

## اثر اسید آسکوربیک بر سطح سرمی لیپیدها در خرگوشهای نر تغذیه شده با کلسترول بالا

دکتر غلامرضا دشتی\*، دکتر زین العابدین بهدادی پور\*، دکتر محمد مردانی\*،  
مهندس علی فرزانه\*، پرویز واحدی\*\*\*

### چکیده

**هدف.** اکسیداسیون لیپوپروتئینها مهمترین عامل ایجاد آترواسکلروز می باشد و ویتامین C آنتی اکسیدانی است که موجب کاهش اکسیداسیون LDL ها و کاهش سطح سرمی چربیها می شود. این مطالعه با هدف بررسی اثر اسید آسکوربیک بر سطح سرمی لیپیدها در خرگوشهای نر تغذیه شده با کلسترول بالا صورت گرفت.

**روش ها.** این تحقیق یک مطالعه تجربی می باشد که در سال ۱۳۸۴ در گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی اصفهان انجام گردید. ۲۰ عدد خرگوش نر سفید (با متوسط وزن ۹۵۰ گرم) تهیه، پس از توزین، قبل از شروع تغذیه نمونه خونی جهت اندازه گیری سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید LDL, HDL, VLDL گرفته و آنها را به دو گروه مساوی تقسیم شدند سپس به مدت ۴۰ روز تحت رژیم غذایی خاص قرار داده شدند. به گروه شاهد (n=۱۰)، کلسترول + آب آشامیدنی معمولی و گروه مورد (n=۱۰)، کلسترول + آب آشامیدنی معمولی + اسید آسکوربیک خوراندند. بعد از ۴۰ روز از حیوانات آزمایشگاهی، نمونه خونی مجدداً اخذ شد و مقادیر این پارامترها، اندازه گیری شد.

**نتایج.** پس از ۴۰ روز میزان سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید، LDL, HDL, VLDL در گروههای بعد از آزمایش نسبت به قبل از آزمایش اختلاف معنی داری نشان داد (P=۰/۰۰۱). همچنین بعد از تجویز رژیم غذایی در مقایسه بین گروه شاهد نسبت به گروههای مورد اختلاف معنی دار نشان داده شد (P=۰/۰۰۱).

**نتیجه گیری.** با توجه به یافته ها نقش ویتامین C به عنوان آنتی اکسیدان در کاهش مقادیر کمی لیپوپروتئینهای سرم مشخص می شود.

**واژه های کلیدی.** اسید آسکوربیک، لیپوپروتئینها، لیپیدها، رژیم غذایی.

### مقدمه

بزرگ و متوسط تشکیل می شود و با پیشرفت بیماری باعث تنگی عروق می شود که تظاهرات بالینی آن شامل بیماریهای عروق کرونری، آنژین صدری، سکته قلبی و سکته مغزی میباشد (۴) با

بیماری عروق کرونر عمده ترین علت مرگ و میر در سراسر دنیا می باشد (۱). و از عوامل آن می توان به هیپرکلسترولمی، هیپرتانسیون، کشیدن سیگار و دیابت اشاره کرد (۲). افزایش LDL و نفوذ آن به زیر سلولهای آندوتلیال و اکسیداسیون آنها در اثر رادیکالهای آزاد و تغییرات ساختمانی آن باعث تسریع تشکیل ضایعه آترواسکلروز می شود (۳). آترواسکلروز در عروق

\* استادیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\* عضو هیئت علمی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\*\*\* کارشناس ارشد علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

Email dashti@med.mui.ac.ir

نویسنده رابط:

تاریخ وصول: ۸۴/۹/۲۷ تصحیح نهائی: ۸۵/۵/۱۱ پذیرش مقاله: ۸۵/۵/۱۵

معمولی گروه مورد: کلسترول ۱٪ + کنجاله + آب آشامیدنی معمولی + ویتامین C با غلظت ۲ گرم در ۶۰CC آب آشامیدنی که روزانه ۳ میلی متر بوسیله سرنگ به حیوان خوراندند شد. تهیه کلسترول: ۱ گرم پودر کلسترول ۱٪ را در ۴ میلی لیتر روغن زیتون حل کرده و به ۱۰۰ گرم غذای حیوان (کنجاله) اضافه و روزانه بطور مساوی به خرگوشها خوراندند شد. اسید آسکوربیک نیز روزانه به مقدار  $100 \text{ mg/kg}$  بصورت خوراکی به هر خرگوش خوراندند شد. در پایان رژیم غذایی خاص (۴۰ روز) حیوانات توزین شدند و نمونه خون جهت اندازه گیری سطح سرمی لیپیدها LDL و VLDL و HDL و تری گلسیرید و کلسترول گرفته شد. مقدار این پارامترها با استفاده از کیتهای آنزیمی زیست شیمی و دستگاه اتوماتیک بیوشیمی در آزمایشگاه اندازه گیری شد. اطلاعات جمع آوری شده از دو گروه با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون t-Paired برای مقایسه پارامترها در گروههای قبل و بعد از رژیم درمانی استفاده گردید و از آزمون کوواریانس برای مقایسه پارامتر در بین گروهها استفاده گردید و اطلاعات بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شد و میزان p-value کمتر از ۵٪ معنی دار تلقی گردید.

