

بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

مهدی فروغی^۱، زهرا مقصودی^۲، دکتر رضا غیاثوند^۳، دکتر بیژن ایرج^۴، دکتر غلامرضا عسکری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیر الکلی، از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر دنیا می‌باشد. شیوع این بیماری در ایران، در حدود ۳۵ درصد است. اختلالات شاخص‌های قندی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی دیده می‌شود. در چندین مطالعه، مکمل یاری با ویتامین D، باعث متعادل شدن شاخص‌های قندی شده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر شاخص‌های قندی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در گروه مورد و شاهد (دارونما) قرار داشتند و به مدت ۱۰ هفته، به گروه مورد، هفته‌ای یک عدد پرل ۵۰۰۰۰ واحد بین‌الملل ویتامین D داده شد و به گروه شاهد نیز هفته‌ای یک عدد دارونما داده شد. اندازه‌گیری شاخص گلیسمیک افراد در ابتدا و انتهای مطالعه انجام گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون ANCOVA (Analysis of covariance) و Regression در نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، سطح ویتامین D سرم در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. مقاومت انسولینی و سطح قند خون ناشتا در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشت؛ اما این اثر، از نظر آماری معنی‌دار نبود. مکمل یاری ویتامین D بر سایر متغیرها اثر معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: مکمل یاری ویتامین D در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، ممکن است مقاومت انسولینی را کاهش دهد. مطالعات بیشتری با تعداد نمونه‌ی بیشتر و طراحی قوی‌تر باید در این زمینه انجام شود.

واژگان کلیدی: ویتامین D، شاخص گلیسمیک، مقاومت به انسولین، کبد چرب غیر الکلی

ارجاع: فروغی مهدی، مقصودی زهرا، غیاثوند رضا، ایرج بیژن، عسکری غلامرضا. بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به

انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۰۸۵-۱۰۷۶

مقدمه

سراسر جهان در حدود ۳۰-۲۰ درصد برآورد شده است (۱-۲). طیف بیماری کبد چرب از استئاتوزیس ساده شروع می‌شود و به استئاتوهپاتیت گسترش پیدا

کبد چرب غیر الکلی، به طور فزاینده‌ای در سراسر دنیا شیوع پیدا کرده است. شیوع این بیماری در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: askari@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر غلامرضا عسکری

می‌کند و در نهایت، فرد می‌تواند دچار کارسینومای کبدی شود. در حدود ۵-۳ درصد افراد با استئاتوزیس ساده به استئاتوهپاتیت مبتلا می‌شوند و در نهایت، این افراد دچار سیروز کبدی می‌گردند (۳-۵).

ابتلا به کبد چرب غیر الکلی، رابطه‌ی مستقیمی با افزایش وزن و چاقی دارد. کبد چرب غیر الکلی، به عنوان شاخص کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته شده است. شیوع کبد چرب غیر الکلی، در میان بیماران مبتلا به دیابت، ۶۰-۷۵ درصد می‌باشد که بسیار بیشتر از شیوع این بیماری در میان افراد طبیعی می‌باشد (۶). چندین عامل در ابتلای افراد به کبد چرب غیر الکلی دخیل می‌باشد که شامل مقاومت به انسولین، چاقی و دیس‌لیپیدمیا می‌باشند. کبد چرب غیر الکلی، با افزایش مقاومت انسولینی در سلول‌های کبدی و چربی بدن رابطه‌ی مستقیم دارد (۷). مقاومت انسولینی، میزان لیپولیز در سلول‌های چربی را افزایش می‌دهد. افزایش لیپولیز باعث سرازیر شدن اسیدهای چرب آزاد به داخل سلول‌های کبدی می‌شود.

از طرف دیگر، افزایش انسولین و گلوکز باعث افزایش تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود و از اکسیداسیون اسیدهای چرب در داخل سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند که بیانگر رابطه‌ی چربی با مقاومت به انسولین و کبد چرب است (۸-۹).

