

مقایسه اثرات اسیدهای چرب امگا-۳، ویتامین C و تجویز توأم آنها روی لیپوپروتئین‌ها، آپو A-I و آپو B در هیپرلیپیدمی

دکتر فرزاد شیدفر^(۱)، دکتر سیدعلی کشاورز^(۲)، دکتر محمود جلالی^(۳)، دکتر سید رضا میری^(۴)، دکتر محمدرضا اشراقیان^(۵)، دکتر شهنی یاراحمدی^(۶)، دکتر فریدون سیاسی^(۷)

چکیده

مقدمه: هیپرلیپیدمی در بیماران قلبی - عروقی بر اهمیت زیادی است. اسیدهای چرب امگا-۳ اثرات بارزی بر کاهش تری‌گلیسرید، ترموبوز و آریتمی دارند اما باعث افزایش LDL و آپو B می‌شوند. با توجه به اینکه ویتامین C باعث القای گیرنده‌های LDL کبد و کاتابولیسم ذرات LDL می‌شود، این مطالعه با هدف به کارگیری توأم اسیدهای چرب امگا ۳ و ویتامین C برای کاهش LDL، آپو B و بهبود سایر لیپیدهای خون، و همچنین مقایسه آن با اثرات هر کدام از این مکمل‌ها به تنهایی، انجام شد. **مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۶۸ بیمار با هیپرلیپیدمی (کلسترول تام و تری‌گلیسرید بیش از ۲۰۰ mg/dL) صورت پذیرفت. افراد به طور تصادفی به ۴ گروه دریافت کننده ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C، یک گرم امگا-۳، ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C + یک گرم امگا-۳ و شاهد تقسیم شدند و به مدت ۱۰ هفته این مکمل‌ها را مصرف کردند. نمونه‌های خون ناشتا در شروع و پایان هفته دهم گردآوری گردید. TG، LDL، TC، HDL سرم به روش آنزیمی، آپو A-I و B به روش ایمونوتوربیدومتری و ویتامین C خون به روش کالریمتری محاسبه شد. الگوی مصرف مواد غذایی، وضعیت اقتصادی اجتماعی و آنترپومتریک نیز در این فاصله بررسی و تغییر معنی‌داری طی مطالعه ملاحظه نشد. برای آنالیز آماری از آزمون t، ANOVA، آزمون کای دو و آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری متعدد استفاده شد. **یافته‌ها:** افزایش معنی‌داری در مقدار ویتامین C خون در گروه ویتامین C ($p=0/001$) و ویتامین C + امگا-۳ ($p=0/002$) در پایان هفته دهم نسبت به شروع مطالعه وجود داشت. TG سرم در پایان هفته دهم در گروه امگا-۳، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد ($p=0/013$) و در مقایسه با ابتدای مطالعه ($p=0/002$) داشت. در گروه ویتامین C در پایان هفته دهم کاهش معنی‌داری در کلسترول تام ($p=0/004$)، آپو B ($p=0/005$) و کاهش در apo A-I/apo B ($p=0/005$) نسبت به ابتدای مطالعه و افزایش معنی‌داری در مقدار ویتامین C خون نسبت به گروه شاهد ($p=0/01$) وجود داشت. در گروه امگا-۳ میزان تری‌گلیسرید به HDL و apo B نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌داری (به ترتیب $p=0/04$ و $p=0/05$) داشت و تری‌گلیسرید به HDL در همین گروه در انتهای مطالعه نسبت به گروه شاهد به طرز معنی‌داری پایین‌تر بود ($p=0/04$). در تمامی گروه‌ها و در کل مطالعه میزان HDL، apo A-I، LDL/HDL و LDL تغییر معنی‌داری نداشت. **نتیجه‌گیری:** اگرچه مصرف توأم اسیدهای چرب امگا-۳ و ویتامین C تأثیر مفیدی بر پروفایل لیپیدی بیماران هیپرلیپیدمی نداشت، مقدار یک گرم اسید چرب امگا-۳ خالص، به مدت ۱۰ هفته، ماده مغذی مؤثری برای کاهش TG و تری‌گلیسرید به HDL در افراد هیپرلیپیدمی است، بدون آنکه باعث افزایش LDL و آپو B شود. همچنین مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در بیش از ده هفته احتمالاً باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام و آپو B در افراد هیپرلیپیدمی در مقایسه با گروه شاهد می‌شود.

