

بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر سطوح سرمی آنتی‌اکسیدانی در کودکان ۶-۱۳ ساله مبتلا به اختلال کمبود توجه/بیش‌فعالی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۱۳ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۸/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۸/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۸/۳۰

زمینه و هدف: اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) شایع‌ترین اختلال روان‌شناختی کودکان است. علایم اصلی آن شامل تکانشگری، بیش‌فعالی و بی‌توجهی می‌باشد. برخی مطالعات ارتباط ADHD را با استرس اکسیداتیو و برخی دیگر، ارتباط ویتامین D را بر سطح آنتی‌اکسیدان‌ها نشان داده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر مکمل یاری ویتامین D بر سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌ها در کودکان ۶-۱۳ ساله مبتلا به ADHD انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور که از آبان تا اسفندماه ۱۳۹۴ در شهر اصفهان انجام گرفته، تعداد ۳۵ نفر در هر گروه قرار گرفتند. گروه سنی ۶-۱۳ سال مبتلا به ADHD بر اساس تشخیص روانپزشک کودک و نوجوان به‌طور تصادفی انتخاب شدند. گروه مداخله روزانه به‌مدت سه ماه به‌میزان ۱۰۰۰ IU مکمل ویتامین D3 و گروه کنترل دارونما مصرف کردند. قد و وزن اندازه‌گیری شد و ثبت سه روزه غذایی از نمونه‌ها گرفته شد. کاتالاز (CAT)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC)، مالون دی‌آلدیید (MDA)، گلوتاتیون (GSH) و 25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3) سرم شرکت‌کنندگان پیش و پس از مداخله در دو گروه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: دو گروه بر حسب سن، جنس و نمایه توده بدنی با یکدیگر جور شدند. پس از مداخله در گروه دریافت‌کننده ویتامین D، TAC افزایش ($P=0/001$) و MDA کاهش یافت ($P=0/001$). GSH و CAT در دو گروه پیش و پس از مداخله تغییر چشمگیری نشان نداد ($P=0/056$, $P=0/086$).

نتیجه‌گیری: مکمل یاری ویتامین D در مدت سه ماه، منجر به بهبود توانایی آنتی‌اکسیدانی با افزایش TAC و کاهش MDA شد اما تغییر چشمگیری در GSH و CAT ایجاد نکرده است.

کلمات کلیدی: آنتی‌اکسیدان، اختلال کمبود توجه و بیش‌فعالی، دانش‌آموزان، ویتامین D.

فروغ فصیحی^۱

امیرمنصور علوی نایینی^{۱*}

مصطفی نجفی^۲

محمد رضا آقای قزوینی^۳

اکبر حسن‌زاده^۴

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بهداشتی اصفهان، انستیتو ملی تحقیقات سلامت، اصفهان، ایران.

۴- گروه آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزارجریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، گروه تغذیه جامعه.

تلفن: ۰۳۱- ۳۷۹۳۱۵۴

E-mail: am.alavi@nutr.mui.ac.ir

مقدمه

دقیق ADHD هنوز روشن نیست.^۳ پژوهشگران بر این باورند فاکتورهای بیورژنتیکی مثل کمبود، عدم تعادل و ناکارآمدی دوپامین، سروتونین و نورآدرنالین نقش مهمی در وقوع اختلالات ذهنی بازی می‌کند.^۴ به‌رحال آسیب‌های مغزی، عفونت‌ها ژنتیک، فاکتورهای محیطی و کمبود ویتامین‌ها و مواد معدنی معینی به‌عنوان برخی از دلایل بروز آن مشخص شده است. شیوع جهانی این اختلال

اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی (ADHD) یکی از رایج‌ترین اختلالات روانشناسی کودکان در جهان است و با علایمی همچون بی‌توجهی، تکانشگری و بیش‌فعالی، اغلب منجر به اختلال در روابط والدین-کودک و افزایش استرس در والدین آن‌ها می‌شود.^{۱،۲} علت

به‌عنوان یک کوفاکتور عمل می‌کند.^{۱۷} گلوتاتیون از گلوتامات و L سیستئین ساخته می‌شود.

در برخی از مطالعات ارتباط مثبتی بین سطح گلوتاتیون و ویتامین D مشاهده شده است. برخی از اثرات مکمل ویتامین D ممکن است به واسطه بهبود در سطح سلولی GSH باشد که ROS و سایتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد.^{۲۰} MDA محصول فروپاشی در زنجیره اصلی و در نتیجه اکسیداسیون Polyunsaturated fatty acids و استرهای مرتبط است. افزایش ROS منجر به ایجاد واکنش با پروتئین‌ها و آنزیم‌های غشا می‌شود و این ترکیبات سمی جذب نوروترانسمیترها و آنزیم‌ها را مهار می‌کند. MDA در واقع مارکر معتبری از پراکسیداسیون چربی‌ها و استرس اکسیداتیو است.^{۲۱}

