مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال یازدهم، شماره 1، بهار 1395، صفحات 30-19

تأثیر پلی‌مرفیسم VDR Cdx-2 بر پاسخ شاخص‌های فربهیِ مرکزی به دریافت ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 : کارآزمایی بالینی تصادفی

سارا منصوری[1]، سکینه شب بیدار[2]، تیرنگ رضا نیستانی[3]، ابوالقاسم جزایری[4]، محمد رضا اشراقیان[5]

1- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
2- استادیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
3- نویسنده مسئول: استاد گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، پست الکترونیکی: neytr@yahoo.com
4- استاد گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
5- استاد گروه اپیومیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تاریخ دریافت: 94/2/18 تاریخ پذیرش: 94/6/20

چکیده

سابقه و هدف: بین کمبود غلظت سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D (25OHD) و فربهی مرکزی ارتباط وجود دارد. هدف این مطالعه بررسی اثر دریافت روزانه دوغ غنی شده با ویتامین D بر شاخص‌های فربهی مرکزی و نقش احتمالی پلی‌مرفیسم Cdx-2 از گیرنده ویتامین D (VDR) بر پاسخ شاخص‌های فربهی به دریافت ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 می‌باشد.

مواد و روش‌ها: 60 بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه دوغ ساده (PD) حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم در هر 250 میلی‌لیتر (n=29) و گروه دیگر دوغ غنی شده (FD) با 500 واحد بین‌المللی ویتامین D در هر 250 میلی‌لیتر (n=31) دو بار در روز به مدت دوازده هفته دریافت کردند. سطح سرمی 25OHD، گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، QUICKI (Quantitative Insulin Check Index)، درصد توده چربی بدن (FM%)، توده چربی تنه (TF%)، بافت چربی احشایی (VAT) و دور کمر (WC) در ابتدای مطالعه و پایان مداخله اندازه‌گیری شد. ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم VDR Cdx-2 در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 در گروه FD (n=60) تعیین شد.

یافته‌ها: پس از دوازده هفته سطح سرمی 25OHD به‌طور معنی‌داری در گروه FD نسبت به گروه PD افزایش یافت (35/4 nmol/L+ در مقابل 4/8 nmol/L - و p < 0/001). میانگین تغییرات WC (1/3- در مقابل 1/6+ سانتیمتر و p = 0/02) ، FM (5/1- در مقابل 0/60+ درصد و p < 0/001) TF (1/1-در مقابل 0/13 درصد و p = 0/003) و VAT (0/80- در مقابل 0/37+ a.u. و p<0/001) به‌طور معنی‌داری در گروه FD نسبت به گروه PD کاهش یافت. 25OHD سرم تنها در گروه حامل ژنوتیپ AA افزایش یافت (34/8 نانومول در لیتر در گروه AA در مقابل 6/4- در گروه AG و 1/6- در گروه GG و p< 0/001). این تغییر با کاهش معنی‌دار در WC (p=0/004) ، FM% (p<0/001) ، TF% (p<0/001) در حاملین ژنوتیپ AA همراه بود.

نتیجه‌گیری: دریافت روزانه دوغ غنی شده با 1000 واحد ویتامین D به مدت دوازده هفته، شاخص‌های فربهی مرکزی مانند چربی تنه و چربی احشایی را در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 بهبود بخشید که این مسئله در حاملین ژنوتیپ AA از پلی‌مرفیسم VDR Cdx-2 بیشتر بود.

واژگان کلیدی: ویتامین D، فربهی مرکزی، توده چربی، چربی احشایی، دیابت نوع 2، ژن، گیرنده، پلی مورفیسم

• مقدمه

فربهی، تجمع مقادیر اضافی چربی در بدن، شایع‌ترین ویژگی است که کشورهای با درآمد کم و متوسط مانند ایران با آن مواجه هستند(1) و یک عامل مهم بیماری و مرگ و میر می‌باشد که می‌تواند مشکلات اجتماعی-اقتصادی و سلامت عمومی زیادی را برای ملت‌های با درآمد پایین ایجاد کند(2). توزیع چربی بدن بسیار حائز اهمیت است چرا که فربهی

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

مرکزی عمدتاً با بروز بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی عروقی، پرفشاری خون و دیابت همراه است. آسیب‌شناسی فربهی مرکزی پیچیده و شامل عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشد. تخمین زده می‌شود 70-40 % تغییر در نمایه توده بدن و 81-37 % در دور کمر ارثی بوده، در حالی که فاکتورهای اجتماعی و فرهنگی ممکن است مسئول حداقل 30 % تغییرات باشد. مطالعات حاضر ارتباط معکوسی را بین سطح 25 هیدروکسی ویتامین D(25OHD) سرم و اجزاء سندروم متابولیک شامل غلظت بالای گلوکز خون، مقاومت به انسولین، اختلال ترکیب چربی‌های خون، پرفشاری خون و فربهی شکمی نشان می‌دهند (4، 3). فربهی با کاهش 25OHD در گردش همراه است و کمبود ویتامین D نیز به‌طور مستقل با افزایش توده بدن و توده چربی ارتباط دارد (9-5). از یک سو به علت رسوب ویتامین D در بافت چربی، ویتامین D زیست دسترسی کمتری در بیماران فربه دارد و از سوی دیگر ممکن است ویتامین D نقشی در ایجاد فربهی از طریق تنظیم تعادل کلسیم داخل سلولی داشته باشد. افزایش کلسیم داخل سلولی سنتز چربی را تحریک و تجزیه چربی را مهار می‌کند(10). اخیراً متاآنالیزی از کارآزمایی‌های بالینی، اثرات مفیدی از مکمل یاری ویتامین D بر وزن بدن و توده چربی نشان داده است(11). با وجود این مطالعات آینده‌نگر که اثر کلسیم و ویتامین D را به‌تنهایی یا با هم بر وزن بدن و چربی شکمی بررسی کرده‌اند بی‌نتیجه بوده‌اند(12-8).

