Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

مقاله پژوهشی

اثر مکمل یاری ترکیب کلسیم– ویتامین D بر پروفایل متابولیک و پیامدهای بارداری: کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور

دکتر فرشته بهمنی[۱]، دکتر ذات اله عاصمی[۱]، اکرم خصاف[۱]، ملیکا فلاح[۱]، دکتر احمد اسماعیل زاده[۲]، دکتر مریم کرمعلی[۳]*

۱- مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲- مرکز تحقیقات امنیت غذا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

دریافت: ۱۳۹۲/۹/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۱۰

چکیده:

مقدمه: هدف از طراحی این مطالعه، تعیین اثرات مکمل یاری با ترکیب کلسیم- ویتامین *D* بر مقاومت به انسولین، فاکتورهای التهابی، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و پیامدهای بارداری در میان زنان باردار سالم است.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بر روی ٤٢ زن باردار، در محدوده سنی ٤٠-١٨ سال انجام شد. زنان باردار به طور تصادفی برای دریافت مکمل حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۲۰۰ واحد بین‌المللی *(IU)* ویتامین *D* (۲۱ نفر) یا دارونما (۲۱ نفر) برای ۹ هفته تقسیم شدند. نمونه خون ناشتا در شروع مطالعه و ۹ هفته بعد از مداخله برای اندازه گیری مقاومت به انسولین، پروتئین واکنشگر *C* با حساسیت بالا *(hs-CRP)*، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما *(TAC)* و گلوتاتیون تام *(GSH)* گرفته شد. وزن، قد و دور سر نوزاد، در ٢٤ ساعت پس از تولد اندازه‌گیری شد.

یافته ها: مصرف مکمل کلسیم- ویتامین *D* در مقایسه با دارونما سبب کاهش معنی‌دار سطح سرمی *hs-CRP* (۱۸۵۶/۷۶- در مقابل ۷۰۷/۱۳+ میکروگرم در میلی‌لیتر، *P*=۰/۰۰۶)، افزایش معنی‌دار *TAC* پلاسما (۸۹/۲۹+ در مقابل ۹/۳۷- میلی‌مول در لیتر، *P*=۰/۰۳)، ویتامین *D* سرم (۲/٤۹+ در مقابل ۱/۷۲- نانوگرم در میلی‌لیتر، *P*=۰/۰۰۰۱) و کلسیم (۰/۶+ در مقابل ۰/۱- میلی‌گرم در دسی‌لیتر، *P*<۰/۰۰۰۱) شده است. همچنین مکمل‌یاری فوق در مقایسه با دارونما منجر به کاهش معنی‌دار فشار خون دیاستول (۱/۹- در مقابل ۳/۱ میلی‌متر جیوه، *P*=۰/۰۲) نیز شد.

نتیجه نهایی: در مجموع، مصرف مکمل کلسیم- ویتامین *D* برای ۹ هفته در زنان باردار اثرات مفیدی بر روی پروفایل های متابولیک داشته است.

کلیدواژه ها: استرس اکسیداتیو / بارداری / کلسیم- ویتامین *D* / مقاومت به انسولین

مقدمه:

بارداری با افزایش استعداد ابتلا به مقاومت به انسولین، التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو همراه است، که به دلیل افزایش بافت چربی مادر، تولید هورمون‌هایی توسط جفت (۱) و کمبود ریز مغذی‌ها (۲) می‌باشد. به نظر می‌رسد که زنان باردار با سطوح بالای انسولین و بیومارکرهای التهابی پلاسما، در معرض خطر بیشتری از پره‌اکلامپسی (۳)، پیامدهای بارداری ناخواسته (۴)، زایمان زودرس و دیابت حاملگی *(GDM)*(۵) قرار دارند. تخمین زده شده است که پره‌اکلامپسی در ۲ تا ۷٪ از بارداری‌ها اتفاق افتاده و موجب مرگ و میر مادر و جنین، در سراسر جهان و بویژه در کشورهای شرقی و در حال توسعه می‌شود(۶). آمارها نشان می‌دهد که پره‌آکلامپسی عامل مرگ و میر حدود

* نویسنده مسئول: دکتر مریم کرمعلی؛ استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
Email: karamali.maryam2@gmail.com

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

۶۰۰۰۰ مادر سالانه در سراسر جهان است (۷).

برای کاهش مشکلات ناشی از مقاومت به انسولین، افزایش فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در مادر و جنین، راه‌کارهای مختلفی مانند استفاده از آنتی اکسیدان‌ها، ویتامین E و C پیشنهاد شده است(۷). اخیرا، مطالعات کمی که در طول بارداری انجام شده است نشان داده که مکمل ویتامین D ممکن است بر مقاومت به انسولین (۸)، التهاب سیستمیک (۹) و پیامدهای بارداری (۱۰) موثر باشد. همچنین مکمل یاری کلسیم در طول بارداری، باعث کاهش مارکرهای التهابی (۱۱) و کاهش پیامدهای بارداری از قبیل بهبود سایز تولد نوزادان تازه متولده (۱۲) شده است. در زنان غیربارداردار نیز مکمل کلسیم سبب کاهش مقاومت به انسولین شده است (۱۳). ترکیب ویتامین $D3$ با کلسیم، نسبت به کلسیم یا ویتامین D تنها، ممکن است اثرات درمانی بیشتری بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو داشته باشد (۱۴). بعلاوه اثرات درمانی ترکیب کلسیم- ویتامین $D3$ در افرادی که میزان ترکیبات آنتی‌اکسیدان های خونی بالاتری در مقایسه با افرادی که در معرض ترکیبات کاهش دهنده آنتی اکسیدانت ها از قبیل رادیکال های آزاد بودند، قوی‌تر بود (۱۴). کاهش گونه‌های فعال اکسیژن *(ROS)* و لیپیدهای اکسید شده توسط ویتامین $D3$ و کلسیم (۱۴)، ممکن است سبب کاهش جذب نوتروفیل‌ها توسط سلول‌های اندوتلیال شود و از این طریق تولید فاکتورهای التهابی و مقاومت به انسولین را سرکوب نماید. بعلاوه، ویتامین D اثر غیرمستقیم بر سلول‌های بتا پانکراس داشته، و قادر است با تنظیم غلظت کلسیم در این سلول‌ها، بر ترشح انسولین که فرآیندی وابسته به کلسیم است تاثیر بگذارد (۱۵). ترکیب کلسیم- ویتامین D همچنین ممکن است از طریق تاثیرشان بر تنظیم چرخه سلولی (۱۶)، فعال‌سازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (۱۷) و مهار سنتز سایتوکین‌های التهابی (۱۸)، تنظیم سیستم رنین- آنژیوتانسین (۱۹) و اثر افزایش دهندگی غلظت آنتی اکسیدانت ها (۲۰) ممکن است بر مقاومت به انسولین، التهاب و استرس اکسیداتیو موثر باشند.

