مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال دهم، شماره 3، پاییز 1394، صفحات 12-1

اثر بخشی مصرف دوغ غنی شده با ویتامین D بر بهبود زیست نشانگرهای اندوتلیال در مبتلایان به دیابت نوع دوم: مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده

پونه دولو[1]، سکینه شب بیدار[2]، تیرنگ نیستانی[3]، ابوالقاسم جزایری[4]

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

تاریخ دریافت: 93/11/30 تاریخ پذیرش: 94/2/16

چکیده

سابقه و هدف: اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال یکی از علل مهم آنژیوپاتی دیابتی است که در نهایت منجر به بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد و از علل عمده مرگ و میر در مبتلایان به دیابت می‌باشد. در این مطالعه اثرات بهبود وضعیت ویتامین D بر وضعیت قندخون، ترکیب چربی‌های خون، زیست نشانگرهای کارکرد سلول‌های اندوتلیال در افراد دیابت نوع دوم بررسی شد.

مواد و روش‌ها: افراد مبتلا به دیابت نوع دوم به طور تصادفی به دو گروه: 1- دریافت کننده دوغ ساده (حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم، فاقد ویتامین D در 250 سی سی دوغ ، تعداد 50 نفر) و گروه 2- دریافت کننده دوغ غنی شده با ویتامین D (حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم، 500IU ویتامین D در 250 سی سی دوغ، تعداد 50 نفر) دو بار در روز و به مدت 12 هفته تقسیم شدند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی، وضعیت قندخون، ترکیب چربی‌های خون، درصد توده چربی بدن (FM)، زیست نشانگرهای اندوتلیال نظیر اندوتلین-1 سرم، سلکتین E، ماتریکس متالوپروتیناز9 (MMP-9) در آغاز و پایان هفته 12 هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: انجام مداخله، بهبودی مشخصی در وضعیت قند خون ناشتا، میزان حساسیت به انسولین (QUICKI)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)، اندوتلین -1، سلکتین E و MMP-9 در گروه 2 در مقایسه با افراد گروه 1 شد (تمام موارد، $p<0/05$). به طور معنی‌داری تفاوت در تغییرات غلظت اندوتلین -1 ، سلکتین E و MMP-9 در گروه 2 در مقایسه با گروه 1 دیده شد (به ترتیب 0/63±0/35- در مقابل 0/55±0/03- ، P=0/028 ، 7/3±3/8- در مقابل 8/3±0/95 ، P= 0/003 ، 3/7±2/3- در مقابل 7/1±0/44+، P=0/02 ng/ml). بعد از کنترل تغییرات QUICKI، توده چربی بدن، محیط دورکمر، مقادیر اندوتلین-1 و MMP-9 معنی‌دار باقی ماند (به ترتیب p=0/009 در مقابل p=0/005) اما معنی‌داری تغییرات سلکتین E (p=0/092) حذف شد.

نتیجه‌گیری: بهبود وضعیت ویتامین D با بهبود وضعیت قند خون، ترکیب چربی‌های خون و زیست نشانگرهای اندوتلیال همراه است. یافته‌های این تحقیق اثرات مستقیم و غیر مستقیم ویتامین D را بر بهبود زیست نشانگرهای زیستی اندوتلیال نشان داد.

واژگان کلیدی: ویتامین D ، دیابت نوع 2، اندوتلیلال، قند خون، چربی خون

• مقدمه

در سراسر جهان ازجمله ایران شیوع بیماری دیابت نوع دو (T2D) رو به افزایش می‌باشد(1). بیماری دیابت با خطر بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) همراه است. از آنجا که این بیماری پیش رونده می‌باشد، CVD که علت بیش از 80 درصد مرگ و میرهای زودرس است به عنوان عامل اصلی مرگ و میر در دیابت نوع دو شناخته شده است (2).

ممکن است بیماری دیابت، روی عروق کوچک و بزرگ بدن اثر بگذارد و بدین ترتیب منجر به میکرو آنژیوپاتی و ماکروآنژیوپاتی شود. افزایش انسولین خون و تنش اکسیداتیو

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

زیاد در بیماری دیابت به عنوان دو عامل عمده مرتبط با گرفتاری‌های طولانی مدت این بیماری نظیر ماکرو و میکرو آنژیوپاتی شناخته شده‌اند (3). فرض بر این است که اختلال کارکرد اندوتلیال عامل عمده آنژیوپاتی دیابت باشد که نهایتاً منجر به CVD می‌گردد (4). مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت نشان داد که افزایش غلظت زیست نشانگرهای اندوتلیال پلاسما ممکن است مستقل از سایر عوامل خطر دیابت از قبیل فربهی، مقاومت به انسولین و آماس فراگیر، بیماری دیابت را پیش بینی نماید (5). بنابراین کارکرد سلول‌های اندوتلیال بر فعالیت‌های بازدارنده علیه بیماری دیابت و پیامد عوارض آن متمرکز است.

اخیراً ارتباط سطح ویتامین D و T2D، مورد توجه قرار گرفته است. اغلب ویتامین D بخاطر اثر کلسمیکاش شناخته شده است (6)، از اثرات غیرکلسمیک این ویتامین می‌توان به تنظیم بیان ژن و ویژگی آنتی‌اکسیدانی آن اشاره نمود (7). کمبود ویتامین D به عنوان عامل خطر مستقل برای CVD در نظر گرفته شده است (8). اخیراً گزارش شده است ، نسبت شانس ابتلا به CVD در افرادی با سطح سرمی کمتر از 25 نانو مول در لیتر از 25(OH)D در مقایسه با افرادی با سطح سرمی بیشتر از 37/5 نانو مول در لیتر بعد از تعدیل مخدوشگرهای بالقوه 2/95 بود (با 95% فاصله اطمینان 1/67-5/12، p<0/001) (9).با در نظر گرفتن اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال در تکوین CVD ، اگر ویتامین D روی سلول‌های اندوتلیال اثر بگذارد، این پیامد مورد افزایش قرار می‌گیرد. کمبود ویتامین D در بزرگسالان غیر دیابتی با اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال و پراکسیداسیون لیپیدها مرتبط شده است (10). به تازگی در مطالعه دیگری روی جمعیت مجزا نشان داده شده است که ویتامین D کنترل قند خون را در افراد مبتلا به T2D بهبود می‌بخشد (11). لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر وضعیت ویتامین D از طریق مصرف غنی شده با ویتامین D بر وضعیت قندخون، زیست‌نشانگرهای سلول‌های اندوتلیال انجام شد.

• مواد و روش‌ها

حجم نمونه: برمبنای مطالعات قبلی روی میانگین سرمی 25(OH)D بیماران مبتلا به دیابت (47/8 ± 57/8 nmol/l)(12) با تشخیص تغییر در میانگین سرمی 25(OH)D با یک انحراف معیار (13)، سطح معنی‌داری (α<05/) و با توان آزمون 90%، تعداد نمونه در هر گروه 50 نفر محاسبه شد.

