

تاثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر عوامل التهابی و آدیپوسیتوکین ها در افراد دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم و مبتلا به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده

مرجان تابش^۱، لیلا آزادبخت^۱، الهام فقیه ایمانی^۳، مریم تابش^۱، احمد اسماعیل زاده^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

^۲ گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

^۳ مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان

چکیده

سابقه و هدف: تاکنون هیچ مطالعه ای جهت بررسی تاثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر فاکتورهای التهابی و آدیپوسیتوکین ها در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم هستند انجام نشده است. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر بیومارکهای التهابی و آدیپوسیتوکین ها در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم انجام گردید. **روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، ۱۱۸ فرد مبتلا به دیابت به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: ۱- دریافت هفته‌ای ۵۰۰۰ IU ویتامین D و پلاسبوی کلسیم، ۲- دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg کلسیم کربنات و پلاسبوی ویتامین D، ۳- دریافت هفته‌ای ۵۰۰۰ IU ویتامین D و روزانه ۱۰۰۰ mg کلسیم کربنات و ۴- دریافت پلاسبوی ویتامین D و کلسیم به مدت ۸ هفته. در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته سطوح خونی عوامل التهابی و آدیپوسیتوکین ها تعیین شد. **یافته‌ها:** مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D سبب کاهش معنی‌دار لپتین (تغییرات از ابتدای مطالعه 92 ± 19 - در برابر 18 ± 9 - ng/ml در گروه پلاسبو، $P < 0.001$)، IL-6 (تغییرات از ابتدای مطالعه 4 ± 1 - در برابر 3 ± 1 - ng/ml در گروه پلاسبو، $P < 0.001$) و $TNF-\alpha$ (تغییرات از ابتدای مطالعه $3/4 \pm 1/3$ - در برابر $1/2 \pm 1/2$ - pg/ml در گروه پلاسبو، $P = 0.04$) گردید. افرادی که فقط مکمل کلسیم دریافت میکردند کاهش بیشتری در hs-CRP در مقایسه با پلاسبو پس از تعدیل سطوح ابتدایی داشتند (تغییرات از ابتدای مطالعه 0.7 ± 0.25 - در برابر 0.2 ± 0.24 - ng/ml در گروه پلاسبو، $P = 0.09$). **نتیجه‌گیری:** مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D سبب بهبود التهاب از طریق کاهش فاکتورهای التهابی IL-6، TNF- α در افراد دارای سطوح ناکافی ویتامین D و مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. **واژگان کلیدی:** ویتامین D، کلسیم، شاخص‌های التهابی، آدیپوسیتوکین‌ها، دیابت نوع ۲.

مقدمه

جهان ۸/۵٪ است (۲). در ایران گزارش شده است که ۷/۷٪ بزرگسالان به دیابت مبتلا هستند (۳). التهاب سیستمیک با مقاومت به انسولین، اختلالات سلول‌های بتا و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد (۴، ۵). به علاوه، افزایش التهاب با بروز عوارض دیابت در ارتباط است (۶). بنابراین یافتن راهی جهت کاهش التهاب در افراد مبتلا به دیابت از اهمیت بسیار بالا برخوردار است. مطالعات مشاهده‌ای نشان داده‌اند که دریافت ویتامین D و کلسیم می‌تواند

دیابت یکی از عوامل مرگ و میر و ناتوانی در سراسر جهان است (۱). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که شیوع دیابت در سراسر

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان، احمد اسماعیل زاده (e-mail: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۷/۳۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۶

مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسوکور، افراد مورد مطالعه از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان بین اسفند ۹۰ تا شهریور ۹۱ انتخاب شدند. بر اساس فرمول پیشنهاد شده برای مطالعات کارآزمایی بالینی موازی و احتساب hs-CRP به عنوان کلیدی‌ترین شاخص التهاب و در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و قدرت ۹۰٪ به ۱۰۴ بیمار نیاز داشتیم. افراد غیر سیگاری که سن بالاتر از ۳۰ سال داشتند و مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند (گلوکز ناشتا ≥ 126 mg/dL یا ≥ 6.9 mmol/L) یا قند خون دو ساعته ≥ 200 mg/dL یا ≥ 11.1 mmol/L یا هر دو) و سطوح ناکافی 25(OH)D سرم (30 ng/ml یا < 75 mmol/L) در این مطالعه وارد شدند.

افرادی که سابقه ابتلا به بیماریهای کلیوی، سرطان، کبد یا تیروئید یا هر بیماری التهابی دیگری داشتند، وارد مطالعه ما نشدند. افرادی که سابقه آلرژی داشتند یا داروی کوتیکو استروئید دریافت می‌کردند و یا انسولین تزریقی می‌کردند وارد مطالعه ما نشدند. همچنین افرادی که مکمل کلسیم و یا D دریافت می‌کردند و یا باردار یا شیرده بودند و یا کاهش وزن بیش از ۴ کیلوگرم در طی ۳ ماه اخیر داشتند وارد مطالعه ما نشدند. به طور کلی، ۱۲۰ فردی که دارای معیارهای ورود به مطالعه ما بودند و به شرکت در مطالعه تمایل داشتند وارد مطالعه شدند. در طی مطالعه، ۲ نفر به دلایل شخصی از مطالعه خارج شدند (شکل ۱). از کل افراد مورد مطالعه رضایت نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم تایید گردید و با کد NCT01662193 در سایت Clinicaltrials.org ثبت گردید.