بر اساس جستجوی محققین مطالعه، تاکنون هیچ مطالعه‌ای که تاثیر مکمل‌یاری کلسیم و ویتامین D را بر مقاومت به انسولین، پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا *(hs-CRP)* و استرس اکسیداتیو در زنان باردار نشان دهد، انجام نشده است. از این رو، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات مکمل‌یاری کلسیم- ویتامین D بر مقاومت به انسولین، فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و همچنین پیامدهای بارداری در زنان باردار ایرانی است.

روش کار:

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور کنترل شده با دارونما، از فروردین تا شهریور ماه ۹۱ در شهر کاشان انجام شد. براساس فرمول تعیین حجم نمونه که برای مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی پیشنهاد شده است (۲)، و با در نظر گرفتن خطای نوع ۱، ۵ درصد و خطای نوع ۲، ۲۰ درصد و سطوح *hs-CRP* سرمی بعنوان متغیر کلیدی (۲۱)، به حجم نمونه ۲۰ نفر و در نهایت با احتساب ۲۰ درصد ریزش نمونه به حجم ۲۵ نفر در هر گروه رسیدیم. در این مطالعه، زنان با بارداری اول، سن ۱۸-۴۰ سال و حامل یک جنین در هفته ۲۵ بارداری وارد مداخله شدند. سن حاملگی از تاریخ آخرین دوره قاعدگی و ارزیابی بالینی همزمان تخمین زده شد (۲۲). افرادی که معیارهای ورود به مطالعه ذکر شده را داشتند، از میان آن هایی که به درمانگاه‌های زنان و زایمان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کاشان مراجعه می‌کردند، انتخاب شدند. در مجموع ۶۰ زن باردار برای این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که از میان آن ها ۵۰ نفر دارای معیارهای ورود بودند. افرادی که مبتلا به پره‌اکلامپسی، اختلال در عملکرد کلیه، سابقه مرگ داخل رحمی جنین *(IUFD)*، جدا شدن زودرس جفت و دیابت حاملگی *(GDM)* را داشتند، از مداخله خارج شدند. در مجموع ۵۰ زن بارداری که برای مطالعه دعوت شدند، به طور تصادفی برای گرفتن دارونما (n=۲۵) یا مکمل کلسیم- ویتامین D (n=۲۵) به مدت ۹ هفته تقسیم شدند. قرارگیری افراد در گروه‌ها به طور تصادفی و با استفاده از اعداد پیشنهاد شده توسط کامپیوتر انجام شد. مطالعه فوق براساس قوانین هلسینکی انجام گردید.

در ابتدای مطالعه (هفته ۲۵ بارداری)، افراد به طور تصادفی برای دریافت دارونما یا مکمل کلسیم- ویتامین D (حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم بعلاوه ۲۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین $D3$ یا کوله‌کلسیفرول) یکبار در روز و به مدت ۹ هفته گروه‌بندی شدند. بدلیل افزایش بیشتر پروفایل های متابولیک، مارکرهای التهابی و استرس اکسیداتیو در سه

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

ماهه آخر بارداری (۲۳-۲۴)، در مطالعه حاضر، ما بهترین زمان ممکن برای مداخله را از هفته ۳۴-۲۵ بارداری در نظر گرفتیم. از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا فعالیت فیزیکی روزمره و رژیم غذایی معمول خود را تغییر ندهند و هیچ مکمل دیگری غیر از مکملی که محققین به آنها دادند را استفاده نکنند. ضمنا تمامی زنان باردار از هفته ۱۶ بارداری تا زمان زایمان، روزانه یک عدد کپسول مولتی ویتامین-مینرال دریافت می کردند. مکمل کلسیم-ویتامین *D* و همچنین دارونما توسط شرکت شهر دارو (تهران- ایران) تامین شد. قرص‌های دارونما حاوی سلولز میکروکریستالی بوده و در بسته‌بندی‌های یکسان توسط شرکت تولیدکننده ارائه گردید. کنترل کیفی مکمل‌های کلسیم و ویتامین *D* توسط آزمایشگاه غذا و دارو و با روش آنزیمی و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا *(HPLC)* در تهران انجام شد. براساس این آزمایشات، میزان کلسیم و ویتامین *D* در قرص‌های تجویز شده به ترتیب ۵۰۰-۴۷۵ میلی‌گرم و ۲۰۰-۱۹۰ واحد بین‌المللی بود. همچنین، زنان باردار مورد مطالعه، از ابتدای بارداری روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک و از سه ماهه دوم روزانه ۵۰ میلی‌گرم سولفات فرو مصرف می‌کردند. تمامی مکمل‌ها تا قبل از مصرف، در داخل یخچال نگه‌داری شدند. پیروی شرکت‌کنندگان از مصرف مکمل‌ها، هفته‌ای یک بار از طریق تماس تلفنی و همچنین با استفاده از ثبت غذای سه روزه در طی مطالعه کنترل شد. همه زنان باردار در ابتدا، هفته های دوم، چهارم، ششم و انتهای مداخله، فرم یادداشت غذای رزوانه سه روزه (دو روز عادی و یک روز آخر هفته) بر اساس مقیاس های خانگی را تکمیل نمودند. برای بدست آوردن دریافت مواد مغذی شرکت‌کنندگان، بر پایه گزارش غذایی سه روزه، از نرم افزار *N4* تعدیل شده برای غذای ایرانیان استفاده شد.

