

## بررسی رابطه کلسیم و ویتامین D با ویتامین E A سرمی در زنان باردار تهرانی

دکتر صالح زاهدی اصل، الهه عینی، دکتر فریدون عزیزی

### چکیده

مقدمه: ارتباط بین ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی و پیشگیری از بیماری‌ها در حال حاضر مورد توجه اندیشمندان قرار دارد. برای بررسی این ارتباط در ایران مطالعه‌ای با هدف تعیین رابطه کلسیم و ویتامین D با ویتامین A و E سرمی در زنان باردار تهرانی صورت پذیرفت. مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی از زنان باردار مراجعه‌کننده به پنج مرکز مراقبت‌های قبل از زایمان مراکز بهداشتی - درمانی و زایشگاه‌های تهران ۵۲ خانم بارداری که دارای شرایط ورود به مطالعه (نداشتن سابقه بیماری‌های زمینه‌ای، عدم مصرف مکمل‌های کلسیم و ویتامین D، و نیز عدم استفاده از ضد آفتاب) بودند در سه ماهه اول بارداری (کمتر از ۱۴ هفته بارداری) بررسی شدند. ابتدا از این افراد فرم رضایت‌نامه اخذ و پرسشنامه طرح که شامل اطلاعات دموگرافیک و تن‌سنجی بود تکمیل گردید. از هر فرد ۱۰ میلی‌لیتر خون برای بررسی ویتامین D, A, E و کلسیم سرم تهیه شد و پس از تعیین میزان ویتامین D سرم، زنان باردار در سه گروه با کمبود شدید ویتامین D ( $<10 \text{ nmol/L}$ )، کمبود متوسط ویتامین D ( $10-25 \text{ nmol/L}$ ) و زنان طبیعی ( $>25 \text{ nmol/L}$ ) قرار گرفتند و سطح سرمی ویتامین A, E و کلسیم آنها مقایسه شد. برای تحلیل داده‌ها آزمون آماری ANOVA، آزمون post hoc و ضریب همبستگی خطی به کار رفت و  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید. یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار سطح سرمی ویتامین A در سه گروه زنان با کمبود شدید ویتامین D، کمبود متوسط و طبیعی به ترتیب  $1/7 \pm 0/4$  و  $1/0 \pm 0/5$  و  $1/1 \pm 0/5$  نانومول در لیتر و سطح سرمی ویتامین E به ترتیب  $14/2 \pm 5/0$  و  $17/9 \pm 4/7$  و  $14/7 \pm 6/0$  میکرومول در لیتر و سطح سرمی کلسیم به ترتیب  $9/0 \pm 0/6$

و  $9/3 \pm 0/6$  و  $9/2 \pm 0/6$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. سطح سرمی ویتامین A در گروه زنان با کمبود شدید ویتامین D در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری داشت ( $p < 0/001$ ). ضریب همبستگی بین میزان کلسیم سرم و ویتامین E سرم رابطه مستقیمی نشان داد ( $r = 0/37$ ,  $p < 0/01$ ). بین میزان ویتامین D و ویتامین A سرم رابطه‌ای وجود نداشت. نتیجه‌گیری: در زنان با کمبود شدید ویتامین D میزان ویتامین A به میزان معنی‌داری بالاتر از زنان با کمبود متوسط و طبیعی ویتامین D است.

## واژگان کلیدی: ویتامین D ویتامین A، ویتامین E، کلسیم، بارداری

## مقدمه

در زنان باردار تهرانی،<sup>۹</sup> بررسی حاضر جهت تعیین غلظت ویتامین‌های A و E و کلسیم سرمی و رابطه آنها در تعدادی از زنان باردار تهرانی با غلظت‌های متفاوت ویتامین D سرمی انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

