

## Effects of Combined Evening Primrose Oil and Vitamin D Intake on hs-CRP, Oxidative Stress and Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes

Mehri Jamilian<sup>1\*</sup>, Roghayeh Afshar<sup>2</sup>

1. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2. Gynecology Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 29 Oct 2016, Accepted: 14 Dec 2016

### Abstract

**Background:** The efficacy of evening primrose oil has been reported in metabolic syndrome and other diseases. The role of vitamin D has been proposed in the risk reducing of chronic diseases such as obesity, metabolic syndrome and diabetes too. We are aware of no study that examined the effects of evening primrose oil and vitamin D supplementation on metabolic profiles in gestational diabetes (GDM). This study was designed to assess the effects of evening primrose oil and vitamin D supplementation on metabolic profiles among pregnant women with GDM.

**Materials and Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was performed among 60 women with GDM. Subjects were randomly assigned to receive either evening primrose oil and vitamin D supplements (n=30) or placebo (n=30) for 6 weeks. Fasting blood samples were taken at study baseline and after 6 weeks of intervention to quantify biochemical variables.

**Results:** Evening primrose oil and vitamin D supplementation led to a significant decrease in serum high sensitivity-C reactive protein (hs-CRP) levels (change from baseline:  $-1.9 \pm 4.0$  vs.  $+0.6 \pm 2.6$   $\mu\text{g/mL}$ ,  $p=0.006$ ) and MDA ( $-0.8 \pm 2.1$  vs.  $+0.6 \pm 1.5$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.005$ ) compared with placebo. Furthermore, a significant increase in plasma NO ( $+2.5 \pm 3.8$  vs.  $-1.9 \pm 8.1$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.009$ ) and TAC levels ( $+84.4 \pm 174.8$  vs.  $-36.4 \pm 143.1$   $\text{mmol/L}$ ,  $p=0.005$ ) was seen after evening primrose oil and vitamin D supplementation compared with placebo.

**Conclusion:** Evening primrose oil and vitamin D supplementation in GDM women had beneficial effects on metabolic profiles.

**Keywords:** Evening primrose oil, Gestational diabetes, Vitamin D

\*Corresponding Author:

Address: Department of Obstetrics and Gynecology, Taleghani Hospital, Arak, Iran

Email: mjamilian@yahoo.com

## بررسی اثر دریافت ترکیب روغن گل مغربی و ویتامین D بر روی پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا، مارکرهای استرس اکسیداتیو و پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری

مهری جمیلیان<sup>۱\*</sup>، رقیه افشار<sup>۲</sup>

۱.دانشیار، گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲.دستیار تخصصی زنان، گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۸ تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۲۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** اثر بخشی روغن گل مغربی در سندروم متابولیک و سایر بیماری‌ها مطرح شده است. هم‌چنین نقش ویتامین D در کاهش ریسک بسیاری از بیماری‌های مزمن مثل چاقی، سندروم متابولیک و دیابت مفروض گردیده است. بر اساس دانش ما، هیچ گزارشی که نشان‌دهنده اثرات مکمل یاری روغن گل مغربی به علاوه ویتامین D بر روی پروفایل‌های متابولیک در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری باشد وجود ندارد. این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات مکمل یاری روغن گل مغربی و ویتامین D بر روی پروفایل‌های متابولیک در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری طراحی شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل شده- پلاسبو دو سوکور بر روی ۶۰ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری انجام شده است. نمونه‌ها، به طور تصادفی در دو گروه مکمل روغن گل مغربی و ویتامین D (n=۳۰) یا پلاسبو (n=۳۰) برای ۶ هفته تقسیم شدند. نمونه خون ناشتا در ابتدا و ۶ هفته بعد از مداخله برای اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی از بیماران گرفته شد.

