بررسی تاثیر تجویز ویتامین D بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو خون در دانشجویان: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور

فاطمه دباغ‌زاده [۱](Clin.Pharm)، مریم رحیم‌پور [۲](Pharm.D)، سمیه کرمی‌مهاجری [۳*](Ph.D)

۱ - گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲ - گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۳ - مرکز تحقیقات داروسازی، انستیتو نوروفارکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۳۱۳۲۵۲۳۹-۰۳۴ somayyehkarami@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۲۸

چکیده

هدف: کمبود ویتامین D در جهان بسیار گسترده است و در کشورهای اسلامی نیز علی‌رغم وجود نور خورشید کافی رواج دارد. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که کاهش سطح ویتامین D عملکرد میتوکندری را مختل و استرس اکسیداتیو را تقویت می‌کند و منجر به بروز بیماری‌های شایع مانند اختلالات متابولیکی می‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیر مکمل ویتامین D بر عوامل استرس اکسیداتیو در دانشجویان انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود. دانشجویان به طور تصادفی به دو گروه دارونما و درمان با حجم نمونه به ترتیب ۲۶ و ۲۵ نفر در هر گروه تقسیم شدند. دانشجویان دو پرل ۵۰ هزار واحد ویتامین D یا دارونما در زمان شروع درمان و بعد از ۴ هفته دریافت کردند. قبل از شروع مطالعه و بعد از ۸ هفته، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو از جمله ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی پلاسما و پراکسیداسیون لیپیدها در نمونه‌های خون اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین گروه درمان و دارونما در میانگین ویتامین D وجود نداشت ولی بعد از تجویز ویتامین D، این تفاوت معنی‌دار شد. ویتامین D در مقایسه با گروه دارونما به طور قابل توجهی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل را افزایش (P=۰/۰۱۹) و میزان پراکسیداسیون لیپیدها (P=۰/۰۰۴) را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه تأثیر تجویز ماهانه ۵۰ هزار واحد ویتامین D را در کاهش عوامل استرس اکسیداتیو دانشجویان نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: ویتامین D، دانشجویان، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان

مقدمه

ویتامین D به عنوان یک هورمون سکواستروئیدی نقش ضروری در هموستاز مواد معدنی مانند کلسیم و فسفات و عملکرد طبیعی سیستم عضلانی دارد [۲،۱]. ویتامین D علاوه بر سیستم اسکلتی-عضلانی، بر عملکرد سایر سیستم‌های بدن نیز تاثیر دارد [۴،۳]. گیرنده‌های ویتامین D در انواع مختلفی از سلول‌ها شامل میوسیت‌ها، کاردیوسیت‌ها، سلول‌های بتا پانکراس، سلول‌های اندوتلیال عروقی، نورون‌ها، سلول‌های ایمنی و استئوبلاست‌ها وجود دارند [۵]. فرم فعال ویتامین D به طور مستقیم یا غیرمستقیم بیش از ۲۰۰ ژن، از جمله ژن‌های دخیل در تولید رنین در کلیه، تولید انسولین در پانکراس، آزادسازی سایتوکین‌ها از لنفوسیت‌ها، رشد و تکثیر سلول‌های عضلانی صاف و کاردیومیوسیت‌ها را تنظیم می‌کند. کمبود ویتامین D با افسردگی، سرطان پستان، دیابت نوع دو، دیابت نوع یک، بیماری‌های قلبی و عروقی، اوتیسم، بیماری‌های اتوایمیون، بیماری مولتیپل اسکلروزیس، و عفونت‌ها مرتبط می‌باشد [۶-۱۵].

ویتامین D در بهبود آسیب‌های اکسیداتیو استرس در بدن موثر می‌باشد و کمبود آن باعث تشدید استرس اکسیداتیو سلولی می‌گردد. استرس اکسیداتیو زمینه‌ساز بروز بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، اختلالات روانی، سرطان، آلزایمر و پارکینسون می‌باشد [۱۶]. استرس اکسیداتیو نتیجه عدم تعادل بین مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی و تولید رادیکال آزاد است که می‌تواند با آسیب به مولکول‌های هدف بیولوژیکی بر عملکرد و یک‌پارچگی آن‌ها تأثیر بگذارد [۱۷]. در غلظت‌های پایین و متوسط، گونه‌های فعال اکسیژن به عنوان

