

## اثر مکمل یاری با ویتامین C بر استرس های اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی

هادی عبدالله زاد<sup>۱</sup>، دکتر شهریار اقتصادی<sup>۲</sup>، دکتر عیسی نورمحمدی<sup>۳</sup>، دکتر محمدحسن خادم انصاری<sup>۴</sup>، دکتر حسین نژاد گشتی<sup>۵</sup>، دکتر احمد اسماعیل زاده<sup>۶</sup>

تاریخ دریافت 85/6/29 - تاریخ پذیرش 85/11/27

## چکیده

**پیش زمینه و هدف:** افزایش استرس های اکسیداتیو، عامل اصلی در تسریع آتروسکلروز و افزایش مرگ و میر در بیماران همودیالیزی محسوب می گردد. ویتامین C یکی از آنتی اکسیدان های مهمی است که باعث مهار پراکسیداسیون لیپیدی و بهبود نارسایی در عملکرد آندوتلیوم می شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر مکمل ویتامین C بر پروفایل و پراکسیداسیون لیپیدهای سرم بیماران تحت درمان همودیالیز که به بیمارستان شهید هاشمی نژاد تهران مراجعه می کردند، انجام شد.

**مواد و روش ها:** ۴۲ بیمار همودیالیزی به طور تصادفی به دو گروه مورد (۲۱ نفر) و شاهد (۲۱ نفر) تقسیم شدند. گروه مورد به صورت یک روز در میان، ۲۵۰ mg ویتامین C و گروه شاهد دارونما به مدت ۱۲ هفته مصرف نمودند. نمونه های خون ناشتا در ابتدا و پایان هفته دوازدهم برای اندازه گیری غلظت های سرمی تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C (لیپوپروتئین با دانسیته پائین)، HDL-C (لیپوپروتئین با دانسیته بالا)، MDA (مالون دی آلدئید) و ویتامین C جمع آوری شد.

**یافته ها:** در پایان مطالعه غلظت ویتامین C سرم، افزایش معنی داری نسبت به شروع مطالعه ( $P=0/033$ ) و نسبت به گروه شاهد ( $P=0/001$ ) پیدا نمود. غلظت MDA سرم بعد از مصرف مکمل ویتامین C، کاهش در مرز معنی دار نسبت به ابتدای مطالعه ( $P=0/057$ ) نشان داد، که باعث به وجود آمدن اختلاف معنی داری در تغییرات MDA در بین دو گروه مورد و شاهد گردید ( $P=0/024$ ). در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، کاهش معنی داری در غلظت سرمی کلسترول تام ( $P=0/005$ ) LDL-C ( $P=0/012$ ) و تغییرات  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$  ( $P=0/018$ ) به وجود آمد. غلظت TG و HDL-C سرم بعد از مصرف مکمل ویتامین C، تغییرات معنی داری نیافت.

**بحث و نتیجه گیری:** مکمل یاری با ۲۵۰ mg ویتامین C به صورت یک روز در میان، بعد از ۱۲ هفته، غلظت سرمی ویتامین C را افزایش و MDA را کاهش داد. و مانع افزایش غلظت TG، کلسترول تام و LDL-C در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه حاضر گردید.

**کل واژگان:** ویتامین C، MDA سرم، استرس اکسیداتیو، همودیالیز

مجله پزشکی ارومیه، سال هجدهم، شماره دوم، ص ۴۹۷-۴۹۰، تابستان ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: تهران-دانشگاه علوم پزشکی ایران - تلفن همراه: ۰۹۱۴۱۴۱۵۸۷۹

E-mail: mhansari@hotmail.com

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استاد گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران

<sup>۳</sup> دانشیار گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

<sup>۴</sup> دانشیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> دانشیار گروه نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

<sup>۵</sup> دکترای تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## مقدمه

کشور ما به اهمیت ویتامین C در پیشگیری از استرس های اکسیداتیو در این بیماران توجهی نشده است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر ویتامین C بر استرس های اکسیداتیو در بیماران تحت درمان همودیالیز انجام شد.

