The Effect of Different Doses of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in ovariectomized rats

Rastegar Hoseini[1], Parvin Babaei[2], Arsalan Damirchi[3]

Background and Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and vitamin D deficiency are both too common during menopause. Since the effect of different doses of vitamin D supplements on blood sugar, insulin concentration and insulin resistance are unknown, the present study aimed at investigating the effects of different doses of the vitamin D supplements on visceral fat, blood sugar, insulin concentration, and insulin resistance in ovariectomized rats.

Materials and Methods: In this randomized experimental study, 32 female Wistar rats were divided into 4 equal groups as follows: three groups. that received vitamin D supplements (high, moderate, and low dose) and one control group. After 8 weeks of different doses of vitamin D supplementation plasma concentration of glucose, insulin and HOMA-IR were measured in the three groups. The obtained data was statistically analyzed by means of dependent t-test and ANOVA . at the significance level of $P<0.05$.

Results: After a period of eight-week intervention, body weight, BMI, waist circumference, visceral fat, insulin, blood glucose and HOMA-IR at high, moderate, and low doses of vitamin D supplementation were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). High dose of vitamin D compared with moderate and low doses significantly caused reduction in insulin, blood glucose, and HOMA-IR ($P<0.001$ for all three variables).

Conclusion: The findings of the current study showed that a high dose of vitamin D causes significant improvements in FPG, insulin, and insulin resistance evaluated by HOMA-IR. It was also found that adding vitamin D supplements can improve glucose control in menopause model of rats.

Key Words: Vitamin D Supplementation; Ovariectomized; Insulin Resistant

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23 (1): 11-20.

Received: May 11, 2015 Accepted: April 17, 2016

[1]. ***Corresponding Author;*** *Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Razi University of Kermanshah, Kermanshah, Iran. Rastegar.Hoseini@gmail.com Phone: +98-9116302327 Fax: +98-131-6690036*
[2]. *Department of Physiology, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran*
[3]. *Department of Sport Physiology, Faculty of physical education and sport sciences, University of Guilan, Rasht, Iran*

مقاله اصیل پژوهشی

تأثیر مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده

رستگار حسینی[1]، پروین بابایی[2]، ارسلان دمیرچی[3]

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع 2 و کمبود ویتامین D، هر دو در دوران یائسگی بسیار شایع هستند. از آنجا که تأثیر مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر گلوکز خون، غلظت انسولین و مقاومت به انسولین نامعلوم است، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر چربی احشایی، گلوکز خون، غلظت انسولین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، 32 سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار، در 4 گروه 8 تایی شامل: سه گروه دریافت‌کننده مکمل ویتامین D (با دوز بالا، متوسط و پایین) و یک گروه کنترل قرار گرفتند. پس از 8 هفته مکمل‌دهی ویتامین D؛ وزن، قد، دور کمر، چربی احشایی و غلظت پلاسمایی گلوکز و انسولین اندازه‌گیری و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و BMI محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی‌همبسته و تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) در سطح معنی‌داری P□0/05 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: بعد از هشت هفته برنامه مداخله‌ای؛ وزن بدن، BMI، اندازه دور کمر، چربی احشایی، انسولین، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین D با دوز بالا نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P<0/05). مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا در مقایسه با دوز متوسط و پایین، سبب کاهش معنی‌داری در سطح انسولین، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف دوز بالای ویتامین D می‌تواند موجب بهبودی قابل ملاحظه در میزان گلوکز خون ناشتا، وضعیت عملکرد انسولین و مقاومت به انسولین ارزیابی‌شده با شاخص HOMA-IR شود و افزودن مکمل ویتامین D، اثر مثبت بر تحمل قند در موش‌های یائسه دارد.

واژه‌های کلیدی: مکمل‌دهی، ویتامین D، اوارکتومی، مقاومت به انسولین.

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1395؛ دوره 23 (1): 11-20.

دریافت: 1394/02/21 پذیرش: 1395/01/29

[1] نویسنده مسؤول؛ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
آدرس: کرمانشاه- باغ ابریشم- دانشگاه رازی- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی
تلفن: 09116302327 پست الکترونیکی: Rastegar.hoseini@gmail.com
[2] دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه گیلان، رشت، ایران.
[3] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

مقدمه

تغییرات فیزیولوژیکی همراه با روند طبیعی افزایش سن مانند: تغییر در ترکیب بدن به شکل کاهش توده بدون چربی و تجمع چربی، کم‌تحرّکی و کاهش آمادگی جسمانی، تغییر در هورمون‌های جنسی و شرایطی چون یائسگی، از عوامل مؤثّر در بروز اختلالات عملکردی انسولین و سندروم متابولیک[1] در زنان یائسه می‌باشد. چاقی به‌عنوان یکی از این تغییرات فیزیولوژیک، می‌تواند به‌تنهایی یک عامل خطرساز بالقوّه برای سندروم متابولیک، دیابت نوع دو، بیماری قلبی- عروقی، سرطان و دیگر بیماری‌ها باشد (1). چاقی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین دارد؛ اما سازوکارهایی که در ارتباط با مقاومت به انسولین حاصل از چاقی مطرح هستند، به‌خوبی مشخص نشده‌اند (2).