روش‌ها

در چندین مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین سطح ویتامین D سرم و کبد چرب غیر الکلی مانند دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی دیده شده است. علاوه بر این، سطح پایین ویتامین D سرم با افزایش عوامل مستعد کننده‌ی بیماری‌های مزمن از جمله سندرم متابولیک و مقاومت انسولینی همراه است (۱۰-۱۱). بیان بیش از ۲۰۰ ژن به طور مستقیم یا غیر مستقیم توسط ویتامین D تنظیم می‌شود. در چندین مطالعه، مشخص شده است که افزایش سطوح ویتامین D سرم، باعث افزایش کارایی سلول‌های β پانکراس و افزایش حساسیت انسولینی می‌شود (۱۲-۱۳).

کاهش سطوح سرمی ویتامین D، سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH) یا Parathyroid hormone را افزایش می‌دهد و افزایش سطح سرمی هورمون PTH باعث افزایش مقاومت انسولینی می‌شود (۱۴-۱۶).

مقاومت انسولینی می‌تواند یکی از نشانه‌های ابتلا به کبد چرب غیر الکلی باشد (۱۷-۱۸). بنابراین، با کاهش دادن مقاومت انسولینی می‌توان انتظار داشت کبد چرب غیر الکلی بهبود یابد (۱۹-۲۱). هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر مکمل دهی ویتامین D بر میزان قند خون و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

این مطالعه، به صورت یک کارآزمایی بالینی از نوع موازی انجام شد. بر اساس اهداف این مطالعه، تعداد شرکت کنندگان ۶۰ بیمار سرپایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بودند. از این افراد، رضایت‌نامه‌ی شرکت در مطالعه دریافت شد. افراد شرکت کننده در این مطالعه، مبتلا به هپاتیت C، هپاتیت B و بیماری ویلسون نبودند و هیچ‌گونه سابقه‌ی ابتلا به بیماری کبدی مزمن، بیماری‌های مرتبط با صفرا و مجاری صفراوی در گذشته نداشتند. همچنین، عدم بارداری، ابتلا به دیابت نوع ۱ و ۲، عدم استفاده از داروهای مؤثر بر سطح ALT (Alanine transaminase) (از قبیل والپروئیک اسید،

اندازه‌گیری ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، به روش Direct competitive immunoassay با استفاده از کیت تولیدی شرکت Diaserine ایتالیا انجام شد. کلسیم سرم با استفاده از روش طیف‌سنجی ماورای بنفش (UV Sua) اندازه‌گیری شد (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و میزان گلوکز ناشتای خون از طریق روش اتوآنالایزر با دستگاه Hitachi انجام گردید. میزان انسولین سرم به وسیله‌ی روش Radioimmunoassay اندازه‌گیری شد و از کیت‌های شرکت پارس آزمون تهران استفاده گردید.

برای ارزیابی میزان مقاومت انسولینی در افراد، از شاخص HOMA-IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance) استفاده شد. همچنین، برای ارزیابی کارایی سلول‌های بتا پانکراس، از شاخص (Homeostatic model assessment beta-cell) HOMA-β استفاده شد که فرمول‌های آن در ادامه ارائه شده است:

$$\text{HOMA-IR} =$$

$$\text{fasting insulin (mU/l)} \times \text{fasting glucose (mg/l)} / 405$$

$$\% \text{HOMA-}\beta =$$

$$\text{fasting insulin (mU/l)} \times 360 / \text{fasting glucose (mg/l)} - 63$$

برای ارزیابی میزان تجمع چربی در کبد، از اولتراسونوگرافی کبدی استفاده شد تا میزان استئاتوزیس کبدی را مشخص کند. اولتراسونوگرافی کبدی، به وسیله‌ی متخصص ناآگاه از اهداف مطالعه انجام شد. دستگاه سونوگرافی مورد استفاده، Esaot Medica نام داشت که با یک جستجوگر Convex ۳/۵ MHz مجهز شده بود. بیماران برای سونوگرافی باید ۸ ساعت ناشتا باشند. سونوگرافی در حالت خوابیده و مایل به راست انجام شد. لوب‌های