1,25OHD و VDR هر دو در تمایز سلول‌های چربی نقش دارند (14، 13). نشان داده شده که غلظت mRNA گیرنده ویتامین D بر سنتز چربی درون سلولی تأثیر می‌گذارد که ممکن است آن را القا یا مهار کند (15). علاوه بر این VDR می‌تواند به چندین ژن متصل شده و بر بیان آنها اثر بگذارد. در میان شکل‌های مختلف VDR، Cdx-2 ، پلی‌مرفیسمی کارکردی است و در محل اتصال فاکتور رونویسی Cdx-2 بالای اگزون 1 قرار دارد. آنالیزهای عملکردی نشان داده‌اند که جانشینی باز A با G، محل اتصال Cdx-2 را حذف می‌کند و فعالیت رونویسی VDR را به 70 % آلل A کاهش می‌دهد (16). به نظر می‌رسد، Cdx-2 با کاهش خطر شکستگی در حاملین آلل A از طریق افزایش بیان VDR در روده، افزایش رونویسی پروتئین انتقال دهنده کلسیم که منجر به افزایش جذب کلسیم و افزایش دانسیته معدنی استخوان می‌شود، ارتباط دارد. از سوی دیگر اطلاعات همه‌گیری شناسی رابطه‌ای معکوس بین مصرف کلسیم و چربی بدن به‌ویژه در زنان نشان می‌دهند (17).

تعداد کمی از مطالعات ارتباط بین واریانت‌های ژنتیکی مختلف VDR و فربهی را مورد بررسی قرار داده‌اند. اخیراً Ochs-Balcom (18) رابطه‌ای معنی‌دار بین پلی مورفیسم Cdx-2 و فنوتیپ فربهی نشان داد. Rosenblum و همکارانش نشان دادند که مکمل یاری کلسیم و یا ویتامین D منجر به کاهش چربی احشایی می‌شود (19).

به علت خطر بالقوه کمبود ویتامین D در بیماری‌های مهم غیر اسکلتی مانند فربهی و نقش واریانت‌های ژنتیکی VDR در فربهی، مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثر دریافت ویتامین D از طریق دوغ غنی شده به مدت دوازده هفته بر روی شاخص‌های فربهی مرکزی و نقش احتمالی پلی‌مرفیسم Cdx-2 بر تعدیل اثر ویتامین D بر شاخص‌های مربوط به فربهی مرکزی انجام شد.

• مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه: مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی یک سو کور به مدت دوازده هفته و قسمتی از یک مطالعه بزرگ‌تر با هدف بررسی اثر دوغ غنی شده با ویتامین D بر پی آمدهای دیابت، در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 می‌باشد. پروتکل این مطالعه پیش از این با جزئیات به چاپ رسیده است(20). این کارآزمایی بالینی به‌طور مشترک توسط انستیتو تحقیقات تغذیه کشور (NNFTRI) و دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMS) انجام شد. اطلاعات کامل در مورد طراحی مطالعه و اهداف آن به شرکت کنندگان قبل از امضای رضایت‌نامه کتبی داده شد. پروتکل مطالعه از نظر علمی و اخلاقی توسط NNFTRI و TUMS تصویب گردید. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی (ClinicalTrials.gov) به شماره NCT01236846 ثبت شد.

نمونه‌ها، معیارهای ورود و عدم ورود: اطلاعات از نمونه‌های کارآزمایی بالینی قبلی (21) که در آنها فربهی احشایی ارزیابی شده بود به دست آمد. شرکت کنندگان از اعضاء جامعه دیابت ایران و جامعه دیابت گابریک وارد مطالعه شدند. داوطلبان به آزمایشگاه تحقیقات تغذیه‌ای NNFTRI دعوت شدند و از آنها خواسته شد 14-12 ساعت ناشتا باشند. معیارهای ورود شامل: (الف) قند خون ناشتا بالای 126 میلی‌گرم در دسی لیتر، (ب) سن 60-30 سال، (ج) تمایل به شرکت در مطالعه و (د) عدم

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

دریافت هرگونه ویتامین، رژیم غذایی، گیاه دارویی و یا مکمل امگا 3 حداقل در سه ماه قبل از ورود به مطالعه بود. معیارهای خروج شامل: (الف) سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، گوارشی، کلیوی و سایر بیماری‌های اندوکرین، (ب) بارداری یا شیردهی، (ج) دریافت انسولین و (د) درمان‌های کاهش وزن بود.

پروتکل مطالعه، تصادفی سازی و مداخله: دوره خوگیری به مدت دو هفته در نظر گرفته شد تا در این مدت نمونه‌ها جهت رعایت یک رژیم تثبیت وزن بر اساس دستورالعمل‌های ADA (انجمن دیابت آمریکا) شامل 2 سرووینگ لبنیات کم‌چرب (شیر و ماست)، 3-2 سرووینگ میوه و 3-2 سرووینگ سبزی در روز آموزش ببینند. مطالعه شامل دو بخش بود، در بخش اول (مداخله) اثرات دریافت روزانه دو واحد دوغ غنی شده با ویتامین D (Fortified Doogh) در مقایسه با دوغ ساده (Plain Doogh) بر شاخص‌های فربهی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور شرکت کنندگان به‌طور تصادفی به دو گروه درمان (FD ، شامل 170 میلی‌گرم کلسیم و 500 واحد ویتامین D در 250 میلی‌لیتر ; n1 = 31) و گروه کنترل (PD ، شامل 170 میلی‌گرم کلسیم بدون ویتامین D در 250 میلی‌لیتر ; n2 =29) با استفاده از اعداد تصادفی تولید شده توسط کامپیوتر تقسیم شدند. اعضاء تیم مداخله از گروه‌ها آگاه بودند، اما کارکنان آزمایشگاه از گروه‌ها اطلاع نداشتند، بنابراین مطالعه یک سو کور بود. از شرکت کنندگان خواسته شد همراه با ناهار و شام یک بطری دوغ (500 میلی‌لیتر در روز مساوی با 1000 واحد ویتامین D روزانه در گروه FD) مصرف کنند. مدت مداخله دوازده هفته بود. در بخش دوم مطالعه (نوتریژنتیک) شمار بیماران در گروه FD (n =60) برای بررسی نقش احتمالی ژنوتیپ‌های پلی‌مرفیسم Cdx-2، بر پاسخ شاخص‌های فربهی به دریافت ویتامین D افزایش یافت.

کنترل پذیرش بیماران و کیفیت دوغ: شرکت کنندگان هر دو هفته یکبار به‌منظور ارزیابی پذیرش و نیز دریافت بسته دوغ جدید ملاقات می‌شدند. بطری‌های دوغ از نظر اندازه، رنگ، طعم و بسته‌بندی یکسان بودند. بنابراین شرکت کنندگان، مصاحبه کنندگان و کارکنان آزمایشگاه از گروه‌های مطالعه بی اطلاع بودند. میزان پذیرش دوغ غنی شده با استفاده از جداول تهیه شده برای مصرف، شمارش بطری‌های خالی و پرسش مستقیم از افراد در دیدارهای دو هفته‌ای و پیگیری تلفنی هفتگی ارزیابی می‌شد. ترکیب دوغ‌ها (شامل ویتامین D) بلافاصله پس از تولید، وسط و پایان دوره نگهداری تعیین شد تا از پایداری ترکیبات اطمینان حاصل شود. اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه مواد غذایی، نوشیدنی و آرایشی Maad، مورد تأیید سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت ایران، انجام شد.