مقاومت به انسولین، یک عامل مؤثّر شناخته‌شده در گسترش دیابت نوع دو و تعدیل این عامل، رویکرد جدید در مدیریت دیابت و پیشگیری از عوارض آن است. مقاومت به انسولین به‌صورت کاهش پاسخ بافت‌های محیطی به عملکرد انسولین تعریف شده است (3). افزایش ذخایر چربی احشایی و مقاومت به انسولین، از ویژگی‌های دوره یائسگی زنان محسوب می‌شود که با کاهش استروژن تخمدانی در انسان و جوندگان ارتباط دارد؛ زیرا استروژن نقش مهمی در تنظیم تکامل بافت چربی و تعیین تعداد آدیپوسیت‌ها دارد (4). افزایش بافت چربی احشایی به‌دنبال یائسگی و اوارکتومی و وجود تفاوت‌های جنسی در الگوی توزیع چربی بدن و مقاومت به انسولین، بر نقش استروژن در تنظیم آدیپوسیت و افزایش حساسیت به انسولین دلالت دارد (3)؛ از سوی دیگر، به‌دلیل اینکه افزایش مقاومت به انسولین، نقش مهمی در پاتوژنز سندروم متابولیک و دیابت نوع دو ایفا می‌کند (5)، شناسایی برنامه‌های مداخله‌ای برای بهبود شاخص‌های سندروم متابولیک اهمیت دارد. بنابراین تأثیر نوع برنامه مداخله‌ای بر میزان کاهش مقاومت به انسولین در برنامه‌های کاهش وزن، همواره یکی از موضوعات قابل بحث است.

برخی از مطالعات، نوع مداخله برای کاهش وزن از قبیل: کاهش کالری، ورزش و درمان دارویی را در میزان کاهش مقاومت به انسولین مؤثّر نمی‌دانند (3، 5)؛ در حالی که متناقض با این یافته‌ها برخی از پژوهش‌ها، برنامه‌های مداخله‌ای مذکور را در کاهش مقاومت به انسولین مؤثّر می‌دانند (6، 7). از سوی دیگر، نتایج مطالعات نشان می‌دهد تغییر سبک زندگی به سمت عادات غذایی ناسالم- به‌ویژه رژیم‌های پرچرب و کربوهیدرات بالا- با افزایش مقاومت به انسولین در زنان یائسه ارتباط مستقیم دارد (3)؛ به‌طوری‌که در یک مطالعه گزارش شد، مصرف میوه‌جات، سبزیجات و لبنیات (دارای سطوح بالای ویتامین D) سبب کاهش اختلالات قلبی و متابولیکی می‌شود (8). افزون بر نقش سرنوشت‌ساز و مهم ویتامین D در سلامت استخوان‌ها، کارکردهای دیگری مانند: جلوگیری از تزاید یاخته‌ها در بدخیمی‌های کولورکتال، پروستات و پستان و نیز نقش در بیماری‌های خود ایمنی (9) برای این ویتامین شناخته شده است. در سال‌های اخیر مشخص‌شده است 1 و 25 دی‌هیدروکسی ویتامین D نقش مهمی در هموستاز کلسیم ایفا می‌کند. یافته‌های مطالعه Hashmat و همکاران (2008)، نقش آن را در دیابت نوع 1 و 2 نیز نشان داد (10).

پژوهش‌ها، کمبود ویتامین D را با تغییرات غلظت گلوکز و انسولین خون و نیز حساسیت بافت‌های هدف به انسولین مربوط می‌دانند (9، 10). در کشورهایی مانند ایالات متحده آمریکا و اسکاندیناوی که از غذاهای غنی‌شده با ویتامین D استفاده می‌کنند، شیوع کمبود ویتامین D در گروه‌های سنی مختلف، 1/6 تا 14/8 درصد است؛ در حالی که در سایر کشورهای اروپایی که از مکمل ویتامین D استفاده نمی‌کنند، کمبود ویتامین D بسیار شایع است و تا 59/6 درصد گزارش شده است (11). مطالعه Hashmat و همکاران که در 5 شهر بزرگ ایران انجام شد، نیز بیانگر کمبود ویتامین D در مردان و زنان به‌ترتیب: 72/1 و 75/1 درصد بود (10).

