Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

مقاله پژوهشی

تأثیر مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های متابولیک در افراد دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم و مبتلا به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده

مرجان تابش[۱]، لیلا آزادبخت[۲]، الهام فقیه ایمانی[۳]، مریم تابش[۴]، احمد اسماعیل‌زاده[۵*]

تاریخ دریافت 1393/05/21 تاریخ پذیرش 1393/07/01

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های متابولیک در افراد مبتلا بـه دیابـت نـوع دو کـه دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم بودند انجام گردید.

مواد و روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده ۱۱۸ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت کردند. افراد به‌صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه اول هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ مکمل ویتامین D+ دارونمای کلسیم، گروه دوم روزانه mg۱۰۰۰ مکمل کلسیم کربنات + دارونمای ویتامین D، گروه سوم روزانه ۱۰۰۰ mg کلسیم کربنات و هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و گروه چهارم دارونمای ویتامین D و کلسیم به مدت ۸ هفته دریافت کردند. جهت ارزیابی شاخص‌های متابولیک در ابتدا و انتهای مطالعه از کلیه افراد آزمایش خون گرفته شد.

یافته‌ها: مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D سبب کـاهش انسـولین سـرم (p= ۰/۰۰۱ و ۳/۹±۱۴/۸- pmol/L)، HbA1C (۰/۱۹±۰/۷۰- %و p=۰/۰۲)، HOMA-IR (۰/۲۰±۰/۴۶- و p=۰/۰۰۱)، LDL (۰/۱±۱۰/۳- mmol/L و p=۰/۰۴) و total/HDL (۰/۱۶±۰/۹۱- و p=۰/۰۳) در مقایسه بـا سـایر گـروه‌هـا گردید. همچنین افزایش معنی‌دار در شـاخص QUICKI (۰/۰۱±۰/۰۲ mmol/L و p=۰/۰۰۴) و HOMA-B (۱۲/۷±۱۱/۸ mmol/L و p=۰/۰۰۱) در گـروه کلسیم+ ویتامین D در مقایسه با سایر گروه‌ها مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D سبب بهبود شاخص‌های گلایسمیک و پروفایل لیپیدی در افراد دارای سطح ناکافی ویتامین D سرم و مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌گردد.

کلمات کلیدی: ویتامین D، کلسیم، شاخص‌های متابولیکی، دیابت نوع ۲

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره هشتم، ص ۷۰۵-۶۹۳، آبان ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: اصفهان، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تلفن: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۷۲۰

Email: esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

مقدمه

امروزه دیابت یکی از اختلالات متابولیک شایع در سراسر جهان است. بر طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی(WHO) ۳۴۶ میلیون فرد در سال ۲۰۱۰ به دیابت مبتلا بوده‌اند و ۳۴۶ میلیون فرد به دلیل عواقب ناشی از دیابت جان خود را از دست داده‌اند (۱). در ایران بیش از ۸درصد افراد بزرگ‌سال مبتلا به دیابت می‌باشند (۲). شناسایی نقش عوامل مختلف غذایی که ممکن است بر دیابت تأثیرگذار باشد از اهمیت بسیاری برخوردار است. ویتامین D ریزمغذی است که تأثیر بسیاری بر سلامت انسان دارد (۳). در مطالعات قبلی تأثیر مکمل یاری کلسیم و یا ویتامین D بر دیابت نشان داده شده است اما نتایج حاصل از این مطالعات بسیار متناقض است (۵،۴). متابولیسم کلسیم و ویتامین به هم مرتبط است و معمولاً به‌طور توأمان ایفای نقش می‌کنند (۶).

[۱] کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

[۲] دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

[۳] فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد ومتابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان

[۴] کارشناسی ارشد، دانشکده تغذیه و رژیم‌های غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۵] دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (نویسنده مسئول)

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

بنابراین بررسی تأثیر توأمان کلسیم و ویتامین D از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات بسیار کمی به بررسی توأمان کلسیم و ویتامین بر هموستاز گلوکز پرداخته‌اند (۸،۷). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی به مدت ۱۶ هفته Mitri و همکارانش (۷) نشان دادند که مکمل یاری با ویتامین D و کلسیم سبب بهبود ترشح انسولین می‌گردد و یک روند رو به افزایش برای HbA1c مشاهده کردند اما مکمل یاری با کلسیم به‌تنهایی تأثیری بر وضعیت گلاسیمیک نداشت. این مطالعه بر روی افراد سالم دارای احتمال خطر بالای دیابت انجام گردید و این مطالعه فقط به بررسی شاخص‌های گلاسیمیک پرداخته است نه پروفایل لیپیدی. تاکنون مطالعه‌ای جهت بررسی تأثیر مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های گلاسیمیک و پروفایل لیپیدی در افراد دارای کمبود ویتامین D و مبتلا به دیابت انجام نشده است و هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D به‌تنهایی و یا به‌صورت توأمان بر هموستاز کلسیم و پروفایل لیپیدی در افراد دارای کمبود ویتامین D و مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش کار

افراد موردمطالعه: افراد موردمطالعه از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان بین اسفند ۱۳۹۰ تا شهریور ۱۳۹۱ جمع‌آوری گردیدند. افراد غیر سیگاری مبتلا به دیابت نوع ۲ (گلوکز ناشتا ≥۱۲۶ mg/dl (≥ ۶/۹ mmol/L) و یا قند دوساعته ۲۰۰ ≤ mg/dl (≥۱۱/۱mmol/L) و یا هر دو) و دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم (۳۰> ng/ml یا ۷۵> nmol/L) و سن بالاتر از ۳۰ سال در این مطالعه وارد شدند. ازآنجایی‌که اختلالات کلیوی و بیماری‌های التهابی، سرطان، بیماری کبدی و تیروئید با دیابت در ارتباط است افرادی که دارای سابقه ابتلا به هرکدام از این بیماری‌ها بودند وارد مطالعه نشدند. به‌علاوه افرادی که سابقه آلرژی داشتند و یا کورتیکواستروئید مصرف می‌کردند و یا انسولین تزریق می‌کردند وارد مطالعه نشدند. همچنین افرادی که مکمل کلسیم و یا ویتامین D مصرف می‌کردند و یا باردار و شیرده بودند و یا تغییرات وزن بیش از ۴ kg در طول ۳ ماه گذشته داشتند وارد مطالعه نشدند. با بررسی پرونده افراد در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم ۶۲۲ نفر که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند انتخاب شدند و برای بررسی سایر معیارهای ورود ازجمله سطح 25(OH)D سرم موردبررسی قرار گرفتند. پس از بررسی سطح 25(OH)D ۱۲۰ فرد که کلیه معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و تمایل به شرکت در مطالعه داشتند وارد مطالعه شدند (شکل ۱). از کلیه افراد رضایت‌نامه کتبی آگاهانه گرفته شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم مورد تأیید قرار گرفت و با کد NCTO1662123 در سایت Clinical trial.gov به ثبت رسیده است.

طراحی مطالعه: این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی کنترل‌شده انجام گردید. به‌طورکلی ۱۱۸ فرد مبتلا به دیابت که دارای معیارهای ورود به مطالعه ما بودند وارد مطالعه شدند. افراد موردمطالعه بر اساس سن (سال ۵±)، جنس، BMI (۰/۵ kg/m^2) و نوع و میزان داروی کنترل‌کننده قند خون و لیپیدهای سرم و طول دوره ابتلا به دیابت (ماه ۶±) به‌صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. تصادفی سازی توسط یک کارشناس انجام گرفت. کل افراد شرکت‌کننده و بررسی‌کننده‌ها و همچنین کارشناسان آزمایشگاه کور سازی شده بودند. به‌جز کارشناس مطالعه که تصادفی سازی را انجام داده بود. افراد گروه D(n=۲۹) هفته‌ای ۵۰۰۰۰ IU ویتامین D_3(معادل ۱۲۵۰ mg) + دارونما برای کلسیم، افراد گروه کلسیم +D (n=۳۰) روزانه ۱۰۰۰ mg کلسیم و هفته‌ای ۵۰۰۰۰ IU ویتامین D_3 دریافت می‌کردند و گروه دارونما (n=۳۰) دارونما مجزا برای ویتامین D و کلسیم دریافت می‌کردند. مکمل‌های کلسیم و دارونمای کلسیم توسط کارخانه جالینوس (اصفهان، ایران) و مکمل ویتامین D و دارونمای آن توسط شرکت دانا (اصفهان، ایران) ساخته شده بود. از افراد خواسته شد که مکمل‌ها را تا ۸ هفته مصرف کنند. تبعیت افراد از مکمل ویتامین D از طریق اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D و تبعیت افراد از دریافت مکمل کلسیم از طریق تعداد جعبه‌های خالی دارو که توسط شرکت‌کنندگان تحویل گرفته می‌شد ارزیابی گردید. از کل شرکت‌کنندگان ۳ ثبت غذایی (۲ تا در طول هفته و یک ثبت در روز تعطیل) و سه ثبت فعالیت جهت اطمینان از عدم‌تغییر رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی در طول مطالعه گرفته شد. ثبت‌های غذایی و فعالیت در هفته ۲و۴ و ۶ مداخله جمع‌آوری گردید. میزان دریافت غذایی افراد به گرم تبدیل شد سپس میانگین دریافت سه‌روزه افراد وارد نرم‌افزار Nutritionist 4 گردید. داده‌های غذایی نرم‌افزار Nutritionist 4 بر اساس USDA می‌باشد که برای غذاهای ایرانی نیز تعدیل شده است. فعالیت فیزیکی به‌صورت MET/h/d محاسبه گردید. جهت ارزیابی شاخص‌های متابولیک در ابتدا و پس از ۸ هفته از کلیه شرکت‌کنندگان آزمایش خون گرفته شد.