تاموکسیفن، مهارکننده‌های HMG-CoA یا ۳-Hydroxy-۳-Methylglutaryl-coenzyme A ردوکتاز، متفورمین، ACE۱ یا Angiotensin-converting enzyme۱ و ACER۱ یا Alkaline ceramidase۱ از معیارهای دیگر ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. افراد نباید از رژیم‌های کاهش وزن تبعیت کنند؛ چرا که بر میزان ویتامین D سرم تأثیرگذار است. شرایط خروج از مطالعه نیز شامل بستری شدن در بیمارستان، عدم همکاری در مطالعه و مبتلا شدن به بیماری حاد بود.

در این مطالعه، افراد گروه مورد (۳۰ نفر) طی ۱۰ هفته، هفته‌ای یک پرل مکمل ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحد بین‌المللی دریافت کردند. افراد گروه شاهد (۳۰ نفر) نیز طی ۱۰ هفته، هفته‌ای یک دارونما که از نظر شکل، رنگ، بو و مزه شبیه مکمل ویتامین D بود، دریافت کردند. برای ارزیابی پذیرش مکمل‌ها از اندازه‌گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در ابتدا و انتهای مطالعه استفاده شد.

در طی مطالعه، هر دو هفته یک بار از افراد یک ثبت غذای یک روزه گرفته شد. برای به دست آوردن میزان مواد غذایی دریافتی افراد، از نرم‌افزار Nutritionist IV استفاده شد. میزان فعالیت فیزیکی بر اساس یک پرسش‌نامه‌ی ثبت فعالیت فیزیکی، هر دو هفته یک بار گرفته شد و برای به دست آوردن میزان فعالیت فیزیکی افراد از معادل متابولیک استفاده گردید (MET-minute/week).

از افراد مورد مطالعه، به صورت ناشتا در ابتدا و انتهای مطالعه، نمونه‌ی خون گرفته شد. برای ارزیابی ویتامین D در ابتدا و انتهای مطالعه، میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری شد.

متغیرها در پایان مطالعه اثرگذار است، میزان پایه‌ی متغیرها در آنالیز تطابق داده شد. در این مطالعه، به منظور تطبیق مخدوشگرها، از آنالیز کواریانس (ANCOVA یا Analysis of covariance) استفاده شد.

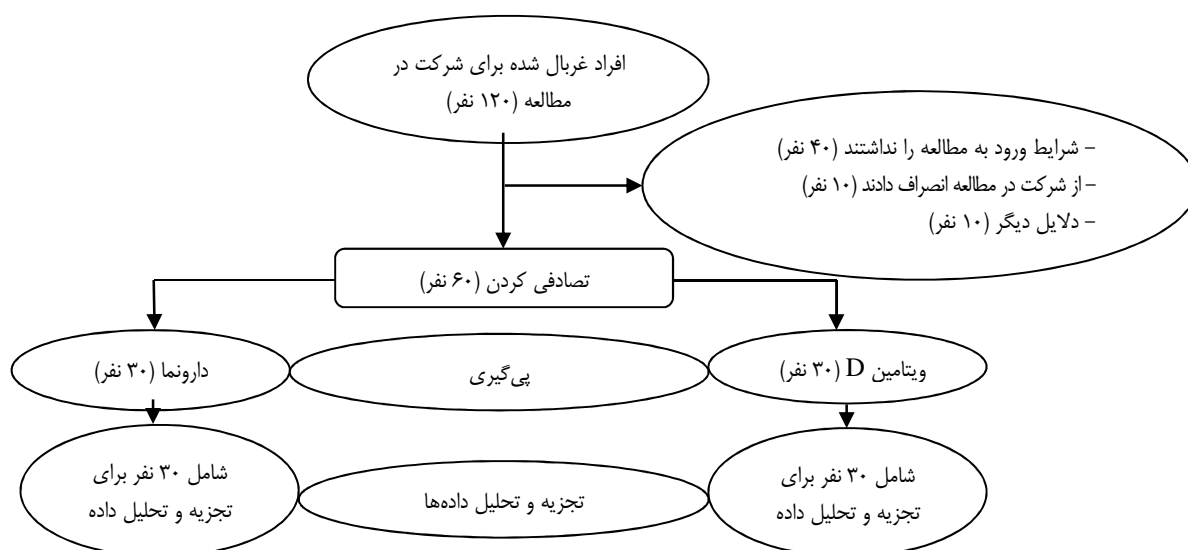
همچنین، برای بررسی بهبود تجمع چربی در کبد، از آزمون Ordinal regression استفاده شد. همچنین، بررسی تغییرات تجمع چربی کبد با استفاده از آزمون χ^2 انجام شد. سطح معنی‌داری $P > 0/05$ در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه استفاده شد.