[1] *Metabolic syndrome*

برخی مطالعات نشان می‌دهند ویتامین D در ترشح و حساسیت به انسولین، بروز و درمان دیابت نوع دو، عدم تحمل گلوکز، هیپرانسولینی و چاقی مؤثّر است (8، 11). اگر چه شواهد ارتباط بین ویتامین D و افزایش مقاومت به انسولین پراکنده می‌باشد، اما از نظر فیزیولوژیکی قابل قبول و پذیرفتنی است. در این رابطه، نتایج مطالعه Riachy و همکاران (2006) نشان داد که ویتامین D نقش محافظتی بر روی سلول‌های پانکراس انسانی در برابر آپتوزیس دارد (12). بررسی‌های انجام‌گرفته بر روی موش‌های آزمایشگاهی، وجود گیرنده‌های ویژه ویتامین D (VDR) و آنزیم 1- آلفا– هیدروکسیلاز را در سلول‌های بتای پانکراس آشکار ساخته‌اند (آنزیم یاد شده D (OH) 25 را به 1 و 25 دی هیدروکسی ویتامین D تبدیل می‌کند). این یافته‌ها بیانگر تأثیر احتمالی ویتامین D در تحریک تراوش انسولین و هموستاز گلوکز هستند (13، 14). از این رو، چنانچه افزون بر رعایت رژیم غذایی، دارو درمانی و/ یا انسولین‌درمانی، تجویز ویتامین D بر شاخص‌های کنترل افزایش مقاومت به انسولین مؤثّر باشد، احتمالاً بتوان ویتامین D را به‌عنوان یکی از درمان‌های کمکی در دیابت به‌کار برد (11).

کمبود ویتامین D، افزون بر تأثیر بد بر دستگاه اسکلتی، ممکن است عوارض دیگری نیز داشته باشد؛ از سوی دیگر، مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر تغییرات غلظت گلوکز و همچنین مقاومت به انسولین در مطالعات بررسی نشده است. بنابراین در این مطالعه تأثیر مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر چربی احشایی، گلوکز خون، غلظت انسولین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده بررسی شد.

روش تحقیق

حیوانات

در این پژوهش تجربی، تعداد 32 موش صحرایی ماده 5ماهه از نژاد ویستار با دامنه وزنی 180-200 گرم، از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه گیلان تهیه شدند. تمامی حیوانات مورد آزمایش در درجه حرارت محیط (3±21 درجه سانتی‌گراد)، رطوبت 5±50درصد و استرس و نور به‌صورت 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی، در گروه‌های چهارتایی نگهداری شدند. در تمام مراحل پژوهش، حیوانات به غذای مخصوص موش صحرایی و آب آشامیدنی، به‌اندازه کافی و به‌طور آزادانه دسترسی داشتند. کلیه ملاحظات اخلاقی در مورد کار با حیوانات، طبق دستورالعمل مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی گیلان انجام شد.

روش اجرای تحقیق

بلافاصله پس از ورود موش‌ها به محیط آزمایشگاه، اشعه ماوراء بنفش شامل نور فلورسنت حذف شد. پس از دو هفته سازگاری با محیط جدید، موش‌ها به‌صورت تصادفی هدف‌دار و براساس وزن بدن (به روش همتاسازی)، به 4گروه 8تایی شامل: سه گروه مکمل‌دهی ویتامین D اوارکتومی‌شده (گروه اول: ویتامین D با دوز بالا (10000 واحد ویتامین D در هفته)؛ گروه دوم: ویتامین D با دوز متوسط (1000 واحد ویتامین D در هفته)؛ گروه سوم: ویتامین D با دوز پایین (100 واحد ویتامین D در هفته)) و یک گروه کنترل (تزریق روغن کنجد) تقسیم شدند. رژیم غذایی همه گروه‌ها به‌صورت مساوی با کالری یکسان توسط نرم‌افزار تغذیه Kelpiesoft Food File تعیین شد (15).