شاخص‌های آنتروپومتریک در شروع مطالعه (هفته ۲۵ بارداری) و پس از ۹ هفته مداخله (هفته ۳۴ بارداری) اندازه‌گیری شد. وزن در حالت ناشتایی، بدون کفش، با حداقل لباس و با استفاده از ترازوی دیجیتالی *Seca* با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد با کمک متر نواری و با دقت ۰/۱ سانتیمتر اندازه گیری شد. نمایه توده بدنی(*BMI*) از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به توان ۲ قد بر حسب متر محاسبه گردید. وزن و نمایه توده بدنی قبل از بارداری، از اطلاعات موجود در پرونده بیماران در درمانگاه بدست آمد. قد و وزن نوزاد تازه متولد شده نیز در طول ۲۴ ساعت پس از تولد، با استفاده از روش‌های استاندارد و به ترتیب با دقت ۱ میلی‌متر و ۱۰ گرم اندازه‌گیری شدند. دور سر نوزاد با متر نواری و با دقت ۱ میلی‌متر تعیین شد. فشار خون سیستولی *(SBP)* و فشار خون دیاستولی *(DBP)* مادر توسط فشارسنج اندازه‌گیری شد. از افراد شرکت کننده در مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتا در ابتدای مطالعه و ۹ هفته پس از مداخله، در آزمایشگاه رفرانس کاشان گرفته شد. نمونه‌های خون کامل پس از سانتریفوژ در ۳۵۰۰*rpm* به مدت ۱۰ دقیقه، سرم و پلاسمایشان جداسازی و تا زمان انجام تست‌ها در آزمایشگاه رفرانس، در فریزر ۷۰- ^{o}C نگه‌داری شدند. قند خون ناشتا *(FPG)* با روش گلوکز اکسیداز/پراکسیداز *(GOD-POD)* با کیت‌های تجاری موجود (پارس آزمون، تهران، ایران) و توسط آنالیزور بیوشیمیایی اتوماتیک (*BT*۳۰۰۰، مونسانو، ایتالیا) اندازه‌گیری شد. میزان انسولین سرم با کیت‌های سنجش آنزیمی (دیامترا، میلان، ایتالیا) تعیین مقدار شد. الگوی هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین *(HOMA-IR)*، عملکرد سلول‌های بتا *(HOMA-B)* و شاخص ارزیابی کمی حساسیت به انسولین *(QUICKI)* به کمک فرمول‌های پیشنهادی محاسبه شدند (۲۵). غلظت *hs-CRP* سرمی با کیت الایزا (*LDN*، نوردهورن، آلمان) تعیین مقدارشد. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما *(TAC)* با استفاده از روش *FRAP* ارائه شده توسط بنزیی و استرین (۲۶) و میزان گلوتاتیون تام پلاسما با روش باتلر اندازه‌گیری شد (۲۶). ۲۵- هیدروکسی ویتامین *D* سرم با روش الایزا و توسط کیت‌های در دسترس (*IDS*، بولدون، *UK*) تعیین شد. غلظت کلسیم و منیزیم سرم به کمک کیت‌های ذکر شده (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شدند.

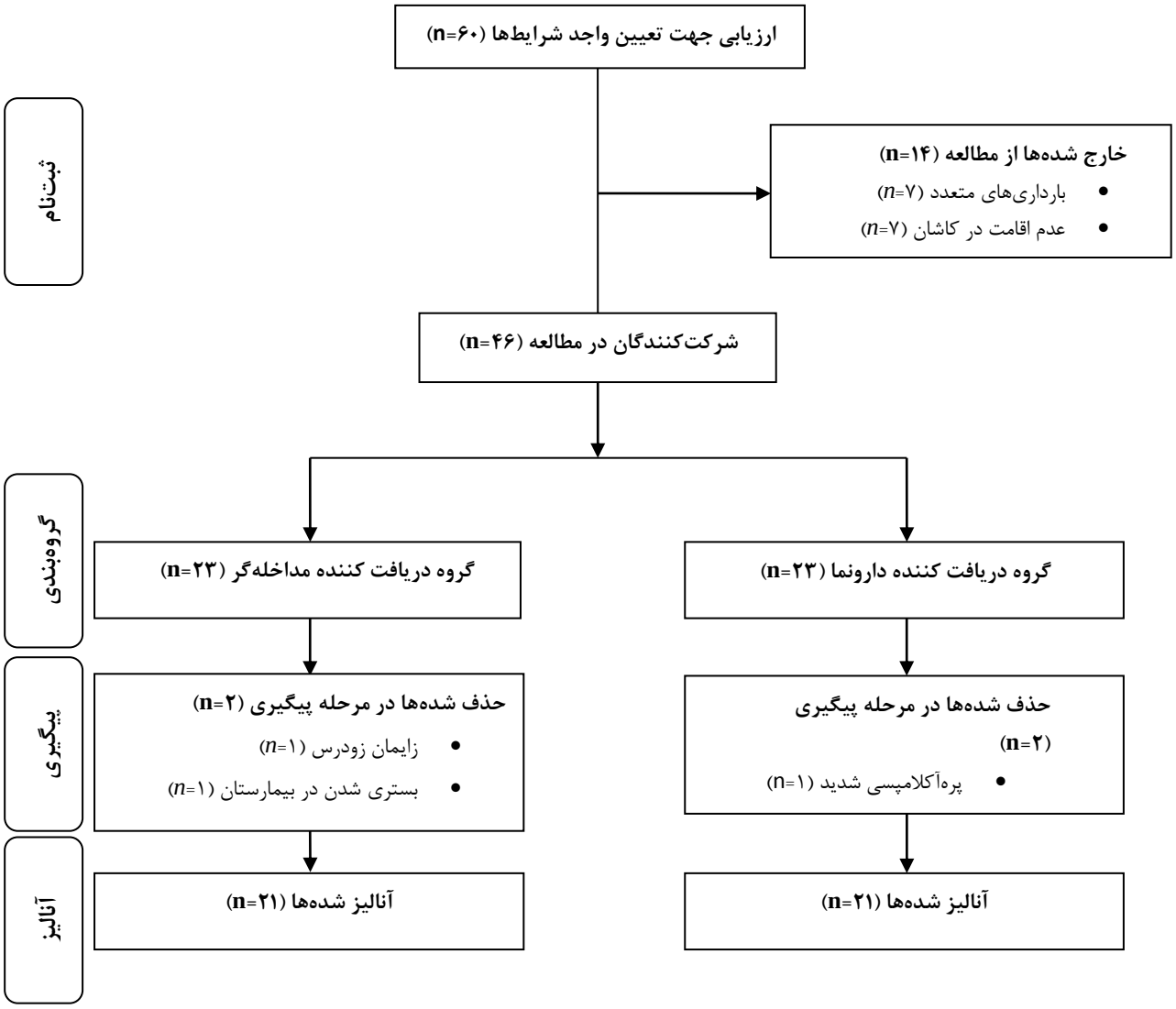
برای اطمینان از توزیع نرمال متغیرها، از آزمون هیستوگرام و کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. آزمون *t* مستقل *(Independent samples Student's t test)* برای بدست آوردن تفاوت ویژگی‌های عمومی و رژیم غذایی مصرف شده بین دو گروه مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای- اسکوار استفاده شد. مقدار $p<۰/۰۵$ تفاوت آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد و تمام آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری *SPSS*

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

نسخه ۱۷ انجام گردید.