به طور کلی ۱۱۸ فرد دیابتی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند تا انتهای مطالعه باقی ماندند. قبل از تصادفی سازی بلوک بندی بر اساس سن (± 5 سال)، جنس، BMI (± 5 kg/m²)، نوع و دوز داروی مصرفی و طول دوره ابتلا به دیابت (۶ ماه) انجام شد. سپس افراد مورد مطالعه به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: ۱) دریافت ۵۰۰۰ IU /wk ویتامین D₃ معادل ۱۲۵۰ میکروگرم + پلاسبوی کلسیم، ۲) دریافت کلسیم کرینات ۱۰۰۰ mg در روز و پلاسبوی ویتامین D، ۳) دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم و هفته‌ای ۵۰۰۰ IU مکمل ویتامین D و ۴) دریافت پلاسبوی کلسیم و ویتامین D. افراد مورد مطالعه مکمل‌ها را در ۸ هفته مصرف

بر التهاب تأثیر گذار باشد (۱۱-۷). یک مطالعه کوهورت آینده نگر بر روی بیش از ۳۰۰۰ فرد نشان داد که سطح پایین 25(OH)D سرم به طور معنی دار با افزایش سطح بیومارکرهای التهابی در ارتباط است (۱۲). داده‌های بسیار کمی در مورد ارتباط کلسیم و ویتامین D و دیابت وجود دارد. یک ارتباط معکوس بین مصرف محصولات لبنی و التهاب در بزرگسالان سالم مشاهده شده است (۱۳، ۱۴). دریافت بالای کلسیم (> 600 mg/dl) نیز با سطوح لپتین، آدیپونکتین و بیومارکرهای التهابی در ارتباط است (۱۵). با وجود اطلاعات حاصل از مطالعات مشاهده‌ای، مطالعات مداخله‌ای در این زمینه بسیار کم هستند. افزایش سطوح 25(OH)D سرم در افراد دیابتی سبب بهبود مارکرهای التهابی و کنترل گلیسمیک گردیده است (۱۶). دیگر مطالعات در افراد دیابتی نیز به همین نتیجه دست یافته‌اند، اما نتایج حاصل از مطالعات بر روی افراد غیر دیابتی بسیار متناقض است (۱۹-۱۷). اگرچه دو مطالعه (۲۰، ۲۱) اثرات مثبت مکمل یاری ویتامین D بر التهاب را در افراد سالم نشان دادند، یک مطالعه نشان داد که مکمل یاری با ۴۰۰ یا ۵۰۰ IU در روز تأثیری بر التهاب و خطر بیماری‌های قلبی عروقی ندارد (۱۹). متابولیسم کلسیم و ویتامین D به یکدیگر وابسته است (۲۲). لذا به نظر می‌رسد تأثیر مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D بر فاکتورهای التهابی و کنترل گلیسمیک بیشتر از تأثیر کلسیم و یا ویتامین D به تنهایی باشد (۲۵-۲۳). مطالعات کارآزمایی بالینی بسیار کمی که اکثراً بر روی افراد غیر دیابتی انجام شده‌اند، تأثیر مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D را بر بیومارکرهای التهابی نشان داده‌اند. نتایج حاصل از این مطالعات بسیار متناقض است. مکمل یاری روزانه ۵۰۰ mg کلسیم سترات و ۷۰۰ IU ویتامین D₃ به مدت ۳ سال بر روی ۴۱۳ فرد دیابتی سبب جلوگیری از افزایش قند ناشتای سرم و انسولین گردید، اما تأثیر معنی‌داری بر فاکتورهای التهابی نداشت (۲۴). در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال نشان داده شد که مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D سبب کاهش سطح hs-CRP، IL-6، TNF- α گردید (۲۳). یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۹۰ فرد دیابتی در ایران نشان داد که دریافت روزانه دوغ غنی شده با ویتامین D به مدت ۱۲ هفته سبب بهبود مارکرهای التهابی گردید (۲۶). تا کنون هیچ مطالعه‌ای که به بررسی تأثیر مکمل یاری هم زمان کلسیم و ویتامین D بر افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم بر عوامل التهابی و ادیپوسیتوکین‌ها پرداخته باشد وجود ندارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D به تنهایی و به صورت توأمان بر بیومارکرهای التهابی در افراد دارای کمبود ویتامین D و مبتلا به دیابت بود.

بررسی تأثیر مکمل یاری بر التهاب و آدیپوسیتوکینها ابتدا تغییرات محاسبه گردید و سپس RM-ANOVA گرفته شد. در آنالیزها سطوح ابتدایی متغیرها تعدیل گردید. همچنین سن، جنس و فعالیت فیزیکی تعدیل گردید. تعدیل بیشتر برای BMI نیز انجام شد تا تأثیر چاقی از بین برود. $P < 0.001$ معنی دار در نظر گرفته شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها

