



متاآنالیز تأثیر مکمل یاری ویتامین D بر مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت

نویسنده‌گان: حسین فلاح زاده^۱، زهره گلشن زاده^۲، حسن مظفری^۳، مهدیه ممیزی^۴

طوع بهداشت

۱. استاد گروه آمار مرکز تحقیقات پیشگیری و اپیدمیولوژی بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi یزد
۲. نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi یزد
تلفن تماس: ۰۳۵۲۷۷۳۹۳۷۹
Email: zohregolshan@yahoo.com
۳. استاد گروه تغذیه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi یزد
۴. کارشناس ارشد آموزش بهداشت، مرکز تحقیقات پیشگیری و اپیدمیولوژی بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi یزد

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲ و کمبود ویتامین D هر دو از بیماری‌های شایع هستند. پژوهش‌های پژوهشی این دو را بررسی کرده‌اند. هدف این مطالعه، بررسی تأثیر مکمل یاری ویتامین D مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت است.

روش بررسی: نوع مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز می‌باشد که در واقع یک مطالعه مروری روی بررسی‌های انجام شده موجود است. ابتدا جستجوی وسیعی بر روی منابع الکترونیکی انگلیسی شامل Who و EMBASE، Web of science، Medline Scopus و SID و نیز منابع الکترونیکی فارسی شامل Iranpsych برای یافتن مقالات پژوهشی مرتبط با دیابت انجام شد.

یافته‌ها: با توجه به آزمون ناهمگنی، مطالعات دارای ناهمگنی معنی‌داری در ویتامین D و HOMA-IR و حساسیت انسولین بودند. بنابراین از مدل اثرات تصادفی استفاده شد و اختلاف میانگین و فاصله اطمینان ۹۵٪ بین دو گروه مورد و شاهد به ترتیب در ویتامین D، ۱/۸۷ و (۵/۹، ۴۹/۲۳)، همچنین در HOMA-IR، ۰/۰۹ و (۰/۰، ۲۳/۰۵) و حساسیت انسولین، ۰/۲۴ و (۰/۰، ۷۵/۲۶) بود.

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به متاآنالیز، تجویز ویتامین D و میزان حساسیت انسولین و HOMA-IR بر روی افراد دیابتی تأثیرگذار نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین D، HOMA-IR، حساسیت انسولین، متاآنالیز، دیابت

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد آمار حیاتی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوqi یزد می‌باشد.

دو ماهنامه علمی پژوهشی

دانشکده بهداشت یزد

سال چهاردهم

شماره: پنجم

۱۳۹۴ آذر و دی

شماره مسلسل: ۵۳

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۲/۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۲۰



مقدمه

تحمل به گلوکز را نشان داده اند، ولی بررسی های دیگر به این نتیجه دست نیافته اند(۷).

طی دهه های گذشته، تعداد زیادی از بیماری های مرتبط با کمبود ویتامین D شامل دیابت نوع ۲ شناخته شده و مشخص شده است که دیابت نوع ۲ و کمبود ویتامین D عوامل خطر مشترکی همچون نژاد رنگین پوست ، چاقی ، افزایش سن و کاهش فعالیت فیزیکی دارند(۸). همچنین ویتامین D با بیماری های دیگری از جمله استئوپروز، بیماری های قلبی- عروقی و بیماری های متابولیک ارتباط دارد(۹-۱۱). تعدادی از مطالعات در دهه گذشته نشان داده اند که بین کمبود ویتامین D و دیابت نوع ۲ ارتباط وجود دارد. ویتامین D ممکن است با اثر بر عملکرد انسولین در ایجاد دیابت نوع ۲ 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 ۲ در مقایسه با افراد سالم کمتر می باشد (۱۲) . همچنین شیوع کمبود ویتامین D در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بیشتر می باشد. مردان سالم‌ترند مبتلا به کمبود ویتامین D بعد از تجویز قند، انسولین بیشتری ترشح می کنند(۱۳،۱۴).