رادیکال‌های آزاد مثل یون‌های سوپر اکسید و هیدروکسیل ممکن است یون‌های واکنش‌دهنده با گونه‌های اکسیژن باشند که در طول فرآیندهای طبیعی متابولیسم بیش از حد تولید شوند، این ترکیبات گرایش زیادی برای ترکیب شدن با چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNA در سلول‌های عصبی و غیرعصبی دارند، در نتیجه به ساختار سلول‌های بدن و از جمله به DNA و RNA آسیب اکسیداتیو وارد می‌کنند. سلول‌های مغزی در ذخیره و سنتز نوروترانسمیترها نقش دارند و با ایجاد آسیب‌های اکسیداتیو در آن‌ها، علائم اختلالات عصبی بروز می‌کند.^{۲۲، ۲۳} هدف از این مطالعه تعیین اثر مکمل یاری ویتامین D بر سطوح سرمی آنتی‌اکسیدانی در دانش‌آموزان ADHD ساکن شهر اصفهان بود.

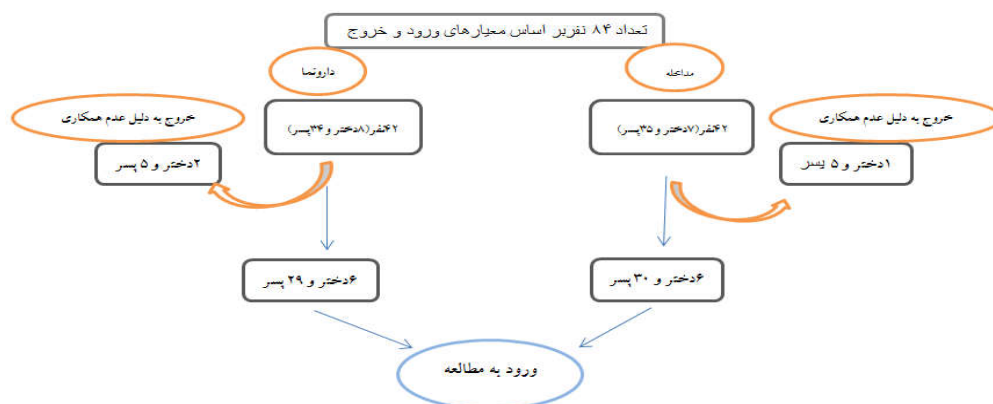
روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور در آبان ماه ۱۳۹۴ لغایت اسفند ماه همان سال در شهر اصفهان انجام گرفته است. ۸۵ نفر از دانش‌آموزان ۶-۱۳ ساله مبتلا به ADHD مراجعه‌کننده به مرکز روانپزشکی خورشید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بر اساس تشخیص پزشک فوق تخصص روانپزشکی کودک و نوجوان، وارد مطالعه شدند. نمایه توده بدنی شرکت‌کنندگان بر اساس معیارهای ورود کمتر از Z Score برابر ۱ باشد،^{۲۴} عدم ابتلا به دیگر بیماری‌های مزمن و مصرف طیف دارویی مشابه در دو گروه در طول مداخله و معیارهای عدم ورود شامل افرادی که از دو ماه پیش مکمل

۷/۱-۵/۹٪ تخمین زده شده است.^{۹-۶} مطابق با داده‌های ملی بررسی سلامت کودکان در سال ۲۰۱۱، کودکان و نوجوانان ۱۷-۴ ساله آمریکایی ۷/۱٪ مبتلا به ADHD، درحالی‌که در سال ۲۰۱۴، ۱۱٪ این جمعیت به این بیماری مبتلا بوده‌اند. این روند روبه افزایش هشدار دهنده است.^{۱۰} در یک مطالعه مروری سیستماتیک منتشر شده در سال ۲۰۱۰ شیوع کلی این اختلال در ایران در نوع بیش‌فعالی ۱۱٪ و در نوع بی‌توجهی ۱۱٪ و در نوع مرکب ۵٪ که در کل ۲۷٪ می‌شود.^{۱۱} ویتامین D یک هورمون فعال‌کننده بافت عصبی (Neuroactive steroid) است. رسپتور ویتامین D و آنزیم‌های مربوطه در سلول‌های عصبی، Nigra Substantia (جسم سیاه)، هیپوکمپ، هیپوتالاموس و کورتکس پروفرونال وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهد، کمبود ویتامین D در طول دوران رشد مغز اثرات تخریبی روی سیستم دوپامینرژیک دارد. ویتامین D از طریق مکانیسم‌های مختلفی در تکثیر و تمایز سلول‌های مغزی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و بنابراین محافظت در برابر استرس اکسیداتیو و تنظیم فاکتور رشد مغزی نقش دارد.^{۱۲} مطالعات زیادی در ارتباط با سطح پایین ویتامین D و اختلالات روانشناختی انجام شده که در آن‌ها به‌طور مشخص سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرم گروه بیمار پایین‌تر از گروه سالم گزارش گردیده است.^{۱۴-۱۳}

