

بررسی مقایسه ای سطح سرمی ویتامین D در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید و زنان باردار سالم

دکتر نیره قمیان^۱، دکتر مرضیه لطفعلی زاده^{۲*}، دکتر آمنه موحدیان معین^۳

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.

۲. رزیدنت زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۱۱

خلاصه

مقدمه: شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که کمبود ویتامین D با افزایش خطر فشار خون، بیماری های قلبی عروقی و برخی سرطان ها همراه است. ویتامین D به عنوان یکی از مولکول های مسیر پاتوژنز پره اکلامپسی شناخته می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D مادران و ارتباط آن با بروز پره اکلامپسی انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدهی بین سال های ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۱۶۰ مادر مراجعه کننده به بیمارستان های دانشگاهی مشهد انجام شد. مطالعه بر روی دو گروه از زنان مبتلا به پره اکلامپسی شدید و زنان با بارداری نرمال انجام شد. نمونه خون افراد مورد مطالعه از نظر ویتامین D ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای دو و تی دانشجویی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین میزان ویتامین D مادران در گروه مورد ۵/۵±۳/۳۲ (بازه ۲۳-۳) و در گروه شاهد ۸/۰۵±۴/۸۱ (بازه ۳۷-۳) بود. بر اساس آزمون تی تست، دو گروه از نظر میانگین میزان ویتامین D مادران تفاوت آماری معناداری داشتند ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این مطالعه در هر دو گروه کمبود ویتامین D وجود داشت که در گروه مورد، شدت کمبود ویتامین D به حدی است که اختلاف شدیداً واضح ایجاد کرده است. تجویز کافی ویتامین D ممکن است در پیشگیری از ایجاد پره اکلامپسی موثر باشد.

کلمات کلیدی: اکلامپسی، پره اکلامپسی شدید، سن بارداری، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه لطفعلی زاده؛ مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، ایران. تلفن: ۰۲۲۶۰۸-۳۸۰

۰۵۱: پست الکترونیک: LotfalizadeM@mums.ac.ir

مقدمه

پره اکلامپسی، یک اختلال جدی و مختص بارداری است که ۸٪ زنان باردار را متأثر می کند و می تواند منجر به مرگ مادری و نوزادی شده و خطر زایمان زودرس و محدودیت رشد جنینی را افزایش می دهد (۱). پره اکلامپسی با شروع زود هنگام، یکی از خطرناک ترین اشکال بیماری هیپرتانسیو در بارداری می باشد (۲).

شیوع پره اکلامپسی در زنان دارای برخی بیماری های خودایمنی نظیر دیابت نوع ۱ و آرتریت روماتوئید بیشتر است که این مسئله احتمال ارتباط ایمونولوژیک در این اختلالات را مطرح کرده است (۱).

پره اکلامپسی احتمالاً در اثر شکست تحمل ایمنی مادری نسبت به رشد و تکامل جنین و به دنبال نقص در سازگاری و انطباق سیستم ایمنی مادر ایجاد می شود (۳). ویتامین D یک عامل قوی تقویت کننده سیستم ایمنی می باشد و مستنداتی دال بر خواص تقویت کنندگی سیستم ایمنی و نقش کلیدی آن در حفظ تحمل ایمونولوژیک بارداری وجود دارد (۱، ۴). ویتامین D در پوست سنتز و در کبد و کلیه های انسان متابولیزه می شود و عملکرد شناخته شده آن، حفظ هموستاز کلسیم و فسفر می باشد و از سوی دیگر باعث معدنی شدن استخوان می شود. با این حال، توزیع گیرنده های ویتامین D در درون سلول ها در بافت های مختلف وجود دارد (۵).

شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که مستنداتی دال بر خطر افزایش فشار خون (۶، ۷)، بیماری های قلبی - عروقی (۸، ۹) و برخی سرطان ها (۵، ۱۰) همراه با کمبود ویتامین D وجود دارد.