ارزیابی شاخص‌های متابولیک: جهت اندازه‌گیری شاخص‌های متابولیک ۱۰cc خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن در ابتدای مطالعه و پس از ۸ هفته مداخله از نمونه‌ها گرفته شد. سطح گلوکز پلاسما با روش کالریمتریک و با استفاده از کیت و گلوکز اکسیداز

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

(پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. سطح انسولین سرم توسط رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد (Diasorin, saluggia.Italy). فعالیت سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین توسط شاخص‌های HOMA-B و HOMA-IR اندازه‌گیری شد. ضریب Inter-assay و Intera-assey ۱۰>% بود. HbA_1C از طریق روش کالریمتریک و با استفاده از همولیزات ارزیابی شد (Biosystem company, spnin).

HOMA-IR از طریق فرمول $\frac{\text{گلوکز ناشتا}\left(\frac{MMOL}{L}\right)\times\text{انسولین ناشتا}\left(\frac{MicroU}{L}\right)}{22/5}$ (۹) و HOMA–B از طریق فرمول $3/5 - \frac{\text{انسولین ناشتا}\left(\frac{MicroU}{L}\right)}{\text{گلوکز ناشتا}\left(\frac{MMOL}{L}\right)} \times ۲۰$ (۹) محاسبه گردید. همچنین QUTCKI از طریق فرمول $\frac{1}{\log\text{انسولین ناشتا microU/L}+\log\text{گلوکز ناشتا}\left(\frac{mg}{dl}\right)}$ محاسبه گردید (۱۰).

از کالریمتریک آنزیمی جهت اندازه‌گیری کلسترول کل سرم و سطح‌تری گلیسیرید استفاده شد (پارس آزمون، تهران، ایران). HDL سرم پس از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی ایولیپو پروتئین B از طریق فسفو تنکستیک اسید اندازه‌گیری شد. LDC سرم با استفاده از کیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. 25(OH)D سرم از طریق رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد (Diasori,salaggia,Italy). ضریب inter, intra assey ۵% > در نظر گرفته شد، $\frac{total}{HDL}$ کلسترول از طریق تقسیم کلسترول کل سرم بهHDL محاسبه گردید و non-HDL از طریق حاصل تفریق Total-C از HDL محاسبه گردید.

آنالیزهای آماری: جهت بررسی توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف استفاده شد. از داده‌های غیر نرمال Log گرفته شد. آنالیزها بر اساس intention-to-treat انجام شد. داده‌های ازدست‌رفته بر اساس آخرین داده‌های اندازه‌گیری شده و ثبت‌شده در نظر گرفته شد. مقایسه ویژگی‌های عمومی افراد از طریق one-way ANOVA برای داده‌های کمی و chi-square برای داده‌های دسته‌بندی تعیین شد. داده‌های مربوط به دریافت‌های غذایی، فعالیت فیزیکی و پروفایل متابولیکی از طریق one-way ANOVA ارزیابی شد. جهت تعیین تأثیر مکمل یاری بر شاخص‌های متابولیک ابتدا تغییرات را محاسبه کردیم و سپس از آزمون ANOVA استفاده کردیم. جهت تشخیص این‌که تفاوت‌های معنی‌دار تحت تأثیر سطوح ابتدایی قرار گرفته باشد. سطوح ابتدایی را تعدیل کردیم همچنین برای سن، جنس و فعالیت فیزیکی تعدیل انجام شد. در مدل ۲ جهت از بین بردن تأثیر چاقی BMI نیز تعدیل شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. کلیه آنالیزهای آماری با استفاده از SPSS 17 انجام شد.

نتایج

در مطالعه ۲ نفر به دلیل مشکلات شخصی از مطالعه خارج شدند. آنالیزها بر روی ۱۱۸ فرد بر اساس Intention to treat انجام شد. ویژگی‌های عمومی افراد شرکت‌کننده در جدول ۱ آمده است. بررسی سطوح ابتدایی شاخص‌های متابولیک در افراد موردمطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در گلوکز ناشتای سرم، HbA1C، انسولین سرم و HOMA-IR در بین ۴ گروه وجود ندارد (جدول ۲). افرادی که مکمل D دریافت می‌کردند سطح بالاتری از شاخص QUICKI در مقایسه با دیگر گروه‌ها داشتند (p= ۰/۰۲). افراد در گروه دریافت کننده کلسیم سطح بالاتری از HOMA-B در مقایسه با گروه دریافت کننده D و یا Ca+D داشتند (۲۶/۰+۲۵/۵ در برابر ۲۷/۰±۴۲ و ۲۲/۰۷ ±۲۶/۵و p =۰/۰۴). اگرچه تفاوت معنی‌داری در سطح TG، HDL و LDL در بین چهار گروه مشاهده نشد اما افراد گروه کلسیم سطح کلسترول تام (p=۰/۰۰۱) $\frac{Total}{HDL}$ (p<۰/۰۰۱) و non-HDL-C (p<۰/۰۰۱) بالاتری در مقایسه با دیگر گروه‌ها داشتند.

مقایسه شاخص‌های متابولیک بین دو گروه دریافت کننده کلسیم و عدم دریافت کننده کلسیم نشان داد که تفاوت معنی‌داری در پروفایل قند در بین این دو گروه وجود ندارد. تفاوت معنی‌داری در دریافت انرژی و ریزمغذی‌ها و درشت مغذی‌ها در بین ۴ گروه وجود نداشت. همچنین ازنظر فعالیت فیزیکی تفاوت معنی‌داری بین ۴ گروه وجود نداشت (شکل ۲). سطح ابتدایی و پس از مداخله 25(OH)D سرم در شکل ۳ نشان داده شده است. افزایش معنی‌داری در سطح 25(OH)D سرم در گروه دریافت کننده مکمل D و گروه دریافت کننده Ca+D مشاهده شد درحالی‌که سطح 25(OH)D سرم در گروه دریافت کننده کلسیم و دارونما تغییر معنی‌داری نداشت. کاهش بیشتر BMI و نه اندازه دور کمر در گروه Ca+D مشاهده گردید (p=۰/۰۳). مقایسه تغییرات تن‌سنجی بین دو گروه دریافت کننده کلسیم و عدم دریافت کننده کلسیم نشان‌دهنده وجود روند کاهش بیشتر BMI در گروه کلسیم در مقایسه با گروه عدم دریافت کننده کلسیم (p =۰/۰۹) بود. در مقایسه با سه گروه دیگر Ca+D سبب کاهش بیشتر فشارخون سیستولیک گردیده بود (p=۰/۰۵). اثر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D و توأمان کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های گلایسمی در جدول ۳ آمده است. مکمل یاری با کلسیم و ویتامین D تأثیر معناداری بر گلوکز ناشتای سرم حتی پس از تعدیل عوامل مخدوشگر نداشت. بااین‌حال مکمل یاری Ca+D سبب کاهش معنی‌دار انسولین سرم (p=۰/۰۱) و HbA_1C (p=۰/۰۲)، HOMA-IR (p=۰/۰۰۱) و افزایش معنی‌دار QUICKI (p=۰/۰۰۴) و HOMA-B (p=۰/۰۳) در مقایسه با

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

سایر گروه‌ها گردید. مقایسه شاخص‌های گلاسیمی بین گروه دریافت کننده کلسیم و عدم دریافت کننده کلسیم نشان داد که مکمل یاری با کلسیم تأثیر معنی‌داری بر گلوکز ناشتای سرم و شاخص QUICKI نداشت اما بعد از تعدیل سطوح ابتدایی انسولین سرم، HOMA-B وHOMA-IR به‌صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود. تأثیر مکمل یاری ویتامین D و کلسیم بر سطوح پروفایل لیپیدی در جدول ۴ نشان داده شده است. پس از تعدیل عوامل مخدوشگر کلسیم + ویتامین D سبب کاهش LDL (p=۰/۰۴)، Total/ MDL (p=۰/۰۳) و افزایش HDL گردید (p=۰/۰۳). بااین‌حال کاهش کلسترول Total در گروه D بیش از سایر گروه‌ها بود.