### نتایج

نتایج حاصل از توزین وزن حیوانات نشان داد که حیوانات بعد از مدت ۴۰ روز آزمایش افزایش وزن داشتند که میانگین وزن آنها در گروههای قبل و بعد از آزمایش اختلاف معنی داری را نشان داد ( $P=0/001$ ). مقدار سطح سرمی لیپیدها در گروه مورد که ویتامین C مصرف کرده بودند کاهش چشمگیری نسبت به گروه شاهد که با کلسترول تغذیه شده بودند نشان داد ( $P=0/001$ ). بطوریکه میانگین مقادیر در گروه مورد نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی داری را نشان داد ( $P=0/001$ ) (جدول شماره ۱).

دقت در پاتوژنز آترواسکلروز مشخص می گردد که لیپوپروتئینهای خون در ایجاد آترواسکلروز نقش اساسی دارند. آترواسکلروز در اواخر دوران کودکی بصورت رگه های ریزی در اکثر شریانهای بزرگ تشکیل می گردند که در دوران زندگی با توجه به عدم علائم خاص معمولاً تشخیص داده نمیشود (۵). اختلال در چربیها نقش مهمی در آترواسکلروز دارد و افزایش ناگهانی سطح سرمی کلسترول از حد ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر، باعث تسریع تکامل آترواسکلروز می شود (۶، ۷). عقیده بر این است که LDL های اکسید شده ترکیبات بیولوژیکی فعالی را تولید می کنند که بر عمل طبیعی سلولهای عروقی تأثیر می گذارند (۸). توجه به این اصول پایه، سبب شده تا در دهه اخیر مطالعات گسترده ای جهت استفاده از مواد آنتی اکسیدان به منظور پیشگیری و جلوگیری از پیشرفت فرآیند آترواسکلروز صورت گیرد (۹، ۱۰). آنتی اکسیدانها گروهی از ترکیبات هستند که تشکیل رادیکالهای آزاد را مهار می کنند و اکسیداسیون LDLها را کاهش می دهند (۱۱). از طرفی ویتامین C یک آنتی اکسیدان هیدروفیلیک قوی می باشد و یک scavenger رادیکالهای آزاد به شمار می رود (۱۲). مطالعه حاضر برای بررسی تأثیر ویتامین C به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان در کاهش سطح سرمی لیپیدها طراحی و اجرا شد.

### مواد و روشها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۴ در گروه علوم تشریحی، ۲۰ عدد خرگوش نر سفید از انستیتو پاستور ایران تهیه و در محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگهداری شد. خرگوشها ابتداء به مدت یک هفته با رژیم غذایی معمولی تغذیه شدند تا به محیط عادت کنند. بعد از این به مدت ۴۰ روز به دو گروه ده تایی بطور تصادفی تقسیم شدند، گروه شاهد: کلسترول ۱٪ + کنجاله + آب آشامیدنی

جدول شماره ۱. میانگین و انحراف معیار سطح سرمی کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئینهای خون در دو گروه شاهد و مورد

P-value	مورد		شاهد		گروه شاخص
	بعد از آزمایش	قبل از آزمایش	بعد از آزمایش	قبل از آزمایش	
P<۰/۰۵	۶۵۵/۵۵ , ۸۴/۰۲	۱۴۱/۶۷ , ۱۱/۴۶	۱۲۳۷/۵۰ , ۹۰/۲۰	۱۲۲/۳۷ , ۱۲/۵۶	LDL
P<۰/۰۵	۱۱۱/۱۱ , ۵/۶۰	۳۵/۰۰ , ۱۲/۹۹	۱۴۱/۶۲ , ۱۲/۱۲	۲۸/۱۲ , ۷/۰۴	HDL
P<۰/۰۵	۲۰/۵۸ , ۴/۳۸	۱۱/۳۷ , ۲/۶۱	۴۱/۶۷ , ۳۳/۶۰	۱۳/۷۰ , ۲/۹۷	VLDL
P<۰/۰۵	۱۱۴/۸۹ , ۵۷/۴۹	۵۷/۷۸ , ۱۲/۵۳	۱۴۰/۸۷ , ۸۳/۵۱	۶۸/۵۰ , ۱۳/۲۹	تری گلیسرید
P<۰/۰۵	۷۴۳/۸۹ , ۱۲۵/۶۲	۱۷۶/۱۱ , ۳۶/۰۴	۱۳۳۰/۶۲ , ۱۴۴/۴۸	۱۷۹/۱۲ , ۳۱/۰۹	کلسترول