به طور کلی ۱۱۸ نفر در این مطالعه شرکت داشتند. مشخصات عمومی افراد به تفکیک گروه های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. افراد گروه کلسیم پیرتر از افراد کلسیم D+ بودند. توزیع افراد از نظر جنس، وضعیت یائسگی، چاقی، چاقی شکمی در بین ۴ گروه تفاوت معنی داری نداشت. میانگین طول دوره ابتلا به دیابت در بین افراد مورد مطالعه ۴ تا ۵ سال بود. به علاوه تفاوت معنی داری از نظر BMI در بین افراد مورد مطالعه وجود نداشت. میانگین دریافت های غذایی که از طریق ۳ ثبت غذایی در طول مداخله تعیین شد، در جدول ۲ آمده است. تفاوت معنی داری از نظر دریافت انرژی، ماکرونوترینت ها و میکرونوترینت ها در بین ۴ گروه مشاهده نشد. بر اساس ۳ ثبت فعالیت فیزیکی که به صورت غیر پشت سرهم گرفته شده بود فعالیت فیزیکی افراد مورد مطالعه نیز در بین ۴ گروه تفاوت معنی داری نداشت. میانگین 25(OH)D در بین افرادی که ویتامین D دریافت می کردند و یا مکمل توامان کلسیم و ویتامین D را دریافت می کردند، به طور معنی داری افزایش پیدا کرد ($5/6 \pm 11/2$ ng/ml در ابتدای مطالعه در برابر $14/3 \pm 25/1$ ng/ml پس از مداخله، $P = 0.001$) و ($6/6 \pm 12/2$ ng/ml در ابتدای مطالعه در برابر $35/4 \pm 9/6$ ng/ml تغییر معنی داری در سطح 25(OH)D سرم در افرادی که مکمل کلسیم و یا پلاسبو دریافت کردند ایجاد نشده بود (در ابتدای مطالعه $6/6 \pm 22/3$ و در انتها $7/9 \pm 22/2$ ng/ml و $P = 0.093$) و ($7/7 \pm 19/3$ و $18/3 \pm 6/6$ ng/ml). این داده ها نشان دهنده تبعیت خوب افراد از مکمل ویتامین D میباشد. تبعیت افراد از مکمل کلسیم بر اساس میزان جعبه های خالی جمع آوری شده ۸۸٪ بود.

کردند. مکمل کلسیم و پلاسبوی آن توسط کارخانه داروسازی جالینوس و ویتامین D و پلاسبوی آن توسط شرکت داروسازی دانا تهیه گردید. مصرف کلسیم و پلاسبوی آن از طریق درخواست از شرکت کنندگان جهت برگرداندن قوطی های خالی مکمل ها کنترل گردید و تبعیت افراد از مکمل ویتامین D و پلاسبوی آن از طریق اندازه گیری سطوح سرمی 25(OH)D ارزیابی شد. از شرکت کنندگان خواسته شد که رژیم عادی و فعالیت فیزیکی عادی خود را در طول مطالعه حفظ کنند. جهت اطمینان، از افراد ۳ ثبت غذایی و ۳ ثبت فعالیت فیزیکی (یکی در روز تعطیل و ۲ تا در روزهای غیر تعطیل) در طول مطالعه (هفته ۲، ۴ و ۶) گرفته شد. جهت تعیین میزان نوترینت های دریافتی کل دریافت های غذایی افراد به گرم تبدیل شد و وارد نرم افزار 4 Nutritionist گردید. فعالیت فیزیکی به صورت MET/h/d از طریق ضرب کردن ضریب MET و مدت زمان فعالیت (به ساعت) محاسبه گردید (۲۷). آزمایش خون در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته جهت تعیین سطح سرمی 25(OH)D و بیومارکرهای التهابی و آدیپوسیتوکین ها گرفته شد.

جهت ارزیابی بیومارکرهای التهابی و آدیپوسیتوکینها ۱۰ میلی-لیتر خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه از افراد گرفته شد. در ابتدای مطالعه و انتهای مداخله، نمونه های خون به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سپس سرمها در ۷۰- درجه سانتی گراد تا زمان آنالیز ذخیره شدند. آدیپونکتین سرم، لپتین، TNF- α از روش ELISA با استفاده از (Orgenium, Helsinki, Finland) Booster kits اندازه گیری شدند. Intra assay و inter برای آدیپونکتین $\leq 10\%$ و $\leq 12\%$ و برای TNF- α $\leq 6\%$ و $\leq 4\%$ و برای IL-6 $9/4\%$ و $8/6\%$ بود و hs-CRP ≤ 1.0 بود. سطح 25(OH)D از طریق Radio immune assay اندازه گیری شد.

از تست کلموگروف اسمیرنوف برای تعیین توزیع متغیرها استفاده گردید. از متغیرهای غیر نرمال لگاریتم گرفته شد. آنالیزها بر اساس intention to treat انجام شد. برای داده های از دست رفته آخرین اندازه گیری در دسترس در نظر گرفته شد. سطوح ابتدایی از روش one-way-ANOVA برای متغیرهای کمی و کای دو برای متغیرهای کیفی مورد مقایسه قرار گرفت و داده های مربوط به دریافت غذایی و فعالیت فیزیکی توسط one-way-ANOVA ارزیابی گردید. جهت

