

نقش آنتی اکسیدان‌ها در کنترل هیپرکلستریمی و بیماری‌های قلبی-عروقی: مرور منظم

دکتر سعید آصف زاده **

دکتر مرجان نصیری اصل *

The role of antioxidant vitamins on controlling hypercholesterolemia and cardiovascular diseases

M Nassiri-Asl S Asefzadeh ❖

دریافت: ۸۶/۱۱/۲۸ پذیرش: ۸۷/۳/۴

* Abstract

Background: In observational studies, prolonged reduction in blood total cholesterol level is associated with lower risk of coronary heart disease however the results of clinical trials are controversial. During recent decades the role of antioxidants in preventing the initiation and progression of oxidative stress has been the focus of discussion.

Objective: To systematically review and find the exact role of antioxidants in preventing atherosclerosis and secondary cardiovascular diseases (CVD).

Methods: The Medline database through 1991-2007 was carefully retrieved and 37 relevant papers selected.

Findings: There are conflicting results in clinical trials regarding the efficacy of antioxidant vitamin supplements in reducing the progression of atherosclerosis and CVD events.

Conclusion: Owing to several different factors of patients such as age, sex, health conditions, study duration, and also the type of studies, it was concluded that the judgment on benefit of antioxidants is accompanied with poor clarity. Thus, further future studies are needed to address the efficiency of such medications in reducing the effect of these two risk factors on human.

Keywords: Antioxidants, Hypercholesterolemia, Vascular, Diseases, Coronary, Vessels, Cardiovascular, Diseases

* چکیده

زمینه: مطالعه‌های مشاهده‌ای نشان داده‌اند که کاهش طولانی مدت سطح کلسترول با کاهش خطر بیماری عروق کرونر قلب همراه است، ولی نتایج مطالعه‌های مداخله‌ای در این مورد بحث انگیز است. در دهه‌های اخیر نقش آنتی اکسیدان‌ها در پیشگیری از پیدایش و پیشرفت استرس‌های اکسیداتیو مطرح شده است.

هدف: مطالعه به منظور شناسایی نقش آنتی اکسیدان‌ها در پیشگیری از آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری منظم با بررسی کارآزمایی‌های بالینی در درمان آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی انجام شد و از نتایج ۳۷ پژوهش از بانک اطلاعاتی مدلاین در محدوده سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۷ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه‌ها در رابطه با نقش مکمل‌های آنتی اکسیدان در کاهش پیشرفت آترواسکلروز و وقایع قلبی-عروقی متضاد بود.

نتیجه گیری: با توجه به وجود تفاوت در شرایط افراد مورد مطالعه نظیر سن، جنس، وضعیت جسمانی، مدت زمان انجام آزمایش‌ها و نوع آزمایش‌های انجام شده، نمی‌توان در خصوص سودمندی آنتی اکسیدان‌ها قضاوت صحیحی داشت و باید مطالعه‌های وسیع‌تری برای اثبات اثربخشی این دسته از داروها در درمان آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی در انسان انجام شود.

کلیدواژه‌ها: آنتی اکسیدان‌ها، افزایش کلسترول، بیماری‌های عروق، عروق کرونر، بیماری‌های قلبی-عروقی

* استادیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

** استاد مدیریت خدمات بهداشتی-درمانی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک
آدرس مکان: قزوین، بیمارستان بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، تلفن ۳۳۳۲۹۳۰-۲

❖ sasefzadeh@yhao.com

***مقدمه:**

خصوص نقش عوامل استرس‌های اکسیداتیو و التهابی در آترواسکلروز، زمینه را برای بررسی اثر آنتی‌اکسیدان‌ها بر روی انسان‌ها و حیوان‌ها در سطح وسیعی فراهم ساخته است. آنتی‌اکسیدان‌های مورد استفاده در رژیم‌های غذایی جهت کنترل هیپرلیپیدمی شامل ویتامین C، E، فلاونوئیدها، فیتواسترول‌ها و کاروتنوئیدها است.^(۱۰،۹،۷) مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ویتامین E مقاومت LDL را در برابر تخریب‌های اکسیداتیو افزایش می‌دهد.^(۱۱) ویتامین C نیز به عنوان مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان موجود در پلاسما در مطالعه‌های برون‌تنی توانسته است سبب احیای مجدد ویتامین E شود.^(۱۲،۱۳) هدف از انجام این مطالعه شناسایی نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در پیش‌گیری از آترواسکلروز و ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی است.

*** مواد و روش‌ها:**

برای انجام این مطالعه مروری منظم از مقاله‌های بانک اطلاعاتی مدلاین در محدوده سال‌های ۱۹۹۱ تا ۲۰۰۷ استفاده شد. از میان ۶۶۰ مقاله انجام شده توسط انجمن‌های قلب و عروق آمریکا و اروپا ۳۷ مقاله انتخاب شدند. در ۶ مورد که امکان دسترسی به متن کامل مقاله وجود نداشت، از خلاصه مقاله استفاده شد. مقاله‌هایی انتخاب شدند که در آنها پدیده آترواسکلروز مورد بررسی قرار گرفته و میزان کلسترول خون افراد گزارش شده بود یا مطالعه‌هایی که در آنها داروهای پایین‌آورنده چربی خون، در کنار داروهای آنتی‌اکسیدان تجویز شده بودند. نحوه نگارش نتایج مثبت و منفی بر اساس ترتیب سال انجام مطالعات می‌باشد.

