

تأثیر مصرف ویتامین C بر سطح سرمی لیپوپروتئین‌ها، آپو B، آپو A-I و مالون دی‌آلدید سرم و بررسی تداخل آن با مس در افراد هیپرلیپیدمیک

چکیده

با وجود آن که اغلب مطالعات اپیدمیولوژیک، نقش حمایتی ویتامین C را در جهت بهبود سطح لیپوپروتئین‌های سرم و کاهش بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده‌اند، اثرات تداخلی بر جذب و متابولیسم مس نیز گزارش شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر ویتامین C بر لیپوپروتئین‌ها، آپوپروتئین‌ها، مالون دی‌آلدید (MDA) و تداخل آن با مس از طریق اندازه‌گیری مس و سرولوپلاسمین سرم در افراد هیپرلیپیدمیک در سال ۱۳۸۱ انجام گردید. این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور در ۳۶ بیمار هیپرلیپیدمیک با کلسترول تام (TC) و تری‌گلیسرید (TG) سرم بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر صورت گرفت. افراد به طور تصادفی به ۲ گروه دریافت کننده ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و دارونما تقسیم شده و به مدت ۱۰ هفته از این مکمل‌ها استفاده کردند. در این مطالعه HDL-C، LDL-C، TC، TG، MDA، مس سرم به روش آنزیمی، MDA سرم و ویتامین C خون به روش کالری‌متری، مس سرم به روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی، سرولوپلاسمین سرم به روش آنزیمی، آپو B و آپو A-I به روش ایمونوتوربیدومتری اندازه‌گیری شد و داده‌ها توسط T-Test، T-Test، paired T-Test و کای دو و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه تغییر معنی‌داری در الگوی مصرف مواد غذایی، وضعیت اقتصادی اجتماعی و آنتروپومتریک مشاهده نشد. افزایش معنی‌داری در میزان ویتامین C خون ($P=0/001$) و کاهش معنی‌داری در MDA ($P<0/01$) و کلسترول تام ($P<0/004$)، آپو B ($P<0/005$) و $\frac{APOB}{APOA-I}$ ($P<0/05$)، بعد از تجویز دارو و دارونما در مقایسه با زمان قبل از تجویز دارو و دارونما در مقایسه با گروه شاهد ($P=0/01$) دیده شد. میزان TG HDL، آپو A-I، مس و سرولوپلاسمین سرم تفاوت معنی‌داری در طول مطالعه در هر گروه بعد از تجویز دارو و دارونما در مقایسه با قبل از تجویز دارو و دارونما و همچنین بعد از تجویز دارو و دارونما در ۲ گروه در مقایسه با یکدیگر نداشت. به طور کلی می‌توان گفت مصرف مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۱۰ هفته در افراد هیپرلیپیدمیک می‌تواند اثرات مفیدی روی وضعیت لیپوپروتئین‌ها و آپوپروتئین‌های سرمی داشته باشد بدون آن که اثری بر وضعیت مس بدن داشته باشد.

*دکتر فرزاد شیدفر I

دکتر سیدعلی کشاورز II

دکتر احمد عامری III

دکتر رضا میری IV

دکتر محمود جلالی V

کلیدواژه‌ها: ۱- ویتامین C ۲- لیپوپروتئین ۳- مس ۴- هیپرلیپیدمی

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

(I) استادیار گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، میدان آرژانتین، خیابان الوند، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول).

(II) استادیار گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(III) استادیار گروه بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، میدان آرژانتین، خیابان الوند، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(IV) استادیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران.

(V) دانشیار گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

مقدمه

بیماری‌های قلبی و عروقی هفتمین علت مرگ و میر در بین ۱۷ عامل اصلی مرگ و میر در جهان و عامل اصلی مرگ و میر (نزدیک به ۴۰٪) در ایران است. بیماری‌های عروقی کرونر علت اصلی مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی (۱) و مهم‌ترین عامل ایجاد کننده آن هیپرلیپیدمی می‌باشد (۲-۴). اغلب مطالعات اپیدمیولوژیک نقش حمایتی ویتامین C را در جهت کاهش بیماری‌های قلبی و عروقی نشان داده‌اند (۵، ۶ و ۷) که علت احتمالی آن، هم بستگی مثبت ویتامین C رژیم غذایی با HDL-C سرم (۱۰-۵)، هم بستگی منفی با کلسترول تام (TC) سرم (۵، ۶، ۷، ۸، ۱۱ و ۱۲) و با هم بستگی منفی با HDL-C سرم (۷ و ۱۲) می‌باشد اما تعدادی از مطالعات نیز عدم تاثیر مصرف ویتامین C را بر لیپوپروتئین‌های سرمی گزارش کرده‌اند (۵، ۱۲، ۱۳ و ۱۴).

ویتامین C با اثر روی روند تبدیل کلسترول به املاح صفراوی (به عنوان فعال کننده آنزیم ۷ آلفا هیدروکسیلاز)، افزایش تعداد گیرنده‌های LDL، کاتابولیسم ذرات LDL و ساخته شدن کارنیتین می‌تواند کلسترول تام، LDL-C، تری‌گلیسرید (TG) و آپو B را کاهش دهد (۷، ۱۵، ۱۶ و ۱۷).