افراد شرکت کننده در مطالعه: در مجموع 100 بیمار مبتلا به T2D (57 زن و 43 مرد) با میانگین سنی 52/5 سال (دامنه سنی 67-29 سال) به طور تخصیص تصادفی (Random Allocation) با استفاده از نرم افزار Excel از دو جمعیت مطالعه اصلی (14)، از انجمن دیابت ایران یا انجمن دیابت گابریک واقع در تهران انتخاب شدند. از معیارهای ورود به مطالعه 1) سن 70-25 سال 2) تمایل به شرکت در مطالعه 3) عدم مصرف مکمل‌های ویتامینی و رژیم غذایی، مکمل گیاهی یا مکمل امگا3 حداقل به مدت 3 ماه قبل از مداخله. معیارهای عدم ورود به مطالعه عبارت بودند از: 1) سابقه بیماری قلبی عروقی، گوارشی، کلیوی و سایر بیماری‌های غدد درون ریز 2) بارداری یا شیردهی 3) تزریق انسولین 4) درمان به منظورکاهش وزن. همه افراد دریافت کننده داروهای خوراکی کاهنده قند خون نظیر متفورمین، گلی بن گلامید و گلی تازون وارد مطالعه شدند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در پراکنش مصرف دارو وجود نداشت (اطلاعات نشان داده نشده است).

طراحی مطالعه: این مطالعه بخشی از یک پروژه تحقیقاتی بزرگتر است که به ارزیابی اثرات دریافت ویتامین D بر زیست نشانگرهای متعدد مرتبط با پیامدهای دیابت نوع 2 می‌پردازد (14). این مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی کنترل شده (RCT) یک سوکور طی 3ماه طی اواسط مهر 1389 تا اواخر فروردین 1390 به طور مشترک توسط انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور (NNFTRI) و دانشکده بهداشت عمومی دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMS) انجام گرفت. طی اولین ملاقات برای کلیه شرکت کنندگان قبل از امضای فرم رضایت نامه کتبی اهداف مطالعه توضیح داده شد. پس از یک دوره 2 هفته‌ای خوگیری برای مطالعه، افراد به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده دوغ غنی شده با ویتامین D (FYD: حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم ،500IU ویتامین D در 250 سی سی دوغ ، تعداد 50 نفر) و گروه دریافت کننده دوغ ساده (PYD: حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم، فاقد ویتامین D در 250 سی سی دوغ ، تعداد 50 نفر) تخصیص یافتند. محتوای پروتئین، چربی و انرژی دوغ به ترتیب 1/4 گرم در دسی لیتر، 1 گرم در دسی لیتر و 30 کیلوکالری در دسی لیتر بود. به شرکت کنندگان آموزش داده شد یک بطری دوغ حاوی 500 سی‌سی را هم در وعده ناهار و هم شام مصرف نمایند که معادل 1000IU ویتامین D3 در روز در گروه FYD بود. دوره مداخله 12 هفته بود. مصرف

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

1000IU ویتامین D3 در روز راهی مطمئن و مؤثر برای افزایش گردش 25(OH)D در این دوره مطالعه بود (11). شرکت کنندگان یک بسته 30 بطری دوغ که برای 2هفته کافی بود دریافت نمودند. همه افراد هر دو هفته یک بار برای ارزیابی پیروی و دریافت دوغ برای دوهفته آتی ملاقات شدند. فشارخون، اندازه‌های تن سنجی، رژیم غذایی، درصد توده چربی بدن و ارزیابی‌های بیوشیمیایی قبل و بعد از مداخله صورت گرفت. شرکت کنندگان و محققین در هر گروه بی اطلاع بودند. پی آمد اولیه مورد انتظار افزایش غلظت 25(OH)D در گروه FYD بود. پیش نویس مطالعه از نظر علمی و اخلاقی توسط کمیته NNFTR1 دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و TUMS به تصویب رسید.

ارزیابی دریافت غذایی: در شروع و پایان دوره مداخله، ارزیابی دریافت غذایی با استفاده از پرسشنامه 24 ساعته یاد آمد خوراک طی 3 روز (ازجمله تعطیلات آخر هفته) انجام گرفت. همه پرسشنامه‌ها با کمک یک متخصص تغذیه آموزش دیده تکمیل گردید. یک آلبوم غذایی برای کمک به شرکت‌کنندگان به منظور یادآوری اندازه سهم هر غذای مصرف شده، استفاده شد که پس از آن به گرم مقیاس خانگی تبدیل شد. مواد مغذی مصرف شده و انرژی دریافتی با پرسشنامه‌های دریافت غذایی جدول ترکیبات مواد غذایی وزارت کشاورزی ایالات متحده آمریکا همراه با برخی تغییرات برای غذاهای ایرانی مورد استفاده قرار گرفت.

فشار خون و اندازه‌های تن سنجی: وزن با لباس سبک و بدون کفش با مقیاس دیجیتالی (SECA، هامبورگ، آلمان) با دقت 0/1 کیلوگرم و قد بدون کفش با قد سنج (SECA، هامبورگ، آلمان) با دقت 0/1 سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. دور کمر و دور باسن توسط متر نواری با دقت 0/1 سانتی‌متر ارزیابی شد. نمایه توده بدن (BMI) با معادله وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد برحسب متر مربع محاسبه شد. اندازه‌گیری فشار خون (BP) افراد توسط فشارسنج دیجیتالی (BC 08، Beurer، آلمان) پس از حداقل 10 دقیقه استراحت و در حالت نشسته اندازه‌گیری شد. فشار خون برای هر فرد دو بار اندازه‌گیری شد و میانگین دو اندازه‌گیری برای هر فرد به عنوان فشار خون گزارش شد.

بررسی‌های آزمایشگاهی

خونگیری: نمونه خون بین ساعات 10-7 صبح بعد از 12 ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خونی به مدت 45-30 دقیقه سانتریفوژ شدند و سرم‌ها در میکرو تویوب‌های تمیز ریخته و در فریزر منفی 80 درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند.