جدول (۱): ویژگی‌های عمومی افراد موردمطالعه[۱]

	مکمل یاری کلسیم و ویتامین D					مکمل یاری کلسیم			مکمل یاری ویتامین D		
	کلسیم[۴] (تعداد ۲۹)	ویتامین D[۵] (تعداد ۲۹)	کلسیم+D[۶] (تعداد ۳۰)	دارونما (تعداد ۳۰)	P[7]	دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	عدم دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	P[7]	دریافت ویتامین D(تعداد ۵۹)	عدم دریافت ویتامینD (تعداد ۵۹)	P[7]
سن (سال)	۵۳/۷±۵/۷	۵۰/۲±۶/۶	۴۹/۸±۶/۱	۵۱/۰±۶/۱	۰/۰۶	۵۱/۸±۶/۱	۵۰/۶±۶/۳	۰/۳۱	۵۰/۱±۶/۳	۵۲/۴۰±۶/۰	۰/۰۴
زنان؛ تعداد (%)	۱۵ (۵۲)	۱۴(۴۸)	۱۵ (۵۰)	۱۶(۵۳)	۰/۹۸	۳۰(۵۱)	۳۰(۵۱)	۰/۹۹	۲۹(۴۹)	۳۱(۵۲)	۰/۷۱
یائسه؛ تعداد (٪)	۱۰(۳۴)	۹(۳۱)	۹(۳۰)	۱۰(۳۳)	۰/۹۹	۱۹(۳۲)	۱۹(۳۲)	۰/۹۹	۱۸(۳۰)	۲۰(۳۴)	۰/۷۷
طول دوره ابتلا (ماه)	۵۳±۵۴	۵۶±۳۸	۵۲±۳۶	۵۷±۴۴	۰/۹۶	۵۲±۴۵	۵۷±۴۱	۰/۵۹			۰/۹۳
چاقی [۲]	۱۵ (۵۲)	۱۴(۴۸)	۱۳(۴۳)	۱۴(۴۷)	۰/۹۳	۲۸(۴۷)	۲۸(۴۷)	۰/۹۹	۲۷(۴۶)	۲۹(۴۹)	۰/۷۱
چاقی شکمی [۳]؛ تعداد (%)	۱۷(۵۹)	۱۲(۴۱)	۱۹(۶۳)	۱۹(۶۳)	۰/۲۷	۳۶(۴۱)	۳۱(۵۲)	۰/۳۵	۳۱(۵۲)	۳۶(۶۱)	۰/۳۵
شاخص‌های تن‌سنجی											
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۱±۸/۸	۷۶/۰±۷/۶	۷۶/۳±۱۴/۲	۷۷/۴±۱۰/۵	۰/۹۵	۷۶/۲±۱۱/۸	۷۶/۷±۹/۱	۰/۷۷	۷۶/۱±۱۱/۴	۷۶/۸±۹/۶	۰/۷۴
دور کمر (cm)	۹۹/۸±۸/۷	۹۶/۰±۹/۶	۹۹/۶±۹/۳	۱۰۵/۸±۲۵/۲	۰/۰۹	۹۹/۷±۸/۹	۱۰۱/۰±۱۹/۶	۰/۶۶	۹۷/۸±۹/۵	۱۰۲/۸±۱۹/۰	۰/۰۷
BMI (kg/m^2)	۳۰/۴±۴/۲	۳۰/۵±۵/۳	۲۹/۹±۴/۵	۳۰/۳±۳/۸	۰/۹۶	۳۰/۲±۴/۳	۳۰/۴±۴/۶	۰/۷۵	۳۰/۲±۴/۹	۳۰/۴±۴/۰	۰/۸۷
WHR	۰/۹۲±۰/۰۴	۰/۹۱±۰/۰۶	۰/۹۲±۰/۰۴	۰/۹۳±۰/۰۵	۰/۶۸	۰/۹۲±۰/۰۴	۰/۹۲±۰/۰۶	۰/۹۴	۰/۹۲±۰/۰۵	۰/۹۳±۰/۰۵	۰/۳۴
فشارخون (mmHg)											
سیستولیک	۱۲۶±۱۱	۱۲۲±۱۰	۱۲۱±۱۴	۱۲۱±۱۰	۰/۲۴	۱۲۴±۱۳	۱۲۱±۱۰	۰/۲۹	۱۲۱±۱۲	۱۲۴±۱۹	۰/۲۹
دیاستولیک	۸۶±۸	۸۱±۹	۸۰±۷	۷۸±۷	۰/۰۰۳	۸۳±۳	۷۹±۸	۰/۰۲	۸۰±۸	۸۲±۸	۰/۳۲

[۱] داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

[۲] داشتن BMI > ۳۰ kg/m2 [۳] داشتن اندازه دور شکم بیشتر از ۸۸ Cm برای زنان و بیشتر از ۱۰۲ Cm برای مردان

[۴] دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و دارونمای ویتامین D

[۵] دریافت هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و دارونمای کلسیم

[۶] دریافت روزانه ۱۰۰۰mg مکمل کلسیم کربنات و هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامینD [۷] به‌دست‌آمده از آزمون ANOVA ×در مقایسه با سایر گروه‌ها، P<0/05

BMI :نمایه توده بدنی؛ WHR: نسبت دور کمر به دور باسن

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

جدول (۲): سطوح ابتدایی پروفایل لیپیدی در افراد موردمطالعه[۱]

	مکمل یاری کلسیم و ویتامین D					مکمل یاری کلسیم			مکمل یاری ویتامین D		
	کلسیم[۲] (تعداد ۲۹)	ویتامین D[۳] (تعداد ۲۹)	کلسیم+D[۴] (تعداد ۳۰)	دارونما (تعداد ۳۰)	P[۵]	دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	عدم دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	P[۵]	دریافت ویتامین D (تعداد ۵۹)	عدم دریافت ویتامینD (تعداد ۵۹)	P[۵]
شاخص‌های قند خون											
قند ناشتا (mmol/L)	۷/۳±۱/۳	۸/۱±۱/۹	۸/۷±۳/۳	۴/۸±۲/۲	۰/۱۲	۸/۰±۲/۶	۸/۲±۲/۱	۰/۶۵	۸/۴±۲/۷	۷/۸±۱/۹	۰/۱۹
انسولین (pmol/L)	۴۸/۸±۲۶/۵	۳۶/۷±۳۱/۶	۳۸/۳±۲۸/۲	۴۹/۶±۲۵/۲	۰/۱۶	۴۳/۴±۲۷/۷	۴۳/۳±۲۹	۰/۹۷	۳۷/۵±۲۹/۷	۲/۴۹±۲۵/۶	۰/۰۲
HbA1C (%)	۶/۶±۰/۸	۶/۶±۰/۸	۶/۷±۱/۱	۶/۹±۰/۹	۰/۶۱	۶/۶±۱/۰	۶/۷±۰/۹	۰/۵۳	۶/۶±۱/۰	۶/۷±۰/۹	۰/۵۷
HOMA-IR	۲/۲±۱/۲	۱/۹±۲/۰	۲/۳±۲/۳	۲/۶±۱/۴	۰/۵۴	۲/۲±۱/۸	۲/۳±۱/۸	۰/۹۲	۲/۱±۲/۱	۲/۴±۱/۳	۰/۳۲
QUICKI	۰/۲۶±۰/۱	۰/۳۷±۰/۱۰	۰/۲۷±۰/۱	۰/۲۷±۰/۱	۰/۰۲	۰/۲۸±۰/۱	۰/۳۱±۰/۰۳	۰/۷۵	۰/۳۳±۰/۰۳	۰/۲۷±۰/۰۲	۰/۰۴
HOMA-B	۴۲/۰±۲۷/۰	۲۶/۰±۲۵/۵	۲۶/۰±۲۲/۷	۳۴/۹±۲۲/۶	۰/۰۴	۳۳/۸±۲۶/۰	۳۰/۵±۲۲/۸	۰/۶۸	۲۶/۰±۲۲/۴	۳۸/۴±۲۴/۹	۰/۰۰۶
پروفایل چربی											
تری گلیسیرید (mmol/L)	۲/۰±۰/۷	۱/۹±۰/۷	۲/۱±۱/۰	۲/۰±۰/۸	۰/۷۷	۲/۰±۰/۹	۱/۹±۰/۷	۰/۴۴	۲/۰±۰/۸	۲/۰±۰/۸	۰/۸۴
HDL (mmol/L)	۱/۱±۰/۲	۱/۱±۰/۲	۱/۲±۰/۲	۱/۲±۰/۲	۰/۱۱	۱/۱±۰/۲	۱/۲±۰/۲	۰/۳۹	۱/۱±۰/۲	۱/۲±۰/۲	۰/۵۰
LDL (mmol/L)	۲/۴±۰/۶	۲/۱±۰/۶	۲/۴±۰/۸	۲/۲±۰/۵	۰/۲۱	۲/۴±۰/۷	۲/۲±۰/۶	۰/۰۵	۲/۲±۰/۷	۲/۳±۰/۶	۰/۶۳
کلسترول کل (mmol/L)	۴/۴±۱/۰	۳/۶±۰/۵	۳/۷±۰/۷	۳/۸±۰/۸	۰/۰۰۱	۴/۰±۰/۹	۳/۷±۰/۷۱	۰/۰۲	۳/۶±۰/۶	۴/۱±۰/۹	۰/۰۰۴
کلسترول کل/HDL	۳/۹±۱/۰	۳/۲±۰/۶	۳/۰±۰/۶	۲/۹±۰/۳	<۰/۰۰۱	۳/۲±۰/۹	۳/۱±۰/۵	۰/۰۰۲	۳/۱±۰/۶	۳/۵±۰/۹	۰/۰۲
کلسترول غیر HDL (mmol/L)	۲/۳±۱/۰	۱/۶±۰/۴	۱/۵±۰/۴	۱/۵±۰/۴	<۰/۰۰۱	۱/۹±۰/۸	۱/۶±۰/۴	۰/۰۱	۱/۵±۰/۴	۱/۹±۰/۸	۰/۰۰۲
دریافت‌های غذایی											
ویتامین D (Ug)	۱/۷±۱/۳	۱/۵±۱/۱	۱/۵±۱/۳	۱/۵±۱/۰	۰/۹۲	۱/۶±۱/۳	۱/۵±۱/۰	۰/۵۶	۱/۵±۱/۲	۱/۶±۱/۱	۰/۴۸
کلسیم (mg)	۱۰۱۸±۴۰۹	۹۱۵±۳۵۵	۹۶۸±۳۸۶	۹۵۱±۳۴۹	۰/۷۷	۹۹۳±۳۹۴	۹۳۳±۳۴۹	۰/۳۸	۹۴۲±۳۶۹	۹۸۴±۳۷۷	۰/۵۴