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

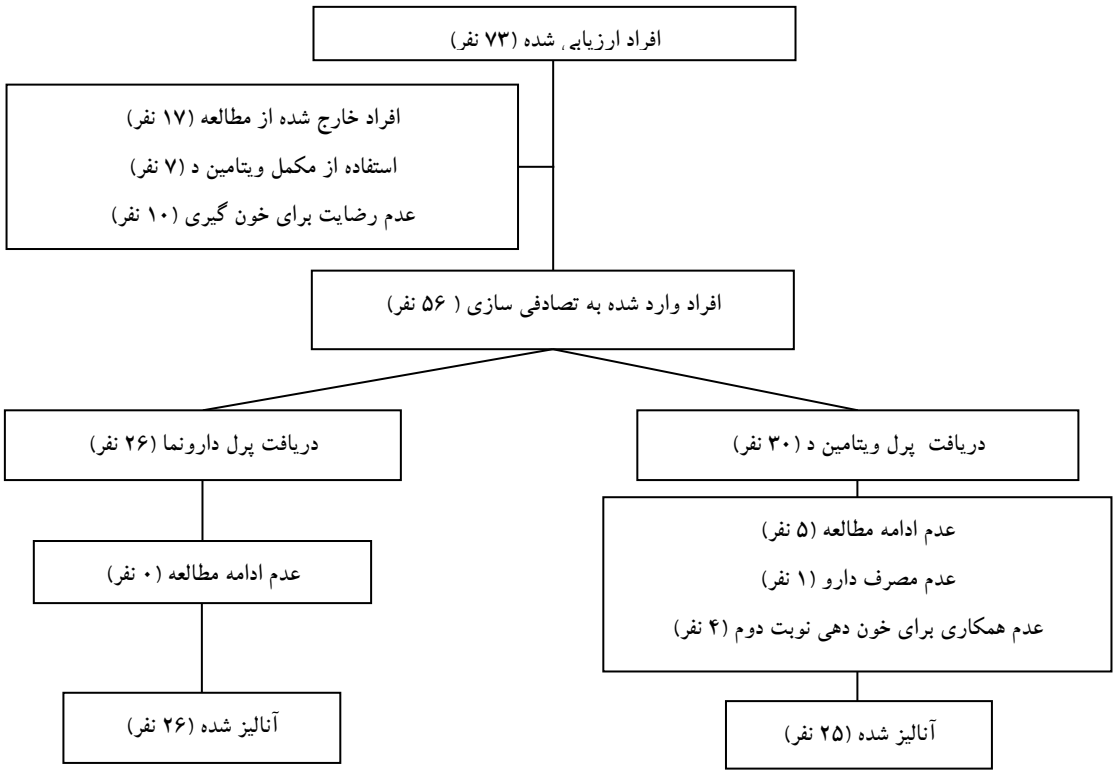
بخشی از متابولیسم نرمال اکسیداتیو سلول در نظر گرفته می‌شوند، اما در غلظت‌های بالا منجر به تجمع رادیکال‌های آزاد و تغییر ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شوند. تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال به طور مستقیم باعث آسیب اکسیداتیو چربی‌های غشاء، پروتئین‌های سلولی، آنزیم‌ها و اسیدهای نوکلئیک و افزایش قابل توجهی در محتوای پراکسیداسیون چربی‌ها، پروتئین کربونیل و قطعه قطعه شدن DNA می‌شود [۱۸]. آنتی‌اکسیدان‌ها مولکول‌هایی هستند که قادر به مهار فرایند اکسیداسیون در بدن بوده و از ایجاد رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند. مهم‌ترین عوامل محافظت آنتی‌اکسیدانی، سیستم‌های آنزیمی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پرواکسیداز، و گلوتاتیون اکسیداز و غیر آنزیمی شامل گلوتاتیون، اسید آسکوربیک، ویتامین سی، ویتامین ای، اسید اوریک، ویتامین D می‌باشند [۱۹].

مطالعاتی جهت بررسی رابطه استرس اکسیداتیو در سالمندان و کودکان با سطح ویتامین D انجام شده است [۱۶]، اما تاکنون مطالعه‌ای در گروه سنی جوانان و دانشجویان انجام نشده است. مطالعه حاضر به منظور بررسی سطح ویتامین D در گروهی از دانشجویان و بررسی تاثیر تجویز ویتامین D بر فاکتورهای استرس اکسیداتیو شامل ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و پراکسیداسیون چربی‌ها طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

ملاحظات اخلاقی. این مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تایید (کد:IR.KMU.REC.1395.551) و در اداره ثبت پرونده‌های بالینی ایران با شماره شناسنامه IRCT201609026026N4 ثبت شده است. همه شرکت‌کنندگان در این مطالعه یک فرم رضایت‌نامه کتبی را امضا کردند و اطلاعات افراد شرکت‌کننده محرمانه باقی ماند.

نوع و نحوه انجام مطالعه. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور از اردیبهشت ماه ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۷ انجام شده است. بر اساس بلوک‌های تصادفی نمونه‌ها بعد از کسب رضایت‌نامه کتبی به دو گروه دارونما و درمان تقسیم شده‌اند. به نمونه‌ها دو پرل ۵۰ هزار واحدی ویتامین D (۲۰) یا دارونما (پرل‌های دارونما حاوی پارافین خوراکی و از نظر شکل ظاهری شبیه پرل‌های ویتامین D بود) در زمان صفر و بعد از ۴ هفته داده شد. قبل از دریافت ویتامین D و ۸ هفته بعد (۲۰) مارکرهای استرس اکسیداتیو در نمونه خون ارزیابی گردید. دانشجویان در محدوده سنی ۲۰ تا ۲۵ سال وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه داشتن بیماری داخلی یا اختلال روانی، استفاده از هر گونه دارو و یا مکمل و حاملگی و شیردهی بود. شکل ۱ دیاگرام شرکت‌کنندگان در این مطالعه را نشان می‌دهد.



