homa-IR) before the treatment and after 12 weeks. Paired t-test was used to analyze the pre and post intervention results and independent t-test was applied to compare the data between the two groups.

**Results:** In both groups there were differences in vitamin D levels before and after the treatment (P=0.0001). But no significant difference was found before and after the intervention in HbA1c, FBS and Homa-IR. According to before intervention Homa-IR, significant decrease in HbA1c was observed only in insulin sensitive group (P=0.01). Also Patients with at least 0.5% decrease in HbA1c after the treatment had higher first HbA1c than no response group (P= 0.014).

**Conclusion:** Treatment of vitamin D deficiency with intramuscular vitamin D dose not significant effect on blood glucose though patients with higher HbA1c and also insulin sensitive show better response to treatment.

**Keywords:** Diabetes mellitus, vitamin D deficiency, HbA1c, Homa-IR

## تاثیر اصلاح کمبود ویتامین D بر کنترل قندخون در افراد با کمبود متوسط و شدید ویتامین D

عذرا اخی<sup>۱</sup>  
عاده بهار<sup>۱</sup>  
بحیره فولادی<sup>۲</sup>  
زهرا کاشی<sup>۱</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به افزایش شیوع جهانی بیماری دیابت، طی سال‌های اخیر تحقیقات بسیاری جهت بررسی احتمال اثر ویتامین D بر پاتوفیزیولوژی دیابت شیرین انجام شده است اما هم چنان در این زمینه اختلاف نظر وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر اصلاح کمبود ویتامین D بر کنترل قندخون در بیماران دیابتی تیپ دو انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** در مطالعه مداخله‌ای قبل و بعد حاضر ۱۰۲ نفر از بیماران دیابتی تیپ دو که سطح ویتامین D زیر 15 ng/ml داشتند، به دو گروه کمبود متوسط (بین ۱۰ تا ۱۵ ng/ml) و کمبود شدید (زیر ۱۰ ng/ml) تقسیم شدند. برای بیماران دو عدد آمپول ۳۰۰ هزار واحدی ویتامین D به صورت تزریق عضلانی به فاصله یک هفته تجویز گردید. قبل از تزریق و ۱۲ هفته بعد از تزریق، سطح ویتامین D، قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و نمایه هموستاز انسولین (HOMAIR) اندازه گیری شدند. جهت آنالیز آماری برای مقایسه قبل و بعد از آزمون paired T-Test و جهت مقایسه بین دو گروه از independent student T-Test استفاده گردید.

**یافته‌ها:** از ۱۰۲ بیمار، ۴۸ نفر کمبود متوسط و ۵۴ نفر کمبود شدید ویتامین D داشتند که علی‌رغم تفاوت در سطوح ویتامین D قبل و بعد از درمان ( $p=0/0001$ )، تفاوت آماری معنی‌داری در سطوح FBS، HbA1c و HOMAIR با درمان مشاهده نشد. بعد از تقسیم افراد بر اساس میزان HOMAIR، تنها در گروه حساس به انسولین کاهش معنی‌دار در HbA1c مشاهده گردید ( $p=0/01$ ). همچنین در آنالیز افرادی که بعد از درمان حداقل ۵/۰ درصد کاهش HbA1c سطح داشتند، مشخص شد که این گروه از ابتدا HbA1c بالاتری نسبت به گروه عدم پاسخ ( $p=0/014$ ) داشتند.

**استنتاج:** درمان کمبود ویتامین ویتامین D با استفاده از ویتامین D عضلانی اثر معنی‌داری در کاهش سطح گلوکز در بیماران دیابتی نوع دو ندارد. گرچه افراد با سطح بالاتر HbA1c و همچنین افراد حساس به انسولین پاسخ بهتری به درمان نشان می‌دهند.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت شیرین، کمبود ویتامین D، HbA1c، HOMAIR

### مقدمه

می‌باشد. ویتامین‌ها و مواد معدنی در متابولیسم گلوکز نقش مهمی بر عهده دارند و بنابراین فهم شدت کمبود

دیابت شیرین شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که وجه مشترک آن‌ها در فنوتیپ هیپرگلیسمی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۹۳-۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: kashi\_zahra@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** زهرا کاشی - ساری: مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات دیابت

۱. دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار داخلی، دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۳/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۶/۴

امام خمینی (ره) ساری و کلینیک طبوبی طی سال های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ انجام گردید. تعداد نمونه برآورد شده بر اساس  $\text{power}=85$  و ضریب اطمینان ۹۵ درصد و حداقل اختلاف قابل قبول ۰/۵ درصد هموگلوبین گلیکوزیله، با استفاده از فرمول زیر، ۵۵ نفر در هر گروه محاسبه شد.

$$N = \frac{2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \cdot S^2}{D^2}$$

