مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال دهم، شماره 4، زمستان 1394، صفحات 32-21

برهمکنش بهبود وضعیت ویتامین D و پلی‌مورفیسم VDR FokI بر تنش اکسیداتیو در افراد دیابتی نوع دوم: کارآزمـــایی بـــالینی تصـــادفی شاهددار

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: 94/3/5

چکیده

سابقه و هدف: اثر متقابل عوامل محیطی و ژنتیکی تعیین کننده پیشرفت دیابت نوع 2 (T2D) است. هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثرات بهبود وضعیت ویتامینD بر زیست نشانگرهای تنش اکسیداتیو (OS) و تعیین تأثیر پلی‌مورفیسم گیرنده VDR)-FokI) در پاسخ به دریافت ویتامین D3 در افراد دیابتی نوع دوم (T2D) بود.

مواد و روش‌ها: افراد مبتلا به T2D به یکی از دو گروه دریافت‌کننده دوغ ساده (دوغ ساده (PD): تعداد 50 نفر) و گروه دریافت‌کننده دوغ غنی شده با ویتامین D (FD: 500IU ویتامین D در 250 سی‌سی دوغ، تعداد 50 نفر) دوبار در روز به مدت 12 هفته تقسیم شدند. پیامدها تغییراتی در 25 هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) و زیست نشانگرهای OS بود. ژنوتیپ‌های VDR در 140 فرد T2D در گروه دوغ غنی شده (FD) از طریق آنزیم محدود کننده FokI تعیین شد.

یافته‌ها: سطح سرمی 25(OH)D بعد از 12 هفته در گروه FD (از 202/2 ±38/5 به 23/5 ±72/0، p< 0/001) در مقایسه با گروه PD (از 22/8 ±38/8 به 22/8 ±33/4، p=0/28) افزایش معنی‌داری پیدا کرد. مقایسه‌ها بین دو گروه FD و PD نشان داد که این افزایش با تغییرات معنی‌دار MDA (0/82±0/56- µmol/l در مقابل 1±0/17، p< 0/001)، (40/1 ng/l ± 8/4+ در مقابل 29/4±13/1- ng/l ، p=0/002) GSH و (0/43 mmol/l±0/14+ در مقابل 0/45 mmol/l±0/02+ ، p=0/03) TAC همراه بود. اگرچه ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های FokI و زیست نشانگرهای OS وجود نداشت، واریانت ژنوتیپ هموزیگوت (ff) بین گروهی ضعیف‌ترین پاسخ به ویتامین D را نشان داد.

نتیجه‌گیری: افزایش غلظت ویتامین D از طریق دریافت روزانه دوغ غنی شده با ویتامین D در گروه FD زیست نشانگرهای تنش اکسیداتیو را در افراد مبتلا به T2D بهبود می‌بخشد. البته اثرات متقابل ژنوتیپ FokI را نیز نمی‌توان نادیده گرفت.

واژگان کلیدی: ویتامین D، پلی‌مورفیسم VDR FokI، دیابت نوع دو

• مقدمه

شواهد زیادی از نقش ویتامین D در دیابت نـوع دو (T2D) و عوارض آن وجود دارد (1). بیماری‌های قلبی عروقی از علـل ابـتلا بـه مـرگ و میـر مـرتبط بـا بیمـاری دیابـت اسـت(2). همه‌گیری جهـانی T2D، اهمیـت تـأثیر متقابـل بـین عوامـل ژنتیکی و محیطی نظیـر رژیـم غـذایی را برجسـته مـی‌نمایـد. غلظت پایین 25هیدروکسی ویتامین D(25(OH)D)، با دامنـه وسیعی از عوارض مزمن نظیر بیماری‌های عروق قلبـی همـراه است(3). ساز و کاری که اثرات کمبود ویتامین D روی سلامت عروق قلب اثر می‌گذارد، هنوز مشخص نیست. شواهد انبـوهی نشان می‌دهد که افزایش قند خون، از طریق افـزایش رادیکـال آزاد ، منجر به تنش اکسیداتیو (OS) مـی‌گـردد کـه پیشـرفت دیابت و عوارض آن را به همراه دارد. از آنجا که OS بـه‌عنـوان

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

ویژگی مهمی در دیابت و فربهی با پیشرفت اثرات متابولیکی نامطلوب همراه است، منجر به اختلال در تنظیم آدیپوکینـاز و آماس می‌گردد (4). همچنین ویتامین D می‌تواند نقشی را در وضعیت آماسی از طریق اثرات گوناگون بر سلول‌های ایمنی ایفا نماید (5). برخی مطالعات ارتباط معکوسی میان غلظت سرمی 25(OH)D و زیست نشانگرهای OS گزارش نموده‌اند (6-8). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ویتامینD در بیماری دیابت می‌تواند فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو نظیر کاتالاز، سوپر اکسید دیس موتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-px) را تنظیم نماید (9).

تفاوت بین فردی در پاسخ به دریافت ویتامینD وجود دارد که ممکن است با گوناگونی در پلی مورفیسم ژن (VDR) گیرنده ویتامین D توجیه شود (10). در مطالعات قبلی نشان دادیم حاملین ژنوتیپ VDR ff ممکن است به‌عنوان "کم پاسخگو "به دریافت ویتامین D از نظر پاسخ به 25(OH)D در گردش و زیست‌نشانگرهای آماسی خاص در نظر گرفته شود (11). از آنجا که VDR در اغلب بافت‌ها نظیر سلول‌های بتا پانکراس یافت شده است، فرض بر آن است که گونه‌های ژنتیکی VDR ممکن است در پیشرفت T2D سهم داشته باشند(10). در مقابل مجموعه‌ای از شواهد اخیراً نقش حیاتی برای OS در پیشرفت دیابت و عوارض بعدی آن مانند آسیب عروق کوچک و بزرگ خون نشان داده‌اند (12-14). به نظر می‌رسد رابطه‌ای بین پلی مورفیسم VDR و OS تا به امروز بررسی نشده است.

یافته‌های اثرات ویتامینD بر زیست‌نشانگرهای آماس فراگیر و اندوتلیال در جایی دیگر گزارش شده است (15، 11، 5). مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار محدودی برای ارزیابی اثرات ویتامین D بر زیست‌نشانگرهای OS در T2D انجام گرفته است. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات بهبود وضعیت ویتامینD بر روی برخی نشانگرهای انتخابی OS و بررسی اثرات متقابل پلی مورفیسم VDR)-FokI)، دریافت ویتامینD و زیست نشانگرهای OS می‌باشد.