(۱) دانشکده بهداشت،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

(۲) گروه تغذیه و بیوشیمی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

(۳) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

(۴) گروه آمار،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

(۵) مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

آدرس مکاتبه: گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

E-mail: farzadshidfar@yahoo.com

مقدمه

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی رتبه هفتم مرگ و میر را در بین چهارده علت اصلی مرگ و میر در جهان داراست و میزان آن در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است. در بین بیماری‌های قلبی - عروقی بیشترین میزان مرگ مربوط به بیماری‌های کرونر قلب است^۱ که مهمترین عامل ایجاد کننده آن هیپرلیپیدمی است.^{۱-۴} مطالعات اپیدمیولوژی ارتباط مستقیمی را بین دریافت زیاد اسیدهای چرب اشباع، هیپرلیپیدمی و مرگ ناشی از بیماری قلبی - عروقی به اثبات رسانده و نشان داده‌اند که افزایش اسیدهای چرب غیر اشباع در رژیم غذایی (به خصوص اسیدهای چرب امگا-۳)، اثر سودمندتری نسبت به کاهش مقدار چربی اشباع در بیماری قلبی - عروقی دارد.^{۲-۴} اگر چه به نظر می‌رسد کاهش کلسترول سرم و LDL اولین واکنش دفاعی برای کاهش بیماری‌های مرتبط با آترواسکلروز و قلبی - عروقی است،^۵ چون افزایش تری‌گلیسیرید سرم باعث کاهش HDL و تولید تعداد بیشتری ذرات متراکم و کوچک LDL می‌شود - که خطر بیماری کرونر قلبی را افزایش می‌دهند،^{۶،۷} - نسبت TG به HDL در پیش‌بینی انفارکتوس میوکارد و ترومبوز عروقی قویتر از LDL به HDL^{۸،۹} است و میزان آپو B و آپو A-I که به ترتیب پروتئین ساختاری ذرات لیپوپروتئین آتروژنیک

و پروتئین اصلی HDL می‌باشند، در ارزیابی احتمال بروز بیماری کرونر به ترتیب از LDL و HDL برترند.^{۱۰}

اسیدهای چرب امگا-۳ باعث کاهش تری‌گلیسیرید، فشار خون، افزایش سیالیت، پیشگیری از ترومبوز عروقی و آریتمی می‌شوند اما اثرات آنها بر کلسترول تام متناقض است، هر چند اغلب باعث افزایش LDL و آپو B می‌شود.^{۷،۸،۱۱-۱۶} در افراد مبتلا به افزایش لیپیدهای خون نیاز به آنتی‌اکسیدان‌ها افزایش می‌یابد.^۵ ویتامین C به عنوان یک آنتی‌اکسیدان باعث بهبود عوارض عروقی در آترواسکلروز می‌شود^{۱۷،۱۸} و با اثر بر تبدیل کلسترول به املاح صفراوی، افزایش تعداد گیرنده‌های LDL، کاتابولیسم ذرات LDL و سنتز کارنیتین باعث کاهش کلسترول، TG، LDL و آپو B^{۱۷،۱۸،۲۰-۲۵} و کاهش پراکسیداسیون چربی و تخریب اکسیداتیو^{۲۶،۲۷} می‌شود. با توجه به اینکه استفاده از داروهای کاهش‌دهنده چربی عوارض جانبی مانند تهوع، میوزیت و اختلالات کبدی^{۲۸} دارند، در سال‌های اخیر پژوهش‌های زیادی در مورد اسیدهای چرب امگا-۳ انجام شده است، اما هیچ‌کدام نتوانسته‌اند نقص اصلی اسیدهای چرب امگا-۳ (افزایش آپو B و LDL) را برطرف کنند، بنابراین، هدف از این مطالعه به کارگیری توأم اسیدهای چرب امگا-۳ و ویتامین C برای کاهش TG، TC، LDL، آپو B، نسبت TG به HDL و افزایش HDL و آپو A-I در بیماران هیپرلیپیدمی مراجعه‌کننده به درمانگاه و مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان شریعتی در سال ۸۰-۷۹ است.

جدول ۱- مشخصات کیت‌ها و تغییرات درون‌سنجش (Intra-assay) و برون‌سنجش (Inter-assay) و مقادیر طبیعی کیت‌های به کار گرفته شده

کیت	Intra-assay (%)	Inter-assay (%)	حساسیت (mg/dL)	دامنه طبیعی (mg/dL)
			مردان	زنان
تری‌گلیسیرید	۷/۸	۸/۹	۲۰	۶۰-۱۶۵
کلسترول	۵/۷	۶/۴	۴۰	۱۵۰-۲۶۰
HDL	۲/۶	۳/۳	۱۰	۳۵-۵۵
LDL	۴/۷	۵/۱	۲۵	۱۵۰ >
آپو A-I	۴/۵	۶/۱	۰/۲	۱۱۰/۱۷۰
آپو B	۳/۲	۵/۶	۰/۳	۸۰-۱۵۵

جدول ۲- توزیع نمونه‌ها بر حسب خصوصیات و به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	ویتامین C	امگا-۳	امگا-۳+ ویتامین C	شاهد
سن (سال)	۵۱/۸±۱۰/۷	۵۴/۴±۱۱/۷	۵۸/۹±۷	۵۴/۴±۱۲/۲
جنس (زن/ مرد)	۶/ ۱۱	۵/ ۱۱	۱۱/ ۵	۷/ ۱۲
وزن (کیلوگرم)	۷۹±۸/۷	۷۴/۳±۱۰/۲	۶۹/۹±۱۲	۷۲±۱۰/۸
نمایه توده بدنی (kg/m2)	۲۷/۸±۲/۹	۲۶/۹±۲/۲	۲۶/۴±۲/۶	۲۷/۶±۳
درآمد ماهانه (هزار تومان)	۱۵۳/۵±۱۴۹/۷	۱۰۵/۹±۹۰	۱۱۲/۹±۶۸/۳	۱۰۹±۷۰/۹
سیگار (سیگاری / غیرسیگاری)	۱۶/ ۱	۱۵/ ۱	۱۵/ ۱	۱۸/ ۱
سابقه فامیلی (ندارد / دارد)	۸/ ۹	۷/ ۹	۷/ ۹	۸/ ۱۱

مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی بیماران هیپرلیپیدمی مراجعه کننده به درمانگاه قلب و عروق و مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان شریعتی تهران - که مقدار TG و TC سرم آنها بیش از ۲۰۰ mg/dL بود - انجام شد. بیماران کلیوی، کبدی، تیروئیدی و بیمارانی که در دو ماه گذشته داروهای پایین‌آورنده چربی خون، کورتیکواستروئیدها، استروژن، پروژسترون، ویتامین C، روغن ماهی و ضد فشارخون مصرف کرده بودند و همچنین بیمارانی که BMI آنان بیشتر از ۳۰ بود، از مطالعه خارج شدند. این طرح در کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد. طرح تحقیقاتی برای تمامی بیماران توجیه گردید و به بیماران اطمینان داده شد در هر زمانی که مایل باشند، می‌توانند از طرح خارج شوند. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، موافقت کتبی برای همکاری نیز در انتهای فرم از بیماران اخذ گردید. مواردی مثل استعمال سیگار، درآمد و سابقه خانوادگی نیز با استفاده از پرونده پزشکی و همچنین سؤال مستقیم از بیماران در پرسشنامه نوشته شد. بیماران بر حسب غلظت TC، TG و جنس مشابه‌سازی شدند و به طور تصادفی به یکی از چهار گروه مورد مطالعه اختصاص داده شدند و به مدت ده هفته مکمل‌های زیر را مصرف کردند:

گروه اول: قرص ویتامین C + دارونمای امگا-۳؛ **گروه دوم:** قرص امگا-۳ + دارونمای ویتامین C؛ **گروه سوم:** قرص ویتامین C + قرص اسید چرب امگا-۳؛ و **گروه چهارم:** دارونمای ویتامین C + دارونمای اسید چرب امگا-۳؛ روزانه

یک قرص پانصد میلی‌گرمی ویتامین C (داروپخش) یا یک قرص یک گرمی امگا-۳ (Super EPA2000, advanced Nutritional technology, USA) یا هر دو بر حسب مورد مصرف می‌شد. از بیماران خواسته شد تغییری در رژیم غذایی، میزان فعالیت روزانه و داروهای مصرفی خود ندهند. در شروع مطالعه و پایان هفته دهم از هر بیمار پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن یک نمونه خون وریدی گرفته شد. در شروع مطالعه، پایان هفته سوم، ششم و دهم از بیماران پرسشنامه ۲۴ ساعته یادآمد خوراک انجام شد. بیماران هر هفته از طریق تلفن پیگیری شدند و از بیماران فاقد تلفن درخواست شد که هر دو هفته به درمانگاه مراجعه کنند تا پیروی آنها از دستور مکمل‌ها بررسی شود. مقدار TC، HDL و TG به صورت آنزیمی (MAN)، LDL به روش آنزیمی (Randox - ایران)، آپو A-I و B به روش ایمونوتوربیدومتری (پارس آزمون - ایران) و ویتامین C به روش کالریمتری^{۲۹،۳۰} اندازه‌گیری شدند. مشخصات کیت‌ها و تغییرات درون‌سنجش و برون‌سنجش در جدول (۱) نشان داده شده است. برای مقایسه میانگین فراسنج‌های مورد بررسی بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (در صورت معنی‌دار شدن از آزمون Tukey)، مقایسه میانگین‌ها قبل و بعد از مداخله از آزمون t زوج، برای محاسبه دریافت مواد مغذی از نرم‌افزار Food processor II و برای مقایسه میانگین‌ها در فواصل زمانی در پرسشنامه ۲۴ ساعته خوراک از آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری‌های متعدد و مقایسه متغیرهای کیفی آزمون کای دو استفاده شد.

یافته‌ها

۶۸ فرد مبتلا به هیپرلیپیدمی (۴۵ زن و ۲۳ مرد) با میانگین سنی $54/8 \pm 1/7$ سال و میانگین نمایه توده بدنی $27/2 \pm 2/7$ وارد مطالعه شدند. توزیع بیماران از لحاظ خصوصیات ذکر شده در جدول (۲) و همچنین وضعیت سواد، شغل و تأهل در چهار گروه ویتامین C، امگا-۳، امگا-۳+ ویتامین C و شاهد با هم از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. تغییر معنی‌دار در وزن، نمایه توده بدنی و داروهای مصرفی بیماران طی بررسی ملاحظه نشد. وزن پس از مداخله در گروه‌های ویتامین C، امگا-۳، امگا-۳+ ویتامین C و شاهد به ترتیب $77/2 \pm 9/1$ ، $73/2 \pm 10/1$ ، $73/2 \pm 10/1$ و $73/2 \pm 10/1$ کیلوگرم بود. میزان دریافت روزانه مواد مغذی در چهار گروه در شروع مطالعه و مقاطع پیگیری، بیانگر عدم تغییر معنی‌دار بود. دریافت انرژی کل و چربی کل روزانه در جدول (۳) نمایش داده شده است.

