

## اثر ویتامین D در درمان نشانه‌های ناشی از نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به دیابت مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین (ع) تهران در سال ۱۳۹۴

شبنم حسینی<sup>۱</sup>، گلاره اصغری<sup>۲</sup>، مجتبی فلاح<sup>۱</sup>، معصومه یارجانلی<sup>۳</sup>، سارا حسینی طاهری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> کارشناس تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۲</sup> دکترای تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری‌های غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> استادیار، فوق تخصص غدد، بیمارستان امیرالمومنین (ع)، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> پزشک عمومی، بیمارستان امیرالمومنین (ع)، واحد پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** مطالعات محدودی به بررسی ارتباط کمبود ویتامین D با نوروپاتی دیابتی پرداخته‌اند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ویتامین D بر درمان نشانه‌های ناشی از نوروپاتی محیطی دیابتی طراحی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مداخله‌ای نیمه تجربی، ۳۰ نفر از بیماران دیابتی بالای ۳۵ سال مبتلا به نوروپاتی محیطی که سطح سرمی ویتامین D آنها کمتر از ۳۰ ng/ml بود به صورت متوالی انتخاب شدند. برای تعیین شدت نشانه‌های نوروپاتی دیابتی (اطلاعات غیر مستند) از پرسش‌نامه NDS (Neuropathy Symptom Score) و درخصوص علائم نوروپاتی (اطلاعات مستند) از پرسش‌نامه Neuropathy NDS (Disability Score) استفاده شد. بیماران به مدت ۱۰ هفته تحت درمان با هفته‌ای ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D خوراکی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران ۶۰/۱ سال بود و ۳۳٪ مرد بودند. ۸۳/۳ درصد افراد، کمبود سطح ویتامین D (کمتر از ۲۰ ng/mL) و ۱۶/۷ درصد آنان سطح ناکافی ویتامین D سرمی (۲۰ ng/mL تا ۳۰) داشتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D در ابتدای مطالعه ۱۴/۳۷ ± ۵/۸۶ بود. برای نمرات NDS از بین افراد مورد مطالعه نمرات ۷۰ درصد آنان قبل و بعد از تجویز ویتامین D و همچنین میانگین نمرات آنها قبل و بعد از مداخله کاهش معنی‌داری نشان داد (به ترتیب  $P=0/02$  و  $P<0/05$ ). در حالی که تغییرات معنی‌داری در نمرات NDS قبل و بعد از تجویز ویتامین D رخ نداد ( $p=0/748$ ).

**نتیجه‌گیری:** تجویز ویتامین D به مدت ۳ ماه در بیماران دیابتی سبب بهبود نشانه‌های ناشی از نوروپاتی دیابتی با توجه به پرسش‌نامه NDS گردید، درحالی‌که در معاینات بیماران با توجه به پرسش‌نامه NDS تغییری مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** ویتامین D، نوروپاتی محیطی، دیابت، مداخله، NDS، NSS

### مقدمه

مهم ناتوانی و از کار افتادگی و تحمیل هزینه‌های اقتصادی بر کشورها می‌باشد (۱). در سال ۲۰۱۱ شیوع دیابت شیرین در ایران، در افراد بین ۲۵ تا ۷۰ سال ۱۱/۳۷٪ گزارش شده است (۲). یکی از عوارض شایع دیابت در ایران، نوروپاتی محیطی است (۳) که کنترل نامناسب قند خون منجر به ایجاد آن شده و عامل خطر اصلی در ایجاد زخم و گانگرن و قطع اندام و در نتیجه ایجاد اثر منفی بر روی کیفیت زندگی فرد است.