در افراد هیپرلیپیدمیک، میزان پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون LDL افزایش و در نتیجه نیاز به آنتی‌اکسیدان‌ها افزایش می‌یابد (۲، ۵، ۱۸ و ۱۹). ویتامین C به عنوان یک آنتی‌اکسیدان موجب جلوگیری از اکسیداسیون LDL (۵، ۲۰، ۲۱ و ۲۲). کاهش پراکسیداسیون چربی و تخریب اکسیداتیو (۲۳ و ۲۴) و بهبود عوارض عروقی در آترواسکلروز می‌شود (۲، ۴، ۵، ۷ و ۲۰).

تعدادی از مطالعات گزارش کرده‌اند که دریافت مکمل‌های ویتامین C اثرات تداخلی بر جذب و متابولیسم مس دارد (۲۷-۲۵) به طوری که مصرف مکمل‌های ویتامین C سبب کاهش غلظت مس و سرولوپلاسمین سرم می‌گردد (۲۷-۲۵). در نتیجه فعالیت آنزیم‌های حاوی مس مانند لیزیل اکسیداز کاهش یافته و منجر به بروز اختلالاتی در تشکیل الاستین به خصوص در استخوان ران و شریان آئورت می‌شود (۲۸). تعدادی از مطالعات، نیز عدم اثر تداخلی

را گزارش کرده‌اند (۳۱-۲۹). مکانیسم اثر اسیداسکوربیک بر وضعیت مس هنوز کاملاً شناخته نشده است اما براساس تعدادی از مطالعات ویتامین C موجب تحریک جذب آهن می‌شود و آهن اثر بازدارنده بر مس دارد (۳۲). اغلب مطالعات معتقدند که دریافت مقادیر زیاد ویتامین C به طور مستقیم سبب مهار جذب مس و در نتیجه کاهش مس و سرولوپلاسمین سرم و در نهایت ایجاد علائم کمبود مس می‌گردد (۳۲) بنابراین استفاده از مکمل‌های ویتامین C برای بهبود لیپوپروتئین‌های سرم احتمال دارد که منجر به ایجاد نتایج نامطلوب در وضعیت مس بدن شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر مکمل‌های ویتامین C بر لیپوپروتئین‌ها، آپو B، آپو A-I، مالون دی‌آلدید (به عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی)، غلظت مس و سرولوپلاسمین سرم (برای بررسی تداخل ویتامین C با مس) بوده است.

روش بررسی

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور روی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی که به درمانگاه قلب و عروق و مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده بودند و TC و TG سرم آن‌ها بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود انجام شد.

بیماران کلیوی، کبدی، تیروئیدی و بیمارانی که طی ۲ ماه گذشته داروهای پایین آورنده چربی خون، کورتیکواستروئیدها، استروژن، پروژسترون، ویتامین C، مصرف کرده بودند و همچنین بیمارانی که BMI (Body mass Index) آن‌ها بیش از ۳۰ بود، از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۳۶ بیمار هیپرلیپیدمیک مورد بررسی قرار گرفتند. طرح تحقیقاتی برای تمام بیماران شرح داده شده و نیز به بیماران اطمینان داده شد که هر زمان مایل باشند می‌توانند از طرح خارج شوند.

پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، موافقت کتبی برای همکاری نیز در انتهای فرم از بیماران گرفته شد. مواردی مانند مصرف سیگار، درآمد و سابقه خانوادگی نیز با

برای مقایسه میانگین فراسنج‌های مورد بررسی بین گروه‌ها از آزمون T مستقل، برای مقایسه میانگین‌ها قبل و بعد از مداخله از آزمون t جفت، برای محاسبه دریافت مواد مغذی از نرم‌افزار Food processor II و برای مقایسه میانگین‌ها در فواصل زمانی در پرسش‌نامه ۲۴ ساعته خوراک از آزمون Repeated measurement for analysis of variance و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد.

نتایج

در این تحقیق ۳۶ فرد مبتلا به هیپرلیپیدمی (۲۳ زن و ۱۳ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند.

توزیع بیماران از نظر خصوصیات ذکر شده که در جدول شماره ۱ آورده شده است و هم‌چنین وضعیت سواد، شغل و تاهل در ۲ گروه مصرف‌کننده ویتامین C و شاهد با هم از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.

تغییر معنی‌دار در وزن، شاخص توده بدنی و داروهای مصرفی بیماران طی بررسی مشاهده نشد. میانگین وزن پس از مداخله در گروه‌های ویتامین C و شاهد به ترتیب $76/2 \pm 9$ و $71/0 \pm 11/4$ کیلوگرم بود.

دریافت انرژی کل و برخی مواد مغذی روزانه، در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. مقادیر تمام مواد مغذی از جمله اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع به طور مستقیم توسط نرم‌افزار Food Processor II به دست آمد.

