تاثیر مکمل یاری ترکیبی آنتی اکسیدانی بر میزان چربی‌های سرمی در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید

مهسا جلیلی[1]، سید رفیع عارف حسینی[2]، سوسن کلاهی[3]، مهرانگیز ابراهیمی ممقانی[4]، سیامک صبور[5]

۱-گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲-گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- تیم پژوهشی روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴-گروه تغذیه و رژیم درمانی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۵ / زمستان ۹۱ / مسلسل ۵۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۱/۵/۲۰ ، پذیرش مقاله: ۹۱/۸/۱۸

✱ **مقدمه:** آرتریت روماتوئید(Rheumatoid arthritis) از شایعترین بیماریهای خودایمنی با منشای ناشناخته است که شیوع آن در زنان نسبت به مردان۳ به۱ است. این بیماری رابطه مستقیم با آترواسکلروزیس دارد و بیماریهای قلبی‌عروقی نصف علل مرگ‌ومیر در RA می‌باشد. براساس تحقیقات اخیر، احتمالا مکمل‌های آنتی اکسیدانی با کاهش استرس اکسیداتیو در کاهش چربی‌های سرمی و پیشگیری از آترواسکلروزیس نقش مهمی دارند. هدف از این مطالعه تعیین اثر مکمل ترکیبی آنتی اکسیدانی بر چربی‌های سرمی در RA می‌باشد.

✱ **مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه قبل-بعد، ۴۰ زن مبتلا به آرتریت روماتوئید یک کپسول سلن‌پلاس (سلنیم ۵۰ میکروگرم، روی ۸ میلیگرم، ویتامین A ۴۰۰ میکروگرم، ویتامین C ۱۲۵ میلیگرم و ویتامین E ۴۰ میلیگرم) را روزانه به مدت سه ماه دریافت کردند. قبل و بعد ازمداخله، ۵ میلی‌لیتر خون وریدی ناشتا از بیماران اخذ و سطح سرمی کلسترول‌تام(TChol)، تری‌گلیسرید(TG) و لیپوپروتئین با دانسیته بالا(HDL-c) با کیت‌های آنزیمی و سطح لیپوپروتئین با دانسیته‌پایین(LDL-c) با فرمول فریدوالد محاسبه گردید. به منظور آنالیز آماری از نرم افزارSPSS نسخه۱۳/۵برای تست توزیع نرمال ازShapiro-wilk test و همچنین از هیستوگرام با منحنی توزیع نرمال و برای اختلاف قبل-بعد ازتست t زوجی استفاده شد.

✱ **یافته‌ها:** از ۴۰ بیمار، ۳۹ نفر در مطالعه باقی ماندند. مقادیر سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، نسبتTG/HDL-c وLDL-c در مقایسه به قبل کاهش معنی‌داری یافتند (بترتیب۰/۰۰۱> P، ۰/۰۰۱> P، ۰/۰۰۱> P، ۰/۰۱>P)، در حالی‌که HDL-c و HDL-c/LDL-c نسبت اختلاف معنی‌داری نداشت.

✱ **بحث و نتیجه‌گیری:** تجویز روزانه مکمل ترکیبی آنتی اکسیدانی در زنان مبتلا به RA به مدت سه ماه می تواند باعث بهبود وضع چربی‌های سرم شده و احتمالا خطر ابتلا به آترواسکلروزیس را در آینده کاهش دهد.

✱ **واژه های کلیدی:** آرتریت روماتوئید، آنتی اکسیدان، مکمل‌یاری، چربیهای سرمی، آترواسکلروزیس.

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه، گروه علوم و صنایع غذایی

پست الکترونیک: jalili.mah86@yahoo.com

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن مادام العمر با منشای ناشناخته است (۱) که با التهاب و اختلال سیستم ایمنی بدن همراه است (۲). شیوع RA در جهان تقریباً یک درصد (بین ۰/۴ تا ۲/۱٪) می‌باشد و حدود ششصد هزار نفر در ایران مبتلا به RA می‌باشند (۳) و در ایران، بروز RA تقریباً ۰/۳۷ در سال ۱۳۸۷ در میان افراد جامعه برآورد شده است (۳) و زنان۳ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند (۴). ابتلاء به این بیماری ارتباط مستقیم با سایر بیماری‌های مزمن از جمله آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی عروقی دارد، به همین دلیل RA از مشکلات مهم سیستم بهداشتی کشور محسوب می‌شود (۵).

مطالعات متعددی پیشنهاد می‌کنند که بیماری‌های قلبی عروقی تقریباً نصف علل مرگ و میر در RA می‌باشند (۶) که در سنین میانسالی، مرگ و میر افراد مبتلا شایع‌تر می‌باشد (۷). احتمالاً واسکولیت موجب افزایش خطر آترواسکروز در بیماران RA می‌شود (۸)، بنابراین کنترل سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید و لیپوپروتئین‌ها می‌تواند در کاهش عوارض قلبی ـ عروقی موثر باشد (۹). مطالعات قبلی به نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد آترواسکلروزیس در RA پرداخته‌اند، به طوری که در سال‌های اخیر، مکمل‌های آنتی اکسیدان نظیر ویتامین E (۱۰،۱۱)، C (۱۲) و سلنیم (۱۳-۱۴) می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو و پیشگیری از اکسیداسیون لیپیدها در کنترل عوارض قلبی عروقی در بیماری‌های آرتریتی مفید باشند.