دانشمندان به شواهدی در ارتباط با پلی‌مورفیسم ژن گلوتاتیون S ترانسفراز در انواعی از ADHD دست یافتند.^{۱۵} اخیراً وجود ارتباط بین استرس اکسیداتیو و اختلالات تخریب‌کننده نورونی مورد تایید قرار گرفته و مطالعاتی مبتنی بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین D در محیط کشت و مدل‌های حیوانی انجام شده است.^{۱۶، ۱۷} فقدان ویتامین D منجر به استرس اکسیداتیو خفیف و افزایش پروتئولیز در عضلات می‌شود و بر اساس نتایج این مطالعات این ویتامین یک آنتی‌اکسیدان بالقوه شناخته شده است.^{۱۷}

H₂O₂ یا هیدروژن پراکسید در طول فرآیندهای اکسیداتیو تولید می‌شود و سمیت آن تنها به خاطر قدرت اکسیداتیو آن نیست بلکه یون OH تولید شده توسط آن، واکنش‌پذیری بالایی با فلزات سنگین از جمله یون Fe²⁺ دارد.^{۱۸} کاتالاز آنزیمی است که غالباً در پراکسیدازهای سلول جای دارد و هیدروژن پراکسید را به هیدروژن و اکسیژن تبدیل می‌کند و آنتی‌اکسیدانی است که نقش سم‌زدایی دارد.^{۱۹} گلوتاتیون یکی از فراوانترین آنتی‌اکسیدان‌ها در سلول و



نمودار ۱: تعداد و وضعیت ورود و خروج نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه مداخله و دارونما

پیشین در خصوص دوز مورد استفاده، گروه مداخله روزانه ۱۰۰۰ IU ویتامین D3 (معادل ۲۵ μg) و گروه شاهد نیز دارونمایی که متشکل از نشاسته ذرت و آویسل و کاملاً مشابه ویتامین D بود را به مدت سه ماه مصرف نمودند. قابل ذکر است که مکمل‌ها توسط شرکت داروسازی جالینوس به سفارش دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تولید شده بودند.^{۳۶،۳۷} به منظور اطمینان از پیروی در مصرف مکمل و دارونما در طول مداخله به صورت مرتب افراد با پیامک و تماس و ملاقات ارزیابی می‌شدند. در خونگیری مرحله اول سطح سرمی ویتامین D، مالون دی‌آلدهید (MDA)، کاتالاز (CAT)، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) و گلوتاتیون (GSH) نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. پس از سه ماه مکمل یاری مجدداً خونگیری و اندازه‌گیری قد و وزن تکرار و پرسشنامه فعالیت فیزیکی بک به شیوه مصاحبه تکمیل شد. در این مرحله مجدداً سطح سرمی ویتامین D، مالون دی‌آلدهید (MDA)، کاتالاز (CAT)، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) و گلوتاتیون (GSH) نمونه‌ها اندازه‌گیری گردید. مطالعه حاضر در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با کد 2016120331212n1 ثبت شده و این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد مصوب دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان دارای کد اخلاقی IR.MUI.REC1394.3.886 می‌باشد.

ویتامین D یا از یک ماه پیش مکمل امگا ۳، کلسیم، روی، سلنیوم، ویتامین E و C را مصرف کرده باشند همچنین افرادی که به بلوغ رسیده بودند. در طول مطالعه نیز رضایت والدین از ادامه همکاری منجر به حذف فرزندشان از مطالعه می‌شد. با توجه به فرمول حجم نمونه در هر گروه ۳۲ نفر انتخاب شدند اما بر اساس نمودار بالا و با در نظر گرفتن احتمال ۳۰٪ ریزش، ۴۲ نفر در هر گروه وارد شدند که در نهایت با خروج نمونه‌ها به دلیل عدم همکاری، ۳۶ نفر در گروه مداخله و ۳۵ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. پس از تکمیل رضایت‌نامه و پرسشنامه عمومی شامل اطلاعات شخصی، سابقه پزشکی، داروهای مصرفی و مدت زمان قرارگیری در معرض تابش مستقیم آفتاب به صورت کاملاً تصادفی و به تعداد مساوی، در دو گروه مداخله و کنترل تخصیص داده شدند. از هر یک از شرکت‌کنندگان پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی ۵ ml خون توسط کارشناس مجرب گرفته شد. قد و وزن آن‌ها توسط ترازوی دیجیتال و متر دیواری بدون کفش و با حداقل پوشش توسط افراد آموزش دیده اندازه‌گیری و ثبت گردید. انجام ثبت غذایی به والدین آموزش داده شد و در طول مطالعه سه بار ثبت غذایی در ابتدا، میانه و انتهای مطالعه در دو روز غیرتعطیل و یک روز تعطیل گرفته شد. مکمل ویتامین D و پلاسبو با استفاده از تخصیص تصادفی ساده در دو گروه به صورت ماهانه در اختیار والدین قرار گرفت. با استناد به مطالعات

یافته‌ها

همچنین نمایه توده بدنی پیش و پس از مداخله در دو گروه از نظر آماری معنادار نبود لازم به یادآوری است در گروه مداخله ۸۳/۳٪ پسر و ۱۶/۷٪ دختر و در گروه شاهد ۸۲/۹٪ پسر و ۱۷/۱٪ دختر شرکت داشتند که برای مقایسه میانگین‌ها در مورد جنس از Chi-square test استفاده شد (P=۰/۶).