استفاده از پرونده پزشکی و هم‌چنین پرسش مستقیم از بیماران در پرسش‌نامه نوشته شد. بیماران بر حسب غلظت TG، TC و جنس مشابه‌سازی شده و به طور تصادفی به یکی از ۲ گروه مورد مطالعه اختصاص داده شدند و به مدت ۱۰ هفته از مکمل‌ها استفاده کردند که عبارت بودند از: گروه اول: قرص ویتامین C، گروه دوم: دارونمای ویتامین C. از بیماران خواسته می‌شد تا روزی ۱ عدد قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی ویتامین C (شرکت دارو پخش) یا دارونما را بر حسب مورد مصرف کنند و در رژیم غذایی، میزان فعالیت روزانه و داروهای مصرفی تغییری ایجاد نکنند. قبل از تجویز دارو و دارونما و نیز در پایان هفته دهم از هر بیمار پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن، یک نمونه خون وریدی گرفته می‌شد. قبل از تجویز دارو و دارونما و در پایان هفته سوم، ششم و دهم برای بیماران پرسش‌نامه ۲۴ ساعته یادآمد خوراک تکمیل می‌گردید.

بیماران هر هفته از طریق تلفن پی‌گیری می‌شدند و از بیماران فاقد تلفن درخواست شده بود که هر دو هفته ۱ بار به درمانگاه مراجعه کنند تا پیروی آن‌ها از دستور مصرف مکمل‌ها بررسی گردد. مقدار HDL، TC و TG سرم به صورت آنزیمی (کیت MAN)، LDL سرم به روش آنزیمی (Randox-ایران)، آپو A-I و B به روش ایمونوتوربیدومتری (پارس آزمون - ایران)، MDA سرم به روش کالری‌متری (۳۳) و ویتامین C خون به روش کالری‌متری (۳۴)، مس سرم به روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی و سِرولوپلاسمین سرم به روش آنزیمی (۳۵) اندازه‌گیری شدند.

جدول شماره ۱- توزیع نمونه‌ها بر حسب خصوصیات و به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه قبل از تجویز دارو و دارونما

شاخص	ویتامین C	شاهد
سن (سال)	$51/8 \pm 7$	$54/4 \pm 10/1$
جنس (زن/مرد)	۶/۱۱	۷/۱۲
وزن (کیلوگرم)	$77 \pm 8/7$	$72 \pm 10/8$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر ^۲)	$27/8 \pm 2/9$	$27/6 \pm 3$
درآمد ماهانه (هزار تومان)	$103/0 \pm 149/7$	$109 \pm 70/9$
سیگار (سیگاری/غیرسیگاری)	۱۶/۱	۱۸/۱
سابقه فامیلی (ندارد/دارد)	۸/۹	۸/۱۱

جدول شماره ۲- مقادیر دریافت روزانه کل انرژی و مواد مغذی در قبل از تجویز دارو و دارونما، پایان هفته سوم، پایان هفته ششم و پایان هفته دهم مطالعه

شاخص	گروه	قبل از تجویز دارو و دارونما	هفته سوم	هفته ششم	هفته دهم
انرژی (گرم/روز)	ویتامین C	۱۳۷۵/۴ ± ۵۴۳	۱۳۴۵ ± ۵۵۶	۱۳۶۱ ± ۴۶۵	۱۳۲۴ ± ۲۲۶
	شاهد	۱۳۴۳ ± ۵۱۲	۱۳۲۲ ± ۴۹۶	۱۳۳۹ ± ۵۹۰	۱۳۱۸ ± ۳۰۴
ویتامین C (گرم/روز)	ویتامین C	۸۸/۸ ± ۵۸	۸۳/۳ ± ۵۰	۸۵/۲ ± ۵۲	۹۶/۹ ± ۶۱/۵
	شاهد	۷۱/۸ ± ۲۵	۷۰/۱ ± ۳۲	۷۸/۶ ± ۵۳	۶۹/۴ ± ۳۶
چربی (گرم/روز)	ویتامین C	۴۵/۲ ± ۳۰/۴	۳۸/۳ ± ۱۹/۸	۴۲/۸ ± ۲۵/۹	۳۷/۳ ± ۱۸/۴
	شاهد	۳۹/۶ ± ۲۰	۳۱/۷ ± ۲۳/۹	۴۱/۳ ± ۲۸/۱	۳۹/۵ ± ۱۶/۸
فیبر (گرم/روز)	ویتامین C	۱۰/۲ ± ۴/۶	۹/۸ ± ۷/۸	۱۱/۴ ± ۵/۷	۱۰/۸ ± ۵/۷
	شاهد	۸/۳ ± ۴/۴	۸/۱ ± ۵/۴	۸/۹ ± ۲/۷	۸/۲ ± ۶/۲
مس (گرم/روز)	ویتامین C	۲/۱۸ ± ۱/۱	۲/۱۵ ± ۰/۹	۲/۲۱ ± ۰/۹	۲/۱۹ ± ۱
	شاهد	۲/۱۳ ± ۱	۲/۰۹ ± ۰/۸	۲/۱ ± ۱	۲/۰۸ ± ۰/۹
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (گرم/روز)	ویتامین C	۵/۳ ± ۵/۱	۴/۲ ± ۳/۹	۴/۹ ± ۵/۶	۵/۱ ± ۳/۸
	شاهد	۵/۵ ± ۴/۵	۴/۷ ± ۳/۶	۵/۷ ± ۵/۲	۴/۳ ± ۲/۳
اسیدهای چرب اشباع (گرم/روز)	ویتامین C	۱۲/۳ ± ۱۵	۹/۹ ± ۵/۶	۱۱/۱ ± ۶/۲	۹/۱ ± ۴/۷
	شاهد	۹/۵ ± ۶/۹	۹/۱ ± ۶/۳	۱۰/۶ ± ۱۱/۴	۸/۷ ± ۵/۴