**یافته‌ها:** مکمل یاری ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی منجر به کاهش معنی‌دار پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالای (hs-CRP) سرمی (۱/۹±۴/۰- در مقابل ۲/۶±۰/۶+ میکروگرم بر میلی‌لیتر، p=۰/۰۰۶) و مالون دی‌الدهید (۰/۸±۲/۱- در مقابل ۱/۵±۰/۶+ میکرومول بر میلی‌لیتر، p=۰/۰۰۵) در مقایسه با پلاسبو شده است. به علاوه، یک افزایش معنی‌دار در نیتریک اکساید (۲/۵±۳/۸+ در مقابل ۱/۹±۸/۱- میکرومول بر لیتر، p=۰/۰۰۹) و توتال آنتی‌اکسیدانت (۸۴/۴±۱۷۴/۸+ در مقابل ۳۶/۴±۱۴۳/۱- میلی‌مول بر لیتر، p=۰/۰۰۵) به دنبال مصرف مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی در مقایسه با پلاسبو مشاهده نمودیم.

**نتیجه‌گیری:** مکمل یاری روغن گل مغربی و ویتامین دی در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری اثرات مفیدی بر روی پروفایل‌های متابولیک داشته است.

**واژگان کلیدی:** روغن گل مغربی، ویتامین دی، دیابت بارداری

\*نویسنده مسئول: ایران، اراک، بیمارستان طالقانی، گروه زنان

Email: mjamilian@yahoo.com

## مقدمه

دیابت بارداری یک وضعیتی است که در آن زنان باردار، افزایش سطوح قند خون را بدون تشخیص قبلی دیابت در هر زمان از بارداری از خود نشان می‌دهند. آن ۱-۱۴ درصد زنان باردار را بر حسب جمعیت مورد مطالعه، تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱). مکانیسم دقیق بروز دیابت بارداری نامشخص می‌باشد. مشخصه اصلی دیابت بارداری، افزایش مقاومت انسولین می‌باشد. افزایش تولید هورمون‌های جفتی مخصوصا کورتیزول، پروژسترون، سوماتو ماموتروپین جفتی و به مقدار کمتر، افزایش ذخایر چربی در دوران بارداری منجر به مقاومت انسولین می‌شود. به خاطر افزایش نیاز به اکسیژن و جفت غنی از میتوکندری و کاهش قدرت زیاله رویی آنتی اکسیدانت‌ها، دوران بارداری با افزایش استرس اکسیداتیو مرتبط می‌باشد. هم‌چنین افزایش وزن و بافت‌های چربی و جفت به خصوص در سه ماهه سوم بارداری منجر به افزایش فاکتورهای التهابی می‌شود. افزایش مارکر التهابی مخصوصا CRP و TNF- $\alpha$  در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری می‌تواند منجر به پیشرفت دیابت تیپ ۲ در زندگی بعدی شود (۲). هم‌چنین تعدادی مطالعات نشان داده‌اند که افزایش پراکسیداسیون چربی و استرس اکسیداتیو باعث پیشرفت دیابت بارداری می‌شود. دیابت بارداری با افزایش خطر ماکروزمی جنینی پیشرفته، تولد نوزاد نارس، مرگ جنینی و سندروم دیسترس تنفسی در نوزادان تازه متولد شده و هم‌چنین مرگ و میر مادران باردار مرتبط می‌باشد. زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری در معرض خطر پیشرفت دیابت تیپ ۲ در زندگی بعدیشان می‌باشند (۳).

راهکارهای مختلفی از قبیل رژیم درمانی، استفاده از داروهای کاهش دهنده قند خون و تزریق انسولین برای مدیریت دیابت بارداری پیشنهاد شده است. استفاده از آنتی اکسیدان‌های A و E برای کاهش سطوح پروفایل‌های لیپیدی، پراکسیداسیون لیپیدی و رژیم‌های غنی از منبع غذایی آرزی نین برای افزایش تولید نیتریک اکساید (۴) در دوران بارداری پیشنهاد شده است.

در چند سال اخیر، مطالعاتی مبنی بر اثربخشی روغن گل مغربی در بیماری مرتبط با سندروم متابولیک و سایر بیماری‌ها انجام شده است. به علاوه، اثرات مفید دریافت گل مغربی در مطالعات مختلف نشان داده شده است. به عنوان نمونه، در یک

مطالعه نشان داد که دریافت ۳۵۳ میلی‌گرم گل مغربی در دوران بارداری اثرات مفیدی برای مادران باردار و نوزادان تازه متولد شده آن‌ها داشت (۵). در یک مطالعه دیگر، دریافت روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم گل مغربی در بیماران مبتلا به درماتیت برای ۵ ماه، اثرات مفیدی مشاهده شد (۶).