$$\alpha=0/05, \beta=0/10, S=0/9, d=0/5$$

بیماران دیابتی که کمبود سطح ویتامین D از نوع متوسط و شدید و  $8/5 < \text{HbA1c} < 6$  درصد داشتند، وارد مطالعه شدند. معیار خروج شامل عدم تمایل به همکاری در طرح، مصرف ویتامین D و کلسیم طی سه ماه اخیر، وجود بیماری کبدی شدید، سابقه بیماری گوارشی شناخته شده مسبب سوء جذب مانند سیلیاک، وجود نارسایی کلیوی در حد CKDIII یا بالاتر، بارداری، اختلالات روانی شدید، مصرف انسولین جهت درمان دیابت، سابقه بیماری پاراتیروئید یا پاراتیروئیدکتومی، سابقه بدخیمی، ابتلا به تالاسمی ماژور یا کم خونی داسی شکل و مصرف داروهایی که بر سطح قند خون اثر دارند (شامل کورتون و تیازیدها) بود. ۱۳۱ بیمار دیابتی نوع ۲ با کمبود ویتامین D وارد مطالعه شدند که ۸ نفر به علت پایین بودن سطح هموگلوبین گلیکوزیله و ۵ نفر به علت هموگلوبین گلیکوزیله بالاتر از ۸/۵ درصد، واجد شرایط نبودند و ۲ نفر نیز به علت بارداری و ۱۴ نفر به علت عدم تمایل به شرکت در طرح از مطالعه خارج شدند. در نهایت آنالیز بر روی ۱۰۲ نفر انجام گرفت. از این تعداد ۴۸ نفر در گروه کمبود متوسط و ۵۴ نفر در گروه کمبود شدید جای گرفتند. پس از جلب رضایت کتبی و آگاهانه از بیماران، اطلاعات پزشکی و دموگرافیک (سن، جنس، نمایه توده بدنی، طول مدت ابتلا به دیابت شیرین) ثبت شد. بیماران به صورت دو گروه کمبود متوسط (با سطح ویتامین D کم تر از ۱۵ ng/mL اما بالاتر یا مساوی ۱۰ ng/mL) و کمبود شدید (با سطح ویتامین زیر ۱۰ ng/mL) تقسیم شدند. برای هر دو گروه کمبود شدید و متوسط دو عدد

ویتامین ها، مواد معدنی و سودمندی احتمالی مکمل ها بر جلوگیری و یا درمان دیابت اهمیت دارد (۱). از جمله این مواد می توان ویتامین D را نام برد که شواهدی مبنی بر دخالت آن در پاتوژنز دیابت شیرین یافت شده است (۲). طی سال های اخیر تحقیقات بسیاری جهت بررسی احتمال اثر ویتامین D بر پاتوفیزیولوژی دیابت شیرین انجام شده است (۳-۶). ویتامین D در مدل های موشی سبب تعدیل سنتز و ترشح انسولین گردید (۴،۳) و تجویز دوزهای منفرد و کم ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub> به موش های مبتلا به کمبود ویتامین D، با وجود تجویز داخل وریدی گلوکز منجر به افزایش ترشح انسولین و کاهش قند خون شد (۵). مساله مطرح شده دیگر، تحریک بیان رسپتورهای انسولین در بافت های محیطی با واسطه ویتامین D است که به نظر می رسد سبب افزایش فعالیت انسولین گردد. واسطه این فرآیند هورمون PTH معرفی شده است که در تنظیم فرآیندهای داخل سلولی با واسطه انسولین از طریق ذخیره کلسیم دخالت دارد (۷،۶). در مطالعه کوهورت بزرگ pittas و همکاران که ریسک بروز دیابت در افراد سالم طی ۲۰ سال پی گیری بررسی شد، احتمال اثر محافظتی دریافت ویتامین D و کلسیم مطرح گردید (۸). گرچه چندین مطالعه نقش ویتامین D در بهبود کنترل قندخون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ را مطرح کرده اند (۹-۱۱) اما مطالعات متعددی نیز برخلاف این ادعا وجود دارد (۱۲-۱۴). با توجه به این که میزان اثر درمان کمبود ویتامین D بر قند خون بر اساس میزان شدت کمبود ویتامین D بدون پاسخ باقی مانده است، مطالعه مداخله ای حاضر با هدف بررسی مقایسه اثر اصلاح کمبود ویتامین D بر کنترل قندخون در افراد دیابتی نوع ۲ با کمبود متوسط و شدید ویتامین D انجام شده است.

## مواد و روش ها

مطالعه مداخله ای قبل و بعد حاضر روی بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان

همچنین از آزمون مجموع مربعات برای مقایسه داده‌های کیفی استفاده شد.  $p$  کم‌تر از  $0/05$  به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

از ۱۰۲ بیمار تحت بررسی، ۱۷ (۱۶/۷ درصد) نفر مرد و ۸۵ (۸۳/۳ درصد) نفر زن بودند. میانگین طول مدت بیماری دیابت در بیماران،  $7/11 \pm 3/8$  سال (برای گروه متوسط  $7/1 \pm 3/79$  و برای گروه شدید  $7/11 \pm 3/91$ ) بود. ۹۰/۲ درصد (۹۲ نفر) از بیماران به ۲ آمپول ویتامین D و ۹/۸ درصد (۱۰ نفر) به بیش از ۲ آمپول جهت درمان کمبود ویتامین D نیاز داشتند. میانگین سن شرکت‌کنندگان  $51/96 \pm 8/5$  سال بود. ۹۸ درصد بیماران از متفورمین یا سولفونیل‌اوره یا هر دو جهت کنترل قند استفاده می‌کردند ( $p=0/1$ ).

میانگین سطح ویتامین D در ابتدای مطالعه در گروه با کمبود متوسط ویتامین D  $12/32 \pm 1/5$  ng/ml و در گروه کمبود شدید  $6/25 \pm 2/2$  ng/ml بود ( $p=0/000$ ). اگرچه سطح ویتامین D در افراد مورد مطالعه پس از مداخله افزایش معنی‌داری داشت ( $9/25 \pm 3/46$  ng/ml) قبل از درمان به  $18/61 \pm 3/75$  ng/ml بعد درمان با ( $p=0/0001$ ) اما سطوح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، سطوح قند خون ناشتا (FBS)، HOMA IR و لیپید تغییر معنی‌داری پیدا نکرد که در هر دو گروه کمبود متوسط و شدید به صورت مجزا نیز صادق بود (جداول شماره ۱ و ۲).