ارزیابی دریافت‌های رژیمی: دریافت‌های رژیمی با استفاده از پرسشنامه یادآمد 24 ساعته خوراک به مدت سه روز (شامل یک روز تعطیل) در شروع و پایان مداخله همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد ارزیابی شد. برای تبدیل اطلاعات دریافت رژیمی به مقادیر واقعی انرژی و مواد مغذی از جدول ترکیبات غذایی دپارتمان کشاورزی آمریکا (USDA) تعدیل شده برای غذاهای ایرانی استفاده شد.

اندازه‌های تن‌سنجی: وزن با لباس سبک و بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتال (seca 808 ، هامبورگ آلمان) با دقت 0/1 کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد بدون کفش با استفاده از قدسنج (seca ، هامبورگ آلمان) با دقت 0/1 سانتیمتر اندازه‌گیری شد. محیط دور کمر و باسن با متر نواری با دقت 0/1 سانتیمتر اندازه‌گیری شد. BMI با استفاده از فرمول $weight(Kg)/height^2(m)$ محاسبه گردید.

ارزیابی درصد توده چربی بدن و چربی احشایی: برای ارزیابی درصد توده چربی بدن (FM) از روش آنالیز بیوالکتریکی امپیدانس (BIA) با دستگاه Quadscan 4000 system, Bodystat, UK استفاده شد. درصد چربی تنه (TF) و درجه بزرگی چربی احشایی (VAT) با استفاده از دستگاه Tanita AB-140 ViScan ژاپن اندازه‌گیری گردید. از تمام شرکت کنندگان خواسته شد تا از دریافت هر گونه غذا یا مایعات و انجام ورزش شدید به مدت حداقل 4 ساعت قبل از اندازه‌گیری‌ها اجتناب کنند. همچنین به آنها آموزش داده شد که از هیچ وسیله فلزی استفاده نکنند. اندازه‌گیری‌ها در دمای اتاق انجام شد در حالی که بیماران روی یک سطح نارسانا قرار گرفتند. شرکت کنندگان بدون بالش و در حالی که بازوهای آنها به موازات سینه قرار گرفته بود دراز کشیدند. طبق دستورالعمل‌های سازنده دستگاه، ViScan به صورت عمودی به سمت بدن شرکت کنندگان در سطح ناف قرار داده شد. الکترود دستگاه بر روی شکم در تماس مستقیم با پوست قرار گرفت. اندازه‌گیری‌ها دو بار انجام شد.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی: نمونه‌های خون بعد از 12 ساعت ناشتایی جمع‌آوری شد و در دو لوله با و بدون ضد انعقاد EDTA تقسیم شد. لوله دارای ضد انعقاد برای

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جداسازی DNA ژنوم استفاده شد در حالی که سرم‌های حاصل از نمونه‌های لخته شده برای آنالیزهای بیوشیمیایی استفاده شد. غلظت 25(OH)D در گردش نیز همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد به روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) اندازه‌گیری شد (24، 23). در این مطالعه وضعیت ویتامین D بر اساس غلظت سرمی 25(OH)D به صورت : کافی(50 nmol/L ≤) ، ناکافی 50-27/5 nmol/L) و کمبود (27/5 nmol/L ≤) تعریف شد(25). طبق موسسه پزشکی این مرزها با توجه به این واقعیت که نیازهای ویتامین D حداقل 97/5 % جمعیت با غلظت 25(OH)D برابر 50 nmol/L تأمین می‌شود قرار داده شده‌اند(15). گلوکز ناشتای سرم (FSG) با استفاده از روش آنزیمی با کیت‌های تجاری پارس آزمون ایران و سیستم اتوآنالیزر (Selectra, Vitalab, Netherland) اندازه‌گیری شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) با استفاده از روش رنگ سنجی بعد از جداسازی اولیه کروماتوگرافی (Biosystems, Spain) اندازه‌گیری شد. انسولین ناشتا سرم با روش ایمنورادیومتریک (IRMA) (Biosource, Belgium) و سیستم شمارش گاما (Gamma, Genesys, USA) تعیین گردید. تغییرات درون و میان سنجشی برای تمام تست‌ها به ترتیب کمتر از 7 و 9 % بود. حساسیت به انسولین به صورت شاخص QUICKI با فرمول زیر محاسبه گردید:

QUICKI index=1/[log (insulin)(µU/mL) + log (glucose)(mg/dl)]

تعیین ژنوتیپ: DNA از نمونه‌های خونی حاوی ضد انعقاد با استفاده از کیت استخراج DNA با نام تجاری Prime Prep (Genet Bio کره جنوبی) طبق پروتکل شرکت سازنده جداسازی شد. پلی مورفیسم Cdx-2 (rs11568820) به روش PCR با استفاده از پرایمرهای 5'- CAg CAT gCC TgT - 3' و 5'- CCA gTA CTg CCA gCT CCC - 3' CCT CAg C بر اساس گزارش Deng و همکاران(27) تعیین شد و به یک فرآورده 135 جفت بازی منتج شد. PCR برای 30 سیکل در دمای 68 درجه سانتی‌گراد که به آرامی سرد می‌شد انجام شد. DNA با آنزیم Bpu101 (Fermentas; thermo Scientific کانادا) هضم شد و فرآورده‌ها با الکتروفورز بر روی ژل آگاروز 1/5 % حاوی اتیدیوم بروماید آنالیز شدند و در یک gel documentation system (UVIdoc; UVItec: UK) مشاهده شدند. هضم توسط Bpu101 به ژنوتیپ‌های AA (135 جفت بازی) ، GA (135، 72 و 63 جفت بازی) ویا GG (72 و 63 جفت بازی) منتهی شد.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از Kolmogrov-Smirnov بررسی شد. تعادل هاردی-واینبرگ با استفاده از آزمون کای 2 تعیین شد(28). تفاوت در نسبت‌ها بین دو گروه با استفاده از آزمون کای 2 ارزیابی گردید. Independent sample t-test (برای متغیرهای دارای توزیع نرمال) و Mann-Whitney U (برای متغیرهای غیر نرمال) برای شاخص‌های متابولیک و تن‌سنجی بین گروه PD و FD استفاده شد. ارتباط بین متغیرها با استفاده از Pearson (r) (برای متغیرهای دارای توزیع نرمال و Spearman (rs) (برای متغیرهای غیر نرمال) ارزیابی شد. Repeated-measure ANOVA برای تعیین تداخل زمان و گروه استفاده شد. در صورت تداخل معنی‌دار زمان و گروه، مقایسه تغییرات بین گروه‌ها در هفته دوازدهم با استفاده از ANOVA و به دنبال آن آنالیز Tukey post hoc با Polynomial contrast analysis for trend در صورت لزوم انجام شد. وقتی که اثر زمان معنی‌دار بود مقایسه درون‌گروهی مقادیر با استفاده از paired sample t-test انجام گرفت. تمام آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ver.18 انجام شد و P value کمتر از 0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