ویتامین D یک میکرونوترینت ضروری می‌باشد که کاربرد زیادی در سلامت انسان دارد و هم‌چنین نقش مهمی را در هموستاز کلسیم و فسفر ایفاء می‌کند. تعدادی مطالعات نشان دادند که ویتامین D نقش مهمی را در کاهش ریسک بسیاری از بیماری‌های مزمن از قبیل چاقی، سندروم متابولیک و دیابت تیپ ۲ از طریق بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و بهبود حساسیت انسولین انجام می‌دهد. اسکرانگ و همکاران در سال ۲۰۰۴ در آمریکا (۷) و لابیچی و همکاران در سال ۱۹۸۸ در ایتالیا (۸) نشان دادند که یک ارتباط مثبتی بین سطوح ویتامین D سرمی و میزان ترشح انسولین وجود دارد. در یک مطالعه دیگر ونگ و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کشور چین نشان دادند کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی در زنان باردار چینی بسیار معمول بوده و سطوح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی ممکن است با مقاومت به انسولین مرتبط باشد و به عنوان یک ریسک فاکتور دیابت بارداری عمل می‌کند (۹). در یک مطالعه دیگر، مکمل یاری با ویتامین D در بیماران دیابتیک برای ۸ هفته منجر به کاهش قند خون ناشتا، انسولین سرمی و مقاومت به انسولین شده است (۱۰). به علاوه، کاهش سطوح توتال کلسترول به دنبال دریافت ۴۰۰۰ واحد روزانه ویتامین D بعد از ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به ایدز مشاهده شد (۱۱). هم‌چنین مکمل یاری با ویتامین D، باعث کاهش پروفایل‌های لیپیدی در بیماران دیابتیک شده است (۱۲). اگرچه بیکر و همکاران در سال ۲۰۱۲ در آمریکا در یک مطالعه کوهورت نشان دادند که سطوح ویتامین D سرمی با دیابت بارداری مرتبط نمی‌باشد (۱۳). فارانت و همکاران در سال ۲۰۰۹ در کشور هندوستان (۱۴) و مک گوینا و همکاران در سال ۲۰۱۱ در کشور انگلیس (۱۵) نشان دادند که سطوح پایین ویتامین D سرمی با دیابت بارداری مرتبط نمی‌باشد. مکمل یاری با دوز بالای ویتامین D در افراد مبتلا به اضافه وزن و چاق نتوانست بر روی شاخص‌های مقاومت به انسولین تاثیر بگذارد (۱۶). هم‌چنین مکمل یاری با دوز ۵۰۰۰۰ واحد

## مواد و روش‌ها

مطالعه با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با طرح پیش آزمون- پس آزمون بود که با استفاده از دو گروه آزمودنی تجربی و یک گروه کنترل اجرا شد. آزمودنی‌های تحقیق را بر روی ۶۰ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری مراجعه کننده به کلینیک زنان بیمارستان طالقانی، کوثر و امام رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام گرفت. ابتدا زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری پس از انجام تست‌های غربالگری دیابت، شناسایی شده و در صورت موافقت شفاهی آن‌ها، رضایت نامه کتبی اخذ گردید و نمونه‌ها بر اساس معیارهای ورود (نداشتن دیابت بارداری قبلی، سن ۴۰-۱۸ سال، عدم مصرف سیگار)، وارد مطالعه شدند. معیار خروج از مطالعه شامل: زایمان زودرس، عدم تمایل به همکاری، ابتلا به پره اکلامسی و سایر عوارض بارداری در مرحله مداخله، نیاز به انسولین یا دارو در مرحله مداخله، استراحت مطلق، کم کاری تیروئید (بر اساس آزمایشات انجام شده در ابتدای بارداری)، بیماری‌های کبدی و کلیوی می‌باشد. نمونه‌ها تحت تست FPG و قند ۲ ساعت بعد از دریافت غذا قرار گرفتند و بیمارانی که نیاز به رژیم درمانی داشتند وارد مداخله شدند. شرکت کنندگان مطالعه به طور تصادفی برای دریافت مکمل روغن گل مغربی (۱۰۰۰ میلی‌گرم EPO) و ویتامین D (۱۰۰۰ واحد ویتامین D3) یا پلاسبو برای مدت ۶ هفته تقسیم شدند. هم‌چنین به تمام بیماران در هر دو گروه رژیم غذایی استاندارد داده شد. از افراد خواسته شد که در طی این دوره، فعالیت‌های فیزیکی عادی خود را تغییر ندهند. شاخص‌های آنتروپومتریک در ابتدا و ۶ هفته بعد از مداخله توسط ماما‌های آموزش دیده ارزیابی شد.

