

## تأثیر اسید اسکوریک بر هیپرلیپیدمی

دکتر محمود رفیعیان\*

### چکیده:

هیپرلیپیدمی یکی از مهم ترین ریسک فاکتورهای آترواسکروزیس می باشد که عامل مهمی در بروز بیماریهای قلبی و سکنه مغزی است. اگر چه داروهای مفیدی برای کاهش چربی های خون وارد بازار شده ولی تلاش برای یافتن مواد موثرتر و کم عارضه تر همچنان ادامه دارد. با توجه به گزارشات پراکنده مبنی بر احتمال تأثیر مثبت مصرف ویتامین C بر کاهش چربی های خون در این تحقیق تأثیر این ویتامین بر تری گلیسرید، کلسترول، لیپو پروتئین با چگالی بائین (LDL) و لیپو پروتئین با چگالی بالا (HDL)، در بیماران مصرف کننده لیپیدمی، مورد بررسی قرار گرفت. در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور دو گروه ۳۱ نفره از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مصرف کننده لواستاتین انتخاب و پس از انجام آزمایشات مربوط به چربی خون، به گروه مورد روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین C و به گروه شاهد پلاسبو اضافه شد. پس از ۱۰ هفته مجدداً خون بیماران مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد در هیچ یک از فاکتورهای تری گلیسرید، کلسترول و LDL از نظر آماری تغییر حاصل نشده، ولی میزان HDL بیماران تحت درمان با ویتامین C در مقایسه با گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند افزایش پیدا کرده بود ( $P < 0.05$ ).

بنابراین اگر چه ویتامین C بر اکثر چربی های مضر خون موثر نیست ولی با توجه به تأثیر مثبت آن بر HDL توصیه می شود این دارو به رژیم درمانی بیماران اضافه شود. واژه های کلیدی: هیپرلیپیدمی، اسیداسکوریک، لواستاتین

### مقدمه:

لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) باعث کاهش ۲٪ در عوارض نهایی بیماری قلبی می گردد (۱۵). خطر بروز بیماری های قلبی عروقی با مصرف ویتامین های آنتی اکسیدان C و E کاهش می یابد. مصرف روزانه ۴۰۰ الی ۸۰۰ واحد ویتامین E به مدت یک سال سبب ۲۲ درصد کاهش در بیماری های قلبی عروقی شده است (۱۴). هیپرلیپیدمی سبب آترواسکلروز و به دنبال آن اختلالاتی در کار آندوتلیال عروقی شده که خود پیش زمینه بیماریهای عروقی قلبی

امروزه هیپرلیپیدمی بیماری شایعی است، به طوری که حدود یک پنجم مردم آمریکا مبتلا به این بیماری هستند. هیپرلیپیدمی یکی از ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس می باشد که عامل مهمی در بروز بیماری های قلبی و سکنه مغزی است.

کاهش کلسترول خون با استفاده از رژیم غذایی، داروها و یا جراحی، خطر بروز و یا پیشرفت بیماری های قلبی را کاهش می دهد به طوری که یک درصد کاهش در میزان

\* عضو هیأت علمی (دانشیار) رحمتیه، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه فارماکولوژی

و افزایش مرگ و میر است (۱۵).

با افزایش چربی های مضر خون، استرس های اکسیداتیو عروق خونی افزایش یافته و باعث اختلال در عملکرد آندوتلیال عروق می شود که در نهایت با اختلال عروق کرونر مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی را افزایش می دهد (۱۱).

مصرف ویتامین های آنتی اکسیدان احتمالاً با کاهش رادیکالهای آزاد باعث کاهش خطر بیماریهای قلبی عروقی شده و در افراد هیپرلیپیدمیک باعث بهبود عمل آندوتلیال عروق می شود (۷).

رادیکالهای آزاد ممکن است باعث اکسیداسیون LDL در دیواره عروق شده و لذا عملکرد وازودیلاتاسیون وابسته به آندوتلیال عروقی را کاهش دهند (۵).

در بیماران هیپرلیپیدمیک اضافه کردن ویتامین های آنتی اکسیدان به داروهای کاهنده چربی خون اثر سینرژیک در بهبود عملکرد آندوتلیال دارد (۱،۱۰).

در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی نیاز به آنتی اکسیدانها افزایش می یابد و ممکن است اضافه کردن این دسته از ویتامین ها به رژیم غذایی یا دارویی بیماران چربی خون آنها را کاهش دهد. ویتامین C به عنوان یک آنتی اکسیدان باعث کاهش پراکسیداسیون چربی و تخریب اکسیداتیو عروق می گردد. با توجه به اینکه استفاده از داروهای کاهنده چربی خون به خصوص در دوزهای بالا عوارض جانبی مهمی

مانند اختلالات کبدی ایجاد می کند، استفاده از مواد با عوارض کم که بتواند در کاهش چربی های خون مؤثر باشند منطقی به نظر می رسد. لذا در این تحقیق تأثیر ویتامین C بر تری گلیسرید، کلسترول، LDL و یا HDL خون در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی مصرف کننده لواستاتین مورد بررسی قرار گرفته است.