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، آنتی‌اکسیدان‌های غذایی ارتباط معکوسی با ابتلا به آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی عروقی دارند (۱۵،۱۷)، همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها مانع از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع متصل به LDL-c شده و از ایجاد سلول‌های فوم و پلاک آترواسکلروزی پیشگیری می‌کنند. از جمله آنتی‌اکسیدان‌های غذایی می‌توان به ویتامین E،C،A، روی و سلنیم اشاره کرد که ویتامین E با کاهش موثر اکسیداسیون غشای لیپیدی سلول‌ها (۱۸)، ویتامین C با ایجاد مقاومت LDL-c به اکسیداسیون و کاهش سطح استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد فعال (۱۹)، ویتامین A با تمایز سلولی، کاهش چسبندگی سلول به سلول و تنظیم سیستم دفاع آنتی اکسیدانی (۲۰)، روی به عنوان گیرنده رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تنظیم بیان ژن گیرنده هسته‌ای ویتامین A (۲۱) و سلنیم با سم‌زدایی بدن از رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش احساس سلامتی بیماران RA احتمالاً نقش موثری در تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش عوارض RA دارند (۱۳-۲۲).

همچنین کمبود هر یک از آنتی اکسیدان‌های مذکور، با کاهش اثر بخشی سایر ترکیبات فعال آنتی اکسیدان موجب اختلال یکپارچگی دفاع آنتی اکسیدانی می‌شود (۲۳)، بنابراین به نظر می‌رسد مکمل یاری ترکیبی آنتی اکسیدانی در کاهش استرس اکسیداتیو و پیشگیری از آترو اسکلروز اثر بخشی بالاتری داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین تاثیر مکمل خوراکی سلن پلاس بر سطح سرمی کلسترول تام (TChol)[1]، تری گلیسیرید (TG)[2]، لیپو پروتئین با دانسیته بالا (HDL-c)، لیپو پروتئین با دانسیته پایین (LDL-c)، نسبت TG/HDL-c و نیز نسبت HDL-c/LDL-c در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید می‌باشد.

مواد و روش‌ها

روش مطالعه

1. Total cholesterol
2 .Triglyceride

در یک مطالعه تجربی انسانی قبل ـ بعد، ۴۰ زن مبتلا به آرتریت روماتوئید در دامنه سنی ۶۰ ـ ۴۰ ساله که از بیماران مراجعه کننده به کلینیک شیخ الرییس و سینا در شهر تبریز بودند، براساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (ACR)[1]، توسط پزشک فوق تخصص روماتولوژی انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ۱ـ معیارهای ACR (حداقل ۴ معیار به مدت ۶ هفته از معیارهای: ۱ـ خشکی صبحگاهی به مدت حداقل یک ساعت در ۳ مفصل یا بیشتر، ۲ـ آرتریت ۳ ناحیه مفصل یا بیشتر، ۳ ـ آرتریت مفاصل دست، ۴ـ آرتریت قرینه، ۵ـ نودول روماتوئید، ۶ـ فاکتور روماتوئید مثبت و ۷ـ تغییرات رادیوگرافی تیپیک در مچ و دست) در مبتلایان زن بالغ دچار RA، ۲ـ عدم تغییر روش درمان حداقل در ۲ ماه گذشته و معیارهای خروج از مطالعه شامل:۱ـ ابتلا به بیماری‌های دیابت ملیتوس، پر فشاری خون، اختلال تیروئید، نارسایی کلیوی، اختلال کبدی، سندرم کوشینگ، ۲ـ سیگار کشیدن و نیز در معرض دود سیگار بودن به طور روزانه در منزل، ۳ـ مصرف هر گونه مکمل آنتی اکسیدانی و ۴ـ تغییر پروتکل درمانی و داروها به هر دلیل در طول مدت مطالعه بودند.

انتخاب بیماران

تمامی بیماران داوطلب واجد معیارهای مطالعه، بعد از توضیح هدف و نحوه انجام مطالعه و بیان بی‌خطر بودن مکمل‌ها و تکمیل فرم کتبی رضایت‌نامه آگاهانه، توسط پزشک روماتولوژیست مورد معاینه بالینی قرار گرفته و فرم های میزان فعالیت بیماری (DAS)[2] به منظور تعیین شدت بیماری آرتریت روماتوئید و اطلاعات عمومی بیمار شامل سن، شغل، تحصیلات، فعالیت بدنی، بیماری‌ها، داروها و مکمل‌ها و نیز پیروی از رژیم غذایی خاص و میزان دریافت مواد غذایی از طریق پرسشنامه یادآمد غذایی ۲۴ ساعته سه روزه (دو روز عادی و یک روز تعطیل) تکمیل گردید، سطح استرس روانی نیز به کمک پرسشنامه معتبر سنجش سطح استرس روانی به منظور کنترل عامل مخدوش‌گر استرس روانی در میزان تاثیر مکمل آنتی اکسیدانی قبل و بعد از مداخله مورد مطالعه قرار گرفت.