شکل ۱. دیاگرام شرکت کنندگان در این مطالعه

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

روش محاسبه حجم نمونه. بر اساس فرمول $n=2z_{1-\beta}^2\ \sigma^2/d^2\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}}+z_{1-\beta}\right)^2$، میانگین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در دو گروه با حداکثر خطای نوع اول و دوم ۵٪ و ۱۰٪ $\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}}+z_{1-\beta}\right)^2$ (برابر ۱۰/۵ در نظر گرفته شد. با تخمین انحراف معیار حداقل ۶ واحد تفاوت (d)[۲۱]، حجم نمونه ۲۲ نفر برای هر گروه (درمان و دارونما) تعیین گردید.

نمونه‌گیری و آماده‌سازی نمونه‌ها. بخشی از نمونه خون در لوله لخته فاقد محلول ضدانعقاد جهت جداسازی سرم جمع‌آوری گردید. بخش دیگر در لوله هپارینه جمع‌آوری و با دور ۲۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سپس، سرم و پلاسمای خون در تیوپ جداگانه جمع‌آوری و رسوب حاصله سه مرتبه با نرمال سالین ۰/۹٪ شست‌وشو و در نهایت با افزودن آب مقطر سرد همولیز شده‌اند. نمونه پلاسما و گلبول‌های قرمز لیز شده برای تعیین مقدار ویتامین D و بررسی فاکتورهای اکسیداتیو استرس در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تعیین مقدار ویتامین D در سرم. غلظت ۲۵- هیدروکسی ویتامین D قبل و ۸ هفته بعد از ورود به مطالعه توسط آزمایشگاه کلینیک بعثت (کرمان، ایران) سنجیده شد. سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر طبیعی در نظر گرفته شد.

سنجش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی پلاسما با تعیین قدرت احیاکنندگی یون فریک (Ferric reducing ability power, FRAP) اندازه‌گیری شد. اساس این تست اندازه‌گیری میزان جذب رنگ آبی حاصل از احیای کمپلکس آهن (III)-تری‌پیریدیل تریازین (TPTZ) به آهن (II)-TPTZ در شرایط PH اسیدی و در طول موج ۵۹۳ نانومتر می‌باشد [۲۲]. مقدار ۲۹۵ میکرولیتر از محلول آماده FRAP (۲۵ میلی‌لیتر بافر استات ۳۰۰ میلی‌مولار با pH برابر با ۳/۶، ۲/۵ میلی‌لیتر کلرید فریک ۲۰ میلی‌مولار و ۲/۵ میلی‌لیتر محلول TPTZ ۱۰ میلی‌مولار در اسیدکلریدریک ۴۰ میلی‌مولار) به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس، مقدار ۵ میکرولیتر از پلاسما اضافه گردید. سپس میکروپلیت به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و جذب نمونه‌ها در ۵۹۳ نانومتر خوانده شد. با توجه به معادله به‌دست آمده از منحنی استاندارد سولفات آهن نتایج به صورت میکرومولار آهن (II) بیان گردید.

سنجش میزان پراکسیداسیون چربی‌ها در گلبول قرمز. اندازه‌گیری سطح مالون‌دی‌آلدهید با استفاده از تیوباربیتوریک اسید یکی از رایج‌ترین روش‌های اندازه‌گیری پراکسیداسیون لیپیدی است [۲۳]. ابتدا، ۱/۲۵ میلی‌لیتر از تری‌کلرواستیک اسید ۲۰٪ و ۱ میلی‌لیتر از تیو باربیتوریک اسید ۰/۰۶۷٪ به ۲۵۰ میکرولیتر از گلبول‌های قرمز لیز شده، افزوده شد. سپس، مخلوط در آب حمام جوش به مدت ۳۰ دقیقه جوشانده شد. بعد از رسیدن به دمای محیط، به هر نمونه ۰/۸ میلی‌لیتر ان-بوتانول افزوده شد و نمونه‌ها به خوبی ورتکس گردید. لوله‌ها به مدت ۱۳ دقیقه با دور ۴۱۰۰ سانتریفیوژ گردید و جذب محلول فاز آلی در طول موج ۵۳۲ نانومتر خوانده شد. با استفاده از معادله‌ی خط منحنی استاندارد مالون‌دی‌آلدهید، میزان مالون‌دی‌آلدهید در هر به صورت میکرومول بر میلی‌گرم پروتئین بیان گردید.

اندازه‌گیری میزان پروتئین نمونه. میزان پروتئین نمونه با روش برادفورد اندازه‌گیری شد [۲۴]. برای ساخت معرف برادفورد، ۵۰ میلی‌گرم کوماسی بیریلیانت بلو در ۵۰ میلی‌لیتر متانول حل و ۱۰۰ میلی‌لیتر اسید فسفریک ۸۵٪ به آن اضافه شد. سپس با آب مقطر به حجم ۱ لیتر رسانده شد. به ۲۵۰ میکرولیتر از معرف برادفورد، ۵ میکرولیتر از نمونه یا محلول‌های استاندارد آلبومین سرم گاوی اضافه شد و سپس به مدت ۵ دقیقه و در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. جذب نمونه‌ها در طول موج ۵۹۵ نانومتر خوانده شد و میزان پروتئین نمونه به صورت میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بیان گردید.