[۱] داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

[۲] دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و دارونمای ویتامین D

[۳] دریافت هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و دارونمای کلسیم

[۴] دریافت روزانه mg۱۰۰۰ مکمل کلسیم کربنات و هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامینD

[۵] به‌دست‌آمده از آزمون ANOVA

HbA1C: Glycosilated hemoglobin; HOMA-IR: Homeostatic model for assessment of insulin resistance; QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index; HOMA-B: Homeostatic model for assessment of B-cell function; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

جدول (۳): تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های قند خون[۱]

	مکمل یاری کلسیم و ویتامین D					مکمل یاری کلسیم			مکمل یاری ویتامین D		
	کلسیم[۴] (تعداد ۲۹)	ویتامین D[۵] (تعداد ۲۹)	کلسیم+D[۶] (تعداد ۳۰)	دارونما (تعداد ۳۰)	P[۷]	دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	عدم دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	P[۷]	دریافت ویتامین D (تعداد ۵۹)	عدم دریافت ویتامینD (تعداد ۵۹)	P[۷]
قند ناشتا (mmol/L)											
مدل خام	-۰/۴±۰/۳	-۰/۵±۰/۳	-۰/۶±۰/۳	-۰/۳±۰/۳	۰/۶۵	-۰/۵±۰/۲	-۰/۳±۰/۲	۰/۵۱	-۰/۶±۰/۲	-۰/۴±۰/۳۲	۰/۶۶
مدل ۱[۲]	-۰/۷±۰/۳	-۰/۵±۰/۳	-۰/۹±۰/۳	-۰/۳±۰/۳	۰/۱۹	-۰/۵±۰/۱	-۰/۴±۰/۱	۰/۸۴	-۰/۵±۰/۱	-۰/۵±۰/۱	۰/۵۴
مدل ۲[۳]	-۰/۷±۰/۳	-۰/۶±۰/۳	-۰/۱±۰/۳	-۰/۳±۰/۳	۰/۱۵	-۰/۵±۰/۱	-۰/۴±۰/۱	۰/۸۰	-۰/۳±۰/۱	-۰/۵±۰/۱	۰/۵۵
انسولین (pmol/L)											
مدل خام	-۶/۶±۶/۶	-۹/۰±۲/۸	-۱۷/۴±۳/۳	۳/۳±۳/۸	<۰/۰۰۱	-۵/۷±۴/۰	۲/۷±۲/۵	۰/۰۹	-۱۳/۲±۲/۴	۴/۸±۳/۶	<۰/۰۰۱
مدل ۱	-۲/۶±۳/۴	-۵/۹±۳/۹	-۱۳/۹±۳/۹	۰/۴±۳/۸	۰/۰۲	-۵/۸±۲/۸	۲/۷±۲/۸	۰/۰۶	-۹/۶±۲/۷	۱/۲±۳/۰	۰/۰۰۶

	مدل ۲	-۲/۴±۳/۹	-۵/۷±۳/۹	-۱۴/۸±۳/۹	۱/۳±۳/۸	۰/۰۱	-۶/۲±۲/۸	۲/۷±۲/۸	۰/۰۳	-۱۰/۲±۲/۷	۱/۸±۳/۰	۰/۰۰۴
	HbA1C (%)											
	مدل خام	-۰/۱۵±۰/۱۶	-۰/۱۵±۰/۱۴	-۰/۶۰±۰/۲۶	۰/۰۵±۰/۱۷	۰/۰۴	-۰/۲۳±۰/۱۶	۰/۱۰±۰/۱۱	۰/۱۱	-۰/۳۸±۰/۱۵	۰/۰۵±۰/۱۲	۰/۰۲
	مدل ۱	-۰/۱۹±۰/۱۹	-۰/۱۱±۰/۱۹	-۰/۶۹±۰/۱۹	۰/۱۱±۰/۱۹	۰/۰۲	-۰/۲۲±۰/۱۳	۰/۱۱±۰/۱۴	۰/۰۹	-۰/۳۵±۰/۱۳	۰/۰۱±۰/۱۳	۰/۰۳
مدل ۲	مدل ۲	-۰/۱۶±۰/۱۹	-۰/۱۰±۰/۱۹	-۰/۷۰±۰/۱۹	-۰/۱۲±۰/۱۹	۰/۰۲	-۰/۲۱±۰/۱۴	۰/۱۱±۰/۱۴	۰/۰۸	-۰/۳۵±۰/۱۴	۰/۰۱±۰/۱۳	۰/۰۴
	HOMA-IR											
	مدل خام	-۰/۰۳±۰/۱۴	-۰/۰۳±۰/۲۰	-۰/۵۹±۰/۲۶	-۰/۰۰۷±۰/۲۱	۰/۰۰۱	-۰/۳۱±۰/۱۹	۰/۰۱۸±۰/۲۱	۰/۰۱	-۰/۳۱±۰/۲۲	-۰/۰۲±۰/۱۷	۰/۰۳
	مدل ۱	-۰/۰۳±۰/۱۱	-۰/۰۳±۰/۱۸	-۰/۵۳±۰/۲۲	-۰/۰۰۵±۰/۱۹	۰/۰۰۱	-۰/۲۹±۰/۱۷	۰/۰۱۵±۰/۲۰	۰/۰۱	-۰/۲۷±۰/۱۹	-۰/۰۲±۰/۱۴	۰/۰۳
	مدل ۲	-۰/۰۲±۰/۰۹	-۰/۰۲±۰/۱۷	-۰/۴۶±۰/۲۰	-۰/۰۰۳±۰/۱۷	۰/۰۰۱	-۰/۲۲±۰/۱۲	-۰/۰۱۰±۰/۱۶	۰/۰۲	-۰/۲۲±۰/۱۵	-۰/۰۱±۰/۱۰	۰/۰۴
	QUICKI											
	مدل خام	۰/۰۱۱±۰/۰۱	۰/۰۱۴±۰/۰۱	۰/۰۳۸±۰/۰۱	-۰/۰۱۲±۰/۰۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۱۸±۰/۰۱	-۰/۰۱۱±۰/۰۱	۰/۰۹	۰/۰۱۷±۰/۰۱	-۰/۰۱۹±۰/۰۱	<۰/۰۰۱
	مدل ۱	۰/۰۱۱±۰/۰۱	۰/۰۱۳±۰/۰۱	۰/۰۲۹±۰/۰۱	-۰/۰۱۱±۰/۰۱	۰/۰۰۶	۰/۰۱۷±۰/۰۱	-۰/۰۱۱±۰/۰۱	۰/۱۱	۰/۰۱۷±۰/۰۱	-۰/۰۱۸±۰/۰۱	۰/۰۰۵
	مدل ۲	۰/۰۱۰±۰/۰۱	۰/۰۱۰±۰/۰۱	۰/۰۲۵±۰/۰۱	-۰/۰۱۰±۰/۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۱۶±۰/۰۱	-۰/۰۱۰±۰/۰۱	۰/۱۲	۰/۰۱۴±۰/۰۱	-۰/۰۱۸±۰/۰۱	۰/۰۰۴
	HOMA-B											
	مدل خام	۵/۶±۳/۲۶	۸/۲±۶/۰۱	۱۱/۹±۱۳/۸۴	-۲/۹±۲/۸۳	۰/۰۰۱	۸/۷۲±۷/۹۱	۲/۶۵±۴/۳۴	۰/۰۱	۱۰/۰±۹/۱	۱/۴۱±۳/۰۴	۰/۰۰۱
	مدل ۱	۵/۰±۲/۹۹	۸/۰±۵/۵۳	۱۲/۲±۱۲/۷۲	-۲/۵±۲/۲۲	۰/۰۰۱	۸/۲۵±۷/۶۰	۲/۲۴±۳/۹۱	۰/۰۱	۹/۵۴±۸/۷۳	۱/۲۱±۲/۹۶	۰/۰۰۱
	مدل ۲	۴/۴±۳/۰	۷/۲±۵/۱۷	۱۱/۸±۱۲/۱۷	-۲/۰±۱/۷۱	۰/۰۰۱	۷/۷۴±۷/۸۳	۲/۷۳±۳/۵۱	۰/۰۳	۹/۲۱±۸/۱۷	۱/۲۸±۲/۸۷	۰/۰۰۱