### بحث

کردند که مطالعات *In vivo* بیشتری انجام شود تا اثرات آنتی اسکروبتیک ویتامین C مشخص شود (۱۶). در مطالعه کارآزمایی EPIC (European Prospective Investigation of Cancer) که در آن رژیم غذایی، سبک زندگی و فعالیت فیزیکی بیش از ۵۰۰ هزار نفر داوطلب بررسی شد، رابطه قوی معکوس بین سطح ویتامین C پلاسما و مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی و عروقی و سرطان مشاهده گردید (۱۵).

در مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۵ روی خرگوش انجام شد نشان داد که مصرف ویتامین C با دوز بالا موجب کاهش سطح پوشیده شده از پلاکهای آترواسکلروز در عروق می شود (۱۷) که در این مطالعه با توجه به مقدار مصرف ویتامین C با مطالعه حاضر مطابقت دارد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این تحقیق و مطالعات انجام شده توسط دیگران میتوان نتیجه گیری کرد که ویتامین C مخصوصاً در دوز بالا احتمالاً میتواند از طریق مهار اکسیداسیون LDL باعث کاهش روند آترواسکلروز شود.

مطالعات نشان داده است که هم افزایش سطح سرمی کلسترول و هم تغییرات ایجاد شده در لیپوپروتئینهای خون در ایجاد آترواسکلروز موثر است. مهمترین تغییرات اکسیداسیون LDL می باشد که LDL اکسید شده بعنوان یک ماده بیگانه توسط ماکروفاژها و سلولهای اندوتلیال دیواره عروق فاگوسیت شده همچنین به پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکانها متصل می شود و ایجاد سلولهای کف آلود (Foam cells) و پلاکهای آترواسکلروز می نماید (۱۳، ۱۴). بسیاری از مطالعات نشان میدهد که ویتامینهای آنتی اکسیدان مانند ویتامینهای C و E از طریق جلوگیری از اکسیداسیون LDL از روند ایجاد آترواسکلروز جلوگیری می کنند (۱۵). مطالعات دیگر نشان میدهد که ویتامین C همیشه اولین دفاع آنتی اکسیدانی در بدن بوده و تنها آنتی اکسیدان در پلاسما است که کاملاً می تواند از اکسیداسیون لیپیدها جلوگیری کند (۱۵).

سوزان و همکاران در یک مطالعه *in vitro* نشان دادند که ویتامین C اثرات متفاوتی در تعدیل لیپوپروتئینهای خون دارد و پیشنهاد

منابع

1. Witztum JL. To E or not to E, how do we tell. *Circulation*. 1998, 50. 2785-2787.
۲. حامی ج، دشتی غ. بررسی ارتباط سطح سرمی سرب و چربیهای خون. *مجله دانشگاه علوم پزشکی بیرجند*. شماره ۲، سال ۱۳۸۳، ص ۲۶-۳۰.
3. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest*. 2000, 105: 1095.
4. Libby P. *Atherosclerosis: The New View*. Scientific American. 2002, 5: 286.
5. Nissen S. Atherosclerosis development. *Clinical Cardiology*. Vol 27 (Suppl. IV) 2004, 17-20.
6. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med*. 1988, 148: 36.
7. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994, 344: 793.
8. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987, 84(9): 2995-2998.
9. Berliner JA, Heinecke JW. "The role of oxidized lipoprotein in atherogenesis". *Free Radic Biol Med*. 1996, 20(5): 707-27.
10. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. "Prevention of atherosclerosis. The potential role of antioxidants." *Postgrad Med*. 1995 Jul, 98(1): 175-6, 179-84.
11. Tribble DL. AHA science advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999, 99(4): 591-595.
12. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant human arteriosclerosis. *Circulation*. 2002, 105: 2107.
13. Navab M, Berliner JA, Wason ADI. The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*. 1996, 16: 831-842.
14. Landmesser U, Harrison DG. Oxidant stress a marker for cardiovascular events. Ox marks the spot. *Circulation*. 2001, 104: 2638-2640.
15. Harold ES, Darrell EA, Barbara CS, Rebecca BC. Supplement free radicals; The pros and cons of antioxidants *J Nutr*. 2004, 134: 1435-31635.
16. Suzanne ES, David SL. Ascorbic acid can either increase or decrease low density lipoprotein modification. *Federation of European Biochemical Societies* 1994, 341: 263-267.
17. Sas S, Ray R, Snehlata, Das N, Srivastava LM. Effect of Ascorbic acid on prevention of by percholesterolemia induced atherosclerosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2005, 30: 1-5.