دیابت بیماری شایعی در جهان و همچنین ایران است. این بیماری پنجمین علت مرگ در ایالات متحده و یکی از علل

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، معصومه یارجانلی

(email: massomeyjarjani@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۴/۲۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۸/۲۲

HbA1c ارتباط باقی مانده ممکن است اثر مستقیم وجود داشته باشد، اگر چه نیاز به مطالعات بعدی وجود دارد (۱۸). باتوجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D در ایران و شیوع فراوان دیابت در کشور و کمبود اطلاعات در رابطه با ارتباط کمبود این ویتامین با نوروپاتی دیابتی و کمبود مداخلات بالینی، لازم است در این زمینه مطالعات بیشتری انجام شود تا در صورت اثبات رابطه بین ایجاد نوروپاتی یا درمان آن با اصلاح کمبود ویتامین D اقدامات کشوری در این زمینه انجام شود. مطالعات محدودی به بررسی ارتباط کمبود این ویتامین با نوروپاتی محیطی دیابتی پرداخته‌اند؛ ضروری به نظر می‌رسد که مداخله‌ای به بررسی هرچند محدودی در این زمینه بپردازد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر تجویز ویتامین D به افراد دچار کمبود سطح سرمی این ویتامین بر درمان نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به دیابت بود.

## مواد و روشها

### افراد مورد بررسی و نحوه نمونه گیری

این مطالعه مداخله‌ای از نوع نیمه تجربی بر ۳۰ بیمار مرد و زن بالای ۳۵ سال مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ (طبق معیارهای انجمن دیابت آمریکا (۱۹)) مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) تهران، که براساس سیستم امتیازبندی (Neuropathy Symptom Score) NSS و (Neuropathy Disability Score) (۲۰) مبتلا به نوروپاتی محیطی دیابتی و کمبود یا سطح ناکافی ویتامین D به میزان کمتر از ۳۰ ng/mL بودند، به مدت ۱۲ هفته انجام شد. روش نمونه گیری این مطالعه متوالی بود.

بیماران با سطح سرمی ویتامین D بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر، بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای اعم از میوزیت، بیماری‌های بافت همبند و مفصل، بدخیمی‌ها، فیبرومیالژی، نارسایی کلیه و کبد، دیسکوپاتی مهره‌ای، آنمی، کم کاری تیروئید و افرادی که طی ۳ ماه گذشته ویتامین D مصرف کرده بودند و یا در حال استفاده از مخدرها بودند، از مطالعه خارج شدند.

### اندازه‌گیری‌ها و روش‌های آزمایشگاهی

ابتدا پرسش‌نامه اطلاعات عمومی بیمار، شامل سن، قد، وزن، مصرف سیگار، سابقه فشارخون، مدت زمان ابتلا به دیابت، نوع دیابت، نوع داروهای مصرفی، سابقه ی زخم پا و یا قطع پا، سابقه لیزرتراپی چشم توسط پرستار درمانگاه تکمیل شد. سپس برای تشخیص نوروپاتی محیطی، پرسش‌نامه NSS که

براساس گزارش انجمن دیابت آمریکا (American Diabetes Association) بیش از ۵۰ درصد از بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی هستند که این آمار (شیوع نوروپاتی دیابتی) در ایران نیز تایید می‌شود، به طوری که در سال ۲۰۱۳، ۴۷٪ و در سال ۲۰۱۴، ۵۳٪ گزارش شده است (۴-۶). به طور کل، تقریباً ۱۵ درصد همه بیماران دیابتی به دلیل همین نوروپاتی به زخم پای دیابتی و در نتیجه قطع شدن بدون ضربه پا دچار میشوند. از جمله شایع ترین نشانه‌های نوروپاتی محیطی، درد و کاهش حس دستها و پاها است که این کاهش حس می‌تواند منجر به ایجاد زخم‌های پای دیابتی شود. بنابراین تشخیص زودرس و درمان نوروپاتی، با توجه به کم هزینه و ساده بودن تست‌های تشخیصی اولیه، امری مهم برای پیشگیری و درمان عوارض غیرقابل برگشت است (۶).