## مواد و روش ها

این تحقیق بر روی بیماران همودیالیزی مراجعه کننده به بیمارستان شهید هاشمی نژاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت و افرادی که حداقل از ۶ ماه قبل تحت درمان همودیالیز بودند، بیشتر از یک بار در هفته همودیالیز می شدند، سن بالای ۲۰ سال داشتند، از داروهای پایین آورنده لیپیدهای خون، کنتراستپتوهای خوراکی، ویتامین های آنتی اکسیدان C و E، روغن ماهی و الکل در دو ماه قبل از مطالعه استفاده نکرده بودند و فاقد اختلالات غده تیروئید، کبد، زخم معده شدید و دیابت بودند، وارد مطالعه شدند. در کل ۵۰ نفر از بیماران با تکمیل رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند که به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند.

گروه مورد قرص های جویدنی ۲۵۰ میلی گرمی ویتامین C ساخت شرکت داروسازی اسوه و گروه شاهد، دارونمای ویتامین C که توسط آزمایشگاه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران ساخته شده بود، به صورت یک روز در میان و به مدت ۱۲ هفته مصرف نمودند. به منظور حداکثر کارایی مکمل ها، به بیماران توصیه شد از مصرف آنها در صبح روز دیالیز و یا در هنگام دیالیز خودداری کنند؛ همچنین از بیماران خواسته شد که در طی دوره مطالعه تغییری در داروهای مصرفی، رژیم غذایی و فعالیت بدنی خود ندهند.

در پایان جلسه دیالیز، وزن بیماران بدون کفش و با حداقل لباس به وسیله ترازوی شاهین دار با دقت ۱۰۰ گرم و قد آنها بدون کفش به وسیله قد سنج با دقت ۰/۵ سانتیمتر اندازه گیری شد؛ نمایه توده بدنی (BMI) بیماران نیز با تقسیم وزن (Kg) بر مجذور قد (متر) محاسبه گردید. این اطلاعات همراه با مشخصاتی مثل سن، جنس، فعالیت بدنی و وضعیت مصرف سیگار در برگه مربوطه یادداشت گردید.

در ابتدا و پایان مطالعه از هر فرد بیمار پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی ۱۰ میلی لیتر خون وریدی قبل از اتصال بیماران به دستگاه دیالیز گرفته شد. نمونه های خون به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شدند تا سرم آنها جدا شود. نمونه های سرم به آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران منتقل شدند و پس از اندازه گیری غلظت ویتامین

یکی از روش های درمانی جایگزین در مرحله نهایی بیماری کلیه، همودیالیز می باشد (۱). تعداد بیماران تحت درمان همودیالیز در ایالت متحده آمریکا بیش از ۳۰۰/۰۰۰ نفر (۲) و در ایران نیز بالغ بر ۱۱/۰۰۰ نفر می باشد که سالانه حدود ۸٪ بر تعداد این بیماران افزوده می شود<sup>۱</sup>. اما کاربری طولانی مدت این روش درمانی باعث افزایش شیوع آتروسکلروز در بیماران همودیالیزی می گردد (۱). میزان مرگ و میر در بیماران دیالیزی ۴-۳/۵ برابر جمعیت عمومی می باشد، که ۵۰-۴۰٪ آن به بیماری های قلبی عروقی مربوط می شود، به طوریکه میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی ۲۰-۵ برابر (۳) و شیوع و بروز بیماری عروق کرونر (CAD) ۲۰-۱۰ برابر جمعیت عمومی تخمین زده می شود (۴). از عوامل خطر عمده ای که باعث شیوع آتروسکلروز در بیماران همودیالیزی می گردد، اختلال در متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین ها، استرس های اکسیداتیو، هیپرهوموسیستئینمی، دیابت ملیتوس، فشار خون بالا و مصرف سیگار را می توان نام برد (۶، ۵، ۱).