### مواد و روش ها:

در یک کارآزمایی بالینی دو گروه ۳۱ نفره از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی تحت درمان داروی لواستاتین انتخاب شدند. ابتدا یک سری آزمایش که شامل اندازه گیری میزان کلسترول، تری گلیسرید، LDL و HDL بود انجام شد. سپس به داروی گروه مورد، روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین C و به داروی گروه شاهد پلاسبو اضافه گردید. در پایان ۱۰ هفته مجدداً از هر دو گروه فاکتورهای فوق اندازه گیری شد و میزان اثر بخشی ویتامین C بر چربی های پلاسما اندازه گیری گردید. شرکت در این طرح با آگاهی و با کسب رضایت کتبی از بیماران بود. از بیماران خواسته شد که در طول زمان انجام طرح از تغییر رژیم غذایی و یا میزان تحرک (ورزش) خودداری کرده و در صورت تغییر گزارش کنند. این سری از افراد از مطالعه خارج شدند.

نمونه گیری به صورت غیر احتمالی صورت گرفت و به ترتیب ورود به طرح در گروه های مورد و شاهد قرار می گرفتند. مطالعه به صورت دوسوکور بود و در آن بیمار و مسئول جمع

میزان HDL پس از ده هفته در گروه شاهد از ۳۵/۰۹ به ۳۵/۳۲ و در گروه مورد از ۳۳/۷۴ به ۳۸/۷۷ میلی گرم در دسی لیتر رسید که آزمون t مستقل از نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان می دهد. ( $P < 0/05$ )

#### بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین C موجب افزایش HDL خون می شود ولی از نظر آماری تغییری در میزان تری گلیسرید، کلسترول و LDL خون ندارد. در بعضی از مطالعات حیوانی تأثیر ویتامین C در کاهش تری گلیسرید، کلسترول و LDL مثبت گزارش شده است (۹). اکثر این گزارشات در حیوانات آزمایشگاهی و بدون گروه کنترل مستقل می باشند. در تحقیقی که در سال ۱۹۹۲ در آمریکا انجام شده ویتامین C روی اکثر چربی های خون بی تأثیر بوده است (۱۲). که با تحقیق حاضر همخوانی دارد.

در تحقیق دیگری نتایج حاصل از مصرف ویتامین C روی چربی های خون تا حدودی مشابه نتایج حاصل از تحقیق حاضر بوده است ولی نشان داده که این ویتامین قادر به مهار اکسیداتیو LDL آسیب به بافت ها شده است (۴).

در موجودات زنده دو سیستم محافظتی هیپروکسیداز و هیدروکسیلاز در برابر پراکسیدها و رادیکالهای آزاد وجود دارد. مهمترین عامل محافظتی در سیستم هیپروکسیداز و ویتامین E و در سیستم

آوری اطلاعات از نوع داروی مصرفی بی اطلاع بودند.

داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و توسط آزمون t-test مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج:

میزان تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL، بیماران قبل از مداخله در گروه شاهد به ترتیب، ۲۷۶/۸۳، ۲۸۷/۸۷، ۱۷۷/۸۳ و ۳۵/۰۹ میلی گرم در دسی لیتر و در گروه مورد به ترتیب ۲۹۵/۳۵، ۲۶۷/۴۱، ۱۷۳/۵۸ و ۳۳/۵۸ بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

میزان تری گلیسرید پس از ده هفته در گروه شاهد از ۲۷۶/۸۳ به ۲۵۹/۰۹ و در گروه مورد از ۲۹۵/۳۵ به ۲۷۰/۸ میلی گرم در دسی لیتر رسید که آزمون t مستقل اختلاف معنی داری نشان نمی دهد ( $P = 0/48$ ).

میزان کلسترول بیماران پس از ده هفته در گروه شاهد از ۲۸۷/۸۷ به ۲۷۵/۳۵ و در گروه مورد از ۲۶۷/۴۱ به ۲۵۷/۳۲ میلی گرم در دسی لیتر رسید که از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $P = 0/11$ ).

میزان LDL بیماران در گروه شاهد از ۱۷۷/۸۳ به ۱۶۴/۹۴ و در گروه مورد از ۱۷۳/۵۸ به ۱۶۴/۹۳ میلی گرم در دسی لیتر رسید که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود ( $P = 0/99$ ).

آترواسکلروز بازی می کند. به عبارت دیگر سطح HDL به طور معکوس با خطر بیماری های قلبی عروقی ارتباط دارد (۱۸) در مطالعات انجام شده بر روی خوکیچه هندی مشخص شده که کمبود ویتامین C باعث کاهش HDL می شود و ویتامین C تکمیلی میزان HDL خوکیچه های هندی که تحت رژیم پر کلسترول بوده اند را افزایش داده اند.