مطابق جدول ۲ میانگین ویتامین D دریافتی از غذا (بر اساس نتایج ثبت غذایی) در طول مداخله در دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد (P=۰/۳۸). همچنین مقایسه میانگین ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان شامل Selenium, Zinc, β -carotene, α -tocopherol, E, C حاصل از آنالیز ثبت غذایی نیز در دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری معناداری نداشت. مطابق جدول ۳ مقایسه میانگین سطح سرمی TAC

در گروه مداخله تعداد شش نفر به دلیل عدم همکاری در مراحل اجرای طرح و در گروه شاهد هفت نفر به دلیل عدم تمایل به تکرار خونگیری از مطالعه خارج شدند. بنابراین با احتساب ریزش نمونه‌ها در انتهای مطالعه ۳۶ نفر (۳۰ پسر و شش دختر) در گروه مداخله و ۳۵ نفر (۲۹ پسر و شش دختر) در گروه کنترل باقی ماندند. دو گروه از لحاظ سن و جنس و نمایه توده بدنی همسان‌سازی شدند. با توجه به جدول ۱، میانگین امتیاز شاخص اوقات فراغت و ورزش و مواجهه با آفتاب در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معناداری نداشت به ترتیب (P=۰/۸۹)، (P=۰/۱۶)، (P=۰/۵۶) به دست آمده است.

جدول ۱: سن و نمایه توده بدنی و امتیاز فعالیت فیزیکی بک و مواجهه با آفتاب در گروه مداخله و شاهد

متغیرها	مداخله (n=۳۶) میانگین \pm انحراف معیار	دارونما (n=۳۵) میانگین \pm انحراف معیار	P*
سن (سال)	۹/۲۰ \pm ۱/۸۴	۹/۰۴ \pm ۱/۲	۰/۶۸
نمایه توده بدنی (kg/m ²)	۱۶/۵۳ \pm ۳/۰۱	۱۷/۲۵ \pm ۳/۲۲	۰/۳۴
نمایه توده بدنی (kg/m ²) ^۲	۱۷/۱۱ \pm ۳/۰۳	۱۷/۵۹ \pm ۳/۴۹	۰/۵۳
امتیاز اوقات فراغت	۲/۷۲ \pm ۰/۷۳	۲/۵۱ \pm ۰/۴۴	۰/۸۹
امتیاز ورزش	۲/۹۶ \pm ۰/۷۵	۲/۹۳ \pm ۰/۷۹	۰/۱۶
امتیاز پرششنامه آفتاب	۱۴/۴۳ \pm ۴/۷۸	۱۳/۹۵ \pm ۴/۴۳	۰/۵۶

* آزمون آماری: Independent Samples t-test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. ۱- پیش از مداخله، ۲- پس از مداخله (Body Mass Index, BMI)

جدول ۲: میزان دریافت غذایی ویتامین D و برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها در گروه مداخله و شاهد

آنتی‌اکسیدان‌ها	مداخله (n=۳۶) میانگین \pm انحراف معیار	دارونما (n=۳۵) میانگین \pm انحراف معیار	P*
ویتامین D (μ g)	۰/۶۳ \pm ۰/۵۵	۰/۵۶ \pm ۰/۴۵	۰/۳۸
ویتامین E (mg)	۱۷/۵۳ \pm ۱۳/۶	۱۷/۴۱ \pm ۱۳/۱۱	۰/۹۴
ویتامین C (mg)	۷۰/۵۳ \pm ۹۸/۵۷	۷۰/۲۴ \pm ۴۸/۳۲	۰/۹۶
بتاکاروتن (μ g)	۴۳۴/۵۴ \pm ۶۷/۹۰	۴۶۵/۲۷ \pm ۱۱۸/۵۸	۰/۸۲
آلفا توکوفرول (mg)	۱۲/۸۹ \pm ۷/۹۹	۱۳/۲۴ \pm ۸/۹۴	۰/۸۶
روی (mg)	۸/۱۹ \pm ۳/۰۸	۷/۸۱ \pm ۲/۴۷	۰/۲۱
سلنیوم (mg)	۰/۰۶۱ \pm ۰/۰۳	۰/۰۶ \pm ۰/۰۴	۰/۰۶

* آزمون آماری: Independent samples t-test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳. سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سرمی و ۴ مارکر سرمی آنتی‌اکسیدانی