اخیراً مطالعاتی مبنی بر ارتباط بین کمبود ویتامین D و زایمان زودرس، کاهش وزن زمان تولد و اختلالات فشار خون در طی بارداری گزارش شده است. این عوارض احتمالاً به دلیل فقدان عمل ویتامین D در سرکوب ایمنی یا رشد جفت ایجاد می شود (۱۱-۱۳). همچنین شواهد اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که همراه با کمبود ویتامین D، خطر ابتلاء به افزایش فشار خون افزایش می یابد (۱۴، ۱۵). حال آنکه مطالعات

اندکی ارتباط بین سطح ویتامین D و پره اکلامپسی را بررسی کرده اند (۲، ۱۳).

در مطالعه مورد - شاهدهی فیشر و همکاران (۲۰۰۷) که بین دو گروه پره اکلامپسی و کنترل انجام شد، سطح $25(OH)D$ سرمی در بارداری و قبل از شروع پره اکلامپسی بررسی و مشخص شد زنانی که مبتلا به پره اکلامپسی می شوند، سطح $25(OH)D$ سرمی آن ها در اوایل بارداری در مقایسه با گروه کنترل پایین تر است. این محققان گزارش کردند هنگامی که سطوح ویتامین D تا حد ۲۰ نانوگرم بر لیتر کاهش یافت، خطر پره اکلامپسی دو برابر افزایش یافت (۱۱).

در مطالعه مورد - شاهدهی عابدی و همکاران (۲۰۱۴) در اهواز که بر روی بیماران پره اکلامپسی و حاملگی نرمال انجام شد، سطح ویتامین D در حاملگی پره اکلامپسی از حاملگی طبیعی پایین تر بود و توصیه شد روزانه ۴۰۰ واحد در روز مکمل ویتامین D به مادران باردار داده شود (۱۶).

در مطالعه روبینسون و همکاران (۲۰۱۰) که بر روی مادران باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید با شروع زودرس انجام شد، سطح کلی $25(OH)D$ در مبتلایان به پره اکلامپسی با شروع زود هنگام نسبت به گروه کنترل پایین تر بود و چنین نتیجه گیری شد که کاهش سطح کلی $25(OH)D$ می تواند به عنوان یک یافته تشخیصی برای پره اکلامپسی با شروع زود هنگام باشد (۲). در مطالعه حاتمی و همکاران (۲۰۱۴) تحت عنوان بررسی سطح سرمی $25(OH)D$ - هیدروکسی ویتامین D در زنان باردار بوشهر، شیوع کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر) بین مادران مورد مطالعه ۷۶٪ بود و بین سطح سرمی کلسیم مادر و وزن هنگام تولد نوزاد ارتباط معکوس و معناداری وجود داشت (۱۷). البته مطالعات متناقض نیز وجود دارد. مثلاً در مطالعه باریس و همکاران (۲۰۱۴) در آمریکا، بین پره اکلامپسی و ویتامین D ارتباط واضحی مشخص نشد (۱۸).

مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی ویتامین D در مبتلایان پره اکلامپسی و مقایسه آن با زنان باردار سالم انجام شد تا در صورت تأیید کاهش سطح ویتامین D در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی، اقدامات لازم