شواهد حاکی از افزایش استرس های اکسیداتیو در نارسایی مزمن کلیه، افزایش اکسیدان هایی مثل رادیکال های آزاد و گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) نسبت به آنتی اکسیدان هایی مثل ویتامین C، E، گلوکاتینون (۸، ۷) و افزایش اکسیداسیون LDL-C، VLDL-C (لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پائین) و تولید مالون دی آلدئید (MDA) در سرم، گلبول های قرمز و پلاکت ها می باشد. پراکسیداسیون لیپیدی، واکنش زنجیره ای رادیکالی است که در غشا سلول ها اتفاق می افتد و محصولات پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء، که معمول ترین آنها MDA است، معیاری برای استرس های اکسیداتیو محسوب می گردد (۹، ۱۰). ویتامین C اولین و مهمترین آنتی اکسیدانی است که در برابر رادیکال های آزاد موجود در پلاسما مصرف می شود و از لیپیدهای موجود در LDL-C که مستعد اکسیداسیون بوسیله رادیکال های آزاد می باشند حفاظت می کند و مانع تولید LDL-C اکسید شده، که در پیشرفت ضایعات آتروسکلروز نقش دارد می گردد (۱۱، ۱۲). بیماران همودیالیزی به علت کاهش اشتها، محدودیت های رژیم، محلول بودن ویتامین C در آب و از دست رفتن از طریق غشای دیالیز و تداخل داروهای مصرفی با جذب، عمل و متابولیسم آن با کمبود این ویتامین مواجه می باشند (۱۴، ۱۳).

درباره اثر مکمل ویتامین C بر استرس های اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی مطالعات کمی در جهان صورت گرفته و تا به حال در

<sup>۱</sup> اطلاعات به دست آمده از مرکز دیالیز ایران

مطالعه شاخص های آنترپومتریک (وزن و BMI)، فعالیت فیزیکی و مصرف سیگار بیماران تغییری نیافت. میانگین انرژی، چربی (چربی تام، PUFA، MUFA و SFA)، کربوهیدرات، پروتئین و سایر مواد غذایی دریافتی به ویژه آنتی اکسیدان هایی مثل ویتامین های A، C، E و عناصر روی و سلنیوم نیز در طی مطالعه در بین دو گروه تغییری پیدا نمود.

میانگین غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید، HDL-C، LDL-C نسبت  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$ ، MDA و ویتامین C سرم را در دو گروه مورد و شاهد قبل از مداخله و نیز پس از ۱۲ هفته مصرف مکمل ویتامین C و دارونما در جدول ۲ نشان داده شده است. مقایسه شروع و پایان مداخله در گروه ها نشان می دهد که مکمل ویتامین C اثرات مفیدی بر لیپیدها و لیپوپروتئین های سرم بیماران همدیالیزی دارد.

در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین C، میانگین مقادیر لیپیدهای سرمی نسبت به قبل از مداخله تغییری پیدا نکرد، ولی میانگین غلظت MDA سرم کاهش در مرز معنی داری یافت ( $P=0/057$ )، میانگین غلظت ویتامین C سرم نیز در این گروه افزایش معنی داری پیدا نمود ( $P=0/033$ )، در گروه شاهد تغییری در مقادیر HDL-C، MDA و ویتامین C سرم به وجود نیامد ولی غلظت های سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-C و نسبت  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$  بعد از هفته دوازدهم نسبت به شروع مطالعه در این گروه افزایش یافت (به ترتیب  $P=0/001$ ،  $P=0/017$ ،  $P=0/001$ ،  $P=0/017$ ).

در ابتدای مطالعه در بین دو گروه تفاوتی در میانگین مقادیر متغیرهای جدول ۲ وجود نداشت ولی پس از هفته دوازدهم میانگین غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم در گروه دریافت کننده مکمل ویتامین C نسبت به گروه دریافت کننده دارونما، کاهش معنی داری یافت (به ترتیب  $P=0/005$  و  $P=0/012$ ) و میانگین غلظت ویتامین C سرم نیز افزایش معنی داری پیدا نمود ( $P=0/001$ )، جدول ۳ میانگین تغییرات متغیرها در پایان مطالعه را در بین دو گروه با هم مقایسه کرده است. همچنان که در این جدول دیده می شود، میانگین تغییرات کلسترول تام، LDL-C و نسبت  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$  در بین دو گروه اختلاف معنی داری یافته است (به ترتیب  $P=0/007$ ،  $P=0/004$  و  $P=0/018$ )؛ همچنین میانگین تغییرات MDA و ویتامین C سرم نیز اختلاف معنی داری را در پایان مطالعه در بین دو گروه مورد و شاهد نشان می دهد (به ترتیب  $P=0/007$  و  $P=0/024$ ).