یافته‌ها

نحوه‌ی شناسایی، غربالگری، گروه‌بندی و پیگیری شرکت کنندگان در مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه، ۲۹ مرد و ۳۱ زن شرکت داشتند. میانگین سن شرکت کنندگان در این مطالعه، ۴۸/۵ سال بود.

راست و چپ از سطح فوقانی تا تحتانی بررسی شد. کبد از نظر اکوزنیستی، وجود یا عدم وجود تومور فضاگیر سیستیک یا جامد و نیز وجود کلسیفیکاسیون بررسی شد. مجاری صفراوی داخل کبدی، ورید پورت و شریان کبدی نیز بررسی شد. استئاتوزیس کبدی به صورت نیمه کمی بین ۳-۰ درجه‌بندی شد که عدم وجود با صفر، درجه‌ی ملایم با ۱، درجه‌ی متوسط با ۲ و درجه‌ی شدید استئاتوزیس با ۳ تعریف شد. اولتراسونوگرافی کبدی در ابتدا و پایان مطالعه انجام شد.

در این مطالعه، از آزمون Kolmogorov-Smirnov برای بررسی توزیع طبیعی متغیرها استفاده شد. از آزمون Log transformation برای بررسی تغییرات متغیرهایی که به طور طبیعی توزیع نشده بودند، استفاده گردید. از آزمون t برای تشخیص تفاوت‌های مشخصات بین دو گروه استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروهی، از تفاوت ویتامین D سرم در پایان مطالعه استفاده شد. چون میزان پایه‌ی متغیرها در ابتدای مطالعه بر روی تغییر



شکل ۱. فلوچارت شرکت کنندگان در مراحل مختلف مطالعه‌ی حاضر

مشخصات بالینی و عمومی شرکت کنندگان در جدول ۱ آمده است. میزان تبعیت شرکت کنندگان در مطالعه، بسیار خوب بود و هیچ گونه عوارض جانبی مصرف مکمل‌ها گزارش نشد. هیچ گونه تفاوتی بین رژیم غذایی مصرفی و فعالیت فیزیکی بین دو گروه شرکت کننده در مطالعه دیده نشد.

سطح ویتامین D سرم بعد از تطبیق مخدوشگرها در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری افزایش یافته بود (68 ± 12 نانوگرم بر میکرولیتر در مقایسه با $2/44 \pm 1/9$ نانوگرم بر میکرولیتر). دریافت مکمل ویتامین D باعث کاهش

در میزان سطح قند خون ناشتا و شاخص HOMA-IR حاصل شد، اما این اثر از نظر آماری معنی دار نبود (به ترتیب 4 ± 12 میلی گرم بر دسی لیتر در مقایسه با 2 ± 3 میلی گرم بر دسی لیتر و نیز $0/23 \pm 1/75$ در مقایسه با $0/41 \pm 0/12$)؛ اما هیچ اثر معنی داری از مکمل یاری ویتامین D بر روی شاخص $HOMA-\beta$ و سطح انسولین سرم دیده نشد. در پایان مطالعه، مکمل یاری ویتامین D باعث کاهش تجمع چربی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شد. یافته‌های حاصل از مطالعه، در جدول‌های ۲، ۳ و ۴ آمده است.