یافته ها:

از بین افرادی که در گروه دارونما بودند، دو زن (یکی به دلیل پره‌اکلامپسی شدید و دیگری به علت جدا شدن زودرس جفت) از مطالعه خارج شدند. همچنین از گروهی که کلسیم- ویتامین D دریافت می‌کردند نیز، یک زن به دلیل زایمان زودرس و دیگری به دلیل بستری شدن در بیمارستان از مطالعه حذف شد. در نهایت، ۴۲ شرکت کننده شامل ۲۱ فرد دریافت‌کننده دارونما و ۲۱ فرد گیرنده مکمل کلسیم- ویتامین D، کارآزمایی را به پایان رساندند (شکل ۱).



شکل ۱: دیاگرام افراد شرکت‌کننده در مطالعه

نتایج این مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سن، وزن و نمایه توده بدنی دو گروه قبل از بارداری، شروع مطالعه و پس از مداخله صورت گرفته شده نشان نداد (جدول ۱).

همچنین بین انرژی، کربوهیدرات، چربی، پروتئین، فیبر، کلسیم، فسفر، آهن و منیزیم مصرفی دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد (جدول ۲).

در مجموع، همکاری شرکت‌کنندگان در مطالعه ما نسبتا بالا بود، به طوریکه بیش از ۹۰٪ از قرص‌ها در طول مطالعه توسط دو گروه استفاده شد. مصرف مکمل کلسیم- ویتامین D در مقایسه با دارونما، بر سایز نوزادان متولد شده، سن بارداری و نوع زایمان تاثیری نداشت (جدول ۳).

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

جدول ۱: مشخصات کلی شرکت‌کنندگان در مطالعه[۱]

	گروه کلسیم- ویتامین D (n=۲۱)	گروه دارونما (n=۲۱)	$P^{۲}$
سن مادر (سال)	۲۵/۷±۴/۲	۲۴/۳±۳/۴	۰/۲۵
قد (سانتی‌متر)	۱۶۰/۹±۸/۷	۱۶۰/۸±۷/۹	۰/۹۷
وزن قبل از بارداری (کیلوگرم)	۶۶/۶±۱۲/۳	۶۴/۵±۱۰/۶	۰/۵۵
وزن در شروع مطالعه (کیلوگرم)	۷۲/۳±۱۱/۶	۶۹/۸±۱۱/۰	۰/۴۸
وزن در پایان مطالعه (کیلوگرم)	۷۵/۱±۱۱/۶	۷۳/۸±۱۱/۶	۰/۷۰
BMI قبل از بارداری (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۷±۳/۸	۲۴/۹±۳/۶	۰/۴۹
BMI در شروع مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۹±۳/۸	۲۷/۰±۳/۸	۰/۴۲
BMI در پایان مطالعه (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹/۰±۳/۸	۲۸/۵±۳/۷	۰/۶۲

۱. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار می‌باشد.

۲. تغییرات بین گروه‌ها براساس آزمون t مستقل می‌باشد.

جدول ۲: دریافت رژیم غذایی شرکت کنندگان در مطالعه در طول دوره کارآزمایی و مداخله[۱]

	دوره کارآزمایی			در طول مطالعه		
	گروه کلسیم- ویتامین D (n=۲۱)	گروه دارونما (n=۲۱)	$p^{۲}$	گروه کلسیم- ویتامین D (n=۲۱)	گروه دارونما (n=۲۱)	$p^{۲}$
انرژی (کیلوکالری در روز)	۲۳۱۱±۳۳۷	۲۲۴۳±۳۲۲	۰/۵۶	۲۴۱۱±۱۸۰	۲۲۹۹±۲۴۴	۰/۱۳
کربوهیدرات (گرم در روز)	۲۸۶±۴۰	۲۵۳±۵۹	۰/۰۸	۳۱۶±۳۲	۲۹۳±۴۰	۰/۰۷
چربی (گرم در روز)	۹۹±۳۰	۱۰۴±۳۰	۰/۶۱	۹۹±۲۳	۹۴±۲۵	۰/۵۲
پروتئین (گرم در روز)	۷۵±۱۶	۷۹±۱۴	۰/۴۳	۸۱±۹	۷۹±۱۱	۰/۶۶
فیبر رژیمی (گرم در روز)	۱۸/۲±۴/۵	۱۶/۴±۴/۵	۰/۲۸	۱۸/۳±۳/۲	۱۷/۹±۳/۲	۰/۶۹
کلسیم (میلی‌گرم در روز)	۹۲۲/۲±۲۳۷/۵	۸۹۸/۴±۱۷۱/۰	۰/۷۵	۱۰۲۵/۴±۱۱۹/۹	۹۷۹/۵±۱۴۶/۴	۰/۳۳
فسفات (میلی‌گرم در روز)	۱۰۵۰/۱±۳۰۸/۲	۱۰۷۸/۳±۲۰۶/۳	۰/۷۷	۱۱۲۷/۰±۲۱۱/۶	۱۱۸۴/۸±۱۸۱/۱	۰/۴۲
آهن (میلی‌گرم در روز)	۱۴/۰±۲/۵	۱۳/۵±۲/۴۸	۰/۸۵	۱۴/۸±۲/۱	۱۴/۲±۲/۲	۰/۷۶
منیزیم (میلی‌گرم در روز)	۲۹۰/۱±۱۰۰/۱	۲۹۶/۶±۵۹/۱	۰/۵۴	۲۹۶/۵±۶۳/۷	۳۰۳/۰±۵۳/۹	۰/۴۳

۱. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

۲. تغییرات بین گروه‌ها براساس آزمون t مستقل می‌باشد.

جدول ۳: اثرات مصرف مکمل کلسیم- ویتامین D بر پیامدهای بارداری[۱]

	گروه کلسیم- ویتامین D (n=۲۱)	گروه دارونما (n=۲۱)	$P^{۲}$
وزن نوزاد (گرم)	۳۳۲۲/۱±۴۱۴/۲	۳۳۰۲/۴±۴۳۸/۳	۰/۸۸
قد نوزاد (سانتی‌متر)	۵۰/۶±۲/۳	۵۰/۶±۲/۰	۰/۹۴
دور سر نوزاد (سانتی‌متر)	۳۴/۴±۱/۳	۳۵/۰±۱/۴	۰/۱۳
سن حاملگی (هفته)	۳۹/۰±۱/۰	۳۹/۳±۱/۲	۰/۳۷
زایمان‌های سزارین (٪)	۸ (۴۲/۱)	۱۱ (۵۷/۹)	۰/۲۶†

۱. داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار می‌باشد.