C، بقیه سرم ها در ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری گردیدند. غلظت ویتامین C سرم به روش Lowery اندازه گیری شد، به این ترتیب که پس از اکسید شدن با  $Cu^{2+}$  و واکنش با ترکیب حلقوی دی نیترو فنیل هیدرازین در حالت اسیدی، جذب بیس هیدرازون قرمز رنگ حاصله در طول موج ۵۲۰ nm با اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد. (۱۵) MDA سرم نیز به روش رنگ سنجی Satoh سنجیده شد یعنی پس از ترکیب با تیوباربیتریک اسید، جذب کمپلکس صورتی رنگ حاصله در طول موج ۵۳۲ nm اندازه گرفته شد (۱۶). غلظت کلسترول تام (۱۷) و تری گلیسرید سرم (۱۸) با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا-۲ با روش آنزیمی اندازه گیری گردید؛ سطح HDL-C و LDL-C سرم نیز پس از رسوب دادن آپولیپوپروتئین ها به ترتیب با محلول فسفوتنگستیک اسید و هپارین به همراه سترات سنجیده شد (۱۹). پرسشنامه ۲۴ ساعته یادآمد خوراک برای بررسی مصرف مواد غذایی بیماران در ابتدا و هفته پایانی مطالعه به کار رفت و با استفاده از نرم افزار تغذیه ای Nutrition III میزان دریافت مواد مغذی بیماران استخراج گردید.

تحلیل های آماری داده ها با استفاده از نرم افزار (SPSS inc. SPSS Chicago; IL, Version 13.0) صورت گرفت. متغیرهای کیفی با آزمون Chi-Square و فیشر ارزیابی شدند و جهت شناسایی توزیع نرمال متغیرها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده گردید. مقایسه قبل و بعد از مکمل یاری در داخل هر گروه در مورد متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند با آزمون t زوج و در مورد متغیرهایی که توزیع نرمال نداشتند با آزمون Wilcoxon Signed Rank test انجام شد. همچنین مقایسه متغیرها در بین دو گروه در صورتیکه توزیع نرمال داشتند با آزمون Student's t-test و در صورتی که توزیع نرمال نداشتند با آزمون Mann Whitney U-test صورت گرفت. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار بودن رابطه در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در این تحقیق ۵۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که در ادامه مطالعه هشت نفر به علت پیوند کلیه و فوت از مطالعه حذف شدند؛ و در پایان مطالعه ۴۲ بیمار باقی ماندند که در هر یک از گروه های مورد و شاهد ۲۱ بیمار وجود داشت. میانگین سنی افرادی که مطالعه را به اتمام رساندند  $59/7 \pm 16/6$  با دامنه ۲۰-۸۳ سال بود. در بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری از نظر متغیرهایی که در جدول ۱ نشان داده شده است وجود نداشت و در طی

**جدول ۱- برخی از مشخصات بیماران همودیالیزی مورد بررسی در ابتدای مطالعه**

شاهد (n=۲۱)	مورد (n=۲۱)	جنس (درصد)
۵۲/۴	۴۲/۹	زن
۴۷/۶	۵۷/۱	مرد
۵۹/۵±۱۶/۵	۶۰/۰±۱۷/۱	سن (سال) <sup>a</sup>
۶۴/۱±۲۰/۰	۵۷/۴±۱۳/۲	وزن (kg) <sup>a</sup>
۲۳/۸±۶/۴	۲۱/۶±۳/۷	نمایه توده بدن ( $\frac{kg}{m^2}$ ) <sup>a</sup> وضعیت مصرف سیگار (درصد)
۹/۵	۹/۵	سیگاری
۹۰/۵	۹۰/۵	غیر سیگاری
		فعالیت بدنی (درصد)
۱۴/۳	۲۳/۸	بسیار سبک
۴۷/۶	۱۹/۱	سبک
۳۸/۱	۵۷/۱	متوسط

a داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار می باشد.