درمانی جهت پیشگیری از بروز پره اکلامپسی صورت گیرد.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی از خرداد ۱۳۹۲ تا خرداد سال ۱۳۹۳ در بیمارستان های دانشگاهی قائم (عج) و امام رضا (ع) بر روی بیماران مبتلا به پره اکلامپسی شدید و زنان باردار سالم انجام شد. این مطالعه توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه با کد ۹۱۰۳۶۳ به ثبت رسید. پس از تصویب طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه، نمونه گیری بیماران پس از کسب رضایت آگاهانه شروع شد. واحد های پژوهش به طور همزمان و با نسبت ۱ به ۱ انتخاب و پس از همسان سازی از نظر سن بارداری، نمونه گیری انجام شد. افراد گروه پره اکلامپسی از بیماران بستری در بخش های زنان و مامایی بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن کمتر از ۳۵ سال، حاملگی تک قلوئی، سن بارداری بیشتر از ۲۶ هفته و ابتلاء فعلی به پره اکلامپسی شدید به صورت فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۶۰ یا دیاستولی بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی متر جیوه و در حضور سردرد پایدار یا سایر اختلالات مغزی یا بینایی یا درد پایدار اپیگاستر و معیارهای پاراکلینیکی نظیر پروتئین ادراری بیشتر یا مساوی ۲+ یا پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۲ گرم، کراتینین سرمی بیشتر از ۱/۲ میلی گرم بر دسی لیتر، افزایش میزان ترانس آمینازهای سرمی، همولیز میکروآنژیوپاتیک و تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: حاملگی چندقلوئی، هیپرتانسیون مزمن، دیابت قبل از بارداری، بیماری کلیوی، لوپوس، مصرف داروهای مؤثر بر سطح ویتامین D شامل: گلوکوکورتیکوئیدها، ضد تشنج ها، مصرف کلسیم D و ابتلاء به هیپوپاراتیروئیدیسم، سوء جذب ها و ابتلاء به بدخیمی ها با اثر بر سطح ویتامین D بود.

گروه شاهد نیز از بیماران مراجعه کننده به کلینیک زنان مامایی بیمارستان های قائم (عج) و امام رضا (ع) جهت کنترل بارداری انتخاب شدند که تا پایان بارداری

پیشگیری می شدند و در صورتی که شواهدی دال بر پره اکلامپسی پیدا می کردند، از مطالعه حذف می شدند.

حجم نمونه در این مطالعه بر اساس مطالعه وی و همکاران (۱۹) و میانگین سطح ویتامین D در دو گروه $57 \pm 19/1$ و $48/9 \pm 16/8$ با توان ۸۰٪ و ضریب اطمینان ۹۵٪، ۸۰ مورد در هر گروه لحاظ شد.

در هر دو گروه اطلاعات فردی در زمان تهیه نمونه خون و از طریق تکمیل پرسشنامه توسط مصاحبه گر جمع آوری شد که شامل سن مادر، سن بارداری، رتبه بارداری، شاخص توده بدنی قبل از بارداری، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک مادر و آزمایشات مربوط به پره اکلامپسی در گروه مورد بود.

نمونه خون در گروه مورد در زمان تشخیص پره اکلامپسی شدید (قبل از زایمان) و همچنین نمونه خون گروه کنترل با سن بارداری مشابه هر مورد (حداکثر یک هفته اختلاف) و در یک سرنگ آغشته به EDTA جمع آوری شد و نمونه پلاسما ظرف ۳۰ دقیقه پس از تهیه نمونه خون، در ۲۰- درجه فریز شد. در نهایت نمونه های پلاسما از نظر مقدار ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و با استفاده از روش ایمونواسی ارزیابی شد. کیت مورد استفاده ساخت شرکت Immunodiagnostic system بود. سطح ویتامین D به سه گروه نرمال (بیشتر از ۳۲ نانوگرم در لیتر)، ناکافی (۳۲-۲۰) و دچار کمبود (کمتر از ۲۰ نانوگرم در لیتر) طبقه بندی شد. پس از زایمان نیز اطلاعاتی نظیر وزن هنگام تولد، سن بارداری در هنگام زایمان و ارزیابی از نظر محدودیت رشد داخل رحمی (بر اساس وزن تولد کمتر از ۱۰٪ مورد انتظار برای سن بارداری) جمع آوری شد.

داده های حاصل از مشاهدات فردی و بالینی بیماران با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در توصیف داده ها از جداول فراوانی و نمودار و شاخص های میانگین و انحراف معیار استفاده شد و در تحلیل داده ها از آزمون های کای دو و تی دانشجویی و در صورت لزوم از سایر آزمون های نان پارامتری استفاده شد. در این مطالعه میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

تشکیل می دادند. مشخصات فردی دو گروه مادران در جدول ۱ نشان داده شده است. سطح سرمی ویتامین D، کلسیم و فسفر در دو گروه پره اکلامپسی و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است.