برای اندازه‌گیری hs-CRP سرمی با استفاده از دستگاه الایزا (روش ایمنواسی) و بر حسب ng/ml بیان شد. غلظت سرمی hs-CRP با استفاده از کیت LDN، آلمان با Ref NO: EU 59131 انجام شده است. مکانیسم آن بر اساس تکنیک ساندویچ مستقیم می‌باشد که در آن دو مولکول آنتی بادی با CRP انسانی به طور مستقیم واکنش می‌کند. تعیین مالون دی آلدئید با متد TBARS و بر اساس واکنش MDA با تیوباربتوریک اسید در طول موج ۵۳۵ نانومتر انجام شد. تعیین ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما با متد Benzie و Strain به روش

ویتامین D (هر سه هفته یک دوزاژ) برای مدت ۲ ماه نتوانست مقاومت به انسولین را در زنان مبتلا به سندروم پلی کیستیک تخمدان کاهش دهد (۱۷).

روغن گل مغربی به دلیل دارا بودن اسید چرب امگا-۶ می‌تواند باعث بهبود پروفایل‌های متابولیک گردد. کمبود ویتامین D ممکن است با چند مکانیسم از قبیل کاهش بیان رسپتور انسولین، کاهش فعالیت حامل گلوکز ۴ و افزایش جبرانی ترشح هورمون پاراتورمون منجر به افزایش مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم چربی شود. به علاوه ویتامین D ممکن است از طریق تنظیم افزایشی آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز باعث افزایش تولید نیتریک اکساید و از طریق کاهش تولید هورمون پاراتورمون باعث کاهش بیومارکرهای پراکسیداسیون لیپیدی، استرس اکسیداتیو گردد. هم‌چنین کلسی تریول (فرم فعال ویتامین D) به سرعت برداشت کلسیم توسط سلول‌های چربی را افزایش می‌دهد که منجر به جدا شدن فعالیت پروتئینی، لیپولیز و آپوپتوز می‌شود (۱۹). با توجه به عوارض دیابت بارداری، به منظور کاهش مشکل و هم‌چنین با توجه به این که اطلاعات کمی در مورد تاثیر مصرف روغن گل مغربی و ویتامین D بر آن وجود دارد و با عنایت به اثرات متفاوت دریافت روغن گل مغربی و ویتامین D بر پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا، بیومارکرهای پراکسیداسیون لیپیدی، استرس اکسیداتیو و پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری، این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی دریافت روغن گل مغربی و ویتامین D بر پروتئین واکنش گر C با حساسیت بالا، بیومارکرهای پراکسیداسیون لیپیدی، استرس اکسیداتیو و پیامدهای بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری مراجعه کننده به کلینیک زنان کوثر اراک در سال ۱۳۹۴ طراحی شده است.

در مجموع به نظر می‌رسد با وجود این که تزریق انسولین و مصرف دارو توسط خیلی از متخصصان به عنوان اولین راه درمانی برای دیابت بارداری محسوب می‌شود، ولی به علت عوارض استفاده از آن‌ها، نیاز به روش‌های ایمن تر و کم خطرتر می‌باشد. بنابراین استفاده از دریافت ترکیب روغن گل مغربی و ویتامین D برای اولین بار در این مطالعه می‌تواند راهگشای بسیاری از مشکلات زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری باشد.