**جدول ۲- میانگین غلظت لیپیدها، لیپوپروتئین ها، MDA و ویتامین C سرم در دو گروه مورد و شاهد در ابتدا و پایان مطالعه**

فراسنج های بیوشیمیایی	شاهد (n=۲۱)		مورد (n=۲۱)	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
کلسترول تام (mg/dl)	۱۳۲/۶±۲۸/۵ <sup>a</sup>	۱۳۹/۰±۴۰/۱	۱۳۹/۷±۳۳/۷	۱۳۸/۳±۲۲/۷ <sup>a1</sup>
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۱۰/۰±۵۸/۳ <sup>b</sup>	۱۴۴/۲±۶۱/۱	۱۱۵/۸±۶۷/۴	۱۱۹/۷±۴۹/۹
LDL-C (mg/dl)	۶۲/۴±۲۰/۷ <sup>c</sup>	۹۳/۵±۳۴/۷	۷۰/۶±۲۶/۷	۶۷/۴±۲۹/۵ <sup>c1</sup>
HDL-C (mg/dl)	۵۲/۱±۲۰/۵	۴۵/۷±۲۰/۰	۴۶/۳±۱۷/۵	۴۷/۰±۲۰/۵
$\frac{LDL-C}{HDL-C}$	۱/۴±۰/۹ <sup>d</sup>	۲/۶±۱/۹	۲/۱±۱/۵	۱/۹±۱/۳
MDA (nmol/ml)	۲/۹±۱/۶	۳/۱±۱/۷	۳/۴±۱/۸ <sup>e</sup>	۲/۷±۲/۰
Vitamin C (mg/dl)	۰/۲۶±۰/۱۰	۰/۲۲±۰/۰۹	۰/۲۵±۰/۱۵ <sup>f</sup>	۰/۳۴±۰/۱۱ <sup>f1</sup>

داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار می باشد

f با استفاده از آزمون t زوج در گروه مورد قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی داری به وجود آمد ( $P = ۰/۰۳۳$ )  
 $a_1$ ،  $c_1$  و  $f_1$  با استفاده از آزمون student's t-test بعد از مداخله اختلاف معنی داری در بین دو گروه مورد و شاهد به وجود آمد (به ترتیب  $P = ۰/۰۰۵$ ،  $P = ۰/۰۱۲$  و  $P = ۰/۰۰۱$ )

a، b، c و d با استفاده از آزمون t زوج در گروه شاهد قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی داری به وجود آمد (به ترتیب  $P = ۰/۰۰۱$ ،  $P = ۰/۰۱۷$ ،  $P = ۰/۰۰۱$  و  $P = ۰/۰۱۷$ )  
 e با استفاده از آزمون t زوج در گروه مورد قبل و بعد از مداخله اختلاف در مرز معنی دار شدن به وجود آمد ( $P = ۰/۰۵۷$ )

**جدول ۳ - میانگین تغییرات غلظت لیپیدها، لیپوپروتئین ها، MDA و ویتامین C سرم در دو گروه مورد و شاهد در پایان مطالعه**

مورد (n=۲۱)	شاهد (n=۲۱)	فراسنج های بیوشیمیایی
-۱/۴-±۴۲/۷	+۳۵/۳±۴۱/۶	کلسترول <sup>a</sup> (mg/dl)
+۴/۰±۵۳/۴	+۳۴/۲±۶۰/۱	تری گلیسرید (mg/dl)
-۳/۲±۳۵/۵	+۳۱/۰±۳۷/۷	LDL-C <sup>b</sup> (mg/dl)
+۰/۷±۱۸/۳	-۶/۴±۲۸/۲	HDL-C (mg/dl)
-۰/۲±۱/۷	+۱/۲±۲/۱	$\frac{LDL - C^c}{HDL - C}$
-۰/۷±۱/۶	+۰/۲±۰/۵	MDA <sup>d</sup> (nmol/ml)
+۰/۰۸±۰/۱۸	-۰/۰۳±۰/۰۹	Vitamin C <sup>e</sup> (mg/dl)