ویژگی‌های بیماران: ویژگی‌های شرکت کنندگان در شکل 1 نشان داده شده است. 29 زن و 31 مرد با سن 7/8±52/6 سال در مطالعه شرکت داشتند. میانگین سن (7/7 ± 51/3 : PD و 8/0 ± 54/1 : FD)، مدت بیماری (5/6 ± 7/2 : PD و 5/5 ± 8/6 : FD) و نسبت جنس تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت (جدول 1). توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده شده برای Cdx-2، در تعادل هاردی واینبرگ بودند. توزیع سن، جنس و مدت زمان ابتلا به بیماری و مواجهه با نور آفتاب اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های ژنوتیپی نداشت (جدول1).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول 1. مقایسه ویژگی‌های فردی شرکت کنندگان در مطالعه کارآزمایی بالینی و گروه‌های ژنوتیپی (rs11568820) Cdx-2 در مطالعه نوتریژنتیک

	گروه‌های درمانی (n =58)		P	گروه‌های ژنوتیپی Cdx-2 (n =60)			P
	PD (n =29)	FD (n =31)		AA (n =31)	AG (n =19)	GG (n =10)	
سن (سال)	51/3±7/7	54/1±8/0	0/16	52/4±7/8	52/6±7/1	56/9±8/9	0/14
جنس (زن/مرد)	17/14	14/15	0/61	16/15	13/6	1/9	0/01
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	7/2±5/8	8/6±5/5	0/34	7/0±5/7	8/9±7/7	8/0±5/2	0/58
فعالیت فیزیکی (درصد)[1]	45/5	37/5	0/53	46/5	38/4	15/2	0/69
مواجهه با آفتاب (دقیقه/روز)	59/0±66/0	67/6±38/3	0/60	57/0±64/0	71/4±40	45/0±15/0	0/65

اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار و یا درصد بیان شده‌اند.
1 فعالیت فیزیکی بسیار کم

مداخله: در ابتدا، غلظت ویتامین D و سایر زیست نشانگرها بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول2). اختلاف معنی‌داری بین هفته صفر و دوازده در غلظت 25(OH)D سرم وجود داشت. غلظت 25(OH)D به‌طور معنی‌داری در گروه FD در مقایسه با ابتدای مطالعه ($p<0/001$) افزایش و در گروه PD (35/4 nmol/L+ در مقابل 4/8 nmol/L - و $p<0/001$) کاهش یافت (جدول2). بنابراین وضعیت ویتامین D در گروه FD در مقایسه با PD پس از 12 هفته مداخله به‌طور معنی‌داری بهبود یافت (جدول3). همچنین اختلاف معنی‌دار بین هفته صفر و 12 برای HbA1c، درصد توده چربی و چربی احشایی مشاهده گردید. اگرچه در گروه FD، HbA1c ($p<0/001$)، FM% ($p<0/001$)، و VAT ($p<0/001$) همگی بعد از 12 هفته به‌طور معنی‌دار کاهش یافتند، در گروه PD این متغیرها به جز HbA1c، که به میزان کم ولی معنی‌دار کاهش یافت ($p=0/003$)، افزایش نشان دادند. همچنین تداخل معنی‌دار زمان و درمان برای 25(OH)D، QUICKI، WC، WHR، FM%، VAT و TF% مشاهده گردید. آنالیز تغییرات درون گروه‌ها کاهش معنی‌داری در WC ($p=0/002$)، WHR ($p=0/005$)، FM% ($p<0/001$)، VAT ($p<0/001$) و TF% ($p=0/003$) در گروه FD در مقایسه با PD نشان داد در حالی که 25(OH)D و QUICKI به‌طور معنی‌داری در گروه FD در مقایسه با PD ($p<0/001$ برای هر دو) افزایش نشان دادند (جدول2). وزن، BMI و FSG پس از 12 هفته درون گروه‌ها و بین گروه‌ها تغییر معنی‌داری نداشتند (جدول2). ارتباط منفی معنی‌داری بین تغییرات 25(OH)D سرم و تغییرات WC ($p=0/35$ و $r=-0/29$)، FM% ($p=0/001$ و $r=-0/45$)، TF% ($p=0/015$ و $r=-0/32$) و VAT ($p=0/001$ و $r=-0/44$) مشاهده شد.

جدول 2. مقایسه مقادیر اولیه و نهایی متغیرهای تحت مطالعه کارآزمایی بالینی

	دوغ ساده (n =29)			دوغ غنی شده با ویتامین D (n =31)			زمان	گروه	زمان × گروه
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	تغییر	قبل از مداخله	بعد از مداخله	تغییر	P1	P2	P3
25 هیدروکسی ویتامین D (nmol/L)	41/1±20/5	36/2±23/6	-4/8±16/6	41/6±15/9	77/1±19/7	35/4±18/3	<0/001	<0/001	<0/001
گلوکز ناشتا (mg/dl)	159/6±52/0	167/6±52/5	8/0±48/2	166/5±43/2	152/5±42/8	-14/0±49/8	0/63	0/70	0/08
HbA1c (%)	8/9±1/7	8/3±1/6	-0/71±1/7	8/9±2/4	7/4±1/6	-1/5±2/0	<0/001	0/24	0/12
QUICKI	0/28±0/2	0/28±0/02	-0/009±0/02	0/28±0/02	0/29±0/02	0/02±0/02	0/67	0/70	<0/001
وزن (Kg)	78/8±13/2	79/7±13/8	0/86±2/6	73/7±13/8	73/5±11/5	-0/2±2/7	0/32	0/13	0/16
نمایه توده بدن(Kg/m2)	29/6±4/2	30/0±4/1	0/33±1/0	27/8±4/6	27/7±4/6	0/06±1/0	0/32	0/11	0/16
دور کمر (cm)	101/1±9/8	102/2±10/8	1/6±4/4	96/8±11/4	95/8±8/9	-1/3±5/0	0/80	0/046	0/028
نسبت دور کمر به باسن	0/94±0/05	0/95±0/05	0/02±0/04	0/93±0/05	0/92±0/05	-0/05±0/04	0/27	0/07	0/051
درصد توده چربی	38/9±9/6	40/3±9/4	0/60±3/3	36/7±10/6	33/3±9/6	-5/1±5/5	<0/001	0/025	<0/001
بافت چربی احشایی(*a.u.)	14/4±3/8	15/0±3/4	0/37±1/8	13/3±4/3	12/0±4/6	-0/80±0/96	0/009	0/85	<0/001
درصد چربی تنه‌ای	38/8±8/6	39/7±7/8	0/13±0/87	35/9±9/6	34/7±9/5	-1/1±2/0	0/11	0/27	0/003