*** یافته‌ها:**

در کارآزمایی‌های بالینی اثر آنتی‌اکسیدان‌ها بر روی پیشرفت آترواسکلروز یا وقوع سکته قلبی در افراد سالم و افراد با سابقه بیماری‌های قلبی بر روی شده‌اند.^(۱۴) در

هیپرکلسترمی به عنوان یک عامل خطر اصلی برای ایجاد آترواسکلروز و بیماری‌های ایسکمی قلبی شناخته شده است. اکسیداسیون چربی‌ها، به خصوص لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم (LDL)، نیز به عنوان یک عامل ایجادکننده آترواسکلروز مطرح شده‌اند.^(۱) به طور معمول هیپرکلسترمی با افزایش استرس‌های اکسیداتیو همراه است، به گونه‌ای که در شرایین حیوان‌ها و در ادرار بیماران با سطح سرمی بالای کلسترول، افزایش رادیکال‌های آزاد و ایزوپروستان‌های F2 گزارش شده است.^(۲،۳) کلسترول، مسیر متابولیسم اسیدآراشیدونیک و سپس نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات اکسیداز (NADPH) را فعال می‌کند.^(۴،۵) امروزه از درمان‌های دارویی با مکانیسم اثر و کارایی‌های متفاوت در درمان چربی بالا استفاده می‌شود.^(۱) درمان با استاتین‌ها (داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز) تولید عامل نکروز بافتی (TNF α) توسط مونوسیت‌ها را کاهش می‌دهد. بنابراین، به نظر می‌رسد ارتباطی میان کلسترول و تشکیل عوامل پیش‌اکسیدان سیتوکین‌ها وجود دارد.^(۶) هر مولکولی که بتواند سبب پایداری یا غیرفعال شدن رادیکال‌های آزاد شود، آنتی‌اکسیدان نامیده می‌شود. بر اساس نظریه اکسیداسیون در بیماری‌های قلبی-عروقی، امروزه به عوامل آنتی‌اکسیدان در رژیم‌های غذایی توجه خاصی می‌شود.^(۷) در سال ۱۹۹۱ در کارگاه برگزار شده توسط انستیتوی ملی قلب، خون و ریه با بررسی شواهد فرضیه تغییرات اکسیداتیو و مرور مطالعه‌های تجربی بر روی حیوانات، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها بی‌خطر اعلام شد و بدون توجه به شواهد قطعی استفاده از این عوامل برای کارآزمایی‌های بالینی مورد تأیید قرار گرفتند. در آن زمان تنها اکسیداسیون LDL در ضایعه‌های آترواسکلروز در حیوان و انسان مطرح شده بود، ولی مکانیسم‌های ایجاد این اکسیداسیون نامشخص بود.^(۸)

در سال‌های اخیر، گزارش عوارض جانبی ناشی از مصرف ویتامین‌های صنعتی از یک سو و گرایش به استفاده از مواد با منشاء طبیعی از سوی دیگر و همچنین وجود شواهدی در

میلی گرم) و بتاکاروتن (۲۰ میلی گرم) و گروه چهارم کپسول دارونما استفاده کردند. پس از اتمام مطالعه، در گروه سیمواستاتین، کاهش سطح سرمی کلسترول تام و LDL گزارش شد و افزایش ویتامین E در پلاسما افراد دریافت کننده آن گزارش شد. از محاسن این مطالعه حجم نمونه بالا و مطالعه بر روی افراد در معرض خطر حوادث قلبی-عروقی بود. این مطالعه شواهد قابل اطمینانی از اثرات سیمواستاتین و مکمل های ویتامینی آنتی اکسیدان بر میزان مرگ در اثر علل مختلف یا اختصاصی در اختیار قرار می دهد.^(۱۸)

در یک مطالعه دو سوکور ۴۰ بیمار (صفر تا ۲ سال پس از پیوند قلب) در دو گروه به مدت یک سال بررسی شدند. به گروه اول ویتامین C (۵۰۰ میلی گرم) و ویتامین E (۴۰۰ واحد)، هر دو روز یک بار و به گروه دوم دارونما تجویز شد و تمام بیماران پرواستاتین دریافت کردند. در مدت یک سال شاخص انتیما (نسبت سطح پلاک به سطح رگ) در گروه دارونما ۸ درصد افزایش یافت از نتایج چنین به نظر می رسد که مصرف آنتی اکسیدان های C و E پیشرفت اولیه آترواسکلروز عروق کرونر را به دنبال پیوند کاهش می دهد.^(۱۹)