کمبود ویتامین D امروزه یک مشکل شایع است و سطح خونی پایین این ویتامین می‌تواند عواقب بالینی گوناگونی از جمله شکستگی، استئوپروز، دیابت، سرطان، بیماری‌های خودایمنی، عفونی و همچنین عوارض قلبی-عروقی و تنفسی ایجاد کند (۷). تاکنون مطالعات متعددی به بررسی ارتباط دریافت یا غلظت سرمی ویتامین D با بروز دیابت و علائم آن پرداخته‌اند؛ شیوع نوروپاتی دیابتی در مبتلایان به کمبود سطح ویتامین D در مقایسه با افراد با سطح ویتامین D مطلوب، بالاتر است (۱۲-۶). نتایج حاصل از مطالعه کیانی در این ارتباط متناقض است و نشان داده است که سطح سرمی ویتامین D بین افراد با و بدون نوروپاتی دیابتی تفاوت معنی داری ندارد (۱۳). در مطالعه‌ای مورد-شاهدی، استفاده از ترکیب موضعی حاوی ویتامین D در کاهش علائم نوروپاتی دیابتی موثر واقع شد (۱۴)، همچنین استفاده از این ویتامین به صورت خوراکی نیز بر شدت علائم نوروپاتی دیابتی اثرگذار بود (۱۷-۱۵).

مکانیسم زمینه‌ای در مورد اثر ویتامین D بر نوروپاتی دیابتی مشخص نیست. با این حال همان گونه که مطالعات پیشین بیان داشته‌اند، ویتامین D باعث بهبود عملکرد سلول‌های بتا (اثر مستقیم بر ترشح انسولین) با توجه به حضور گیرنده‌های این ویتامین بر سلول‌های بتا و تنظیم بیان ژن انسولین توسط آن می‌شود. اثر غیرمستقیم این ویتامین بر ترشح انسولین نیز از طریق تنظیم کلسیم درون سلول انجام می‌گیرد (۱)؛ بنابراین ویتامین D ممکن است از طریق بهبود هموگلوبین A1C بر نوروپاتی دیابتی اثرگذار باشد و اثر مستقیمی بر عملکرد عصب نداشته باشد. به هر حال، چون پس از حذف اثر

### مداخله

بیماران به مدت ۱۰ هفته، با هفته‌ای یک عدد قرص ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحدی مورد مداخله قرار گرفتند (پیگیری هفتگی تلفنی جهت یادآوری مصرف قرص‌ها). اندازه‌گیری شدت و کیفیت نوروپاتی محیطی بیماران براساس سیستم امتیازبندی NDS و NSS، ۲ هفته بعد از تجویز ویتامین D انجام شد و با نتایج اولیه مقایسه شد.

### ملاحظات اخلاقی

از بیماران بصورت کتبی رضایت گرفته شد. تمام اطلاعات بیماران به صورت محرمانه باقی مانده و درمان براساس اصول درمانی صورت گرفت و بیمار هزینه اضافی متحمل نشد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران تصویب شد.

### تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ (IBM SPSS Statistics 21, SPSS Inc. (software house), headquartered in Chicago and incorporated in Delaware) استفاده شد و جهت مقایسه امتیاز پرسش‌نامه‌های NSS و NDS (متغیرهای کمی) قبل و بعد از تجویز ویتامین D، به ترتیب از آزمون‌های ویلکاکسون و Paired T-test استفاده شد و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد و متغیرهای کمی با میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند.

### یافته‌ها

جدول ۱ مشخصات پایه افراد شرکت کننده در مطالعه را نشان می‌دهد. در این مطالعه، ۳۰ بیمار دیابتی (۱۰ مرد) که به طور کلی ۴۰٪ آنها به مدت ۵ تا ۱۰ سال دیابت داشتند، با میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سن  $60.1 \pm 9.6$  سال و میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) نمایه توده بدنی  $29.1 \pm 5.0$  کیلوگرم بر مترمربع ( $35.7$  درصد چاق با نمایه توده بدنی بالای  $30$  کیلوگرم بر مترمربع)، با میانگین سطح سرمی  $25$  هیدروکسی ویتامین D  $12.9$  نانوگرم در میلی لیتر و  $50$  بی‌سواد شرکت داشتند.  $83.3$  درصد شرکت کنندگان کمبود ویتامین D (سطح سرمی  $25$  هیدروکسی ویتامین D کمتر از  $20$  ng/mL) و  $16.7$  درصد سطح ناکافی سرم ( $20$  ng/mL تا  $30$ ) داشتند. میانگین سطح سرمی  $25$  هیدروکسی ویتامین D در ابتدای مطالعه  $14.37 \pm 5.86$  نانوگرم بر میلی لیتر بود.