در پژوهش حاضر، با توجه به وزن آزمودنی‌ها، هر هفته یک‌بار مقدار غذای روزانه تعیین شد؛ سپس مقدار غذای مانده دوباره اندازه‌گیری شده و از مقدار اولیه کسر گردید. به این ترتیب مقدار غذای مصرفی روزانه هر رت با ترازوی دیجیتالی با دقّت 0/1 گرم اندازه‌گیری شد. همزمان با اندازه‌گیری وزن غذای دریافتی، وزن هر رت نیز به‌منظور بررسی تغییرات وزنی رت‌ها، هر هفته یک‌بار اندازه‌گیری شد. قد حیوان در حالت بیهوشی کامل از نوک بینی تا مقعد با متر نواری در

پیش‌آزمون و پس‌آزمون اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدن[1] با استفاده از فرمول وزن (گرم) تقسیم بر مجذور قد (سانتی‌متر) محاسبه شد. برای اندازه‌گیری چربی احشایی، حفره شکمی برای برداشتن چربی‌های داخل شکم به‌صورت طولی و روی خط شکمی برش داده شد. چربی‌های احشایی شامل: چربی مزانتری[2]، خلف صفاق، چربی‌های اطراف کلیه، چربی‌های اطراف تخمدان و رحم هستند. چربی‌های جداشده بلافاصله پس از جداسازی با ترازوی دیجیتالی با حساسیت بالا، وزن شدند. وزن و میزان غذای دریافتی آزمودنی‌ها پس از 8 هفته مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف اندازه‌گیری شد.

پس از اتمام آخرین هفته درمان و پس از 12 ساعت ناشتایی، خون‌گیری به‌طور مستقیم از قلب آزمودنی‌ها صورت گرفت. سپس خون در لوله‌های حاوی EDTA (Ethylene-diamineteraacetic acid) ریخته شد. برای جداکردن پلاسمای خون، نمونه‌ها به‌مدّت 15دقیقه در دمای 4درجه سانتی‌گراد با سرعت 3000 دور در دقیقه سانتریفیوژ و سپس در دمای80 درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. سطوح گلوکز خون ناشتا به روش آنزیماتیک (کیت پارس آزمون، ایران) و سطوح انسولین به‌روش آلایزا (کیت شرکت مونو باند، آمریکا) مورد ارزیابی قرار گرفت. مقاومت به انسولین با شاخص HOMA-IR[3] و با استفاده از معادله زیر محاسبه شد.

[22/5 / گلوکز (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)] × انسولین (میکروویونیت بر دسی‌لیتر) = شاخص مقاومت به انسولین

اوارکتومی

پس از بیهوشی کامل با ترکیبی از کتامین (50mg/ml) و زایلازین (20mg/ml) با نسبت حجمی 4 به 1 و به روش تزریق داخل صفاقی، با ایجاد یک برش روی پوست و عضله، در ناحیه شکم تخمدان‌ها خارج شدند. بعد از برداشتن تخمدان‌ها، ابتدا عضله و سپس پوست بخیه خورد و آزمودنی در جای گرم قرار گرفت تا به‌هوش بیاید.

روش‌های آماری

به‌منظور ارزیابی مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون، میانگین وزن بدن، شاخص توده بدن و غذای دریافتی از آزمون آماری تی‌همبسته و برای مقایسه میانگین وزن بدن، شاخص توده بدن، غذای دریافتی، چربی احشایی و مقاومت به انسولین بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد و در صورت معنی‌داری، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش 22) و در سطح معنی‌اداری α =0/05 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مطابق با جدول یک، نتایج آزمون تی‌همبسته نشان داد، میانگین وزن بدن و شاخص توده بدن در پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه ویتامین D با دوز بالا کاهش معنی‌دار داشت؛ ولی در گروه ویتامین D با دوز متوسط، فقط در شاخص توده بدن کاهش معنی‌داری مشاهده شد؛ درحالی‌که در گروه ویتامین D با دوز پایین و گروه شاهد (حلال) میانگین وزن بدن، اندازه دور کمر و شاخص توده بدن در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون به‌طور معنی‌داری افزایش داشت (P<0/01). نتایج نشان داد که اندازه دور کمر در گروه ویتامین D با دوز بالا و متوسط در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون کاهش داشت، ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. اختلاف معنی‌داری در متغیر قد و غذای مصرفی پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در هیچ‌یک از گروه‌ها مشاهده نشد.