در مطالعه دیگری که ابتدا به صورت دو سوکور بر روی ۵۲۰ نفر از مردان غیرسیگاری و زنان یائسه ۴۵ تا ۶۹ ساله به مدت ۳ سال انجام شد و سپس بر روی ۴۴۰ نفر به صورت مطالعه باز در مدت ۳ سال بعد ادامه یافت، نشان داده شد که تجویز توام ویتامین E (۱۳۶ واحد، ۱۰۰-۹۱ میلی گرم) و ویتامین C (۲۵۰ میلی گرم) سبب کاهش در پیشرفت آترواسکلروز می شود. به طوری که میانگین افزایش ضخامت لایه میانی-داخلی (IMT) دیواره کرونر در مردان گروه دارونما ۰/۰۲ میلی متر در سال و در گروه مورد ۰/۰۱ میلی متر در سال بود ($p < 0/008$). البته سودمندی این رژیم در زنان مشاهده نشد. علت انتخاب محدوده سنی فوق در این مطالعه، بالا بودن احتمال پیشرفت آترواسکلروز در شریان کاروتید مطرح شده بود.^(۲۰) البته در این مطالعه مقدار کلسترول خون بیماران گزارش نشده بود. و در نتیجه مقایسه نسبت ویتامین E به کلسترول با سایر مطالعه ها امکان پذیر نبود.

بسیاری از مطالعه ها از ویتامین E به منظور بررسی اثر آنتی اکسیدان ها استفاده شده است، چون مطالعه های همه گیرشناسی نشان داده اند که استفاده مداوم از این ویتامین سبب کاهش خطر وقوع حوادث قلبی می شود.^(۱۵)

در یک مطالعه دو سوکور بر روی ۲۰۰۲ بیمار مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر در انگلستان، به افراد گروه مورد ۸۰۰ و ۴۰۰ واحد ویتامین E و به افراد گروه شاهد، دارونما داده شد. درمان با ویتامین E با اختلاف معنی داری احتمال وقوع بیماری های قلبی و سکتة قلبی غیرکشنده را کاهش داد. میزان مرگ و میر در گروه مورد ۳۶ نفر و در گروه دارونما، ۲۷ نفر بود که این اختلاف معنی دار نبود در نهایت چنین استنباط شد که درمان با ویتامین E به مدت یک سال، سودمند بوده و احتمال ایجاد سکتة قلبی غیرکشنده را کاهش می دهد.^(۱۶)

مطالعه دیگری بر روی ۱۸۸ مرد ۴۰ تا ۵۹ ساله غیرسیگاری با سابقه جراحی پیوند شریان کرونر در مدت دو سال انجام شد. افراد مورد مطالعه شامل گروه های دریافت کننده ویتامین E با دوز کمتر و بیش تر از ۱۰۰ واحد در روز و گروه های دریافت کننده ویتامین C با دوز کمتر و بیش تر از ۲۵۰ میلی گرم در روز بودند. این چهار گروه، هر کدام به گروه های مساوی از بیماران تحت درمان با داروهای کولستیبول و نیاسین و گروه دارونما تقسیم شدند. ضخامت لایه میانی-داخلی دیواره کرونر در این افراد با استفاده از اولتراسوند مقایسه و چنین نتیجه گیری شد که مصرف ویتامین E در گروه دارونما در مقایسه با افرادی که تحت درمان با داروهای پایین آورنده چربی خون قرار نگرفته اند، در کاهش پیشرفت آترواسکلروز مؤثر بوده است ($P = 0/03$).^(۱۷)

یک کارآزمایی تصادفی ۵ ساله بر روی مردان و زنان ۴۰ تا ۸۰ ساله در معرض خطر بیماری کرونری (با سابقه سکتة قلبی، دیابت، پرفشاری خون و غیره) انجام شد که ۹۵۱۵ نفر از آنها بالاتر از ۶۵ سال سن داشتند. بیماران به چهار گروه تقسیم شدند: گروه اول قرص سیمواستاتین (۴۰ میلی گرم در روز)، گروه دوم قرص دارونما، گروه سوم کپسول ویتامین E (۶۰۰ میلی گرم)، ویتامین C (۶۰۰

مطالعه دو سوکور دیگری به صورت تصادفی بر روی مردان ۴۵ تا ۶۰ و زنان ۳۵ تا ۶۰ ساله به مدت ۷ سال در فرانسه انجام شد و افراد را در دو گروه بررسی نمود. افراد گروه اول ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌ها، (۱۲۰ میلی‌گرم ویتامین C، ۳۰ میلی‌گرم ویتامین E، ۶ میلی‌گرم بتاکاروتن، ۱۰۰ میکروگرم سلنیوم و ۲۰ میلی‌گرم روی) دریافت کردند و گروه دوم به عنوان گروه دارونما در نظر گرفته شد. غلظت پلاسمایی آنتی‌اکسیدان‌ها، سطوح پلاسمایی کلسترول و IMT کاروتید در دو گروه اختلاف معنی‌دار آماری نداشت. درصد افراد با پلاک‌های کاروتید در گروه مداخله بیش‌تر از گروه دارونما بود ($p < 0/04$). بنابراین، در این مطالعه اثرات سودمند مصرف طولانی مدت مکمل‌های آنتی‌اکسیدان بر آترواسکلروز کاروتید نفی شد.^(۲۳)