داده ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار می باشد

$a, b, c, d$  و  $e$  با استفاده از آزمون student's t-test اختلاف معنی داری در تغییرات غلظت متغیرها در پایان مطالعه در بین دو گروه به وجود آمد (به ترتیب  $P = ۰/۰۰۷$ ,  $P = ۰/۰۰۴$ ,  $P = ۰/۰۱۸$ ,  $P = ۰/۰۲۴$  و  $P = ۰/۰۰۷$ )

### بحث

کاهش سطح آنتی اکسیدان های محلول در آب از یک طرف و افزایش سطح محمولات پراکسیداسیون لیپیدی مثل MDA از سوی دیگر، بیماران همودیالیزی را در معرض استرس های اکسیداتیو قرار می دهد. پراکسیداسیون لیپیدها و لیوپروتئین ها به ویژه LDL-C، باعث پیشرفت آترواسکلروز و ایجاد بیماری قلبی و عروقی در این بیماران می شود (۲۰). ویتامین C آنتی اکسیدانی است که با مهار پراکسیداسیون لیپیدی باعث کاهش استرس های اکسیداتیو در این بیماران می گردد. ولی به علت محلول بودن در آب و عدم باند بودن به پروتئین های پلاسما به راحتی از غشای دیالیز عبور می کند و در هفته ۲۰۰ mg به این صورت از دست می رود (۱۳). دریافت ناکافی ویتامین C از رژیم غذایی و تاثیر داروهای مصرفی بر متابولیسم آن نیز از دیگر دلایل سطح پایین این ویتامین در بیماران همودیالیزی می باشد (۱۲، ۱۴). در این مطالعه، بعد از مکمل یاری، سطح ویتامین C در گروه دریافت کننده آن افزایش معنی داری نسبت به قبل از مداخله و همچنین نسبت به گروه شاهد داشت که با نتایج بیشتر مطالعات انجام شده در این زمینه سازگار می باشد (۲۱-۲۳). در مطالعه ما نمونه های خون، قبل از اتصال بیماران به دستگاه دیالیز یعنی در زمانی که حجم خون به علت احتباس مایعات افزایش چشمگیری یافته بود جمع آوری شد؛ از این رو علی رغم افزایش غلظت ویتامین C سرم بعد از مکمل یاری، ممکن است پایین تر بودن سطح آن در سرم بیماران از حد طبیعی به علت افزایش حجم خون این بیماران

باشد. پایین آمدن غلظت اسکوربات در بیماران همودیالیزی در مطالعه Nakazawa، با وجود مکمل یاری با ۶۰ mg در روز با ویتامین C، نشان دهنده ناکافی بودن دز درمانی ویتامین C می باشد (۲۴). ولی از آنجایی که در مطالعه حاضر بیماران همودیالیزی به طور یک روز در میان ۲۵۰ mg ویتامین C دریافت می کردند، می توان گفت که این دز برای افزایش سطح ویتامین C سرم کافی می باشد و هر چند دادن دزهای بزرگتر، می تواند سطح ویتامین C سرم را یقیناً بالا ببرد ولی امن بودن دزهای بزرگتر ویتامین C به علت خطر هیپراگزامی و تشکیل سنگ های اگزالاتی در بیماران همودیالیزی، نیازمند بررسی بیشتری می باشد (۲۵).