P*	دارونما (n=۳۵) میانگین ± انحراف معیار	مداخله (n=۳۶) میانگین ± انحراف معیار	مقادیر سرمی داده‌های آزمایشگاهی
۰/۰۲	۵۹/۶۳±۲/۸۸	۴۷/۰۱±۱۷/۰۵	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (mg/dl) ^۱
۰/۰۰۱	۵۴/۹۴±۲۰/۰۷	۸۴/۳۷±۱۷/۴۳	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (mg/dl) ^۲
۰/۳۲	۱۱/۸۳±۳/۶۵	۱۲/۶۸±۳/۳۸	مالون دی‌آلدئید (nmol/l) ^۱
۰/۰۱	۱۲/۹۳±۴/۱۲	۱۰/۷۳±۳/۰۱	مالون دی‌آلدئید (nmol/l) ^۲
۰/۰۶	۴۶/۶۶±۲۲/۲۱	۵۷/۷۹±۲۷/۷۲	ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (mg/dl)
۰/۰۰۱	۵۷±۲۴/۷۱	۹۲/۴۳±۵۱/۸۸	ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (mg/dl)
۰/۵۱	۱۵/۲۹±۵/۹۷	۱۵/۰۳±۳/۱۲	گلوکاتیون (μmol/l) ^۱
۰/۸۶	۱۴/۷۷±۲/۱۷	۱۴/۹۱±۲/۲۹	گلوکاتیون (μmol/l) ^۲
۰/۵۰	۲۱/۶۵±۱۰/۷۹	۱۹/۳۴±۱۶/۱۷	کاتالاز (u/ml) ^۱
۰/۵۶	۲۱/۲۸±۱۶/۲۰	۲۳/۲۱±۱۰/۹۲	کاتالاز (u/ml) ^۲

* آزمون آماری: Independent samples t-test, P<۰/۰۵. معنادار در نظر گرفته شد. ۱- پیش از مداخله، ۲- پس از مداخله (Total antioxidant capacity, TAC)، (Malon Dialdehyde, MDA)

با اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین D و وضعیت اکسیدانی افراد ADHD است، مختصراً مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. مطالعات متعددی ارتباط کمبود ویتامین D و ADHD را نشان می‌دهد که اکثراً این ارتباط از نظر آماری معنادار است.^{۲۰-۲۳}

در اکثر مطالعات مورد-شاهدی دیگر نیز در ارتباط بین استرس اکسیداتیو و ADHD ارتباط معناداری گزارش شده است. از آن‌جا که ویتامین D در بیان آنزیم‌های مسیر تولید دوپامین (تیروزین هیدروکسیلاز) و سرتونین (تریپتوفان هیدروکسیلاز) نقش دارد.^{۳۱} بر اساس یافته‌های پژوهش‌های پیشین عدم تعادل و ناکارآمدی این نورو ترانسمیترها در بروز این اختلال موثر است.^{۳۲} پس این فرضیه وجود دارد که این ویتامین در بهبود علائم اختلال ADHD نقش دارد. مطالعه‌ای که Mohammadpour و همکاران با هدف بررسی اثر مکمل یاری با ویتامین D به‌عنوان کمک درمان همراه با متیل فنیدات در دانش آموزان ADHD انجام دادند مکمل یاری تاثیر مثبت در علائم این اختلال داشته است.^۹ یکی از مطالعات مورد شهادی که نتایج آن ما را برای طراحی مطالعه حاضر هدایت کرده بررسی وضعیت آنتی‌اکسیدانی و مارکرهای التهابی در ۴۱ نفر با کمبود ویتامین D و ۳۰ فرد با ویتامین D نرمال بوده است. در این مطالعه Baser و همکاران در سال ۲۰۱۵ گزارش نموده‌اند که سطح TOS در گروهی

MDA پیش و پس از مداخله افزایش معناداری را در گروه ویتامین D نشان می‌دهد اما میانگین سطوح سرمی گلوکاتیون و کاتالاز در دو گروه پس از مداخله تغییرات معنادار آماری را نشان نداده است. یافته‌های مربوط به مصرف دارو را به‌صورت درصد بررسی کرده‌ایم. متیل فنیدات (Methylphenidate) داروی متداول در کنترل این اختلال به‌دلیل رعایت اصول اخلاقی در تمام شرکت‌کنندگان دو گروه مصرف گردیده است. در گروه مداخله، مصرف ریسپریدون (Risperidone) ۳۱٪ و آریپی پرازول (Aripiprazole) ۳۰٪ و در گروه دارونما، مصرف ریسپریدون ۳۷٪ و آریپی پرازول ۲۵٪ بنابراین بین دو گروه از نظر مصرف دارو تفاوت معناداری دیده نشد.