مطالعه دیگری بر روی ۲۵ بیمار هیپرکلسترمی با میانگین سنی ۴۶ سال انجام شد. اکثر بیماران فاقد علائم بیماری کرونری بودند، اما تعدادی از آنها به پرفشاری خون مبتلا بوده و از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) استفاده می‌کردند. در ماه اول هیچ کدام از بیماران از داروهای پایین آورنده چربی خون استفاده نکردند. در ماه دوم رژیم دارویی سیمواستاتین ۲۰ میلی‌گرم در روز را به مدت دو ماه تجویز شد. و سپس در ادامه آلفا توکوفرول (۴۰۰ واحد در روز) به مدت دو ماه دیگر به رژیم غذایی اضافه شد. مصرف سیمواستاتین، میزان LDL سرم را در مقایسه با ماه اول درمان، به صورت معنی‌داری کاهش داد ($p < 0/05$)، ولی افزودن آلفاتوکوفرول به رژیم دارویی اثر سیمواستاتین را افزایش نداد.^(۲۴)

یک کارآزمایی دو سوکور بر روی ۴۰۹ فرد سیگاری بالاتر از ۵۵ سال در ملبورن به مدت ۴ سال انجام شد. افراد به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه ویتامین E (۵۰۰ واحد در روز) و گروه دوم دارونما دریافت کردند میانگین افزایش IMT شریان کاروتید در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، ولی در گروه ویتامین E حساسیت به اکسیداسیون LDL به صورت معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0/01$)^(۲۵) (جدول شماره ۱).

در مطالعه دو سوکور دیگری که به مدت ۳ سال بر روی ۱۶۰ مرد (کمتر از ۶۳ سال) و زن (کمتر از ۷۰ سال) مبتلا به بیماری عروق کرونر با سطح HDL پایین و LDL طبیعی انجام شد، احتمال وقوع حوادث قلبی در گروه‌های دارونما ۲۴ درصد، آنتی‌اکسیدان ۲۱ درصد، سیمواستاتین و نیاسین ۳ درصد و سیمواستاتین، نیاسین و آنتی‌اکسیدان ۱۴ درصد گزارش شد. مصرف آنتی‌اکسیدان هیچ‌گونه تغییری در سطوح چربی به وجود نیاورد. از سوی دیگر مصرف توام آنتی‌اکسیدان به همراه سیمواستاتین و نیاسین، اثر محافظتی افزایش HDL₂ توسط این داروها را نیز کاهش داد. متوسط کاهش تنگی در عروق در گروه دارونما ۳/۹ درصد، آنتی‌اکسیدان ۱/۸ درصد ($p = 0/16$)، سیمواستاتین، نیاسین و آنتی‌اکسیدان ۰/۷ درصد ($p < 0/004$) و سیمواستاتین و نیاسین ۰/۴ درصد ($p < 0/001$) گزارش شد. در این مطالعه سودمندی رژیم دارویی سیمواستاتین و نیاسین مورد تاکید و استفاده از ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان مورد تردید قرار گرفت. آنتی‌اکسیدان‌های مصرفی شامل ویتامین E (۸۰۰ واحد)، ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم)، بتا کاروتن (۲۵ میلی‌گرم) و سلنیوم (۱۰۰ میکروگرم) بودند.^(۲۱)

یک مطالعه تصادفی دو سوکور بر روی افراد سالم بالای ۴۰ سال با میزان کلسترول سرمی ۱۳۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر انجام شد. افراد به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول آلفا توکوفرول (۴۰۰ واحد در روز) به مدت ۳ سال و گروه دوم دارونما دریافت کردند. میزان ویتامین E پلازما به صورت معنی‌داری در گروه آلفاتوکوفرول در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت ($p < 0/0001$). همچنین میزان LDL و حساسیت آن به اکسیداسیون در مقایسه با گروه دارونما به صورت معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب $p < 0/03$ و $p < 0/01$). با این وجود مصرف ویتامین E از پیشرفت IMT شریان کاروتید جلوگیری نکرد. نتایج این مطالعه فرضیه مصرف ویتامین E جهت پیشگیری از پیشرفت IMT در زنان و مردان سالم (در معرض خطرات کمتر حوادث قلبی-عروقی) را نفی می‌کند.^(۲۲)

جدول ۱- نتایج کار آزمایشی‌های انجام شده در رابطه با اثر آنتی‌اکسیدان‌ها در کنترل هیپرکلسترمی و بیماری‌های قلبی-عروقی*