جدول ۱. ویژگی های عمومی افراد مورد مطالعه^۱

| P ^۷ | پلاسیبو (تعداد ۳۰) | کلسیم+D (تعداد ۳۰) | ویتامین D (تعداد ۲۹) | کلسیم (تعداد ۲۹) | سن (سال) |
|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------------------------|
| ۰/۰۶ | ۵۱/۰±۶/۱ | ۴۹/۸±۶/۱ | ۵۰/۲±۶/۶ | ۵۳/۷±۵/۷ | |
| ۰/۹۸ | ۱۶(۵۳) | ۱۵(۵۰) | ۱۴(۴۸) | ۱۵(۵۲) | زنان؛ تعداد (%) |
| ۰/۹۹ | ۱۰(۳۳) | ۹(۳۰) | ۹(۳۱) | ۱۰(۳۴) | یائسه؛ تعداد (%) |
| ۰/۹۶ | ۵۷±۴۴ | ۵۲±۳۶ | ۵۶±۳۸ | ۵۳±۵۴ | طول دوره ابتلا (ماه) |
| ۰/۹۳ | ۱۴(۴۷) | ۱۳(۴۳) | ۱۴(۴۸) | ۱۵(۵۲) | چاقی ^۲ |
| ۰/۲۷ | ۱۹(۶۳) | ۱۹(۶۳) | ۱۲(۴۱) | ۱۷(۵۹) | چاقی شکمی ^۳ ؛ تعداد (%) |

^۱ داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است؛ ^۲ داشتن BMI > ۳۰ kg/m^۲؛ ^۳ داشتن اندازه دور شکم بیشتر از Cm ۸۸ برای زنان و بیشتر از Cm ۱۰۲ برای مردان؛ ^۴ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و پلاسیبو ویتامین D؛ ^۵ دریافت هفته ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و پلاسیبو کلسیم؛ ^۶ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و هفته ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D؛ ^۷ بدست آمده از آزمون ANOVA

جدول ۲. دریافت های غذایی افراد مورد مطالعه در طول مداخله^۱

| ۵P | پلاسیبو (تعداد ۳۰) | کلسیم+D (تعداد ۳۰) | ویتامین D (تعداد ۲۹) | کلسیم (تعداد ۲۹) | |
|------|--------------------|--------------------|----------------------|------------------|--------------------------|
| ۰/۹۷ | ۲۱۴۷±۶۴۶ | ۲۱۰۹±۶۶۶ | ۲۰۵۰±۵۹۵ | ۲۰۵۲±۵۸۹ | انرژی (کیلوکالری در روز) |
| ۰/۸۱ | ۹۹±۴۹ | ۹۱±۴۱ | ۹۰±۴۶ | ۸۹±۴۵ | چربی (g/d) |
| ۰/۷۷ | ۹۵۱±۳۴۹ | ۹۶۸±۳۸۹ | ۹۱۵±۳۵۵ | ۱۰۱۸±۴۰۹ | کلسیم (mg/d) |
| ۰/۹۲ | ۱/۵±۱/۰ | ۱/۵±۱/۳ | ۱/۵±۱/۱ | ۱/۷±۱/۳ | ویتامین D (μg/d) |
| ۰/۷۲ | ۱۲۱±۹۳ | ۱۳۹±۹۱ | ۱۵۱±۱۱۰ | ۱۴۴±۱۱۵ | ویتامین C (mg/d) |
| ۰/۷۳ | ۳۰±۲۷ | ۲۶±۲۱ | ۲۳±۲۲ | ۲۴±۲۵ | ویتامین E (mg/d) |
| ۰/۷۹ | ۲۶۱±۹۸ | ۲۷۸±۹۰ | ۲۶۲±۸۱ | ۲۶۷±۸۷ | منیزیم (mg/d) |
| ۰/۴۷ | ۱۹۴±۹۴ | ۲۰۸±۱۵۳ | ۲۳۷±۱۲۸ | ۲۳۱±۸۸ | کلسترول (mg/d) |
| ۰/۷۱ | ۲±۰/۶ | ۲±۱ | ۲±۰/۶ | ۲±۰/۷ | ویتامین B2 (mg/d) |
| ۰/۷۸ | ۱۲±۶ | ۱۳±۴ | ۱۲±۵ | ۱۲±۴ | آهن (mg/d) |
| ۰/۷۰ | ۸±۳ | ۸±۳ | ۸±۳ | ۸±۲ | روی (mg/d) |
| ۰/۸۴ | ۰/۰۴±۰/۰۱ | ۰/۰۴±۰/۰۲ | ۰/۰۴±۰/۰۱ | ۰/۰۴±۰/۰۱ | سلیوم (mg/d) |
| ۰/۳۸ | ۰/۱±۰/۱ | ۰/۲±۰/۳ | ۰/۲±۰/۳ | ۰/۲±۰/۳ | امگا ۳ (g/d) |
| ۰/۸۶ | ۳۱±۱۴ | ۲۸±۱۲ | ۲۹±۱۵ | ۲۸±۱۳ | (g/d) MUFA |

^۱ داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است؛ ^۲ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و پلاسیبو ویتامین D؛ ^۳ دریافت هفته ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و پلاسیبو کلسیم؛ ^۴ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و هفته ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D؛ ^۵ بدست آمده از آزمون ANOVA؛ MUFA: Mono Unsaturated Fatty Acids

(تغییرات گروه کلسیم D+ ۱۹±۹۲- در برابر ۱۸±۹- ng/ml در گروه پلاسیبو، (p = ۰/۰۱)، IL-6، (۱±۴- در برابر ۱±۳- pg/ml، (p < ۰/۰۰۱) و TNF-α (۱/۳±۳- در برابر ۱/۲±۰/۱ pg/ml، (p = ۰/۰۴) در مقایسه با گروه پلاسیبو شد. یک روند کاهش در hs-CRP در افرادی که تنها مکمل کلسیم دریافت میکردند مشاهده شد. پس از تعدیل سطوح ابتدایی تغییرات در گروه کلسیم ۲۴±۰/۰۲- در برابر ۲۵±۰/۰۷- ng/ml در گروه پلاسیبو بود (p = ۰/۰۹). تعدیل بیشتر برای BMI سبب تغییر یافته های عنوان شده نگردید.