روش تجزیه و تحلیل آماری. آنالیز داده‌های این پژوهش با کمک نرم‌افزار ورژن SPSS نسخه ۲۱ و آزمون‌های آماری توصیفی (میانگین، درصد و انحراف معیار و استنباطی (repeated measures ANOVA) انجام گرفت. برای مقایسه خصوصیات دموگرافیک کمی از آزمون Independent Samples t Test و کیفی از Chi-square استفاده شد. مقدار P کم‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

خصوصیات دموگرافیک شرکت‌کنندگان. میانگین سنی ۵۱ نفری که مورد مطالعه قرار گرفتند، ۱/۶۳±۲۲/۳۱ سال بود. در میان دانشجویان شرکت‌کننده در این مطالعه ۱۹ نفر مرد (۳۷/۳٪) و ۳۲ (۶۲/۶۷٪) نفر زن بودند. خصوصیات دموگرافیک هر گروه در جدول ۱ ارائه شده است. تفاوت معنی‌داری بین افراد مورد مطالعه در دو گروه درمان و دارونما از نظر جنسیت، رشته تحصیلی، وضعیت تاهل، و وضعیت سکونت وجود نداشت.

سطح ویتامین D سرم. میانگین سطح سرمی ویتامین D در دانشجویان شرکت‌کننده در این مطالعه برابر با ۸/۹۵±۱۴/۷۸ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، در گروهی که ویتامین D دریافت کرده‌اند سطح سرمی ویتامین D بعد از مصرف پرل‌های ویتامین D

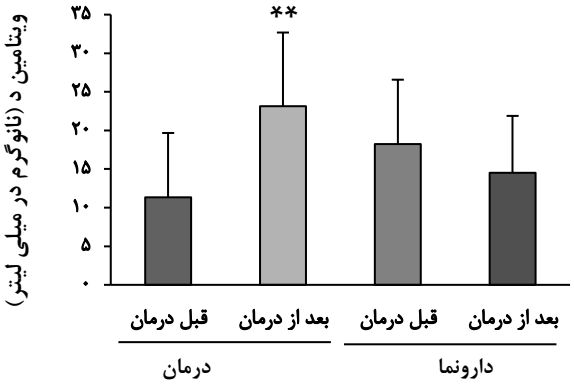
[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

(۲۳/۹±۱۴/۵۴) نسبت به شروع مطالعه افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۰۵) داشته است. در گروهی که دارونما دریافت کردند، سطح سرمی ویتامین D بعد از مصرف پرل‌های دارونما نسبت به شروع مطالعه کاهش غیر معنی‌داری (P=۰/۲۵) داشت.

جدول ۱. مشخصات آماری دانشجویان حاضر در گروه درمان و دارونما

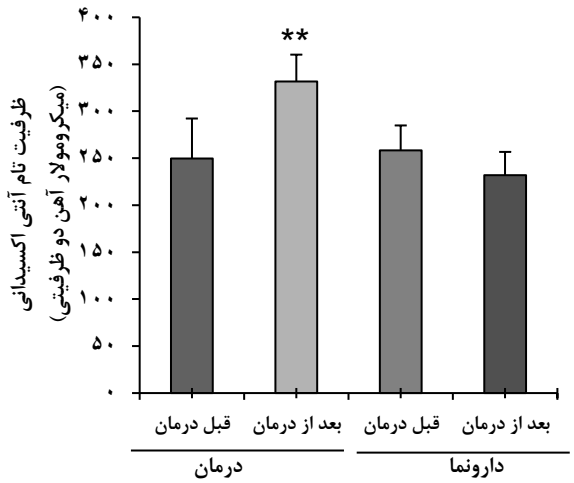
متغیر		گروه دارونما	گروه درمان	*P مقدار
سن (میانگین و انحراف معیار)		± ۱/۹۰ ۲۱/۸۸	± ۱/۴۸ ۲۲/۷۳	۰/۰۸
جنسیت (درصد)	مرد	۱۳	۶	۰/۰۸۳
	زن	۱۳	۱۹	
رشته تحصیلی (درصد)	داروسازی	۷	۱۲	۰/۱۴
	تربیت بدنی	۱۹	۱۲	
	مدیریت	۰	۱	
وضعیت تاهل (درصد)	مجرد	۲۴	۱۹	۰/۱۴
	متاهل	۲	۶	
وضعیت سکونت (درصد)	خوابگاه	۱۹	۱۲	۰/۸۹
	منزل	۷	۱۳	

* بر اساس آزمون آماری Independent Samples t Test برای داده‌های کمی و Chi-square برای داده های کیفی



شکل ۲. سطح سرمی ویتامین د قبل و بعد از دریافت ویتامین د در دو گروه درمان و دارونما. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. ** نشان دهنده میزان P<۰,۰۱ در مقایسه با قبل از درمان می باشد.