روش بررسی

نوع مطالعه مرور سیستماتیک و متا آنالیز می باشد که در واقع یک مطالعه مروری روی بررسی های انجام شده موجود است و همانند سایر تحقیقات شامل چند بخش تعیین دقیق مشکل مورد تحقیق، جمع آوری، تحلیل داده ها و تفسیر یافته ها می باشد. بدیهی است

دیابت شایعترین بیماری متابولیک در سراسر جهان است. هم اکنون بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند و پیش بینی می شود که این عدد در سال ۲۰۲۵ به بیش از ۳۰۰ میلیون نفر برسد(۱). ویتامین D یکی از انواع ویتامین های محلول در چربی است که در سال ۱۹۳۰ کشف و کلیسیفرون نام گذاری شد. این ویتامین در اصل یک پیش ساز هورمونی است که فرم نهایی آن در بدن ساخته می شود(۲). افرون بر نقش سرنوشت ساز و مهم در سلامت استخوان ها، کارکردهای دیگری هم برای ویتامین D مانند جلوگیری از تزايد یاخته ها در بدخیمی های کولورکتال ، پروستات و پستان و نیز نقش آن در بیماری های خود ایمنی شناخته شده است (۳). پژوهش ها کمبود ویتامین D را با تغییرات غلظت گلوکز و انسولین خون و نیز حساسیت بافت های هدف به انسولین مربوط می دانند (۴،۵). ویتامین D دارای کارکردهای پرشماری در بدن است و گیرنده های آن در بیش از ۳۰ بافت گوناگون مانند پانکراس، قلب و لغفه سیستها وجود دارند. ویتامین D ممکن است در درمان دیابت از راه افزایش حساسیت به انسولین و همچنین افزایش تراوش آن نقش داشته باشد. از سوی دیگر، تراوش انسولین از یاخته های بتای پانکراس به غلظت کلسیم داخل سلولی بستگی دارد (۶). تاکنون چندین مطالعه ی مقطعی در ارتباط با کمبود ویتامین D و شیوع عدم تحمل گلوکز یا دیابت نوع ۲ انجام شده است. اگرچه برخی از این پژوهش ها ارتباط معکوس میان ویتامین D سرم و عدم



و در صورتی که مرتبط و غیر تکراری بود، متن کامل آنها تهیه گردید. تمام مقالات وارد مطالعه شده، پس از تایید کنترل کیفی، به وسیله چک لیست تهیه شده از قبل، آماده استخراج داده ها شد. داده های مورد نظر را از تمام مطالعات استخراج کرده و با کمک نرم افزار Excel در رایانه ثبت و بایگانی گردید. پس از بررسی مطالعات واجد شرایط و استخراج اطلاعات مورد نظر تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار R انجام گردید. برای تجزیه و fixed effect و random effect تحلیل و ادغام نتایج از مدل های آماری effect استفاده شد. مدل های اثر ثابت مبتنی بر فرضیه ای است که تمام مطالعات موجود به عنوان یک گروه در نظر گرفته می شود تا برآورده از اثر همان درمان را بدنهند، به این صورت که اثرات برآورده شده را بتوان به عنوان بخشی از همان توزیع در نظر گرفت. در مدل با اثر تصادفی پیش فرض یکسان بودن اثر تیمار در مطالعات مختلف وجود ندارد و اثر تیمار در هر مطالعه متغیری است تصادفی با توزیع نرمال و هدف اصلی از متابالیز برآورده میانگین می باشد.

یافته ها

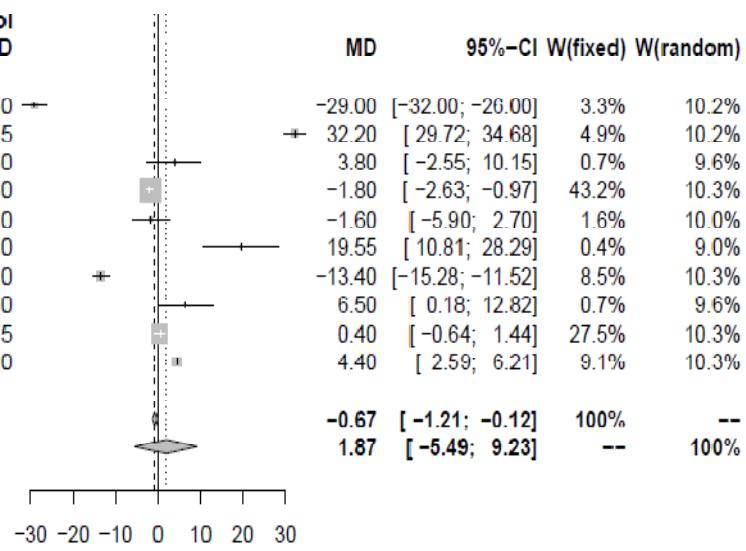
طی جستجوهای به عمل آمده ۱۰ مقاله شرایط ورود به متابالیز را پیدا کردن که این مطالعات شامل سال های ۲۰۱۱ تا ۲۰۰۶ بودند. با توجه به آزمون ناهمگنی (Heterogeneity) مطالعات دارای ناهمگنی معنی دار بودند بنابراین از روش مدل اثرات تصادفی استفاده گردید (I). طبق نمودار ۱ و مدل تصادفی برای کل ۱۰ مطالعه پذیرفته شده برآورده اختلاف میانگین بین دو گروه مورد و شاهد در مدل اثر تصادفی ۱/۸۷ و فاصله