شامل سوالاتی در مورد حس کرختی و مورمور شدن و درد و سوزش، محل علائم و بیدار شدن از خواب به واسطه علائم و عوامل تخفیف دهنده علائم بیمار بود و همچنین معیارهای NDS که محتوی معاینه عصبی شامل رفلکس مچ پا، احساس تفاوت سرما و گرما، حس درد ناشی از سوزن و درک دیپازون بود، توسط پزشک عمومی (دیابتولوژیست) تکمیل شد. به هر معیار پرسش‌نامه‌های NSS و NDS صفر تا دو امتیاز داده شد و مجموع امتیازهای اعلام شده، جمع این امتیازها است. معیار تشخیص نوروپاتی محیطی دیابتی، حداقل ۶ امتیاز از NDS، بدون در نظر گرفتن امتیاز NSS و یا ۵-۳ امتیاز NDS همراه با حداقل ۵ امتیاز از NSS بود (۲۱).

پس از آن، سطح سرمی ویتامین D بیماران به صورت ناشتا توسط آزمایشی که تمامی بیماران به همان آزمایشگاه مراجعه کرده بودند، اندازه‌گیری و ثبت شد. سطح سرمی  $25(OH)D$  با استفاده از روش الیزا (EIA Kit, IDS, UK -D)، در آزمایشگاه در سرم‌های فریز شده افراد اندازه‌گیری شد. همه کیت‌های مورد نیاز یک جا و از یک نوع خریداری و اندازه‌گیری سطح سرمی  $25(OH)D$  در نمونه‌ها با یک روش آزمایشگاهی و توسط یک نفر انجام شدند. پرسنل آزمایشگاه از موقعیت افراد مورد مطالعه در طی زمان انجام آزمایشات آگاه نبودند. از روش‌های کنترل کیفی معمول برای تضمین صحت و دقت آزمایش‌ها در تمام مدت انجام بررسی‌های آزمایشگاهی استفاده گردید. محدوده حساسیت کیت  $5$  نانومول در لیتر یا  $1/5$  نانوگرم در میلی لیتر، درصد ضریب تغییرات درون آزمونی  $4.3$ ٪ و درصد ضریب تغییرات برون آزمونی  $8.7$ ٪ بود. مدت زمان فریز سرم‌ها حداکثر  $10$  سال بود.

مطالعات نشان داده اند که بر خلاف متابولیت‌های خالص ویتامین D، این ترکیبات در پلاسما و سرم انسان پایدار هستند و از تخریب توسط گرما یا نور محافظت می‌شوند و طی حمل نمونه‌ها به آزمایشگاه مراقبت خاصی مورد نیاز نیست و حتی تا  $25$  سال پس از فریز نیز در مطالعات به کار رفته است، به‌علاوه تا یازده بار refreezing نیز اثری بر سطح سرمی  $25(OH)D$  نداشته است. غلظت  $25$ -هیدروکسی ویتامین D سرم بیماران با توجه به معیارهای انجمن دیابت آمریکا ( $22, 23$ )، به گروه‌های سطح سرمی بیشتر از  $30$  ng/mL (نرمال)، سطح سرمی  $29-20$  ng/mL (ناکافی)، سطح سرمی پایین تر از  $20$  ng/mL (کمبود) تقسیم بندی شد.

لازم به ذکر است سطح سرمی ویتامین D بعد از تجویز آن ارزیابی نشد (۲۴).