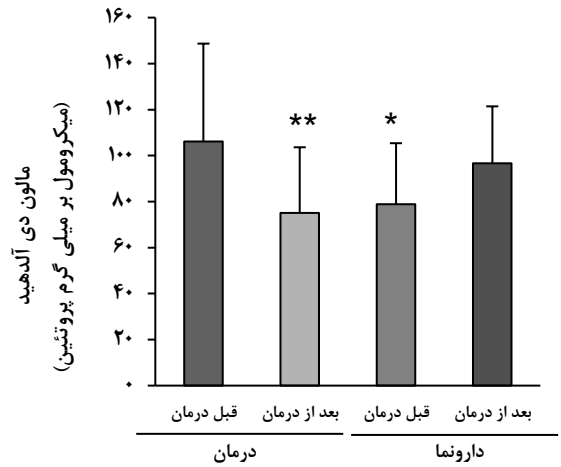
ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گلبول قرمز. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، در گروهی که ویتامین D دریافت کردند ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بعد از مصرف پرل‌های ویتامین D (۲۱۴/۹۰±۲/۰۰) نسبت به شروع درمان (۱۷۱/۲۸±۷/۶۲) افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۱۹) پیدا کرد. در گروهی که دارونما دریافت کردند ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بعد از مصرف پرل‌های دارونما (۱۶۴/۶±۳۱/۳۳) نسبت به شروع مطالعه (۱۸۴/۹±۴۲/۸۵) کاهش غیر معنی‌داری (P=۰/۴۸) داشت. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروهی که ویتامین D دریافت کرد نسبت به گروه دارونما افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۰۵) داشت.



شکل ۳. ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در گلبول قرمز قبل و بعد از دریافت ویتامین د در دو گروه درمان و دارونما. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. ** نشان دهنده میزان P<۰,۰۱ در مقایسه با قبل از درمان می باشد.

پروکسیداسیون چربی‌ها در گلبول قرمز. همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، در گروهی که ویتامین D دریافت کردند میزان پروکسیداسیون چربی‌ها بعد از دریافت پرل‌های ویتامین D (۱۰۶/۴۲±۱/۵۶) نسبت به شروع مطالعه (۷۵/۲۸±۰۸/۵۵) کاهش معنی‌داری (P=۰/۰۰۵) پیدا کرد. در گروهی که دارونما دریافت کردند، میزان پروکسیداسیون چربی‌ها بعد از دریافت پرل‌های دارونما (۷۸/۸۶±۲۶/۵۳) نسبت به شروع مطالعه (۹۶/۶۵±۲۴/۷۶) افزایش غیر معنی‌داری (P=۰/۱۹) داشت.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]



شکل ۴. میزان مالون دی آلدهید به عنوان معیاری از پروکسیداسیون چربی‌ها در گلبول های قرمز قبل و بعد از دریافت ویتامین د در دو گروه درمان و دارونما. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. ** مقدار P کمتر از ۰/۰۵ و به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. * نشان دهنده میزان $P<۰,۰۵$ و ** نشان دهنده میزان $P<۰,۰۱$ در مقایسه با قبل از درمان می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

سطح متوسط ویتامین D در دانشجویان شرکت‌کننده در این مطالعه کم‌تر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. اکثر متخصصان سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D پایین‌تر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر را به عنوان کمبود ویتامین D در نظر می‌گیرند [۲۵]. در حال حاضر، کمبود ویتامین D به یک مسئله جهانی تبدیل شده است و در بسیاری از مناطق جهان به عنوان یکی از نگرانی‌های بهداشت عمومی به شمار می‌رود [۲۶]. کمبود ویتامین D در جهان و به ویژه در کشورهای مسلمان به دلیل فاکتورهای فرهنگی با وجود آفتاب کافی شایع است [۲۷]. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات مشابه در مناطق مختلف در ایران مطابقت دارد [۲۸-۳۴]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که دریافت ۱۰۰ تا ۲۰۰ هزار واحد ویتامین D در هر ماه برای رسیدن به سطح سرمی مطلوب کافی است [۱۶]. در این مطالعه، تجویز دو پرل ۵۰ هزار واحدی ویتامین D به فاصله ۱ ماه باعث افزایش سطح ویتامین D سرم در پایان ماه دوم گردید.

همچنین نتایج بررسی فاکتورهای استرس اکسیداتیو نشان داد که ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و میزان پروکسیداسیون چربی‌ها نیز بعد از تجویز ویتامین D در مقایسه با قبل از تجویز ویتامین D ، به ترتیب، افزایش و کاهش قابل توجهی داشت. در راستای نتایج این مطالعه، نتایج یک متاآنالیز نشان می‌دهد که تجویز مکمل ویتامین D خوراکی با کاهش قابل توجهی در غلظت مالون‌دی‌آلدهید و همچنین افزایش قابل توجه در سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی در مقایسه با دارونما همراه می‌باشد [۱۶].

در مطالعه‌ای بر روی موش صحرایی نیز گزارش شد که کمبود ویتامین D باعث القای استرس اکسیداتیو خفیف در عضله می‌گردد و عاملی برای ایجاد پروتئولیز در عضله می‌باشد [۳۵]. همین‌طور نشان داده شده است که کودکان مدرسه‌ای با کمبود ویتامین D بیش‌تر در معرض خطر بیماری‌های ناشی از چاقی و استرس اکسیداتیو هستند [۳۶]. در بیماران مبتلا به کمردرد و کمبود ویتامین D نیز سطح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو شامل ۸-ایزوپرواستان‌ها و پروتئین کربونیل در عضلات پاراسپینال نسبت به بیماران با سطح طبیعی ویتامین D بیش‌تر بود [۳۷].