وضعیت قندخون، فراسنج‌های لیپیدی و آلبومین اداری: قندخون ناشتا (FSG)، فراسنج‌های لیپیدی نظیر تری گلیسیرید (TG)، کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (LDL-C) و HDL-C با روش آنزیماتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. آلبومین ادراری و کراتینین به ترتیب با روش ایمونوتوربیدومتریک و رنگ سنجی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. کلیه آزمایشات با کیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران- ایران) با استفاده از سیستم اتو آنالیزور (Selectra E ، Vitalab، Holliston ، هلند) انجام شد. از آن جا که آلبومین ادراری اندازه‌گیری شد، از نسبت آلبومین ادرای به کراتینین (ACR) برای ارزیابی تغییرات میکرو آلبومین اوری استفاده شد. HbA_1C با روش رنگ سنجی بعد از کروماتوگرافی رنگی (BioSystems, Barcelona، اسپانیایی) سنجیده شد. سطح انسولین سرم با روش ایمونوتوربیدومتریک (IRMA) با استفاده از کیت‌های تجاری (Belgium، Biosource,Dorest) و سیستم شمارشگر گاما (Gamma I, Genesys Maple Park, USA) انجام شد. مقاومت انسولینمی توسط محاسبه QUICKI مورد ارزیابی قرار گرفت(15):

غلظت 25(OH)D3: 25(OH)D3 سرم از روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا(HPLC) استفاده شد(16). تغییرات سنجش درونی - بیرونی به ترتیب کمتر از 7% و 9% بود. وضعیت ویتامین D بر مبنای غلظت سرمی 25(OH)D : کافی ≤ 50 نانو مول در لیتر، 50 نانو مول در لیتر > ناکافی ≤ 27/5 نانو مول در لیتر، کمتر از27/5 نانو مول در لیتر کمبود تعریف گردید (17). اخیراً نشان داده شده است که حداقل نیاز 97/5 درصد از جمعیت از ویتامین D با غلظت 50 نانومول در لیتر 25(OH)D تأمین می‌گردد(18). غلظت هورمون پاراتیروئید سرم (iPTH) (DRG, Marburg، آلمان) با روش ارزیابی ایمونو آنزیمی (EIA) انجام شد. تغییرات سنجش درونی - بیرونی به ترتیب کمتر از 3% و 5/5% بود.

زیست نشانگرهای سلول‌های اندوتلیال: کارکرد سلول‌های اندوتلیال با تعیین سطح سرمی اندوتلین -1 ، سلکتین E (هردو IBL ، هامبورگ، آلمان)، MMP-9 (e-Bioscience, Vienna ، استرالیا) مورد بررسی قرار گرفت. تغییرات سنجش درونی - بیرونی به ترتیب کمتر از 8/1% و 8/5% برای اندوتلین-1، 5/4% و 6% برای سلکتین E، 7/3% و 10/2% برای MMP-9 بود.

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

تجزیه و تحلیل ترکیب بدن: درصد توده چربی بدن توسط آنالیز امپدانس بیوالکتریکی (Body stat، Quadscan 4000 Isle of Man, UK، system,) مورد ارزیابی قرار گرفت.

پیروی افراد مورد مطالعه: به کلیه شرکت کنندگان یک پمفلت " دستورالعمل مصرف دوغ " همراه با یک جدول مصرف روزانه دوغ داده شد که شامل 28 مربع خالی برای هر هفته بود. به افراد آموزش داده شد که جداول را در محل دید قرار دهند (ترجیحاً روی درب یخچال) و با مصرف هر بطری دوغ بعد از هر وعده غذایی آن را علامت بزنند. علاوه بر آن از افراد خواسته شد بطری‌های خالی را برای ملاقات بعدی بیاورند. میزان پیروی آنها توسط بررسی جداول مصرف، شمارش بطری‌های خالی، بررسی ملاقات‌های هر دو هفته یکبار و پیگیری تماس‌های تلفنی هر هفته صورت گرفت.

کنترل کیفیت محصول: بلافاصله بعد از تولید، ترکیب دوغ (شامل ویتامین D3) در اواسط و پایان دوره برای اطمینان از ثبات ترکیبات خصوصاً ویتامین D3 مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه غذا، نوشیدنی، آرایشی- بهداشتی ماد مورد تأیید معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت انجام گرفت.

روش‌های آماری: توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف مورد تائید قرار گرفت. داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شدند. مقایسه داده‌ها در داخل هر گروه و میان گروه‌ها به ترتیب با آزمون t- جفتی و t – مستقل انجام شد. برای کنترل عوامل مخدوشگر بین گروه‌ها آنالیزکوواریانس به کار رفت و ارتباط بین متغیرها از داده‌ها با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون صورت گرفت. متغیرهای طبقه بندی شده با استفاده از آزمون کای-اسکور مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. همه تجزیه تحلیل‌های آماری با استفاده از بسته آماری علوم اجتماعی (SPSS) برای ویندوز با نسخه 11/5 صورت گرفت (SPSS Inc., Chicago, IL).

• یافته‌ها

ویژگی‌های عمومی و دریافت‌های غذایی: توزیع سن، جنس ، طول مدت بیماری و مصرف داروهای استاتین تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد (جدول1). همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در میانگین دریافت انرژی و مواد مغذی دریافتی (به جز ویتامین D) دیده نشد (داده‌ها نشان داده نشده است).

جدول 1. برخی ویژگی‌های افراد انتخاب شده در هردوگروه

متغیر	PD (تعداد 50 نفر)	FD (تعداد 50 نفر)	P value
سن(سال)	52/4±8/4	52/6±6/3	0/86
جنس(مرد/زن)	19/31	24/26	0/28
زنان بعد از یائسگی	18/19	22/24	0/40
مدت زمان ابتلا به دیابت (سال)	7 ± 5/2	8/3± 4/6	0/18
عدم مصرف سیگار	1(2)	5(10)	0/18
عدم استفاده از داروهای استاتین	4(8)	5(10)	0/75

مقادیر به صورت (میانگین ± انحراف معیار) یا به صورت ((درصد) تعداد) ذکر شده است.

FD: دوغ غنی شده با ویتامین D ؛ PD: دوغ ساده

اندازه‌های تن سنجی، توده چربی بدن و فشارخون: مقادیر پایه اندازه‌های تن سنجی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول2). محیط دور کمر (WC)، نمایه توده بدن و درصد توده چربی در گروه FD در مقایسه با گروه PD به طور چشمگیری کاهش یافت. هرچند که در پایان مداخله تغییرات وزن بین دو گروه متفاوت نبود (در گروه FD 78/1±13/0 در مقابل 78/1±13/0 ، P=0/058 ، در گروه PD ،77/6 ±13/1 در مقابل 77/0±12/8 ، P= 0/83) (جدول2). تغییرات FM بدن ناچیز بود اما افزایش معنی‌داری در گروه PD (p =0/019) و در گروه FD کاهش معنی‌داری مشاهده شد (p= 0/22) (جدول2). تغییرات درصد FM بین دو گروه معنی‌دار نبود (p= 0/23) (جدول3). در گروه FD مقادیر نهایی فشار خون سیستول (SBP) و فشار خون دیاستول (DBP) تغییرات اندکی را نشان داد که نسبت به مقادیر پایه معنی‌داربود (به ترتیب p=0/007 ، p=0/002) اما مقایسه بین گروهی تغییرات فشار خون سیستول و فشار خون دیاستول بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب p=0/150، p=0/090).