بحث

بررسی‌های علمی در این حوزه محدود است. در تعدادی از مطالعات ارتباط ADHD با وضعیت آنتی‌اکسیدانی و سطح ویتامین D و در معدودی دیگر از مطالعات ارتباط سطح ویتامین D با وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران بررسی شده است. در برخی از پژوهش‌های مورد-شاهدی و کارآزمایی بالینی نتایج مثبت و در برخی ارتباط مستقیمی دیده نشده است. در این بخش برخی از مطالعاتی که مرتبط

هنوز روشن نیست که افزایش استرس اکسیداتیو، باعث بروز بیماری می‌شود یا برعکس ابتلا به این اختلال، استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد. Sepehrmanesh و همکارانش مطالعه‌ای با عنوان "آیا مکمل ویتامین D می‌تواند علائم افسردگی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو را در مبتلایان به اختلال افسردگی شدید کاهش دهد؟" انجام دادند. غلظت سرمی 25-hydroxyvitamin D، TAC و فعالیت آنزیم‌های گلووتاتیون پراکسیداز اندازه‌گیری شد.^{۳۴}

گلووتاتیون و TAC در گروه دریافت‌کننده ۵۰۰۰۰ IU ویتامین D به‌طور معناداری افزایش یافت. در این مطالعه جمعیت مورد مطالعه از نظر سن و نوع اختلال با مطالعه ما متفاوت بوده و با آن‌که مدت مکمل یاری کمتر (هشت هفته) بوده است ولی اثر مکمل یاری ویتامین D به دلیل دوز بالا در وضعیت آنتی‌اکسیدانی مثبت گزارش شده است. در مطالعه ما گلووتاتیون تغییر نکرده TAC و MDA افزایش معناداری داشته اما در اینجا وضعیت گلووتاتیون هم بهبود یافته است. به‌نظر می‌رسد ویتامین D از طریق میانجی‌های بالقوه‌ای اثرات مفید خود را اعمال می‌کند.

به‌تازگی در مطالعه‌ای مشخص شده که پلی‌مورفیسم در ژن گلووتاتیون S ترانسفراز (GST) می‌تواند در بروز نوعی از ADHD اثر داشته باشد.^{۳۵} احتمالاً غیر از عوامل محیطی ویژگی‌های ژنتیکی خاصی در ژنوم افراد مبتلا به اختلالات روانشناختی در بروز این اختلالات نقش دارند. این ویژگی‌های ژنتیکی در سنتز برخی آنزیم‌های خاص، نوروترانسمیترها و حتی برخی از گیرنده‌های نورترینت‌ها تأثیر دارد.

پیچیدگی بسیار در این اختلالات ابهامات فراوانی ایجاد کرده که نیاز به پژوهش‌های دقیق‌تر در این زمینه می‌باشد. با افزایش طول دوره مکمل یاری ویتامین D احتمالاً تغییرات آماری در سطوح سرمی CAT و GSH ایجاد خواهد شد. طبق مطالعات انجام شده ویتامین D از طریق آنزیم‌های واسط در تولید CAT و GSH اثر دارد. با آن‌که پژوهش‌های بسیاری در سال‌های اخیر در زمینه اختلال ADHD صورت گرفته است، لیکن مکانیسم‌های دقیق اثر مکمل ویتامین D بر توانایی آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد مغزی هنوز ناشناخته است.^{۳۶} در برخی مطالعات مارکرهای آنتی‌اکسیدانی دیگری را بررسی کرده‌اند که نتایج ضد و نقیضی به‌دست آمده است، ولی در اکثر مطالعاتی که TAC اندازه‌گیری شده نتایج مثبتی حاصل شده است.

که کمبود ویتامین داشتند در مقایسه با گروه نرمال از نظر آماری بالاتر و سطح TAS در این گروه در مقایسه با گروه نرمال پایین‌تر بود.^{۳۳}

Ceylan و همکاران در سال ۲۰۱۲ در مطالعه‌ای مورد، شهادی ارتباط ADHD در کودکان و نوجوانان را با سطوح سرمی NO و MDA، SOD، GSH و CAT مورد بررسی قرار دادند. سطوح NO و MDA در بیماران از نظر آماری بالاتر از گروه شاهد بود. فعالیت GSH در بیماران به‌طور ویژه بالاتر از گروه شاهد بود. SOD و CAT تفاوت معناداری بین دو گروه نداشت. بنابراین، عدم تعادل اکسیداتیو در بیماران مبتلا به ADHD پیشنهاد شد.^{۳۲}

این مطالعه از نظر تعداد نمونه با مطالعه حاضر مشابه اما نوع مطالعه متفاوت است. وضعیت آنتی‌اکسیدانی افراد سالم مطلوب‌تر از افراد بیمار بوده است بنابراین بین ADHD و وضعیت اکسیدانی ارتباط مشاهده شده است. سطح سرمی چندین نوع آنتی‌اکسیدان از جمله MDA و TAS (Total Antioxidant Status) با بررسی استرس اکسیداتیو در کودکان ADHD توسط Oztop و همکاران، بررسی و نشان دادند که در گروه بیمار MDA به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه شاهد بود. در این بیماران TAS با افزایش سن افزایش و در مبتلایانی که تنها دچار کم‌توجهی بودند نسبت به افرادی که مجموع علائم را دارند بیشتر گزارش شده بود اگرچه نوع مطالعه فوق مورد-شهادی است نتایج این مطالعه همسو با مطالعه حاضر نبوده است.^{۳۱}