با توجه به تقسیم‌بندی نمایه هموستاز انسولین (HOMAIR) به سه گروه،  $HOMAIR < 2/24$  به‌عنوان حساس به انسولین،  $2/24 \leq HOMAIR \leq 3/59$  به‌عنوان حالت حد واسط و  $HOMAIR > 3/59$  به‌عنوان مقاومت به انسولین، افراد بین این سه دسته بر اساس سطح HOMAIR تقسیم شده و سپس میزان هموگلوبین گلیکوزیله قبل و بعد از نظر آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. کسانی که از ابتدا مقاومت به انسولین پایین‌تری داشتند، پاسخ بهتری به ویتامین D داده بودند

آمپول ۳۰۰ هزار واحدی ویتامین D به صورت تزریق عضلانی به فاصله یک هفته با هدف رسیدن به دوز توتال درمانی (۶۰۰۰۰۰ واحد) تجویز گردید. در پایان مطالعه (بعد از ۱۲ هفته) سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری شد و در صورتی که سطح ویتامین D به بالای  $15$  ng/mL نرسیده بود، یک بار دیگر درمان تکرار می‌شد و مجدداً پس از ۱۲ هفته ارزیابی انجام می‌گردید. قبل از شروع و پس از پایان مطالعه، تمامی افراد تحت بررسی از نظر میزان نمایه توده بدن (BMI)، فشار خون سیستولی و دیاستولی، قند خون ناشتا (FBS)، قند خون ۲ ساعت بعد از صبحانه (BS2hpp)، پروفایل لیپید (Cholesterol, TG, HDL, LDL)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و انسولین ناشتا مورد ارزیابی قرار گرفتند. در طول مدت مطالعه میزان تحرک، نوع تغذیه و نوع و میزان داروهای کاهنده قند خون ثابت بود. نمودار شماره ۱ الگوریتم نحوه اجرای طرح را نشان می‌دهد.

BMI از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر ( $kg/m^2$ ) محاسبه گردید. فشارخون به صورت نشسته در حالی که بازو در سطح قلب قرار داشت، با دستگاه فشارسنج جیوه‌ای توسط پرستار آموزش دیده اندازه‌گیری می‌شد. ایندکس مقاومت به انسولین (HOMAIR یا Homeostasis model assessment of insulin resistance method) از طریق فرمول زیر ارزیابی شد (۱۵).

$$HOMAIR = \frac{\text{fasting plasma insulin } (\frac{mIU}{L}) \times \text{fasting plasma Glucose } (\frac{mmol}{L})}{22.5}$$

و افراد در سه گروه به صورت  $HOMAIR < 2/24$  به‌عنوان حساس به انسولین،  $2/24 \leq HOMAIR \leq 3/59$  به‌عنوان حالت حد واسط و  $HOMAIR > 3/59$  به‌عنوان مقاومت به انسولین طبقه‌بندی شدند.

داده‌های به دست آمده در نرم‌افزار آماری SPSS ثبت شد. از آزمون student t-test جهت مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه و از paired t-test جهت مقایسه قبل و بعد از مداخله در هر گروه استفاده گردید.

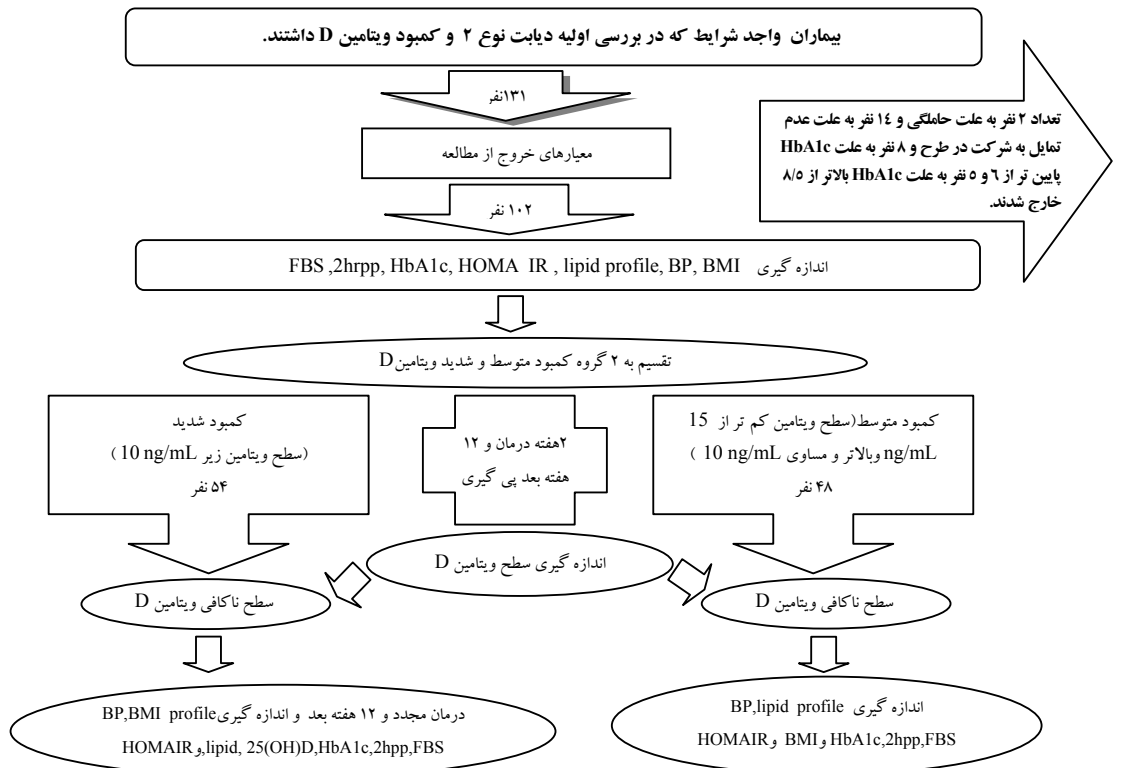
( $p=0/001$ ) و FBS ( $p=0/024$ ) پایه بین دو گروه با کاهش HbA1c بالاتر از ۱ درصد و افراد بدون این درصد پاسخ دیده شد.