[1] داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

[2] تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی

[3] تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی و BMI

[4] دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و دارونمای ویتامین D

[5] دریافت هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و دارونمای کلسیم

[6] دریافت روزانه mg۱۰۰۰ مکمل کلسیم کربنات و هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامینD

[7] به‌دست‌آمده از آزمون ANOVA

HbA1c: Hemoglobin A1c; HOMA-IR: Homeostatic model for assessment of insulin resistance; QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index; HOMA-B: Homeostatic model for assessment of B-cell function

جدول (۴): تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر پروفایل لیپیدی [1]

	مکمل یاری کلسیم و ویتامین D					مکمل یاری کلسیم			مکمل یاری ویتامین D		
	کلسیم[4] (تعداد ۲۹)	ویتامین D[5] (تعداد ۲۹)	کلسیم+D[6] (تعداد ۳۰)	دارونما (تعداد ۳۰)	P[7]	دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	عدم دریافت کلسیم (تعداد ۵۹)	P[7]	دریافت ویتامین D (تعداد ۵۹)	عدم دریافت ویتامین D (تعداد ۵۹)	P[7]
	تری گلیسیرید (mmol/L)										
	مدل خام	-۰/۲۴±۰/۱۰	-۰/۴۱±۰/۱۱	-۰/۲۳±۰/۱۱	-۰/۰۳±۰/۱۳	۰/۶۲	-۰/۱۹±۰/۰۷	-۰/۰۵±۰/۰۹	۰/۲۵	-۰/۱۳±۰/۰۹	-۰/۱۰±۰/۰۷	۰/۷۸
	مدل ۱ [2]	-۰/۳۰±۰/۱۱	-۰/۲۴±۰/۱۱	-۰/۳۲±۰/۱۱	-۰/۰۴±۰/۱۰	۰/۳۱	-۰/۱۶±۰/۰۷	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۴۴	-۰/۱۶±۰/۰۷	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۴۳
	مدل ۲ [3]	-۰/۳۰±۰/۱۱	-۰/۲۳±۰/۱۱	-۰/۳۲±۰/۱۱	-۰/۰۴±۰/۱۱	۰/۳۲	-۰/۱۵±۰/۰۷	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۴۷	-۰/۱۶±۰/۰۷	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۴۱
	HDL (mmol/L)											
	مدل خام	۰/۱۰±۰/۰۵	۰/۰۵±۰/۰۵	۰/۱۵±۰/۰۲	-۰/۰۷±۰/۰۵	۰/۰۳	۰/۰۷±۰/۰۲	-۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۶	۰/۰۵±۰/۰۲	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۶۱
	مدل ۱	۰/۱۰±۰/۰۵	۰/۲۳±۰/۰۵	۰/۳۸±۰/۰۵	-۰/۰۵±۰/۰۵	۰/۰۱	۰/۰۷±۰/۰۲	-۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۹	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۸۳
	مدل ۲	۰/۱۰±۰/۰۵	۰/۲۳±۰/۰۵	۰/۴۶±۰/۰۵	-۰/۰۵±۰/۰۵	۰/۰۳	۰/۰۷۰±۰/۰۲	-۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۶	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۷۸
	LDL (mmol/L)											
	مدل خام	-۰/۲۰±۰/۰۷	-۰/۱۸±۰/۱۰	-۰/۴۱±۰/۱۵	-۰/۰۵±۰/۱۲	۰/۰۴	-۰/۳۱±۰/۱۰	-۰/۰۲±۰/۰۷	۰/۰۱	-۰/۲۵±۰/۱۰	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۰۳
	مدل ۱	-۰/۱۸±۰/۱۰	-۰/۱۸±۰/۱۰	-۱۰/۳۳±۰/۱۰	-۰/۰۲±۰/۱۰	۰/۰۱	-۰/۲۵±۰/۰۷	-۰/۰۷±۰/۰۷	۰/۰۴	-۰/۲۵±۰/۰۷	-۰/۰۵±۰/۰۷	۰/۰۶
مدل ۲	مدل ۲	-۰/۱۸±۰/۱۰	-۰/۱۸±۰/۱۰	-۱۰/۳۶±۰/۱۰	-۰/۰۵±۰/۱۰	۰/۰۴	-۰/۲۸±۰/۰۷	-۰/۰۲±۰/۰۷	۰/۰۴	-۰/۲۸±۰/۰۷	-۰/۰۵±۰/۰۷	۰/۰۴

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

	کلسترول کل											
مدل ۱	مدل خام	-۰/۶۴±۰/۲۰	-۰/۲۵±۰/۱۸	-۱/۱۹±۰/۱۵	۰/۱۸±۰/۱۲	۰/۰۰۱	-۰/۳۳±۰/۱۲	۰/۲۰±۰/۱۰	۰/۰۰۲	-۰/۲۳±۰/۱۲	۰/۱۲±۰/۱۰	۰/۰۳
	مدل ۱	-۰/۳۸±۰/۱۵	-۱/۶۵±۰/۱۲	-۰/۸۰±۰/۱۵	۰/۱۰±۰/۱۲	۰/۰۰۱	-۰/۲۳±۰/۱۰	۰/۱۰±۰/۱۰	۰/۰۲	-۰/۱۰±۰/۱۰	-۰/۲۵±۰/۱۰	۰/۰۵
	مدل ۲	-۰/۳۸±۰/۱۵	-۱/۱۱±۰/۱۵	-۰/۸۵±۰/۱۵	۰/۱۵±۰/۱۲	۰/۰۱	-۰/۲۳±۰/۱۰	۰/۱۰±۰/۱۰	۰/۰۲	-۰/۱۰±۰/۱۰	-۰/۰۲±۰/۱۰	۰/۰۵
	HDL/کلسترول کل											
	مدل خام	-۰/۸۸±۰/۲۴	-۰/۲۰±۰/۱۷	-۰/۸۱±۰/۱۸	۰/۴۸±۰/۱۵	<۰/۰۰۱	-۰/۴۴±۰/۱۶	۰/۳۳±۰/۱۱	<۰/۰۰۱	-۰/۰۸±۰/۱۲	-۰/۲۰±۰/۱۷	۰/۱۷
	مدل ۱	-۰/۳۵±۰/۱۸	-۰/۱۳±۰/۱۶	-۰/۷۱±۰/۱۶	۰/۱۷±۰/۱۶	۰/۰۴	-۰/۲۵±۰/۱۱	۰/۱۴±۰/۱۱	۰/۰۱	-۰/۰۴±۰/۱۱	-۰/۰۶±۰/۱۱	۰/۹۰
	مدل ۲	-۰/۳۷±۰/۱۸	-۰/۱۳±۰/۱۶	-۰/۹۱±۰/۱۶	۰/۲۰±۰/۱۶	۰/۰۳	-۰/۲۷±۰/۱۱	۰/۱۶±۰/۱۱	۰/۰۱	-۰/۰۴±۰/۱۱	۰/۰۶±۰/۱۱	۰/۹۳
	کلسترول غیر HDL (mmol/L)											
	مدل خام	-۰/۶۴±۰/۲۰	-۰/۵۱±۰/۱۸	-۰/۷۷±۰/۱۵	۰/۲۵±۰/۱۵	۰/۰۰۱	-۰/۳۱±۰/۱۲	۰/۲۵±۰/۱۰	۰/۰۰۲	-۰/۱۸±۰/۱۲	۰/۱۲±۰/۱۰	۰/۰۶
	مدل ۱	-۰/۱۵±۰/۱۵	-۰/۲۰±۰/۱۲	-۰/۴۱±۰/۱۵	۰/۱۰±۰/۱۲	۰/۳۳	-۰/۱۸±۰/۱۰	۰/۱۵±۰/۱۰	۰/۰۴	-۰/۰۲±۰/۱۰	-۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۹۳
	مدل ۲	-۰/۱۸±۰/۱۵	-۰/۲۳±۰/۱۵	-۰/۴۴±۰/۱۵	۰/۱۰±۰/۱۲	۰/۰۲	-۰/۱۸±۰/۱۰	۰/۱۲±۰/۱۰	۰/۰۵	-۰/۰۲±۰/۱۰	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۹۱