## یافته‌ها

این مطالعه با هدف تعیین اثرات مکمل یاری ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی بر روی پروفایل‌های متابولیک در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری انجام شد. ابتدا تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت بارداری که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب و به روش تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره برای مصرف مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی و پلاسبو قرار گرفتند. در گروه مداخله ۳ نفر و در گروه پلاسبو ۳ نفر به دلیل شخصی در ادامه پروژه از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۶۰ نفر شرکت کننده (گروه ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی (n=۳۰) و گروه پلاسبو (n=۳۰)) مطالعه را با تکنیک ITT به پایان رساندند (شکل ۱).

کالریتری در طول موج ۵۹۳ nm بر حسب mmol/l با استفاده از کیت Cusabio Biotech Co از کشور چین انجام گردید. برای اندازه‌گیری فعالیت گلو تاتیون پلاسما، از متد Beutler با استفاده از کیت Cusabio Biotech Co از کشور چین و با روش کالریتری در طول موج ۴۱۲ nm و بر حسب  $\mu\text{mol/l}$  بیان شد.

در این مطالعه، برای آنالیز داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ مورد استفاده قرار می‌گیرد. جهت آزمون برای تبعیت داده‌ها از توزیع نرمال، از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد.

جدول ۱. مشخصات عمومی شرکت کنندگان مطالعه

| P    | گروه ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی (n=۳۰) | گروه پلاسبو (n=۳۰) |   |
|------|--|--------------------|---|
| ۰/۳۸ | ۲۸/۴±۶/۲                                     | ۲۹/۶±۴/۳           | سن مادر (سال)                             |
| ۰/۲۳ | ۱۶۳/۰±۳/۳                                    | ۱۶۱/۹±۳/۴          | قد مادر (سانتیمتر)                        |
| ۰/۷۴ | ۷۱/۵±۱۰/۸                                    | ۷۲/۳±۸/۵           | وزن در ابتدای مداخله (کیلوگرم)            |
| ۰/۷۵ | ۷۳/۶±۱۰/۷                                    | ۷۴/۴±۸/۵           | وزن در انتهای مداخله (کیلوگرم)            |
| ۰/۵۲ | ۲۷/۰±۴/۲                                     | ۲۷/۶±۳/۵           | BMI در ابتدای مداخله (kg/m <sup>2</sup> ) |
| ۰/۵۲ | ۲۷/۷±۴/۲                                     | ۲۸/۴±۳/۳           | BMI در پایان مداخله (kg/m <sup>2</sup> )  |

مطالعه ارائه شده است. اطلاعات به دست آمده از دریافت رژیم غذایی سه روزه در سراسر طول مطالعه، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از لحاظ دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب غیر اشباع پلی، اسیدهای چرب غیر اشباع مونو، کلسترول، فیبر رژیمی، امگا-۳ و امگا-۶ نشان نداد.

تغییرات در میزان پروفایل‌های متابولیک بعد از ۶ هفته مداخله در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت بارداری دریافت کننده مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی و پلاسبو ارائه شده است.

میانگین مقادیر سن، قد مادر، وزن و BMI در ابتدا و انتهای مداخله بیماران مبتلا به دیابت بارداری نشان می‌دهد که تفاوت معنی داری بین دو گروه دریافت کننده مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی و پلاسبو وجود ندارد (جدول ۱). سطح فعالیت بدنی همه بیماران دیابتیک بر اساس پرسش‌نامه بین المللی فعالیت فیزیکی در ابتدا و انتهای مداخله، سطح سبک ارزیابی شد.

دریافت انرژی و مواد مغذی (یادآمد ۳ روزه) بیماران مبتلا به دیابت بارداری در دو گروه دریافت کننده مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی و پلاسبو، دریافت انرژی و مواد مغذی (یادآمد ۳ روزه) بیماران مبتلا به دیابت بارداری در دوران

مکمل یاری ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی منجر به کاهش معنی‌دار hs-CRP سرمی ( $1/9 \pm 4/0$ ) در مقابل  $0/8 \pm 2/1$  ( $p=0/006$ ) و مالون دی آلدئید ( $0/8 \pm 2/1$ ) در مقابل  $0/5 \pm 1/5$  ( $p=0/005$ ) در مقایسه با پلاسبو شده است. به علاوه، یک افزایش معنی‌دار در نیتریک اکساید ( $2/5 \pm 3/8$ ) در مقابل  $1/9 \pm 1/1$  ( $P=0/009$ ) و توتال آنتی اکسیدانت ( $84/4 \pm 174/8$ ) در مقابل  $36/4 \pm 143/1$  ( $P=0/005$ ) به دنبال مصرف مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی در مقایسه با پلاسبو مشاهده نمودیم. ضمناً، مکمل یاری با ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی نتوانست بر روی سایز تولد نوزاد و سایر پیامدهای بارداری اثر بگذارد.