میزان لیپوپروتئین‌ها، آپو B، آپو A-I و ویتامین C قبل از مطالعه تفاوت معنی‌داری در بین چهار گروه نداشت. کاهش معنی‌دار در میزان TG سرم در پایان هفته دهم در گروه امگا-۳ در مقایسه با گروه شاهد ($p=0/013$) و در همین گروه قبل و بعد از مطالعه وجود داشت ($p=0/002$ ، $30/3\%$). در گروه ویتامین C در پایان هفته دهم در مقایسه با شروع

مطالعه کاهش معنی‌داری در کلسترول تام $10/6\%$ ، آپو B ($p=0/004$ ، $12/7\%$)، آپو A-I / ($p=0/005$)، کاهش در apo B ($p=0/005$ ، 15%)، افزایش معنی‌داری در ویتامین C خون ($p=0/001$ ، 23%) و همچنین در همین گروه در پایان هفته دهم در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری در ویتامین C خون ($p=0/01$) وجود داشت. در گروه امگا-۳ در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه میزان TG/HDL کاهش معنی‌داری ($p=0/04$ ، $24/6\%$) داشت و نسبت TG/HDL در پایان مطالعه نسبت به گروه شاهد ($p=0/04$) پایین‌تر بود و کاهش در میزان آپو B و ویتامین C خون (به ترتیب $p=0/05$ و $p=0/02$) نسبت به ابتدای مطالعه ایجاد شد.

در گروه امگا-۳+ ویتامین C، در پایان مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش در apo B ($p=0/06$)، افزایش معنی‌دار ویتامین C ($p=0/02$ ، $28/4\%$)، و از طرفی افزایش معنی‌دار در ویتامین C خون نسبت به گروه شاهد ($p=0/001$) وجود داشت. میزان HDL، آپو A-I و LDL/HDL تفاوت معنی‌داری در ابتدا و انتهای مطالعه در هر گروه و همچنین در انتهای مطالعه نسبت به گروه‌های دیگر نداشت. جدول (۴ و ۵) نشان‌دهنده میزان لیپوپروتئین‌ها و آپوپروتئین‌های مورد بررسی قبل و بعد از مداخله است.

جدول ۳- مقادیر دریافت روزانه کل انرژی و چربی در شروع مطالعه، پایان هفته سوم، پایان هفته ششم و پایان هفته دهم مطالعه

شاخص	گروه	شروع مطالعه	هفته سوم	هفته ششم	هفته دهم
انرژی (Kcal/d)	ویتامین C	$1276/6 \pm 743$	1175 ± 556	1313 ± 469	1124 ± 266
	امگا-۳	1307 ± 593	1199 ± 729	1255 ± 515	1201 ± 741
	ویتامین C+امگا-۳	1126 ± 433	999 ± 375	1101 ± 324	1082 ± 309
	شاهد	1175 ± 558	1171 ± 496	1227 ± 590	1191 ± 604
چربی (g/d)	ویتامین C	$45/2 \pm 30/4$	$38/3 \pm 19/8$	$42/8 \pm 25/9$	$37/3 \pm 18/4$
	امگا-۳	$48/3 \pm 22/6$	$47/7 \pm 30/1$	$49/1 \pm 19/7$	$41 \pm 30/1$
	ویتامین C+امگا-۳	$40/8 \pm 28/1$	$39/6 \pm 14/1$	$41/9 \pm 17/5$	$39 \pm 3/4$
	شاهد	$39/6 \pm 20$	$38/7 \pm 23/9$	$41/3 \pm 28/1$	$39/5 \pm 16/8$

با استفاده از آزمون Repeated measurement analysis of variance اختلاف معنی‌داری از لحاظ انرژی کل و چربی در هر گروه و شروع مطالعه، هفته سوم، هفته ششم و هفته دهم وجود نداشت و همچنین اختلاف معنی‌داری بین ۴ گروه در هر مقطع زمانی نیز وجود نداشت.