P_1 for trend : مقایسه بین گروهی متغیرها در زمان پایه
P_2 for trend : مقایسه بین گروهی متغیرها بعد از 12 هفته مداخله
P_3 for trend : مقایسه بین گروهی تغییرات متغیرها بعد از 12 هفته مداخله
*Arbitrary unit

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول 3. مقایسه وضعیت ویتامین D بین گروه دوغ غنی شده و دوغ ساده [(%) n]

	کمبود		عدم کفایت		مطلوب	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
دوغ ساده	6 (20/7)	12 (41/2)	16 (55/2)	12 (41/2)	7 (24/1)	5 (17/2)
دوغ غنی شده با ویتامین D	6 (19/4)	0 (0)	17 (54/8)	4 (12/9)	8 (25/8)	27 (87/1)
جمع	12 (20)	12 (22/2)	33 (55/0)	16 (26/7)	15 (15/0)	32 (51/1)

کمبود : 27/5 nmol/L> ; عدم کفایت 27/5 nmol/L ≤ 50 nmol/L> ; مطلوب≤ 50 nmol/L.

مطالعه نوتریژنتیک: تفاوت معنی‌داری در متغیرهای اولیه میان گروه‌های ژنوتیپی وجود نداشت. اگرچه، اختلاف معنی‌دار بین هفته صفر و 12 برای 25 هیدروکسی ویتامین D سرم مشاهده شد. در گروه AA، 25(OH)D به‌طور معنی‌دار پس از 12 هفته افزایش یافت (p<0/001) و در سایر گروه‌ها (AG و GG) هیچ تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب p=0/015 و p=0/63) (جدول4). آنالیز مجدد اطلاعات میان واریانت‌های Cdx-2 روند معنی‌داری را برای توزیع کمبود ویتامین D در ژنوتیپ‌های Cdx-2 در ابتدای مطالعه نشان نداد (p trend = 0/86 و χ^2 =0/03). اگرچه بعد از مداخله تست trend معنی‌دار بود (p trend <0/001 و χ^2 = 29/1) که نشان می‌دهد بیش از 60 % نمونه‌ها در ژنوتیپ GG و 98 % در ژنوتیپ AG پس از 12 هفته مداخله دچار کمبود بودند (جدول5). همچنین اختلاف معنی‌داری بین هفته صفر و 12 برای HbA1c و FM% مشاهده شد. اگرچه در گروه AA ، HbA1c (p<0/001) و FM% (p<0/001) هر دو به‌طور معنی‌دار پس از 12 هفته کاهش یافتند، در گروه‌های AG (p =0/09 برای FM% و p = 0/18 برای HbA1c) و GG (p =0/56 برای FM% و p = 0/06 برای HbA1c) این متغیرها تغییری نکردند (جدول4). تداخل معنی‌دار زمان و درمان برای 25(OH)D ، QUICKI، WC، FM%، VAT و TF% در میان ژنوتیپ‌های Cdx-2 مشاهده شد. تست Post hoc Tukey نشان داد که گروه AA به‌طور معنی‌داری 25(OH)D بیشتری در مقایسه با گروه‌های AG (p<0/001) و GG (p=0/006) پس از 12 هفته داشتند. 25(OH)D در گردش در گروه AA در مقایسه با دو گروه دیگر افزایش یافت (p< 0/001). افزایش 25(OH)D با یک تغییر معنی دار برای سایر زیست نشانگرهای فربهی مثل WC، FM% و TF% همراه بود که به‌طور معنی‌دار در گروه AA کاهش یافتند (به ترتیب p=0/04، p<0/001 و p<0/001). وقتی تغییرات زیست نشانگرها با استفاده از ANOVA و به دنبال آن تست Tukey post hoc مقایسه گردید، تفاوت معنی‌داری در غلظت 25(OH)D سرم بین گروه‌های AA و AG (p<0/001) و AA و GG (p<0/001) مشاهده شد، اما اختلاف‌های بین AG و GG از نظر آماری معنی‌دار نبود (p = 0/77). در حالی که برای FM%، گروه AA به‌طور معنی‌داری از دو گروه AG (p<0/001) و GG (p=0/05) متفاوت بود، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه AG و GG وجود نداشت (p = 0/60). همچنین TF% تفاوت معنی‌داری بین دو گروه AA و AG (p =0/008) نشان داد، اما تفاوت معنی‌داری بین AA و GG (p =0/24) و یا بین AG و GG (p=0/69) وجود نداشت. به علاوه تفاوت معنی‌داری در VAT میان ژنوتیپ‌های Cdx-2 مشاهده شد، به این صورت که گروه AA کاهش معنی‌داری در VAT در مقایسه با AG نشان داد (p=0/001). در اینجا نیز AA و GG (p=0/61) و همین‌طور AG و GG (p=0/11) تفاوت معنی‌داری نداشتند. علاوه بر این گروه AA به‌طور معنی‌داری تفاوت بیشتری در QUICKI در مقایسه با AG (p=0/02) و GG (p=0/001) نشان داد. اگرچه هیچ اختلافی در تغییرات QUICKI بین گروه‌های AG و GG وجود نداشت (p=0/35).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

جدول 4. مقایسه متغیرها بین گروه‌های ژنوتیپی Cdx-2 (rs11568820) با دیابت نوع 2 قبل و بعد از 12 هفته مداخله در مطالعه نوتریژنتیک (n = 60)