در این تحقیق MDA سرم بیماران که به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مورد مطالعه قرار گرفته، بعد از مصرف مکمل ویتامین C در گروه مورد، کاهش در مرز معنی داری نسبت به قبل از مداخله یافته است و تغییرات MDA سرم نیز در بین دو گروه در پایان مطالعه معنی دار می باشد که مشابه نتایج اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه می باشد (۲۲، ۲۳)؛ ولی مغایر نتایج مطالعات Phil و Anderson می باشد. عدم کاهش MDA در سرم خرگوش ها در مطالعه Phil احتمالاً به این علت بوده که خرگوش ها علاوه بر دریافت ویتامین C، کلسترول نیز دریافت می کرده اند (۲۶). ولی در مطالعه ما دریافت مواد غذایی بیماران، از جمله چربی تام، کلسترول، PUFA (اسید چرب با چند پیوند دوگانه)، MUFA (اسید چرب با یک پیوند دوگانه) و SFA (اسید چرب اشباع) در بین دو گروه و همچنین در طی مطالعه در داخل گروه ها تغییری پیدا نکرد؛ پس رژیم غذایی نمی تواند بر وضعیت MDA سرم در بیماران همودیالیزی مطالعه فعلی تاثیری گذاشته باشد. Anderson نیز عدم کاهش پراکسیداسیون لیپیدی را علی رغم تجویز ۶ گرم ویتامین C به بیماران به مدت دو هفته را ناشی از تاثیر مساعد ویتامین C بر پراکسیداسیون لیپیدی می داند، زیرا مقادیر زیاد اسکوربات باعث افزایش تبدیل  $Fe^{2+}$  به  $Fe^{3+}$  می

همودیالیزی مورد مطالعه ما، هم غلظت MDA سرم و هم غلظت کلسترول تام و LDL-C سرم را کاهش داده، پس می توان گفت که مکمل یاری با ۲۵۰ mg ویتامین C به صورت یک روز در میان به مدت سه ماه در بیماران همودیالیزی می تواند ناهنجاری های لیپیدی را بهبود بخشد و از افزایش استرس های اکسیداتیو جلوگیری نماید و در نهایت خطر آتروسکلروز و بیماری های قلبی عروقی را در این بیماران کاهش دهد. البته در مورد مقدار دز مطلوب مکمل ویتامین C برای کاهش استرس های اکسیداتیو در بیماران همودیالیزی، نیاز به انجام مطالعات دیگر با دزهای مختلف مکمل ویتامین C می باشد.

### تشکر و قدردانی

مؤلفین مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به علت تامین امکانات مالی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران به علت همکاری در انجام آزمایشات بیوشیمیایی، خانم دکتر تولیت در آزمایشگاه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل همکاری در ساخت قرص های دارونما و ریاست محترم مرکز آموزشی درمانی شهید هاشمی نژاد، خانم دکتر عصاره و پرسنل آن مرکز اعلام می دارند.

گردد که  $Fe^{2+}$  می تواند باعث احیای  $H_2O_2$  یا  $O_2$  و تولید رادیکال های هیدروکسیل و سوپراکسید نماید که باعث تداوم واکنش های زنجیره ای رادیکالی می شود (۲۷). ولی دز مکمل ویتامین C به اندازه ای نبوده که باعث به وجود آمدن چنین پدیده ای در بیماران همودیالیزی مطالعه ما گردد. در بیماران همودیالیزی مورد مطالعه ما بعد از مصرف مکمل ویتامین C سطح سرمی کلسترول تام و LDL-C در بین دو گروه اختلاف معنی داری پیدا نمود و تغییرات نسبت  $\frac{LDL-C}{HDL-C}$  سرم نیز در بین دو گروه معنی دار بود که خواهی دیدی نیز همین نتایج را در اثر مصرف ۲۰۰ mg در روز مکمل ویتامین C، بعد از سه ماه گزارش نمود (۲۸). البته مطالعات نشان داده اند که نحوه اثر مکمل ویتامین C به غلظت اولیه کلسترول سرم بستگی دارد به طوری که در غلظت های پایین تر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر کلسترول، ویتامین C نه تنها کلسترول سرم را کاهش نمی دهد، بلکه در بعضی موارد سبب افزایش آن نیز می شود ولی در غلظت های بالای ۲۳۰ میلی گرم در دسی لیتر اثر هیپوکولسترولمیک دارد (۲۹).