جدول ۱. مشخصات بالینی افراد به کبد چرب غیر الکلی شرکت کننده در مطالعه بر اساس گروه‌های مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	گروه مورد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	مشخصات
۰/۲۲۰	$49/60 \pm 3/00$	$48/00 \pm 2/00$	سن (سال)
۰/۵۴۰	$83/60 \pm 1/40$	$87/70 \pm 1/40$	وزن (kg)
۰/۱۲۰	$123/44 \pm 8/12$	$103/33 \pm 22/00$	FBS (mg/dl)
۰/۱۰۱	$11/82 \pm 2/82$	$15/48 \pm 3/70$	انسولین (mIU/ml)
۰/۳۳۰	$3/12 \pm 0/13$	$2/10 \pm 0/33$	HOMA-IR
۰/۵۴۰	$67/13 \pm 23/36$	$65/34 \pm 11/23$	HOMA- β
۰/۱۲۰	$12/90 \pm 2/00$	$9/50 \pm 3/00$	کلسیم (mg/dl)
۰/۳۷۰	$47/00 \pm 2/00$	$49/00 \pm 1/00$	ویتامین D سرم (ng/dl)

FBS: Fasting blood sugar; HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance; HOMA-B: Homeostatic model assessment-beta-cell

مقدار P با استفاده از آزمون t به دست آمده است.

جدول ۲. اجزای رژیم غذایی دریافتی و فعالیت فیزیکی افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در طی مطالعه در دو گروه

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	گروه مورد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	
۰/۷۶۰	$2045/10 \pm 461/00$	$2217/20 \pm 461/00$	انرژی (کیلوکالری/روز)
۰/۵۲۰	۵۸	۶۱	کربوهیدرات (درصد کالری/روز)
۰/۹۱۰	۱۲	۱۲	پروتئین (درصد کالری/روز)
۰/۶۵۰	۳۰	۲۷	چربی (درصد کالری/روز)
۰/۴۴۰	$236/00 \pm 111/00$	$225/00 \pm 57/00$	کلسترول (میلی گرم/روز)
۰/۳۴۰	$24/00 \pm 5/00$	$19/00 \pm 7/00$	فیبر (گرم/روز)
۰/۱۸۰	$4/00 \pm 0/30$	$3/00 \pm 0/40$	ویتامین D (میلی گرم/روز)
۰/۴۴۰	$33/20 \pm 1/22$	$32/30 \pm 1/44$	فعالیت فیزیکی (MET-hour/week)

مقدار P با استفاده از آزمون t به دست آمده است.

جدول ۳. تغییرات تجمع چربی در کبد بعد از مکمل یاری با ویتامین D و دارونما در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر)		گروه مورد (۳۰ نفر)	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
	۰	۰	۰	۷
۰/۰۴۰	۵	۵	۲	۱۷
	۲۵	۲۰	۲۴	۱۷
	۵	۰	۴	۰

مقدار P با استفاده از آزمون Regression ترتیبی به دست آمده است.

جدول ۴. تغییرات ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در طول مطالعه بر اساس گروه مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر)		گروه مورد (۳۰ نفر)		متغیرها
	میانگین ± خطای استاندارد		میانگین ± خطای استاندارد		
۰/۰۵۵	-۳/۰۰ ± ۲/۰۰		-۱۲/۰۰ ± ۴/۰۰		(mg/dl) FBS
۰/۱۲۰	۴/۵۰ ± ۲/۰۰		-۵/۳۰ ± ۳/۴۰		(mIU/ml) Insulin
۰/۰۶۶	۰/۱۲ ± ۱/۱۴		-۱/۷۵ ± ۰/۲۳		HOMA-IR
۰/۱۴۰	۴/۰۰ ± ۰/۳۴		-۲/۳۳ ± ۴/۳۳		HOMA-B
۰/۰۳۲	-۳/۲۰ ± ۱/۰۰		۴/۰۰ ± ۰/۴۰		(mg/dl) Calcium
۰/۰۰۱	-۱/۹۰ ± ۲/۴۴		۶۸/۰۰ ± ۱۲/۰۰		(ng/dl) Vitamin D serum