از بین زنان باردار مراجعه‌کننده به پنج مرکز مراقبت‌های قبل از زایمان مراکز بهداشتی - درمانی و زایشگاه‌های تهران ۵۲ خانم باردار در سه ماهه اول بارداری که شرایط ورود به مطالعه را داشتند (نداشتن سابقه بیماری‌های زمینه‌ای، عدم مصرف مکمل‌ها و نیز عدم استفاده از ضد آفتاب) وارد مطالعه شدند. با انتخاب تصادفی مراکز سعی در انتخاب تصادفی نمونه‌های مورد بررسی گردید. از افراد مورد بررسی ابتدا فرم رضایت‌نامه اخذ گردید. سپس پرسشنامه طرح که شامل اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات آزمایشگاهی بود، تکمیل گردید. از هر فرد ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته می‌شد و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ سرم جدا می‌شد. در تمام مدت تهیه، در درجه حرارت ۸-۲ درجه و تا زمان اندازه‌گیری، نمونه‌ها در حرارت ۸۰- درجه نگهداری می‌شدند. اندازه‌گیری سطح سرمی کلسیم با رنگسنجی کمپلکس‌متری، ارتوکروزول فتالئین (پارس آزمون)، ویتامین D سرم توسط روش سنجش ایمنی آنزیمی (EIA) شرکت DRG (آمریکا) و ویتامین E و A سرم توسط کروماتوگرافی با کارایی بالا (HPLC) و آشکارساز Uv/vis صورت گرفت. محدوده‌های طبیعی در اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی خون عبارتند از کلسیم mg/dL ۱۰/۳-۸/۶، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، nmol/L ۱۲۵-۲۵، ویتامین A nmol/L ۱/۰۵-۲/۸۰ و ویتامین E ۱۲-۴۲ μmol/L. ضریب تغییرات درون آزمونی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و ویتامین A و E بر روی ده نمونه به ترتیب ۱۰/۷، ۴/۱۷ و ۲/۰۴٪ بود. برای ۵۲ خانمی که دارای کمبود شدید (nmol/L < ۱۰)، کمبود خفیف (nmol/L ۱۰-۲۰) و وضعیت طبیعی (nmol/L > ۲۵) ویتامین D بودند کلسیم و

در سال‌های اخیر تمایل به بررسی ارتباط بین ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی و پیشگیری از بیماری‌ها افزایش یافته است. مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف نشان‌دهنده افزایش احتمال بیماری‌ها در جوامعی است که سطح پایین دریافت ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی دارند. ویتامین‌های A، E و D به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های قوی مطرح شده‌اند.<sup>۱،۲</sup> نقش ویتامین E به عنوان عامل اساسی در متابولیسم طبیعی همه سلول‌ها محتمل است. کمبود ویتامین E در زنان باردار سبب جذب تخمک لقاح یافته می‌شود. همچنین این کمبود در دژنره شدن سلول‌های توبول‌های کلیوی و عضلانی نیز نقش دارد و سبب نازایی می‌گردد. ویتامین E به سبب اثر آنتی‌اکسیدانی و اثرات مهارکننده روی عضلات صاف از روند آتروسکلروز جلوگیری می‌کند و یک عامل پیشگیری‌کننده از بیماری‌های قلبی - عروقی است.<sup>۲،۳</sup> ویتامین A نقش اساسی در بینایی، رشد و نمو، نگهداری بافت اپیتلیال، سیستم ایمنی و باروری و سلامت عمومی دارد. طبق مطالعات متعدد دریافت میزان بالای ویتامین A با شکستگی‌های استخوانی ارتباط دارد.<sup>۲،۴</sup> یافته‌های پژوهشی در انسان و حیوانات ارتباط بین ویتامین‌های D، A و E را نشان داده‌اند.<sup>۵-۸</sup> در حالت طبیعی، آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین A و گلوکاتیون می‌توانند به ویتامین E اکسیده شده کمک کرده، آن را به حالت اولیه بازگردانند،<sup>۵</sup> بین افزایش دریافت ویتامین A و کاهش دانسیته استخوانی و شکستگی آن رابطه مستقیم وجود دارد<sup>۶</sup> و دریافت ویتامین‌های A و E می‌تواند میزان مصرف ویتامین D<sub>r</sub> را کاهش دهد.<sup>۷</sup> با توجه به ارتباط ویتامین‌های محلول در چربی و نقش ویتامین‌های D، E و A در رشد و تکامل جنینی و با توجه به کمبود ویتامین D

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی  
نشانی مکاتبه: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر صالح زاهدی اصل  
E-mail: zahedi@erc-iran.com