[1] داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

[2] تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی

[3] تعدیل شده برای سطوح ابتدایی، سن، جنس و فعالیت فیزیکی و BMI

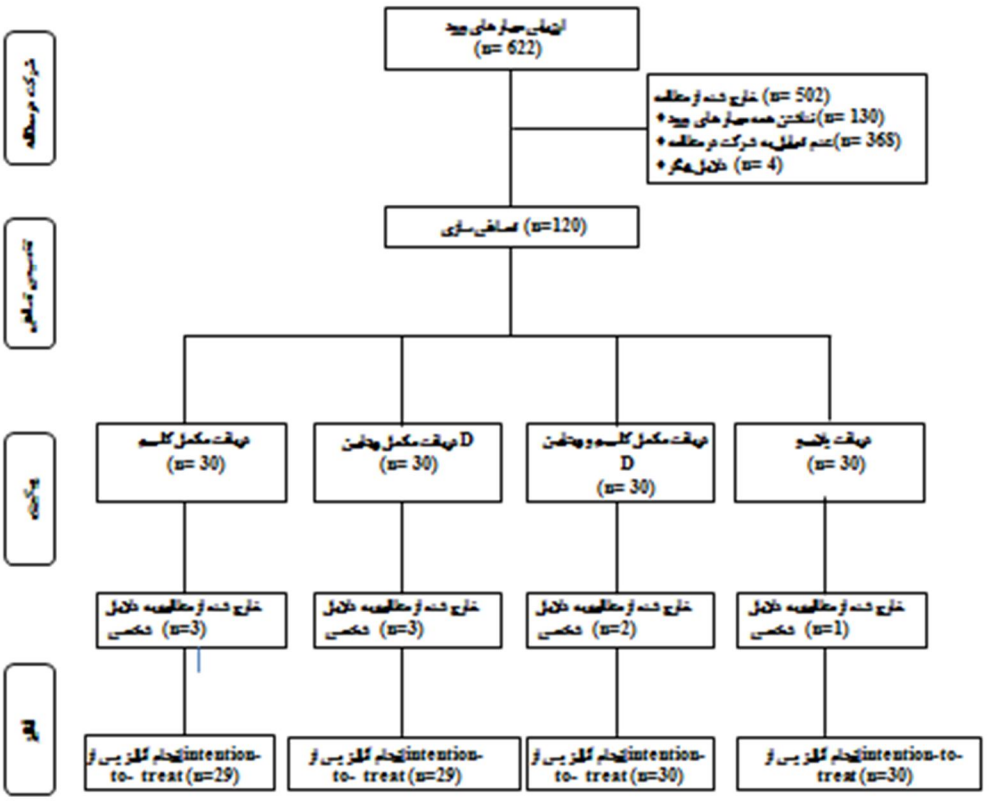
[4] دریافت روزانه ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم کربنات و داروئمای ویتامین D

[5] دریافت هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامین D و داروئمای کلسیم

[6] دریافت روزانه mg۱۰۰۰ مکمل کلسیم کربنات و هفته‌ای IU۵۰۰۰۰ ویتامینD

[7] به‌دست‌آمده از آزمون ANOVA

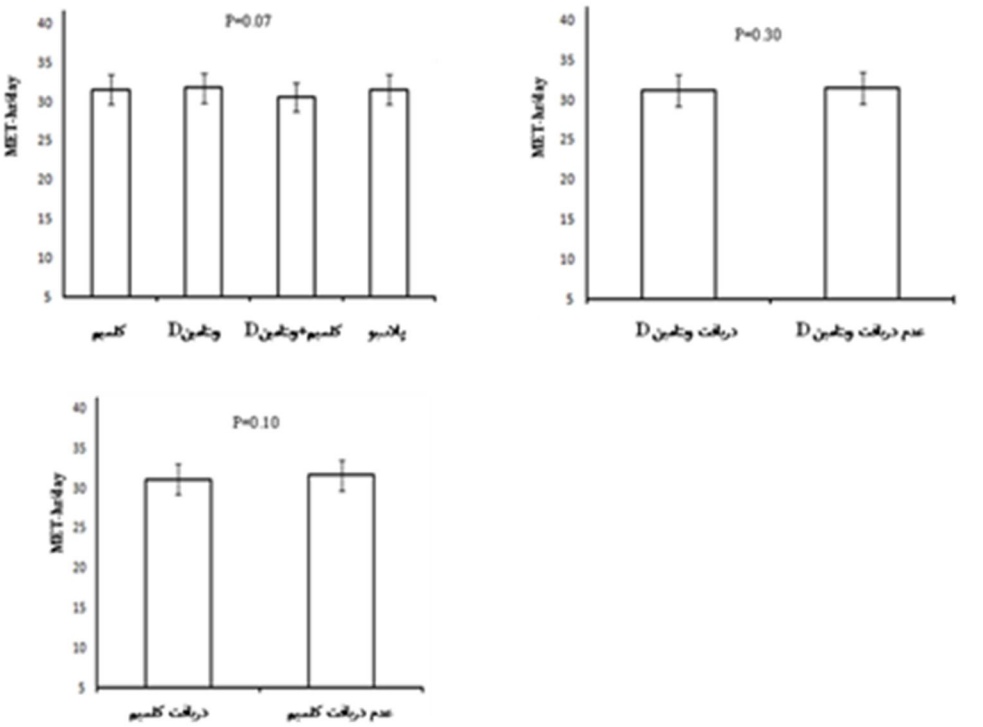
HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein



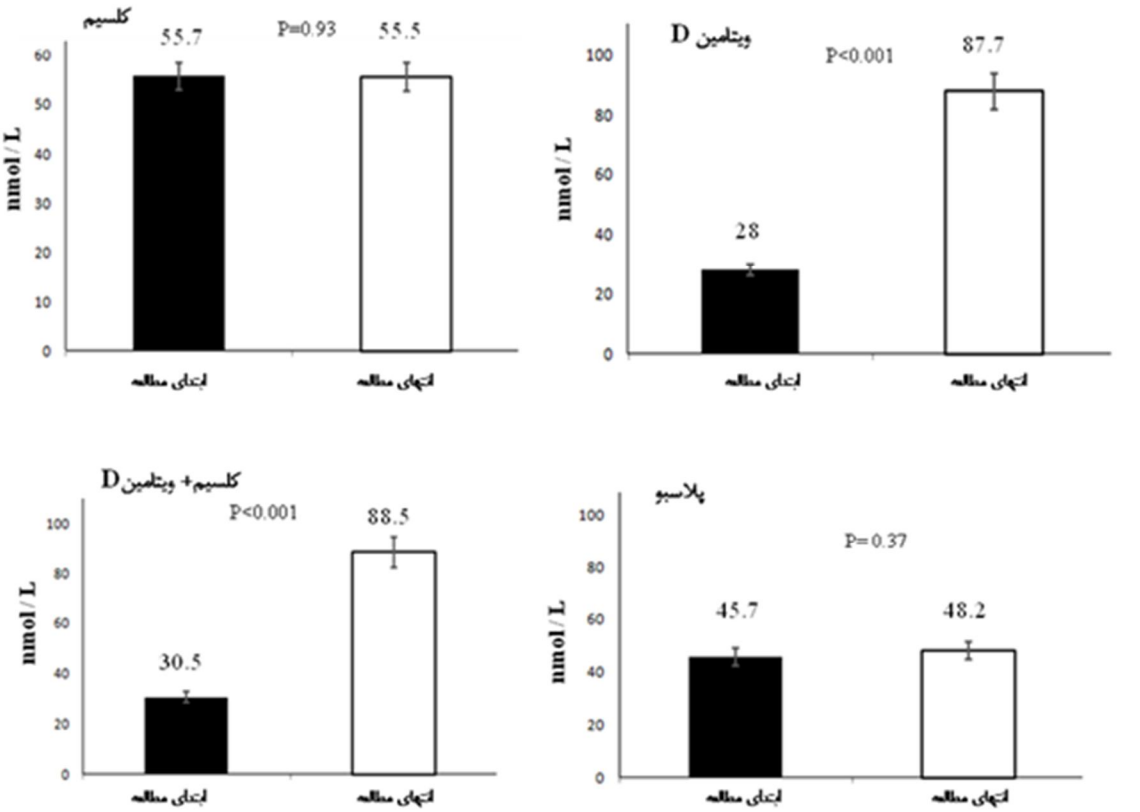
شکل (۱): نمودار گردشی افراد موردمطالعه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017