[1] *Body Mass Index*
[2] *Mesenteric*
[3] *Homeostasis model assessment insulin resistance*

جدول 1- میانگین متغیرهای وزن بدن، قد، شاخص توده بدن، اندازه دور کمر و غذای مصرفی گروه‌های مختلف در طول مطالعه

متغیر		گروه‌ها				سطح معنی‌داری
		ویتامین D با دوز بالا	ویتامین D با دوز متوسط	ویتامین D با دوز پایین	کنترل	
وزن (g)	پیش‌آزمون	248/58±1/01	247/75±0/88	248/31±1/48	247/90±1/07	0/463
	پس‌آزمون	240/73±1/35†	246/44±0/97	267/69±1/12†	275/44±3/44†	0/001*
قد (cm)	پیش‌آزمون	20/11±0/05	20/18±0/03	20/18±0/03	20/09±0/06	0/912
	پس‌آزمون	20/75±0/07	20/73±0/03	20/68±0/03	20/54±0/06	0/763
BMI (g/cm^2)	پیش‌آزمون	0/61±0/002	0/60±0/003	0/60±0/004	0/61±0/004	0/053
	پس‌آزمون	0/55±0/004†	0/57±0/002†	0/62±0/003†	0/65±0/010†	0/001*
انداز دور کمر (cm)	پیش‌آزمون	12/06±1/32	12/71±1/34	12/25±1/01	12/41±0/86	0/714
	پس‌آزمون	11/88±0/76	13/42±1/43	13/59±1/29†	14/33±0/96†	0/001*
غذای مصرفی (g)	پیش‌آزمون	14/35±0/03	14/31±0/05	14/32±0/04	14/35±0/02	0/721
	پس‌آزمون	14/54±0/02	14/74±0/03	14/81±0/01	14/87±0/03	0/342

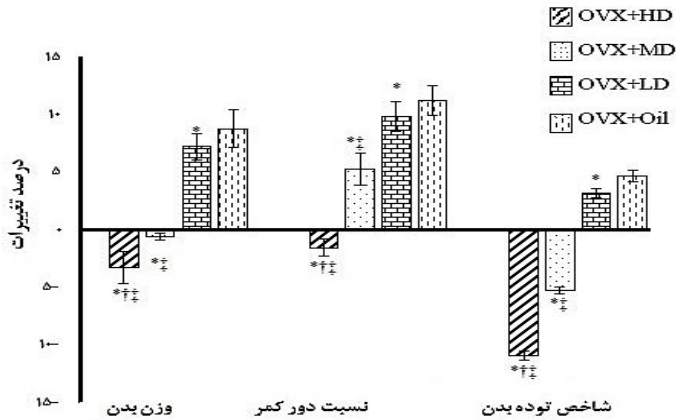
†؛ اختلاف معنی‌دار پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون؛ (*) تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها؛ سطح معنی‌داری (P<0/05)

جدول یک نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه برای متغیرهای وزن بدن، قد، شاخص توده بدن، اندازه دور کمر و غذای مصرفی در پیش‌آزمون و پس‌آزمون بین گروه‌ها نشان می‌دهد. براساس نتایج این آزمون، در پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری در متغیرهای میزان وزن بدن، قد، شاخص توده بدن، اندازه دور کمر و غذای مصرفی مشاهده نشد؛ درحالی‌که در پس‌آزمون تفاوت معنی‌داری در متغیرهای میزان وزن بدن، شاخص توده بدن و اندازه دور کمر میان گروه‌ها مشاهده شد.

در بررسی درصد تغییرات متغیرهای مذکور در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در گروه ویتامین D با دوز بالا، به‌طور معنی‌داری بالاترین درصد کاهش وزن بدن، اندازه دور کمر و شاخص توده بدن مشاهده گردید؛ همچنین در گروه ویتامین D با دوز متوسط در مقایسه با گروه ویتامین D با دوز پایین و گروه دریافت‌کننده حلال، کاهش معنی‌داری در وزن بدن و شاخص توده بدن مشاهده شد. علاوه بر این در گروه ویتامین D با دوز پایین و گروه اوارکتومی‌شده + حلال افزایش معنی‌داری در درصد وزن بدن، اندازه دور کمر و شاخص توده بدن مشاهده گردید که افزایش درصد تغییرات وزن بدن، اندازه دور کمر و شاخص توده بدن در گروه اوارکتومی‌شده + حلال نسبت به گروه ویتامین D با دوز پایین به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P<0/001).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه ارائه‌شده در نمودار 2 نشان داد که بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری در میزان چربی احشایی، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که پایین‌ترین میزان چربی احشایی، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین به‌ترتیب: در گروه ویتامین D با دوز بالا و گروه ویتامین D با دوز متوسط بود؛ علاوه بر این در تمام متغیرهای مذکور اختلاف معنی‌داری بین گروه ویتامین D با دوز بالا و با دوز متوسط وجود داشت. همچنین نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری در میزان چربی احشایی، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین در گروه ویتامین D با دوز پایین نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال وجود داشت. همچنین در گروه دریافت‌کننده حلال