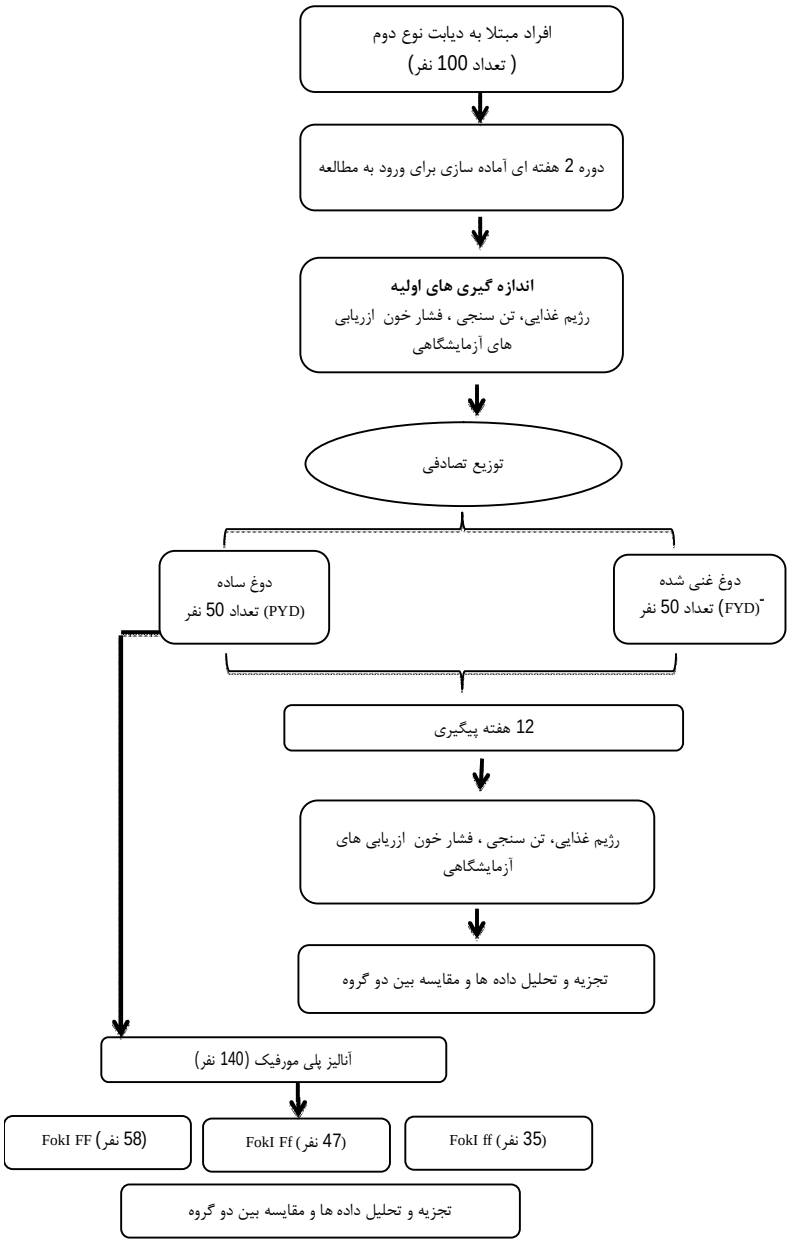
• مواد و روش‌ها

پیش‌نویس این کارآزمایی به‌طور کامل قبلاً گزارش شده است(11). به‌طور خلاصه، مطالعه کنونی 12هفته کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی و بخشی از کارآزمایی بزرگ‌تری برای ارزیابی اثربخشی دوغ غنی شده با ویتامینD با توجه به گونه‌های VDR)-FokI) می‌باشد (شکل1). برای به حداقل رساندن سنتز داخلی ویتامین D، انجام مداخله به فصول سرد سال (پاییز و زمستان)، محدود شد. این کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) به‌صورت مشترک توسط انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور (NNFTRI) و دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMS) در تهران انجام شده است.

حجم نمونه: برمبنای مطالعات قبلی با میانگین سرمی 25(OH)D بیماران مبتلا به دیابت (47/8 nmol/l ±57/8) (11) و میزان تغییر مورد انتظار در میانگین سرمی 25(OH)D با یک انحراف معیار و با توان آزمون 90%، تعداد نمونه در هر گروه 50 نفر محاسبه شد.

افراد شرکت کننده در مطالعه: این کارآزمایی بالینی از دو بخش تشکیل شده است: در بخش اول (کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار) به بررسی اثرات دریافت روزانه 2 واحد از دوغ غنی شده با ویتامین D در مقایسه با دوغ ساده(PD) روی زیست نشانگرهای OS در 100 بیمارT2D پرداختیم. در بخش دوم 140 بیمارT2D در گروه FD برای ارزیابی نقش احتمالی پلی مورفیسم تک–نوکلئوتیدی VDR در پاسخ به زیست نشانگرهای دریافت ویتامین D (مطالعه نوتروژنتیک) شرکت نمودند (16). شرکت کنندگان از انجمن دیابت ایران و انجمن دیابت گابریک انتخاب شدند. داوطلبان برای شرکت در مطالعه به‌صورت ناشتا به آزمایشگاه تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور (NNFTRI) دعوت شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از : (1) سن شرکت کنندگان 30-60 سال باشد (2) تمایل به شرکت در مطالعه (3) عدم مصرف ویتامین‌ها، داروهای گیاهی یا مکمل‌های غذایی از جمله روغن ماهی و امگا 3 حداقل 3 ماه قبل از مداخله. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از : (1) داشتن سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، گوارشی، کلیوی و دیگر غدد درون‌ریز، (2) بارداری یا شیردهی، (3) دریافت انسولین و (4) درمان به‌منظور کاهش وزن. طرح و اهداف مطالعه به‌طور کامل برای شرکت کنندگان توضیح داده شد و سپس رضایت‌نامه کتبی توسط آنها امضاء شد. پیش‌نویس مطالعه توسط کمیته اخلاق NNFTRI، دانشگاه علوم شهید بهشتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]



شکل 1. خلاصه ای از پیش نویس مطالعه

مداخلات، تصادفی‌سازی، سوکوری مطالعه: پس از یک دوره 2 هفته‌ای آماده‌سازی برای مطالعه، به افراد رژیم غذایی حفظ وزن طبق دستورالعمل انجمن دیابت آمریکا شامل 2 واحد از محصولات لبنی کم‌چرب (شیر و ماست) ، 3-2 واحد از گروه میوه‌ها، 3-2 واحد از گروه سبزی‌ها داده شد. سپس به‌صورت تصادفی به مدت 12 هفته وارد یکی از دو گروه دریافت دوغ غنی شده با ویتامین D (حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم، 500IU ویتامین D در 250 سی‌سی دوغ، تعداد 140 نفر) و یا گروه PD (حاوی 170 میلی‌گرم کلسیم، فاقد ویتامین D در 250 سی‌سی دوغ ، تعداد 50 نفر) شدند. به کلیه شرکت کنندگان آموزش داده شد یک بطری دوغ 500 سی‌سی را هم در وعده ناهار و هم شام مصرف نمایند که معادل 1000IU ویتامین D3 در روز در گروهFD بود. پس از یک دوره 2 هفته‌ای آماده‌سازی برای مطالعه، با استفاده از اعداد تصادفی ایجاد شده در کامپیوتر به‌صورت تصادفی وارد یکی از دو گروه دریافت‌کننده دوغ غنی شده (تعداد 50نفر) یا PD(تعداد 50 نفر) وارد شدند. از حروف A و B برای تشخیص دو گروه استفاده شد. دوغ‌ها از لحاظ رنگ، تعداد، مزه و

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

بسته‌بندی همسان شدند. بنابراین کلیه مصاحبه گران، کارکنان آزمایشگاه و شرکت کنندگان از گروه خود آگاه نبودند.