جدول شماره ۱: نتایج بررسی بیوشیمیایی و آنتروپومتریک کل بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان

| متغیر                                     | قبل از مطالعه | بعد از مطالعه | معنی داری |
|---|---------------|---------------|-----------|
| سطح ۲۵ هیدروکسی (ng/ml)D <sub>3</sub>     | ۹/۲۵±۳/۴۶     | ۳۶/۷۵±۱۸/۶۱   | ۰/۰۰۰     |
| هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)               | ۷/۵۵±۰/۵۰     | ۷/۳۹±۱/۲۱     | ۰/۰۲۰     |
| انسولین ناشتا (uIU/ml)                    | ۱۰/۰۸±۴/۹۶    | ۵/۴۸±۱/۴۵     | ۰/۵۲۹     |
| قند خون ناشتا (FBS)(mg/dl)                | ۱۴۵/۷±۲۹/۷۶   | ۱۴۲±۳۵/۲۶     | ۰/۳۰۹     |
| قند خون ۲ ساعت بعد غذا (mg/dl)            | ۲۱۶/۷±۶۸/۸۳   | ۲۱۴±۷/۴۰      | ۰/۶۹۳     |
| هموستاز انسولین HOMAIR                    | ۳/۵۷±۱/۸۱     | ۳/۷۶±۲/۱۵     | ۰/۶۶۴     |
| تری گلیسیرید (TG) (mg/dl)                 | ۱۶۶/۳±۶۲/۰۴   | ۱۶۴/۳±۶۶/۹۹   | ۰/۷۸۸     |
| کلسترول (Chol)(mg/dl)                     | ۱۷۲/۹±۳۵/۰۶   | ۱۷۲/۱±۳۲/۷    | ۰/۸۱۶     |
| لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)(mg/dl)      | ۸۹/۶۷±۲۴/۸    | ۹۰/۳±۲۵/۵۶    | ۰/۸۸۲     |
| لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)(mg/dl)    | ۴۸/۴۱±۱۳/۳۰   | ۴۶/۷۸±۱۰/۳۱   | ۰/۱۴۱     |
| فشار خون سیستولیک (mmHg)                  | ۱۲۴±۱۵/۱۶     | ۱۲۶±۱۳/۷۹     | ۰/۱۳۷     |
| فشار خون دیاستولیک (mmHg)                 | ۷۴±۹/۱۶       | ۷۴/۸۵±۸/۶۱    | ۰/۳۰۴     |
| نمایه توده بدنی (BMI)(kg/m <sup>2</sup> ) | ۳۰/۸۵±۵/۷۱    | ۳۰/۹۲±۵/۶۹    | ۰/۴۴۵     |
| سطح کراتینین سرم (cr)(mg/dl)              | ۰/۸۵±۰/۱۵۴    | ۰/۸۷±۰/۱۴     | ۰/۱۶۶     |

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار در آزمون های آماری paired T-Test برای متغیرهای با توزیع نرمال آمده است.  $P \leq 0.05$  از نظر آماری معنی دار است.

( $p=0/01$ ). جدول شماره ۳. هم چنین با توجه به هدف اولیه حداقل کاهش نیم درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) به عنوان پاسخ مناسب، افرادی که تفاوت HbA1c اولیه (قبل از درمان) و HbA1c دوم آن‌ها ۰/۵ درصد بود، در یک گروه جداگانه با سایر افراد مورد مقایسه آماری قرار گرفتند. تعداد این افراد ۴۵ نفر (۴۴/۱ درصد) از کل (۲۳ نفر گروه کمبود شدید و ۲۲ نفر گروه کمبود متوسط) بود. بعد از آنالیز و مقایسه بین این دو گروه مشخص شد که افرادی که به درمان پاسخ مناسب داده بودند (حداقل کاهش ۰/۵ درصدی هموگلوبین گلیکوزیله داشتند)، گرچه HbA1c پایه بالاتری داشتند ( $p=0/014$ ) اما قندخون ناشتا ( $p=0/010$ ) و قند خون ۲ ساعت بعد از غذا ( $p=0/040$ ) و نمایه هموستاز انسولین یا HOMAIR ( $p=0/037$ ) پایه در این گروه میانگین کم تری داشتند (جدول شماره ۴). این آنالیز آماری برای تفاوت HbA1c ۱ درصد نیز انجام گرفت که تنها تفاوت آماری قابل توجه در HbA1c