جدول ۴- میزان کلسترول تام، Apo A-I، Apo B، LDL و HDL مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در چهار گروه مورد مطالعه

کلسترول تام	قبل	ویتامین C (n=۱۷)	امگا-۳ (n=۱۶)	امگا-۳ + ویتامین C (n=۱۹)	شاهد (n=۱۹)
قبل	۲۴۲/۵±۳۵/۳*	۲۴۲/۴±۳۶/۹	۲۴۲/۴±۳۶/۹	۲۳۶/۷±۴۶/۹	۲۵۰/۷±۴۶/۳
بعد	۲۱۷/۵±۳۷/۹	۲۲۹±۴۸/۱	۲۱۸/۴±۳۸/۳	۲۳۳/۸±۳۵/۶	
LDL	قبل	۱۶۰/۶±۴۱/۵	۱۵۹/۶±۴۵/۴	۱۵۰/۸±۱۴/۴	۱۶۷/۴±۳۸/۲
بعد	۱۴۰/۸±۳۰/۵	۱۵۷/۳±۵۰	۱۴۱/۳±۴۶/۸	۱۶۹±۴۸/۲	
HDL	قبل	۳۷/۲±۵/۶	۳۹/۱±۹/۶	۳۵/۳±۱۰/۴	۳۹/۲±۹/۳
بعد	۳۴±۵/۷	۳۷±۱۰/۳	۳۵/۲±۷/۶	۳۷/۴±۹/۹	
Apo A-I	قبل	۱۵۳±۲۵/۱	۱۷۳/۴±۴۷/۲	۱۶۹/۶±۳۰/۴	۱۷۳±۳۱/۷
بعد	۱۵۳±۴۰/۵	۱۷۴/۸±۴۰/۸	۱۶۱/۸±۱۷/۱	۱۶۵±۲۲/۳	
Apo B	قبل	۱۵۲/۴±۲۷/۴†	۱۴۸/۲±۲۶/۸‡	۱۴۳/۷±۲۷	۱۵۵/۹±۲۸/۴
بعد	۱۳۳±۲۳/۶	۱۳۴/۶±۲۷/۲	۱۳۱/۹±۲۶/۷	۱۴۸±۲۱/۴	

p = ۰/۰۵ ‡

p = ۰/۰۰۵ †

p = ۰/۰۰۴ *

بحث و نتیجه‌گیری

در گروه امگا-۳، کاهش معنی‌دار TG سرم در انتهای مطالعه نسبت به شروع و همچنین در انتهای مطالعه نسبت به گروه شاهد وجود داشت که مطابق با مطالعات قبلی بود.^{۴,۷,۸,۱۱,۱۲,۱۵,۳۱,۳۲} علت این کاهش تسهیل لیپولیز ناشی از لیپوپروتئین لیپاز، کاهش سنتز کبدی، ترشح TG، و VLDL است.^{۸,۱۱,۱۲,۱۶,۳۳} در گروه ویتامین C اگر چه میزان TG کاهش نشان داد، این کاهش معنی‌دار نبود. دیگر مطالعات، عواملی مانند کمبود ویتامین C در غذا به مدت ۴ هفته قبل از شروع مطالعه،^{۲۰} پایین بودن سطح سرمی ویتامین C (کمتر از ۰/۶ mg/dL)^{۳۴} و کاهش دریافت چربی اشباع در طول مطالعه^{۱۷,۱۸} را از عوامل مؤثر بر کاهش معنی‌دار TG در اثر مصرف ویتامین C گزارش کردند. در صورتی که در مطالعه حاضر مقدار دریافت ویتامین C غذایی قبل و در طول مطالعه در حد کفایت بوده، ویتامین C سرمی بیشتر از ۱/۲ mg/dL بود و مقدار دریافت چربی اشباع نیز در طول مطالعه تغییر معنی‌داری نداشت. همچنین در مطالعه حاضر تمامی بیمارانی

که میزان TG آنان کمتر از ۳۰۰ mg/dL بود، در اثر دریافت ویتامین C دچار افزایش TG و بیمارانی که میزان TG آنان بیشتر از ۳۰۰ بود، دچار کاهش TG شدند؛ بنابراین، در مجموع میزان TG در گروه ویتامین C تغییر معنی‌داری نداشت و به همین علت در گروه ویتامین C + امگا-۳ نیز اثر کاهش‌دهنده TG ناشی از امگا-۳ توأم با اثر افزایش‌دهنده TG ناشی از ویتامین C بود و در مجموع با تجویز توأم ویتامین C و امگا-۳ کاهش معنی‌داری وجود نداشت. اگر چه کاهش در مقایسه با گروه ویتامین C بیشتر بود، معنی‌دار تلقی نشد. apo A-I و HDL در طول مطالعه در تمامی گروه‌ها تغییر معنی‌داری نداشتند که مطابق با نتایج مطالعه مونز و بسر بود.^{۲۱,۳۵} اما ژاک افزایش معنی‌دار apo A-I و HDL را گزارش کرده است که علت آن تجویز بیشتر ویتامین C (۱ گرم در روز) در مدت طولانی ۸ ماه است،^{۳۶} اما گزارش‌هایی مبنی بر تخریب ویتامین B₁₂ در اثر تجویز مقادیر یک گرم در روز وجود دارد.^{۳۷} لذا تجویز مقدار یک گرم در روز اخلاقی نیست. همچنین در مطالعه ژاک بیماران با HDL کمتر از ۳۵ و ویتامین C پلاسمایی بیشتر از ۰/۶ mg/dL از مطالعه حذف