پیروی افراد مورد مطالعه: میزان پیروی افراد توسط بررسی جداول مصرف، شمارش بطری‌های خالی، بررسی ملاقات‌هایی هر دو هفته یکبار و پیگیری تماس‌های تلفنی هر هفته صورت گرفت.

کنترل کیفیت محصول: غنی‌سازی محصول با ویتامین D توسط شرکت پگاه انجام گرفت. ویتامین D از شرکت Rosh (سوئیس) خریداری شد. 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 Maad مورد تأیید معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت انجام گرفت.

پی‌آمدهای اولیه: پی‌آمد اولیه افزایش معنی‌داری در 25(OH)D 3 سرم در گروه FD بود. پی آمد ثانویه تغییرات معنی‌داری در سطح سرمی SOD، GSH، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان (TAC) و مالون دی آلدهید (MDA) بود.

خصوصیات بیماران: اطلاعات دموگرافیک، فعالیت بدنی، مدت تماس مستقیم با نورخورشید، عادت سیگار کشیدن از طریق پرسشنامه و مصاحبه رو در رو جمع‌آوری شد.

ارزیابی رژیم غذایی: در شروع و پایان دوره مداخله، ارزیابی رژیم غذایی با استفاده از پرسشنامه 24 ساعته یاد آمد خوراک طی 3 روز (ازجمله تعطیلات آخر هفته) انجام گرفت (15). مقادیر واقعی مواد مغذی مصرف شده و انرژی با جداول ترکیبات مواد غذایی وزارت کشاورزی ایالات متحده آمریکا همراه با برخی تغییرات برای غذاهای ایرانی مورد استفاده قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل ترکیب بدن: درصد چربی توده بدن (FM) توسط آنالیز امپدانس بیوالکتریکی (Body stat، Quadscan ,4000 system ، UK) اندازه‌گیری شد.

بررسی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌گیری خون و ارزیابی: نمونه خون بعد از 12 ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد و در دو لوله فاقد یا همراه با ضد انعقاد، EDTA تقسیم شد. نمونه خون کامل برای استخراج DNA استفاده شد. نمونه‌های سرمی برای تجزیه و تحلیل شیمیایی نظیر زیست نشانگرهای OS مورد استفاده قرار گرفتند.

ارزیابی وضعیت قند خون،3 D(OH)25 سرم و زیست نشانگرهای OS: وضعیت قند خون و 3 D(OH)25 در گردش در جایی دیگر شرح داده شده است (17). قند خون ناشتای سرم با استفاده از روش آنزیمی از طریق کیت‌های تجاری (پارس آزمون، ایران) و با استفاده از سیستم اتو آنالیزور (Selectra E، Vitalab، هلند) انجام شد. HbA_{1c} به روش رنگ سنجی بعد از کروماتوگرافی اولیه (BioSystems، اسپانیایی) سنجیده شد. مقاومت به انسولین با استفاده از شاخص کمی اندازه گیری انسولین ارزیابی QUICKI (quantitative insulin check index) شد (18).

غلظت 25 D(OH) در سرم با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)، در جایی دیگر شرح داده شده است(17). واریانس سنجش داخل- خارج به ترتیب کمتر از 7% و 9% بود.

برای اندازه‌گیری OS ، از SOD،GSH،TAC و MDA استفاده شد. اندازه‌گیری TAC با آلبومین سرم گاوی طبق استاندارد در جایی دیگر شرح داده شده است (19). MDA با برخی تغییرات جزئی در روش اصلی اندازه‌گیری شد. واریانس سنجش داخل- خارج، هر دو کمتر از 4/5% بود (20). غلظت سرمی SOD و GSH به روش ارزیابی ایمنی آنزیمی (Medsystems, Bender،استرالیا) با کمک صفحه خوان خودکار (StatFax Awareness، آمریکا) انجام شده است.

تعیین ژنوتیپ‌های VDR: DNA از نمونه‌های خون حاوی ضد انعقادی EDTA با استفاده از کیت جداسازی Genet Bio (Prime Prep، Chungnam، کره جنوبی) با توجه به پروتکل کارخانه سازنده استخراج شد. ژنوتیپ‌های VDR در محل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با استفاده از روش RFLP که قبلاً توضیح داده شده، ارزیابی شد (16، 11).

آنالیزهای آماری: توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد. داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. فراوانی ژنوتیپ FokI با استفاده از معادله Hardy–Weinberg با استفاده از آزمون x^2 انجام شد. آنالیز واریانس سنجش‌های مکرر برای ارزیابی اثر متقابل زمان و گروه درمانی استفاده شد. برای کنترل عوامل مخدوشگر درصد FM و QUICKI (18) بین گروه‌ها آنالیزکوواریانس به کار رفت. ارتباط بین تغییرات در متغیرهای OS و تغییرات در اندازه‌های تن‌سنجی از طریق معادله پیرسون انجام شد. در این مطالعه $p<0/05$ معنی‌دار در نظر

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

گرفته شد. همه تجزیه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 11/5 صورت گرفت.

• یافته‌ها

ویژگی‌های عمومی: توزیع سن، جنس، طول مدت بیماری و در معرض قرار گرفتن نور خورشید تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه درمانی و گروه‌های ژنوتیپی نشان نداد(جدول1). همچنین در جمعیت مورد مطالعه، توزیع فراوانی ژنوتیپ مشاهده شده برای FokI در تعادل Hardy–Weinberg بودند(جدول1).

ارزیابی رژیم غذایی: داده‌های دریافت رژیم غذایی تفاوت معنی‌داری در درون و بین گروه‌ها نشان نداد. مقادیر دریافت اولیه و پایانی کلسیم برای گروه‌های PD و FD به ترتیب 595/6 ±270/0 mg/d در مقابل 530/8±216/4 mg/d و p=0/140 و 615/5±311/0 mg در مقابل 315/1 ±640/4 و p=0/66 بود. مقادیر دریافت اولیه و پایانی ویتامینD به استثنای مقادیر مصرف شده از دوغ غنی شده برای گروه‌های PD وFD به ترتیب 13/7 ±15/5 IU در مقابل 13/9 ±14/1 IU و p=0/607 و 22/0 ±17/6 IU/d در مقابل 19/0 ±16/0 IU/d و p=0/670 می‌باشد.