نمودار شماره ۱: الگوریتم نحوه اجرای طرح

جدول شماره ۲: نتایج بررسی بیوشیمیایی و آتروپوتریک بیماران مورد مطالعه در گروه کمبود متوسط (۴۸ نفر) و گروه شدید (۵۴ نفر) قبل و بعد از درمان

| گروه با کمبود متوسط ویتامین D              | گروه با کمبود شدید ویتامین D |               | گروه با کمبود متوسط ویتامین D | گروه با کمبود شدید ویتامین D |               |
|--|------------------------------|---------------|-------------------------------|------------------------------|---------------|
|  | قبل از مطالعه                | بعد از مطالعه |                               | قبل از مطالعه                | بعد از مطالعه |
| سطح  | انحراف معیار                 | انحراف معیار  | سطح                           | انحراف معیار                 | انحراف معیار  |
| ۰/۰۰۱                                      | ۳۴/۲۶ ± ۱۶/۸۹                | ۶/۵۲ ± ۰/۱۵   | ۰/۰۰۱                         | ۳۹/۵۵ ± ۲۰/۱۸                | ۱۲/۳۲ ± ۱/۵۵  |
| سطح ۲۵ هیدروکسی D <sub>3</sub> (ng/ml)     |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۵۹۲                                      | ۷/۴۱ ± ۱/۰۱                  | ۷/۵ ± ۰/۴۶    | ۰/۲۴۶                         | ۷/۳۷ ± ۱/۴۱                  | ۷/۶ ± ۰/۵۵    |
| هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) (%)            |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۹۰۹                                      | ۹/۸۶ ± ۵/۸۰                  | ۹/۷۷ ± ۰/۰۵   | ۰/۴۲۰                         | ۱۱/۰۹ ± ۵/۱۰                 | ۱۰/۴۲ ± ۴/۳۱  |
| انسولین ناشتا (μIU/ml)                     |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۹۰۳                                      | ۱۴۲ ± ۳۴/۵                   | ۱۴۲ ± ۲۳/۶    | ۰/۱۷۴                         | ۱۴۲ ± ۳۳/۴                   | ۱۴۹ ± ۳۵/۳    |
| قند خون ناشتا (FBS)                        |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۹۶۴                                      | ۲۱۲/۹ ± ۷۴/۰۴                | ۲۱۲/۵ ± ۶۹/۱۷ | ۰/۵۴۰                         | ۲۱۵/۲ ± ۳۷/۲                 | ۲۲۱/۳ ± ۶۸/۹۱ |
| قند خون ۲ ساعت بعد غذا (2hppBS)            |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۸۳۸                                      | ۳/۴۷ ± ۲/۱۶                  | ۳/۴۰ ± ۱/۸۴   | ۰/۶۸۲                         | ۳/۸۹ ± ۲/۱۴                  | ۳/۷۶ ± ۱/۷۷   |
| هموستاز انسولین HOMA IR                    |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۱۵۳                                      | ۱۶۰/۶ ± ۵۱/۸                 | ۱۷۴/۷ ± ۶۶/۷  | ۰/۲۷۱                         | ۱۶۸/۶ ± ۸۱/۱۷                | ۱۵۶/۸ ± ۵۵/۴۴ |
| تری گلیسرید (TG) (mg/dl)                   |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۷۲۲                                      | ۱۷/۱ ± ۳۰/۲۹                 | ۱۷۲/۳ ± ۳۴/۹۲ | ۰/۹۷۶                         | ۱۷۳/۴ ± ۳۵/۶۳                | ۱۷۳/۶ ± ۳۶/۷۹ |
| کلسترول (Chol) (mg/dl)                     |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۴۸۲                                      | ۹۲/۱۹ ± ۲۷/۳۸                | ۹۴/۲۲ ± ۲۶/۱۴ | ۰/۳۰۳                         | ۸۸/۲ ± ۲۳/۵۴                 | ۸۴/۳۰ ± ۲۲/۱۶ |
| لیپروتئین با چگالی کم (LDL) (mg/dl)        |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۱۰۵                                      | ۴۵/۷۰ ± ۰/۱۸                 | ۴۸/۲۷ ± ۱۲/۵۷ | ۰/۶۸۷                         | ۴۷/۹۳ ± ۱۲/۱۶                | ۴۸/۵۶ ± ۱۴/۱۷ |
| لیپروتئین با چگالی بالا (HDL) (mg/dl)      |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۱۴۳                                      | ۱۲۶/۷ ± ۱۴/۲۷                | ۱۲۴/۵ ± ۱۳/۳۸ | ۰/۴۸۶                         | ۱۲۵/۷ ± ۱۳/۳۶                | ۱۲۴/۳ ± ۱۷/۰۶ |
| فشار خون سیستولیک (mmHg)                   |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۴۶۹                                      | ۷۵/۰۹ ± ۹/۳۷                 | ۷۶/۲۴ ± ۹/۹۷  | ۰/۴۷۱                         | ۷۴/۵۸ ± ۷/۷۷                 | ۷۳/۷۵ ± ۸/۲۸  |
| فشار خون دیاستولیک (mmHg)                  |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۸۵۱                                      | ۳۰/۸۰ ± ۵/۴۶                 | ۳۰/۸۸ ± ۵/۵۲  | ۰/۳۸۹                         | ۳۱/۰۶ ± ۶/۰۰                 | ۳۰/۹۳ ± ۵/۹۹  |
| نمایه توده بدنی (BMI) (kg/m <sup>2</sup> ) |                              |               |                               |                              |               |
| ۰/۱۷۶                                      | ۰/۸۶ ± ۰/۱۱                  | ۰/۸۳ ± ۰/۱۴   | ۰/۶۲۵                         | ۰/۸۸ ± ۰/۱۷                  | ۰/۸۸ ± ۰/۱۶   |
| سطح کراتینین سرم (Cr) (mg/dl)              |                              |               |                               |                              |               |