۲. تغییرات بین گروه‌ها از آزمون مستقل محاسبه شده است.

†. نتایج از تست کای- اسکوار بدست آمده است.

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما، در گروه مصرف‌کننده مکمل‌های کلسیم- ویتامین D کاهش معنی‌داری در سطح *hs-CRP* سرم (۱۸۵۶/۷۶- در مقابل ۷۰۷/۱۳+ میکروگرم در میلی‌لیتر، p=۰/۰۰۶) دیده شد (جدول ۴). همچنین، به دنبال مصرف مکمل کلسیم- ویتامین D مقدار *TAC* پلاسما (۸۹/۲۹+ در مقابل ۹/۳۷- میلی‌مول در لیتر، p=۰/۰۳)، ویتامین D سرم (۲/۴۹+ در مقابل ۱/۷۲- نانوگرم در میلی‌لیتر، p=۰/۰۰۰۱) و میزان کلسیم (۰/۶+ در مقابل ۰/۱- میلی‌گرم در دسی‌لیتر، p<۰/۰۰۰۱) افزایش معنی‌دار یافت. مکمل‌یاری در مقایسه با دارونما سبب کاهش معنی‌دار *DBP* (۱/۹- در مقابل ۳/۱ میلی‌متر جیوه، p=۰/۰۲) شد. مصرف مکمل کلسیم- ویتامین D هیچ تاثیر معنی‌داری بر *SBP*، *FPG*، انسولین سرم، شاخص‌های عملکرد انسولین: شاخص‌های ارزیابی مقاومت به انسولین *(HOMA-IR)*، ارزیابی عملکرد سلول‌های بتا *(HOMA-B)* و ارزیابی کمی حساسیت به انسولین *(QUICKI)* و همچنین گلوتاتیون تام پلاسما نداشت.

جدول ۴: میزان مقاومت به انسولین، hs-CRP و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در شروع و پس از انجام مداخله[۱]

	گروه کلسیم- ویتامین D (n=۲۱)			گروه دارونما (n=۲۱)			
	هفته ۰	هفته ۹	تغییرات	هفته ۰	هفته ۹	تغییرات	p[۱]
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۷۱/۸±۸/۸	۶۸/۷±۱۴/۱	-۳/۱±۱۴/۲	۷۴/۵±۱۱/۸	۷۵/۳±۱۵/۰	۰/۸±۱۷/۱	۰/۴۲
انسولین (میکرو*IU* در میلی‌لیتر)	۷/۲۵±۴/۱۹	۸/۶۱±۴/۴۴	۱/۳۶±۴/۱۵	۷/۰۰±۳/۱۷	۹/۴۴±۷/۳۳	۲/۴۴±۷/۶۹	۰/۵۸
HOMA-IR[۲]	۱/۳۲±۰/۸۴	۱/۴۹±۰/۸۷	۰/۱۷±۰/۸۹	۱/۳۴±۰/۷۹	۱/۹۱±۲/۲۸	۰/۵۷±۲/۴۱	۰/۴۷
HOMA-B[۳]	۳۲/۳۶±۱۹/۱۳	۴۳/۱۵±۲۴/۵۲	۱۰/۷۹±۲۰/۲۱	۳۰/۲۵±۱۲/۷۱	۴۰/۳۴±۲۲/۷۰	۱۰/۰۹±۲۲/۵۴	۰/۹۱
QUICKI[۴]	۱/۳۱±۰/۲۹	۱/۴۲±۰/۲۳	۰/۱۱±۰/۱۸	۱/۳۴±۰/۱۸	۱/۴۲±۰/۲۸	۰/۰۸±۰/۲۵	۰/۶۹
hs-CRP[۵] (میکروگرم در میلی‌لیتر)	۸۸۹۱/۶۶±۳۱۰۸/۷۱	۷۰۳۴/۹۰±۲۸۸۶/۲۲	-۱۸۵۶/۷۶±۲۶۵۷/۷۴	۴۸۸۶/۷۳±۳۴۵۲/۶۷	۵۵۹۳/۸۶±۳۵۲۸/۵۰	۷۰۷/۱۳±۳۱۳۹/۳۹	۰/۰۰۶
TAC[۶] (میلی‌مول در لیتر)	۶۱۳/۶۹±۱۳۱/۰۱	۷۰۲/۹۸±۱۸۴/۲۶	۸۹/۲۹±۱۱۷/۹۷	۷۱۰/۳۸±۱۷۹/۰۰	۷۰۱/۰۱±۱۹۰/۱۹	-۹/۳۷±۱۶۴/۹۴	۰/۰۳
GSH[۷] (میکرومول در لیتر)	۷۶۵/۰۶±۲۸۲/۰۳	۸۷۲/۶۴±۵۰۹/۷۱	۱۰۷/۵۸±۴۷۶/۰۵	۸۱۰/۲۹±۳۷۴/۱۷	۷۳۱/۵۹±۳۳۱/۵۷	-۷۸/۷۰±۲۱۰/۸۴	۰/۱۰
ویتامین D (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۱/۰۸±۵/۱۲	۱۳/۵۷±۵/۹۷	۲/۴۹±۳/۵۳	۱۳/۸۰±۶/۹۰	۱۲/۰۷±۶/۸۰	-۱/۷۳±۱/۶۷	<۰/۰۰۰۱
کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸/۳±۰/۷	۸/۹±۰/۵	۰/۶±۰/۶	۹/۱±۰/۴	۹/۰±۰/۴	-۰/۱±۰/۴	<۰/۰۰۰۱
منیزیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱/۹±۰/۲	۲/۰±۰/۳	۰/۱±۰/۳	۲/۱±۰/۳	۲/۰±۰/۲	-۰/۱±۰/۴	۰/۲۵
SBP[۸] (میلی‌متر جیوه)	۱۰۶/۹±۵/۳	۱۰۹/۵±۸/۰	۲/۶±۸/۷	۱۰۹/۵±۵/۹	۱۱۶/۱±۵/۹	۶/۶±۷/۳	۰/۱۱
DBP[۹] (میلی‌متر جیوه)	۶۵/۷±۵/۰	۶۳/۸±۵/۵	-۱/۹±۸/۳	۶۶/۷±۵/۵	۶۹/۸±۶/۰	۳/۱±۵/۲	۰/۰۲

۱. نتایج با تست آنالیز واریانس در تکرار مشاهدات بدست آمده است.
۲. *HOMA-IR*: مدل هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین
۳. *HOMA-B*: مدل هموستازی ارزیابی عملکرد سلول بتا
۴. *QUICKI*: شاخص ارزیابی کمی حساسیت به انسولین
۵. *hs-CRP*: پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا
۶. *TAC*: ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام
۷. *GSH*: گلوتاتیون تام
۸. *SBP*: فشار خون سیستولی
۹. *DBP*: فشار خون دیاستولی

بحث:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که، مصرف مکمل‌های کلسیم- ویتامین D در زنان باردار به مدت ۹ هفته، اثرات مفیدی بر التهاب، فشار خون دیاستول و استرس اکسیداتیو داشته است.