نویسنده، کشور و سال	روش مطالعه	دوره مطالعه	تعداد و ویژگی نمونه‌ها	نتایج
Stephens و همکاران انگلستان- ۱۹۹۶	دو سویه ناآگاه در دو گروه: ۱) تجویز ویتامین E (۵۴۶ بیمار ۸۰۰ واحد و ۴۸۹ بیمار ۴۰۰ واحد) ۲) ۹۶۷ بیمار گروه دارونما	۱/۵ سال	۲۰۰۲ بیمار مرد و زن میستلا بیه آترواسکلروزیس کرونر	درمان با ویتامین E با اختلاف معنی‌داری احتمال وقوع بیماری‌های قلبی و سکنه قلبی غیرکننده را کاهش داد ($p=0/05$) ^(۱۶)
Azen و همکاران آمریکا- ۱۹۹۶	کارآزمایی تصادفی در چهار گروه ۱- تجویز ویتامین E با دوز کمتر از ۱۰۰ واحد در روز (۱۲۴ نفر) ۲- تجویز ویتامین E با دوز بیشتر از ۱۰۰ واحد در روز (۲۲ نفر) ۳- تجویز ویتامین C با دوز کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در روز (۱۱ نفر) ۴- تجویز ویتامین C با دوز بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در روز (۲۹ نفر) این چهار گروه هر کدام به گروه‌های مساوی از بیماران تحت درمان با داروهای کولستپول و نیاسین و گروه دارونما تقسیم شدند.	۲ سال	۱۸۸ مرد ۴۰ تا ۵۰ ساله غیر سیگاری با سابقه جراحی پیوند شریان کرونر	مصرف ویتامین E با دوز بالاتر در مقایسه با گروه دارونما دریافت‌کننده ویتامین E با دوز کمتر، از نظر IMT دیواره کرونر اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($p=0/03$) ^(۱۷)
گروه MRC/BHF انگلستان- ۱۹۹۹	دو سویه ناآگاه در چهار گروه: ۱- گروه دارونما (۳۴ نفر) ۲- سیمواستاتین و نیاسین (۳۳ نفر) ۳- آنتی‌اکسیدان (۳۹ نفر) ۴- سیمواستاتین و نیاسین و آنتی‌اکسیدان (۴۰ نفر). آنتی‌اکسیدان‌های مورد مصرف شامل ویتامین E (۸۰۰ واحد) و C (۲۵۰ میلی‌گرم)، بتاکاروتن (۲۵ میلی‌گرم) و سلنیوم (۱۰۰ میکروگرم) بود.	۵ سال	۱۵۴۵۴ نفر مرد و ۵۰۸۲ نفر زن ۴۰ تا ۸۰ ساله در معرض خطر بیماری کرونری	تنها افزایش ویتامین E در پلاسمای افراد دریافت‌کننده آن گزارش شد. ^(۱۸)
Fang و همکاران آمریکا- ۲۰۰۲	کارآزمایی تصادفی در چهار گروه: ۱- قرص سیمواستاتین ۲- قرص دارونما ۳- کیپول ویتامین E (۶۰۰ میلی‌گرم)، C (۶۰۰ میلی‌گرم) و بتاکاروتن (۲۰ میلی‌گرم) ۴- کیپول دارونما	۱ سال	۴۰ بیمار (صفر تا ۲ سال پس از پیوند قلب)	شاخص انتیما در گروه دارونما افزایش یافت (۸٪)، اما اختلاف معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده ویتامین دیده نشد (۰/۸٪). ^(۱۹)
Salonen و همکاران فنلاند- ۲۰۰۲	دوسویه ناآگاه در دو گروه: ۱- ۱۹ نفر ویتامین C (۵۰۰ میلی‌گرم) و E (۴۰۰ واحد) هر دو روز یک بار ۲- تمام بیماران گروه دارونما ۲۱ نفر پرواستاتین دریافت کردند.	در دو دوره ۳ ساله	۵۲۰ داوطلب از مردان غیرسیگاری و زنان یائسه در محدوده سنی ۴۵ تا ۶۹ سال به مدت ۳ سال و سپس ادامه مطالعه بر روی ۴۴۰ نفر در مدت ۳ سال دیگر	تجویز توام ویتامین E و C سبب کاهش در پیشرفت اترواسکلروزیس در این افراد شد میانگین تغییرات IMT دیواره کرونر در مردان تحت درمان با ویتامین‌ها در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود ($p<0/008$) ^(۲۰)
Brown و همکاران آمریکا و کانادا- ۲۰۰۱	ابتدا کارآزمایی دو سویه ناآگاه و سپس مطالعه باز با تجویز توام ویتامین E (۱۳۶ واحد) و C (۲۵۰ میلی‌گرم)	۳ سال	۱۶۰ مرد کمتر از ۶۳ ساله و زن کمتر از ۷۰ ساله مبتلا به بیماری کرونری با سطح HDL پایین و LDL طبیعی	مصرف آنتی‌اکسیدان تغییری را در سطوح چربی به وجود نیاورد. مصرف توام آنتی‌اکسیدان به همراه سیمواستاتین و نیاسین، اثر محافظتی افزایش HDL ₂ توسط این داروها را کاهش داد. متوسط تنگی پیشرفت یافته در عروق در گروه دارونما ۳/۹٪، آنتی‌اکسیدان ۱/۸٪ (p) در مقایسه با پلاسبو (۰/۱۶٪)، سیمواستاتین، نیاسین و آنتی‌اکسیدان ۰/۷٪ ($p<0/004$) و سیمواستاتین و نیاسین به ۰/۴٪ کاهش یافت ($p<0/001$) ^(۲۱)