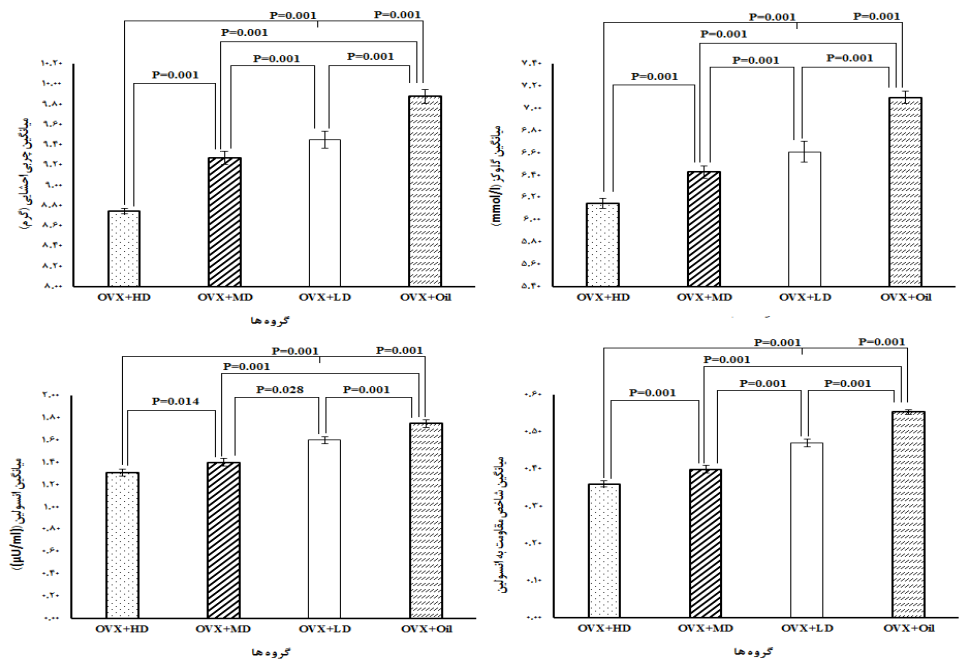
نسبت به سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری میزان چربی احشایی (7/32 درصد)، انسولین (17/90 درصد)، گلوکز (56/38 درصد) و شاخص مقاومت به انسولین (98/91 درصد) بالاتری مشاهده شد.



نمودار 1- درصد تغییرات وزن بدن، اندازه دور کمر و شاخص توده بدن در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون

OVX+HD: گروه اوارکتومی شده + مکمل‌دهی ویتامین **D** با دوز بالا؛ **OVX+MD**: گروه اوارکتومی‌شده + مکمل‌دهی ویتامین **D** با دوز متوسط؛ **OVX+LD**: گروه اوارکتومی شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز پایین؛ **OVX+Oil**: گروه اوارکتومی‌شده + حلال

□ اختلاف معنی‌دار با گروه اوارکتومی شده + حلال؛ †؛ اختلاف معنی‌دار با گروه اوارکتومی شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز متوسط، ‡؛ اختلاف معنی‌دار با گروه اوارکتومی‌شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز پایین؛ سطح معنی‌داری (P<0/05)



نمودار 2- نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه بین دوزهای مختلف مکمل‌دهی ویتامین D بر چربی احشایی، انسولین،گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین. OVX+HD: گروه اوارکتومی‌شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا؛ OVX+MD: گروه اوارکتومی‌شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز متوسط؛ OVX+LD: گروه اوارکتومی‌شده + مکمل‌دهی ویتامین D با دوز پایین؛ OVX+Oil:: گروه اوارکتومی‌شده + حلال؛ سطح معنی‌داری (P<0/05)

بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر مکمل‌دهی ویتامین D با دوزهای مختلف بر چربی احشایی، گلوکز خون، غلظت انسولین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا (10000 واحد در هفته) و مکمل‌دهی ویتامین D با دوز پایین (100 واحد در هفته) به‌ترتیب موجب کاهش و افزایش معنی‌داری در وزن بدن، شاخص توده بدن و چربی احشایی نسبت به سایر گروه‌ها در پایان هشت هفته گردید. هم‌راستا با مطالعه حاضر، Scragg و همکاران (2004) نیز نشان دادند که افزایش سطح سرمی 25 هیدروکسی ویتامین D در افراد چاق به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد غیر چاق است (16). احتمالاً ویتامین D پس از سنتز و ورود به جریان خون در توده چربی بدن ذخیره شده و به‌دنبال آن رهاسازی آهسته ویتامین D از بافت چربی صورت می‌گیرد.

همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد در کل دوره مکمل‌دهی ویتامین D، غذای مصرفی در گروه مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا و متوسط پایین‌تر از سایر گروه‌ها بود. یک مدل پیشنهادی در رابطه با ارتباط بین کمبود ویتامین D و غذای مصرفی بیشتر این است که کاهش غلظت در جریان کلسی‌دیول در هیپوتالاموس، سبب القای افزایش نقطه تنظیم وزن بدن می‌گردد؛ از سوی دیگر اشتها افزایش یافته و انرژی مصرفی از طریق فعال‌سازی مدار نورونی Ag/RP/NPY[1] و مهار POMC/CART[2] کاهش می‌یابد (17، 18).

مطالعات نشان دادند که افزایش شاخص توده بدن، چربی احشایی و غذایی دریافتی؛ عامل خطرساز برای توسعه مقاومت به انسولین، دیابت نوع 2 و بیماری قلبی- عروقی در بزرگسالان می‌باشد (19، 20). بنابراین، شناسایی برنامه‌های مداخله‌ای برای کاهش سریع‌تر این ذخایر اهمیت دارد و تأثیر نوع برنامه مداخله‌ای بر کاهش چربی احشایی و کاهش اشتها در برنامه کاهش وزن، همواره یکی از موضوعات قابل بحث است. مطالعه‌های کمی تأثیر ویتامین D با دوزهای مختلف را براساس مدل حیوانی بررسی کرده‌اند. براساس نتایج مطالعه حاضر، وقتی مکمل‌دهی ویتامین D با دوز پایین بخشی از برنامه مداخله‌ای برای کاهش وزن در نظر گرفته شود، کاهش اندک وزن با تغییرات معنی‌دار بافت چربی احشایی در مقایسه با گروه حلال همراه است. کاهش بیشتر چربی احشایی و شاخص توده بدن بر اثر مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا نسبت به سایر مداخلات در مطالعه حاضر، احتمالاً به‌دلیل حساسیت بالاتر آدیپوسیت‌های احشایی بود که روند لیپولیتیکی را در پاسخ به کاتکولامین‌ها تحریک می‌کند (21).

همچنین نتایج این مطالعه نشان داد پایین‌ترین میزان چربی احشایی، انسولین، گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین به‌ترتیب در گروه ویتامین D با دوز بالا و گروه ویتامین D با دوز متوسط بود. دوز بالا نسبت به استفاده هر کدام از روش‌ها به‌تنهایی در کاهش مقاومت به انسولین بیشتر مؤثّر خواهد بود. احتمالاً تاثیر آن بر ژنوم سلولی یا عناصر پاسخ‌دهنده ژنوم به ویتامین D بیشتر است. بنابراین اثرات ویتامین D ممکن است محدود به تنظیم سطح کلسیم نباشد؛ بلکه با تأثیر بر ژنوم سلولی بتواند پاسخ‌هایی را در سطح گیرنده و سطح پیام‌برهای داخل سلولی برای انتقال پیام انسولین به سلول ایجاد کند و به این ترتیب مقاومت به انسولین را کاهش دهد. به نظر می‌رسد افزایش کلسیم سیتوزولی با واسطه ویتامین D در بافت‌های عضلانی، مسؤول افزایش انتقال گلوکز به عضله باشد (16)؛ همچنین ویتامین D، گیرنده‌های هسته‌ای را تنظیم می‌کند که در حساسیت انسولین نقش مهمی دارند (9, 10).

Chiu و همکاران (2004) گزارش کردند که سطح ویتامین D در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 تأثیر مثبتی بر روی شاخص حساسیت به انسولین دارد و ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D و گلوکز ناشتای پلاسما وجود دارد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (22). Von Hurst و

[1] *Agouti-Related Protein/ Neuropeptide Y*

[2] *Pro-Opiomelanocortin/Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*

همکاران (2010) با مطالعه بر روی زنان 23 تا 68 سال نشان دادند که انسولین ناشتای سرم، با تجویز ویتامین D کاهش می‌یابد که نشان‌دهنده بهبود مقاومت به انسولین می‌باشد (23). درحالی متناقض با یافته مطالعه حاضر Witham و همکاران (2010) در آمریکا با مطالعه بر روی 61 بیمار دیابتی نوع دو، نشان دادند که تجویز تک دوز 100000 و 200000 واحد ویتامین D، موجب بهبود سطح پپتید ناترویورتیک مغزی و فشار خون سیستولی می‌شود؛ ولی تأثیری بر عملکرد آندوتلیوم، مقاومت به انسولین ندارد (24). در مطالعه ما بهبودی واضحی در سطح انسولین، گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین دیده شد؛ که شاید مدت طولانی‌تر درمان با ویتامین D، به‌دلیل کنترل دقیق کلّیه متغیّرهای مزاحم (نور خورشید، رژیم‌های غذایی) باشد.