شکل (۲): فعالیت فیزیکی افراد موردمطالعه در طول مداخله



شکل (۳): سطوح ابتدایی 25(OH)D سرم افراد موردمطالعه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

بحث

در این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل‌شده دوسوکور بر روی افراد دارای سطوح ناکافی ویتامین D سرم و مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده شد که مکمل یاری کلسیم به همراه ویتامین D سبب کاهش معنی‌دار سطح انسولین سرم، HbA_1C، HOMA-IR، LDL، total/ HDL می‌گردد. مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D سبب بهبود معنی‌دار QUICKI, HOMA-B و HDL و فشارخون سیستولیک گردید. این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که به بررسی تأثیر هم‌زمان مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های متابولیک در افراد دارای سطوح ناکافی ویتامین D و مبتلا به دیابت نوع ۲ که داروهای کاهنده قند خون دریافت می‌کنند پرداخته است. تاکنون مطالعات بسیاری ارتباط بین سطوح ویتامین D و کلسیم سرم و عملکرد سلول‌های بتا، سطوح گلوکز سرم و حساسیت به انسولین را نشان داده‌اند. بااین‌حال نتایج حاصل از مطالعات بسیار متناقض است. باوجود مطالعات مشاهده‌ای مطالعات بسیار کمی مبنی بر تأثیر مکمل یاری با کلسیم و ویتامین D بر کنترل گلایسمی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی کوتاه‌مدت مکمل یاری با کلسی تریول برای ۷ روز بر گلوکز ناشتا و یا حساسیت به انسولین تأثیری نداشت (۱۱). تجویز ۲ میکروگرم در روز 25(OH)D برای ۳ هفته سبب بهبود ترشح انسولین گردید اما تأثیر معنی‌داری بر تحمل قند دوساعته نداشت (۱۲). در مطالعه ما مقایسه گروه دریافت کننده ویتامین D در برابر گروه عدم دریافت کننده ویتامین D نشان داد که سطوح انسولین سرم HbA_1C, QUICKI,HOMA-B, HOMA-IR بهبود یافت اما تأثیر معنی‌داری بر گلوکز ناشتا نداشت. مطالعات بسیار کمی در زمینه تأثیر کلسیم بر پارامترهای مرتبط با دیابت وجود دارد. مکمل یاری با mg/d۱۵۰۰ کلسیم به مدت ۸ هفته تأثیری بر گلوکز ناشتا نداشت بااین‌حال سبب بهبود حساسیت به انسولین گردید (۱۳). قابل‌ذکر است که تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D در مطالعات گذشته به‌صورت مجزا موردبررسی قرار گرفته است. بااین‌حال متابولیسم کلسیم و ویتامین D بسیار به هم مرتبط‌اند (۶). همچنین مطالعات قبلی بر روی افراد دارای سطوح پایین ویتامین D سرم انجام نگردیده است. یافته‌های مطالعه ما نشان داد که مکمل یاری کلسیم و ویتامین D می‌تواند سبب بهبود وضعیت گلایسمیک در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شود. تعداد مطالعات بسیار کمی تأثیر هم‌زمان مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر شاخص‌های گلایسمیک در افراد دیابتی را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در یک مطالعه Pittas و همکارانش (۸) نشان دادند که مکمل یاری ۷۰۰ IU ویتامین D و mg۵۰۰ کلسیم برای ۳ سال سبب بهبود پروفایل گلایسمی در افراد بزرگ‌سال باتحمل نرمال گلوکز می‌گردد. در یک مطالعه دیگر (۷) مکمل یاری با ۲۰۰ IU ویتامین D روزانه و mg ۴۰۰ کلسیم دو بار در روز سبب بهبود ترشح انسولین گردید. بااین‌حال مطالعه ما اولین مطالعه‌ای است که در بین افراد مبتلا به دیابت که سطوح ناکافی ویتامین D دارند و از قرص‌های کنترل‌کننده قند خون استفاده کنند (متفورمین یا گلیبن کلامید) انجام شده است. دو مطالعه قبلی بر روی افراد نسبتاً سالم و یا افرادی که دارای اختلال قند خون بودند اما از داروهای کاهنده قند استفاده نمی‌کردند انجام گردیده است. بنابراین بر طبق یافته‌های ما مکمل یاری کلسیم و ویتامین D به همراه مصرف داروهای کاهنده قند خون سبب کنترل بهتر پروفایل گلایسمیک در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. تاکنون برخی مطالعات مداخله‌ای با یافته‌های متفاوت تأثیر مکمل یاری کلسیم و یا ویتامین D بر پروفایل لیپیدی را موردبررسی قرار داده‌اند (۱۴و ۱۵) این مطالعات ازنظر دوز ویتامین D و یا کلسیم تجویزشده، طول مدت ابتلا و ویژگی افراد موردمطالعه متفاوت بودند. تاکنون مطالعات بسیار کمی جهت بررسی تأثیر هم‌زمان مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر پروفایل لیپیدی وجود دارد (۱۶). ما نشان دادیم که مکمل یاری توأمان کلسیم و ویتامین D سبب کاهش معنی‌دار LDL و Total/HDL می‌شود به‌علاوه HDL بهبود می‌یابد. مطابق با یافته‌های ما Major و همکارانش (۱۵) نشان دادند که تجویز mg/dl۱۲۰۰ کلسیم به همراه IU۴۰۰ ویتامین D سبب کاهش معنی‌دار total/LDL، LDL/HDL و LDL می‌شود. بااین‌حال مطالعات دیگر نتوانستند تأثیر معنی‌دار مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر پروفایل لیپیدی را نشان دهند (۱۶). عدم مشاهده تأثیر در این مطالعات ممکن است به دلیل وجود سابقه مصرف مکمل کلسیم، ناکافی بودن دوز ویتامین D تجویزشده و تبعیت ضعیف افراد از مصرف مکمل‌ها باشد. همچنین مطالعات پیشین بر روی افراد سالم انجام شده است نه افراد مبتلا به دیابت. چندین مکانیسم برای تأثیر مکمل یاری کلسیم و ویتامین D بر پروفایل متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پیشنهاد شده است. ویتامین D می‌تواند به‌طور مستقیم از طریق متصل شدن به گیرنده‌های ویتامین D موجود در سلول‌های بتا بر دیابت تأثیر بگذارند (۱۷). وجود گیرنده‌های ویتامین D در پروموتور ژن‌های مربوط به تولید انسولین در انسان بر بیان ژن و رونویسی ژن‌های انسولین و به دنبال آن بر تولید و ترشح انسولین تأثیر می‌گذارد (۱۸). تأثیر غیرمستقیم ویتامین D بر سلول‌های بتا ممکن است به‌واسطه تأثیر بر کلسیم باشد که به دنبال آن ترشح انسولین افزایش میابد (۱۹). در سلول‌های هدف انسولین، فرم فعال ویتامین D سبب ارتقای حساسیت به انسولین از چندین

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

طریق می‌شود. ازجمله افزایش رونویسی ژن‌های مربوط به گیرنده‌های انسولین و یا فاکتورهایی که در هموستاز گلوکز نقش دارند و یا به‌طور غیرمستقیم از طریق تأثیر بر کلسیم (۲۰). دریافت کلسیم بر متابولیسم گلوکز تأثیرگذار است. ترشح انسولین یک فرایند وابسته به کلسیم است که با تغییرات کلسیم سرم بسیار تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۱). در مطالعات آزمایشگاهی در موش‌هایی که کمبود ویتامین D ایجاد شده است جایگزین کردن کلسیم و رساندن کلسیم به سطح نرمال سبب نرمال شدن مقاومت به گلوکز و ترشح انسولین می‌شود (۲۲). مطالعات ابتدایی همچنین ارتباطی را بین کمبود کلسیم و اختلال ترشح انسولین در افراد غیر مبتلا به دیابت نشان داده‌اند (۲۳). تأثیر مثبت مکمل یاری با کلسیم بر لیپوپروتئین‌های در گردش خون توسط مطالعات حیوانی به اثبات رسیده است (۲۴). دریافت بالای کلسیم سبب جلوگیری از جذب اسیدهای چرب رژیم غذایی از طریق تشکیل کمپلکس می‌شود (۲۵و ۲۶). همچنین کلسیم می‌تواند از طریق تأثیر بر ترشح هورمون پاراتیروئید و ویتامین D بر متابولیسم چربی‌ها تأثیر بگذارد (۲۷) و مکانیسم احتمالی تأثیر ویتامین D بر پروفایل لیپیدی می‌تواند از طریق تأثیر بر حساسیت به انسولین و متابولیسم کلسیم باشد (۲۸).