نویسنده، کشور و سال	روش مطالعه	دوره مطالعه	تعداد و ویژگی نمونه‌ها	نتایج
Hodis و همکاران آمریکا- ۲۰۰۲	دو سویه نائگاه تصادفی در دو گروه: ۱- آلفا توکوفرول (۴۰۰ واحد در روز) ۲- گروه دارونما	۳ سال	۳۳۲ مرد و زن سالم بالای ۴۰ سال با میزان کلسترول ۱۳۰ میلی گرم بر دسی‌لیتر (بدون وجود علائم قلبی)	مصرف آلفا توکوفرول میزان ویتامین E پلاسما را به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه دارونما افزایش داد ($p < 0.0001$). میزان LDL و حساسیت آن را به اکسیداسیون در مقایسه با گروه دارونما، به صورت معنی‌داری کاهش داد ($p < 0.03$) و ($p < 0.01$). اما مصرف ویتامین E از پیشرفت IMT شریان کاروتید در مقایسه با گروه دارونما جلوگیری نکرد. ^(۳۲)
Zureik و همکاران فرانسه- ۲۰۰۴	دو سویه نائگاه تصادفی در دو گروه: ۱- تجویز ترکیبی از آنتی‌اکسیدان‌ها (۱۲۰ میلی‌گرم ویتامین C، ۳۰ میلی‌گرم ویتامین E، ۶ میلی‌گرم بتاکاروتن، ۱۰۰ میکروگرم سلنیوم و ۲۰ میلی‌گرم روی (۶۴۸۱ نفر). ۲- گروه دارونما (۶۵۳۶ نفر)	۷ سال	۱۳۰۷ نفر مرد ۴۵ تا ۶۰ ساله و زن ۳۵ تا ۶۰ ساله	تفاوتی در غلظت پلاسمایی آنتی‌اکسیدان‌ها و سطوح پلاسمایی کلسترول در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری مشاهده نشد. درصد افراد با پلاک‌های کاروتید در گروه مداخله بیش‌تر از دارونما بود ($p < 0.04$). ^(۳۳)
Pereira و همکاران برزیل- ۲۰۰۴	عدم استفاده از داروهای پایین آورنده چربی خون در ماه اول و سپس دریافت سیمواستاتین (۲۰ میلی‌گرم در روز) به مدت دو ماه و سپس سیمواستاتین (۲۰ میلی‌گرم در روز) به همراه آلفا توکوفرول (۴۰۰ واحد در روز) به مدت دو ماه دیگر	۵ ماه	۱۲ مرد و ۱۳ زن بیمار هیپرکلسترمی با میانگین سنی ۴۶ سال و فاقد علائم بیماری کرونری که تعدادی از آنها مبتلا به پرفشاری خون بوده و از داروهای مهارکننده آنزیم ACE استفاده می‌کردند.	سیمواستاتین میزان کلسترول LDL را به صورت معنی‌دار در مقایسه با میزان کلسترول در ماه اول درمان کاهش داد ($p < 0.05$). افزودن آلفا توکوفرول به رژیم دارویی بیماران اثر سیمواستاتین را افزایش نداد. ^(۳۴)
Magliano و همکاران استرالیا- ۲۰۰۶	دو سویه نائگاه در دو گروه: ۱- تجویز ویتامین E ۲- گروه دارونما	۴ سال	۴۰۹ نفر مرد و زن سیگاری بالاتر از ۵۵ سال	میانگین افزایش IMT شریان کاروتید در دو گروه هیچگونه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. اما حساسیت به اکسیداسیون LDL در گروه ویتامین E به صورت معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.01$). ^(۳۵)

* ۵ مطالعه اول نتایج مثبت و ۵ مطالعه دوم نتایج منفی را در بر می‌گیرد.

* بحث و نتیجه گیری:

داده شده است که استاتین‌ها، نه تنها به عنوان داروهای پایین‌آورنده کلسترول در خط اول درمان قرار دارند، بلکه اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز دارند و مقاومت LDL را در برابر اکسیداسیون افزایش می‌دهند.^(۳۷ و ۳۶) به طوری که تجویز سیمواستاتین به بیماران به مدت ۸ هفته سبب بهبود در وضعیت آنتی‌اکسیدان‌های پلاسما (آلفا و گاما توکوفرول، رتینول) و تقویت اثرات آنتی‌اکسیدانی شده است.^(۳۸)

در مطالعه‌های انجام شده اکسیداسیون LDL در دیواره عروق، به عنوان عامل اصلی پیشرفت آترواسکلروز محسوب شده‌است. علاوه بر این، LDL اکسید شده اثرات سمی بر سلول دارد که احتمالاً مسؤوّل آسیب‌های سلول‌های اندوتلیال و دژنره شدن ماکروفاژ در پلاک‌های آترواسکلروتیک انسانی است. در سال‌های اخیر نشان