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

جدول 2. مقایسه مقادیر اولیه و پایانی متغییرهای مورد مطالعه در دو گروه

متغیرها	گروه PD (تعداد 50نفر) قبل	بعد	p^i	FD (تعداد 50نفر) قبل	بعد	p^i	P^{ii}
وزن	78/1± 13/0*	78/8 ± 13/2	0/058	77/6± 13/1	77/0± 12/8	0/003	0/83
دور کمر (سانتی متر)	101/34 ± 9/1	102/5 ± 9/2	0/035	98/25± 9/2	97/5± 8/8	0/013	0/090
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	30/0 ± 4/2	30/2 ± 4/3	0/079	28/6± 4/0	28/4± 4/0	0/005	0/09
توده چربی(درصد)	38/6 ± 9/6	39/8± 9/5	0/019	36/2 ± 8/8	34/7± 9/4	0/22	0/22
فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)	128/2± 16/6	125/7 ± 6/9	0/22	125/7± 14/4	118/5± 21/0	0/007	0/42
فشار خون دیا سیستول (میلی متر جیوه)	77/8 ± 10/8	77/0 ±9/3	0/62	78/5± 10/3	73/4± 8/5	0/002	0/42
FSG (میلی مول در لیتر)	9/6 ±2/6	10/0 ± 3/2	0/32	10/5± 3/1	9/0± 2/8	0/001	0/13
انسولین (پیکو مول در لیتر)	177/8 ± 80/6	204/2± 90/3	0/01	141/0± 113/2	111/0± 82/0	0/002	0/06
HbA_1G (درصد)	8/9 ±1/6	8/5± 1/6	0/087	8/7± 1/8	7/8± 1/3	0/001	0/10
QUICKI	0/28± 0/02	0/27± 0/02	0/041	0/29± 0/02	0/30± 0/02	0/001	0/03
TG (میلی مول در لیتر)	2/0± 0/97	2/0± 1/1	0/98	2/1± 1/1	1/7± 0/92	0/01	0/86
HDL-C (میلی مول در لیتر)	0/51± 0/1	0/50± 1/0	0/52	0/54± 0/10	0/56± 0/10	0/043	0/15
TC (میلی مول در لیتر)	2/1 ± 0/55	2/0± 0/60	0/68	2/1± 0/42	1/8± 0/38	0/001	0/68
LDL-C (میلی مول در لیتر)	1/2± 0/36	1/2 ± 0/36	0/52	1/1± 0/36	1/0± 0/26	0/003	0/12
25(OH)D (نانو مول در لیتر)	38/0± 22/8	33/4± 22/8	0/28	38/5± 20/2	72/0± 23/5	0/001	0/90
iPTH (نانو گرم در لیتر)	55/0± 22/5	59/1±18/2	0/28	52/5± 24/1	40/1± 15/6	0/001	0/12
ACR (میلی‌گرم درمیلی مول)	41/8± 106/2	44/1± 158/2	0/88	36/2± 99/4	31/6± 68/9	0/61	0/74
اندوتلین (میکروگرم در لیتر)	0/80± 0/40	0/88± 0/41	0/67	0/95± 0/38	0/75± 0/64	0/001	0/50
سلکتینE (میکروگرم در لیتر)	16/1± 6/5	17/1± 6/9	0/42	18/1± 7/1	14/4± 5/7	0/001	0/14
MMP-9 (میکروگرم در لیتر)	9/2± 5/3	9/6± 4/7	0/66	10/6± 4/2	8/3± 3/7	0/001	0/15

*داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند یا به صورت درصد ذکر شده است.

P^i: تفاوت درون گروهی، P^{ii} : تفاوت بین گروهی در ابتدا، P^{ii}: تفاوت بین گروهی بعد از مداخله

FD : دوغ غنی شده با ویتامین D ؛ PD: دوغ ساده

وضعیت 25(OH)D : غلظت 25(OH)D در گروه FD نسبت به مقادیر پایه (p< 0/001) و در مقایسه با گروه PD ، به تدریج افزایش یافته است(p< 0/001) درحالی که وضعیت کمبود خفیف ویتامین D (25(OH)D < 50 نانومول در لیتر) بین دوگروه در ابتدا تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (74/5% در مقابل 77/6%، χ^2 = 0/062 ، p=0/803). درصد کمبود ویتامین D در گروهFD تنها 4/5 درصد کاهش معنی‌داری داشت اما در گروه PD بین 31/4-48/8 درصد افزایش معنی‌داری مشاهده شد (p< 0/001)(جدول4). افزایش غلظت 25(OH)D در گروه FD با کاهش تدریجی معنی‌داری در غلظت iPTH (جدول 2) همراه بود. تغییرات سرمی iPTH بین دوگروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (p= 0/07)(جدول 3).

وضعیت قندخون و ترکیب چربی‌های خون: به طور کلی وضعیت قند خون (به طور برجسته‌ای FSG، انسولین وQUICKI) در گروه FD در مقایسه با گروه PD به طور معنی‌داری بهبود یافت. به منظور بررسی اثر احتمالی تغییرات مقادیر توده چربی یا توزیع چربی بدن، روابط مجدداً ازطریق ANCOVA برای کنترل درصد FM و WC به عنوان دو مخدوشگر مورد ارزیابی قرار گرفت. تفاوت در FSG، انسولین سرم و QUICKI همچنان معنی‌دار باقی ماند (به ترتیب p< 0/004، p< 0/001 ، p<0/001) . هرچند HbA1c کاهش معنی‌داری را در گروه FD نشان داد (p= 0/001)، تغییرات بین گروهی معنی‌دار نبود (جدول3).