شدند،^{۳۶} در صورتی که در مطالعه حاضر بیماران HDL بیشتر از ۳۵ و ویتامین C بیشتر از ۰/۶ دارند که در مطالعه نصیری رینه نیز پایین بودن HDL (کمتر از ۲۵ mg/dL) سبب افزایش معنی‌دار این شاخص شد.^{۳۸} و در مطالعه گرینتر نیز بیماران ویتامین C سرمی کمتر از ۰/۶ mg/dL داشتند که باعث افزایش معنی‌دار HDL شد.^{۳۴} مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۶ ماه^{۳۹} یا دریافت مکمل‌های ویتامین C همراه با رژیم کم چربی می‌تواند باعث کاهش LDL شود.^{۱۷،۱۸} اسیدهای چرب امگا-۳ تأثیری روی TC نداشت که مطابق با مطالعات^{۸،۱۲،۴۰} بود. تورس گزارش کرد که کاهش کلسترول تام در اثر امگا-۳ هنگامی است که همراه با کاهش اسیدهای چرب اشباع باشد،^۲ در صورتی که در مطالعه حاضر تغییری در اسیدهای چرب اشباع مصرفی در هیچ یک از گروه‌ها وجود ندارد. در طول مطالعه حاضر تغییر معنی‌داری در LDL در این گروه وجود نداشت، اما اکثر مطالعات افزایش LDL را گزارش کرده‌اند.^{۸،۱۵،۱۶،۳۳}

علت افزایش LDL در این مطالعات این است که در تمام این بررسی‌ها از روغن ماهی یا اسیدهای چرب امگا-۳ تخلیص شده مانند Maxepa (که دارای اسیدهای چرب اشباع و کلسترول است) و همچنین نوع استرهای متیله اسید چرب امگا-۳ استفاده شده بود اما در مطالعه حاضر از اسیدهای چرب امگا-۳ کاملاً تخلیص شده استفاده شد که به فرم تری‌گلیسیرید و درصد جذب بیشتری نسبت به نوع استرهای متیله دارند.^{۴۰} میزان کلسترول تام و apo B در گروه ویتامین C در پایان هفته دهم نسبت به ابتدای مطالعه

کاهش معنی‌دار داشت که مطابق با گزارش‌های قبلی بود.^{۲۱،۲۲} در گروه امگا-۳ و گروه امگا-۳ + ویتامین C کاهش در آپو B در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه وجود داشت (به ترتیب $p=0/05$ و $p=0/06$). به نظر می‌رسد با افزایش طول مدت مطالعه می‌توان کاهش معنی‌دار بارزی را در این گروه‌ها مشاهده کرد. کاهش آپو B در گروه‌ها نشان دهنده کاهش تعداد ذرات VLDL و LDL می‌باشد. از طرفی چون میزان LDL تغییری نکرده است، ذرات LDL بزرگتر و تعداد آنها کمتر شده است که باعث کاهش خاصیت آتروژنیسته آن می‌شود، چون هر چه ذرات LDL کوچکتر، متراکم‌تر و بیشتر شوند، خطر بیماری شریان کرونر افزایش می‌یابد.^۶ اگر چه نسبت LDL به HDL تفاوت معنی‌دار در گروه‌ها نداشت، اما میزان TG به HDL در گروه امگا-۳ در انتهای مطالعه نسبت به قبل از مطالعه ($p=0/04$) و در همین گروه نسبت به گروه شاهد در انتهای مطالعه کاهش معنی‌دار داشت ($p=0/04$) که نشانه کاهش خطر بیماری کرونر قلبی^۸ و پیشگیری از تبدیل وضعیت آتروما به آترواسکلروز است،^۹ زیرا مقادیر پایین TG باعث پیشگیری از انتقال استرهای کلسترول HDL به لیپوپروتئین‌های غنی از TG توسط آنزیم CETP می‌شود و مقدار HDL کلسترول را بالا نگه می‌دارد که باعث محافظت دیواره شریانی و جلوگیری از تشکیل ذرات کوچکتر و متراکم‌تر (LDL III) می‌شود. به طوری که قسمت اعظم LDL را ذرات بزرگ و سبک (LDL I، LDL II) تشکیل می‌دهد که قابلیت نفوذ آنها به جدار عروق و اکسیداسیون کمتر است.^{۶،۱۲}

جدول ۵- میزان LDL/HDL، TG/HDL، TG و ویتامین C قبل و بعد از مداخله در چهار گروه مورد مطالعه