## جدول ۱. توزیع فراوانی مطلق و نسبی مشخصات پایه

متغیر	فراوانی (درصد)
مرد	۱۰ (۳۳/۳)
سطح تحصیلات	
بی سواد	۱۵ (۵۰)
زیر دیپلم	۷ (۲۳/۳)
دیپلم	۶ (۲۰)
لیسانس	۲ (۶/۶)
طول مدت دیابت (سال)	
کمتر از ۵	۱۰ (۳۳/۳)
۵-۱۰	۱۲ (۴۰)
>۱۰	۸ (۲۶/۶)
طبقه بندی نمایه توده بدنی ( $\text{Kg/m}^2$ )	
طبیعی	۵ (۱۷/۸)
اضافه وزن	۱۳ (۴۲/۸)
چاقی	۱۰ (۳۹/۲)
۲۵-هیدروکسی ویتامین D ( $\text{ng/mL}$ )	
<۲۰	۲۴ (۸۰)
۲۰-۳۰	۶ (۲۰)

سنی و جنسی تغییرات معنی‌داری را نشان نداد ( $p=0/74$ ). همچنین افراد به دو زیرگروه برای سطح سرمی ویتامین D تقسیم شدند که فقط تغییر نمرات پرسش‌نامه NSS قبل و بعد از تجویز ویتامین D در زیرگروه سطح سرمی کمتر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر مشاهده شد (جدول ۲).

همان طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، نمرات کسب شده از پرسش‌نامه امتیاز نشانه‌های نوروپاتی (NSS) در خصوص احساس ناراحتی در پاها، محل علائم، بیدار شدن از خواب به دلیل علائم، زمان بدتر شدن علائم، مانور خاص جهت بهبود علائم، قبل و بعد از مداخله معنی‌دار بود ( $P<0/05$ ). در حالی که نمرات کسب شده از پرسش‌نامه امتیاز علائم نوروپاتی (NDS)، تغییر معنی‌داری در هیچ یک از سوالات پرسش‌نامه نشان نداد (جدول ۴).

## بحث

نتایج حاصل از این مطالعه مداخله‌ای نشان داد که تجویز ویتامین D در مبتلایان به نوروپاتی دیابتی که دچار کمبود و سطح ناکافی ویتامین D هستند، می‌تواند در کاهش علائم بیمار با گزارش خود فرد موثر باشد، در حالی که بر روی علائم مستند این افراد موثر نیست.

مطالعات مختلف رابطه مثبت سطح ناکافی و یا کمبود ویتامین D با ایجاد نوروپاتی محیطی دیابتی را سنجدیده و گزارش کرده‌اند (۱،۷). کمبود این ویتامین در افراد دیابتی شایع است. مطالعات مداخله‌ای متعددی به اثر درمانی ویتامین D در نوروپاتی دیابتی پرداخته‌اند (Lee et al., ۲۰۱۰، ۲۵، ۲۶) و همکارانش،

تفاوت نمرات افراد شرکت کننده در مطالعه، از پرسش‌نامه NSS قبل ( $5/63 \pm 2/6$ ) و بعد ( $4 \pm 3/4$ ) از تجویز ویتامین D معنی‌دار بود ( $P=0/02$ ). جهت بررسی دقیق‌تر، پس از تقسیم افراد مطالعه به زیرگروه‌های سنی و جنسی، نمرات افراد از این پرسش‌نامه در هیچ یک از زیرگروه‌های سنی و جنسی، به جز زیرگروه سنی بالای ۶۰ سال، معنی‌دار نبود. مقایسه نمرات به دست آمده از پرسش‌نامه NDS قبل ( $2/83 \pm 2/4$ ) و بعد ( $3 \pm 2/5$ ) از مداخله در کل و نیز در هیچ یک از زیرگروه‌های

## جدول ۲. مقایسه نمرات پرسش‌نامه امتیاز نشانه‌های نوروپاتی، پرسش‌نامه امتیاز علائم نوروپاتی دیابتی قبل و بعد از مداخله با ویتامین D به تفکیک جنس و سن و سطوح ویتامین D سرم