وضعیت قند خون و اندازه‌های تن‌سنجی: نتایج وضعیت قند خون و اندازه‌های تن‌سنجی قبلاً شرح داده شده است (15). تغییرات FM (p=0/07) و نمایه توده بدن (p=0/23) بین دو گروه به‌طور معنی‌داری متفاوت نبود اما مداخلات منجر به بهبود معنی‌داری در تغییرات وضعیت قند خون ناشتا (p< 0/001) و QUICKI (p< 0/001) گردید (جدول2).

جدول 1. برخی از ویژگی‌های افراد مورد مطالعه با توجه به گروه درمان (مطالعه RCT) و گروه ژنوتیپی FokI (مطالعه نوتروژنتیک)

متغیرها	گروه‌های درمانی (100 نفر)			گروه‌های ژنوتیپی FokI			
	PD (50 نفر)	FD (50نفر)	p-value	FF (58 نفر)	Ff (47 نفر)	Ff (35 نفر)	p-value
تعداد (درصد)	-	-	-	58(41/4)	47(33/6)	35(25)	[a]0/059
سن (سال)	52/4±8/4	52/6±6/3	0/86	52/5±6/6	50/7±7/6	50/2±7/7	0/248
جنس (مرد/زن)	19/31	24/26	0/28	25/33	21/26	14/21	0/60
مدت زمان دیابت (سال)	7±5/2	4/6±8/3	0/18	8/8±6/0	8/5±5/3	7/4±4/5	0/65
غیرسیگاری (درصد)[b]	1(2)	5(10)	0/22	9(14/6)	4(9/3)	3(9/4)	0/63
مواجه با نور خورشید (دقیقه/روز)	53/7±9/2	50/3±8/2	0/86	57/5±54/3	66/5±60/0	79/0±0/7	0/46

اختصارات: FD: دوغ غنی شده، PD: دوغ ساده، RCT: کارآزمایی بالینی تصادفی، [a]سطح احتمالی با استفاده از معادله Hardy–Weinberg، [b]اخیراً سیگاری، داده‌ها به‌صورت میانگین ±انحراف معیار یا به‌صورت درصد ذکر شده است.

جدول 2. مقایسه مقادیر اولیه و نهایی متغیرهای مورد مطالعه از دوغ ساده (PD) یا مصرف دوغ غنی شده (FD) در مطالعه

متغیرها	دوغ ساده (50نفر)			دوغ غنی شده (50نفر)			زمان P_1	گروه P_2	زمان× گروه P_3
	قبل	بعد	تغییرات	قبل	بعد	تغییرات			
25(OH)D (نانومول در لیتر)	38/0±22/8	33/4±22/8	-7/2±16/6	38/5±20/2	72/0±23/5	32/6±18/3	< 0/001	< 0/001	< 0/001
FSG (میلی‌گرم در دسی لیتر)	9/6±2/6	10/0±3/2	+6/2±44/8	10/5±3/1	9/0±2/8	-26/2±45/6	< 0/001	0/86	< 0/001
انسولین (پیکومول در لیتر)	177/8±80/6	204/2±90/3	+3/8±22/8	141/0±113/2	111/0±82/0	-4/3±9/6	0/89	< 0/001	< 0/001
HbA1c (%)	8/9±1/6	8/5±1/6	-0/4±1/7	8/7±1/8	7/8±1/3	-0/9±1/4	< 0/001	0/008	0/06
QUICKI	0/28±0/02	0/27±0/02	0/01±0/02	0/29±0/02	0/30±0/02	0/005±0/2	0/21	< 0/001	< 0/001
MDA (میکرو مول در لیتر)	3/0±1/0	3/2±1/1	0/17±1/1	3/2±0/78	2/7±0/76	-0/54±0/82	0/004	0/001	< 0/001
TAC (نانو مول در لیتر)	1/9±0/35	1/9±0/40	0/02±0/45	1/9±0/28	2/3±0/40	0/14±0/43	< 0/001	0/31	0/03
SOD (نانوگرم در لیتر)	0/73±0/56	0/56±56/6	-0/15±0/81	0/73±0/69	0/72±0/70	-0/03±0/94	0/20	0/16	0/67
GSH (میکروگرم در لیتر)	62/0±25/0	47/5±23/4	-31/1±29/4	65/3±30/2	72/0±24/4	8/4±40/1	0/007	0/018	0/002

اختصارات: ANCOVA: آنالیز کواریانس،BSA: آلبومین سرم گاوی، FSG: گلوکز سرم ناشتا، GSH: گلوتاتیون پراکسیداز، MDA:مالون دی آلدهید،OS:تنش اکسیداتیو، QUICKI:شاخص بررسی حساسیت انسولین،RCT : کارآزمایی بالینی تصادفی،SOD: سوپراکسیداتیو دیسموتاز، TAC:ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام،25(OH)D : 25 هیدروکسی ویتامینD،P1: سطح احتمال از طریق ANCOVA برای تفاوت‌ها در طول زمان،P2: سطح احتمال از طریق ANCOVA برای تفاوت‌ها بین انواع درمان، P3: سطح احتمال از طریق ANCOVA برای تغییرات زمان * درمان

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

ارزیابی رژیم غذایی: داده‌های دریافت رژیم غذایی تفاوت معنی‌داری در درون و بین گروه‌ها نشان نداد. مقادیر دریافت اولیه و پایانی کلسیم برای گروه‌های PD و FD به ترتیب 270/0 ±595/6 mg/d در مقابل 216/4±530/8 mg/d و p=0/140 و 311/0±615/5 mg در مقابل 315/1 ±640/4 mg و p=0/66 بود. مقادیر دریافت اولیه و پایانی ویتامینD به استثنای مقادیر مصرف شده از دوغ غنی شده برای گروه‌های PD وFD به ترتیب 13/7 ±15/5 IU در مقابل 13/9 ±14/1 IU و p=0/607 و 22/0 ±17/6 IU/d در مقابل 19/0 ±16/0 IU/d و p=0/670 می‌باشد.

وضعیت قند خون و اندازه‌های تن‌سنجی: نتایج وضعیت قند خون و اندازه‌های تن‌سنجی قبلاً شرح داده شده است (15). تغییرات FM (p=0/07) و نمایه توده بدن (p=0/23) بین دو گروه به‌طور معنی‌داری متفاوت نبود اما مداخلات منجر به بهبود معنی‌داری در تغییرات وضعیت قند خون ناشتا (p< 0/001) و QUICKI (p< 0/001) گردید (جدول2).