ویتامین A و E اندازه‌گیری و مقایسه شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز و برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری ANOVA، آزمون Post hoc و ضریب همبستگی خطی استفاده شد و  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

میانگین سنی زنان مورد بررسی  $25/9 \pm 5/0$  سال بود. جدول (۱) میانگین و انحراف معیار سنی را در سه گروه مورد بررسی نشان می‌دهد. تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نگردید. جدول (۲) مقادیر ویتامین A و E را در سه گروه زنان باردار با کمبود شدید، خفیف و طبیعی ویتامین D نشان می‌دهد، میانگین ویتامین A در این سه گروه به ترتیب  $1/7 \pm 0/4$  و  $1/0 \pm 0/5$  و  $1/1 \pm 0/5$  نانومول در لیتر و ویتامین E سرم به ترتیب  $14/2 \pm 5/0$  و  $17/9 \pm 4/7$  و  $14/7 \pm 6/0$  میکرومول در لیتر و سطح سرمی کلسیم به ترتیب  $9/3 \pm 0/6$ ،  $9/2 \pm 0/6$  و  $9/0 \pm 0/6$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. میزان ویتامین A در زنان با کمبود شدید ویتامین D در مقایسه با زنان با کمبود خفیف ویتامین D و زنان با وضعیت طبیعی

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار سنی در زنان در سه گروه مورد مقایسه

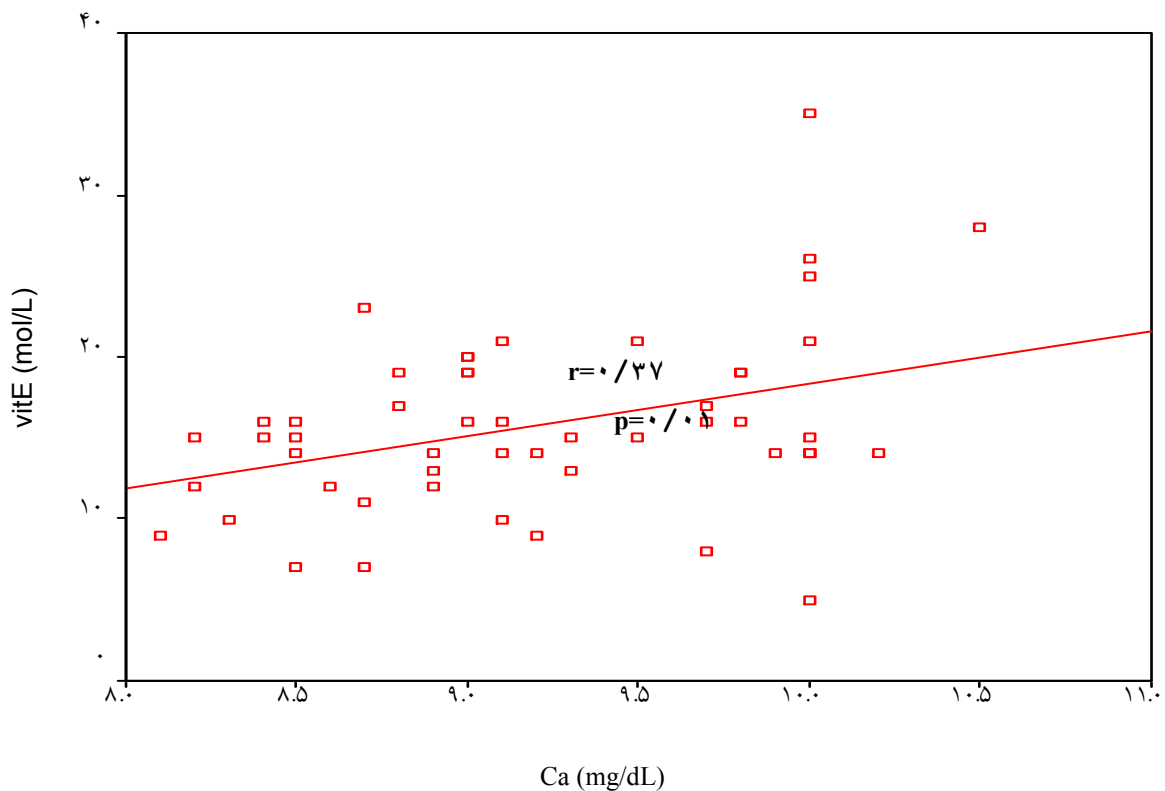
سن (سال)	حداقل سن (سال)	حداکثر سن (سال)	
۲۵/۶ (۴/۱)	۲۱	۳۲	<۱۰ (n=۱۲)
۲۵/۱ (۴/۳)	۱۹	۳۵	۱۰-۲۵ (n=۱۹)
۲۶/۹ (۶/۱)	۲۰	۴۳	<۲۵ (n=۲۱)

اعداد میانگین (انحراف معیار) را نشان می‌دهند.