برای آنکه این مسیر به سلامت طی شود، باید پروتکلی دقیق، تعیین گردد. ابتدا یک جستجوی وسیع بر روی منابع Scopus, Web of science, EMBASE, Medline, Who, همچنین، منابع الکترونیکی Farsi SID و Iranpsych برای یافتن مقالات پژوهشی مرتبط با دیابت انجام گردید. با استفاده از جستجوی کلمات "دیابت" و "ویتامین D" مورد بررسی قرار گرفت. همچنین برای بررسی سایر مقالات مروری مرتبط از بانک های کار آزمایی بالینی Randomized Clinical Trial استفاده شد. جستجو، بدون محدودیت زبان و بازه ای زمانی صورت گرفت. پس از مطالعه همه خلاصه مقالات، مقالات غیر مرتبط رد و مقالات مرتبط احتمالی، مشخص شده و متن کامل آنها استخراج گردید. مطالعاتی وارد این بررسی می شوند که اولاً مداخله آنها تاثیر مکمل ویتامین D بر دیابت باشد. ثانیاً دارای دو گروه مداخله و گروه شاهد (دارونما) بوده و تخصیص تصادفی بین گروه ها وجود داشته باشد یا به عبارت دیگر RCT باشند. پس از مخفی کردن (Blinding) ویژگی های مقالات مانند نام مجله و نام مولف، متن کامل مقالات مرور گردید. تمام مقالاتی که در آنها ارزیابی ویتامین D بر روی دیابت صورت گرفته بود، بدون محدودیت سن و زبان وارد مطالعه شد. معیار خروج شامل غیر مرتبط بودن با موضوع، عدم وجود کار آزمایی بالینی در مطالعه، داده های ناکافی در مطالعه و عدم امکان دسترسی به متن کامل مقالات بیان شد. تمام مقاله های مرتبط پیشنهادی برای هر یک از مقالات یافت شده در جستجوی الکترونیکی و تمام رفانس های مقالات به دست آمده، بررسی شد