وضعیت 25(OH)D در گردش: افزایش معنی‌داری 25(OH)D پیش‌تر گزارش شده است (15) (افزایش 32/6+ nmol/l در گروه مداخله در مقابل کاهش 2/7- nmol/l گروه کنترل، p< 0/001 ؛ جدول2).

زیست نشانگرهای تنش اکسیداتیو: مقادیر اولیه زیست نشانگرهای OS تفاوت معنی‌دار بین گروهی را نشان نمی‌دهد (جدول3). آنالیز سنجش‌های مکرر اختلاف معنی‌داری (تفاوت بین فردی در طول زمان) را برای MDA (p=0/004)، TAC (p< 0/001) و GSH (p= 0/007) در گروه FD در مقایسه با گروه PD پایان مداخله نشان داد، در حالی که TAC و GSH افزایش یافت، MDA کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب p< 0/001، p= 0/03، p=0/002).

تفاوت بین گروهی MDA وGSH بعد از مداخله معنی‌دار بود (به ترتیب p<0/001 ، p=0/018). روابط با استفاده از آنالیز کواریانس مقادیر اولیه، FM و QUICKI به‌عنوان دو مخدوشگر مورد ارزیابی مجدد قرار گرفت. تفاوت در TAC بعد از تعدیل تغییرات برای FM (p=0/31) حذف شد. در حالی که تغییرات معنی‌دار برای MDA وGSH باقی ماند (به ترتیب p< 0/001، p=0/001). به‌علاوه تغییرات معنی‌داری بعد از تعدیل برای QUICKI برای TAC (p=0/11) حذف شد و تغییرات معنی‌داری برای MDA و GSH باقی ماند (به ترتیب p< 0/001، p= 0/001، جدول3). همچنین، رابطه معکوس معنی‌داری بین تغییرات در GSH و FM یافت شده است (p= 0/032، r=-0/23).

جدول 3. زیست نشانگرهایOS در افراد T2D (140نفر) قبل و بعد از 12 هفته مداخله در مطالعه نوتروژنتیک

متغیرها	قبل	بعد	p-value
25(OH)D (نانومول در لیتر)	38/6±20/1	96/0±24/7	< 0/001
FSG(میلی‌گرم در دسی لیتر)	190/0±60/0	160/0±48/4	< 0/001
انسولین(پیکومول در لیتر)	21/8±16/8	18/1±12/8	< 0/001
HbA_{1C} (%)	8/8±1/9	7/7±1/5	< 0/001
QUICKI	0/29±0/03	0/30±0/03	< 0/001
MDA(میکرو مول در لیتر)	3/2±0/75	2/7±0/76	< 0/001
TAC(نانو مول در لیتر)	1/9±0/28	2/0±0/41	< 0/001
SOD(نانوگرم در لیتر)	0/73±0/70	0/70±0/68	0/76
GSH(میکروگرم در لیتر)	64/6±30/2	72/8±32/0	0/027

اختصارات: BSA: آلبومین سرم گاوی، FSG: گلوکز سرم ناشتا، GSH: گلوتاتیون پراکسیداز، MDA:مالون دی آلدهید، OS: تنش اکسیداتیو، QUICKI: شاخص بررسی حساسیت انسولین، SOD: سوپراکسیداتیو دیسموتاز، T2D: دیابت نوع دوم ، TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، 25(OH)D : 25 هیدروکسی ویتامینD.

پاسخ میزبان: در میان 140 بیمار T2D اثرات زمان برای OS معنی‌دار بود (p=0/72). بهبود وضعیت ویتامین D از طریق اثر درمان در مدت زمان روی MDA (p< 0/001)، TAC (p<0/001) ، GSH (p=0/027 ، جدول3) تأثیر داشت. غلظت سرمی MDA به‌طور معنی‌داری در زیرگروه‌های FF (p=0/006) و Ff (p=0/007) کاهش و TAC تنها در FF (p=0/003) افزایش یافت. به هرحال تداخل زمان درگروه درمانی از لحاظ آماری برای زیست نشانگرهای OS بین ژنوتیپ‌های FokI معنی‌دار نبود (p< 0/001 ، جدول 4).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

جدول 4. مقایسه متغیرهادر میان ژنوتیپ *FokI* در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم پیش و پس از مداخله

متغیر ها	FF (n =58)			p	Ff (n =47)			p	ff (n =35)			p	p_1	p_2	p_3
	قبل	بعد	تغییرات		قبل	بعد	تغییرات		قبل	بعد	تغییرات				
25(OH)D (نانومول در لیتر)	38/1±21/5	73/6±25/0	35/5±18/6	<0/001	39/4±17/8	70/6±22/0	31/2±21/3	<0/001	36/5٫15/6	0.23±26/6	23/0±20/4	<0/001	0/94	0/02	0/03
FSG (میلی‌گرم در دسی لیتر)	10/8±0/44	8/9±0/40	-1/8±0/45	0/005	9/3±0/34	8/2±0/34	-1/0±0/26	<0/001	11/6±0/75	-2/0±0/53	-2/0±0/53	0/001	0/10	0/044	0/22
FSI (پیکومول در لیتر)	159/9±18/06	120/8±12/5	-38/9±11/1	<0/001	145/8±16/7	122/2±12/5	-23±10/4	<0/001	145/8±16/7	-7/6±7/6	-7/6±7/6	0/001	0/25	0/16	0/17
(%) HbA_1c	0/09±0/003	0/08±0/002	-0/01±0/002	<0/001	0/08±0/003	0/07±0/002	-0/01±0/002	0/031	0/08±0/003	-0/008±0/002	-0/008±0/002	0/51	0/27	0/33	0/28
QUICKI	0/28±0/03	0/30±0/03	0/01±0/02	<0/001	0/29±0/03	0/30±0/02	0/006±0/02	0/03	0/28±0/03	0/007±0/02	0/007±0/02	/51	0/64	0/34	0/06
MDA (میکرو مول در لیتر)	3/1±0/78	2/7±0/81	-0/16±0/45	0/006	3/2±082	2/6±0/74	-0/05±0/38	0/001	3/1±0/77	-0/03±0/44	-0/03±0/44	0/42	0/76	0/96	0/09
TAC (نانو مول در لیتر)	1/9±0/26	2/1±0/44	-0/06±1/0	0/003	1/9±0/31	1/9±0/40	-0/1±0/81	0/42	1/9±0/32	-0/03±0/74	-0/03±0/74	0/72	0/66	0/14	0/99
SOD (نانوگرم در لیتر)	0/72±0/69	0/75±0/69	-8/2±35/7	0/56	0/80±0/80	0/70±0/75	-8/9±34/1	0/40	0/67±0/47	-7/7±40/0	-7/7±40/0	0/84	0/59	0/48	0/99
GSH (میکروگرم در لیتر)	65/2±29/0	70/3±33/6	1/6±36/1	0/66	67/2±30/5	73/6±34/5	2/3±41/4	0/72	81/0±34/4	3/3±54/4	3/3±45/4	0/34	0/86	0/33	0/45