زنان باردار مستعد ابتلا به مقاومت به انسولین، التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو هستند که این امر می‌تواند منجر به ایجاد عوارض متعدد در زندگی مادر و جنین شود (۲۷). نتایج مطالعه ما نشان داد که تجویز مکمل‌های کلسیم- ویتامین D به مدت ۹ هفته در زنان باردار تاثیری بر شاخص‌های هموستاز گلوکز نداشت. در یک مطالعه مشاهده شد که، مصرف ۴۰۰۰۰ یا ۲۰۰۰۰ واحد ویتامین $D3$ در هفته نمی‌تواند متابولیسم گلوکز را در افراد چاق یا دارای اضافه وزن بهبود ببخشد (۲۸).

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

تزریق ۱۰۰۰۰۰ واحد ویتامین *D3* در بالغین دچار کمبود ویتامین *D* (۲۵- هیدروکسی کوله‌کلسیفرول سرمی کمتر از ۵۰ نانومول در لیتر) نیز قند خون ناشتا یا حساسیت به انسولین را تغییری نداد (۲۹). یافته‌های مشابهی نیز پس از ۷ سال مصرف ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۴۰۰ واحد ویتامین *D3* در زنان سالم بدست آمد (۳۰). در مقابل، مصرف روزانه ۲۵۰۰ واحد مکمل ویتامین *D* به مدت ۲ ماه، موجب افزایش معنی‌دار در ترشح انسولین، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک *(PCOS)* دچار کمبود ویتامین *D* شد (۳۱). در مطالعه دیگر نشان داده شده است که، استفاده از مکمل‌های ویتامین *D3* می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار شاخص ارزیابی مقاومت به انسولین، میزان انسولین سرم و غلظت گلوکز در افراد سالمند با اختلال در قند خون ناشتا شود (۳۲). همچنین مصرف ویتامین *D* در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ موجب افزایش ترشح انسولین شد (۳۳). تفاوت بین یافته‌های مطالعات مختلف می‌تواند به دلیل، مقدار و فرمولاسیون‌های متفاوت مکمل‌های کلسیم- ویتامین *D* بکار برده شده، مدت زمان مطالعه و همچنین جمعیت‌های متفاوت مورد مطالعه باشد.

مطالعه ما نشان داد که استفاده از مکمل‌های کلسیم- ویتامین *D* به مدت ۹ هفته از بارداری سبب کاهش معنی‌دار در سطح *hs-CRP* سرم شده است. در توافق با یافته‌های ما دیده شد که، استفاده از مکمل ویتامین *D3* در مردان مبتلا به آدنومای کولون پس از ۶ ماه، موجب کاهش *hs-CRP* شده است (۲۱). *Eleftheriadis* و همکارانش نشان دادند که بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین *D* و مارکرهای التهابی سرم مانند *hs-CRP* و *IL-6* ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۳۴). در مقابل مصرف شیر غنی شده از ویتامین *D* در مردان سالم تاثیری بر سطح *hs-CRP* سرم نداشت (۳۵). همچنین در مطالعات دیگر انجام شده در بالغین چاق یا دارای اضافه وزن (۳۶) و بیماران سالمند بستری شده (۳۷) نیز فقدان تاثیر معنی‌دار مکمل‌های کلسیم- ویتامین *D* بر *hs-CRP* سرم دیده شد. در برخی از مطالعات نشان داده شده است که، آگونیست‌های فعال رسپتور ویتامین *D (VDR)* می‌توانند تولید سایتوکین‌های التهابی ناشی از محرک‌های التهابی مختلف را کاهش دهند (۳۸).

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل کلسیم- ویتامین *D* به مدت ۹ هفته در زنان باردار سبب افزایش معنی‌دار در *TAC* پلاسما شده است، هر چند که بر میزان *GSH* تام پلاسما تاثیری نداشت. در مطالعه‌ای که توسط *Ekici* و همکارانش انجام شد، افزایش میزان *GSH* در بخش قشری مغز موش صحرائی، در اثر استفاده از مکمل ویتامین *D3* همراه با دوکوزاهگزائنوئیک اسید *(DHA)* دیده شد (۳۹). استفاده از مکمل‌های کلسیم و ویتامین *D* سبب کاهش آسیب‌های اکسیداتیو *DNA* در مخاط کولون در افراد نرمال گردید (۱۴). مکانیسم اصلی که از طریق آن مکمل‌های کلسیم- ویتامین *D* بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو تاثیر می‌گذارند مشخص نیست. کلسیم همراه با ویتامین *D3* نسبت به هر یک از این ترکیبات به تنهایی، با وجود اثرات کم بر استرس اکسیداتیو، تاثیرات قوی بر آنتی‌اکسیدان‌ها مانند میزان *TAC* می‌توانند داشته باشد (۲۰). همچنین در مطالعات دیگر نشان داده شده است که اثرات کلسیم و ویتامین *D3* در افرادی که دارای مقادیر آنتی‌اکسیدان بیشتری هستند نسبت به افراد تحت تاثیر ترکیبات اکسیدان بیشتر است.