### بحث

مطالعه ما نشان داد که مصرف مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت بارداری، اثرات مفیدی بر روی پروفایل‌های متابولیک داشته است. بر اساس دانش ما، این مطالعه، اولین مطالعه‌ای است که اثرات مکمل یاری ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی را بر روی پروفایل‌های متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت بارداری بررسی می‌کند.

دیابت بارداری با عوارض متعددی بر روی مادر و جنین مرتبط می‌باشد. مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت بارداری منجر به کاهش معنی‌دار سطوح فاکتور التهابی hs-CRP سرمی و افزایش معنی‌دار نیتریک اکساید پلاسمایی شده است. در راستای مطالعه ما، در یک مطالعه که توسط الفتر یادیس و همکاران انجام شده است نشان دادند که یک ارتباط معکوسی بین سطوح ویتامین D سرمی با سطوح فاکتور التهابی hs-CRP وجود دارد (۱۹). یافته‌های مشابهی در بیماران دیابتیک گزارش شده است (۲۰). این یافته برخلاف مطالعات مشاهده‌ای که نشان دادند یک ارتباطی بین ویتامین D سرمی و التهاب وجود دارد می‌باشد. به عنوان مثال، مکمل یاری با دوز بالای ویتامین D ( $20000-40000$ ) واحد در هفته) بعد از ۱۲ ماه هیچ اثری بر روی سطوح فاکتور التهابی hs-CRP در میان افراد بدون کمبود ویتامین D نداشت (۲۱). یافته‌های مشابهی با دریافت ۲۵۰۰ واحد در روز

ویتامین D برای ۴ ماه در زنان یائسه با سطوح سرمی ویتامین D کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۶۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (۲۲) و هم‌چنین با دریافت ۴۰۰۰ واحد روزانه دریافت ویتامین D برای ۱۲ هفته در میان بزرگسالان سالم با اضافه وزن (۲۳) مشاهده شد. تفاوت نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در طراحی مطالعه، تفاوت در شرایط شرکت کنندگان مطالعه، تفاوت دوز و ویتامین D به همراه طول دوره زمانی مداخله باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت بارداری سبب کاهش معنی‌دار در مالون دی آلدئید پلاسمایی و افزایش معنی‌دار توتال آنتی اکسیدانت پلاسمایی شده است، هر چند که بر میزان توتال گلوکوتایون پلازما تاثیری نداشت. کاهش فرآورده‌های پراکسیداسیون لیپیدی به دنبال دریافت روغن گل مغربی مشاهده شده است. در مطالعه‌ای که توسط اکیسی و همکارانش انجام شد، افزایش میزان GSH در بخش قشری مغز موش صحرائی، در اثر استفاده از مکمل ویتامین D3 همراه با دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) دیده شد (۲۴). به علاوه در یک مطالعه دیگر، استفاده از مکمل‌های کلسیم و ویتامین D سبب کاهش آسیب‌های اکسیداتیو DNA در مخاط کولون در افراد نرمال گردید (۲۵). مکانیسم اصلی که از طریق آن مکمل ویتامین D بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو تاثیر می‌گذارد مشخص نیست. ویتامین D3 به دلیل افزایش جذب کلسیم به صورت سینرژیمی نسبت به هر یک از این ترکیبات به تنهایی، با وجود اثرات کم بر استرس اکسیداتیو، تاثیرات قوی بر آنتی اکسیدان‌ها می‌تواند داشته باشد. نقش آنتی اکسیدانی ویتامین D برای اولین بار توسط ویسمن در سال ۱۹۹۳ پیشنهاد شد (۲۶). این پژوهشگر نشان داد که ویتامین D3 و فرم فعال آن یعنی ۱/۲۵ هیدروکسی ویتامین دی پس از اتصال به غشاء لیپیدی، موجب مهار پراکسیداسیون اسیدهای چرب غشاء در لیپوزوم‌ها می‌شود (۲۶). شباهت ساختاری ویتامین D با کلسترول و آروگسترول به عنوان یکی از دلایل کارکرد آنتی اکسیدانی این ویتامین در غشاء سلولی پیشنهاد شده است (۲۶). کوله کلسیفرول و دی هیدروکسی کوله کلسیفرول به وسیله حلقه‌ی هیدروفوبیک خود با ریشه‌های جانبی اسیدهای چرب در فسفولیپیدهای غشاء تداخل کرده، از پراکسیداسیون آن‌ها جلوگیری می‌کند. هم‌چنین، این بر هم کنش بین ویتامین D و اسیدهای چرب غشاء، باعث