استرس‌های اکسیداتیو در افراد مورد مطالعه، دوره درمان نسبتاً کوتاه، استفاده از دوزهای پایین‌تر از حد لازم، سرکوب گاما توکوفرول توسط آلفا توکوفرول، عدم مصرف همزمان ویتامین E با C، فقدان نشان‌گرهای بیوشیمیایی استرس‌های اکسیداتیو و نشان‌گرهای پاسخ‌های عروقی، مصرف نامناسب ویتامین‌ها توسط بیمار، همکاری ضعیف بیمار و عدم پایش سطوح ویتامین E در بدن افراد پس از مصرف آن.^(۳۳) نکته دیگر در مورد مطالعه‌های انجام شده آن است که فقدان گزارش در مورد سطوح پلاسمایی ویتامین E در تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی، تفسیر نتایج مربوط به اثر بخشی این ویتامین را دشوار می‌سازد. مسأله فراهم زیستی (Bioavailability) ویتامین E بسیار مهم است که اغلب به آن بی‌توجهی می‌شود، به طوری که مقدار پلاسمایی ویتامین E در ۳۰ درصد از افراد مصرف کننده افزایش نمی‌یابد، مگر آن که ویتامین همراه با غذا مصرف شده باشد.^(۳۵،۳۴)

ویولی و همکاران دلیل احتمالی نتایج مایوس کننده مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی را عدم وجود تعریف دقیق افراد واجد شرایط برای تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها می‌دانند. لذا این مکمل‌ها در شرایط مختلف از قبیل وجود بیماری‌های قلبی همراه با دیابت، هیپرکلسترمی، پرفشاری خون یا افراد سیگاری مطالعه شده‌اند که می‌تواند قضاوت در مورد کارایی این داروها را دشوار نماید.^(۳۶) جهت حمایت از مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدان در رژیم غذایی، در یک مطالعه برون تنی در سال ۲۰۰۶ نشان داده شد که LDL به دست آمده از بیماران هیپرکلسترمی در مقایسه با افراد سالم از تمایل بیش‌تری به اکسیداسیون برخوردار است و به اسیداسکوریبک بیش‌تری جهت جلوگیری از اکسیداسیون نیاز دارد.^(۳۷)

با توجه به نتایج متناقض در مطالعه‌ها به نظر می‌رسد انجام یک سری مطالعه‌های دقیق‌تر در خصوص روند پیدایش استرس‌های اکسیداتیو در جریان آترواسکلروز و

نتایج مطالعه‌های تجربی نقش اساسی استرس‌های اکسیداتیو را در شکل‌گیری ضایعه‌های آتروماتوز در دیواره شریان‌ها مطرح می‌سازد و تصور می‌شود آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان بیماری‌های قلبی نقش اساسی ایفا می‌کنند. البته نقش این عوامل در تمام مطالعه‌های بالینی تأیید نشده و نقش آنها در آترواسکلروز و درمان بیماری‌های قلبی مورد پرسش قرار گرفته است.^(۳۹) به دنبال فرضیه اکسیداسیون در آترواسکلروز، نقش آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های C و E و کاروتنوئیدها در بسیاری از مطالعه‌های بالینی و همه‌گیرشناسی بررسی شد که نتایج متفاوتی در برداشتند. در سال ۲۰۰۳ متا آنالیزی توسط ویوکاناتان و همکاران انجام شد و کارآزمایی‌هایی که در آنها ویتامین E (۵۰ تا ۸۰۰ واحد) یا بتاکاروتن (۱۵ تا ۵۰ میلی‌گرم) در محدوده زمانی ۱/۲ تا ۱۲ سال به افراد تجویز شده بودند، انتخاب شدند. مصرف ویتامین E از نظر کاهش مرگ و میر قلبی و حوادث ناشی از عروق مغزی هیچ تفاوتی را در مقایسه با مصرف دارونما نداشت، اما بتاکاروتن در مقایسه با گروه شاهد مرگ و میر را به طور معنی‌داری افزایش داد ($p=0/003$).^(۳۰) به نظر چروبینی و همکاران آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی تنها در زیر مجموعه‌ای از بیماران که با سطوح بالای از استرس‌های اکسیداتیو یا فقدان ذخایر دفاعی ناشی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مواجه شده‌اند، سودمند هستند.^(۳۱) سیکمیر در مطالعه مروری در سال ۲۰۰۶، آنتی‌اکسیدان‌های C، E و بتاکاروتن بر اساس مطالعه‌های برون تنی در جلوگیری از آترواسکلروز مؤثر می‌داند. ولی بر اساس مطالعه‌های بالینی و همه‌گیرشناسی، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها را توسط اشخاص سالم توصیه نکرده و حتی به مطالعه‌هایی اشاره می‌کند که در آنها مصرف ویتامین E و بتاکاروتن به خصوص در مقادیر بالا زیان‌بار شناخته شده است.^(۳۲) به عقیده رایبسون دلایل شکست درمان با ویتامین E عبارتند از: عدم توجه به وجود شواهد افزایش