مکمل‌یاری کلسیم- ویتامین *D* به مدت ۹ هفته در زنان باردار، منجر به کاهش معنی‌دار *DBP*، بدون تاثیر بر *SBP* نیز گردید. در مطالعه‌ای که توسط *Pfeifer* و همکارانش انجام شد مکمل‌یاری ۸ هفته‌ای با ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم همراه با ۸۰۰ واحد ویتامین *D3* در مقایسه با ۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم در روز موجب کاهش *SBP* بدون تاثیر بر *DBP* در زنان سالمند شد (۴۰). یافته‌های مشابهی با ۳ ماه مکمل‌یاری ویتامین *D* در بیماران با فشار خون بالا بدست آمده است (۱۹). مکانیسم‌های متعددی برای توجیه اثرات مفید کلسیم- ویتامین *D* بر فشار خون وجود دارد. به نظر می‌رسد که ویتامین *D* نقش اساسی را در تنظیم سیستم رنین- آنژیوتانسین بر عهده دارد (۱۹). بعلاوه کلسیم می‌تواند به عنوان یک فاکتور تنظیمی برای سیستم رنین- آنژیوتانسین عمل کرده و این سیستم با تغییر غلظت داخل سلولی یون‌های سدیم و کلسیم سبب تنظیم فشار خون شود (۱۹).

مطالعه ما اثرات معنی‌داری از مصرف مکمل‌های کلسیم- ویتامین *D* بر پیامدهای بارداری را نشان نداد. هر چند این نتایج هماهنگ با نتایج مطالعات دیگری بود که نشان داده بودند که مصرف ۱۵۰۰ میلی‌گرم مکمل کلسیم

از هفته ۲۰ بارداری در زنان با کمبود کلسیم تاثیری بر رشد جنین و نوزاد در یک سال اول پس از تولد نداشت (۴۱). در مطالعات دیگر هم اثرات مشابه دیده شد (۱۲). در رابطه با وضعیت ویتامین *Mehta D* و همکارانش هیچ ارتباطی را بین وضعیت ویتامین D مادر و پیامدهای بارداری ناخواسته در زنان آلوده به *HIV* ندیدند (۴۲). تحقیقات دیگر نشان داده است که مصرف روزانه ۲۵ میلی‌گرم ارگوکلسیفرول در زنان باردار بر میانگین وزنی نوزادان متولد شده تاثیری نداشت (۴۳). در مطالعات دیگر هم نتوانستند تاثیری از مصرف ویتامین D بر پیامدهای بارداری ببینند (۴۴). در مقابل در بعضی از مطالعات نشان داده شد که مصرف خوراکی یک دوز ۱۵۰۰ میکروگرمی ویتامین *D3* یا دو دوز ۳۰۰۰ میکروگرمی در سه ماهه دوم و سوم بارداری سبب افزایش وزن، قد و دور سر در زمان تولد شده است (۴۵). تناقضاتی که بین نتایج مطالعه ما و دیگر مطالعات وجود دارد می‌تواند به دلیل تفاوت در دوز کلسیم و ویتامین D استفاده شده و یا طول مدت استفاده از مکمل باشد.

در تفسیر بعضی از نتایج‌مان محدودیت‌هایی وجود داشت که به برخی از آنها اشاره می‌کنیم. اگر چه ارزیابی تاثیر مکمل‌ها بر مارکرهای آسیب اکسیداتیو *DNA* و پراکسیداسیون لیپیدها که می‌تواند نشانگر تغییرات اپی‌ژنتیک و ژنتیک باشد، یکی از اهداف ما بود، اما به دلیل کمبود بودجه و محدودیت‌های مالی ما قادر نبودیم اثرات مکمل کلسیم و ویتامین D را بر این بیومارکرها ارزیابی کنیم. بعلاوه، در این مطالعه ما نتوانستیم اثرات مکمل‌های کلسیم و ویتامین D را به تنهایی بر وضعیت متابولیک و پیامدهای بارداری ارزیابی کرده و با اثرات مصرف همزمان این دو مکمل مقایسه نماییم.

نتیجه نهایی:

در مجموع، مصرف مکمل‌های کلسیم- ویتامین D به مدت ۹ هفته توسط زنان باردار، سبب کاهش معنی‌دار در *hs-CRP* سرم، *DBP* و افزایش معنی‌دار در ویتامین D، کلسیم سرم و سطح *TAC* پلاسما شد، اما مصرف این مکمل‌ها تاثیری بر پیامدهای بارداری، *FPG* مادر، مقدار انسولین سرم و عملکرد آن و همچنین *GSH* تام پلاسما نداشت.

سپاسگزاری:

تحقیق حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان (شماره طرح ۹۰۱۳) انجام شد. از مساعدت و همکاری کارکنان درمانگاه‌های نقوی و شهید بهشتی در انجام این پروژه قدردانی می‌شود.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان و با کد *IRCT201212105623N3* در مرکز کارآزمایی بالینی ثبت شده است.

منابع:

1. *Jahromi AS, Zareian P, Madani A. Association of Insulin Resistance with Serum Interleukin-6 and TNF-alpha Levels During Normal Pregnancy. Biomark Insights. 2011;6:1-6.*

2. *Samimi M, Asemi Z, Taghizadeh M, Azarbad Z, Rahimi-Foroushani A, Sarahroodi S. Concentrations of Serum Zinc, Hemoglobin and Ferritin among Pregnant Women and their Effects on Birth Outcomes in Kashan, Iran. Oman Med J. 2012;27(1):40-5.*

3. *Walsh SW. Plasma from preeclamptic women stimulates transendothelial migration of neutrophils. Reprod Sci. 2009;16(3):320-5.*

4. *Min J, Park H, Park B, Kim YJ, Park J, Lee H et al. Paraoxonase gene polymorphism and vitamin levels during pregnancy: Relationship with maternal oxidative stress and neonatal birthweights. Reprod Toxicol. 2006;22(3):418-24.*

5. *Szarka A, Rigo J, Jr., Lazar L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. BMC Immunol. 2010;11:59.*

6. *Broughton Pipkin F. Risk factors for preeclampsia. N Engl J Med. 2001;344(12):925-6.*

7. *Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2006; 367(9517) 1145-54.*

8. *Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojaoddiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. Gynecol Endocrinol. 2013;29(4):396-9.*

9. *Zhang QL, Zhou XJ, Hong JG. Effect of vitamin D supplementation in early life on the expression of interleukin-10 and intercellular adhesion molecule-*

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

1 in rat asthma model. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2009;47(10):735-9.

10. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B et al. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. Nutr J. 2013; 12(1):47.

11. Lopez-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. Semin Perinatol. 2000;24(1):33-6.

12. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD007079.

13. Shalileh M, Shidfar F, Haghani H, Eghtesadi S, Heydari I. The influence of calcium supplement on body composition, weight loss and insulin resistance in obese adults receiving low calorie diet. J Res Med Sci. 2010;15(4):191-201.

14. Fedirko V, Bostick RM, Long Q, Flanders WD, McCullough ML, Sidelnikov E et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(1):280-91.

15. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011;94(2):486-94.

16. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? Mutat Res. 2012;733(1-2):50-7.

17. Hajsadeghi S, Hejrati M, Moghadami S, Rismantab S, Namiranian P. Dilated cardiomyopathy in two patients with xeroderma pigmentosum disease: a case report. Acta Med Iran. 2012; 50(2):147-50.

18. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105(3):191-9; quiz 200-2, 17.

19. Goel RK, Lal H. Role of vitamin d supplementation in hypertension. Indian J Clin Biochem. 2011;26(1):88-90.

20. Kallay E, Bareis P, Bajna E, Kriwanek S, Bonner E, Toyokuni S et al. Vitamin D receptor activity and prevention of colonic hyperproliferation and oxidative stress. Food Chem Toxicol. 2002;40(8):1191-6.

21. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, Fedirko V, Flanders WD, Jones DP et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. Cancer Prev Res (Phila). 2011;4(10):1645-54.

22. Jehan I, Zaidi S, Rizvi S, Mobeen N, McClure EM, Munoz B et al. Dating gestational age by last menstrual period, symphysis-fundal height, and ultrasound in urban Pakistan. Int J Gynaecol Obstet. 2010;110(3):231-4.

23. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(4):938-48.

24. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(2):66-71.

25. Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila MF, Munoz AJ, Garvey WT. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. Diabetes Care. 2013;36(4):845-53.

26. Asemi Z, Jazayeri S, Najafi M, Samimi M, Mofid V, Shidfar F et al. Effect of daily consumption of probiotic yogurt on oxidative stress in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. Ann Nutr Metab. 2012;60(1):62-8.

27. Lee PC, Roberts JM, Catov JM, Talbott EO, Ritz B. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. Matern Child Health J. 2013;17(3):545-55.

28. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. J Intern Med. 2010;267(5):462-72.

29. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. Nutrition. 2008;24(10):950-6.

30. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care. 2008;31(4):701-7.

31. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. Nutr Res. 2012;32(3):195-201.

32.Naharci I, Bozoglu E, Kocak N, Doganci S, Doruk H, Serdar M. Effect of vitamin D on insulin sensitivity in elderly patients with impaired fasting glucose. Geriatr Gerontol Int. 2012;12(3):454-60.

33. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. Asia Pac J Clin Nutr. 2011;20(4):521-6.

34. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. Iran J Kidney Dis. 2012;6(2):129-35.

35. Peake JM, Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, Daly RM. Inflammatory cytokine responses to progressive resistance training and supplementation with fortified milk in men aged 50+ years: an 18-month randomized controlled trial. Eur J Appl Physiol. 2011;111(12):3079-88.

36. Carrillo AE, Flynn MG, Pinkston C, Markofski MM, Jiang Y, Donkin SS et al. Vitamin D supplementation during exercise training does not alter inflammatory biomarkers in overweight and obese subjects. Eur J Appl Physiol. 2012; 112(8): 3045-52.

37. Bjorkman MP, Sorva AJ, Tilvis RS. C-reactive protein and fibrinogen of bedridden older patients in a six-month vitamin D supplementation trial. J Nutr Health Aging. 2009;13(5):435-9.

38. Muller K, Haahr PM, Diamant M, Rieneck K, Kharazmi A, Bendtzen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. Cytokine. 1992;4(6):506-12.

39. Ekici F, Ozyurt B, Erdogan H. The combination of vitamin D3 and dehydroascorbic acid administration attenuates brain damage in focal ischemia. Neurol Sci. 2009;30(3):207-12.

40. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1633-7.

41. Abdel-Aleem H, Merialdi M, Elsnosy ED, Elsedfy GO, Abdel-Aleem MA, Villar J. The effect of calcium supplementation during pregnancy on fetal and infant growth: a nested randomized controlled trial within WHO calcium supplementation trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(2):94-100.

42. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. J Infect Dis. 2009;200(7):1022-30.

43. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. J Pediatr. 1986;109(2):328-34.

44. Biesalski HK. Vitamin E requirements in parenteral nutrition. Gastroenterology. 2009;137(5 Suppl):S92-104.

45. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E et al. Effect of vitamin D supplement-ation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. Br J Nutr. 2012;108(6):1052-8.

Downloaded from nmj.umsha.ac.ir at 3:30 +0330 on Wednesday January 24th 2018

Original Article

Effect of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profile and pregnancy outcomes: a double blind randomized controlled clinical trial

F. Bahmani, Ph.D.[1]; Z. Asemi, Ph.D.[1]; A. Khassaf, B.Sc.[1]; M. Fallah, B.Sc.[1]; A. Esmaillzadeh, Ph.D.[2]; M. Karamali, M.D.[3]*

1-Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.
2-Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3-Assistant Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, Arak University of medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 15.12.2013 Accepted: 30.4.2014

Abstract

Background: *This study was designed to determine the effects of calcium-vitamin D supplementation on insulin resistance, inflammatory factor and biomarkers of oxidative stress among healthy pregnant women and pregnancy outcomes.*
Methods: *This randomized double-blind controlled clinical trial was performed among 42 pregnant women, aged 18-40 year old who were carrying singleton pregnancy at 25 weeks of gestation. Pregnant women were randomly assigned to receive either 500 mg calcium-200 IU vitamin D supplements (n=21) or placebo (n=21) for 9 weeks. Fasting blood samples were taken at baseline and after 9-wk intervention to measure insulin resistance, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and biomarkers of oxidative stress including plasma total antioxidant capacity (TAC) and total glutathione (GSH). Newborn's weight, length and head circumference were measured during the first 24 h after birth.*
Result: *Consumption of calcium-vitamin D supplements compared with the placebo resulted in a significant reduction of serum hs-CRP levels (-1856.76 vs. 707.13 µg/mL, P=0.006), a significant elevation of plasma TAC (89.29 vs. -9.37 mmol/L, P=0.03), serum vitamin D (2.49 vs. -1.72 ng/mL, P<0.0001) and calcium levels (0.6 vs. -0.1 mg/dL, P<0.0001). The supplementation led to a significant decrease in DBP (-1.9 vs. 3.1 mmHg, P=0.02) compared to placebo.*
Conclusion: *In conclusion, consumption of calcium-vitamin D supplements for 9 weeks among pregnant women had the beneficial effects on metabolic profiles.*

Keywords: *Calcium-vitamin D supplementation / oxidative stress / pregnancy*

**Corresponding Author: M. Karamali, Ph.D.; Assistant Professor Department of Gynecology and Obstetrics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: karamali.maryam2@gmail.com*