سطوح بیومارکرهای التهابی و آدیپوسیتوکین ها در ابتدای مطالعه در جدول ۳ آمده است. ما تفاوت معنی داری در سطح آدیپونکتین، لپتین، TNF-α، hs-CRP و IL-6 بین ۴ گروه در ابتدای مطالعه مشاهده نکردیم. تأثیر مکمل یاری کلسیم، ویتامین D و توامان کلسیم و ویتامین D بر بیومارکرهای التهابی و آدیپوسیتوکین ها در جدول ۴ آمده است. پس از تعدیل سطوح ابتدایی مکمل یاری با کلسیم و ویتامین D تأثیر معنی داری بر سطح آدیپونکتین سوم نداشت. با این حال مکمل یاری توامان کلسیم و ویتامین D سبب کاهش معنی دار لپتین

جدول ۳. سطوح ابتدایی آدیپوسیتوکین ها و عوامل التهابی افراد مورد مطالعه^۱

| کلسیم ^۲ (تعداد ۲۹) | ویتامین D ^۳ (تعداد ۲۹) | کلسیم+D ^۴ (تعداد ۳۰) | پلاسیبو (تعداد ۳۰) | P ^۵ | آدیپوسیتوکین ها |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------|
| ۱۶۶±۱۴۲ | ۲۰۹±۱۳۴ | ۲۲۹±۱۶۳ | ۲۳۴±۱۸۸ | ۰/۳۴ | لپتین (ng/mL) |
| ۲/۵±۰/۴ | ۲/۸±۰/۵ | ۳/۷±۰/۷ | ۳/۰±۰/۵ | ۰/۲۳ | ادیپونکتین (ng/mL) |
| ۴/۵±۷/۱ | ۷/۹±۶/۰ | ۷/۵±۵/۱ | ۶/۷±۳/۰ | ۰/۱۰ | شاخص های التهابی IL-6 (pg/mL) |
| ۱۱/۱±۱۰/۸ | ۱۱/۵±۶/۳ | ۱۳/۰±۸/۶ | ۱۰/۲±۳/۶ | ۰/۵۵ | TNF-α (pg/mL) |
| ۲/۰±۱/۴ | ۲/۳±۱/۶ | ۱/۹±۱/۱ | ۲/۲±۱/۰ | ۰/۶۸ | hs-CRP (ng/mL) |

۱؛ IUI؛ دریافت هفته ای ۵۰۰۰ D مکمل کلسیم کرنات و پلاسیبو ویتامین mg داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است؛ دریافت روزانه ۱۰۰۰ ANOVA؛ IL-6؛ بدست آمده از آزمون D ویتامین IU مکمل کلسیم کرنات و هفته ای ۵۰۰۰ mg و پلاسیبو کلسیم؛^۴ دریافت روزانه ۱۰۰۰ D ویتامین Interlukin-6; TNF-α: Tumor necrosis factor; hs-CRP: High sensitivity C - reactive protein

جدول ۴. تاثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر عوامل التهابی و آدیپوسیتوکین ها^۱

| کلسیم ^۲ (تعداد ۲۹) | ویتامین D ^۳ (تعداد ۲۹) | کلسیم+D ^۴ (تعداد ۳۰) | پلاسیبو (تعداد ۳۰) | P ^۵ | آدیپونکتین (ng/mL) |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|
| -۱/۳±۰/۳ | -۱/۲±۰/۵ | -۰/۱±۱/۰ | -۰/۱±۰/۵ | ۰/۳۲ | مدل خام |
| -۱/۱±۰/۶ | -۱/۳±۰/۶ | ۰/۲±۰/۶ | -۰/۳±۰/۶ | ۰/۲۹ | مدل ۱ |
| -۲/۱±۰/۶ | -۱/۳±۰/۶ | ۰/۱±۰/۶ | -۰/۳±۰/۶ | ۰/۳۱ | مدل ۲ |
| -۴۰±۲۸ | -۷۲±۳۱ | -۸۸±۳۰ | -۲۹±۳۹ | ۰/۵۳ | لپتین (ng/mL) |
| -۷۵±۱۹ | -۵۶±۱۹ | -۹۲±۱۹* | -۹±۱۸ | ۰/۰۱ | مدل خام |
| -۷۵±۲۰ | -۵۶±۲۰ | -۹۱±۱۹ | -۹±۱۹ | ۰/۰۱ | مدل ۱ |
| ۳±۱ | -۵±۱ | -۵±۱* | -۳±۱ | <۰/۰۰۱ | مدل ۲ |
| ۲±۱ | -۵±۱ | -۴±۱ | -۳±۱ | <۰/۰۰۱ | مدل خام |
| ۲±۱ | -۴±۱ | -۴±۱ | -۳±۱ | <۰/۰۰۱ | مدل ۱ |
| ۰/۰۱±۰/۳۵ | -۰/۴۸±۰/۴۰ | -۰/۷۵±۰/۳۶ | -۰/۰۶±۰/۲۶ | ۰/۲۸ | مدل ۲ |
| -۰/۰۷±۰/۲۵ | -۰/۲۴±۰/۲۴ | -۱/۱۴±۰/۲۵ | ۰/۰۲±۰/۲۴ | ۰/۰۹ | لپتین (ng/mL) |
| -۰/۰۹±۰/۲۵ | -۰/۲۵±۰/۲۴ | -۱/۱۹±۰/۲۵ | ۰/۰۸±۰/۲۴ | ۰/۰۹ | مدل خام |
| -۲/۷±۱/۹ | -۲/۱±۲/۳ | -۵±۱/۶* | ۰/۲۶±۱/۳ | ۰/۰۲ | مدل ۱ |
| -۳/۱±۱/۳ | -۳/۱±۱/۳ | -۳/۴±۱/۳ | ۰/۱±۱/۲ | ۰/۰۴ | مدل ۲ |
| -۳/۱±۱/۳ | -۳/۱±۱/۳ | -۳/۲±۱/۳ | -۱±۱/۳ | ۰/۲۳ | hs-CRP (ng/mL) |