متغیر	AA (n=31)			p	AG (n=19)			p	GG (n=10)			p	زمان	گروه	زمان × گروه
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	تغییر		قبل از مداخله	بعد از مداخله	تغییر		قبل از مداخله	بعد از مداخله	تغییر		P1	P2	P3
25 هیدروکسی ویتامین D (nmol/L)	41/6±15/8	77/1±19/7	34/8±18/3	<0/001	35/6±14/7	30/0±17/75	-6/4±19/0	0/15	52/8±26/5	51/3±28/4	-1/6±9/7	0/63	0/001	<0/001	<0/001
گلوکز ناشتا (mg/dl)	166/5±43/2	152/5±42/8	-14/0±49/8	0/12	164/8±61/3	170/8±61/3	-6/1±55/1	0/63	150/0±27/0	161/4±31/3	11/8±33/2	0/29	0/85	0/69	0/22
HbA1c (%)	8/8±2/4	7/4±1/6	-1/5±2/0	<0/001	9/0±1/5	8/3±1/6	-0/75±2/0	0/11	8/8±2/2	8/3±1/8	-0/64±0/91	0/05	0/001	0/50	0/31
QUICKI	0/27±0/02	0/28±0/02	0/01±0/02	0/006	0/28±0/02	0/28±0/02	-0/005±0/02	0/27	0/29±0/02	0/27±0/01	-0/02±0/02	0/02	0/26	0/78	0/001
وزن (Kg)	74/2±12/1	74/0±12/0	-0/20±2/7	0/68	78/0±13/7	79/3±14/0	1/2±2/8	0/07	80/3±12/7	80/1±12/4	0/14±2/4	0/85	0/31	0/29	0/20
نمایه توده بدن(Kg/m2)	27/8±4/8	27/7±4/9	-0/05±1/0	0/75	27/5±3/0	28/0±3/3	0/46±1/1	0/09	33/5±4/7	33/6±4/6	0/07±0/95	0/83	0/31	0/002	0/24
دور کمر (cm)	97/1±12/3	95/8±9/5	-1/3±5/0	0/17	99/0±9/8	100/2±8/9	1/3±4/5	0/25	106/2±9/8	108±11/6	2/1±4/3	0/18	0/33	0/83	0/027
نسبت دور کمر به باسن	0/93±0/05	0/93±0/04	-0/004±0/04	0/52	0/95±0/06	0/96±0/05	0/01±0/04	0/24	0/94±0/06	0/96±0/06	0/02±0/03	0/035	0/08	0/18	0/12
درصد توده چربی	35/7±11/5	30/6±10/4	-5/1±5/5	<0/001	34/4±7/3	35/5±8/1	1/2±2/8	0/09	48/6±7/1	48/0±6/0	-0/7±4/0	0/57	0/019	<0/001	<0/001
بافت چربی احشایی (*a.u.)	13/6±4/8	12/8±5/0	-0/80±0/96	0/003	12/7±4/5	13/0±4/4	0/25±0/72	0/07	13/5±1/2	13/4±1/4	-0/09±1/1	0/97	0/12	0/93	<0/001
درصد چربی تنه‌ای	36/0±9/6	35/0±9/4	-1/1±2/0	<0/001	33/1±6/8	33/7±6/4	0/57±1/4	0/14	47/2±2/0	47/2±2/6	-0/03±2/4	0/80	0/46	<0/001	<0/009

P : مقایسه درون‌گروهی قبل و بعد از مداخله

P_1 for trend : مقایسه بین گروهی متغیرها در زمان پایه

P_2 for trend : مقایسه بین گروهی متغیرها بعد از 12 هفته مداخله

P_3 for trend : مقایسه بین گروهی تغییرات متغیرها بعد از 12 هفته مداخله

*Arbitrary unit

جدول 5. وضعیت ویتامین D در میان گروه‌های ژنوتیپی Cdx-2 قبل و بعد از مداخله [(%) n]

	AA (n=31)		AG (n=19)		GG (n=10)		جمع	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
کمبود	6 (19/4)	0(0)	4 (68/4)	10 (52/6)	2 (20/0)	3 (30/0)	12 (20/0)	13 (21/7)
عدم کفایت	17 (54/8)	6 (19/3)	13 (68/4)	8 (42/1)	3 (30/0)	3 (33/8)	33 (55/0)	17 (28/3)
مطلوب	8 (25/8)	25 (80/6)	2 (10/5)	1 (5/3)	5 (50/0)	4 (44/4)	15 (25/0)	30 (50/0)

27/5 nmol/L> کمبود ; 50 nmol/L> عدم کفایت≤ 27/5 nmol/L ; مطلوب≤ 50 nmol/L.

• بحث

این مطالعه نشان داد که دریافت روزانه 1000 واحد ویتامین D به دنبال مصرف دوغ غنی شده، اثرات سودمندی بر شاخص‌های فربهی مرکزی شامل چربی تنه و چربی احشایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 دارد و این اثرات در بیمارانی که دارای ژنوتیپ AA پلی مورفیسم VDR-Cdx-2 بودند بیشتر بود. مطالعات مشاهده‌ای ارتباط معکوسی بین وضعیت 25(OH)D و فربهی نشان داده‌اند. ارتباط معکوسی بین ویتامین D و چربی احشایی (29)، BMI و بافت چربی زیرپوستی (8) در افراد Hispanic و African-American نشان داده شده است، اما 25(OH)D با تغییر 5 ساله در فربهی ارتباط نداشت(8). علاوه بر این، شیوع فقر ویتامین D (25(OH)D < 50 nmol/L) سه برابر در افراد با SAT و VAT بالا بیشتر از افراد با SAT و VAT پایین بود(30).

Caron-Jobin و همکاران یافتند که دریافت بالای رژیمی ویتامین D و سطح بالای 25(OH)D هر دو به‌طور معنی‌داری با سطح پایین تر چربی احشایی ارتباط دارند. همچنین غلظت سرمی 25(OH)D ارتباط نزدیکی با چربی کل اندازه‌گیری شده توسط BMI و یا کل توده چربی بدن نشان داد (31).

یافته‌های مطالعه حاضر از کاهش توده چربی و بافت چربی احشایی به‌واسطه ویتامین D از یک کارآزمایی بالینی که در آن پس از 16 هفته دریافت روزانه آب‌پرتقال غنی شده با کلسیم و ویتامین D (روزانه 350 میلی‌گرم کلسیم و 100 واحد ویتامین D) موجب کاهش معنی‌دار در VAT شد، حمایت می‌کند. مشابه یافته‌های حاضر، آنها نیز هیچ اثر معنی‌داری بر BMI و وزن مشاهده نکردند (19). با وجود این، در یک مطالعه طولی، کلسیم و ویتامین D اثر کمی در پیشگیری از افزایش وزن در طول 3 سال داشتند(12). همین‌طور، دو کارآزمایی بالینی هیچ تغییر معنی‌داری را در وزن بدن، درصد توده چربی و نسبت دور کمر به باسن پس از مکمل یاری با دوز بالای ویتامین D در افراد چاق و یا دارای اضافه‌وزن نشان ندادند (33، 32).