در این مطالعه ۱۶۰ مادر مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۸۰ مادر (معادل ۵۰٪) مبتلا به پره اکلامپسی نبودند که گروه شاهد را تشکیل می دادند و ۸۰ مادر (معادل ۵۰٪) پره اکلامپسی داشته و گروه مورد را

جدول ۱- مشخصات فردی ۲ گروه مادران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه شاهد

| گروه پره اکلامپسی | گروه شاهد | سطح معنی داری |
|--------------------------------|------------|---------------|
| ۲۸/۵۳±۵/۶۹ | ۲۶/۴±۵/۹۲ | p=۰/۰۲۱* |
| میانگین سن (سال) | | |
| ۲۷/۸۳±۴/۲۰ | ۲۷/۳۱±۴/۱۲ | p=۰/۴۳۳* |
| میانگین شاخص توده بدنی (KG/M2) | | |
| ۰/۴۲/۵ | ۰/۴۳/۷ | p=۰/۶۸۸** |
| پرایمی پار | | |
| ۰/۵۷/۵ | ۰/۵۶/۳ | |
| مولتی پار | | |
| ۳۴/۱۲±۳/۴۱ | ۳۵/۶۸±۳/۲۲ | p=۰/۰۰۳* |
| میانگین سن بارداری (هفته) | | |

*آزمون تی تست، **آزمون من ویتنی

جدول ۲- سطح سرمی ویتامین D، کلسیم و فسفر در گروه پره اکلامپسی و شاهد

| گروه پره اکلامپسی | گروه شاهد | سطح معنی داری* |
|---|-----------|----------------|
| ۵/۵±۳/۳۲ | ۸/۰۵±۴/۸۱ | p<۰/۰۰۱ |
| میانگین سطح سرمی ویتامین D (میلی گرم بر دسی لیتر) | | |
| ۸/۲۸±۱/۰۲ | ۹/۰۵±۰/۵۳ | p<۰/۰۰۱ |
| میانگین سطح سرمی کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر) | | |
| ۳/۹۶±۰/۷۲ | ۳/۸۴±۰/۴۰ | p<۰/۱۷۱ |
| میانگین سطح سرمی فسفر (میلی گرم بر دسی لیتر) | | |

*آزمون تی تست

بحث

در مطالعه حاضر میانگین میزان ویتامین D مادران در گروه مورد با گروه شاهد تفاوت آماری معناداری داشت. البته در هر دو گروه کمبود مشاهده شد، ولی در گروه مورد شدت به اندازه ای بود که اختلاف شدیداً واضح ایجاد شد.

مقدار روزانه IU 200 ویتامین D در بارداری و قبل آن توصیه می شود. مهم ترین نقش شناخته شده این ویتامین کمک به تعادل و جذب کلسیم است، اما اخیراً مطالعات نشان داده اند که در نمو مغز و دستگاه ایمنی جنین و پیشگیری از بسیاری بیماری های خود ایمنی مانند دیابت نوع ۱ و مالتیپل اسکروز در سنین بعدی نیز نقش دارد. از سوی دیگر کمبود این ویتامین در مادر باردار، خطر بروز فشار خون بالا، دیابت بارداری و پره اکلامپسی را افزایش می دهد (۲۰، ۲۱).

بر اساس نتایج آزمون کای دو، افراد دو گروه از نظر نحوه زایمان اختلاف آماری واضحی داشتند؛ به گونه ای که بیش از ۷۰٪ از افراد گروه مورد به روش سزارین زایمان کردند، در حالی که در گروه شاهد ۳۵٪ با این روش زایمان کردند (p<۰/۰۰۱). میانگین وزن نوزادان در این مطالعه ۲۲۵۳/۹۶±۸۷۴/۱۲ گرم بود که در گروه مورد ۱۹۴۳/۶۲±۸۵۰/۲۲ گرم و در گروه شاهد ۲۵۶۴/۳۱±۷۸۷/۳۳ بود که بر اساس آزمون آماری تی تست بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱).