\* p &lt; ۰/۰۵ در مقایسه با گروه با کمبود متوسط ویتامین D

همگی سطح ویتامین D زیر ۱۵ ng/ml داشتند، تحت بررسی قرار گرفت. گرچه پس از درمان سطح ویتامین D به بالای ۱۵ ng/ml افزایش یافت (۳۶/۷۵ ± ۱۸/۶۱ ng/ml) و (p = ۰/۰۰۱) ولی این افزایش در سطح ویتامین نتوانست تفاوت معنی دار آماری در بهبود سطوح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و انسولین ناشتای سرم، نمایه هموستاز انسولین (HOMAIR) و نیز سطوح قندخون ناشتا و ۲ ساعت بعد از غذا ایجاد کند. هم چنین تغییرات معنی دار از نظر آماری در سطوح پروفایل چربی و فشار خون بیماران ملاحظه نگردید. ساز و کارهایی که توسط آنها ویتامین D بتواند سبب اثر بر سطوح قندخون و بهبود و کنترل قندخون شود، به طور کامل شناخته نشده است. گرچه با توجه به مطالعات انجام شده شامل اثر ویتامین D بر سنتز و ترشح انسولین در موش‌ها (۱۶،۵) و اثرات این ویتامین بر افزایش حساسیت به انسولین (۱۷،۶) و نیز نتایج به دست آمده از تحقیقات سلولی *in vitro* در سلول‌های بتای پانکراس (۱۸) و نیز فرضیه اثر بر سیتوکین‌های التهابی (۲۱-۱۹)، این مساله که سطوح پایین ویتامین D می‌تواند با پاتوفیزیولوژی دیابت شیرین مرتبط باشد، بدون پاسخ مانده است.

جدول شماره ۳: مقایسه HbA1c قبل و بعد از درمان افراد به تفکیک

| گروه             | تعریف                | تعداد (نفر) | قبل HbA1c  | بعد HbA1c   | سطح  |
|------------------|----------------------|-------------|------------|-------------|------|
| حساس به انسولین  | HOMAIR < ۲/۲۴        | ۲۰          | ۷/۴ ± ۰/۴۱ | ۷/۵ ± ۰/۴۶  | ۰/۰۱ |
| محد واسط         | ۳/۵۹ ≤ HOMAIR < ۲/۲۴ | ۳۳          | ۷/۶ ± ۰/۵۶ | ۷/۳ ± ۱/۰۷  | ۰/۱۷ |
| مقاوم به انسولین | HOMAIR > ۳/۵۹        | ۴۰          | ۷/۵ ± ۰/۵۱ | ۷/۶۶ ± ۱/۴۹ | ۰/۴۶ |

جدول شماره ۴: مقایسه دو گروه پاسخ دهنده 0.5٪ HbA1c (۴۵ نفر) با غیر پاسخ دهنده (۵۷ نفر)

| متغیر                                      | گروه پاسخ دهنده | گروه غیر پاسخ دهنده | سطح   |
|--|-----------------|---------------------|-------|
| سطح ۲۵ هیدروکسی D <sub>3</sub> (ng/ml)     | ۸/۹۷ ± ۳/۴۹     | ۹/۴۷ ± ۳/۴۵         | ۰/۴۶۹ |
| هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) (%)            | ۷/۶۸ ± ۰/۴۶     | ۷/۴۴ ± ۰/۵۱         | ۰/۰۱۴ |
| انسولین ناشتا (μIU/ml)                     | ۹/۲۰ ± ۴/۳۳     | ۱۰/۵۴ ± ۴/۵۶        | ۰/۳۹۰ |
| قند خون ناشتا (FBS)                        | ۱۳۷/۲۴ ± ۲۳/۳۹  | ۱۵۲/۳۸ ± ۳۳/۳۲      | ۰/۰۱۰ |
| قند خون ۲ ساعت بعد غذا (2hppBS)            | ۲۰۱/۰۹ ± ۵۸/۰۶  | ۲۲۹/۴۹ ± ۷۳/۵۶      | ۰/۰۴۰ |
| هموستاز انسولین HOMA IR                    | ۳/۱۷ ± ۱/۳۹     | ۳/۸۵ ± ۱/۹۲         | ۰/۰۳۷ |
| تری گلیسرید (TG) (mg/dl)                   | ۱۶۱/۰۶ ± ۶۵/۵۵  | ۱۶۹/۳۸ ± ۵۹/۴۵      | ۰/۵۰۷ |
| کلسترول (Chol) (mg/dl)                     | ۱۷۵/۸۶ ± ۳۳/۰۱  | ۱۷۰/۶۶ ± ۳۷/۷۲      | ۰/۴۶۷ |
| لیپروتئین با چگالی بالا (HDL) (mg/dl)      | ۹۳/۰۲ ± ۲۱/۸۳   | ۸۶/۰۱ ± ۲۶/۵۴       | ۰/۲۰۵ |
| لیپروتئین با چگالی بالا (HDL) (mg/dl)      | ۴۸/۶۶ ± ۱۳/۸۷   | ۴۸/۰۰ ± ۱۲/۹۰       | ۰/۹۲۱ |
| فشار خون سیستولیک (mmHg)                   | ۱۲۲/۸۸ ± ۱۷/۱۰  | ۱۲۵/۲۶ ± ۱۳/۷۳      | ۰/۴۳۹ |
| فشار خون دیاستولیک (mmHg)                  | ۷۲/۱۱ ± ۸/۸۲    | ۷۵/۱۷ ± ۹/۵۴        | ۰/۰۹۹ |
| نمایه توده بدنی (BMI) (kg/m <sup>2</sup> ) | ۵/۰ ± ۵/۰۸      | ۳۱/۴۵ ± ۶/۱۵        | ۰/۲۳۷ |
| سطح کراتینین سرم (Cr) (mg/dl)              | ۰/۸۴ ± ۰/۱۵     | ۰/۸۶ ± ۰/۱۵         | ۰/۵۸۴ |