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

جدول 3. مقایسه تغییرات زیست نشانگرها در طی درمان در گروه FD یا PD

متغیرها	تغییرات در گروه FD (تعداد 50نفر)	تغییرات در گروه PD (تعداد 50نفر)	P[ii]
دور کمر (سانتی متر)	-0/75± 2/8	+1/1± 3/6	0/005
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	-0/17 ± 1/4	0/25± 0/9	0/07
توده چربی (درصد)	+1/1± 3/0	-1/0± 5/3	0/23
فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)	-7/3± 18/5	-2/5± 14/6	0/15
فشار خون دیا سیستول (میلی متر جیوه)	-3/5± 7/8	-0/63± 9/3	0/09
FSG (میلی مول در لیتر)	-26/6± 45/6	+6/2± 44/8	<0/0001
انسولین (پیکو مول در لیتر)	-4/3± 9/6	+3/8± 10/3	<0/0001
HbA_1G (درصد)	-0/9± 1/4	-0/4± 1/7	0/10
QUICKI	+0/01± 0/02	-0/005± 0/02	<0/0001
TG (میلی‌مول در لیتر)	-0/34± 0/92	+0/001± 0/42	0/04
HDL-C (میلی‌مول در لیتر)	+0/03± 0/09	-0/01± 0/08	0/01
TC (میلی‌مول در لیتر)	-0/22± 0/39	-0/02 ±0/36	0/009
LDL-C (میلی‌مول در لیتر)	-0/12± 0/27	-0/02± 0/19	0/02
25(OH)D (نانومول در لیتر)	+32/6± 18/3	-2/7± 16/6	<0/0001
iPTH (پیکوگرم در میلی لیتر)	-11/7± 20/6	4/3± 58/3	0/07
ACR (میلی‌گرم درمیلی مول)	-6/3± 51/6	0/89± 24/8	0/38
اندوتلین (نانوگرم در دسی لیتر)	0/03 ± 0/55	0/35 ± 0/63	0/028
سلکتینE (نانوگرم در دسی لیتر)	-3/8± 7/3	+0/95 ± 8/3	0/003
MMP-9 (نانوگرم در دسی لیتر)	-2/3± 3/7	+0/44 ± 7/1	0/02

داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار بیان شده اند یا به صورت درصد ذکر شده است.

[ii] : تفاوت بین گروهی.

FD: دوغ غنی شده با ویتامین D ؛ PD: دوغ ساده،BMI: نمایه توده بدن،BP: فشارخون، FSG: قند خون ناشتا، HbA_1G : هموگلوبین گلیکوزیله، TG: تری گلیسیرید،HDL-C : لیپوپروتئین با چگالی بالا،TC: کلسترول تام ، LDL-C: لیپوپروتیئن با چگالی پایین، 25(OH)D: 25 هیدروکسی ویتامینD ، iPTH: هورمون پاراتیروئید ، MMP-9: ماتریکس متالوپروتئینا

در ابتدا هیچ کدام از ترکیبات چربی خون بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در پایان مداخله، TC، HDL-C وLDL-C در گروه PD تغییرات معنی‌داری نداشت اما در گروه FD، TC وLDL-C کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب p= 0/001 وp=0/003) و HDL-C افزایش معنی‌داری داشت (p= 0/043) (جدول 2). تغییرات در غلظت سرمی TC (p= 0/009)،TG(p= 0/04)، HDL-C (p= 0/01) و LDL-C (p= 0/02) بین هردو گروه معنی‌دار بود (جدول3). به منظور بررسی اثرات بهبود مقاومت انسولین روی ترکیب چربی‌های خون تفاوت‌ها با استفاده از آنالیز ANCOVA با کنترل QUICKI به عنوان مخدوشگر مجدداً مورد مقایسه قرار گرفت که تمام تفاوت‌های معنی‌دار از بین رفت (p=0/093 برای TC ،p=0/146 برای TG ، p=0/335 برای HDL-C و p=0/194 برای LDL-C).

زیست نشانگرهای کارکرد سلول‌های اندوتلیال و نسبت آلبومین اداری به کراتینین: زیست نشانگرهای کارکرد سلول‌های اندوتلیال و ACR در ابتدا بین دوگروه تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. در پایان دوره مداخله درگروه PD تغییرات در متغیرها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود اما در گروه FD غلظت اندوتلین -1، سلکتین E و MMP-9 کاهش معنی‌داری را نشان داد (جدول2). تفاوت تغییرات بین گروهی معنی‌دار بود (جدول3). برای تعیین وابستگی تغییرات در زیست نشانگرهای اندوتلین به تغییرات مقاومت انسولین، مقادیر یا توزیع توده چربی، اختلاف‌ها با استفاده از ANCOVA برای QUICKI، FM و WC به عنوان مخدوشگر مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت. تفاوت بین گروهی در تغییرات سرمی اندوتلین-1 ، MMP-9 بعد از کنترل تغییرات QUICKI، FM و WC معنی‌دار باقی ماند (به ترتیب p=0/009 ، p= 0/005) . در مقابل ، تفاوت بین گروهی در تغییرات سرمی سلکتین E بعداز کنترل QUICKI، FM و WC (p= 0/092) تغییرات از بین رفت. زمانی که تنها تغییرات QUICKI به عنوان مخدوشگر کنترل گردید، تغییرات بین گروهی در سلکتینE (p= 0/026)، اندوتلین-1(p=0/006) و

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

MMP-9 (p=0/008) معنی‌دار باقی ماند. این تغییرات با کاهش معنی‌دار در دفع ادراری آلبومین همراه نبود که از طریق ACR بین گروهی مورد ارزیابی قرار گرفت.

جدول 4. مقایسه وضعیت ویتامین D در دو گروه FD و PD

وضعیت ویتامین D*	گروه	PD (تعداد 50نفر)	FD (تعداد 50نفر)	کل
n کمبود	قبل	16(32)**	13(26/0)	29(58)
(درصد)	بعد	21(50)	2(4/4)	23(54/4)
n ناکافی	قبل	22(44/0)	25(50/0)	47(94/0)
(درصد)	بعد	14(33/3)	5(11/1)	19(44/4)
n کافی	قبل	12(24/0)	12(24/0)	24(48/0)
(درصد)	بعد	7(16/7)	43(84/4)	50(43/7)

*وضعیت ویتامین D تعریف شده : کافی ≤ 50 نانو مول در لیتر، 50 نانو مول در لیتر > ناکافی ≤ 27/5 نانو مول در لیتر، کمتر از27/5 نانو مول در لیتر کمبود تعریف گردید.