سپس اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل:۱ـ وزن با ترازوی دیجیتال و با دقت ۰/۱ کیلوگرم، بدون کفش و با حداقل لباس، ۲ـ قد با قدسنج متصل به دیوار و با تماس ۴ نقطه (پشت پاشنه، باسن، کتف، پشت سر) با دیوار و با دقت ۰/۱سانتی متر و محاسبه نمایه توده بدنی (BMI)[3] انجام شد. سپس ۵ میلی‌لیتر خون وریدی ناشتا (بعد از۱۲ ـ ۸ ساعت ناشتایی) از بیماران اخذ و پس از بستن درب لوله‌ها با پارا فیلم و جداسازی نمونه سرم در سانتریفوژ (با سرعت ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه)، نمونه ها در فریزر ۷۰- درجه سانتی گراد تا روز انجام آزمایش چربی‌های سرمی نگهداری گردیدند.

کپسول سلن پلاس (سلنیم ۵۰ میکروگرم، روی ۸ میلی‌گرم، ویتامین A ۴۰۰ میکرو گرم، ویتامین C ۱۲۵ میلی‌گرم و ویتامین E ۴۰ میلی‌گرم) روزانه به مدت ۳ ماه تجویز شد که دوز تجویزی بر اساس مقدار تجویز شده رژیمی (RDA) انتخاب شده است. برای اطمینان از دریافت مکمل، همه بیماران با تماس تلفنی پیگیری می‌شدند و از بیماران خواسته شده بود تا بسته خالی کپسول را در مراجعه بعد از مداخله به همراه داشته باشند. بعد از مداخله، معاینات بالینی، اندازه گیری‌های تن سنجی و اخذ خون وریدی با رعایت شرایط بالا مجدداً انجام شدند.

1. American College Of Rheumatology
2. Disease activity scale
3. Body mass index

حجم نمونه

با توجه به انحراف معیار شاخص‌های مورد آزمایش در مطالعات پیشین و از روی فرمول :

$$N= [2 (SD)^2 (Z\alpha/2 + Z\beta)^2]/\delta^2$$

محاسبه شده که با سطح اطمینان ۹۵٪ و توان۹۰٪ و اختلاف میانگین مفاصل ملتهب (۲/۲) با انتخاب بالاترین انحراف معیار ۲/۷ (منبع شماره۱۴)، حجم نمونه ۲۳/۶ نفر برآورد شده است. به علت طولانی بودن دوره مکمل یاری، امکان ریزش یا lost to follow up نمونه‌ها وجود داشت، بنابراین لازم بود تا تعداد بیشتر از ۲۴ نفر انتخاب شود تا از اثرات Bias و سوگیری در نمونه گیری جلوگیری شود، لذا در کل ۴۰ نفر مطالعه شد.

آزمایش‌های بیو شیمیایی

اندازه‌گیری سطح سرمی TChol، TG و HDL-c به کمک کیت‌های آنزیمی ساخت شرکت پارس آزمون ـ ایران انجام گرفت و میزان LDL-c سرمی (با شرایط تری‌گلیسرید زیر ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر) به کمک فرمول فریدوالد محاسبه گردید.

مسایل اخلاقی

قبل از ورود به مطالعه هدف و نحوه اجرای مطالعه به تک تک بیماران توضیح داده شد و بی خطر بودن مکمل تجویزی برایشان بیان گردید. سپس فرم رضایت نامه آگاهانه از بیماران داوطلب اخذ گردید و امکان خروج اختیاری از مطالعه برای همه بیماران شرکت کننده وجود داشت.

تجزیه و تحلیل آماری

برای ورود و تجزیه و تحلیل همه داده ها، از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳/۵ استفاده شد. داده‌های کمّی به شکل میانگین $\pm$ انحراف معیار و داده‌های کیفی به شکل Frequency محاسبه شدند. برای تست نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-wilk test و همچنین از هیستوگرام با منحنی توزیع نرمال استفاده گردید. به منظور مقایسه میانگین داده‌های کمی قبل ـ بعد مداخله در صورت نرمال بودن از روش پارامتریک t زوجی و در صورت غیر نرمال بودن از آزمون غیر پارامتریک Wilcoxon rank استفاده شد.

سطح معنی‌داری آماری به صورت $p <$ ۰/۰۵ برای همه داده‌های مورد مطالعه بصورت دو دامنه تعریف گردید. همچنین موارد مورد مطالعه دریافت رژیمی شامل درشت مغذی‌ها و ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدان بود که آنالیز ترکیبات تشکیل دهنده مواد غذایی به کمک نرم افزار Nutritionist III انجام گرفت و بعد از تست نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون غیر پارامتریک Wilcoxon rank استفاده شد.

یافته‌ها

از ۴۰ زن مبتلا به RA شرکت کننده در مطالعه، ۱ نفر به دلیل پزشکی غیر مرتبط با مطالعه، حذف شد. ویژگی‌های فردی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ ذکر شده است. براساس میانگین نمایه توده بدنی ۴/۱±۲۸/۸، بیماران دچار اضافه وزن در شروع مطالعه بودند. همچنین، میانگین مدت ابتلا به بیماری در افراد شرکت کننده ۸۷±۱۰۲ ماه بود (جدول۱).