اختصارات: BSA: آلبومین سرم گاوی، FSG: گلوکز سرم ناشتا، GSH: گلوتاتیون پراکسیداز، MDA:مالون دی آلدهید، OS: تنش اکسیداتیو، QUICKI: شاخص بررسی حساسیت انسولین، SOD: سوپراکسیداتیو دیسموتاز، T2D: دیابت نوع دوم ، TAC: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام،25(OH)D: 25 هیدروکسی ویتامینD، P : مقایسه درون گروهی میانگین و انحراف معیار آزمودنی ها، P1: مقایسه بین گروهی میانگین آزمودنی ها در زمان پایه،P2: مقایسه بین گروهی میانگین آزمودنی ها پس از 12 هفته مداخله،مقایسه بین گروهی میانگین تغییرات آزمودنی ها پس از 12 هفته مداخله

• بحث

در مطالعه حاضر مشاهده شد، افزایش معنی‌داری در غلظت 25(OH)D به دنبال مداخله دیدیم، در حالی که تفاوت معنی‌دار بین گروهی در ارزیابی رژیم غذایی یا مدت زمان قرار گرفتن در معرض نور خورشید وجود نداشت. بهبود وضعیت ویتامین D موجب بهبود وضعیت قند خون، درصد FM ، TAC، GSH و MDA در مبتلایان به T2D گروه FD در مقایسه با گروه PD بعد از 12 هفته شد. تفاوت معنی‌داری در پاسخ میزبان دیابتی (زیست نشانگرهای OS) به دریافت ویتامین D بر طبق گونه‌های ژنوتیپی VDR-FokI) مشاهده نشد.

فعالیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین D جدیدترین عملکرد غیر کلسمیک این ترکیب می‌باشد. وجود ساختار مشابه با کلسترول منجر به فرضیه‌ای شده که ویتامینD ممکن است یک آنتی اکسیدان باشد (21). در مطالعه دیگری، ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی ویتامین D برابر یا حتی بیشتر از ویتامین E برآورد شده است (22). به‌تازگی، افزایش غلظت فرآورده‌های نهایی گلیکوزیله شده و زیست نشانگرهای OS در دیابت و بهبود این نشانگرها به دنبال مکمل ویتامین D در مدل موش گزارش شده است(23). علاوه بر این شکل فعال ویتامین D،D ۱،۲۵(OH)D، با فعالیت pleiotropic روی ژن‌های هدف بر انواع مختلف سلول‌های سرطانی، فرایندهای سلولی از جمله OS را تنظیم می‌نماید (24).

تولید ROSها باعث پراکسیداسیون چربی غشای سلولی می‌شود. MDA محصول پراکسیداسیون چربی است (25). با توجه به حضور آماس در T2D ، این بیماران مستعد به افزایش محصولات پراکسیداسیون چربی‌ها هستند (26، 4). در پژوهش حاضر، دریافت ویتامین D بعد از 12 هفته غلظت MDA را در گروه FD کاهش داد. در مطالعات مقطعی، همبستگی بین کمبود ویتامین D و افزایش پراکسیداسیون چربی گزارش شده است (27، 6). از آن گذشته، آنالوگ مکمل ویتامینD نظیرآلفا-کلسی دیول، بهبودی در زیست نشانگرهای OS در آرتریت ادیوپاتیک جوانان ایجاد کرده است (28). در مطالعه دیگری، مصرف مکمل 50000IU در روز ویتامین D موجب کاهش معنی‌داری در MDA سرم بیماران NAFLD شد (29). یافته‌های اخیر همسو با مطالعات کشت سلولی اولیه هستند که ویتامینD غیر مستقیم پراکسیداسیون چربی‌ها را کاهش می‌دهد و ویتامین D به‌عنوان آنتی اکسیدان غشای سلولی در نظر گرفته شده است (30). گزارش شده است که نمایه گلیسمی و بار گلیسمی، مستقل از محتوای کربوهیدرات رژیم غذایی، مستقیماً با غلظت MDA مرتبط است(31). اثر همزمان افزایش قند خون پایدار و عادات غذایی بد، سطح OS را تشدید نموده و تشدید عوارض دیابت را به همراه دارد. پس از یک هفته خوگیری برای به حداقل رساندن تأثیر رژیم غذایی بر زیست نشانگرهای OS ، همه شرکت کنندگان به پیروی از رژیم غذایی سالم، طبق دستورالعمل انجمن دیابت آمریکا برای حفظ وزن، آموزش داده شدند. ارزیابی رژیم غذایی تفاوت معنی‌دار داخل و میان گروهی را نشان نداد. بنابراین بهبود وضعیت قند خون و نشانگرهای OS را در گروه FD می‌توان تنها به دریافت ویتامینD نسبت داد.

اخیراً کاهش سرمی GSH در بیماران دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم گزارش شده است. سیستم‌های اکسیداسیون-احیاء آنزیماتیک GSH مهم‌ترین دفاع داخل سلولی علیه ROSها می‌باشد (33، 32). در بیماری دیابت کنترل شده، آنزیم‌های آنتی اکسیدان وابسته به GSH، مستعد اکسیداسیون هستند (34). افزایش OS با افزایش تولید سیتوکین‌های آماسی نظیر آدیپوکیناز بافت‌های چربی همراه است که مصرف GSH را افزایش می‌دهد(33). رابطه معکوس FM بدن و GSH در T2D قبلاً گزارش شده است (33).

در مطالعه حاضر، غلظت GSH در پاسخ به دریافت دوغ غنی شده با ویتامینD ، افزایش یافت. داده‌های محدودی روی اثرات دریافت ویتامین D بر زیست نشانگرهای OS وجود دارد. گزارش‌های حیوانی نشان داده است که ویتامینD به شکل فعالش می‌تواند سنتز GSH را تنظیم نموده (27، 22) و باعث افزایش حدود 50 درصدی سطح GSH گردد (22). اثرات تحریک کننده ویتامینD روی سنتز GSH اخیراً در سلول و همچنین مطالعات انسانی دیده شده است (36، 35). ویتامین D می‌تواند سنتز GSH را از طریق تنظیمی گاما گلوتامین ترانس پپتیداز افزایش دهد (38، 37). به‌علاوه ، ویتامینD می‌تواند نقش آنتی‌اکسیدانی در مغز را از طریق مهار سنتز القایی آنتی‌اکسیدانی GSH ایفا نماید (27). اثرات مفید ضد اکسیداتیو مکمل ویتامین D از طریق بهبود غیر مستقیم سطوح GSH سلولی و کاهش ROS و سیتوکین‌های پیش آماسی ایجاد گردد (35). شواهد کارآزمایی بالینی کمیاب

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

است. مطالعه‌ای نشان داد که اثرات مصرف روزانه 50000IU مکمل ویتامین D طی 6 هفته در زنان باردار مبتلا به دیابت ملیتوس بارداری، افزایش معنی‌داری را در TAC و GSH در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل موجب می‌شود (39).