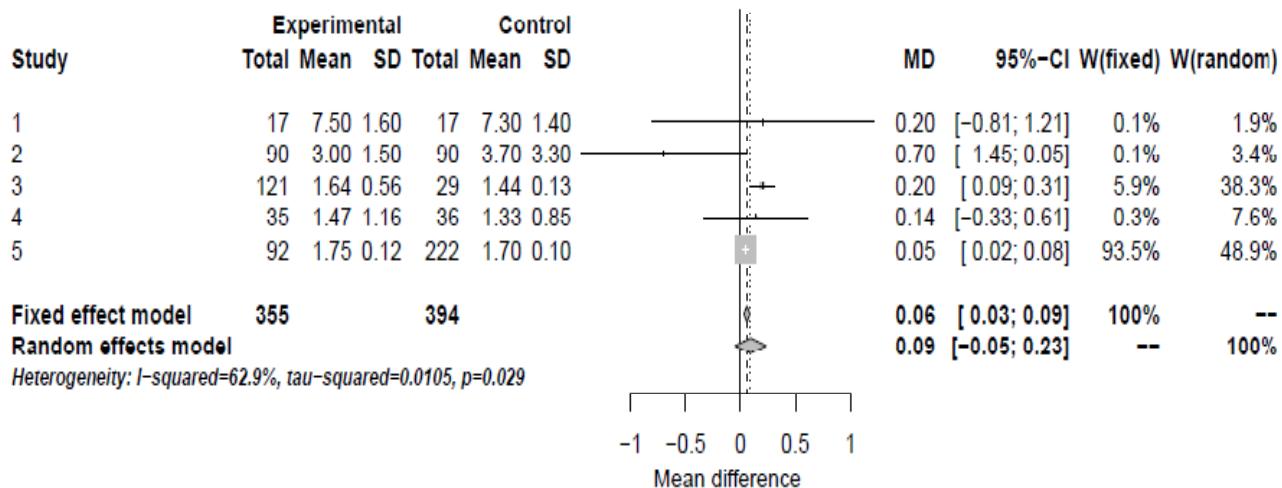


توجه به آزمون ناهمگنی مطالعات دارای ناهمگنی معنی‌دار بودند بنابراین از روش مدل اثرات تصادفی استفاده گردید ($P=0.003$). طبق نمودار ۲ و مدل تصادفی برای کل ۵ مطالعه برآورد اختلاف میانگین بین دو گروه مورد و شاهد در مدل اثر تصادفی 0.09 و فاصله اطمینان 95% آن (-0.05 ، 0.23) بود. با استفاده از روش تریم فیل مشاهده گردید که سوگیری انتشار و بی‌تقارنی در بررسی میزان HOMA-IR در افراد دیابتی وجود دارد. در مطالعه سادن در سال 2008 ، و نیکوبی در سال 2011 ، و ناپول در سال 2008 فاصله اطمینان 95% برای اختلاف میانگین بین دو گروه مورد و شاهد عدد صفر را در برگرفته است که نشان می‌دهد که بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. نشان می‌دهد که در افراد دیابتی ویتامین D بر روی HOMA-IR در ۱۷-۱۵) یعنی در افراد دیابتی ویتامین D بر روی HOMA-IR در گروه مورد و شاهد مؤثر نمی‌باشد. در حالی که در مطالعات باقیمانده (یعنی ۲ مطالعه دیگر) این تفاوت معنی‌دار شده است.

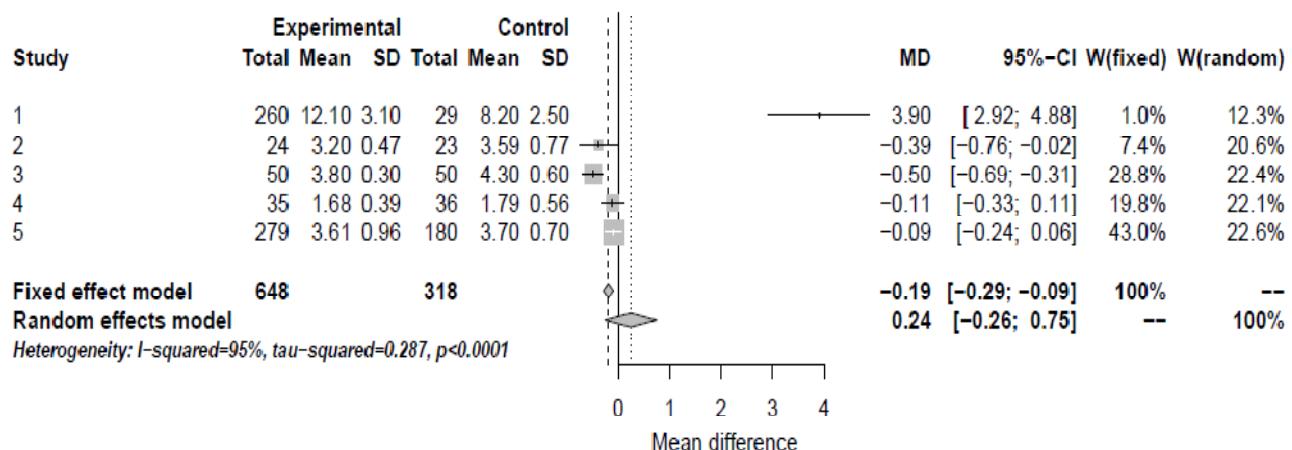
Study	Experimental			Control		
	Total Mean	SD	Total Mean	SD		
Chinese	39	40.50	5.50	70	69.50	10.50
denmark	260	41.05	16.80	29	8.85	3.85
uk	17	40.20	10.30	17	36.40	8.50
germany	24	22.40	1.60	23	24.20	1.30
iran	90	17.10	10.80	90	18.70	17.80
iran	50	55.25	21.80	50	35.70	22.80
iran	121	24.30	1.60	29	37.70	5.10
india	35	36.50	14.55	36	30.00	12.50
germany	92	76.30	4.50	222	75.90	3.75
italy	279	24.10	9.10	100	19.70	10.00
Fixed effect model	1007		746			
Random effects model						
Heterogeneity: $I^2=99.3\%$, $\tau^2=136$, $p<0.0001$						



نمودار ۱: نمودار فارست مربوط به اختلاف میانگین ویتامین D در دو گروه مورد و شاهد



نمودار ۲: نمودار فارست مربوط به اختلاف میانگین HOMA-IR در دو گروه مورد و شاهد



نمودار ۳: نمودار فارست مربوط به اختلاف میانگین حساسیت انسولین در دو گروه مورد و شاهد