گروه در پایان هفته دهم در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری در میزان ویتامین C خون ($P=0/01$) ایجاد شده بود. میزان HDL، آپو A-I، LDL/HDL، مس و سرولپلاسمین سرم تفاوت معنی‌داری در ابتدا و انتهای مطالعه در هر گروه و هم چنین در انتهای مطالعه نسبت به گروه دیگر نداشت.

جدول شماره ۳ و ۴ نشان دهنده میزان لیپوپروتئین‌ها و آپوپروتئین‌ها، MDA، مس و سرولپلاسمین سرم افراد مورد بررسی قبل و بعد از مداخله می‌باشد.

میزان لیپوپروتئین‌ها، آپو B، آپو A-I سرم، ویتامین C خون، MDA، مس و سرولپلاسمین سرم قبل از مطالعه تفاوت معنی‌داری در بین ۲ گروه نداشت.

در گروه ویتامین C در پایان هفته دهم در مقایسه با قبل از تجویز دارو و دارونما کاهش معنی‌داری در TC ($P=0/005$ و $12/7\%$)، آپو B ($P=0/005$ و $10/6\%$) در $\frac{APOB}{APOA-I}$ ($P=0/05$ و 15%)، افزایش معنی‌داری در ویتامین C خون ($P=0/001$ و 23%)، کاهش معنی‌داری در MDA ($P<0/01$ و 40%) مشاهده شد هم چنین در این

جدول شماره ۳- میزان کلسترول تام، LDL، Apo B، Apo A-I، HDL سرم و ویتامین C خون افراد مورد بررسی قبل و بعد از تجویز دارو و دارونما در ۲ گروه مورد مطالعه

شاخص	گروه‌ها	ویتامین C (n=17)		شاهد (n=19)	
		قبل از تجویز دارو و دارونما	بعد از تجویز دارو و دارونما	قبل از تجویز دارو و دارونما	بعد از تجویز دارو و دارونما
کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۲۴۳/۵ ± ۳۵/۳*	۲۱۷/۵ ± ۳۷/۹	۲۵۰/۷ ± ۴۶/۳	۲۳۳/۸ ± ۳۵/۶
LDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۶۰/۶ ± ۴۱/۵	۱۴۰/۸ ± ۳۰/۵	۱۶۷/۴ ± ۳۸/۲	۱۶۹ ± ۴۸/۲
HDL (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۳۷/۲ ± ۵/۶	۳۴ ± ۵/۷	۳۹/۲ ± ۹/۳	۳۷/۴ ± ۹/۹
ApoA-I (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۵۳ ± ۲۵/۱	۱۵۳ ± ۴۰/۵	۱۷۳ ± ۳۱/۷	۱۶۵ ± ۲۲/۳
ApoB (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱۵۲/۴ ± ۲۷/۴ ⁺	۱۳۳ ± ۲۲/۶	۱۵۵/۹ ± ۲۸/۴	۱۴۸ ± ۲۱/۴
ویتامین C (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)		۱/۳۲ ± ۰/۳ [#]	۱/۶۲ ± ۰/۳ ^S	۱/۲۹ ± ۰/۴	۱/۲۳ ± ۰/۳

* $P=0/005$, $P=0/001$, $P=0/005$, $P=0/01$, $P=0/005$, $P=0/005$

جدول شماره ۴- میزان LDL/HDL، TG/HDL، TG، مس، سرولوپلاسمین و MDA سرم قبل و بعد از تجویز دارو و دارونما در ۲ گروه مورد مطالعه