جدول ۱. ویژگی های فردی زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید شرکت کننده در شروع مطالعه

متغیر	مقدار در گروه مورد مطالعه تعداد= ۴۰ نفر
سن (سال) *	۵۲/۴ $\pm$ ۵/۴
مدت بیماری (ماه) *	۱۰۱/۵ $\pm$ ۸۶/۷
وزن (کیلوگرم) *	۷۱/۱ $\pm$ ۱۱/۶
قد (سانتی‌متر) *	۱۵۶/۹ $\pm$ ۷/۲
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) *	۲۸/۸ $\pm$ ۴/۱

* : مقادیر بر حسب انحراف معیار $\pm$ میانگین بیان شده اند

در مورد میانگین سطح سرمی TChol، TG، LDL-c و نیز نسبت TG/HDL-c تفاوت معنی‌دار آماری وجود داشت (بترتیب$P <۰/۰۰۱$، $P <۰/۰۰۱$، $P <۰/۰۱$،$P <۰/۰۰۱$)، در حالی که اختلاف معنی‌داری بین میزان سطح سرمی HDL-c و نسبت HDL-c/LDL-c قبل و بعد از مداخله دیده نشد (جدول۲).

برای اطمینان از عدم مخدوش بودن نتایج بدست آمده عوامل مخدوشگر دیگری همچون سطح دریافت رژیمی انرژی، چربی کل، کلسترول، اسیدهای چرب اشباع غذایی و همچنین دریافت غذایی آنتی اکسیدان‌های رژیمی شامل روی، سلنیم، ویتامین‌های A، E، C نیز مورد توجه قرار گرفتند که اختلاف معنی‌داری بین داده‌های رژیمی قبل و بعد از مداخله وجود نداشت (جدول۲). علاوه بر عوامل رژیمی، داده‌های مربوط به نمرات سطح استرس روانی قبل و بعد از مداخله تغییر معنی‌داری نشان نداد(جدول ۲).

جدول ۲. مقادیر کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL-c، HDL-c، نسبتTG/HDL-c، HDL-c/LDL-c در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید شرکت کننده قبل و بعد از مداخله

متغیر	مقدار قبل (n=۴۰)	مقدار بعد (n=۳۹)	سطح معنی داری
[۱]TChol	*۲۰۰/۹ ± ۳۸/۲	*۱۸۸/۵ ± ۳۷/۳	†‡ **P<۰/۰۰۱**
[۲]TG	*۱۱۵/۸ ± ۵۲/۳	*۹۵/۸ ± ۸۴/۰	†‡ **P<۰/۰۰۱**
[۳]HDL-c	*۵۱/۷ ± ۱۲/۷	*۵۱/۷ ± ۱۱/۶	§† P =۰/۷۹
[۴] LDL-c	*۱۲۳/۰ ± ۳۶/۵	*۱۱۷/۵ ± ۳۴/۴	†‡ **P=۰/۰۰۹**
[۵]TG/HDL-c	*۲/۵ ± ۱/۷	*۲/۰ ± ۱/۳	†‡ **P<۰/۰۰۱**
[۶]HDL-C/LDL-c	*۰/۴۶ ± ۰/۱۹	*۰/۴۸ ± ۰/۱۸	§† P=۰/۵۶
انرژی دریافتی	۱۵۴۳/۵(۱۰۱/۰-۵۲۵۳/۰)	۱۶۰۳/۰(۷۹۷/۰-۳۷۴۱/۰)	■ § P=۰/۵۹
چربی کل دریافتی	۷۵/۸(۲۱/۷-۱۴۹/۰)	۷۳/۵(۱۷/۸ -۳۶۳/۰)	■ § P=۰/۸۳
کلسترول دریافتی	۱۵۳/۵(۴۲/۴ -۷۸۸/۰)	۱۷۹/۰(۱/۵ -۶۲۲/۰)	■ § P=۰/۹۲
[۷]SFA دریافتی	۲۰/۷(۶/۶ -۷۲/۰)	۲۰/۴(۵/۳ -۷۲/۲)	■ § P=۰/۹۱
روی دریافتی	۵/۲(۱/۷ -۱۳/۰)	۵/۱(۰/۲ -۱۴/۵)	■ § P=۰/۷۶
ویتامین A دریافتی	-۳۵۳۱۲/۰)	-۳۳۳۷۵/۰)	■ § P=۰/۴۹
ویتامین E دریافتی	۴۶۹۹/۵(۱۳۳/۰	۳۹۹۸/۰(۲۳۹/۰	■ § P=۰/۷۹
ویتامین C دریافتی	۳۲/۱(۲/۹ -۸۳/۷)	۳۲/۵(۲/۸ -۳۱۷/۰)	■ § P=۰/۴۴
سلنیم دریافتی	۱۰۲/۰(۱۵/۱ -۴۴۶/۰)	۹۴/۰(۱۸/۴ -۳۶۱/۰)	■ § P=۰/۱۲
سطح استرس روانی[۸]	۰/۰۹(۰/۰۲ -۰/۲۱) ۳۵/۵(۲۳ -۵۹)	۰/۱(۰/۰۲ -۱۲۰/۰) ۳۵/۵(۲۱ -۵۶)	■ § P=۰/۴۷