۱ داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است؛ ۲ تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی؛ ۳ تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی و BMI؛ ۴ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کرنات و پلاسیبو ویتامین D؛ ۵ دریافت هفته ای ۵۰۰۰ IU ویتامین D و پلاسیبو کلسیم؛ دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کرنات و هفته ای ۵۰۰۰ IU ویتامین D؛ ۷ بدست آمده از آزمون ANOVA؛ * در مقایسه با سایر گروه ها، P<0/05

بحث

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده مکمل یاری توامان کلسیم، ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ سبب کاهش معنی دار لپتین، IL-6 و TNF-α گردید. به علاوه افراد گروه کلسیم کاهش بیشتری در hs-CRP در مقایسه با

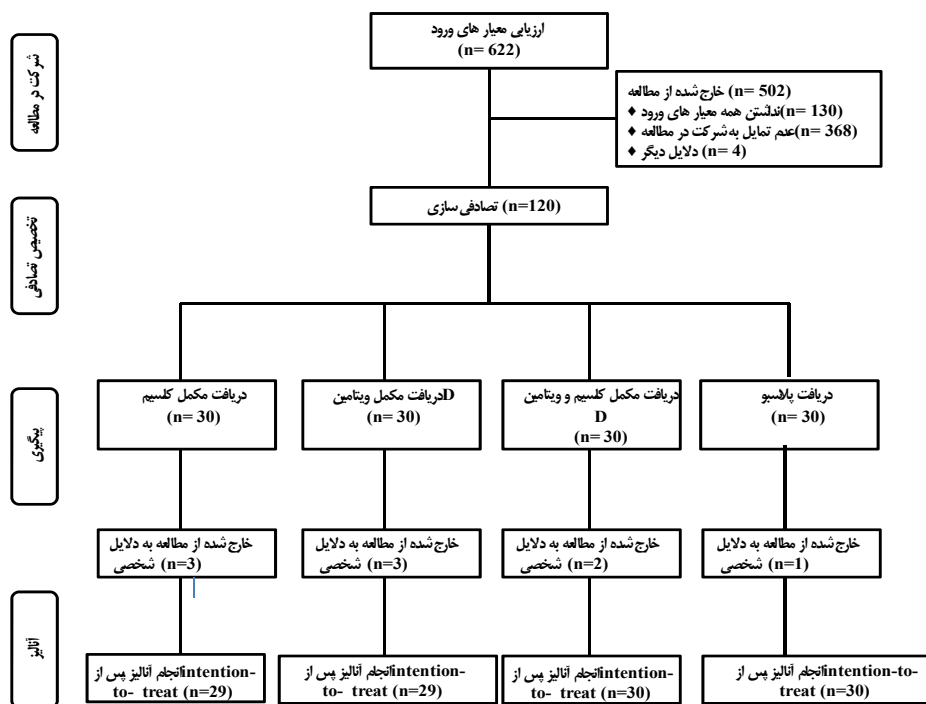
با این حال تأثیر معنی دار مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر سطح TNF-α پس از تعدیل BMI غیر معنی دار شد که نشان دهنده تأثیر چاقی می باشد.