شاخص	گروه‌ها		ویتامین C (n=۱۷)		شاهد (n=۱۹)	
	قبل از تجویز دارو و دارونما	بعد از تجویز دارو و دارونما	قبل از تجویز دارو و دارونما	بعد از تجویز دارو و دارونما	قبل از تجویز دارو و دارونما	بعد از تجویز دارو و دارونما
LDL/HDL	۴/۳ ± ۰/۹	۴/۲ ± ۱	۴/۴۲ ± ۱/۲	۴/۹۳ ± ۱/۲		
TG/HDL	۸/۵ ± ۲/۹	۸/۳ ± ۲/۹	۸/۵ ± ۳/۸	۱۰ ± ۵/۶		
TG (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۳۱۵ ± ۹۸	۲۷۹/۱ ± ۹۹/۴	۳۱۱/۵ ± ۱۰۰/۲	۳۲۸/۳ ± ۱۳۲/۷		
MDA (نانومول/میلی‌لیتر)	۳/۲ ± ۱/۹*	۱/۸ ± ۰/۸	۲/۴ ± ۱/۴	۲/۲ ± ۰/۹		
مس (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۳۹ ± ۴۱	۱۳۵ ± ۳۷	۱۴۱ ± ۳۵	۱۴۳ ± ۳۷		
سرولوپلاسمین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۳۳ ± ۶۰	۳۲/۸ ± ۶۱	۳۳/۵ ± ۶۳	۳۳/۴ ± ۷۰		

*P<۰/۰۱

بحث

مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۸ هفته در افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی سبب کاهش معنی‌داری در کلسترول تام، آپو B و MDA بعد از تجویز دارو و دارونما در مقایسه با قبل از تجویز دارو و دارونما گردید اما تغییری در میزان مس و سرولوپلاسمین سرم ایجاد نشد که نشان دهنده عدم تداخل با مس می‌باشد.

در گروه ویتامین C اگر چه میزان TG سرم کاهش یافته بود، این کاهش معنی‌دار نبود.

سایر مطالعات عواملی مانند کمبود ویتامین C در غذا به مدت ۴ هفته قبل از شروع مطالعه (۱۵)، پایین بودن سطح ویتامین C خون در شروع مطالعه (کمتر از ۰/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) (۳۶) و کاهش دریافت چربی اشباع در طول مطالعه (۲۰ و ۳۷) را از عوامل موثر بر کاهش معنی‌دار TG در اثر مصرف ویتامین C گزارش کرده‌اند.

در صورتی که در مطالعه حاضر مقدار دریافت ویتامین C قبل و در طول مطالعه در حد کفایت بوده و ویتامین C سرمی قبل از تجویز دارو و دارونما بیش از ۱/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است.

مقدار دریافت چربی اشباع نیز در طول مطالعه تغییر معنی‌داری را نشان نداد.

مقدار HDL-C، LDL-C و آپو A-I در طول مطالعه در ۲ گروه تغییر معنی‌داری نداشت که

مطابق با نتایج Martines-Abundis, Beser, Munoz می‌باشد (۱۱، ۱۴ و ۱۶).

Jacques افزایش معنی‌داری را در Apo A-I و HDL گزارش کرد که علت آن تجویز بیشتر ویتامین C (۱ گرم در روز) در مدت طولانی‌تر یعنی ۸ ماه بود (۳۷) اما گزارش‌هایی مبنی بر تخریب ویتامین B_{۱۲} و افزایش اکسیداسیون LDL در اثر تجویز مقادیر ۱ گرم در روز ویتامین C در مدت طولانی وجود دارد (۳۸ و ۳۹) بنابراین تجویز مقدار ۱ گرم در روز اخلاقی نیست.

همچنین در مطالعه Jacques بیماران با HDL سرمی کمتر از ۳۵ و ویتامین C پلاسمایی بیش‌تر از ۰/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از مطالعه حذف شده بودند (۳۷) در صورتی که در مطالعه حاضر بیماران HDL سرمی بیش از ۳۵ و میانگین ویتامین C خون حدود ۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند.

در مطالعه نصیری رینه مصرف مکمل‌های ویتامین C در بیماران هیپرلیپیدمیک که همه آن‌ها HDL کمتر از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند موجب افزایش معنی‌دار HDL گردیده بود (۴۰).

در مطالعه Grinter نیز بیماران، ویتامین C سرمی کمتر از ۰/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند که موجب افزایش معنی‌دار HDL شده بود (۳۶).

مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۶ ماه (۱۲) یا دریافت مکمل‌های ویتامین

تبدیل آن به مس غیرفعال می‌شود اما در ساختمان پروتئینی آن تغییری ایجاد نمی‌کند (۲۸-۳۰).

در مطالعه حاضر فعالیت اکسیداز سرولوپلاسمین اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود اما در مطالعاتی که اثر تداخلی مکمل‌های ویتامین C را با مس بررسی کرده‌اند (۲۸-۲۵) نشان داده شده است که اثر تداخلی مکمل‌های ویتامین C با مس زمانی بروز می‌کند که فرد به مدت طولانی یعنی بیش از ۲ ماه مقادیر زیاد ویتامین C (۲ گرم در روز) دریافت کند و از نظر دریافت مس در رژیم غذایی نیز در حاشیه کمبود (marginal) باشد (۲۵، ۲۸، ۳۱ و ۴۴).