* : مقادیر بر حسب انحراف معیار ± میانگین بیان شده اند.
† : سطح معنی داری از آزمون t زوجی محاسبه شده است.
■ : سطح معنی داری از آزمون Wilcoxon rank محاسبه شده است.
‡ : تفاوت معنی دار آماری بین مقادیر متغیر قبل و بعد از مداخله در سطح ۰/۰۵ وجود دارد.
§ : تفاوت معنی دار آماری بین مقادیر متغیر قبل و بعد از مداخله در سطح ۰/۰۵ وجود ندارد.
۱- کلسترول تام
۲- تری گلیسرید
۳- لیپوپروتئین با دانسیته بالا
۴- لیپوپروتئین با دانسیته پایین
۵- نسبت تری گلیسرید به لیپوپروتئین با دانسیته بالا
۶- نسبت لیپوپروتئین با دانسیته بالا به لیپوپروتئین با دانسیته پایین
۷- اسیدهای چرب اشباع
۸- مقادیر به شکل (حداکثر- حداقل) میانه بیان شده اند.

بحث و نتیجه‌گیری

بر طبق شواهد و اطلاعات در دسترس، تاکنون مطالعه ای تاثیر مکمل ترکیبی آنتی اکسیدان بر سطح چربی‌های سرمی در بیماران آرتریت روماتوئید را بررسی نکرده است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دریافت روزانه مکمل آنتی اکسیدانی موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی کلسترول تام (TChol)، تری گلیسرید (TG) و نسبتTG/HDL-c می-شود که یافته‌های مطالعه حاضر، از نظر تغییر معنی‌دار آماری در چربی‌های سرم تقریبا مشابه یافته‌های رفیعیان و همکارانش در مورد تاثیر ویتامین‌های آنتی اکسیدان بر چربی‌های خون بیماران با چربی خون بالا می‌باشد که در همه گروه‌های دریافت کننده مکمل، LDL-c کاهش و برخلاف مطالعه ما HDL-c افزایش یافته بود (P<۰/۰۱)، در همین مطالعه، در گروه دریافت کننده همزمان ویتامینهای C وE، فقط در سطح LDL-c کاهش معنی‌دار مشاهده شد، در حالی که سایر فراسنج‌های چربی سرمی اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند (۲۴). در مطالعه دیگر با یافته‌های مشابه با مطالعه حاضر، تجویز خوراکی ویتامین E به مدت ۴ هفته موجب کاهش معنی‌دار سطح LDL-c، اما عدم تفاوت معنی‌دار در میزان کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-c شد (۲۵). در مطالعه توحیدی و همکارانش، در گروه دریافت کننده همزمان ویتامین E وC کاهش معنی داری در سطح کلسترول تام، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته خیلی پایین (VLDL-c)[1] و LDL-c سرمی و نیز افزایش معنی داری در سطح HDL-c و نسبتHDL-c/LDL-c سرمی مشاهده شد (P<0/05 در همه موارد)، اما در گروههای دریافت کننده فقط یکی از ویتامین ها ، اختلاف معنی دار کمتری نسبت به قبل از مداخله مشاهده گردید که نشان دهنده اثر بخشی بالاتر تجویز همزمان آنتی اکسیدان ها در کنترل چربی های سرمی است (۲۶). از طرف دیگر، در مطالعه شیدفر و همکارانش در مورد تاثیر ویتامین E بر عوامل خطر قلبی عروقی در سندرم متابولیک تجویز ۴۰۰ میلیگرم آلفا ـ توکوفریل استات به مدت ۳ ماه تنها موجب تغییر معنی داری تری گلیسرید سرمی شده بود (P=0/04) (۱۸).

در مطالعه آپریچارد[2] و همکاران، مکمل یاری با آب گوجه تجاری (۵۰۰ میلی لیتر) در مقایسه با ویتامین E (۸۰۰ واحد در روز)، ویتامین C (۵۰۰ میلیگرم در روز) و گروه دارونما توانست سطح پلاسمایی LDL-c اکسیده و خطر انفارکتوس میوکارد (MI)[3] را کاهش دهد که از جمله علل تاثیر مفید آب گوجه، وجود ترکیب آنتی اکسیدانی بالاتر نسبت به ویتامین های منفرد C و E علیرغم دوز بالای تجویزی دارد و مانع از اکسیداسیون LDL-c سرمی می شود (۲۷). همچنین، تجویز همزمان اسانسهای فرار شامل پ- سایمول، لیمونن و تایمول و ویتامین C به مقدار ۱۰۰ میکروگرم دربافت موجب افزایش تمایل LDL-c به گیرنده و کاهش خطر آترواسکلروز شد که در اثر تجویز همزمان با اسانس های آنتی اکسیدان تقویت شده بود (۱۹). در تایید یافته های این مطالعه می توان به مطالعه خباز و همکارانش در مورد تاثیر ۴۰۰ واحد ویتامین E ۲ بار در روز بر چربیهای سرمی به مدت ۳ ماه اشاره کرد که به جز سطح سرمی TG، سایر چربی‌های سرمی تفاوت معنی‌داری نسبت به قبل مداخله نشان ندادند که با وجود دوز بالای ویتامین E تجویزی، به نظر می‌رسد آنتی اکسیدان منفرد به تنهایی قادر به بهبود سطح چربی‌های خون نمی‌باشد (۲۸). البته برخلاف یافته‌های خباز و همکارانش، مطالعه دلوریان زاده با تجویز ویتامین C خوراکی ۱۲۵۰ میلیگرمی ۵ بار در روز به

1. Very low density lipoprotein-cholesterol
2. Upritchard
3. Myocardium infarcts

مدت ۳ ماه در مقایسه با دارو نما توانسته بود سطح سرمی LDL-c، TG، TCholرا به طور معنی‌دار کاهش و سطح سرمی HDL-c را افزایش دهد که احتمالاً به دلیل دوز بسیار بالای ویتامین C نسبت به مطالعات مشابه و تفاوت‌های فردی بیماران در مقایسه با مطالعات دیگر باشد (۲۹).