در گروه مورد ارتباط مستقیمی بین شدت کمبود ویتامین D و وزن کم نوزادان وجود نداشت. جنسیت نوزادان بین دو گروه اختلاف آماری معناداری نداشت (p=۰/۸۸۹). درصد پسران در دو گروه، اندکی بیشتر از ۵۰٪ بود.

ویتامین D به مادران باردار داده شود (۱۶). در مطالعه رابینسون و همکاران (۲۰۱۰) سطح پلاسمایی D(OH) ۲۵ مادران باردار مبتلا به پره اکلامپسی شدید با شروع زودرس نسبت به گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه وی چنین گزارش شد که سطح کلی D(OH) ۲۵ در مبتلایان به پره اکلامپسی با شروع زود هنگام (۵۰ نفر) نسبت به گروه کنترل (۱۰۰ نفر) پایین تر بود. نویسندگان چنین نتیجه گیری کرد که کاهش سطح کلی D(OH) ۲۵ می تواند به عنوان یک یافته تشخیصی برای پره اکلامپسی با شروع زود هنگام باشد (۲).

در مطالعه حاضر میانگین وزن نوزادان در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود و بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد.

بر اساس مشاهدات این مطالعه و مطالعات مشابهی که ارتباط بین کمبود ویتامین D و پره اکلامپسی و کاهش رشد جنین را نشان می دهند، تجویز مکمل ویتامین D ممکن است باعث بهبود سرانجام بارداری با پیشگیری یا به تعویق انداختن پره اکلامپسی و اختلال رشد جنین در گروه پرخطر شود (۲۴).

پیشنهاد می شود: ۱- مطالعه ای با حجم نمونه بیشتر انجام شود. ۲- قبل از بارداری یک اندازه گیری ویتامین D به صورت پایه انجام شود و مادران طی مدت بارداری پیگیری شوند. ۳- در گروهی از مادرانی که سطح ویتامین D پایین است، جهت بررسی از این لحاظ که آیا کاهش ویتامین D می تواند به عنوان عامل خطر پره اکلامپسی عمل کند، مکمل ویتامین D داده شده و سرانجام بارداری بررسی شود. ۴- بررسی سطح ویتامین D در طی سه ماهه های بارداری و روند تغییرات فیزیولوژیک آن طی دوران بارداری انجام شود.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر کمبود واضح ویتامین D در مادران مبتلا به پره اکلامپسی شدید دیده شد که از لحاظ آماری معنادار بود. تجویز کافی ویتامین D ممکن است در پیشگیری از ایجاد پره اکلامپسی موثر باشد.

مستندات جدیدی اخیراً در حال کشف است که نقش ویتامین D را طی بارداری مشخص می کند. ویتامین D به عنوان یک ماده ضروری برای هموستاز کلسیم مادر شناخته شده است، اما اثرات دیگری فراتر از این اثر در بارداری وجود دارد. محققان در دانشگاه کالگری کانادا اظهار کردند کمبود ویتامین D در زنان باردار احتمال ابتلاء به دیابت بارداری و پره اکلامپسی را افزایش می دهد (۲۲).

در مطالعه مورد - شاهی بودنار و همکاران (۲۰۰۷) که بین دو گروه پره اکلامپسی و کنترل انجام شد، سطح D(OH) ۲۵ سرمی در بارداری و قبل از شروع پره اکلامپسی بررسی شد و زنانی که مبتلا به پره اکلامپسی بودند، سطح D(OH) ۲۵ سرمی آن ها در اوایل بارداری در مقایسه با گروه کنترل پایین تر بود. این محققان گزارش کردند هنگامی که سطوح ویتامین D تا حد ۲۰ نانوگرم بر لیتر کاهش یافته، خطر پره اکلامپسی دو برابر افزایش یافته است و نتیجه گیری شد که کمبود ویتامین D مادری شاید یک عامل خطر مستقل برای پره اکلامپسی باشد. وی انجام تحقیقاتی را در زمینه بررسی تأثیر دریافت مکمل ویتامین D در اوایل بارداری بر پیشگیری از پره اکلامپسی و ارتقاء سلامت نوزادان پیشنهاد کرد (۱۲).