FBS: Fasting blood sugar; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; HOMA-B: Homeostatic model assessment beta-cell

مقدار P با استفاده از آزمون ANCOVA (Analysis of covariance) به دست آمده و میزان دریافت رژیم غذایی، سن و جنس تطبیق داده شده است.

بحث

این مطالعه، اولین کارآزمایی بالینی بود که اثر دریافت مکمل ویتامین D را بر شاخص‌های گلاسیسمیک بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بررسی کرد. مکمل یاری ویتامین D باعث کاهش در سطح FBS (Fast blood sugar) و HOMA-IR در این بیماران شد، اما این اثر معنی‌دار نبود. با این وجود، ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری بر سطح انسولین و HOMA-β نگردید.

از آن جایی که کبد چرب غیر الکلی با مقاومت انسولینی در کبد و بافت‌های اسکلتی مرتبط است، مقاومت انسولینی از تولید و دریافت گلوکز در این اندام‌ها جلوگیری می‌کند. در چندین مطالعه، مکمل

یاری ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری در مقاومت انسولینی شد. بنابراین، مکمل یاری با ویتامین D ممکن است باعث کاهش مؤثری در سطح مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی شود. اثرات مکمل یاری ویتامین D بر متابولیسم گلوکز در چندین مطالعه تأیید شده است. برای مثال، Inzucchi و همکاران در مطالعه‌ای مشاهده کردند که افزایش سطح سرمی ویتامین D باعث کاهش ۶۰ درصدی مقاومت انسولینی می‌شود (۲۲). مطالعات دیگری نیز با بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D، بر افزایش حساسیت انسولینی و کاهش مقاومت انسولینی تأیید کردند (۲۳-۲۴).

در مطالعه‌ی Witham و همکاران، رابطه‌ی

برای تشخیص کبد چرب بود؛ در حالی که برای تشخیص دقیق کبد چرب، باید از نمونه برداری کبدی استفاده شود. دومین محدودیت، تعداد کم نمونه در مطالعه به خصوص در کبد چرب با درجه‌ی یک و سه بود. بنابراین، مطالعات بیشتری باید در این زمینه انجام شود تا اثر مکمل یاری ویتامین D را بر روی شاخص‌های گلیسمیک در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بررسی گردد.

در نهایت، ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری در سطح مقاومت انسولینی و سطح قند خون ناشتا شد و بر کارکرد سلول‌های بتا پانکراس و انسولین، اثر معنی‌داری نداشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد مهدی فروغی به شماره‌ی ۳۹۱۲۱۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان در این مطالعه و کارکنان مرکز امنیت غذایی، تشکر و قدردانی می‌شود.

معکوسی بین سطح ویتامین D سرم و قند خون ناشتا دیده شد (۲۵). با این وجود، در مطالعه‌ای که توسط Ryu و همکاران انجام شده بود، مکمل یاری ویتامین D اثری بر روی حساسیت انسولینی نداشت، اما بعد از دو سال مکمل یاری، باعث کاهش معنی‌داری در سطح HOMA-IR شد (۲۶).