مطالعات اشاره شده به مکمل یاری تنها با ویتامین D و یا کلسیم پرداخته‌اند و تعداد مطالعاتی که به بررسی تأثیر توامان کلسیم و ویتامین D پرداخته باشند بسیار محدود است (۲۴،۲۳). در یک مطالعه بر روی ۹۰ فرد مبتلا به دیابت نشان داده شد که مصرف روزانه دوغ غنی شده با ویتامین D به مدت ۱۲ هفته سبب بهبود مارکرهای التهابی می‌شود و تجویز بیشتر کلسیم سبب بهبود بیشتر آدیپونکتین می‌گردد (۲۶). نتیجه حاصل از یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نشان داد که مکمل یاری ۲ گرم کلسیم در روز همراه ویا بدون همراه با ۸۰۰ IU/d مکمل یاری ویتامین D برای ۶ ماه سبب تغییر معنی داری در بیومارکرهای التهابی نمی‌شود (۲۳). به علاوه، در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دیگر نشان داده شد که مکمل یاری روزانه ۵۰۰ mg کلسیم سیترات و ۷۰۰ IU ویتامین D₃ برای ۳ سال تأثیر معنی داری بر مارکرهای التهاب در میان افرادی که سطح سرمی گلوکز نرمال دارند نمی‌شود (۲۴). لازم به ذکر است که این مطالعه یک آنالیز ثانویه یک مطالعه کارآزمایی بالینی میباشد که به هدف بررسی تغییرات اسکلتی طراحی شده است. این ممکن است دلیل عدم مشاهده تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر التهاب در این مطالعه باشد. به علاوه شرکت کنندگان در این مطالعه افراد به نسبت سالمی بودند که سطح نرمال عوامل التهابی داشتند که متفاوت از مطالعه ما می‌باشد که بر روی افراد دیابتی با سطوح بالای عوامل التهابی انجام شده است. به علاوه دوزهای مختلف کلسیم و ویتامین D می‌تواند دلیل متفاوت بودن نتایج ما و این مطالعه باشد. به نظر می‌رسد که استفاده از دوزهای مناسب جهت مکمل یاری کلسیم و ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای سطوح ناکافی ویتامین D هستند سبب کنترل سطوح بالای عوامل التهابی و آدیپوسیتوکین‌ها گردد. مکانیسم‌های مختلفی جهت تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر التهاب مطرح شده است. ویتامین D سبب تأثیر بر ناحیه پروموتور در ژن‌های مربوط به تولید سیتوکین‌ها و ایجاد تغییر در تولید و فعالیت سیتوکین‌ها می‌شود (۳۴). به علاوه، ویتامین D می‌تواند سبب فعال شدن فاکتور KB شود که فاکتور مهم در تنظیم ژن‌های مربوط به سیتوکینیهای پیش التهابی و مقاومت به انسولین است. همچنین ویتامین D از طریق تأثیر بر ژن کالباندین می‌تواند بر التهاب تأثیر بگذارد. کالباندین یک پروتئین سیتوزولی است که در سلول‌های بسیاری از بافت‌ها از جمله سلول‌های بتای پانکراس یافت می‌شود. با این حال ادعا شده است که کلسی‌ترایول سبب

دیگر گروه‌ها داشتند. با این حال مکمل یاری با کلسیم و ویتامین D تأثیر معنی‌داری بر آدیپونکتین پس از تعدیل سطوح ابتدایی نداشت. این مطالعه اولین مطالعه ای است که به بررسی تأثیر مکمل یاری توامان کلسیم و ویتامین D بر بیومارکرهای التهابی و آدیپوسیتوکین‌ها در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ با سطوح ناکافی ویتامین D پرداخته است.

اخیراً نشان داده شده است که التهاب در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ نقش دارد (۲۸،۶). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مکمل یاری کلسیم و یا ویتامین D می‌تواند سبب بهبود حساسیت به انسولین و بهبود عملکرد سلول‌های بتا شود (۲۹-۳۱). با این حال مطالعات انسانی بسیار کمی جهت بررسی تأثیر مکمل یاری ویتامین D یا کلسیم بر التهاب در افراد دیابتی وجود دارد (۲۶،۱۶). ما مشاهده کردیم که مکمل یاری کلسیم و ویتامین D سبب کاهش سطح لپتین، IL-6 و TNF- α می‌شود. مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی تأثیر التهابی ویتامین D یا مکمل کلسیم بر بیومارکرهای التهابی در افراد غیر دیابتی پرداخته‌اند، نتایج متناقضی را نشان داده‌اند (۲۴،۲۳). در یک مطالعه در British بر روی افراد بنگلادشی، ۵۴ فرد دارای کمبود ویتامین D به صورت تصادفی ۵۰۰۰ IU و یا ۵۰۰ IU ویتامین D هر ۳ ماه یکبار در طول ۱ سال به صورت تزریقی دریافت کردند. در این مطالعه نشان داده شد که در گروهی که ۵۰۰۰ IU ویتامین D دریافت کرده‌اند hs-CRP کاهش بیشتری پیدا کرده است (۸).

سایر مطالعات نشان داده‌اند که مکمل یاری روزانه ۸۳/۳ mg ویتامین D به مدت ۱۲ ماه در ۲۰۰ فرد سالم دارای اضافه وزن سبب بهبود سطوح در گردش TNF- α سرم می‌شود (۲۹). در مطالعه دیگری نشان داده شد که مکمل یاری با کوله کلسی فرول به مدت یک سال سبب کاهش IL-6 سرم می‌گردد (۲۱). همچنین نشان داده شده است که مکمل یاری کلسیم سبب کاهش مارکرهای پیش التهابی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال می‌گردد (۲۳). با این حال برخی مطالعات نتوانستند تأثیر مکمل یاری با کلسیم و یا ویتامین D بر التهاب را نشان دهند (۳۳،۱۹). بهبود وضعیت ویتامین D سرم از طریق مکمل یاری با دوزهای متفاوت ویتامین D₃ در ۳۰۵ زن سالم یائسته تأثیری بر بیومارکرهای التهابی نداشت (۱۹). یک مطالعه دیگر نشان داد که مکمل یاری با ۵۰۰۰ IU/WK ویتامین D برای ۱۲ هفته سبب کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی در ۹۰ فرد مبتلا به بیماری قلبی و دارای کمبود ویتامین D نمی‌شود (۳۳). طول مدت انجام این مطالعات کوتاه و بر روی تعداد کمی از حجم نمونه انجام شده بود. تمام