امروزه به خوبی مشخص شده که استرس اکسیداتیو، خطر آتروسکلروز و در نتیجه بیماری های قلبی عروقی را تشدید می نماید (۳۰). مکمل یاری کوتاه مدت با ویتامین C خوراکی تأثیر بسزایی بر وضعیت آنتی اکسیدانی سرم بیماران همودیالیزی نداشته (۳۱) ولی با توجه به آنکه مکمل ویتامین C در بیماران

### References:

- Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, Palmer B, Grundy SM, Jialal I. Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 150:217-224.
- Schulman J, Himmelfarb J. Hemodialysis. in: Brenner BM (Editors). *Brenner & Rector's the Kidney*. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia; W.B. Saunders, 2004; pp: 2563-64.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomized placebo\_controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1213-18.
- Jung HH, Choi DH, Lee SH. Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004; 24:537-542.
- Nakamura S, Sasaki O, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y. Clinical characteristics and survival in End-Stage Renal disease patients with arteriosclerosis obliterans. *Am J Nephrol* 2002; 22:422-428.
- Bonanome A, Biasia F, Luca MD, Munaretto G, Biffanti S, Pradella M, et al. N-3 fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriglyceridemic hemodialyzed subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(2):261.
- Clermont G, Lecour S, Lahet JJ, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for

- the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000; 47:618-623.
08. Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif* 2000; 18:343-349.
09. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56:1078-1083.
10. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43(7):1209-1214.
11. Wratten ML, Tetta C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: prevention and treatment strategies. *Kidney Int* 2000; 58(suppl 76):s-126\_s-132.
12. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:6377-6381.
13. Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26:100-106.
14. Kopple JD. Renal disorders and nutrition. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Editors). *Modern nutrition in health and disease*. 9<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. P: 1458-1459.
15. Lowry OH, Lopez JA, Bessey OA. The determination of ascorbic acid in small amounts of blood serum. *J Biol Chem* 1945; 160: 609-615.
16. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clinica Chimica Acta* 1978; 90: 37-43.
17. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
18. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-482.
19. Rifai N, Backorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER (Editors). *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1999; P: 809-861.
20. Chao JCJ, Yuan MD, Chen PY, Chien SW. Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients. *Nutr Biochem* 2002; 13: 653-663.
21. Ono K. The effect of vitamin C supplementation and withdrawal on the mortality and morbidity of regular hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1989; 31(1): 31-34.
22. Candan F, Gultekin F. Effect of vitamin C and zinc on osmotic fragility and lipid peroxidation in zinc-deficient haemodialysis patients. *Cell Biochem Funct* 2002; 20(2): 95-98.
23. Wen Y, Feely J. The effect of pharmacological supplementation with vitamin C on LDL oxidation. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 94-97.
24. Nakazawa R, Motohashi K, Azuma N, Suzuki M, Ogawa Y. Impact of low dose vitamin C supplementation on oxidative stress and serum oxalate in haemodialysis patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002; 17(suppl 1): 279.
25. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999; 281(15): 1415-1423.
26. Phil SD, Srivastava LM. Effect of ascorbic acid on lipid profile and lipid peroxidation in hypercholesterolemic rabbits. *Nutr Res* 1997; 17 (2): 231-241.
27. Anderson D, Phillips BJ, YU TW, Edwards AJ, Ayes R. The effects of vitamin C supplementation on biomarkers of oxygen radical generated damage in human volunteers with low or high cholesterol level. *Environmental and molecular mutagenesis* 1997; 30: 161-174.

28. Khajehdehi P. Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 62-66.
29. Ginter E. Effect of ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long-term experiment. *Int J Vit Nutr Res* 1977; 47: 123-134.
30. Önvural B, Öztüre H, Önvural A, Fadiloglu M. Lipid metabolism in postmenopausal women. *Tr J Med Sci* 1998; 28:519-524.
31. Fumeron C, Nguyen-khoa T, Saltiel C, Kebede M, Buisson C, Druke T.B, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1874-1879.

Archive of SID