گروه‌ها	LDL/HDL		TG/HDL		TG		ویتامین C	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
ویتامین C (n=۱۷)	۴/۳±۰/۹	۴/۲±۱	۸/۵±۲/۹	۸/۳±۲/۹	۳۱۵±۹۸	۲۷۹/۱±۹۹/۴	۱/۳۲±۰/۳	۱/۶۲±۰/۳
امگا-۳ (n=۱۶)	۴/۲±۱/۴	۴/۴±۱/۹	۸/۱±۲/۹*	۶/۱±۲/۹†	۳۰۴±۸۸/۴‡	۲۱۱/۷±۷۸/۴§	۱/۶۳±۰/۵	۱/۳±۰/۳
امگا-۳+C (n=۱۹)	۴/۴±۱/۷	۴/۵±۲/۸	۹/۳±۴/۲	۸/۶±۴/۴	۲۹۷/۳±۷۴/۱	۲۷۶/۶±۷۲/۲	۱/۳۷±۰/۳	۱/۷۵±۰/۴
شاهد (n=۱۹)	۴/۴۲±۱/۲	۴/۹۳±۲/۱	۸/۵±۳/۸	۱۰±۵/۶	۳۱۱/۵±۱۰۰/۲	۳۲۸/۳±۱۳۲/۷	۱/۲۹±۰/۴	۱/۲۳±۰/۳
	$p = 0/04^*$		$p = 0/02^{\dagger}$		$p = 0/012^{\S}$			

باشد و اگر مقدار TG سرم کمتر از ۳۰۰ mg/dL باشد، عواملی مانند مقدار اولیه ویتامین C سرمی و وضعیت دریافت چربی اشباع، بر پاسخ به ویتامین C تجویز شده اثر می‌گذارند. با توجه به اینکه تجویز جداگانه یک گرم از اسیدهای چرب امگا-۳ یا ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C یا تجویز توأم آنها به مدت ده هفته نتوانست تمامی اهداف تحقیق را به طور کامل تأمین کند، لزوم مطالعات بیشتر در این مورد احساس می‌شود.

سپاسگزاری

یافته‌های این پژوهش، حاصل انجام طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمان تهران و همکاری همگی بیماران شرکت‌کننده در آن است. بدین وسیله از پشتیبانی مالی این دانشگاه، بیماران و خانم مریم چمری کارشناس آزمایشگاه دانشکده بهداشت که به نحوی طی انجام پروژه مشارکت داشتند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

References

۱. آمار مرگ و میر در سال ۱۳۷۸ در دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور، اداره آمار و اطلاع‌رسانی، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی.
2. Torres IC, Mira L, Ornelas CP, Melim A. Study of the effects of dietary fish intake on serum lipids and lipoproteins in two populations with different dietary habits. *Br J Nutr.* 2000; 3:371-9.
3. Oliver MF. It is more important to increase the intake of unsaturated fats than to decrease the intake of saturated fats: evidence from clinical trials relating to ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66:980S-986S.
4. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDLcholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74:50-6.
5. Schwenke DC. Antioxidants, dietary fat saturation, lipoprotein oxidation and atherogenesis. *Nutrition.* 1996; 12:377-9.
6. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58:163-9.
7. Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein J J. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia *Atherosclerosis.* 2000; 153:129-38.

به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که مقدار یک گرم اسید چرب امگا-۳ خالص به مدت ۱۰ هفته باعث کاهش بارز TG و TG/HDL می‌شود، بدون آنکه باعث افزایش LDL و آپو B شود، اما تجویز توأم اسید چرب امگا-۳ و ویتامین C تأثیر مفیدی بر پروفایل لیپیدی بیماران هیپرلیپیدمی ندارد و به نظر می‌رسد که برای مشاهده تأثیر مفید، تجویز توأم این مکمل‌ها بر TG سرم در بیماران هیپرلیپیدمی باید مقدار TG سرم قبل از مداخله بیشتر از ۳۰۰ mg/dL باشد؛ در غیر این صورت - اگر مقدار TG سرم قبل از مداخله کمتر از ۳۰۰ باشد - اثر کاهنده امگا-۳ بر TG با اثر افزایشدهنده ویتامین C بر آن خنثی می‌شود. در مورد کلسترول تام، LDL و آپو B نیز با افزایش طول مدت مطالعه (بیش از ده هفته) احتمالاً کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد مشاهده می‌شود. پس نتیجه این تحقیق حاکی از آن است که ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C بیش از ده هفته احتمالاً باعث کاهش معنی‌دار TC و آپو B در افراد هیپرلیپیدمی در مقایسه با گروه شاهد می‌شود و ویتامین C مستقل از دیگر عوامل در صورتی بر TG سرم اثر می‌گذارد که مقدار اولیه TG سرمی بیشتر از ۳۰۰ mg/dL

8. Stark KD, Park EJ, Maines VA, Holub BJ. Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy in a placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:389-94.
9. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambless LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, Szklo M. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study *Am J Epidemiol.* 1999; 149:843-52.
۱۰. رحمانی مازیار، رئیس‌زاده فرید، اله‌وردیان سیما، معتمدی محمدرضا، عزیزی فریدون. ارتباط آپوپروتئین‌های A-I و B فعالیت پاراکسوناز سرمی با بیماری عروق کرونر در بیماران دیابتی و غیردیابتی، مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، بهار ۱۳۷۹، سال دوم، شماره ۱، صص ۳۰-۱۷.
11. Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effect of n-3 fatty acids on the composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:28-35.
12. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, Beilin LJ. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:1085-94.
13. Weber P, Raed erstoff D. Triglyceride-lowering effect of omega-3 LC-polyunsaturated fatty acids—a review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10:28-37.