-از آزمون کای 2 برای مقایسه‌ها استفاده شد

**مقادیر داخل پرانتز نشان دهنده درصد است.

FD: دوغ غنی شده با ویتامین D ؛ PD: دوغ ساده ؛ n: تعداد

• بحث

شیوع بالای فقر ویتامین D در افراد مورد مطالعه قابل قیاس با سایر گزارشات در ایران می‌باشد (12، 11). درحالی که عدم کفایت و کمبود ویتامین D بعد از 12 هفته مداخله در گروه PD تغییری را نشان نداد. کاهش معنی‌داری در وضعیت فقر ویتامین D در گروه FD هم کارایی بالای دز مورد استفاده و هم زیست دسترسی بالای ویتامین D3 را در دوغ نشان داد. تمام شرکت کنندگان دوره مداخله را به پایان رساندند و پذیرش بیماران 100% بود که بر مبنای بررسی جداول مصرف، پیگیری تماس‌های تلفنی، گزارشات افراد و افزایش غلظت 25(OH)D در گروه FD قابل قضاوت است. هر چند که وجود کمبود ویتامین D در گروه FD (4/5%) علی رغم دریافت روزانه 1000IU ویتامین D به مدت 12 هفته می‌تواند همچنان قابل ملاحظه باشد. افرادی که در گروه FD قرار داشتند وضعیت ویتامین D نامطلوب باقی ماند، بعد از مداخله تغییر قابل ملاحظه ای در زیست نشانگرهای اندوتلیال و قندخون نشان ندادند. در حال حاضر مطالعات مشابه ای گزارش شده است (19). با در نظر گرفتن شیوع بالای کمبود ویتامین D در افراد ایرانی چه مبتلا به دیابت و چه به ظاهر سالم (20، 12)، و با فرض اینکه شیوع یکسان از افراد" غیرپاسخگو" در کل جمعیت وجود دارد، تعداد بیشماری از مردم از دریافت روزانه توصیه شده ویتامین D بهره نمی‌برند. چنین تفاوت‌های فردی ممکن است حداقل از طریق پلی‌مورفیسم گیرنده ویتامین D (VDR) قابل توجیه باشد. رابطه معنی‌داری بین گیرنده (VDR) و مستعد بودن چندین بیماری نظیر سرطان (22، 21)، کولیت اولسراتیو (23)، سندرم متابولیک (24) و هردو نوع بیماری دیابت (26، 25) گزارش شده است.

به دنبال 12 هفته دریافت روزانه 1000IU ویتامین D از دوغ غنی شده، کاهش معنی‌داری در BMI، FM،WC دیده شد که همسو با گزارشات پیشین می‌باشد (11). رابطه معکوسی بین وضعیت ویتامین D و فربهی در افراد سالمند دیده شده است (27) که در بیشتر کودکان (29، 28) و بزرگسالان (30) مورد تأیید قرار گرفته است. به نظر می‌رسد که کلسی تریول داخل سلولی هم در افزایش و هم مهار تولید سلول‌های چربی در محیط کشت سلولی (31) از طریق مسیرهای دربردارنده گیرنده گامای فعال‌شده با پرولیفراتیو پراکسی‌زوم نوع گاما ($PPAR\gamma$) و گیرنده X رتینوئید (RXR) دخیل است (32).

چندین مطالعه اثری از مصرف مکمل ویتامین D و کلسیم در کاهش وزن بر فربهی مشاهده نکردند (33) و در کودکان چاق وضعیت فقر ویتامینD ، نتیجه و نه علت فربهی بیان شده است (34). هرچند که افراد فربه در مطالعه یاد شده 0/25 میکرو گرم (10IU) در روز ویتامین D (33) دریافت کردند که خیلی کمتر از مقادیر در نظرگرفته شده برای غلظت بهینه 25(OH)D است (35). از آن گذشته، کاهش وزن ممکن است اثر احتمالی ویتامین D بر تولید سلول‌های چربی را بپوشاند. برای غلبه بر این مشکل در این مداخله از دز مؤثر ویتامین D و از وزن پایدار بکار برده شد.

وضعیت فقر ویتامین D به عنوان فاکتور خطر مستقل در وقوع پرفشاری خون شریانی تشخیص داده شده است و پیشنهاد شده است که مکمل ویتامین D می‌تواند موجب کاهش 6-2 میلی متر جیوه در SBP شود (36). به هرحال، در این مطالعه علی رغم وقوع بالای کمبود ویتامین در میان شرکت‌کنندگان اثرات معنی‌داری در مصرف منظم ویتامین D در فشار خون (SBP یا DBP) دیده نشد. می‌بایست اشاره نمود که اغلب افراد مورد مطالعه فشارخون طبیعی داشتند. از طرفی تنها 8 نفر (15/4%) در گروه FD و 9 نفر (17/6%) در گروه PD فشارخون بالای 135/85 میلی‌متر جیوه داشتند. حتی آنالیز مجدد روی افراد با پرفشاری خون تغییرات معنی‌داری را نشان نداد. اثرات احتمالی ویتامین D روی فشارخون در بیشتر تحقیقات ارزشمند است.

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

بهبود وضعیت قند خون افراد پس از یک دوره مداخله ی 12 هفته‌ای با مشاهدات قبلی همراستا می‌باشد (11). بعد از کنترل WC و FM هنوز تفاوت چشم‌گیری وجود دارد که می‌توان آن را به اثرات مستقیم (بهبود ترشح و حساسیت انسولین) و غیر مستقیم (کاهش تدریجی FM ، وزن بدن) کوله کلسی فرول بر وضعیت قندخون نسبت داد.

برخلاف گزارشات قبلی (11) بهبود معنی‌داری در ترکیب چربی‌های خون در گروه FD دیده شد. با حذف تغییرات معنی‌دار بین گروهی بعد از کنترل QUICKI استنباط می‌شود که اثرات ویتامین D3 روی ترکیب چربی‌های خون ممکن است با اثرات بهبود آن روی قند خون به طور ثانویه اثرگذار باشد. برخلاف یافته‌های این مطالعه، در یک RCT دو ساله روی 167 مرد 50 ساله یا بالاتر، دریافت روزانه 400 سی سی شیر غنی شده با 1000میلی‌گرم کلسیم و 800 IU ویتامین D3 روی چربی‌های خون اثر نمی گذارد (37). در مقابل طی 15 هفته مداخله کاهش وزن در زنان پر وزن/چاق، دریافت 1200 میلی‌گرم کلسیم و 400IU ویتامین D منجر به کاهش سطح سرمی LDL-C در مقایسه با زنانی که تنها رژیم کاهش وزن داشتند، گردید (38). برخی اختلافات ممکن است به علت تفاوت مقادیر اولیه چربی خون و 25(OH)D افراد باشد. شایان ذکر است که افراد مطالعه کنونی وضعیت چربی خون (به خصوص TC و TG بالا) پایین‌تری داشته باشند، به دلیل آن که ممکن است این افراد به مداخلات تغذیه‌ای خیلی مشتاق تر باشند. اثرات ویتامین D روی ترکیب چربی‌های خون و لیپوپروتئین‌های خون نیاز به مطالعه بیشتر از طریق کارآزمایی بالینی کنترل شده دارد.