	پرسش‌نامه امتیاز علائم نوروپاتی		پرسش‌نامه امتیاز نشانه‌های نوروپاتی		P value*
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	
کل	$5/6 \pm 2/6$	$4/0 \pm 3/4$	$2/8 \pm 2/4$	$3/0 \pm 2/5$	۰/۰۲
جنس					
مردان	$4/9 \pm 2/8$	$3/2 \pm 2/4$	$2/5 \pm 2/0$	$4/7 \pm 2/4$	۰/۰۸
زنان	$6/0 \pm 2/5$	$4/4 \pm 2/5$	$2/7 \pm 2/4$	$2/2 \pm 1/4$	۰/۳۹
سن					
بالای ۶۰ سال	$6/0 \pm 2/9$	$4/2 \pm 3/5$	$3/4 \pm 2/4$	$3/3 \pm 2/4$	۰/۸۸
زیر ۶۰ سال	$5/2 \pm 2/2$	$3/7 \pm 2/5$	$1/6 \pm 1/7$	$2/6 \pm 2/5$	۰/۲۳
سطوح ویتامین D سرم ( $\text{ng/mL}$ )					
بین ۲۰ تا ۳۰	$7/0 \pm 1/8$	$4/6 \pm 2/7$	$3/6 \pm 2/6$	$2/2 \pm 1/3$	۰/۲۸
کمتر از ۲۰	$5/3 \pm 2/7$	$3/8 \pm 3/6$	$2/6 \pm 2/4$	$3/1 \pm 2/6$	۰/۲۷

\*آنالیزها توسط تست ویلکاکسون انجام گرفت. †آنالیزها توسط تست Paired T-test انجام گرفت.

جدول ۳. توزیع فراوانی نسبی پاسخ به سوالات پرسش‌نامه امتیاز نشانه‌های نوروپاتی قبل و بعد از مداخله با ویتامین D

P value	بعد از مداخله (%)	قبل از مداخله (%)	
۰/۰۲	۴۰	۳/۳۳	احساس ناراحتی در پاها
	۵۶/۶	۷۳/۳	علامتی ندارد
	۳/۳۳	۲۳/۳	سوزش-گزگز-بی حسی خستگی-گرفتگی-درد
۰/۰۵	۵۶/۶	۷۰	محل علائم
	۳/۳۳	۱۶/۶	پاها
	۴۰	۱۳/۳	ساق پاها جاهای دیگر
۰/۰۵	۸۰	۵۳/۳	بیدار شدن از خواب به دلیل علائم
	۲۰	۴۶/۷	خیر
			بله
۰/۰۱	۴۶/۷	۳۳/۳	زمان بدتر شدن علائم
	۳۶/۷	۱۰	علائم فقط در روزها
	۱۶/۶	۵۶/۷	علائم در شب و روز علائم فقط در شبها
۰/۰۵	۶۰	۶۶/۷	مانور خاص جهت بهبود علائم
	۳/۳	۰	نشستن-دراز کشیدن-با هیچ چیز
	۳۶/۷	۳۳/۳	ایستادن قدم زدن

علت تفاوت یافته‌های این مطالعه با نتایج مطالعات قبلی، تعداد کم شرکت کنندگان (۱۱ نفر) بوده است. همچنین نمونه‌های با و بدون نوروپاتی در این مطالعه تصادفی نبودند و انتخاب آنها از مناطق با شیوع بالای کمبود ویتامین D بود و به ویژه اینکه این مطالعه در فصل زمستان انجام شده بود (۶). مطالعه ایرانی، با وجود یکسان بودن پرسش‌نامه‌های استفاده شده در مطالعه برای تشخیص نوروپاتی با مطالعه حاضر، به این نتیجه رسید که سطح ویتامین D در افراد با و بدون نوروپاتی تفاوت معنی‌داری ندارد. به نظر می‌رسد علت تفاوت در نتایج این مطالعه با مطالعات دیگر، فصل اندازه‌گیری سطح ویتامین D و در نظر نگرفتن مصرف یا عدم مصرف مکمل‌های ویتامین D قبل از شروع مطالعه توسط افراد شرکت کننده باشد (۱۳). در مطالعه هند، یافته‌ها نشان می‌دهند که کمبود ویتامین D در بیماران دیابتی نوع ۲ نسبت به افراد سالم شایع‌تر است، اما هیچ رابطه‌ای بین کمبود ویتامین D و افراد دارای مشکلات عروق کوچک دیابتی از جمله نوروپاتی، یافت نشد (۲۷). به نظر می‌رسد مطالعه حاضر، اولین مطالعه از نوع مداخله‌ای در ایران باشد.