دست یافته‌ایم: با توجه به آزمون ناهمگنی مطالعات دارای ناهمگنی معنی‌دار بودند بنابراین از روش مدل اثرات تصادفی استفاده گردید (طبق نمودار ۳ و مدل تصادفی برای کل ۵

از بین ۱۰ مطالعه انتخاب شده تنها ۵ مطالعه به بررسی حساسیت انسولین در دو گروه مورد و شاهد پرداخته‌اند که پس از تجزیه و تحلیل داده‌ها و محاسبه اختلاف میانگین بین دو گروه به نتایج زیر



همکاران در سال ۲۰۰۸ و مطالعه لیگولینی و همکاران در سال ۲۰۰۶ از نظر آماری معنی دار بودند(۲۳،۱۸،۱۷،۷-۲۰). با توجه به مطالعات پذیرفته شده کمترین مقدار تأثیر مکمل یاری ویتامین D مربوط به مطالعه میتری و همکاران در سال ۲۰۱۱ و بیشترین مقدار تأثیر مربوط به مطالعه ناپول و همکاران در سال ۲۰۰۸ گزارش شده بود HOMA-IR (۱۷،۲۲). با توجه به بررسی تأثیر ویتامین D بر روی HOMA-IR در گروه مورد نسبت به گروه شاهد در مطالعه سادن و همکاران در سال ۲۰۰۸ و همچنین مطالعه نیکوبی و همکاران در سال ۲۰۱۱ و مطالعه ناپول و همکاران در سال ۲۰۰۸ از نظر آماری معنی دار نبوده اند ولی این تأثیر در مطالعه فروھی و همکاران در سال ۲۰۰۸ و مطالعه پیتاس و همکاران در سال ۲۰۰۷ از نظر آماری معنی دار بوده است(۱۹،۷). با توجه به مطالعات پذیرفته شده کمترین مقدار تأثیر ویتامین D بر روی HOMA-IR مربوط به مطالعه پیتاس و همکاران در سال ۲۰۰۷ و بیشترین مقدار تأثیر مربوط به مطالعه فروھی و همکاران در سال ۲۰۰۸ گزارش شده بود(۱۹،۷). با توجه به بررسی حساسیت انسولین در گروه مورد و گروه شاهد برآورده متاآنالیز تأثیر ویتامین D بر روی حساسیت انسولین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد در مطالعه ناپول و همکاران در سال ۲۰۰۸ و همچنین مطالعه لیگولینی و همکاران در سال ۲۰۰۶ از نظر آماری معنی دار نبوده اند (۱۷،۱۸). ولی این تأثیر در مطالعه جورجنسن و همکاران در سال ۲۰۱۰ و مطالعه میتری و همکاران در سال ۲۰۱۱ و مطالعه شب بیدار و همکاران در سال ۲۰۱۱ از نظر آماری معنی دار بودند با توجه به مطالعات پذیرفته شده

مطالعه برآورده اختلاف میانگین بین دو گروه مورد و شاهد در مدل اثر تصادفی ۰/۲۴ و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن (۰/۰۷۵-۰/۰۲۶) بود. در مطالعه ناپول در سال ۲۰۰۸، و لیگولینی در سال ۲۰۰۶ فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اختلاف میانگین بین دو گروه مورد و شاهد عدد صفر را در برگرفته است که نشان می دهد که بین این دو گروه تفاوت معنی داری وجود ندارد(۱۸،۱۷). یعنی ویتامین D در افراد دیابتی بر روی حساسیت انسولین در گروه مورد و شاهد مؤثر نمی باشد. در حالی که در مطالعات باقیمانده یعنی ۳ مطالعه دیگر) این تفاوت معنی دار شده و نشان می دهد که حساسیت انسولین بر روی دیابت تأثیر گذار می باشد.