اطلاعات کمی در مورد مکانیسم‌های مولکولی دخیل در خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین D در دسترس است. با این حال، مشخص شده است که فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پروکسیداز با سطح ۲۵--هیدروکسی ویتامین D مرتبط می‌باشد [۳۸،۳۷]. تغییرات در متابولیسم مواد غذایی در میتوکندری به همراه کاهش دفاعی اکسیدان که در طی کمبود ویتامین D اتفاق می‌افتد، ممکن است در افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال موثر باشد [۳۹]. ویتامین D با افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز و هم‌چنین کاهش فعالیت آنزیم‌های وابسته به گلوتاتیون باعث بروز اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌شود [۳۵]. تحقیقات سلولی و مطالعات حیوانی و انسانی نشان می‌دهد که ویتامین D با تغییر بیان ژن و سنتز آنتی‌اکسیدان‌ها شامل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و سایر فاکتورهای استرس اکسیداتیو در برابر استرس اکسیداتیو نقش محافظتی دارد [۶-۴۲،۸،۳۶،۴۰]. مطالعه‌ای بر روی سلول‌های مخروطی چشم نشان داد که ویتامین D با افزایش پایداری سلولی، کاهش تولید گونه‌های آزاد اکسیژن و افزایش رونوشت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان باعث بهبود اکسیداتیو استرس می‌شود [۴۰]. از سوی دیگر، ویتامین D در حفظ یک‌پارچگی مسیرهای سیگنالی سلولی دخیل در تولید گونه‌های اکسیژن فعال دخالت دارد. کمبود ویتامین D منجر به اختلال در متابولیسم کلسیم و مسیرهای احیایی سلولی می‌شود که می‌تواند مقدمات القای استرس اکسیداتیو را فراهم آورد [۴۳-۴۵]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که ویتامین D با تعامل بین حلقه‌های هیدروفوبیکی در غشای سلولی باعث حفاظت چربی‌های غشای سلول در مقابل پروکسیداسیون می‌شود [۴۶]. از خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین D جهت کاهش آسیب‌های اکسیداتیو و سمیت ناشی از داروها و آلاینده‌های محیطی استفاده شده است، به عنوان مثال در سمیت کلیوی ناشی از جنتامایسین [۴۷] و لیپوپلی ساکاریدها [۴۸] و در سمیت کبدی ناشی از سرب [۴۹].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

در مجموع، مطالعه حاضر نشان‌دهنده اثرات بارز مکمل ویتامین D در تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشد. با توجه به این‌که افزایش میزان استرس اکسیداتیو که یکی از عوامل دخیل در ایجاد بیماری‌ها و مشکلات ناشی از آن می‌باشد، استفاده از مکمل‌های ویتامین D توصیه می‌شود. توصیه ایالات متحده برای مصرف ویتامین D خوراکی روزانه ۲۰۰ واحد برای افراد بالای ۵۰ سال، ۴۰۰ واحد روزانه برای افراد ۵۰ تا ۷۰ سال و ۶۰۰ واحد برای افراد بالای ۷۰ سال است [۵۰]. با توجه به پایین بودن سطح ویتامین D در جمعیت ایرانی پایش سطح ویتامین D در همه افراد به خصوص دانشجویان پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان بابت تخصیص گرانت جهت انجام این مطالعه با کد رهگیری ۹۵۰۰۰۱۰۶ و همین‌طور از دانشجویان مشارکت‌کننده در این مطالعه مراتب قدردانی را به‌عمل می‌آورند.

مشارکت و نقش نویسندگان

دکتر دباغ زاده و دکتر کرمی مهاجری در طراحی ایده و نوشتن پروپوزال و آنالیز داده ها و خانم دکتر رحیم پوردر نوشتن پروپوزال و تجویز دارو و جمع آوری داده ها مشارکت داشتند. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1689S-1696S.
https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S
PMid:15585789

[2] Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle. Bone Rep 2018; 8: 163-167.
https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.004
PMid:29963601 PMCid:PMC6021354

[3] Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19: 73-78.
https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001
PMid:18329892 PMCid:PMC2665033

[4] Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135: 2739S-2748S.
https://doi.org/10.1093/jn/135.11.2739S
PMid:16251641

[5] Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 39-48.
https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001
PMid:16600341

[6] Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. J Nutr 2016; 146: 243-248.
https://doi.org/10.3945/jn.115.218883
PMid:26609167

[7] Razavi M, Jamilian M, Karamali M, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. The effects of vitamin DK-calcium co-supplementation on endocrine, inflammation, and oxidative stress biomarkers in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Horm Metab Res 2016; 48: 446-451.
https://doi.org/10.1055/s-0042-104060
PMid:27050252