جدول ۲- مقایسه غلظت سرمی ویتامین A و E و Ca در سه گروه با کمبود شدید متوسط و سطح طبیعی ویتامین D

ویتامین A (nmol/L)	ویتامین E (μmol/L)	کلسیم (mg/dL)	
۱/۷ (۰/۴)*	۱۴/۲ (۵/۰)	۹/۰ (۰/۶)	<۱۰ (n=۱۲)
۱/۰ (۰/۵)	۱۷/۹ (۴/۷)	۹/۳ (۰/۶)	۱۰-۲۵ (n=۱۹)
۱/۱ (۰/۵)	۱۴/۷ (۶/۰)	۹/۲ (۰/۶)	<۲۵ (n=۲۱)

\* p<۰/۰۰۱ در مقایسه بین سه گروه  
اعداد میانگین (انحراف معیار) را نشان می‌دهند.



نمودار ۱: همبستگی کلسیم و ویتامین E در زنان باردار مورد بررسی

ویتامین D را در ماه‌هاي آخر بارداري مشاهده کردند.<sup>۱۲</sup>

با توجه به اینکه میزان ویتامین D در بدن کمتر به دریافت آن از راه رژیم غذایی ارتباط دارد،<sup>۱۳</sup> می‌توان دلیل کمبود آن را به کاهش سنتز این ویتامین در بدن نسبت داد. پیشنهاد شده که سپري کردن زمان بیشتری در معرض اشعه نور خورشید می‌تواند در تأمین ویتامین D مؤثر باشد.<sup>۱۴</sup> بنابراین احتمال زیاد دارد که کمبود ویتامین D گروه مورد مطالعه به دلیل زمان کم حضور در خارج از منزل در ماه‌هاي اول بارداري باشد.

در این بررسی به جاي اندازه‌گيري فرم فعال ویتامین D، ۲۵ هیدروکسي کوله‌کلسیفرول اندازه‌گيري شده است. به نظر نمی‌رسد که کیت مورد استفاده در نتایج تغییراتي ایجاد کند چون نشان داده شده این اندازه‌گيري نیز شاخص خوبی برای بررسی وضعیت ویتامین D در انسان است.<sup>۱۴،۱۵</sup>

در زمینه وضعیت ویتامین A در زنان باردار برونز و همکاران<sup>۱۶</sup> و بکر و همکاران<sup>۱۷</sup> کاهش مختصر ویتامین A را در زنان باردار گزارش کرده‌اند در حالی که بررسی دیگری افزایش این ویتامین را در زنان باردار پیشنهاد می‌کند.<sup>۱۷</sup> نمونه‌برداری در این مطالعه در سه ماهه اول مطالعه انجام شده است و نتایج آن را می‌توان با نتایج مزبور مقایسه کرد ولی بر مبنای محدوده طبیعی ذکر شده در بروشور کیت به نظر می‌رسد که نمونه‌هاي مورد مطالعه کمبود ویتامین A نداشته‌اند. با این حال تعیین محدوده طبیعی در زنان غیرباردار جامعه مورد مطالعه و مقایسه آن با زنان باردار ضروري به نظر می‌رسد تا بتوان نسبت به وضعیت این ویتامین اظهار نظر کرد. منبع تأمین ویتامین A رژیم غذایی است؛ بنابراین عدم کمبود این ویتامین می‌تواند ورود ویتامین A کافي را در این دوره از بارداري در جامعه مورد مطالعه منعکس کند. ارتباط معکوس که بین غلظت ویتامین A و ویتامین D در بعضی مطالعات نشان داده شده است<sup>۱۸</sup> در نتایج این مطالعه وجود نداشته است که ممکن است به دلیل تعداد کم نمونه‌هاي مورد مطالعه و نیز انجام نمونه‌برداری فقط در سه ماهه اول بارداري در جامعه مورد مطالعه باشد.