## بحث

در مطالعه حاضر اثر متابولیک اصلاح کمبود ویتامین D با استفاده از تزریق عضلانی ویتامین D در بیماران دیابت تیپ ۲ مبتلا به کمبود ویتامین D که

بدون دیابت شیرین، سه دوز ویتامین D ۱۲۰۰۰۰ واحدی یا پلاسبو را دریافت کردند. ۴۲ روز بعد، حساسیت به انسولین با گلوکز خوراکی ۳ ساعته (OGIS) بهبود داشته، ولی HOMAIR و عملکرد سلول بتا و فشار خون و پروفایل چربی تغییری نیافته بود (۳۰). در این مطالعه محدودیت‌هایی مانند زمان کوتاه پی‌گیری، جنسیت یکسان افراد و عدم وجود دیابت واضح بیماران قابل ذکر است. هم‌چنین در مطالعه تصادفی دوسو کور کنترل شده در میان زنان جنوب آسیا با سن ۲۳ تا ۶۸ سال در سال ۲۰۰۹، ۸۱ بیمار با سطح ویتامین D زیر ۵۰ nmol/l و HOMA IR بیش‌تر و مساوی ۱/۹۳ روزانه ۴۰۰۰ واحد ویتامین D به صورت کله کلسیفرول یا پلاسبو داده شد. در طی دو دوره ۳ و ۶ ماهه پی‌گیری معین شد که با بهبود سطح ویتامین D، کاهش مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به آن ایجاد می‌گردد (۳۱) البته افراد این مطالعه هیچ‌کدام دیابتی نبودند اما در مطالعه حاضر پاسخ به درمان تنها در افرادی که HOMAIR آن‌ها کم‌تر از حد مقاومت به انسولین بود، مشاهده شد. گرچه همگی این مطالعات و برخی مطالعات دیگر (۲۳، ۹) شواهدی مثبت بر اثر ویتامین D بر کنترل قندخون را فراهم آورده‌اند اما از سوی دیگر بررسی‌های دیگری خلاف این امر را مطرح ساخته‌اند. در مطالعه مقطعی و مداخله‌ای که در سال ۱۳۸۸ انجام شد، ۵۸ بیمار دیابتی تحت درمان با کلسی‌تریول به میزان ۰/۵ میکروگرم در روز به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. مصرف فرم فعال ویتامین D در بیماران دیابتی موجب تغییر میزان قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و میزان مقاومت به انسولین گردید که از نظر آماری معنی‌دار نبود، ولی تنها اثرات درمانی بر کاهش میزان LDL، کلسترول و فشار خون دیاستولی پس از درمان موثر بود (۳۲). در مطالعه دیگر به صورت کار آزمایی بالینی تصادفی دو سو کور و پلاسبو - کنترل در ۴۲ بیمار دیابتی نوع ۲ اثر تزریق ویتامین D ۳۰۰۰۰۰ واحدی طی ۹۲ روز بررسی شد و در نهایت با آنالیز

تعدادی از مطالعات مقطعی و کوهورت که در گذشته انجام شده‌اند، احتمال دخالت کمبود ویتامین D و هم‌چنین کلسیم رژیم غذایی را بر افزایش شیوع و بروز دیابت شیرین تیپ ۲ مطرح ساخته‌اند (۲۵-۲۲). در مطالعه کوهورت mattila و همکاران سال ۲۰۰۷ با ۱۷ سال پی‌گیری بر روی ۴۰۹۷ بیمار، ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین کمبود سطوح ویتامین D و بروز دیابت شیرین تیپ ۲ یافت شد (۲۶) و به همین صورت در مطالعه pittas و همکاران که طی ۲۰ سال پی‌گیری، تعداد ۸۳۷۷۹ زن از نظر بروز دیابت شیرین مورد بررسی قرار گرفتند و در طی این بیست سال ۴۸۴۳ نفر مبتلا به دیابت شیرین شدند و یک ارتباط معکوس مشخص بین دریافت کلی ویتامین D و دیابت مشاهده شد (۸). در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۵۲۴ فرد بالغ بعد از حذف اثرات سن، جنس، نمای توده بدنی، وضعیت فعالیت فیزیکی و فصل، میزان مقاومت به انسولین و وضعیت قند طی ۱۰ سال رابطه‌ای معکوس و معنی‌داری با سطح ویتامین D داشت (۲۷). این اثر در مطالعاتی که برای سندرم متابولیک انجام شدند نیز دیده شد. در مطالعه فورد در میان ۸۴۲۱ نفر احتمال ابتلا به سندرم متابولیک با افزایش سطح ویتامین D کاهش نشان داد (۲۸) با در نظر گرفتن این احتمال، مطالعات مداخله‌ای برای اثبات اثر کمبود ویتامین D بر کنترل قند طراحی شدند. در بررسی انجام شده در سال ۲۰۱۰، ۹۰ بیمار دیابتی تیپ ۲، ماست غنی شده از کلسیم یا ویتامین D یا هر دو را برای ۱۲ هفته دریافت کردند. ملاحظه شد که در گروه‌هایی که ویتامین D دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که ویتامین D دریافت نکرده بود، در سطوح FBS, BMI, HbA1c کاهش معنی‌داری وجود داشت و بین سطح سرمی 25 (OH) D و HOMAIR رابطه معکوس برقرار بود (۲۹) در این مطالعه مداخله در بیماران دیابتی بدون در نظر گرفتن کمبود ویتامین D در ابتدای کار صورت گرفته بود. در مطالعه دوسو کور تصادفی انجام شده در سال ۲۰۰۷، تعداد ۱۰۰ مرد با اختلال حساسیت به انسولین

تغذیه‌ای بیماران و میزان دریافت کلسیم رژیم آن‌ها اطلاعاتی جمع‌آوری نگردید.