گل مغربی مشاهده شده است. کمبر در ۲۰۱۱ نشان داد کاهش فرآورده‌های پراکسیداسیون لیپیدی به دنبال دریافت روغن گل مغربی مشاهده شده است (۳۴).

### نتیجه گیری

مصرف ترکیب روغن گل مغربی و ویتامین D به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به دیابت بارداری، سطوح hs-CRP و مالون دی آلدئید را کاهش و سطوح نیتریک اکساید و توتال آنتی اکسیدانت پلاسمایی را افزایش داد.

### تشکر و قدردانی

این طرح با کد شماره ۲۳۱۳ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به صورت طرح تحقیقاتی به انجام رسیده است. این مقاله برگرفته از پایان نامه دستیاری تخصصی زنان خانم دکتر رقیه افشار مصوب دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. وظیفه خود می‌دانیم از معاونت محترم پژوهشی و شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک که در تصویب و مراحل اجرایی این طرح همکاری داشتند صمیمانه سپاس‌گزار می‌نمایم.

### منابع

1. Magon N, Seshiah V. Gestational diabetes mellitus: Non-insulin management. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15:284-93.
2. Ozuguz U, Isik S, Berker D, Arduc A, Tutuncu Y, Akbaba G, et al. Gestational diabetes and subclinical inflammation: evaluation of first year postpartum outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:426-33.
3. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health.* 2011;3:367-73.
4. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi SS, Esmailzadeh A. [A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in

کاهش سیالیت غشاء می‌گردد که این اثر نیز از پراکسیداسیون بیش‌تر اسیدهای چرب غشا پیش‌گیری می‌کند (۲۶). در توافق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، در یک کارآزمایی بالینی، تجویز ماهانه ۳۰۰۰۰ IU ویتامین D<sub>3</sub> به مدت ۳ ماه، باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی MDA در افراد مبتلا به کمبود ویتامین D گردید (۲۷). در پژوهش انجام‌گرفته توسط عاصمی و همکاران که اخیراً منتشر گردید، مصرف همزمان مکمل ویتامین D و کلسیم در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری، سطوح سرمی MDA را به طور معنی‌داری کاهش داد (۲۸). در مطالعه‌ی صدرا و همکاران نیز تجویز ویتامین D<sub>3</sub> هم‌چون ویتامین E در مهار پراکسیداسیون چربی‌ها در کبد موش‌های صحرایی مؤثر بود (۲۹). نتایج مطالعه‌ی دیگری روی موش‌های صحرایی نشان داد که تجویز ۱/۲۵ هیدروکسی ویتامین D<sub>3</sub>، باعث مهار تولید MDA در کبد سرطانی این حیوانات می‌شود (۳۰). اگرچه، تعدادی محققان نتوانستند اثرات مفیدی از مکمل یاری روغن گل مغربی مشاهده نمایند. به عنوان مثال، فورد در ۲۰۰۱ نشان داد که دریافت گل مغربی در موش‌ها باعث افزایش سطوح تری‌گلیسرید شده است (۳۱). فوکوشیما در توکیو در سال ۲۰۰۱ نشان داد که مصرف روغن گل مغربی در موش‌ها باعث کاهش سطوح کلسترول خون شده است (۳۲). سرانجام این که شواهد به دست آمده از یک مطالعه‌ی سلولی نشان داد که ویتامین D می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی در جلوگیری از پراکسیداسیون القا شده توسط عنصر روی در سلول‌ها نقش داشته باشد.