دریافت ۲ گرم ویتامین C به مدت ۱ ماه حتی سبب افزایش سرولوپلاسمین سرم می‌شود و به نظر می‌رسد هنگامی که نخایر مس آندوژن کافی باشد، این مقدار ویتامین C در طول ۱ ماه سبب تحریک ساخته شدن سرولوپلاسمین گردد اما باید به این نکته اشاره کرد که میزان اکسیداسیون LDL را نیز افزایش می‌دهد که خود از عوامل آتروژنز می‌باشد (۴۴). این مقدار در طی ۲ ماه موجب کاهش مقدار سرولوپلاسمین سرم می‌شود (۳۹). این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که بهتر است مطالعات تداخل بین ویتامین C و مس در جنس مرد انجام شود زیرا میزان مس و سرولوپلاسمین سرم تحت تاثیر استروژن قرار می‌گیرد (۳۱ و ۴۳).

به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۱۰ هفته در افراد هیپرلیپیدمیک سبب کاهش معنی‌دار کلسترول تام، آپو B و MDA می‌شود اما تغییری در وضعیت مس و سرولوپلاسمین سرم ایجاد نمی‌کند. به نظر می‌رسد با افزایش طول مدت مطالعه بتوان کاهش معنی‌داری را در TG سرم نیز مشاهده نمود بنابراین تحقیقات بیش‌تر با مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در مدت طولانی‌تر در افراد هیپرلیپیدمیک ضرورت دارد.

C همراه با رژیم کم چربی می‌تواند سبب کاهش LDL شود (۲۰ و ۴۰). در مطالعه حاضر میزان کلسترول تام و آپو B در گروه ویتامین C در پایان هفته دهم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی‌داری را نشان داد که با گزارش‌های قبلی مطابقت داشت (۷، ۱۶، ۱۷، ۴۱ و ۴۲).

به نظر می‌رسد با افزایش طول مدت مطالعه بتوان کاهش کلسترول تام و آپو B را نیز در گروه ویتامین C در مقایسه با گروه شاهد مشاهده کرد.

کاهش آپو B در گروه ویتامین C نشان دهنده کاهش تعداد ذرات VLDL و LDL سرم می‌باشد. از سوی دیگر چون میزان LDL سرم تغییر نکرده است، اندازه ذرات LDL بزرگ‌تر و تعداد آن‌ها کمتر شده که حاصل آن کاهش خاصیت آتروژنیستی آن‌ها می‌باشد چون هر چه ذرات LDL کوچک‌تر، متراکم‌تر و بیش‌تر باشند خطر بیماری شریان کرونر افزایش می‌یابد (۳).

میزان MDA در گروه ویتامین C کاهش معنی‌داری را در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه نشان داد که با یافته‌های Roy (تاثیر بارز ویتامین C در کاهش پراکسیداسیون چربی ناشی از مصرف داروها) و Rojas (طبق مطالعه وی مصرف روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۳ ماه موجب کاهش MDA در افراد شده بود اما مقدار ۶۶۰ میلی‌گرم و ۳۲۰۰ میلی‌گرم ویتامین C کاهش بیش‌تری در مقدار MDA در همان افراد ایجاد نکرده بود) و Dirican مطابقت داشت (۱۸، ۲۴ و ۴۳).

تفاوت معنی‌داری در غلظت مس و سرولوپلاسمین سرم در اثر مصرف ویتامین C بین ۲ گروه وجود نداشت که مطابق با یافته‌های Jacob، Pekiner و Milne می‌باشد (۳۱-۲۹ و ۴۴). این محققان نتیجه گرفتند که دریافت مکمل‌های ویتامین C تا ۶۰۵ میلی‌گرم در روز در انسان اختلالی در جذب مس، غلظت مس سرم و مقدار سرولوپلاسمین سرم ایجاد نمی‌کند اما فعالیت اکسیداز سرولوپلاسمین کاهش می‌یابد به طوری که دریافت زیاد ویتامین C موجب جدا شدن مس از سرولوپلاسمین یا

associated with high plasma HDL and HDL2 cholesterol, *Am J Clin Nutr*, 1994, 60: 100-105.

10- Dallal GE., Choi E., Jacques P., Schaefer EJ., Jacod RA. Ascorbic acid, HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in an elderly chinese population in Boston, *J Am Coll Nutr*, 1989, 8(1): 69-74.

11- Beser E. The effects of short-term vitamin C on plasma bun, uric acid, cholesterol and triglyceride levels, *Acta Med Hung*, 1991, 48(1-2): 73-8.

12- Cerna O., Ramacsay L., Ginter E. Plasma lipids, Lipoproteins and atherogenic index in men and women administered vitamin C, *Cor Vasa*, 1992, 34(3): 246-54.

13- Ness AR., Khaw KT., Bingham S., Day NE. Vitamin C status and serum lipids, *Eur J Clin Nutr*, 1996, 50(11): 724-729.

14- Martinez-Abundis E., Pascoe-Gonzalez S., Gonzales-Ortiz M., Mora-Martinez JM. Effect of oral administration of ascorbic acid on insulin sensitivity and lipid profile in obese individuals, *Rev Invest Clin*, 2001, 53(6): 505-10.

15- Otsuka M., Matsuzawa M., Ha T., Arakawn N. Contribution of a high dose of L-ascorbic acid to carnitine synthesis in guinea pigs fed high-fat diets, *J Nutr Sci Vitaminol*, 1999, 45(2): 163-71.