تنش اکسیداتیو و آماس هر دو از ویژگی‌های فربهی و دیابت می‌باشند و تقویت یا تضعیف هریک بر دیگری اثر می‌گذارد (43-40). قبلاً اثرات آنتی اکسیداتیو و بهبود بهینه وضعیت قند خون توسط ویتامینD گزارش شده است (15، 5). وجود تفاوت معنی‌دار در تغییرات سطح GSH و MDA بعد از کنترل شاخص‌های QUICKI در مطالعه کنونی نشان دهنده اثرات آنتی‌اکسیدانی ویتامین D است.

در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم غیر دیابتی سطح فعالیت SOD در ماتریکس عروقی پایین‌تر از حد مورد است و فرض بر این است که در آسیب‌پذیری سلول‌های عروقی افراد دیابتی به آنیون‌های سوپر اکسید درفضای خارج سلولی نقش داشته باشد (44). بیان افزایش یافته SOD طی آماس یک مکانیسم دفاع سلولی برای غیر فعال نمودن گونه‌های فعال اکسیژنی محسوب می‌شود (44). بنابراین با تضعیف OS ، بیان SOD کاهش می‌یابد. یافته‌های مطالعه کنونی نشان داد که دریافت ویتامینD روی سطح غلظت سرمی SOD در افراد T2D اثری ندارد. هر چند که در مطالعه دیگری به دنبال 3ماه درمان با 1 میکروگرم در روز از آلفا-کلسی دیول در بزرگسالان مبتلا به آرتریت ادیوپاتیک جوانی میزان فعالیت SOD کاهش یافت (44، 28).

افزایش غلظت 25(OH)D با افزایش معنی‌داری در TAC بعد از 12 هفته در گروه FD ، در مقایسه با گروه PD همراه بود. این نتایج با شواهدی دیگر هم‌راستا می‌باشد (39). افزایش قند خون میزان OS را از طریق چند مکانیسم القا می‌نماید. بنابراین از لحاظ تئوری کنترل قند خون می‌تواند در تقویت OSها سهم داشته باشد. نتایج حاضر تفاوت بین گروهی در TAC را به دنبال تعدیل شاخص QUICKI نشان داد که بیانگر تأثیر غیر مستقیم وضعیت قند خون بر TAC می‌باشد.

رابطه بین قند خون و OS (46، 45) و ارتباط گونه‌های VDR FokI و قند خون ناشتا (47، 11) گزارش شده است. Jain و همکاران (47) مشاهده کردند که زنانی با ژنوتیپ FokI Ff بهبود معنی‌داری در حساسیت به انسولین در مقایسه با زنانی با ژنوتیپ FokI FF داشتند. آنها اثرات درمانی ویتامینD روی زیست نشانگرهای OS را ارزیابی ننموده‌اند. در مطالعه پیشین گزارش کردیم که افراد T2D با ژنوتیپ VDR ff ممکن است به دریافت ویتامینD و از نظر پاسخ به 25(OH)D در گردش و زیست نشانگرهای آماسی خاص " کم پاسخ‌گو " باشند (5). در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین برخی از نشانگرهای OS و پلی مورفیسم FokI مشاهده نشده است. هر چند که تغییرات بین گروهی معنی‌داری در MDA در هر دو گروه FF و Ff ، و TAC در FF گزارش شده است. این یافته‌ها اثرات ساختار ژنوتیپ میزبان را در توان آنتی اکسیدان رد نمی‌کند. برخی، اثرات متفاوتی از تأثیرات مختلف پلی مورفیسم VDR مشابه مطالعات BsmI و TaqI ، روی پی آمدهای بیماری به‌ویژه سرطان نشان داده‌اند (48). از آن گذشته، اثرات احتمالی پلی مورفیسم‌های آنتی‌اکسیدانی درونی نمی‌تواند مورد غفلت واقع شود (49).

برخی از محدودیت‌های مطالعه می‌بایست مد نظر قرار گیرد. مدت مداخله تنها 12 هفته بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با مدت زمان طولانی‌تری صورت پذیرد. از طرفی تنها یک مقدار ویتامین D مورد بررسی قرار گرفت و احتمالاً ارتباط پلی‌مورفیسم‌های دیگر VDR با نشانگرهای OS باید مورد بررسی قرار گیرد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی در افرادT2D با مصرف دوغ غنی شده از ویتامین D ممکن است بهبود وضعیت ویتامین D و تضعیف OS را به همراه داشته باشد. به‌علاوه ژنوتیپ VDR FokIممکن است پاسخ OS نسبت به دریافت دوغ غنی شده با ویتامین D در افراد دیابتی را تغییر دهد. این یافته‌های بالقوه می‌تواند پی آمدهای بازدارنده‌ای در برابر عوارض دیابت به همراه داشته باشد.

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 ریاست جمهوری صورت گرفت. نیمی از دوغ‌ها (هر دو ساده و غنی شده با ویتامین D) توسط صنایع لبنی ایران (پگاه) فراهم شد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