ژپرت در سال ۲۰۰۸ نشان داد که دریافت ترکیب روغن گل مغربی اثرات مفیدی بر روی پروفایل‌های چربی در زنان باردار بعد از ۸ هفته مداخله داشته است. هم‌چنین در دوران بارداری اثرات مفیدی برای مادران باردار و نوزادان تازه متولد شده آن‌ها داشت ولی مکمل یاری با ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی نتوانست بر روی قد و وزن تولد نوزاد و سایر پیامدهای بارداری اثر بگذارد (۳۳). مطالعه حاضر نشان داد که مصرف ویتامین D به علاوه روغن گل مغربی در بیماران مبتلا به دیابت بارداری سبب کاهش معنی‌دار در مالون دی آلدئید پلاسمایی و افزایش معنی‌دار توتال آنتی‌اکسیدانت پلاسمایی شده است، هر چند که بر میزان توتال گلو‌تاتیون پلاسمای تأثیری نداشت. کاهش فرآورده‌های پراکسیداسیون لیپیدی به دنبال دریافت روغن

- gestational diabetes]. *Nutrition*. 2013;29:619-24.
5. Geppert J, Demmelair H, Hornstra G, Koletzko B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr*. 2008;99:360-9.
6. Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay DN. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:447-52.
7. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2813-8.
8. Labriji-Mestaghanmi H, Billaudel B, Garnier PE, Malaisse WJ, Sutter BC. Vitamin D and pancreatic islet function. I. Time course for changes in insulin secretion and content during vitamin D deprivation and repletion. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:577-84.
9. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K, Li W, Ping F, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci*. 2012;25:399-406.
10. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5:8.
11. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, et al. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2011.
12. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, El-Kholie E, Moharram O, Alokail MS, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:85.
13. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Jr., Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28:164-8.
14. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:646-52.
15. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:1091-3.
16. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*. 2012;60:870-4.
17. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. [Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency]. *Nutr Res*. 2012;32:195-201.
18. Nobre JL, Lisboa PC, Lima Nda S, Franco JG, Nogueira Neto JF, de Moura EG, et al. Calcium supplementation prevents obesity, hyperleptinaemia and hyperglycaemia in adult rats programmed by early weaning. *Br J Nutr*. 2012;107:979-88.
19. 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;6:129-35.
20. Hartaigh B, Thomas GN, Silbernagel G, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes among patients undergoing coronary angiography: Cross-sectional findings from the LUDwigshafen RISK and



- Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012.
21. Jorde R, Strand Hutchinson M, Kjaergaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with High Doses of Vitamin D to Subjects without Vitamin D Deficiency May Have Negative Effects: Pooled Data from Four Intervention Trials in Tromsø. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:348705.
22. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2012;7:e36617.
23. 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;112:3045-52.
24. Ekici F, Ozyurt B, Erdogan H. The combination of vitamin D3 and dehydroascorbic acid administration attenuates brain damage in focal ischemia. *Neurol Sci*. 2009;30:207-12.
25. 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;19:280-91.
26. 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 Lett*. 1993;326:285-8.
27. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4023-30.
28. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. [Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial]. *Diabetologia*. 2014;57:1798-806.
29. 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*. 1996;66:39-45.
30. Banakar MC, Paramasivan SK, Chattopadhyay MB, Datta S, Chakraborty P, Chatterjee M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 prevents DNA damage and restores antioxidant enzymes in rat hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine and promoted by phenobarbital. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1268-75.
31. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*. 2001;50:868-75.
32. Fukushima M, Shimada K, Ohashi E, Saitoh H, Sonoyama K, Sekikawa M, et al. Investigation of gene expressions related to cholesterol metabolism in rats fed diets enriched in n-6 or n-3 fatty acid with a cholesterol after long-term feeding using quantitative-competitive RT-PCR analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2001;47:228-35.
33. Geppert J, Demmelmaier H, Hornstra G, Koletzko B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomogamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr*. 2008;99:360-9.
34. Kanbur M, Eraslan G, Sarica ZS, Aslan O. The effects of evening primrose oil on lipid peroxidation induced by subacute aflatoxin exposure in mice. *Food Chem Toxicol*. 2011;49:1960-4.