ویتامین D افزایش داشت ( $p < 0/001$ ). ویتامین E بین سه گروه تفاوت معنی‌داري نشان نداد.

نمودار (۱) نشان دهنده رابطه مستقیم بین میزان کلسیم و ویتامین E سرم در زنان باردار است ( $r = 0/37$  و  $p < 0/01$ ). بین مقادیر ویتامین D سرمی و ویتامین A همبستگی وجود نداشت.

## بحث

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که ویتامین A سرم در زنان بارداري که کمبود شدید ویتامین D داشتند به میزان معنی‌دار بیشتر از زنان باردار با کمبود متوسط و میزان طبیعی ویتامین D است. بین کلسیم و ویتامین E زنان باردار نیز رابطه مستقیمی نشان داده شد. تاکنون مطالعه‌اي که به رابطه بین ویتامین A، ویتامین D و کلسیم بپردازد در انسان انجام نشده است اما یک مطالعه تجربی بر موش‌هاي صحرايي ارتباط معکوس بین میزان دریافت ویتامین A و غلظت ویتامین D و کلسیم سرم نشان داده است.<sup>۱۹</sup> اگر چه ارتباط بین ویتامین A سرم و غلظت ویتامین D در زنان باردار این مطالعه معنی‌دار نبود، غلظت بالای معنی‌دار ویتامین A در گروهی که کمبود شدید ویتامین D داشته‌اند تا حدودی یافته فرناندو و همکاران<sup>۱۹</sup> را تأیید می‌کند.

وضعیت ویتامین‌هاي D و A هر دو در شرایط بارداري نسبت به زمان طبیعی تفاوت قابل توجهی دارد.<sup>۱۰-۱۲</sup> در جامعه مورد مطالعه تعداد قابل توجهی از افراد کمبود شدید تا متوسط ویتامین D داشته‌اند. کمبود ویتامین D در زنان باردار تقریباً یک امر شایع است که البته این کمبود در سه ماهه‌هاي دوم و سوم قابل توجه‌تر می‌شود.<sup>۱۱</sup> نمونه‌برداری در جامعه مورد بررسی در سه ماهه اول بارداري مؤید کمبود ویتامین D در این گروه از زنان است. بعضی از مطالعات عدم تغییر ویتامین D را در طول بارداري نشان داده‌اند.<sup>۱۲</sup> این مسأله که غلظت ویتامین D در زمان حاملگی تغییر می‌کند یا نه، مورد اختلاف نظر است. غلظت ویتامین D در افراد طبیعی بستگی به فصول سال دارد و وقتی برونز و همکاران اثر عامل فصل را در مطالعه خود بررسی کردند، کاهش غلظت

نتایج باشد تا در مورد وضعیت این ویتامین بتوان اظهار نظر کرد. ارتباط مستقیم بین کلسیم و ویتامین E را در این بررسی می‌توان به نقش ویتامین E در جذب کلسیم نسبت داد. اگر چه این ارتباط با ویتامین D اندازه‌گیری شده وجود نداشت. بررسی سرجی و همکاران نشان می‌دهد که در موش‌های با کمبود ویتامین E، غلظت ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول کاهش پیدا می‌کند که طبعاً<sup>۱۹</sup> کاهش کلسیم را نیز به دنبال خواهد داشت. در مجموع نتایج این بررسی نشان می‌دهد با اینکه در زنان باردار تهرانی دریافت ویتامین A و E در محدوده طبیعی قرار دارد، در افرادی که کمبود شدید ویتامین D دارند میزان ویتامین A به میزان معناداری بالاتر است. این یافته در نمونه‌های انسانی برای اولین بار گزارش می‌شود ولی به دلیل آنکه تعداد نمونه‌های مورد بررسی کم بوده و تمام نمونه‌ها در سه ماهه اول بارداری بوده‌اند و با توجه به عدم دستیابی به گروه شاهد مناسب برای افزایش اعتماد بیشتر یافته‌ها انجام مطالعات وسیع‌تر با تعداد نمونه‌های بیشتر و گروه شاهد مناسب در تأیید یا رد این یافته‌ها در دوران بارداری پیشنهاد می‌شود.