- patients. *Thromb Haemost* 2002; 87: 796-801
6. Ferro D, Parrotto S, Basili S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 427-31
7. Kaliora AC, Dedoussis GVZ. Natural antioxidant compounds in risk factors for CVD. *Pharmacol Res* 2007; 56: 99-109
8. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105: 2107-11
9. Jialal I, Devaraj S. Antioxidants and atherosclerosis: don't throw out the baby with the bath water. *Circulation* 2003; 107: 9268
10. Meagher E, Rader DJ. Antioxidant therapy and atherosclerosis: animal and human studies. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11: 162-5
11. Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, et al. Effect of oral supplementation with D- α -tocopherol on the vitamin E content of human low density lipoproteins and resistance to oxidation. *J Lipid Res* 1991; 32: 1325-32
12. Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but not probucol during oxidative modification. *J Clin Invest* 1991; 87: 597-601
13. Gaziano JM, Hennekens CH. Vitamin antioxidants and cardiovascular disease. *Curr Opin Lip* 1992; 3: 291-4
14. Gotto AM. Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1205-10
15. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 141-64

بیماری عروق کرونری لازم است. زیرا در مطالعه‌های مذکور حجم نمونه‌ها در گروه مثبت از ۴۰ تا ۲۰۵۳۶ نفر و در گروه منفی از ۲۵ تا ۱۳۰۱۷ نفر متغیر بوده همچنین وجود تفاوت‌های مربوط به شرایط افراد مورد مطالعه نظیر سن، جنس، وضعیت جسمانی، داروهای مصرفی، نوع جراحی‌ها، مدت زمان و نوع آزمایش‌های انجام شده، نمی‌توان در خصوص سودمندی آنتی‌اکسیدان‌ها قضاوت صحیحی داشت و مطالعه‌های وسیع‌تر برای اثبات اثر بخشی این دسته از داروها بر روی انسان در درمان آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی ضروری به نظر می‌رسد. همچنین انجام مطالعه‌های بیشتر بر روی سایر آنتی‌اکسیدان‌های تأیید شده و موجود در بازار دارویی پیشنهاد می‌شود، زیرا بخش عمده کارآزمایی‌های بالینی تنها به بررسی اثرات آنتی‌اکسیدان‌های C، E و بتاکاروتن پرداخته‌اند که نمی‌توان نتایج آنها را به تمام داروهای این دسته تعمیم داد.

* مراجع:

1. Sweethman SC. Martindale. The Complete Drug Reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007. 1050, 1766
2. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, et al. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 1995; 92: 898-903
3. Davi G, Alessandrini P, Mezzetti A, et al. In vivo formation of 8-epiprostaglandin F2a is increased in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Nov; 17(11): 3230-5
4. Wolin MS. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Jun; 20(6): 1430-42
5. Sanguigni V, Pignatelli P, Caccese D, et al. Increased superoxide anion production by platelets in hypercholesterolemic

16. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781-6
17. Azen SP, Qian D, Mack WJ, et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall intima-media thickness in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94: 2369-72
18. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-741
19. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomized trial. *Lancet* 2002; 30 (359):1108-13
20. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, et al Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: The antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study. *Circulation* 2003; 107: 947-53
21. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the revention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92
22. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: The vitamin E atherosclerosis prevention study (VEAPS). *Circulation* 2002; 106: 1453-59
23. Zureik M, Galan P, Bertrais S, et al. Effects of long-term daily low-dose supplementation with antioxidant vitamins and minerals on structure and function of large arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1485-91
24. Pereira EC, Bertolami M, Faludi AA, et al. Antioxidant effect of simvastatin is not enhanced by its association with a-tocopherol in hypercholesterolemic patients. *Free Rad Biol Med* 2004; 37: 1440-8
25. Magliano D, McNeil J, Branley P, et al. The Melbourne Atherosclerosis Vitamin E Trial (MAVET): a study of high dose vitamin E in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 341-7
26. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004; 173:1-12
27. Molcanyiova A, Stancakov A, Javorsky M, Tkac I. Beneficial effect of simvastatin treatment on LDL oxidation and antioxidant protection is more pronounced in combined hyperlipidemia than in hypercholesterolemia. *Pharmacol Res* 2006; 54: 203-7
28. Shin MJ, Chung N, Lee JH, et al. Effects of simvastatin on plasma antioxidant status and vitamins in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol* 2007; 118: 173-7
29. Thomson MJ, Puntmann V, Kaski JC. Atherosclerosis and oxidant stress: the end of the road for antioxidant vitamin treatment? *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 195-210
30. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-

analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 2017-23

31. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, et al. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update. *Curr Pharm Des.* 2005; 11: 2017-32

32. Siekmeier R, Steffen C, März W. Can antioxidants prevent atherosclerosis?. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2006; 49: 1034-49

33. Robinson I, de Serna DG, Gutierrez A, Schade DS. Vitamin E in humans: an explanation of clinical trial failure. *Endocr Pract.* 2006; 12: 576-82

34. Carroll MF, Schade DS. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation* 2003; 108: 24-31

35. Iuliano L, Micheletta F, Maranghi M, et al. Bioavailability of vitamin E as function of food intake in healthy subjects: effects on plasma peroxidescavenging activity and cholesterol-oxidation products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:E34-7

36. Violi F, Loffredo L, Musella L, Marcocchia A. Should antioxidant status be considered in interventional trials with antioxidants? *Heart* 2004; 90:598-602