14. Schechtman G, Boerboom LE, Hannah J, Howard BV, Mueller RA, Kissebah AH. Dietary fish oil decreases low-density-lipoprotein clearance in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr.* 1996; 4:215-21
 15. Kinsella JE, Lokesh B, Stone RA. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52:1-28..
 16. Kasim-Karakas SE, Herrmann R, Almario R. Effects of omega-3 fatty acids on intravascular lipolysis of very-low-density lipoproteins in humans. *Metabolism.* 1995; 44:1223-30
 17. Montano CE, Fernandez ML, McNamara DJ. Regulation of apolipoprotein B-containing lipoproteins by vitamin C level and dietary fat saturation in guinea pigs. *Metabolism.* 1998; 47:883-91.
 18. Fernandez ML, Vega S, Ayala MT, Shen H, Conde K, Vergara-Jimenez M, Robbins A. vitamin C level and dietary fat saturation alter hepatic cholesterol hemostasis and plasma LDL metabolism in guinea pigs. *Nutritional Biochemistry.* 1997; 8:414-424.
 19. Jacob RA. Vitamin C nutrition and risk of atherosclerotic heart disease. *Nutr Rev.* 1998; 56:334-7.
 20. Otsuka M, Matsuzawa M, Ha TY, Arakawa N. Contribution of a high dose of L-ascorbic acid to carnitine synthesis in guinea pigs fed high-fat diets. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1999; 45:163-71
 21. Munoz JA, Garcia C, Quilez JL, Andugar MA. Effect of vitamin C on lipoproteins in healthy adults. *Ann Med Interne (Paris).* 1994; 145:13-9.
 22. Jacob RA. Vitamin C. In: Shills M, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds). *Modern Nutrition in health and disease.* 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1994; 649-480.
 23. Santillo M, Santangelo F, Belfiore A, Mastursi M, Mondola P. Effect of ascorbic acid administration on B and E apoproteins in rats fed a cholesterol enriched diet. *Horm Metab Res.* 1993; 25:156-9.
 24. Simon JA. Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *J Am Coll Nutr.* 1992; 11:107-25.
 25. Horio F, Takahashi N, Makino S, Hayashi Y, Yoshida A. Ascorbic acid deficiency elevates serum level of LDL-cholesterol in a rat mutant unable to synthesize ascorbic acid. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1991; 37:63-71.
 26. Singhal S, Gupta R, Goyle A. Comparison of antioxidant efficacy of vitamin E, vitamin C, vitamin A and fruits in coronary heart disease: a controlled trial. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49:327-31.
 27. Roy K, De AU, Sengupta C. Evaluation of glutathione and ascorbic acid as suppressors of drug-induced lipid peroxidation. *Indian J Exp Biol.* 2000; 38:580-6.
 28. Krummel D. Nutrition in cardiovascular disease. In: Mahan LK, Escott-Stumps (eds.) *Krause's food, Nutrition and Diet therapy*, 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company. 200; 592.
 29. Roe. Ascorbic acid in the vitamins. Gyorgy P. Pearson WN (ed) vol 7. Academic Press: New York, 1967, pp:27-51.
 30. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta.* 1978; 90:37-43.
 31. Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN, Prais H, Haynes B, Morgan J, Borthwick L. Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Nutr.* 1994; 48:859-65
 32. Miller M. Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J.* 2000; 140:232-40
 33. Tinker LF, Parks EJ, Behr SR, Schneeman BO, Davis PA. (n-3) fatty acid supplementation in moderately hypertriglyceridemic adults changes postprandial lipid and apolipoprotein B responses to a standardized test meal. *J Nutr.* 1999; 129:1126-34
 34. Grinter E. Effect of ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long term experiment. *Int J Vit Res.* 1997; 47:123-134.
 35. Beser E. The effects of short-term vitamin C on plasma bun, uric acid, cholesterol and triglyceride levels. *Acta Med Hung.* 1991; 48:73-8.
 36. Jacques PF, Sulsky SI, Perrone GE, Jenner J, Schaefer EJ. Effect of vitamin C supplementation on lipoprotein cholesterol, apolipoprotein, and triglyceride concentrations. *Ann Epidemiol.* 1995; 5:52-9.
 37. McCormik DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds.) *Tietz textbook of clinical chemistry*, (3rd ed). Philadelphia, VB Saunders Company. 1999; 1024.
۳۸. نصیری رینه حمیرا. بررسی اثر ویتامین C تکمیلی روی چربی‌های خون افراد هیپرلیپیدمی، پایان نامه کارشناسی ارشد، تهران، انستیتو تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۵.
39. Cerna O, Ramacsay L, Ginter E. Plasma lipids, lipoproteins and atherogenic index in men and women administered vitamin C. *Cor Vasa.* 1992; 34:246-54.
 40. von Schacky C, Weber PC. Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J Clin Invest.* 1985; 76:2446-50