در مطالعه‌ای مشابه با یافته های ما ، عبداله زاد و همکاران با تجویز ۲۵۰ میلیگرم ویتامین C یک روز در میان به مدت ۳ ماه، موجب کاهش معنی دار TChol، LDL-c و نسبتHDL-c/LDL-c شدند، در حالی که غلظت HDL-c ، TG سرمی تغییر معنی داری نسبت به قبل مداخله نشان نداد (۳۰)، البته مطالعات مشابه نیز حاکی از وابستگی تاثیر مکملیاری آنتی اکسیدان بر سطح چربیهای سرم به غلظت اولیه کلسترول سرمی می باشند، به طوریکه در غلظت کلسترول سرمی زیر ۲۰۰ میلی گرم بردسی لیتر، ویتامین C مکمل نه تنها کلسترول سرم را کاهش نمی دهد، بلکه می تواند موجب اختلال پروفایل لیپیدی شود (۳۱).

از جمله مطالعات غیر همسو با یافته های ما ، مطالعه آقاسی و همکاران در مورد تجویز توأم روی با ویتامین A بر میزان لیپو پروتئین های سرمی در دیابت نوع ۱ بود که میانگین TG، TChol، LDL-c، HDL-c تفاوت معنی داری بین ۲ گروه مداخله و شاهد در انتهای مطالعه نشان نداد که احتمالا به علت دوز پایین مکمل های روی ـ ویتامین A تجویزی می باشد که روی به میزان ۱۰ میلی گرم در روز و ویتامین A به میزان نصف قرص ۲۵ هزار واحد یک روز در میان بود (۲۰)، چرا که مطالعات مشابه حیوانی نشان دهنده بهبود معنی دار وضعیت پروفایل لیپیدی، کاهش کلسترول تام، افزایش دفاع آنتی اکسیدانی و هم چنین کاهش زخم های قلبی ناشی از استرس اکسیداتیو می باشد (۳۲). مشابه مطالعه مذکور، فروید و همکاران اثر معنی دار مفیدی از ویتامین ها و املاح بر میزان چربی خون دیابت نوع ۲ گزارش نکردند که احتمالاً دریافت توأم ریز مغذی ها در مدت مطالعه طولانی تر بتواند موجب بهبود سطح آپو A1 و افزایش HDL-c شود، ولی پیشنهاد شده براساس نیاز فردی بیماران توصیه شود (۳۳). در مطالعه مظلوم و همکارانش دربارهٔ تاثیر ویتامین E ۸۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۲ ماه، سطح TG پلاسما کاهش یافت ($P<0.03$) در حالی که سایر فراسنج های لیپیدی تغییر معنی داری نکردند (۳۴).

در مطالعه ماندی[1] و همکاران که اثر آنتی اکسیدان های رژیمی در کاهش تشکیل رگه چربی در عروق را بررسی می کرد، با وجود اینکه سطح ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم در گروه دریافت توأم ویتامین E با (BHT) تولوئن هیدروکسی بوتیلات افزایش یافته بود ولی میزان لیپوپروتئین ها، کلسترول تام و تشکیل رگه چربی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت (۱۵).

در مطالعه موریس[2] و همکاران در مورد اثر مکمل یاری ویتامینی بر کاهش خطر بیماریهای قلبی عروقی، شواهد کافی به منظورتوصیه دریافت مکمل آنتی اکسیدانی ویتامین C ۱۰۰۰ میلیگرم، آلفاتوکوفرول ۸۰۰ واحد، سلنیم ۱۰۰ میلیگرم در مدت ۳ سال پیگیری بدست نیامد که دلیل عدم تاثیر به تفاوت ویژگی های فردی بیماران شرکت کننده در مطالعه و تداخل عوامل رژیم غذایی با مکمل ها ذکر شد (۳۵)، هم چنین در مطالعه تردیف و همکاران تجویز همزمان بتاکاروتن ۶۰ هزار واحد در روز، ویتامین C ۱۰۰۰ میلی گرم در روز با آلفا توکوفرول ۱۴۰۰ واحد در روز نتوانست عوامل خطر آترواسکلروز را در مقایسه با گروه کنترل کاهش دهد (۳۶).

1. Munday
2. Morris

در کارآزمایی بالینی استروژن- ویتامین C زنان ، نیز تفاوت معنی داری در عوامل خطر قلبی ـ عروقی در گروه ویتامین C-E مشاهده نشد که به نظر می رسد احتمالا خطر مرگ و میر بیماریهای قلبی را در سال های آینده کاهش داده باشد (۳۷). در مطالعه روتردام و همکاران نیز ارتباط معنی داری بین دریافت مکمل های ویتامین C یا E با کاهش خطر بیماری قلبی مشاهده نشد در حالی که دریافت منظم مکمل بتاکاروتن موجب کاهش خطر بیماری قلبی عروقی همراه با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه در سالمندان شد (۱۷).