افزایش غلظت درگردش اندوتلین-1 و سلکتین E را به ترتیب می‌توان به ازدیاد تولید تنگ کننده‌های عروقی و افزایش چسبندگی و نفوذپذیری لکوسیت‌ها نسبت داد (39). از سویی دیگر افزایش گلوکز محیطی منجر به تحریک بیان چندین ماتریکس متالوپروتئین، به ویژه MMP-9 شده است که افزایش تجزیه ماتریکس، تصلب شراین و ناپایداری پلاک را در بردارد (40). اخیراً نشان داده شده است سرکوب تنظیمی MMP-9 از طریق بهبود انسولین منجر به کاهش ضایعات لایه‌های داخلی عروقی در موش‌های دیابتی فاقد apoE و مستعد به تصلب شریان شده است (41). در مطالعه اخیر وضعیت اندوتلیال از طریق غلظت سرمی سلکتینE ، اندوتلین-1 و زیست نشانگرهای التهابی عروقی،MMP-9 بعد از دریافت روزانه 1000IU ویتامین D از طریق مصرف دوغ غنی شده بهبود یافته است. با این حال با تغییر معنی‌داری در دفع ادراری آلبومین همراه نبود. گزارش شده است که سلکتین E محلول، به همراه فاکتورهای انعقادی XIIa با رخدادهای 10ساله عروق خونی بزرگ در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم مرتبط باشد (42). کارکرد سلول‌های اندوتلیال مرتبط با فقر ویتامین D در افراد دیابتی به طور جزئی و غیرمستقیم از طریق عوامل مرتبط با عفونت k_β (NF-k_β)(43) و کاهش سلول‌های پیش ساز انجام می‌گیرد (44). تفاوت معنی‌دار بین گروهی در اندوتلین-1،MMP-9 وجود دارد زیرا ویتامین D3 اثر مستقیمی روی زیست نشانگر اول و دوم دارد اما بعد از کنترل QUICKI، FM و WC ، اثر ویتامین D روی سلکتینE می‌تواند یک اثری غیرمستقیمی داشته باشد. اخیراً گزارش شده است که اختلال ترکیب چربی خون و افزایش BMI با آسیب عروق بزرگ خون مرتبط بوده در حالی که مدت بیماری و افزایش HbA1c با آسیب عروق کوچک خون در ارتباط است (45). بنابراین تخلیه ذخایر ویتامین D یک معیار پیشگیرانه مؤثر علیه تکوین آسیب زایی عروق کوچک و بزرگ خون از طریق بهبود فراسنج‌های لیپیدی، BMI، HbA1cمی گردد. این اثرات ممکن است قابل مقایسه با ترکیب متفورمین و آترواستاتین باشد (46).

چندین مطالعه مشاهده ای ارتباط بین کمبود ویتامینD و بیماری عروقی را پیشنهاد کرده اند اما تنها تعداد انگشت شماری از این مطالعات اثرات ویتامین D را بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال بررسی نموده‌اند.در مطالعه پایلوت کوچکی روی 34 فرد دیابتی با دریافت ناکافی ویتامین D (25(OH)D < 50 نانو مول در لیتر) تنها در یک فرد مگا دز ویتامین (100000IU) منجر به بهبودی چشمگیری از عملکرد سلول‌های اندوتلیال شد (47). تزریق عضلانی 300000IU ویتامین D برای افراد تحت بالینی کمبود ویتامین D به مدت 3ماه اثرات مطلوبی روی عملکرد سلول‌های اندوتلیال داشت (10). در مطالعه مقطعی، غلظت 25(OH)D گردش ارتباط معکوسی با MMP-9 دارد و وضعیت ویتامین D تنها پیش گویی کننده MMP-9 می‌باشد. در مطالعه‌ای دیگر، به دنبال مکمل یاری 1ساله در افراد دچار کمبود ویتامینD (41نفر) ، کاهش معنی‌داری در MMP-9(68-%) مشاهده شد (48). اثرات سرکوب کننده ویتامین D بر MMP-9 سرم بیماران دیابت نوع دوم با مطالعات قبلی همسو است. هرچند که بیشتر مطالعات انجام شده روی حجم نمونه پایین، در گروه‌های مختلف، مقادیر متفاوت ویتامین D و پی آمدهای مختلف بوده است که نتیجه گیری قطعی را سخت می‌کند.

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

در مطالعه حاضر بعد از کنترل QUICKI کاهش سطح سرمی اندوتلین1، سلکتین E و MMP-9 دیده شد که می‌توان به اثرات مستقیم ویتامینD مستقل از وضعیت قندخون نسبت داد. همسو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه ای دیگر نشان داد که کاهش بیان سلول‌های اندوتلیال عروقVDR و آلفا1-هیدورکسلاز به علت کمبود ویتامینD با کارکرد نامناسب سلول‌های اندوتلیال همراه است.

در پایان محدودیت‌های این مطالعه را می‌بایستی در نظر گرفت. از آنجائی که این مطالعه در فصل سرد سال انجام شد وضعیت ویتامین D افراد منعکس کننده وضعیت این ویتامین در کل سال نیست. علاوه بر این تغییرات مشاهده شده بعد از 12 هفته مداخله را لزوماً برای اثرات طولانی مدت نمی‌توان تعمیم داد.

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم که وضعیت قندخون ، ترکیب چربی‌های خون، زیست نشانگرهای کارکرد سلول‌های اندوتلیال همگی به دنبال مصرف منظم ویتامینD بهبود یافت اما تأثیر معنی‌داری روی میکرو آلبومین ادراری تأثیری نداشت. افزایش قابل توجهی در ویتامین D در گردش به دنبال دریافت منظمی از دوغ غنی شده نشان داد که زیست دسترسی ویتامین D در دوغ افزایش یافت. این می‌تواند برای کارگزاران سلامت برای برنامه‌های غنی سازی مورد توجه قرار گیرد. واضح است که مطالعات تصادفی و کنترل شده در مدت زمان طولانی تر و با ارزیابی پیامدهای بالینی برای تأیید اثرات بالقوه سودمند مکمل ویتامین D مورد نیاز است.

سپاسگزاری

از انجمن دیابت ایران، انجمن دیابت گابریگ، شرکت صنایع لبنی ایران (پگاه) و همه افرادی که در این مطالعه مشارکت داشتند، صمیمانه قدردانی می‌نماییم. تأمین کمک‌های مالی در این مطالعه توسط NNFTRI، TUMS، صندوق حمایت از پژوهشگران ریاست جمهوری صورت گرفت. نیمی از دوغ‌ها (هر دو ساده و غنی شده با ویتامین D) توسط صنایع لبنی ایران (پگاه) و توسط دکتر تیرنگ نیستانی فراهم شد.

• References

1. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran national survey of risk factors for non-communicable diseases of Iran. Diabetes care. 2008;31(1):96-8.
2. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. J Clin Pharmacol. 2004;44(4):397-405.
3. Sobel BE, Schneider DJ. Cardiovascular complications in diabetes mellitus. Curr Opin Pharmacol. 2005;5(2):143-8.
4. Shahab A. Why does diabetes mellitus increase the risk of cardiovascular disease. Acta Med Indones. 2006;38(1):33-41.
5. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2006;55(2):530-7.
6. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(4):561-72.
7. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005;26(5):662-87.
8. Sarkinen BE. Vitamin D deficiency & cardiovascular disease. Nurse Pract. 2011;36(3):46-53.
9. Hosseinpanah F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, Heibatollahi M, Eskandary PS, Azizi F. Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and Glucose Study. Atherosclerosis. 2011;218(1):238-42.
10. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):4023-30.
11. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D–or vitamin D+ calcium–fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2011;93(4):764-71.
12. Neyestani T, Gharavi A, Kalayi A. Iranian diabetics may not be vitamin D deficient more than healthy subjects. Acta Medica Iranica. 2008;46(4):337-41.
13. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for

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

enhancing vitamin D nutritional health. Am J Clin Nutr. 2003;77(6):1478-83.

14. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A, Eshraghian M-R, Houshiarrad A, Gharavi Aa, et al. 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(1):125.
15. Hrebicek J, Janout V, Malinčíková J, Horáková D, Cížek Lk. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):144-.
16. 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. Int J Vitam Nutr Res. 2007;77(5):341-6.
17. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics. 2009;123(3):797-803.
18. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):53-8.
19. ML1 N, JM B, BW H, C R, SS S. Supplements of 20 microg/d cholecalciferol optimized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in 80% of premenopausal women in winter. J Nutr. 2009;139:540-6.
20. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. BMC Public health. 2004;4(1):38.
21. Alimirah F, Peng X, Murillo G, Mehta RG. Functional significance of vitamin D receptor FokI polymorphism in human breast cancer cells. PLoS One. 2011;6(1):e16024.
22. Bektas-kayhan K, Ünur M, Yaylim-Eraltan I, Ergen HA, TOPTAŞ B, HAFIZ G, et al. Association of vitamin D receptor Taq I polymorphism and susceptibility to oral squamous cell carcinoma. In Vivo. 2010;24(5):755-9.
23. Pei FH, Wang YJ, Gao SL, Liu BR, Du YJ, Liu W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. J Dig Dis. 2011;12(2):90-8.
24. Oh J-Y, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism. 2002;51(3):356-9.
25. Mimbacas A, Trujillo J, Gascue C, Javiel G, Cardoso H. Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphism in a Uruguayan population and its relation to type 1 diabetes mellitus. Genet Mol Res. 2007;6(3):534-42.
26. Mukhopadhyaya P, Acharya A, Chavan Y, Purohit S, Mutha A. Metagenomic study of single-nucleotide polymorphism within candidate genes associated with type 2 diabetes in an Indian population. Genet Mol Res. 2010;9:2060-8.
27. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4119-23.
28. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. Am J Clin Nutr. 2010;92(6):1446-51.
29. Rajakumar K, de Las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):1560-7.
30. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. Diabetes. 2010;59(1):242-8.
31. Blumberg JM, Tzameli I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. J Biol Chem. 2006;281(16):11205-13.
32. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. Nutr Rev. 2008;66(1):40-6.
33. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Więcek A, Mizia-Stec K, Nieszporek T, Żak-Gołąb A. Influence of calcium and vitamin D supplementation on weight and fat loss in obese women. Obes facts. 2008;1(5):274-9.
34. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. Eur J Endocrinol. 2007;157(2):225-32.

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

35. Hall LM, Kimlin MG, Aronov PA, Hammock BD, Slusser JR, Woodhouse LR, et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. J Nutr. 2010;140(3):542-50.

36. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. Nat Rev Cardiol 2009;6(10):621-30.

37. Daly R, Nowson C. Long-term effect of calcium-vitamin D3 fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. Eur J Clin Nutr. 2009;63(8):993-1000.

38. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium+ vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):54-9.

39. Schalkwijk Cxag, Stehouwer Cxadxaa. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. Clin Sci (Lond). 2005;109:143-59.

40. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. Atherosclerosis. 2003;168(2):263-9.

41. Mulder H. Matrix metalloproteinases: keys to healthier blood vessels in diabetes? J Endocrinol. 2011;210(1):1-2.

42. Natarajan A1, Marshall SM, Kesteven PJ, McComb JM, Rutter MK. Impact of biomarkers for endothelial dysfunction and procoagulant state on 10-year cardiovascular risk in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2011;28:1201-5.

43. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. Hypertension. 2011;57(1):63-9.

44. Yiu Y-F, Chan Y-H, Yiu K-H, Siu C-W, Li S-W, Wong L-Y, et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5):E830-E5.

45. Jung K-H, Chu K, Lee S-T, Bahn J-J, Kim J-H, Kim M, et al. Risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: endothelial microparticle profiles. Cerebrovasc Dis. 2011;31(5):485-93.

46. Tousoulis D, Koniari K, Antoniades C, Miliou A, Noutsou M, Nikolopoulou A, et al. Impact of 6 weeks of treatment with low-dose metformin and atorvastatin on glucose-induced changes of endothelial function in adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A single-blind study. Clin Ther. 2010;32(10):1720-8.

47. Sugden J, Davies J, Witham M, Morris A, Struthers A. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med. 2008;25(3):320-5.

48. Timms P, Mannan N, Hitman G, Noonan K, Mills P, Aganna E, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? QJM. 2002;95(12):787-96.

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

Efficacy of Vitamin D-fortified Yogurt drink (*doogh*) on Improvement of Endothelial Biomarkers in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial

Davallou P[1], Shab-Bidar S[2], Neyestani TR[3], Djazayery A[4]*

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

Received 20 Jan, 2015 **Accepted 6 May, 2015**

Background and Objectives: In this study, the effect of improvement of vitamin D status on glycemic status, lipid profile and endothelial biomarkers in T2D subjects was investigated.

Materials and Methods: Subjects with T2D were randomly allocated to one of the two groups to receive either plain yogurt drink (PYD; containing 170 mg calcium and no vitamin D/250 mL, n= 50) or vitamin D3-fortified yogurt drink (FYD; containing 170 mg calcium and 500 IU/250 mL, n = 50) twice a day for 12 weeks. Anthropometric measures, glycemic status, lipid profile, body fat mass (FM) and endothelial biomarkers were evaluated at the beginning and after the 12-week intervention period.

Results: Intervention resulted in significant differences in changes of endothelin-1, E-selectin and MMP-9 concentrations in FD compared to PD (-0.35 ± 0.63 versus -0.03 ± 0.55, P= 0.028; -3.8 ± 7.3 versus 0.95 ± 8.3, P = 0.003 and -2.3 ± 3.7 versus 0.44 ± 7.1 ng/mL, respectively, P < 0.05 for all). Even after controlling for changes of QUICKI, FM and waist circumference remained significant for endothelin-1 and MMP-9 (P = 0.009 and P = 0.005, respectively).

Conclusions: Ameliorated vitamin D status was accompanied by improved glycemic status, lipid profile and endothelial biomarkers in T2D subjects. The research findings suggest both direct and indirect ameliorating effects of vitamin D on the endothelial biomarkers.

Keywords: Vitamin D, Endothelial, Blood glucose, Lipid profiles

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