در مطالعه حاضر که به صورت مطالعه قبل و بعد انجام شد، تجویز ویتامین D تزریقی با دوز بالا نتوانست از فرضیه اثر این ویتامین بر کنترل قند در بیماران دیابتی حمایت کند. گرچه بعد از دسته‌بندی بیماران به سه گروه حساس، حد واسط و مقاوم به انسولین با توجه به نمایه هموستاز انسولین (HOMA IR) قبل درمان، بین سطوح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) ابتدا و انتهای بررسی تفاوت معنی‌دار آماری تنها در گروه حساس به انسولین مشاهده شد. این مساله بررسی‌های عمیق‌تر و با جزئیات بیش‌تر را در این حیطه می‌طلبد که باید در مطالعات مداخله‌ای دیگر مورد توجه قرار گیرد. به همین صورت تفاوت معنی‌دار در سطوح HbA1c و قندخون و هموستاز انسولین بین دو گروه پاسخ‌دهنده ۰/۵ درصد HbA1c و گروه عدم پاسخ، این نتیجه را حاصل می‌نماید که شاید بر اساس خصوصیات و وضعیت متابولیسم قند افراد، پاسخ‌دهی افراد به ویتامین D متفاوت بوده و مطالعات دیگری می‌بایست با در نظر گرفتن این پیش‌فرض‌ها طراحی شوند.

داده‌ها چنین نتیجه‌گیری شد که تزریق ویتامین D بر کنترل دیابت و مقاومت به انسولین (HbA1c و HOMAIR) تاثیری نداشته است (۳۳). این مطالعات و چند مطالعه دیگر مشابه (۳۵،۳۴) نتایجی مشابه مطالعه حاضر داشتند. اما در هیچ کدام از این مطالعات، بیماران به ۲ گروه با کمبود شدید و متوسط تقسیم نشده بودند و افراد پاسخ‌دهنده و عدم پاسخ‌دهنده به صورت مجزا تحلیل آماری نداشتند. این تضادها در نتایج با وجود حمایت مطالعات اپیدمیولوژیک از همراهی کمبود ویتامین D با دیابت، می‌تواند به عللی مانند تفاوت نوع مطالعات، به عنوان مثال تفاوت در حجم نمونه‌ها، افراد انتخاب شده برای مداخله و طول مدت مطالعه بوده باشد (۳۶) هم‌چنین دوز و نوع و مدت تجویز ویتامین D و نیز رسیدن به سطح مطلوب بعد از درمان در این مطالعات متفاوت بوده‌اند. از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که پس از درمان گرچه ویتامین D افزایش داشته و به بالاتر از ۱۵ ng/ml رسید اما در بعضی از افراد هم‌چنان زیر ۳۰ و میزان توصیه شده بود و دیگر این که گرچه در این مطالعه شرایط رژیم غذایی و دارویی بیماران تغییر داده نشد اما از وضعیت یاد آمد

## References

1. Martini LA, Catania AS, Ferreira SR. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2010; 68(6): 341-354.
2. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; 5(4): 155-165.
3. Kayaniyl Sh, Vieth R, Retnakaran R, A Knight J, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction in Subjects at Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1379-1381.
4. Norman Aw, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209(4458): 823-825.
5. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987; 120(4): 1490-1497.
6. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7): 1247-1257.



7. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 1994; 134(4): 1602-1610.
8. 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(3): 650-656.
9. Nazarian S, St Peter JV, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Transl Res* 2011; 158(5): 276-281.
10. Mohammadian S, Fatahi N, Zaeri H, Vakili MA. Effect of vitamin d3 supplement in glycemic control of pediatrics with type 1 diabetes mellitus and vitamin d deficiency. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(3): Sc05-7.
11. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1133-1138.
12. Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence  $\beta$ -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr* 2015; 145(2): 284-290.
13. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10): 3551-3560.
14. Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Rejnmark L, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency-a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2014; 63(9): 1115-1124.
15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-419.
16. 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(3): 509-511.
17. Calle C, Maestro B, García-Arencibia M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Mol Biol* 2008; 9:65.
18. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D(28k) controls  $[Ca^{2+}]_i$  and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d (28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 1999; 274(48): 34343-34349.
19. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2409-2415.

20. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006; 11(2): 151-159.
21. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3649-3655.
22. Alhumaidi M, Agha A, Dewish M. Vitamin d deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus in southern region of Saudi arabia. *Maedica* 2013; 8(3): 231-236.
23. 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(4): 980-986.
24. Talaei A, Mohammadi Kelishadi M, Adgi Z. The evaluation of the effect of vitamin D on insulin resistance in type II diabetic patients. *Arak Medical University Journal (A.M.U.J)* 2011; 14(58): 79-84(Persian).
25. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. 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; 53(10): 2112-2119.
26. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetic Care* 2007; 30(10): 2569-2570.
27. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57(10): 2619-2625.
28. 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(5): 1228-1230.
29. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4): 764-771.
30. 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(1): 19-27.
31. 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. *Br J Nutr* 2010; 103(4): 549-555.
32. Bonakdaran S, Afkhami zadeh M. Effect of Calcitriol on Glycaemic and Lipid Control i Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011; 12(5): 513-519 (Persian).
33. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, Shahbazi S, Khooshehchin G, Bandarian F, et al. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. *Daru* 2012; 20(1): 1-6.

34. Ljunghall S, Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle-aged men with impaired glucose tolerance--a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand* 1987; 222(4): 361-367.
35. Nilas L, Christiansen C. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *Int J obes* 1984; 8(5): 407-411.
36. 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(6): 2017-2029.