مطالعه‌ای با تجویز قرص کلسیفرول با دوز روزانه ۲۰۵۹ IU به مدت سه ماه در بیماران دیابتی انجام دادند و کاهش معنی‌داری در نشانه‌های نوروپاتی از جمله درد افراد دیابتی را گزارش کردند (۲۵). همچنین Basit و همکارانش در مطالعه‌ای بر بیماران دیابتی با کمبود ویتامین D با تجویز تک دوز عضلانی ۶۰۰۰۰ IU و بررسی نوروپاتی پس از ۲۰ هفته کاهش قابل توجهی در نشانه‌های نوروپاتی یافتند (۲۶). Shehab و همکارانش با مکمل یاری کوتاه مدت ویتامین D خوراکی (کپسول ۵۰۰۰ واحد بین المللی هفته‌ای یک بار به مدت ۸ هفته) همسو با مطالعه حاضر کاهش معنی‌داری را در نشانه‌های نوروپاتی در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما یافتند، لیکن تغییری در علائم را مشاهده نکردند (۱۰). ۳ مطالعه در لبنان، ایران و هند تا حدودی یافته‌های متناقض با مطالعه فعلی داشتند (۶، ۱۳، ۲۷). مطالعه‌ای در لبنان رابطه‌ای معکوس بین سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D افراد دیابتی شرکت کننده و وجود نوروپاتی در آنها را مشاهده کرد که از نوع رابطه علت-معلولی نبود؛ این مطالعه رابطه‌ای بین شدت نوروپاتی و سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D نیافت. احتمالاً

جدول ۴. توزیع فراوانی نسبی پاسخ به سوالات پرسش‌نامه امتیاز علائم نوروپاتی دیابتی قبل و بعد از مداخله با ویتامین D

P value	بعد از مداخله (%)	قبل از مداخله (%)	
۰/۱۳	۷۳/۳	۸۶/۷	رفلکس آشیل پای راست
	۱۶/۷	۳/۳	وجود دارد
	۱۰	۱۰	با تقویت وجود دارد وجود ندارد
۰/۰۵<	۷۶/۷	۸۶/۷	رفلکس آشیل پای چپ
	۱۰	۳/۳	وجود دارد
	۱۰	۱۰	با تقویت وجود دارد وجود ندارد
۰/۳۰	۵۰	۴۰	ویبریشن
	۱۰	۳/۳	نرمال
	۴۰	۵۶/۷	کاهش در یک پا کاهش در دو پا
۰/۱۱	۴۶/۷	۷۰	حس درد با سوزن
	۱۳/۳	۳/۳	نرمال
	۴۰	۲۶/۷	کاهش در یک پا کاهش در دو پا
۰/۱۱	۶۳/۳	۶۶/۷	احساس دما
	۲۳/۳	۳/۳	نرمال
	۱۳/۳	۳۰	کاهش در یک پا کاهش در دو پا

مطالعه کنونی که بیانگر وجود اثر احتمالی ویتامین D بر نوروپاتی محیطی دیابت است، مطالعات بیشتری در سطوح گسترده‌تر و با تعداد نمونه‌های بیشتر و با در نظر گرفتن گروه دارونما انجام شود.

### تشکر و قدردانی

مولفان از پرستار درمانگاه، و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان امیرالمومنین برای انجام آزمون‌ها، مصاحبه‌ها و تکمیل پرسش‌نامه‌ها قدردانی می‌کنند. این مطالعه از طریق طرح پژوهشی مصوب با حمایت مالی شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در جمهوری اسلامی ایران انجام یافته است. مراتب تشکر و سپاس نویسندگان مقاله به ویژه از تمامی شرکت کنندگان این طرح پژوهشی به دلیل همکاری صمیمانه آن‌ها تقدیم می‌شود.