در اکثر مطالعات مورد-شهادی مشابه یا آنتی‌اکسیدان‌ها در دو گروه بدون تغییر بوده یا در گروه سالم وضعیت بهتری داشته است. اما در معدودی مطالعات نتایج ناهمسو با مطالعه حاضر بوده این تناقض که در برخی مطالعات با نمونه‌های بزرگسال دیده شده را می‌توان مرتبط با واکنش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی برای جبران وضعیت نامناسب پیشین دانست. مطالعه دیگری که با پژوهش حاضر همسو بوده و وضعیت آنتی‌اکسیدانی افراد ADHD در آن بدتر از افراد سالم گزارش شده است توسط KUI و همکاران انجام گرفته است. در این بررسی وضعیت TAS و (Total Oxidant Status, TOS) در کودکان و نوجوانان بیمار مبتلا به ADHD اندازه‌گیری شد. TAS در گروه ADHD، در مقایسه با گروه سالم پایین‌تر و TOS بالاتر گزارش شده است.^{۳۳} در این مطالعه مورد-شهادی که نوع آن متفاوت با مطالعه حاضر است رابطه علت و معلولی در آن مشخص نیست. یعنی

کاهش مالون دی‌آلدهید شد اما تغییر چشمگیری در کاتالاز و گلووتاتیون ایجاد نکرده است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی تاثیر مکمل یاری ویتامین D بر توانایی آنتی‌اکسیدانی و علائم کم‌توجهی-بیش‌فعالی در دانش‌آموزان ۱۳-۶ ساله مبتلا به ADHD" شهر اصفهان در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۹۶ و کد IR.MUI.REC1394.3.886 می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان اجرا شده است.

احتمالا در بدن انسان آنتی‌اکسیدان‌های ناشناخته‌ای وجود دارد که ممکن است ویتامین D در افزایش آن‌ها نیز تاثیر داشته باشد.

بهر حال پیشنهاد می‌شود مطالعاتی دقیق‌تر با نمونه‌های بزرگتر، برای تایید این یافته‌ها اجرا شود. اگرچه مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی از جمله عدم همکاری شرکت‌کنندگان در مصرف مداوم و دریافت به‌موقع مکمل‌ها و عدم همکاری کودکان در مرحله خونگیری نیز بود. مکمل یاری با ویتامین D در مدت سه ماه، منجر به بهبود توانایی آنتی‌اکسیدانی با افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و

References

- Selek S, Ceylan MF. A relationship between oxidative status and attention deficit hyperactivity disorder. In: Dietrich-Muszalska A, Chauhan V, Grignon S, editors. *Studies on Psychiatric Disorders*; 2015. P. 143-50.
- Chronis AM, Chacko A, Fabiano GA, Wymbs BT, Pelham WE Jr. Enhancements to the behavioral parent training paradigm for families of children with ADHD: review and future directions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2004;7(1):1-27.
- Hariri M, Azadbakht L. Magnesium, Iron, and Zinc Supplementation for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review on the Recent Literature. *Int J Prev Med* 2015;6:83.
- Shafaat A, Tirgari-Seraj A, Daneshpoor SMM, Hajian M, Khademloo M. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in high-school students of Sari, Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013;23(104):12-8.
- Oades RD. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):97-102.
- Husarova V, Bittsanky M, Ondrejka I, Dobrota D. Correlations of ADHD symptoms with neurometabolites measured by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Bratisl Lek Listy* 2014;115(10):635-42.
- Greven CU, Rijdsdijk FV, Plomin R. A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39(2):265-75.
- Akhondzadeh S, Gerbarg PL, Brown RP. Nutrients for prevention and treatment of mental health disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2013;36(1):25-36.
- Mohammadpour N, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Effatpanah M, et al. Effect of vitamin D supplementation as adjunctive therapy to methylphenidate on ADHD symptoms: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Nutr Neurosci* 2016:1-8.
- Villagomez A, Ramtekkar U. Iron, magnesium, vitamin d, and zinc deficiencies in children presenting with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Children (Basel)* 2014;1(3):261-79.
- Shooshtary MH, Chimeh N, Najafi M, Mohamadi MR, Yousefi-Nouraei R, Rahimi-Mvaghari A. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Iran: A systematic review. *Iran J Psychiatry* 2010;5(3):88-92.
- Radi E, Formichi P, Battisti C, Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis* 2014;42 Suppl 3:S125-52.
- Golan D, Staun-Ram E, Glass-Marmor L, Lavi I, Rozenberg O, Dishon S, et al. The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav Immun* 2013;32:180-5.
- Kamal M, Bener A, Ehlayel MS. Is high prevalence of vitamin D deficiency a correlate for attention deficit hyperactivity disorder? *Atten Defic Hyperact Disord* 2014;6(2):73-8.
- Lee JY, Hwang IW, Lim MH, Kwon HJ, Jin HJ. Association of glutathione S-transferases M1, T1 and P1 gene polymorphisms with attention deficit and hyperactivity disorder in Korean children. *Gene* 2016;586(2):228-33.
- Nikooyeh B, Neyestani TR. Oxidative stress, type 2 diabetes and vitamin D: past, present and future. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(3):260-7.
- Bhat M, Ismail A. Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;152:171-9.
- Dvořáková M, Sivoňová M, Trebatická J, Škodáček I, Waczulíková I, Muchová J, Ďuračková Z. The effect of polyphenolic extract from pine bark, Pycnogenol® on the level of glutathione in children suffering from attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Redox Rep* 2006;11(4):163-72.
- Kolusari A, Kurdoglu M, Yildizhan R, Adali E, Edirne T, Cebi A, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res* 2008;36(6):1335-41.
- Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;437(1):7-11.
- Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem* 2012;45(10-11):745-8.
- Ceylan MF, Sener S, Bayraktar AC, Kavutcu M. Changes in oxidative stress and cellular immunity serum markers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66(3):220-6.
- Kul M, Unal F, Kandemir H, Sarkarati B, Kilinc K, Kandemir SB. Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig* 2015;12(3):361-6.
- Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008;47(2):87-91.
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics* 2012;130(3):e561-7.

26. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1255-60.
27. Bener A, Kamal M. Predict attention deficit hyperactivity disorder? Evidence -based medicine. *Glob J Health Sci* 2013;6(2):47-57.
28. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 2014;56(4):515-9.
29. Sharif MR, Madani M, Tabatabaei F, Tabatabaee Z. The relationship between serum vitamin D level and attention deficit hyperactivity disorder. *Iran J Child Neurol* 2015;9(4):48-53.
30. Abouzed M, Moshref A, Elsherbiny A, Elsheikh M. Correlation of vitamin D to attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatr* 2016;33:S127-S8.
31. Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). *Biochemistry (Mosc)* 2004;69(7):738-41.
32. Oades RD. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002;130(1-2):97-102.
33. Baser H, Can U, Baser S, Hidayetoglu BT, Aslan U, Buyuktorun I, et al. Serum total oxidant/anti-oxidant status, ischemia-modified albumin and oxidized-low density lipoprotein levels in patients with vitamin D deficiency. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(4):318-24.
34. 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(2):243-8.
35. Nomani H, Aidy A, Hagh Nazari L, Reissi D. The association between GSTP1 A/G polymorphism and oxidative stress with end stage renal disease (ESRD) in Kermanshah. *Arak Med Univ J* 2013;16(9):90-100.
36. Bulut M, Selek S, Gergerlioglu HS, Savas HA, Yilmaz HR, Yuces M, et al. Malondialdehyde levels in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(6):435-8.

The effects of vitamin D supplementation on the antioxidant serum level in 6-13 years old children with ADHD

Forough Fasihi M.Sc.¹
Amirmansour Alavi-Naeini
Ph.D.^{1*}
Mostafa Najafi M.D.²
Mohammad Reza Aghaye
Ghazvini Ph.D.³
Akbar Hasanzadeh M.Sc.⁴

1- Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

3- Isfahan Center of Health Research, National Institute of Health Research, Isfahan, Iran.

4- Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

* Corresponding author: Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Hezarjarib St., Isfahan, Iran.
Tel: +98- 31- 37923154
E-mail: am.alavi@nutr.mui.ac.ir

Abstract

Received: 04 Jul. 2017 Revised: 15 Nov. 2017 Accepted: 20 Nov. 2017 Available online: 21 Nov. 2017

Background: The causes of Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (the most common psychological disorder is still unknown. The main symptoms include impulsivity, hyperactivity and attention deficit. Some studies have shown the relationship between ADHD and oxidative stress, and yet some researches have shown the effects on vitamin D on the antioxidants level. This research intends to identify the effect of vitamin D supplementation on the antioxidant serum level in 6-13 years old children with ADHD.

Methods: This double blind clinical trial was conducted in Isfahan city, the center of Iran, from October 2015 to February 2016. The sample included 35 subjects of both groups that were randomly selected among 6-13 years old children with ADHD diagnosed by pediatric psychologist. The intervention group consumed 1000 IU of vitamin D3 daily for three months, and the control group used placebo for the same period of time. Their stature and weight were recorded by digital instruments without the shoes with the least clothes. The next step was to train the food record of the students to the parents so that 3 food records were taken during the study. 25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3), TAC (Total antioxidant capacity), MDA (Malondialdehyde), CAT (Catalase) and GSH (Glutathione) of the participants of both groups were measured before and after the intervention.

Results: In this Study, both groups were adjusted in terms of their age, gender and BMI. The mean score of the variables of leisure time and sport showed no significant difference in the both groups. Comparing the average TAC and MDA between the two groups before intervention didn't show a significant difference (P1TAC=0.06) (P1MDA=0.32), but after the intervention, the vitamin D intake group showed the increase in TAC and decrease in MDA (P2TAC=0.001) (P2MDA=0.01). Moreover, CAT and GSH showed no significant difference in the two groups before and after intervention.

Conclusion: Vitamin D supplementation for 3 months led to the improvement of antioxidant capacity by the increase of TAC and decrease of MDA, but the CAT and GSH showed no significant change in the mentioned period of time.

Keywords: antioxidant, attention deficit disorder with hyperactivity, students, vitamin D.