در مطالعه کارآزمایی بالینی عاصمی و همکاران (۲۰۱۳) تحت عنوان تأثیر مکمل مولتی مینرال و ویتامین D بر نتایج بارداری در زنان باردار در معرض خطر پره اکلامپسی، مصرف مکمل مولتی مینرال و ویتامین D برای ۹ هفته در دوران بارداری در زنان باردار در معرض خطر پره اکلامپسی منجر به افزایش قد نوزادان، افزایش سطوح در جریان کلسیم، منیزیم، روی و ویتامین D سرمی در مقایسه با گروه دارونما شد (۲۳).

در مطالعه مورد شاهی عابدی و همکاران (۲۰۱۴) در اهواز که بر روی ۵۹ حاملگی پره اکلامپسی و ۵۹ حاملگی نرمال انجام شد، سطح ویتامین D در حاملگی پره اکلامپسی به طور معناداری پایین تر از حاملگی طبیعی بود و توصیه شد روزانه ۴۰۰ واحد مکمل

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه تخصصی رشته زنان دکتر آمنه موحدیان معین با کد ۲۹۴۱ ت دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد. بدین وسیله از معاونت محترم

پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که هزینه انجام این پژوهش را بر عهده داشته و از بیماران و پرسنل بیمارستان های دانشگاهی مشهد تشکر و قدردانی می شود.

منابع

- Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev* 2005; 63(7):225-32.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4): 366 e1-6.
- Robertson SA, Bromfield JJ, Tremellen KP. Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia-a unifying hypothesis. *J Reprod Immunol* 2003; 59(2):253-65.
- Lemire J. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3--a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol* 2000; 59 (Suppl 1):24-7.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-81.
- Lind L, Hanni A, Lithell H, Hvarfner A, Sorensen OH, Ljunghall S. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8(9):894-901.
- Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension*. 1997; 30(5):1289-94.
- Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke* 2006; 37(1):243-5.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure?. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1):105-12.
- Giovannucci E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Ann Epidemiol* 2009 Feb;19(2):84-8.
- Fischer D, Schroer A, Ludders D, Cordes T, Buecker B, Reichrath J. Metabolism of vitamin D3 in the placental tissue of normal and preeclampsia complicated pregnancies and premature births. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007; 34(2):80-4.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009; 20(5):720-6.
- Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007; 17(9):663-8.
- Olafsdottir AS, Magnusardottir AR, Thorgeirsdottir H, Hauksson A, Skuladottir GV, Steingrimsdottir L. Relationship between dietary intake of cod liver oil in early pregnancy and birthweight. *BJOG* 2005 ; 112(4):424-9.
- Abedi P, Mohaghegh Z, Afshary P, Latifi M. The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women. *Matern Child Nutr* 2014; 10(2):206-12.
- Hatami G, Ahmadi S, Motamed N, Eghbali SS, Amirani S. 25-OH Vitamin D serum level in pregnant women in Bushehr- 2012. *Iranian South Medical Journal* 2014; 16(6):410-8.(Persian).
- Burriss HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E, et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol* 2014; 24(5):399-403.e1.
- Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):832-9.
- Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011;194(7):334-7.
- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(1):27-32.
- Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:f1169.
- Asemi Z, Razavi BS, Ebrahimi Z, Baniahmadi Z, Salehi S, Nazemi F, et al. A randomized controlled clinical trial evaluating the effect of multi mineral-vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *KAUMS Journal (FEYZ)* 2013;16(7):765-6.
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am j Obstet Gynecol* 2011; 204(6):556.e1-4.