• 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. JCEM. 2007;92(6):2017-29.
2. Winer N, Sowers JR. J. Clin. Pharmacol. 2004;44(4):397-405.
3. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and all-cause and cardiovascular disease mortality. Am. J. Med. 2013;126(6):509-14.
4. Johansen JS, Harris AK ,Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc. Diabetol. 2005;4(1):5.
5. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, et al .Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. DIABETES-METAB RES. 2012;28(5):424-30.
6. Jain SK, Manna P, Micinski D, Lieblong BJ, Kahlon G, Morehead L, et al. In African American type 2 diabetic patients, is vitamin D deficiency associated with lower blood levels of hydrogen sulfide and cyclic adenosine monophosphate, and elevated oxidative stress? ARS. 2013;18(10):115.8-4.
7. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada GI, Jansen E. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. Aging Clin Exp Res. 2012;24(6):595-602.
8. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. J. Pediatr. 2012;161(5):848-54.
9. Noyan T, Balaharoğlu R, Kömüroğlu U. The oxidant and antioxidant effects of 25-hydroxyvitamin D3 in liver, kidney and heart tissues of diabetic rats. Clin. Exp. Med. 2005;5(1):31-6.
10. Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes. Metab. 2008;10(3):185-97.
11. Neyestani TR, Djazayery A, Shab-Bidar S, Eshraghian MR, Kalayi A, Shariátzadeh N, et al. Vitamin D Receptor Fok-I Polymorphism Modulates Diabetic Host Response to Vitamin D Intake Need for a nutrigenetic approach. Diabetes care. 2013;36(3):550-6.
12. Dias IH, Griffiths HR. Oxidative stress in diabetes–circulating advanced glycation end products, lipid oxidation and vascular disease. Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine. 2013:0004563213508747.
13. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. Obes Res Clin Pract. 2013;7(5):e330-e41.
14. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. Int. J. Mol. Sci.. 2013;14(11):21525-50.
15. 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.
16. 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 Endocr Disord. 2011;11(1):12.
17. 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.
18. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87(1):144-147
19. Neyestani TR, Fereydouni Z, Hejazi S, Salehi-Nasab F, Nateghifard F, Maddah M, et al. Vitamin C status in Iranian children with acute lymphoblastic leukemia: evidence for increased utilization. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2007;77:341-346.
20. Neyestani T, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: a possible role in the prevention of long-term complications. J Endocrinol Invest 2007; 30: 833–838.
21. Smith LL. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. Free Radic. Biol. Med. 1991;11(1):47-61.
22. Sardar S, Chakraborty A, Chatterjee M. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague--Dawley rats. Int J Vitam Nutr Res. research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition. 1995;66(1):39-45.
23. Salum E, Kals J, Kampus P, Salum T, Zilmer K, Aunapuu M, et al. Vitamin D reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats. Diabetes research and clinical practice. 2013;100(2):243-9.
24. Kriebitzsch C, Verlinden L, Eelen G, Tan BK, Van Camp M, Bouillon R, et al. The Impact of 1, 25 (OH) 2D3 and its Structural Analogs on Gene Expression in Cancer Cells-A Microarray Approach. Anticancer research. 2009;29(9):3471-83.
25. Yang R-L, Shi Y-H, Hao G, Li W, Le G-W. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. J Clin Biochem Nutr. 2008;43(3):154.
26. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends in immunology. 2004;25(1):4-7.
27. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates the Synthesis of

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

γ-Glutamyl Transpeptidase and Glutathione Levels in Rat Primary Astrocytes. J. Neurochem. 1999;73(2):859-66.

28. Radovic J, Lazaravic D, Nikolic I, Vojinovic J .Effect of Alfacalcidol on Oxidative Stress and Disease Activity in JIA Patients. Annals of Paediatric Rheumatology. 2012;1(2):126-32.
29. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. Endocrine. 2014;47(1):70-80.
30. Wiseman H. Vitamin D is a membrane antioxidant Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. FEBS letters. 1993;326(1):285-8.
31. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers.AJCN. 2006;84(1):70-6.
32. Jain SK, McVie R. Effect of glycemic control, race (white versus black), and duration of diabetes on reduced glutathione content in erythrocytes of diabetic patients. Metabolism. 1994;43(3):306-9.
33. Neyestani TR, Shariatzade N, Kalayi A, Gharavi A, Khalaji N, Dadkhah M, et al. Regular daily intake of black tea improves oxidative stress biomarkers and decreases serum C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients. Annals of Nutrition and Metabolism. 2010;57(1):40-9.
34. Dinçer Y, Alademir Z, Ilkova H, Akçay T. Susceptibility of glutatione and glutathione-related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type 2 diabetes: effect of glycemic control. Clinical biochemistry. Clin Biochem 2002; 35: 297–301.
35. Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. Biochemical and biophysical research communications. 2013;437(1):7-11.
36. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmaillzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. J. Nutr. 2013;143(9):1432-8.
37. Baas D, Prüfer K, Ittel ME, Kuchler-Bopp S, Labourdette G, Sarlième LL, et al. Rat oligodendrocytes express the vitamin D3 receptor and respond to 1, 25-dihydroxyvitamin D3. Glia. 2000;31(1):59-68.
38. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D" ecline? Molecular aspects of medicine. 2008;29(6):415-22.
39. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmaillzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. AJCN. 2013;98(6):1425-32.
40. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. Translational Research. 2011;158(6):369-84.
41. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2012;68(4):701-11.
42. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2012;30(1):49-59.
43. C Fernandez-Garcia J, Cardona F, J Tinahones F. Inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome: dietary modulation. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11(6):906-19.
44. Sentman M-L, Jonsson LM, Marklund SL. Enhanced alloxan-induced β-cell damage and delayed recovery from hyperglycemia in mice lacking extracellular-superoxide dismutase. Free Radic. Biol. 1999;27(7):790-6.
45. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. WJG. 2009;15(33):4137.
46. Wright E, Scism-Bacon J, Glass L. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. Int. J. Clin. Pract. 2006;60(3):308-14.
47. Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. Metabolism. 2012;61(3):293-301.
48. Köstner K, Denzer N, Mueller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. Anticancer Res. 2009;29(9):3511-36.
49. McCullough LE, Santella RM, Cleveland RJ, Bradshaw PT, Millikan RC, North KE, et al. Polymorphisms in oxidative stress genes, physical activity, and breast cancer risk.CCC. 2012;23(12):1949-58.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

Interaction of Vitamin D Status and VDR-FokI Polymorphism on Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Subjects: Randomized Controlled 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 19 Feb, 2015 **Accepted 26 May, 2015**

Background and Objectives: The interaction of environmental factors and genetic determines the development of type 2 diabetes (T2D). The objectives were to evaluate the effects of improvement of vitamin D status on the biomarkers of oxidative stress (OS) in T2D subjects and whether vitamin D receptor (VDR)-FokI polymorphism could modulate the response to vitamin D3 intake.

Materials and Methods: Subjects with T2D were allocated to one of the two groups to receive either plain doogh (PD; n1= 50) or vitamin D3-fortified doogh (FD, containing 500 IU/250 ml, n= 50) twice a day for 12 weeks. Outcomes were changes in serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), superoxide dismutase, glutathione (GSH), total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA). VDR genotypes in 140 T2D subjects in FD were determined by FokI restriction enzyme.

Results: After 12 weeks, serum 25(OH)D increased significantly in FD (from 38.5 ± 202.2 to 72.0 ± 23.5, P=0.001) as compared with PD (from 38.8 ± 22.8 to 33.4 ± 22.8, P = 0.28). Comparisons between FD and PD revealed significant differences in changes of serum MDA (-0.54 ± 0.82 µmol/l vs +0.17 ± 1 µmol/l, P=0.001), GSH (+8.4 ± 40.1 ng/l vs - 13.1 ± 29.4 ng/l, P = 0.002) and TAC (+0.14 ± 0.43 mmol/l vs +0.02 ± 0.45 mmol/l bovine serum albumin equivalent, P = 0.03). Although there was no significant association between FokI genotypes and OS biomarkers, ff variant subgroup showed the weakest response to vitamin D.

Conclusions: Improvement of vitamin D status via daily intake of FD ameliorates OS biomarkers in T2D subjects, and the interactive effect of FokI genotypes cannot be ruled out.

Keywords: Vitamin D, VDR-FokI Polymorphism, Type 2 Diabete

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]