برونز و همکاران کاهش کلی در غلظت ویتامین‌ها در زنان باردار را به افزایش حجم خون، کاهش دریافت غذا، افزایش کلیرانس کلیوی، مصرف و تجزیه بیشتر ویتامین‌ها و احتباس بافتی نسبت داده‌اند<sup>۱۲</sup> که این تغییرات در سه ماهه‌های دوم و سوم بیشتر آشکار می‌شود.

یافته‌های این بررسی ارتباط مستقیمی بین میزان کلسیم سرم و ویتامین E در زنان باردار نشان داده است. ویتامین E به عنوان ترکیبی که نقش اساسی در متابولیسم تمام سلول‌ها دارد شناخته شده است و کمبود آن می‌تواند بر تعدادی از فعالیت‌ها در بدن اثر بگذارد.<sup>۱۸</sup> با توجه به متابولیسم بالا در زنان باردار احتمال این که غلظت این هورمون در آنها پایین باشد کم نیست. مقایسه رقم‌های اندازه‌گیری شده در این مطالعه با بعضی از مطالعات تفاوت دارد.<sup>۱۵</sup> این تفاوت می‌تواند به دلیل اختلاف در روش اندازه‌گیری و خصوصیات افراد نمونه‌برداری شده و نیز میزان دریافت غذایی این ویتامین باشد؛ اما با توجه به محدوده مشخص شده در بروشور کیت (۴۰-۱۲ میکرومول بر لیتر) مقدار این ویتامین در نمونه‌های مورد مطالعه در محدوده طبیعی است. شاید بهترین کار، نمونه‌برداری از یک جامعه طبیعی غیر باردار و مقایسه

## References

1. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May;25(2):315-32.
2. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*. 2002 Jun 19;287(23):3116-26.
3. Ronald R, Eitenmiller WO, Landen Jr. *Vitamins Analysis for the Health and Food sciences*. USA: CRC Press LIC; 1999. p. 77-141.
4. Balluz LS, Kieszak SM, Philen RM, Mulinare J. Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med*. 2000 Mar;9(3):258-62.
5. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med*. 1994 Sep 26;97(3A):5S-13; discussion 22S-28.
6. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 1998 Nov 15;129(10):770-8.
7. Aburto A, Britton WM. Effects of different levels of vitamins A and E on the utilization of cholecalciferol by broiler chickens. *Poult Sci*. 1998 Apr;77(4):570-7.
8. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, Chanrachakul B, Bunyaratvej A, Puchaiwatananon O. Serum vitamin A and E in pregnant women with hemoglobinopathies. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999 Jun;25(3):173-6.
9. عینی الهه، میرسعیدقاسی علی اصغر، میرمیران پروین، میربلوکی محمدرضا، عزیزی فریدون. تغییرات کلسیم، ویتامین و سایر شاخص‌های بیوشیمیایی

خون در طی بارداری، مجله غد  
درونریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۲؛  
سال ۵، شماره ۱، صفحات ۴۵ تا ۵۰

10. Ferrando R, Furlon C, Clech I. Vitamin A-vitamin D3 relationship in growing rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1977;47(2):157-61. (French).
11. Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population--an interventional study. *BJOG.* 2002 Aug;109(8):905-8.
12. Bruinse HW, van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Jul;61(1):31-7.
13. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust.* 2002 Aug 5;177(3):149-52.
14. Hollis BW. Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it. *Calcif Tissue Int.* 1996 Jan;58(1):4-5.
15. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):777-83.
16. Baker H, Frank O, Thomson AD, Langer A, Munves ED, De Angelis B, et al. Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. *Am J Clin Nutr.* 1975 Jan;28(1):59-65.
17. Gal I, Parkinson CE. Effects of nutrition and other factors on pregnant women's serum vitamin A levels. *Am J Clin Nutr.* 1974 Jul;27(7):688-95.
18. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2 Suppl):S647-52.
19. Sergeev IN, Arkhapchev IuP, Spirichev VB. The role of vitamin E in metabolism and reception of vitamin D. *Biokhimiia.* 1990 Nov;55(11):1989-95. (Russian).