نقاط قوت این مطالعه شامل:۱- طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده این مطالعه، ۲-بررسی میزان تبعیت افراد از مکمل ویتامینD که از طریق اندازه‌گیری سطح سرمی 25(OH)D تعیین گردید و تبعیت از مکمل کلسیم تجویزشده که از جعبه‌های خالی برگردانده شده توسط افراد تعیین گردید. تبعیت خوبی از دریافت هر دو مکمل در مطالعه ما مشاهده شد. ۳- نهایتاً عوامل مخدوشگر بسیاری ازجمله دریافت‌های غذایی، فعالیت فیزیکی و BMI کنترل شدند. به‌علاوه ازآنجاکه فصل می‌تواند بر سطح ویتامین D سرم تأثیر بگذارد این مطالعه تنها در یک فصل انجام گردید. محدودیت‌های این مطالعه شامل موارد زیر می‌باشد: ۱- این مطالعه در طول تابستان انجام گردید بنابراین ممکن است وضعیت ویتامین D افراد تنها به دلیل تأثیر مکمل‌ها نباشد. بااین‌حال تمام افراد موردمطالعه دارای سطوح ناکافی ویتامین D در ابتدای مطالعه یعنی در فصل تابستان بودند. ازآنجایی‌که این مطالعه بر روی افرادی که داروهای کاهنده قند خون مصرف می‌کردند انجام گردید یافته‌های حاصل از این مطالعه قابل‌تعمیم به کل افراد مبتلا به دیابت (به‌عنوان‌مثال افرادی که انسولین تزریق می‌کنند) نیست. این مطالعه قادر به تعیین دوز مناسب کلسیم و ویتامین D برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نیست. برای تعیین میزان دوز موردنیاز مطالعات دیگر با دوزهای متفاوت ویتامین D و کلسیم موردنیاز می‌باشند. لازم به ذکر است که ما در این مطالعه از HOMA-IR و HOMA-B به‌عنوان شاخص‌های مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتا استفاده کردیم. اگرچه این شاخص‌ها به‌صورت غیرتهاجمی‌اند و روش راحتی جهت تخمین عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین هستند اما هنوز اعتبار کامل آن‌ها در بین افرادی که BMI پایینی دارند، عملکرد سلول‌های بتای پایینی دارند، سطح گلوکز ناشتای بالایی دارند مانند افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ناشناخته است. درنهایت طول این مطالعه کم می‌باشد و ما سطح، HbA_1C را در هفته ۸ مورد ارزیابی قرار دادیم. انجام مطالعات بیشتر با طول مدت مداخله حداقل ۱۲ هفته برای بررسی تغییرات HbA_1C ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی مکمل یاری کلسیم و ویتامین D سبب بهبود شاخص‌های گلایسمیک و پروفایل لیپیدی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌گردد. انجام مطالعات بیشتر جهت تعیین دوز مناسب ویتامین D و کلسیم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ضروری به نظر می‌رسد.

References:

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree A, King H. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care 2004; 27(5):1047-53.
2. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, Safaie A, Forouzanfar M, Green EW. Prevalence of diabetes and Impaired fasting glucose in the adult population of Iran. Diabetes Care 2008; 31(1):96-8.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(3):266-81.
4. 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(3):185-97.
5. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, Jongh R Ballegooijen AJ, Grübler M, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. CurrDiab Rep 2013;13(2):261-70.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

6. Noda M, Mizoue T. Relation between dietary calcium and vitamin D and risk of diabetes and cancer: A review and perspective. JCMD 2010; 1(2):55-60.
7. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011; 94(2):486-94.
8. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. Theeffects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non diabetic adults. Diabetes Care 2007; 30(4):980-6.
9. 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):412–9.
10. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method or assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(7):2402-10.
11. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. Eur J Clin Invest 1997; 27(7):629-33.
12. 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.
13. 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(1-2):531-6.
14. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. Prog Lipid Res 2011; 50(4):303-12.
15. 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 ClinNutr 2007;85(1):54-9.
16. Rajpathak SN, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Horn LV, Robinson JG, Liu S, et al. Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative. Am J ClinNutr 2010; 91(4): 894-9.
17. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immuno histochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol 1994; 267(3): 356-60.
18. 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.
19. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. Endocrinology 1995; 136(7): 2852-61.
20. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Cell Biochem Funct 2002; 20(3):227-32.
21. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. Diabetologia 1967; 3:47-9.
22. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre M. Calcium is essential in normalizing

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017

intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. Diabetes 1993; 42(1):35-43.

23. Yasuda K, Hurukawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, Yoshinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders. Effect of serum calcium on insulin release. N Engl J Med 1975; 292(10):501-4.
24. Vaskonen T, Mervaala E, Sumuvuori V, Seppanen-Laakso T, Karppanen H. Effects of calcium and plant sterols on serum lipids in obese Zucker rats on a low-fat diet. Br J Nutr 2002; 87(3):239-45.
25. Denke MA, Fox MM, Schulte MC. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. J Nutr 1993; 123(6):1047-53.
26. Welberg JW, Monkelbaan JF, de Vries EG, Muskiet FA, Cats A, Oremus ET, et al. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. Ann NutrMetab 1994; 38(4):185-91.
27. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. FASEB J 2000;14(9):1132-8.
28. Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. Am J Hypertens 1995; 8(9):894-901.

Original Article

EFFECTS OF CALCIUM-VITAMIN D CO-SUPPLEMENTATION ON METABOLIC PROFILES IN VITAMIN D INSUFFICIENT PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL

*Marjan Tabesh[1], Leila Azadbakht[2], Elham Faghihimani[3], Maryam Tabesh[4], Ahmad Esmaillzadeh[5]**

Received: 12 Aug , 2014; Accepted: 23 Sep , 2014

Abstract

***Background & Aims*:** To the best of our knowledge, no study has examined the effects of vitamin D-calcium co-supplementation on glycemic status and lipid profiles of vitamin D insufficient people with diabetes. This study was performed to assess the effects of vitamin D and calcium supplementation on metabolic profiles of vitamin D insufficient persons with type 2 diabetes.

***Materials & Methods*:** In a randomized placebo controlled clinical trial, a total of 118 persons with vitamin D insufficiency and type 2 diabetes were enrolled. Subjects were randomly assigned into four groups receiving: 1) 50000 IU/wk vitamin D+calcium placebo; 2) 1000 mg/d calcium +vitamin D placebo; 3) 50000 IU/wk vitamin D+1000 mg/d calcium; 4) vitamin D placebo +calcium placebo for 8 weeks. All participants provided three days of dietary records and three days of physical activity records throughout the intervention. Blood samples were taken to quantify metabolic profile sat study baseline and after 8 weeks of intervention.

***Results*:** Calcium-vitamin D co-supplementation resulted in reduced serum insulin (-14.8±3.9 pmol/L, P=0.01), HbA1c (-0.70±0.19%, P=0.02), HOMA-IR(-0.46±0.20, P=0.001), LDL-(-10.3±0.1 mmol/L, P=0.04) and total/HDL-cholesterol levels (-0.91±0.16, P=0.03) compared with other groups. We found a significant increase in QUICKI index (0.02±0.01, P=0.004), HOMA-B (11.8±12.17, P=0.001) and HDL-cholesterol (0.46±0.05 mmol/L, P=0.03) levels in calcium-vitamin D group compared with others. Vitamin D supplementation led to a significant improvement in all biomarkers of glycemic status, except for fasting plasma glucose, compared with no-vitamin D group.

***Conclusion*:** Joint calcium-vitamin D supplementation might improve glycemic status and lipid profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes.

***Keywords*:** Vitamin D, Calcium, Metabolic profiles, Type 2 diabetes, Glycaemia

Address: Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Tel: +983117922720
Email: esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2014: 25(8): 705 ISSN: 1027-3727

[1] *MS in Nutrition, Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[2] *Associate Professor, Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[3] *Specialist in Endocrine Disease, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[4] *MS in Nutrition, Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[5] *Associate Professor, Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran (Corresponding Author)*

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:00 +0330 on Wednesday December 13th 2017