در مطالعه دیگری مشخص شد که مکملیاری منفرد آنتی اکسیدانی با ویتامین (۱۳۶ واحد بین المللی در روز)E و C (۲۵۰ میلی گرم در روز)منفرد اثر معنی داری در افزایش سطح HDL-c سرمی مردان سیگاری نداشت که تا حدودی مشابه یافته مطالعه ماست، این مطالعه هم چنین پیشنهاد کرده است که احتمالاً مکملیاری با دوز بالاتر و ترکیبی از آنتی اکسیدان ها می تواند پیشرفت آترواسکلروز در افراد مبتلا به هایپر کلسترولمی را به تاخیر بیندازد (۳۸).

در مطالعه کریمی و همکاران، تجویز همزمان مکمل مس با ویتامین C در جوجه های گوشتی توانست کلسترول تام، LDL-c را کاهش وHDL-c را افزایش دهد که در گروه دریافت کننده فقط ویتامین C، افزایش معنی دار HDL-c مشاهده نشد که مشابه یافته مطالعه ما می باشد. علت افزایش HDL-c در گروه مکملیاری ترکیبی، به نقش مس در تحریک آنزیم بتا-هیدروکسی ۳ -متیل گلوتاریل کوآ ردوکتاز نسبت داده شده که ساخت HDL-c را افزایش می دهد، در حالی که تجویز آنتی اکسیدان ها چنین تاثیری نداشت (۳۹).

از جمله نقاط قوت این مطالعه، تاثیر معنی دار مکمل ترکیبی آنتی اکسیدانی بر نسبتTG/HDL-cمی باشد، چرا که این نسبت می تواند پیشگیری کننده بهتر ابتلا به آترواسکلروز در آینده باشد؛ بنابراین به علت اینکه مکملیاری آنتی اکسیدانی در مدت ۳ ماه قادر به بهبود نسبی پروفایل لیپیدی بیماران آرتریت روماتوئید شده است، می توان به منظور کاهش مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی ـ عروقی به این بیماران توصیه کرد.

از محدودیت های مطالعه حاضر، عدم وجود گروه کنترل و عدم اجرا به شکل کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل دار دوسوکور می باشد، از آنجایی که این مطالعه برای اولین بار تاثیر مکمل ترکیبی آنتی اکسیدانی بر چربیهای سرمی بیماران آرتریت روماتوئید بررسی کرده است، پیشنهاد می شود این مطالعه به شکل کارآزمایی بالینی در حجم نمونه بیشتر و در دوزهای متفاوت ترکیبی آنتی اکسیدانی صورت گیرد تا اثر بخشی این مداخله مورد ارزیابی قرار گیرد.

تجویز مکمل ترکیبی آنتی اکسیدانی به مدت ۳ ماه در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید موجب کاهش معنی داری در کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL و نسبتTG/HDL-c شد، در حالی که تاثیر معنی داری بر میزان HDL-c سرمی و نسبتHDL-c/LDL-c نداشت؛ بنابراین تجویز ترکیب ریز مغذی های آنتی اکسیدان احتمالا می تواند با تاثیر بر بهبود چربیهای سرم و تقویت دفاع آنتی اکسیدانی تا حدودی خطر آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی آینده در بیماران التهابی مزمن از جمله آرتریت روماتوئید را کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش طرح تحقیقاتی مصوّب شورای پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد، بدین وسیله از مسئولان ذیربط قدردانی می شود. هم چنین از آقای امیر منصور وطنخواه به علت همکاری در انجام آزمایشهای بیوشیمیایی کمال قدردانی را داریم. از پرسنل شاغل در بیمارستان سینا و کلنیک شیخ الرییس هم تشکر به عمل می آید. لازم به

قدردانی از همه بیماران شرکت کننده در این مطالعه می باشد و هم چنین از همه عزیزانی که به نحوی در اجرای این پژوهش مشارکت داشته اند، صمیمانه سپاسگزاری می شود.

References

1. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of quality of life measurement. JAMA 1995; 272(8): 619-29.
2. Pourmogim H, Shokrabi M, Derakhshani H, Karimi p. The clinical importance of rheumatoid factors antibodies immunoglubin A, anti-myeloperoxidase-3 in rheumatoid arthritis patients. Iran University of Medical Sciences Journal 2007; 55: 67-74. (Persian)
3. Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. J Rheumatol 2008; 35(7):1384.
4. Safavizade L, Raeesi Dehkordi M, Ghaziani M, Khavaran K. Cecil essentials of medicine: musculoskeletal and connective tissue diseases. 1st ed. Tehran: Teimorzadeh; 2007: 84-92. (Persian)
5. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. Pain 2007; 129: 210-23.
6. Markenson JA. Worldwide trends in the socio-economic impact and long- term prognosis of rheumatoid arthritis. Sem Arthritis Rheum 1991; 21(Suppl1): 4-12.
7. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallen WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in four decades? J Rheumatol 1999; 26: 2529-33.
8. Linos A, Worthington JW, O'Fallen WM, Kurland LT. the epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence and mortality. Am J Epidemiol 1980; 111: 87.
9. Glennas A, Kvien TK Andrup O, Karstensen B, Munthe E. Recent onset arthritis in the elderly: a five- year longitudinal observational study. J Rheumatol 2000; 27: 101-8.
10. Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, El-Bassiouni EA. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease: A preliminary study. Arzneimittelforschung 2001; 51(4): 293-8.
11. Edmonds S, Winyard P, Guo R, Kidd B, Merry P, Langrish-Smith A, Hansen C, Ramm S, Blake D. Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial. Ann Rheum Dis 1997; 56(11): 649–655.
12. Pattison D J, Silman A J, Goodson N J, Lunt M, Bunn D, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT, Day N, Symmons DM. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. Ann Rheum Dis 2004; 63: 843–7.
13. Pretez A, Siderova V, Neve J. Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol 2001; 30: 208-12.
14. Tarp U, Overvad K, Thorling EB, Graudal H, Hansen JC. Selenium treatment in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1985; 14: 364–8.
15. Munday JS, Thompson KG, James KC, Manktelow BW. Dietary antioxidants do not reduce fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 114-9.

16. Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the US preventive services task force. Ann Intern Med 2003; 139: 56-70.
17. Klistein- Grobusch K, Geleijnse JM, Breeijen JD, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. Am J Clin Nutr 1999; 69: 261-6.
18. Shidfar F, Rezai KH, Hosseini SH, Haydari I. The effects of vitamin E on insulin resistance and cardiovascular diseases risk factors in metabolic syndrome. Shahid Beheshti University And Health Services Endocrine And Metabolism Research Center Journal 2008; 10(5): 445-54. (Persian)
19. Safari M, Ani M, Naderi G, Asgari S. The effect of volatile essences and vitamin C on LDL tendency to its receptor for prevention of atherosclerosis. Hamadan University Of Medical Sciences Journal 2001; 4: 32-6. (Persian)
20. Aghasi M, Shidfar F, Vafa M, Haydari I, Haggani H. The effect of concurrent zinc-vitamin A supplement on serum lipoproteins, apo-protein A-1 and B and glycemic indices in type 1 diabetes mellitus patients. Iran Nutrition And Food Industry Journal 2008; 3(2): 63-71. (Persian)
21. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Anti-oxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. Am J Epidemiol 2003; 157(4): 345-54.
22. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. Rheumatol (Oxford) 2007; 46(8): 1223-33.
23. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. Br J Nutr 2001; 85(2): 67-74.
24. Rafieian M, Momeni A, Mahuri J, Tavakoli A. Effects of antioxidant vitamins on blood lipids of patients treated with Lovastatin. Armagan-e- Danesh 2005; 11(4): 21-8. (Persian)
25. Noogh H, Rafiee M. The effect of oral vitamin E on serum lipoproteins in coronary vascular disease. Urmia University Of Medical Sciences Journal 2004; 2: 107-14. (Persian)
26. Tohidi M, RahbaniNobar M. Effect of vit.C and Vit.E on serum levels of lipids and lipoproteins in smokers. Pharmaceutical Sciences Journal 2000; 3: 17-24. (Persian)
27. Upritchard JE, Sutherland WF, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type diabetes. Diabetes Care 2000; 23(6): 733-8.
28. Khabbaz M, Rashidi M, Kaseb F, Afkhami Ardakani M. The study of vitamin E effect on glucose, serum lipids and hypertension in type 2 diabetes patients. Feiz Journal 2007; 4: 40-5. (Persian)
29. Delorianzade M, Abbasian M, Norouzi P. The effect of vitamin C supplement on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes patients. Danesh va Tandorosti Journal 2008; 3(1): 39-43. (Persian)
30. Abdollahzad H, Eghtesadi S, Nourmohammadi E, Khadem Ansari MH,

Nejadgashti H, Esmaeilzade A. The effect of Vitamin C supplement on oxidative stress in hemodialysis patients. Urmia University Of Medical Sciences Journal 2007; 18(2): 490-7. (Persian)

31. 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.
32. Zobali F, Avci A, Canbolat O, Karasu C. Effects of vitamin A and insulin on the antioxidative state of diabetic rat heart: a comparison study with combination treatment. Cell Biochem Funct 2002; 20(2): 75-80.
33. Farvid M, Siasi F, Jalali M, Hosseini M, Saadat N. Effect of vitamins and minerals on blood lipid levels in type 2 diabetes patients. Shahid Beheshti University And Health Services Endocrine And Metabolism Research Center Journal 2004; 6(2): 115-22. (Persian)
34. Mazloom Z, Moosavi Z, Shabbidar S, Aghasadeghi K, Rajae AR. The impact of vitamin E on glycemic control and lipid profiles in type 2 diabetes patients. Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal 2008; 14(3): 64-72. (Persian)
35. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Eng J Med 2001; 345: 1583-92.
36. Rodes J, Cote G, Lesperance J, Bourassa MG, Doucet S, Bilodeau L, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. Circulation 1998; 97: 429-436.
37. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2432-40.
38. Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen TH, et al. Six- year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerosis prevention (ASAP) study. Circulation 2003; 107: 947-53.
39. Karimi A, Sami A, Pourreza J. Effect of copper and vitamin C supplements on serum cholesterol and other components in chickens. Oolum va Fonon Keshavarzi va manabe Tabii Journal 2001; 5(2): 137-44. (Persian)