شکل ۱. نمودار گردشی افراد مورد مطالعه

باید به نکاتی توجه شود. از آنجایی که مطالعه بر روی افراد مبتلا به دیابت که از داروهای کاهنده قند خون استفاده می-کنند، انجام گردید. نتایج این مطالعه قابل تعمیم به کل بیماران دیابتی (به عنوان مثال افرادی که انسولین تزریق می-کنند) نمی-باشد. این مطالعه قادر به پیش بینی دوز مورد نیاز مکمل یاری کلسیم و ویتامین D برای دیابتی-ها نمی-باشد. برای تعیین دوز مناسب مطالعات دیگری که دوزهای متفاوت کلسیم و ویتامین D تجویز کنند مورد نیاز است. به علاوه طول کم مطالعه ما ممکن است مانع مشاهده اثر مکمل یاری بر برخی از عوامل التهابی شود. به طور کلی، مکمل یاری توامان کلسیم و ویتامین D سبب بهبود وضعیت التهاب در بیماران دیابتی که دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم هستند می-شود. انجام مطالعات بیشتر جهت تعیین دوز مورد نیاز کلسیم و ویتامین D برای افراد مبتلا به دیابت ضروری است.

تنظیم تولید ماکروفاژهای التهابی از طریق تأثیر بر متابولیسم کلسیم می-شود. بنابراین کاهش سطح کلسی تریپول از طریق افزایش دریافت کلسیم و یا مکمل یاری با کلسیم می-تواند سبب تنظیم ماکروفاژها و به دنبال آن تنظیم التهاب شود (۳۵).

نقاط قوت مطالعه حاضر طراحی دوسوکور کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده مطالعه، اندازه گیری سطح سرمی 25(OH) D سرم جهت تعیین تبعیت از دریافت مکمل ویتامین D، تبعیت خوب افراد از مکمل-های تجویز شده، و تعدیل عوامل مخدوشگر بسیاری از جمله سطوح ابتدایی است. به علاوه، به علت تأثیر فصل بر سطح ویتامین D ما مطالعه را فقط در یک فصل انجام دادیم. بنابراین ممکن است وضعیت ویتامین D سرم تنها ناشی از مکمل یاری نباشد. تمام افراد مورد مطالعه در ابتدای مطالعه که فصل تابستان بود دارای کمبود ویتامین D بودند. با این حال در تفسیر یافته-های ما

REFERENCES

- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289:76-79.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree A, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
- 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; 31:96-98.
- Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53:693-700.

5. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-34
6. King GL. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol* 2008;79:1527-34.
7. 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; 29:650-56.
8. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95:787-96.
9. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Copyright and License information. *Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. Nutrients* 2012; 4: 52-67.
10. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 185-97.
11. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009; 35: 11-17.
12. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168:1340-49.
13. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Zampelas AD, Chrysohoou CA, Stefanadis CI. Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Nutr.* 2010; 29:357-64.
14. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women. *Public Health Nutr* 2010; 13:1395-402.
15. da Silva Ferreira T, Torres MR, Sanjuliani AF. Dietary calcium intake is associated with adiposity, metabolic profile, inflammatory state and blood pressure, but not with erythrocyte intracellular calcium and endothelial function in healthy pre-menopausal women. *Br J Nutr* 2013;110:1079-88.
16. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:424-30.
17. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:1072-74.
18. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - Results from a randomized trial. *Eur J Intern Med* 2013;6205:89-87.
19. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3557-68.
20. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D Supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1321-27.
21. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012; 60:870-74.
22. Noda M, Mizoue T. Relation between dietary calcium and vitamin D and risk of diabetes and cancer: a review and perspective. *JCMD* 2010; 1:55-60
23. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, Fedirko V, Flanders WD, Jones DP, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1645-54.
24. 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; 30:980-86.
25. Gannage-Yared MH, Azoury M, Mansour I, Baddoura R, Halaby G, Naaman R. Effects of a short-term calcium and vitamin D treatment on serum cytokines, bone markers, insulin and lipid concentrations in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2006; 26: 748-53.

26. Neyestani TR, Nikooyeh B, Alavi-Majd H, Shariatzadeh N, Kalayi A, Tayebinejad N, et al. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2005-11.
27. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 498-504.
28. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52:812-17.
29. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1,25 (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1:187-92.
30. Sanchez M, de la Sierra A, Coca A, Poch E, Giner V, Urbano-Marquez A. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 29:531-36.
31. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium, vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:54-59.
32. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29:722-24.
33. Sokol SI, Srinivas V, Crandall JP, Kim M, Tellides G, Lebastchi AH, Yu Y, et al. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vasc Med* 2012; 17:394-404.
34. Seshadria KG, Tamilselvana B, Rajendrana A. Role of Vitamin D in Diabetes. *J Endocrinol Metab* 2011; 1:47-56.
35. Sun X, Zemel MB. Calcitriol and calcium regulate cytokine production and adipocyte-macrophage cross-talk. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 392-99.