یافته‌های حاضر با برخی مطالعات دیگر که بیشتر کاهش چربی القا شده توسط ویتامین D را مربوط به تغییرات چربی احشایی مربوط می‌دانستند، همسو بود(31). ارتباط میان اندازه سلول‌های چربی، دریافت رژیمی ویتامین D و کلسیم و غلظت 25(OH)D تنها در محل انباشت omental گزارش شده است (31). پیشنهاد شده که محدوده BMI می‌تواند یک پیشگویی کننده مهم میزان و محل کاهش بافت چربی باشد (31). در جمعیت ما میانگین BMI در محدوده پر وزنی و فربهی بود (88/3 % بیماران ما فربه و بقیه پر وزن بودند). فرضیه این است که در این محدوده از BMI، واریانس بافت چربی زیر پوستی کمتر از چربی احشایی است که ممکن است منجر به اثربخشی بیشتر مکمل یاری بر اندازه چربی احشایی شود (31).

1 و 25 هیدروکسی ویتامین D موجب افزایش جذب روده‌ای کلسیم می‌شود، بازگردش استخوان را کنترل و سنتز هورمون پاراتیروئید را سرکوب می‌کند و در نهایت بازجذب کلیوی کلسیم را افزایش می‌دهد (34). تمام ساز و کارهای یاد شده، کلسیم داخل سلولی را تعدیل می‌کنند که در تغییر لیپولیز و لیپوژنز نقش دارد (34). علاوه بر این پیشنهاد شده بود که دریافت کم ویتامین D رژیمی می‌تواند باعث تولید 1,25(OH)D و سپس تولید کورتیزول با فعال کردن 11بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز شود. افزایش در فعالیت این آنزیم در انسان می‌تواند موجب تجمع توده چربی در نواحی احشایی شود (36، 35). در حالی که ویتامین D و متابولیت‌هایش می‌توانند در بافت چربی رسوب کنند (7). با مکمل یاری ویتامین D، ممکن است فعالیت آنزیم کاهش یافته و موجب لیپولیز شود.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

پلی مورفیسم Cdx-2 به‌طور معنی‌داری اثر مکمل یاری روزانه 1000 واحد ویتامین D را برای افزایش 25(OH)D و تغییر شاخص‌های فربهی تعدیل کرد. 25(OH)D در گردش به‌طور غیر قابل انتظار تنها در گروه AA در مقایسه با سایر گروه‌های ژنوتیپی افزایش یافت. این تفاوت با یک تفاوت معنی‌دار سایر شاخص‌های فربهی مانند WC، FM% و TF% بود که در گروه AA به‌طور معنی‌دار کاهش یافتند.

پلی مورفیسم Cdx-2 با نتایج بالینی و جذب کلسیم ارتباط داشته است. یافته‌های مطالعه حاضر از نتایج مطالعات مشاهده‌ای و مولکولی پیشین حمایت می‌کند (37; 18). اخیراً Ochs-Balcom (18) رابطه مثبتی بین Cdx-2 با دور کمر و (ارتفاع شکمی) abdominal height و رابطه معنی‌دار مرزی بین Cdx-2 و BMI مشاهده کرد. پس از آن در یک مطالعه طولی نشان داده شد که Cdx-2 بروز (odds) فربهی شکمی را افزایش نمی‌دهد (38). در مطالعه‌ای دیگر Cdx-2 SNP با BMI و توده چربی در مردان چینی ارتباط داشت (39). Arai و همکاران نشان دادند که این پلی مورفیسم منجر به 30 % کاهش در فعالیت رونویسی پروموتر می‌شود، بیان VDR روده‌ای را کاهش می‌دهد و بر جذب کلسیم در روده اثر می‌گذارد.

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی نیز داشت. تعمیم تغییرات مشاهده شده پس از 12 هفته مداخله به دوره زمانی طولانی‌تر و مهم‌تر از همه اثر محافظت کننده احتمالی آنها در مقابل عوارض دراز مدت دیابت نیازمند مطالعات کنترل شده و خوب طراحی شده طولی می‌باشد. به علاوه، حجم نمونه نسبتاً کم بود و افراد شرکت کننده عمدتاً میانسال و سالمند بودند، که این مسئله ما را در تعمیم این یافته‌ها به جمعیت‌های مختلف بیشتر محدود می‌کند.

در نتیجه، یافته‌های کلیدی مطالعه حاضر به اثربخشی دریافت روزانه 1000 واحد ویتامین D از طریق دوغ غنی شده بر شاخص‌های فربهی شکمی شامل چربی تنه و احشایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 اشاره می‌کند. بر طبق دانسته‌های ما این اولین مطالعه‌ای است که اثرات متقابل پلی مورفیسم Cdx-2 گیرنده ویتامین D و دریافت ویتامین D را بر پاسخ شاخص‌های فربهی در بیماران دیابتی بررسی می‌کند. به هر حال، مطالعات بیشتر لازم است تا این یافته‌ها را در جمعیت‌های متفاوت، شامل جمعیت‌های سایر گروه‌های نژادی و قومی به‌منظور اثبات اهمیت بیولوژیکی پلی مورفیسم Cdx-2 در رابطه با فنوتیپ فربهی مرکزی تکرار کند.

• References

1. Kelishadi R, Alikhani S, Delavari A, Alaedini F, Safaie A, Hojatzadeh E. Obesity and associated lifestyle behaviours in Iran: findings from the first national non-communicable disease risk factor surveillance survey. Public Health Nutr 2008;11:246-251.
2. Salekzamani S, Neyestani TR, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, et al. Is vitamin D status a determining factor for metabolic syndrome? A case-control study. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2011;4:205-212.
3. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 1998;280:1371-1374
4. Dennis KE. Postmenopausal women and the health consequences of obesity. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007;36:511-519
5. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:157-161
6. Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. J Nutr 2003;133:102-106.
7. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72:690-693.
8. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, Norris JM. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3306-3313.
9. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. The relationship between obesity and serum 1, 25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1196-1199.
10. Zemel MB, Miller SL. Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. Nutr Rev 2004;62:125-131.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

11. Soares M, Ping-Delfos WCS, Ghanbari M. Calcium and vitamin D for obesity: a review of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 2011;65:994-1004.

12. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, Margolis KL, Powell L, Uwaifo G, Whitlock E. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. Arch Intern Med 2007;167:893-902.

13. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. Nutr Rev 2008;66:40-46.

14. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290:E916-E924.

15. Burton GR, Guan Y, Nagarajan R, McGehee Jr RE. Microarray analysis of gene expression during early adipocyte differentiation. Gene 2002;293:21-31.