چندین مکانیسم برای اثر ویتامین D بر روی شاخص‌های گلیسمیک وجود دارد. گیرنده‌های ویتامین D روی ژن‌های موجود در پانکراس و سلول‌های عضلات اسکلتی قرار دارد (۲۸-۲۷). اثر ویتامین D بر روی این گیرنده‌ها، باعث افزایش میزان تولید انسولین می‌شود (۳۰-۲۹). همچنین، اثر ویتامین D بر روی سلول‌های عضلات اسکلتی، باعث افزایش گیرنده‌های گلوکز می‌گردد. ویتامین D سطح عوامل التهابی را که در ایجاد مقاومت انسولینی مؤثر هستند، از طریق کاهش بیان ژن NFκB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) کاهش می‌دهد (۳۵-۳۱).

در مطالعه‌ی حاضر، چندین محدودیت وجود داشت. اولین محدودیت، استفاده از روش اولتراسوند

References

- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1388-93.
- Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50(4): 1282-93.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42(1): 132-8.
- Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2460-2.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008; 118(3): 277-83.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natt M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-21.

8. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42(3): 641-9.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-5.
10. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-48.
11. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 351385.
12. Su Y, Ye L. Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Med Hypotheses* 2010; 74(4): 673-5.
13. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses* 2009; 72(3): 314-21.
14. Zhang Z, Zhang Z. Comment on "Vitamin D deficiency is the cause of common obesity". *Med Hypotheses* 2009; 73(1): 123.
15. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2569-70.
16. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(3): 185-97.
17. 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): 892-5.
18. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1496.
19. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de IR, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3498-504.
20. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450-5.
21. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3023-8.
22. 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. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 867-72.
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): 980-6.
24. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989; 11(3): 141-7.
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): 2112-9.
26. Ryu OH, Lee S, Yu J, Choi MG, Yoo HJ, Mantero F. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. *Endocr J* 2014; 61(2): 167-76.
27. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84(2-3): 223-30.
28. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260(15): 8882-91.
29. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 2011; 54(8): 2077-81.
30. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(2): 275-8.
31. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005; 349(2): 248-60.

32. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 558-62.
33. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Iraj B, Askari G. Effect of Vitamin D Supplementation on C-reactive Protein in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. *Int J Prev Med* 2014; 5(8): 969-75.
34. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, Ghiasvand R, Askari Gh, Iraj B. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver. *ABR*; 2014: 717(13). [In Press].
35. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Esmailzadeh A, Iraj B, Askari Gh, Adibi P. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD). *Iran J Nurs Midwifery Res*; 2014. [In Press].

The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver

Mehdi Foroughi¹, Zahra Maghsoudi MSc², Reza Ghasvand PhD³,
Bijan Iraj MD⁴, Gholamreza Askari PhD⁵

Original Article

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in worldwide. Prevalence of the disease is about 35 percent in Iran. Metabolic disorders were seen in patients with nonalcoholic fatty liver. In several studies, vitamin D supplementation led to ameliorate glycemic indicator. The purpose of this study was to investigate the effect of vitamin D supplementation on glycemic indices in patients with nonalcoholic fatty liver.

Methods: In this randomized parallel clinical trial, 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease participated in the intervention and placebo groups. For 10 weeks, the intervention and placebo groups received 50,000 IU Pearle vitamin D or placebo, respectively. Glycemic indices were measured at the beginning and end of the study. Nonalcoholic fatty liver was diagnosed via ultrasound. Data were analyzed using ANCOVA and regression tests in SPSS software.

Findings: At the end of the study, in intervention group, compared with the placebo group, serum vitamin D levels were significantly increased and insulin resistance and fasting blood glucose levels were significantly decreased ($P < 0.05$). But, vitamin D supplementation had not significant effect on other variables.

Conclusion: Vitamin D supplementation reduced insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver. But, more researches must be conducted with large sample sizes and strong designs to confirm these findings.

Keywords: Vitamin D, Glycemic index, Insulin resistance, Nonalcoholic fatty liver

Citation: Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghasvand R, Iraj B, Askari Gh. **The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1076-85

1-MSc Student, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Candidate, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Food Security Research Center and Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Gholamreza Askari PhD, Email: askari@mui.ac.ir