[8] Polachini CR, Spanevello RM, Zanini D, Baldissarelli J, Pereira LB, Schetinger MR, et al. Evaluation of delta-aminolevulinic dehydratase activity, oxidative stress biomarkers, and vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. Neurotox Res 2016; 29: 230-242.
https://doi.org/10.1007/s12640-015-9584-2
PMid:26690779

[9] Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2013; 202: 100-107.
https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.106666
PMid:23377209

[10] Dong JY, Zhang W, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Nutrients 2013; 5: 3551-3562.
https://doi.org/10.3390/nu5093551
PMid:24036529 PMCid:PMC3798920

[11] Mazahery H, Camargo CA, Conlon C, Beck KL, Kruger MC, von Hurst PR. Vitamin D and autism spectrum disorder: a literature review. Nutrients 2016; 8: 236.
https://doi.org/10.3390/nu8040236
PMid:27110819 PMCid:PMC4848704

[12] Oliveira SR, Simão AN, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezzaroba L, et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently of oxidative and nitrosative stress. J Neurol Sci 2017; 381: 213-219.
https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.046
PMid:28991684

[13] Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. Pediatr Res 2009; 65: 106R-113R.
https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dba91
PMid:19190532 PMCid:PMC2925470

[14] Bahnam B, Semnani V, Hadadnia F, Mirmohammadkhani M. Vitamin D serum levels in nurses in Semnan educational hospitals and its association with depression. Koomesh 2016; 17: 313-322. (Persian).

[15] Semnani V, Farhidzadeh E, Mirmohammadkhani M, Ghahremanfard F. Investigation of blood levels of vitamin D in women with breast cancer and its correlation with prognostic markers. Koomesh 2017; 19: 735-741. (Persian).

[16] Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, Namazi N, Almasi-Hashiani A, Maleki Hagiagha A, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res 2019; 139: 141-152.
https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.11.011
PMid:30447293

[17] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative stress: harms and benefits for Human health. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 8416763.
https://doi.org/10.1155/2017/8416763
PMid:28819546 PMCid:PMC5551541

[18] Belenguer-Varea A, Tarazona-Santabalbina FJ, Avellana-Zaragoza JA, Martinez-Reig M, Mas-Bargues C, Ingles M. Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. Free Radic Biol Med 2020; 149: 51-63.
https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.019
PMid:31550529

[19] Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. Infect Disord Drug Targets 2020; 20: 16-26.
https://doi.org/10.2174/1871526518666180628124323
PMid:29952268

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[20] Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2008; 87: 688-691.
https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.688
PMid:18326608

[21] Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D supplementation for premenstrual syndrome-related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. Sci Rep 2019; 9: 14939.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-51498-x
PMid:31624297 PMCid:PMC6797739

[22] Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem 1996; 239: 70-76.
https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292
PMid:8660627

[23] Zeb A, Ullah F. A simple spectrophotometric method for the determination of thiobarbituric acid reactive substances in fried fast foods. J Anal Methods Chem 2016; 2016: 9412767.
https://doi.org/10.1155/2016/9412767
PMid:27123360 PMCid:PMC4830699

[24] Kruger NJ. The Bradford method for protein quantitation. In: Walker JM, editor. The Protein Protocols Handbook. Totowa, NJ: Humana Press; 2009; p: 17-24.
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-198-7_4

[25] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18-28.
https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18
PMid:16825677

[26] Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 144: 138-145.
https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
PMid:24239505 PMCid:PMC4018438

[27] Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. J Health Popul Nutr 2011; 29: 149.
https://doi.org/10.3329/jhpn.v29i2.7857
PMid:21608424 PMCid:PMC3126987

[28] Nakhaee S, Ali Yaghoubi M, Zarban A, Amirabadizadeh A, Faghihi V, Yoosef Javadmoosavi S, et al. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in normal adult population of Birjand, Iran. Clin Nutr ESPEN 2019; 32: 113-117.
https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.04.002
PMid:31221275

[29] Esmaeili SA, Mohammadian S, Radbakhsh S, Momtazi-Borojeni AA, Kheirmand Parizi P, Atabati H, et al. Evaluation of vitamin D3 deficiency: A population-based study in northeastern Iran. J Cell Biochem 2019; 120: 10337-10341.
https://doi.org/10.1002/jcb.28317
PMid:30556194

[30] Toopchizadeh V, Barzegar M, Masoumi S, Jahanjoo F. Prevalence of Vitamin D deficiency and associated risk factors in cerebral palsy a study in North-West of Iran. Iran J Child Neurol 2018; 12: 25-32.

[31] Ramezani M, Sadeghi M. The prevalence of Vitamin D deficiency in adults in Kermanshah, Western Iran. Iran J Public Health 2018; 47: 299-300. (Persian).

[32] Saki F, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. Public Health Nutr 2017; 20: 1851-1856.
https://doi.org/10.1017/S1368980015001925
PMid:26051113

[33] Pirdehghan A, Vakili M, Dehghan R, Zare F. High prevalence of Vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes in Yazd, a central province of Iran. J Reprod Infertil 2016; 17: 34-38.

[34] Faghih S, Abdolahzadeh M, Mohammadi M, Hasanzadeh J. Prevalence of vitamin d deficiency and its related factors among university students in shiraz, iran. Int J Prev Med 2014; 5: 796. (Persian).