از محدودیت‌ها و مشکلات این مطالعه می‌توان به وجود نداشتن یک گروه دارونما برای یکسان سازی شرایط و اندازه نگرفتن میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم بیماران در انتهای مطالعه اشاره کرد. اما مطالعه ما نقاط قوت نیز داشت که شامل اندازه گیری معاینات قبل و بعد از مداخله توسط یک نفر که باعث کاهش خطاهای مستند و غیرمستند می‌شود و پرسشگری توسط فرد ماهر و آموزش دیده است.

نتایج نشان داد تجویز ویتامین D به مدت ۳ ماه در افراد دیابتی با نوروپاتی محیطی که دچار کمبود یا سطح ناکافی این ویتامین هستند، با توجه به پرسش‌نامه NSS به طور معنی‌داری سبب بهبود نشانه‌های نوروپاتی می‌شود و می‌تواند در کاهش علائم بیمار با گزارش خود فرد موثر باشد، در حالی که در معاینات بیماران دیابتی به طور مستند توسط پرسش‌نامه NDS تغییری مشاهده نشد. در پایان، پیشنهاد می‌شود با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و شیوع در حال افزایش دیابت و عوارض ناشی از آن و با توجه به یافته‌های

### REFERENCES

1. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic

- review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–29.
2. Esteghamati A, Etemad K, Koohpayehzadeh J, Abbasi M, Meysamie A, Noshad S, et al. Trends in the prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in association with obesity in Iran: 2005-2011. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:319–27.
  3. Janghorbani M, Rezvanian H, Kachooei A, Ghorbani A, Chitsaz A, Izadi F, et al. Peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Isfahan, Iran: Prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand* 2006;114:384–91.
  4. Sobhani S, Asayesh H, Sharifi F, Djalalinia S, Baradaran HR, Arzaghi SM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2014;13:97-99.
  5. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifard S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:17-19.
  6. Chaychi L, Mackenzie T, Bilotta D, Lynch M, Cohen J. Association of serum vitamin D level with diabetic polyneuropathy. *Med Pract Rev* 2011;2:11-15.
  7. Ahmadi H, Azar ST, Lakkis N, Arabi A. Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:7.
  8. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med* 2012;29:43–49.
  9. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2015;38:513–18.
  10. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract* 2015;24:250–56.
  11. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhabahaei S, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2015;36:1121–16.
  12. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard A-S, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:521–28.
  13. Kiani J, Tazang M, Tajziehchi A, Ghasemi Basir HR, Vasheghani M, Esna-Ashari F. The relationship between serum vitamin D and vitamin B12 levels and diabetic peripheral neuropathy. *Iran J Diabetes Obes. Iran J Diabet Obes* 2013;5:7–11.
  14. Valensi P, Le Devehat C, Richard J-L, Farez C, Khodabandehlou T, Rosenbloom RA, et al. A multicenter, double-blind, safety study of QR-333 for the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. A preliminary report. *J Diabetes Complications* 2005;19:247–53.
  15. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008;168:771-72.
  16. Curtis L. Nutritional Approaches to Treat Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *International Journal of Diabetes Research* 2013;11: 56–60.
  17. Nadi M, Marandi SM, Esfarjani F, Mohammadi M, Ahmadi F, Nadi M, et al. Effects of 12-Weeks Combined Trainings with Vitamin D Supplement on the Sensory-Motor Neuropathy in Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Isfahan Medical School* 2015; 622–30.
  18. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med* 2012;29:50–55.
  19. Committee PP, Classification A. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33: 21-24.
  20. Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:1–32.
  21. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817–24.
  22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.

23. Drezner MK, Rosen CJ, Mulder JE. Patient information : Vitamin D deficiency ( Beyond the Basics ). uptodate. 2013;100:1-9.
24. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Shlomo M, editor. 2012.
25. Lee P, Chen R. Vitamin D as an Analgesic for Patients With Type 2 Diabetes and Neuropathic Pain FREE. Arch Intern Med 2008;168:771-77.
26. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. BMJ open diabetes Res care 2016;4:e000148.
27. sinha N, Kumar S, Siddiqui MSI. Study on Association Between Vitamin D Level with or without Microvascular Complications of Type2 DM. J Indian Med Assoc 2008;106:747-50.