بحث و نتیجه گیری

در انجام این متاآنالیز نتایج مطالعه تأثیر مکمل یاری ویتامین D بر روی دیابت به صورت کارآزمایی بالینی در دو گروه مورد و شاهد در طی سال های ۲۰۱۱ تا ۲۰۰۶ میلادی گزارش کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. با توجه به تجویز مکمل یاری ویتامین D در گروه مورد و عدم تجویز مکمل یاری ویتامین D (تجویز دارونما) در گروه شاهد برآورده متاآنالیز تأثیر مکمل یاری ویتامین D در گروه مورد نسبت به گروه شاهد در مطالعه سادن و همکاران در سال ۲۰۰۸ و همچنین مطالعه نیکوبی و همکاران در سال ۲۰۱۱ و مطالعه پیتاس و همکاران در سال ۲۰۰۷ از نظر آماری معنی دار نبوده اند(۱۵،۱۹) ولی این تأثیر در مطالعه لو و همکاران در سال ۲۰۰۹ و مطالعه جورجنسن و همکاران در سال ۲۰۱۰ و مطالعه میتری و همکاران در سال ۲۰۱۱ و مطالعه شب بیدار و همکاران در سال ۲۰۱۱ و مطالعه فروھی و همکاران در سال ۲۰۰۸ و مطالعه ناپول و



با توجه به متابالیز، تجویز ویتامین D بر روی افراد دیابتی تأثیرگذار نمی باشد. و همچنین تجویز ویتامین D بر روی HOMA-IR و حساسیت به انسولین در افراد دیابتی تأثیرگذار نمی باشد.

کمترین مقدار حساسیت انسولین مربوط به مطالعه شب بیدار و همکاران در سال ۲۰۱۱ و بیشترین مقدار مربوط به مطالعه جورجسن و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش شده بود(۲۳، ۲۱). پس از تجزیه و تحلیل مطالعات به دست آمده به نتایج زیر دست یافتیم:

References

- 1- John BB, Kenneth SP. Type 2 diabetes mellitus. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed Sh, Polonsky KS, editors. William's Textbook of Endocrinology. 1th ed. Philadelphia: Saunders, 2007. 1329-54.
- 2- Takeda E, Yamamoto H, Taketani Y, Miyamoto K. Vitamin D-dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(4): 508-13.
- 3- Bouillon R. Non-classical actions of the vitamin D. *Bone* 2007; 40(6): S9.
- 4- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, DakovskaL, 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(4): 258-61.
- 5- Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29(3): 142-5.
- 6- Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(4): 665-79.
- 7- 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(10): 2619-25.
- 8- Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 351-85.
- 9- Su Y, Ye L. Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Medical hypotheses* 2010; 74(4): 673-75.
- 10- Foss Y. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical hypotheses*. 2009; 72(3): 314-321.
- 11- Zhang Z, Zhang Z. Comment on "Vitamin D deficiency is the cause of common obesity". *Med Hypotheses*. 2009; 72(3): 314-21.
- 12- Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31(12): 892-95.



-
- 13- Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. Diabetes Care 2001;24(8):1496.
- 14- Baynes K, Boucher B, Feskens E, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia.1997;40(3):344-47.



Meta-analysis of studies on the effect of vitamin D supplementation on blood glucose, lipid profile and inflammatory markers in patients with diabetes

Fallahzadeh H(Ph.D)¹, Golshanzadeh Z (M.Sc)², Mozafari H (Ph.D)³, Momayyezi M (M.Sc)⁴

1. Department of Biostatistics, Research Center of Prevention and Epidemiology of non-Communicable disease, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2. Corresponding author: M.Sc Student in Biostatistics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences yazd.
3. Professor, Department of Nutrition Sciences, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences Yazd.
4. M.Sc of health education, Research center of prevention and epidemiology of non-communicable disease, School of Public health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Abstract

Introduction: Vitamin D deficiency and type 2 diabetes are both common diseases. Numerous studies have examined the relationship between the two. The purpose of this study was to investigate the effect of vitamin D supplementation on glycemic status, lipid profile and inflammatory markers in patients with diabetes.

Method: Type of systematic review and meta-analysis, which is actually a review on the studies available. Beginning a search extensively on electronic resources English, including EMBASE, Web of science, Medline Scopus and Who and electronic resources Persian including SID and Google scholar for diabetes-related research papers do.

Result: The test of heterogeneity, studies with significant heterogeneity in vitamin D, HOMA-IR and insulin sensitivity were the random effects model was used and the mean difference and 95% confidence intervals between the two groups in the vitamin D , 1.87 and (-5.49,9.23), HOMA-IR 0.09 and (-.023,0.05) and insulin sensitivity, 0.24 and (-0.75,0.26), respectively.

Discussion: The overall results of this study showed that the meta-analysis, vitamin D and insulin sensitivity in diabetic patients is effective and HOMA-IR is not effective on patients with diabetes.

Keywords: Vitamin D, HOMA-IR, Insulin sensitivity, Meta-analysis, Diabetes.