[35] Bhat M, Ismail A. Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 152: 171-179.
https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.05.012
PMid:26047554

[36] Zhang HQ, Teng JH, Li Y, Li XX, He YH, He X, et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. Nutrition 2014; 30: 1040-1044.
https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.024
PMid:25102819

[37] Dzik K, Skrobot W, Flis DJ, Karnia M, Libionka W, Kloc W, et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. Eur J Appl Physiol 2018; 118: 143-151.
https://doi.org/10.1007/s00421-017-3755-1
PMid:29143122

[38] Jungert A, Neuhäuser-Berthold M. Cross-sectional and longitudinal associations between serum 25-hydroxyvitamin D and anti-oxidative status in older adults. Exp Gerontol 2018; 110: 291-297.
https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.06.024
PMid:29953952

[39] Boaventura BC, Cembranel F. Chapter 35 - Protective effect of vitamin D on oxidative stress in elderly people. In: Preedy VR, Patel VB, editors. Aging (Second Edition): Academic Press; 2020; p: 337-343.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818698-5.00036-5

[40] Tohari AM, Zhou X, Shu X. Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. Cell Biochem Funct 2016; 34: 82-94.
https://doi.org/10.1002/cbf.3167
PMid:26890033

[41] Samimi M, Kashi M, Foroozanfard F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. J Hum Nutr Diet 2016; 29: 505-515.
https://doi.org/10.1111/jhn.12339
PMid:26467311

[42] Gargari BP, Tabrizi FP, Sadien B, Jafarabadi MA, Farzadi L. Vitamin D status is related to oxidative stress but not high-sensitive C-reactive protein in women with pre-eclampsia. Gynecol Obstet Invest 2016; 81: 308-314.
https://doi.org/10.1159/000441781
PMid:26587898

[43] Berridge MJ. Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease. Biochem Soc Trans 2015; 43: 349-358.
https://doi.org/10.1042/BST20140279
PMid:26009175

[44] Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. Biochem Biophys Res Commun 2015; 460: 53-71.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.008
PMid:25998734

[45] Berridge MJ. Vitamin D, reactive oxygen species and calcium signalling in ageing and disease. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2016; 371: 20150434.
https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0434
PMid:27377727 PMCid:PMC4938033

[46] 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: 285-288.
https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)81809-E

[47] Mohammed MA, Aboulhoda BE, Mahmoud RH. Vitamin D attenuates gentamicin-induced acute renal damage via prevention of oxidative stress and DNA damage. Hum Exp Toxicol 2019; 38: 321-335.
https://doi.org/10.1177/0960327118812166
PMid:30458643

[48] Xu S, Chen YH, Tan ZX, Xie DD, Zhang C, Xia MZ, et al. Vitamin D3 pretreatment alleviates renal oxidative stress in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 152: 133-141.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.05.009
PMid:26013770

[49] Almasmoum H, Refaat B, Ghaith MM, Almaimani RA, Idris S, Ahmad J, et al. Protective effect of Vitamin D3 against lead induced hepatotoxicity, oxidative stress, immunosuppressive and calcium homeostasis disorders in rat. Environ Toxicol Pharmacol 2019; 72: 103246.
https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103246
PMid:31465891

[50] Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. J Am Diet Assoc 2004; 104: 980-983.
https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.03.028
PMid:15175600

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Effect of vitamin D administration on blood oxidative stress factors in university students: A randomized double-blind clinical trial

Fatemeh Dabaghzadeh (Clin.Pharm)[1], Maryam Rahimpour (Pharm.D)[2], Somayyeh Karami-Mohajeri (Ph.D)[*3]
1. Dept. of Clinical Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Dept. of Toxicology and Pharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author. +98 34-32315239 somayyehkarami@gmail.com
Received: 9 Jul 2020 ; Accepted: 18 May 2021

Introduction*:* Vitamin D deficiency is widespread in the world and is prevalent in Muslim countries despite sufficient sunlight. Vitamin D deficiency disrupts mitochondrial function and enhances oxidative stress and leads to common diseases such as metabolic disorders. This study aimed to evaluate the efficacy of vitamin D supplementation on oxidative stress factors in students.

Materials and Methods*:* This study was a randomized double-blind clinical trial. University students were randomly divided into two groups of control and treatment with a sample size of 26 and 25 in each group, respectively. Students received two pearls of 50,000 unit vitamin D or placebo at time zero and after 4 weeks. Before the beginning of the study and after 8 weeks, oxidative stress biomarkers including the total antioxidant capacity of plasma and lipid peroxidation were measured in the blood samples.

Results: At the beginning of the study, there was no significant difference between the treatment group and placebo in the mean of vitamin D, but after the administration of vitamin D, this difference became significant. Vitamin D significantly increased the total antioxidant capacity (P=0.019) and decreased the lipid peroxidation (P=0.004) compared with the placebo group.

Conclusion: The results of this study show the effect of monthly administration of 50,000 units of vitamin D on reducing oxidative stress in students.

Keywords*:* Vitamin D, Students, Oxidative Stress, Antioxidant

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]