16- Munoz JA., Carcia C., Quilez JL., Andugar MA. Effect of vitamin C on lipoprotein in healthy adults, *Ann Med Interne*, 1994, 145(1): 13-9.

17- Simong S. Vitamin C and cardiovascular disease, *J Am Coll Nutr*, 1992, 11(1): 107-25.

18- Dirican M., Tas S. Effects of vitamin E and vitamin C supplementation on plasma lipid peroxidation and on oxidation of apo-B containing lipoproteins in experimental hypothyroidism, *J Med Invest*, 1999, 46(1-2): 29-33.

سپاس‌گزاری

بدین وسیله از کارکنان آزمایشگاه بیوشیمی و آزمایشگاه تغذیه دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، هم‌چنین آزمایشگاه بیوشیمی تجزیه دانشکده فنی دانشگاه تهران تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

۱- آمار مرگ و میر در سال ۱۳۸۰ به تفکیک دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور، اداره آمار و اطلاع‌رسانی، معاونت پژوهشی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۸۲، صفحه: ۱-۳.

2- Schwenke DC., Antioxidants and atherogenesis, *J Nut Biochem*, 1998, 9: 424-445.

3- Griffin B. Lipoprotein atherogenicity, an overview of current mechanisms, *Pro Nutr Soci*, 1999, 58: 163-9.

4- Jacob RA., Vitamin C nutriture and risk of atherosclerotic heart disease, *Nutrition Reviews*, 1998, 56(11): 334-343.

5- Samman S., Brown AJ., Beltran C., Singh S. The effect of ascorbic acid on plasma lipids and oxidisability of LDL in male smokers, *European Journal of Clinical Nutrition*, 1997, 51: 472-477.

6- Toohey L., Harris MA., Allen KGD, Melby CL. Plasma ascorbic acid concentration are related to cardiovascular risk factors in African-Americans, *J Nutr*, 1996, 126: 121-128.

7- Okamoto K. Vitamin C intake and apolipoproteins in a healthy elderly Japanese population, *Pre Med*, 2002, 34(3): 364-9.

8- Jacques PF., Sulsky SI., Perrone GA., Schaefer EJ. Ascorbic acid and plasma lipids, *Epidemiology*, 1994, 5: 19-26.

9- Hallfrisch J., Singh VN., Muller DC., Baldwin H., Bannon ME. High plasma vitamin C

collagen cross-links, *British Journal of Nutrition*, 1997, 77: 315-325.

29- Jacob RA., Otradovec CL., Russell RM., Munro HN. Vitamin C status and nutrient interactions in a healthy elderly population, *Am J Clin Nutr*, 1988, 48: 1436-45.

30- Jacob RA., Skala JH., Omaye ST., Turnlund JT. The effect of varying ascorbic acid intakes on copper absorption and ceruloplasmin levels of young men, *J Nutr*, 1987, 117: 2109-15.

31- Milne DB., Klevay LM., Hunt JR. Effects of copper(cu) intake and vitamin C supplements on copper and iron nutritive in women, *Fed proc*, 1987, 46: 908(abstract 3448).

32- Johnson MA., Murphy CL. Adverse effects of high dietary iron and ascorbic acid on copper status in copper-deficient and copper-adequate rats, *Am J Clin Nutr*, 1988, 47: 96-101.

33- Satoh K. Serum Peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method, *Clinica Chimica Acta*, 1978, (90): 37-43.

34- Omaye ST., Turnbull JO., Sauberlich HE. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues, and fluids. In: MC Cormick DB, Wrigth LD, (eds). *Methods in enzymology*, 3rd ed, Newyork, Academic Press, 1979, 62, PP: 1-11.

35- Sunderman FW., JR & Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity, *Clin Chem*, 1970, 16: 903-910.

36- Grinter E. Effect of ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long term experiment, *Int J Vit Res*, 1997, 47: 123-134.

37- Jacques PF., Sulsky SI., Perrone GE., Jenner J., Schaefer EJ. Effect of vitamin C supplementation on lipoproteins cholesterol, apolipoprotein and triglyceride concentrations, *Ann Epidemiol*, 1995, 5: 52-9.

19- Clarke R., Armitage J. Antioxidant vitamins and risk of Cardiovascular disease review of large scale randomised trials, *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(5): 411-5.

20- Fernandez ML., Vega S., Ayala MT., Shen H., Conde K. Vitamin C level and dietary fat saturation after hepatic cholesterol homeostasis and plasma LDL metabolism in guinea pigs, *Nutritional Biochemistry*, 1997, 8: 414-424.

21- Nyssonen K., Poulsen HE., Agerbo P., Prokkala-Sarataho E. Effect of supplementation of smoking men with plain or slow release ascorbic acid on lipoprotein oxidation, *European Journal of clinical Nutrition*, 1997, 51: 154-163.

22- Wen Y., Cooke T., Feely J. The effect of pharmacological supplementation with vitamin C on low-density lipoprotein oxidation, *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 44: 94-97.