از نکات قوت این مطالعه، بررسی تأثیر دوزهای مختلف ویتامین D و استفاده از مدل حیوانی برای کنترل دقیق نور خورشید و رژیم‌های غذایی بود که در مطالعه‌های قبلی به آن پرداخته نشده بود. از محدودیت‌های این مطالعه نیز می‌توان به عدم تعیین فازهای مختلف سیکل استروس رت‌ها اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل‌دهی ویتامین D با دوز بالا و متوسط می‌تواند باعث، کاهش وزن بدن، شاخص توده بدن، کاهش مقاومت به انسولین، کاهش چربی احشایی و شاخص توده بدن موش‌های اوارکتومی شود. از آنجا که موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده مدل تجربی یائسگی محسوب می‌شود؛ پیشنهاد می‌شود برنامه مکمل‌دهی ویتامین D برای مقایسه مدل‌های انسانی با مدل‌های حیوانی بر روی زنان یائسه اجرا شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با شماره 911 می‌باشد.

منابع:

1- Zou C, Shao J. Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. J Nutr Biochem. 2008; 19(5): 277-86.

2- Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26(1): 28-40.

3- Soumaya K. Molecular mechanisms of insulin resistance in diabetes. In: Shamim IA (eds). Diabetes. An Old Disease, a New Insight. Springer; 2013. pp: 240-51.

4- Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. Ex Biol Med (Maywood). 2004; 229(11): 1127-35.

5- Guo S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. J Endocrinol. 2014; 220(2): T1-T23.

6- Maeda M, Fujii T, Tai Y, Okamura K. Climbing exercise training does not improve insulin resistance in high-fat diet-induced obese rats. FASEB J. 2015; 29(1 Suppl): 595-7.

7- Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. Pediatrics. 2014;133(1): 1-12.

8- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2013; 5(1): 8.

9- Dimitrov V, Salehi-Tabar R, An B-S, White JH. Non-classical mechanisms of transcriptional regulation by the vitamin D receptor: insights into calcium homeostasis, immune system regulation and cancer chemoprevention. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 144 Pt A: 74-80.

10- Heshmat R, Mohammad K, Majdzadeh S, Forouzanfar M, Bahrami A, Ranjbar Omrani GH, et al. Vitamin D deficiency in Iran: A multi-center study among different urban areas. Iran J Publ Health. 2008; 37(suppl): 72-8.

11- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette FO, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(7): 3086-90.

12- Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. Apoptosis. 2006; 11(2): 151-9.

13- Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Cordle MB, DeLuca HF. Islet insulin release and net calcium retention in vitro in vitamin D–deficient rats. Diabetes. 1986; 35(7): 771-5.

14- Hickish T, Cunningham D, Colston K, Millar BC, Sandle J, Mackay AG, et al. The effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. B J Cancer. 1993; 68(4): 668-72.

15- Wang JF, Guo YX, Niu JZ, Liu J, Wang LQ, Li PH. Effects of Radix Puerariae flavones on liver lipid metabolism in ovariectomized rats. World J Gastroenterol. 2004; 10(13): 1967-70.

16- Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes care. 2004; 27(12): 2813-8.

17- Ebal E, Cavalie H, Michaux O, Lac G. Effect of a moderate exercise on the regulatory hormones of food intake in rats. Appetite. 2007; 49(2): 521-4.

18- Trevellin E, Scorzeto M, Olivieri M, Granzotto M, Valerio A, Tedesco L, et al. Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms. Diabetes. 2014; 63(8): 2800-11.

19- Ryan AS, Ge S, Blumenthal JB, Serra MC, Prior SJ, Goldberg AP. Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(4): 607-14.

20- Gallagher D, Heshka S, Kelley DE, Thornton J, Boxt L, Pi-Sunyer FX, et al. Changes in adipose tissue depots and metabolic markers following a 1-year diet and exercise intervention in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2014; 37(12): 3325-32.

21- Zoth N, Weigt C, Zengin S, Selder O, Selke N, Kalicinski M, et al. Metabolic effects of estrogen substitution in combination with targeted exercise training on the therapy of obesity in ovariectomized Wistar rats. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012; 130(1-2): 64-72.

22- Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004; 79(5): 820-5.

23- Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient–a randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2010; 103(04): 549-55.

24- Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2010; 53(10): 2112-9.