16. Yamamoto H, Miyamoto KI, Li B, Taketani Y, Kitano M, Inoue Y, Morita K, Pike J, Takeda E. The Caudal-Related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. J Bone Miner Res 1999;14:240-247.

17. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. The FASEB Journal 2000;14:1132-1138.

18. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, Shields PG, Marian C, Trevisan M, Freudenheim JL. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. Am J Clin Nutr 2011;93:5-10.

19. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM: Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr 2012;95:101-108.

20. Neyestani TR, Djazayery A, Shab-Bidar S, Eshraghian MR, Kalayi A, Shariatzadeh N, Khalaji N, Zahedirad M, Gharavi A, Houshiarrad A, Chamari M, Asadzadeh S. Vitamin D Receptor Fok-I polymorphism modulates diabetic host response to vitamin D intake: need for a nutrigenetic approach. Diabetes Care 2013;36:550-556.

21. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A. Efficacy of vitamin D3-fortified-yogurt drink on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress biomarkers according to vitamin D receptor gene polymorphisms in type 2 diabetic patients: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. BMC endocrine disorders 2011;11:12.

22. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Gharavi A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Zahedirad M, Khalaji N, Haidari H: Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. BMC Med 2011;9:125.

23. Neyestani TR, Gharavi A, Kalayi A. Determination of serum 25-hydroxy cholecalciferol using high-performance liquid chromatography: a reliable tool for assessment of vitamin D status. International Journal for Vitamin and Nutrition Research 2007;77:341-346.

24. Neyestani T.R GA, Kalayi A. Determination of serum 25-hydroxy cholecalciferol using high-performance liquid chromatography: A reliable tool for assessment of vitamin D status. Int J Vitam Nutr Res 2007;77:341-346.

25. Saintonge S, Bang H, Gerber L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics. Pediatric 2009;123:797-803.

26. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:144-147.

27. Deng HW, Shen H, Xu FH, Deng HY, Conway T, Zhang HT, Recker RR. Tests of linkage and/or association of genes for vitamin D receptor, osteocalcin, and parathyroid hormone with bone mineral density. J Bone Miner Res 2002;17:678-686.

28. Yong Zou G, Donner A. The Merits of testing hardy-weinberg equilibrium in the analysis of unmatched case-control data: A cautionary note. Ann Hum Genet 2006;70:923-933.

29. Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG, Bowden DW, Carr JJ, Hightower RC, Gordon EJ, Xu J, Langefeld CD, Divers J. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1076-1083.

30. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes 2010;59:242-48.

31. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. Obesity 2011;19:1335-.41.

32. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. Eur J Endocrinol 2008;159:675-84.

33. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H, Koerfer R. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am J Clin Nutr 2009;89:1321-1327.

34. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. J Nutr 2003;133:252S-256S.

35. Veilleux A, Rhéaume C, Daris M, Luu-The V, Tchernof A. Omental adipose tissue type 1 11β-hydroxysteroid dehydrogenase oxoreductase activity, body fat distribution,

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

and metabolic alterations in women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3550-3557.

36. Veilleux A, Laberge PY, Morency J, Noël S, Luu-The V, Tchernof A. Expression of genes related to glucocorticoid action in human subcutaneous and omental adipose tissue. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;122:28-34.

37. Arai H, Miyamoto KI, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, Tonai T, Nishisho T, Mori S, Takeda E. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. J Bone Miner Res 1997;12:915-921.

38. Beydoun MA, Tanaka T, Beydoun HA, Ding EL, Ferrucci L, Zonderman AB. Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms are associated with central adiposity status and changes among US adults. J Nutr Sci 2013;2:e33

39. Gu J-m, Xiao W-j, He J-w, Zhang H, Hu W-w, Hu Y-q, Li M, Liu Y-j, Fu W-z, Yu J-b. Association between VDR and ESR1 gene polymorphisms with bone and obesity phenotypes in Chinese male nuclear families. Acta Pharmacol Sin 2009;30:1634-42.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

Effect of VDR Cdx-2 on the Response of Central Obesity Indices to Vitamin D Intake in Subjects with type 2 diabetes : A Randomized Controlled Trial

Mansouri S[1], Shab-Bidar S[2], Neyestani TR[3], Djazayery A[4], Eshraghian MR[5]*

1- M.Sc Student of Nutrition Sciences, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Prof, Dept. of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*3-*Corresponding author: Prof, Dept. of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: neytr@yahoo.com*

4- Prof, Dept. of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Prof, Dept. of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Received 8 May, 2015 **Accepted 11 Sept, 2015**

Background and Objectives: Emerging data suggest an association between low serum concentrations of 25(OH)D and central obesity. This study aimed to investigate the effect of daily intake of vitamin D-fortified yogurt drink *(doogh)* on central obesity indicators in subjects with type 2 diabetes (T2D) and the possible modulation of this effect by vitamin D receptor (VDR)-*Cdx*-2 genotypes.

Materials and Methods: Sixty T2D subjects were randomly allocated into two groups to receive either plain *doogh* (PD; n=29, containing 170 mg calcium and no vitamin D/250 mL) or vitamin D3-fortified *doogh* (FD; n=31, containing 500 IU/250 mL) twice a day for 12 weeks. 25(OH)D, glycemic and adiposity indicators were evaluated before and after the intervention. VDR genotypes in the extended number of T2D subjects were determined in the FD group (n=60).

Results: After 12 weeks, in the FD compared to the PD group, serum 25(OH)D increased (+35.4 nmol/L vs. -4.8 nmol/L, $p<0.001$) and mean changes of waist circumference (WC; -1.3 vs. +1.6 cm, $p=0.02$), body fat mass (FM; -5.1 vs. +0.60 %, $p<0.001$), truncal fat (TF; -1.1 vs. 0.13%, $p=0.003$) and visceral adipose tissue (VAT; -0.80 vs. +0.37 a.u., $p<0.001$) decreased significantly. Circulating 25(OH)D was raised only in AA group (34.8 nmo/L in the AA group vs. -6.4nmol/L in the AG and -1.6nmol/L in the GG groups, $p<0.001$). This difference was accompanied by a significant decrease in the changes of WC ($p=0.004$), FM% ($p<0.001$) and TF% ($p<0.001$) in AA genotype.

Conclusions: Daily intake of 1000 vitamin D-fortified *doogh* for 12 weeks improved the central obesity indices in the T2D subjects, and the improvement was more pronounced in the carriers of the AA genotype of VDR-*Cdx*-2.

Keywords: Vitamin D, Adiposity, Fat mass, Visceral fat, Type 2 diabetes

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]