23- Singhal S., Gupta R., Goyle A. Comparison of antioxidant efficacy of vitamin E, vitamin C and vitamin A fruits in coronary heart disease: a controlled trial, *J Assoc Physicians India*, 2001, 49: 327-331.

24- 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.

25- Finley EB., Cerklewski FL. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young adult men, *Am J Clin Nutr*, 1983, 37: 553-6.

26- Turnlund JR. Copper nutriture, bioavailability and the influence of dietary factors, *J Am Diet Assoc*, 1988, 88: 301-303.

27- Powers HJ., Loban A., Silvers K. Vitamin C at concentration observed in premature babies inhibits the ferroxidase activity of ceruloplasmin, *Free Rad Res*, 1995, 22: 57-65.

28- Tsuchiya H., Bates CJ. Vitamin C and copper interactions in guinea-pigs and a study of

38- McCormik DB., Greene HL. Vitamin. In: Burtis CA, Ashwood ER(eds). Tietz textbook of clinical chemistry, 3 rd ed, Philadelphia, VB Saunders Company, 1999, PP: 1024.

39- Feichtenhofer S., Fabjan JS., Aduja PM. Ceruloplasmin as low-density lipoprotein oxidase, activation by ascorbate and dehydroascorbate, FEBS Lett, 2001 Jul 13, 501(1): 42-6.

۴۰- نصیری‌رینه - حمیرا. بررسی اثر ویتامین C تکمیلی بر چربیهای خون افراد هیپرلیپیدمیک، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، تهران، انستیتو تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۵، صفحه: ۱۲۷-۱۲۱.

41- Montano CE., Fernandez ML., Mcnamara DJ. Regulation of apolipoprotein B-containing lipoproteins by vitamin C level and dietary fat saturation in guinea pigs, Metabolism, 1997, 47: 883-91.

42- Santillo M., Santangelo F., Belifiore A., Mastursi M. Effect of ascorbic acid administration on B and E apoproteins in rats fed a cholesterol enriched diet, Horm Metab Res, 1993, 25: 156-9.

43- Rojas C., Cadenas S., Perez-Camp R. Effect of vitamin C on antioxidants, lipid peroxidation and GSH system in guinea pigs heart, J Nutr Sci Vitamin, 1994, 40(5): 411-420.

44- Pekiner B., Nebioglu S. Effect of vitamin C on copper and iron status in Men and guinea pigs, J Nutr Sci Vitamin, 1994, 40: 401-415.

The Effects of Vitamin C on Lipoproteins, Apo A-I, Apo B, Malondialdehyde(MDA) and the Assessment of its Interaction with Copper in Hyperlipidemic Patients

**F. Shidfar, Ph.D.*^I *S.A. Keshavarz, Ph.D.*^{II} *A. Ameri, MD*^{III} *R. Miri, MD*^{IV}
M. Jalali, Ph.D.^V

Abstract

Epidemiological studies showed protective effect of vitamin C on improvement of serum lipoproteins and decrease of coronary heart disease(CHD), but its interaction with copper absorption and metabolism is also reported. The aim of the present study was to determine the effects of vitamin C on lipoproteins and its interaction with copper in hyperlipidemic patients. In a double blind placebo trial of parallel design study, 36 hyperlipidemic patients(total cholesterol(TC) and triglyceride(TG) greater than 200 mg/dl) were randomly assigned into two groups to receive daily 500mg vitamin C (study group) or placebo(control group) for 10 weeks. Fasting blood samples were collected at the beginning and at the end of the period. TG, TC, LDL-C, HDL-C were measured enzymatically, apo B and apo A-I immunoturbidometrically, MDA and vitamin C colorimetrically, serum copper via atomic absorption spectroscopy and plasma ceruloplasmin(CP) enzymatically. The obtained data which were analyzed by t-test, paired t-test, chi square and ANOVA, showed that in vitamin C group there was a significant decrease at the end of study in TC, apo B and MDA compared to initial value(P=0.004, P=0.005, P<0.01 respectively). There was a significant increase in blood vitamin C compared to initial value(P=0.001) and compared to control group(P=0.01). There was no significant change in TG, apoA-I, LDL-C and HDL-C, copper and CP during the study. It seemed that LDL particle size became greater due to apo B decrease but LDL-C did not change during the study. Therefore, it can be concluded that 500 mg vitamin C for 10 weeks in hyperlipidemic patients have desirable effects on TC, apo B and possibly LDL size and can decrease the risk of CHD without any interaction with body copper status.

Key Words: 1) Vitamin C 2) Lipoproteins 3) Copper 4) Hyperlipidemic

This article has been conducted under financial support of Tehran University of Medical Sciences and Health Services.

I) Assistant Professor of Nutrition. School of Health, Alvand Ave., Arjantin Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran(*Corresponding Author).

II) Professor of Nutrition and Biochemistry. School of Health. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Assistant Professor of Environmental Health. School of Health, Alvand Ave., Arjantin Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Assistant Professor of Cardiology. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

V) Associate Professor of Nutrition and Biochemistry. School of Health. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.