ویتامین C موجب افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز می شود و این آنزیم موجب تنظیم متابولیسم HDL می گردد. HDL نوظهور می تواند از لیپولیز ترکیبات سطحی LDL و شیلومیکرون حاصل می شود. این فرآیند وابسته به فعالیت لیپوپروتئین لیپاز می باشد. از طرفی کمبود ویتامین C موجب کاهش فعالیت آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT) می شود که برای تبدیل HDL نوظهور به LDL<sub>2</sub> و LDL<sub>3</sub> فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و LCAT ضروری است (۳). با توجه به مطالب فوق اضافه کردن ویتامین C به رژیم دارویی بیماران هیپر کلسترولی مفید به نظر می رسد.

#### تقدیر و تشکر:

بدینوسیله از آقایان: دکتر مهدی عادل، دکتر سلیمان خیری، دکتر علی مومنی و سرکار خانم دکتر فروزان گنجی که در انجام این تحقیق همکاری نموده اند تشکر می شود.

هیدروفلیک ویتامین C می باشد. آنچه که قابل توجه است در اکثر قریب به اتفاق مطالعات، مصرف ویتامین E که یک آنتی اکسیدان هیدروفوبیک است اثر مثبتی در کاهش چربی های مضر خون داشته است (۱۶) ولی در مطالعه حاضر و چند مطالعه دیگر این کاهش با مصرف ویتامین C مشاهده نشده است. (۴ و ۶ و ۱۲).

اینکه تفاوتی در تاثیر آنتی اکسیدانهای هیدروفلیک و هیدروفوبیک روی لیپیدهای خون وجود دارد یا خیر مشخص نیست. آنچه که قابل توجه است ویتامین C در تحقیق حاضر باعث افزایش میزان HDL شده که این مسئله و اثر محافظتی ویتامین C بر آسیب بافتی که قبلاً گزارش شده (۴) اضافه کردن این ویتامین را به رژیم دارویی پائین آورنده چربی خون توجیه پذیر می کند.

آنتی اکسیدانها نظیر ویتامین C می توانند به واکنش های زنجیره ای و رادیکالی از طریق کاهش رادیکال پراکسید خاتمه دهند و موجب پاکسازی رادیکالهای آزاد شوند، این ویتامین با داشتن گروه دیانول یکی از عوامل مهم اکسیداسیون و احیای سلولی بوده و در نقل و انتقال هیدروژن با سیستم سیتوکروم C گلوتاتیون و فلاوین نوکلئوتید شرکت می کند (۳، ۱۷، ۱۸). به طور کلی آنتی اکسیدانها به عنوان آنتی آتروژن عمل می کنند (۳). HDL گیرنده مناسبی برای کلسترول موجود در خون بوده و لذا نقش مهمی در پیشگیری از

**References:**

- 1- Anderson TJ.; Meredith IT.; Yeung AC. The effect of cholesterol lowering and antioxiide therapy on endothelium-dependent coronary vaso-motion. *N Engle J Med*, 323: 488-493, 1995.
- 2- Babiak J.; Rudel LL. Lipoprotein and atherosclerosis. *Clin Endocrinol Med*, 1(3): 515-550, 1998.
- 3- Braunwald E. The pathogenesis of therosclerosis and heart disease: WB Saunders Co. Philadelphia: USA, 1106-1113, 1998.
- 4- Feri B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma LDL against oxidative damage, *Am J Clin Nut*, 54: 1113-1118, 1991
- 5- Heitzer T.; Yla-Herttuala S.; Luoma J. Cigarette smoking potentates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation*, 93: 1346-1353, 1996.
- 6- Jacxues PF., Effect of vitamin C on HDL-C and BP. *J Am Col Nut*, 11: (2): 144, 1992.
- 7- Levine GN.; Frei B.; Koulouris SN. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 93: 1107-1113, 1996.
- 8- Mackness MI. The effect of antioxidant against oxidative damage of membrane protein and lipid. *Biochim J*, 294: 829, 1994.
- 9- Masi I. Diets rich in saturated, monosaturated and polyunsaturated fatty acids differently affect plasma lipids, platelet and arterial wall eicosanoids in rabbits. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 30: 66-72, 1986.
- 10- Neunteufl T.; Kostner K.; Katzenschlager R. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardio*, 32: 711-716, 1998.
- 11- Ohara Y.; Petrerson TE.; Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial super oxide anion production. *Nitric Oxide*, 5: 88-97, 2001.
- 12- Otsuka M. The effect of graded doses of ascorbic acid on the tissue carnation and plasma lipid concentrations. *J Nut Sci Vitamin*, 36: 227-234, 1992.
- 13- Rapola JM. Effect of vitamin E and Beta-carotene on the incidence of angina pectoris. *JAMA*, 275: 693-98, 1996.
- 14- Rimm EB.; Stampfer MJ.; Ascherio A. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engle J Med*, 328: 1450-1456, 1993.
- 15- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engle J Med*. 340: 115-126, 1999.
- 16- Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease (editorial). *N Engle J Med*, 328: 1487, 1996.
- 17-Udith A. Atherosclerosis: basic mechanism, oxidation, inflation and genetic. *Circulation*, 91: 2488-2496, 1995.
- 18- Vita A., The effect of antioxidant vit E and C on arteriosclerosis in lipid of rabbits. *Cardiology*, 82-89, 1998.