

اثر مکمل‌یاری ویتامین E بر میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم در موش صحرائی نر تغذیه شده با رژیم پُرکلسترول

میر هادی خیاط نوری^{۱*}، محمد مشایخی^۲، رضا جعفری^۳، محمدرضا نصیرزاده^۱، جعفر رحمانی^۲

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳. دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: khayyat_nouri@yahoo.com

(دریافت مقاله: ۸۷/۸/۹، پذیرش نهایی: ۸۷/۱۰/۲۰)

چکیده

هیپرکلسترولمی یکی از ریسک فاکتورهای بیماری‌های قلبی-عروقی است. افزایش کلسترول خون سلامت عمومی را تحت تأثیر قرار داده و میزان مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. تغذیه نامناسب با کلسترول بالا باعث افزایش میزان LDL و همچنین کاهش فعالیت گیرنده‌های LDL در کبد می‌شود. اکسیداسیون لیپوپروتئین LDL عروق، پیشرفت بیماری آتروسکلروز را افزایش می‌دهد. نتایج مطالعات قبلی حاکی از این است که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها، هیپرکلسترولمی را کاهش می‌دهد. این مطالعه به بررسی اثر مکمل‌یاری ویتامین E بر میزان لیپیدهای خون در موش‌های صحرائی تغذیه شده با کلسترول بالا می‌پردازد. در این مطالعه تجربی، سه گروه موش صحرائی نر (n=۱۰ برای هر گروه) مورد استفاده قرار گرفت. گروه کنترل جیره پایه و دو گروه بعدی، یکی جیره با کلسترول ۱٪ و دیگری جیره دو به علاوه ویتامین E (۲۵۰۰ IU/kg ماده خشک جیره) را به صورت مکمل به مدت یک ماه دریافت کردند. پس از تعیین غلظت TC، LDL، VLDL، HDL و TG نتایج نشان داد که در موش‌های گروه کلسترول ۱٪ به غیر از HDL و VLDL بقیه لیپیدها افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشتند (p<۰/۰۱). اثر مکمل‌یاری ویتامین E، غلظت TC و LDL را به طور معنی‌داری (p<۰/۰۱) نسبت به گروه کلسترول ۱٪ کاهش داد. این اثر ویتامین E ممکن است به اثر آنتی‌اکسیدانی و اثر مهار روی مسیر سنتز لیپوپروتئین‌ها مرتبط باشد. البته صحت این موضوع در انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۷، دوره ۲، شماره ۳، ۲۵۳-۲۴۹.

کلمات کلیدی: هیپرکلسترولمی، مکمل‌یاری ویتامین E، موش صحرائی نر

مقدمه

اشباع و کلسترول بالا است. با توجه به این‌که در کشور ما بیماری‌های قلبی-عروقی ناشی از هیپرکلسترولمی شایع است، تحقیق در این مورد امری ضروری به نظر می‌رسد. تغذیه نامناسب با کلسترول بالا باعث افزایش میزان کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با دانسیته پائین (LDL) و تری‌گلیسرید

هیپرکلسترولمی یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی بوده و افزایش کلسترول خون سلامت عمومی را به مخاطره می‌اندازد (۱ و ۱۶). هیپرکلسترولمی بیشتر در جوامع صنعتی مشاهده می‌شود که علت اصلی آن تغذیه نامناسب با مواد غذایی حاوی چربی‌های

نشده است، و از طرف دیگر به دلیل اهمیت تنوع گونه‌ای در تأثیر داروها، در مطالعه حاضر اثر مکمل‌باری ویتامین E بر میزان کلسترول، LDL، HDL، VLDL و تری‌گلیسرید در موش‌های دریافت‌کننده جیره با کلسترول بالا بررسی شده است.

مواد و روش کار

در این مطالعه از تعداد ۳۰ سر (n=۱۰ برای هر گروه) موش صحرایی نر نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده گردید. موش‌ها از موسسه واکسن و سرم سازی رازی خریداری شده و در اتاقی با دما، نور و رطوبت ثابت نگهداری شدند. ویتامین E (آلفاتوکوفرول استات)، کلسترول و دی‌اتیل‌اتر از شرکت مرک آلمان خریداری شد. برای اندازه‌گیری پروفایل لیپیدی از کیت‌های آنزیماتیک شرکت زیست‌شیمی استفاده گردید. حیوانات در ۳ گروه قرار گرفتند. موش‌های گروه کنترل فقط جیره پایه و دو گروه بعدی یکی با جیره با کلسترول بالا (۱ درصد به ازای جیره پایه) (۷ و ۱۵)، و دیگری جیره گروه دو به علاوه ویتامین E (۲۵۰۰ IU/kg ماده خشک جیره) به مدت یک ماه دریافت کرد. بعد از یک ماه موش‌ها (با در نظر گرفتن شانزده ساعت ناشتایی) توسط دی‌اتیل‌اتر بیهوش شده و نمونه خون از دهلیز چپ قلب اخذ گردید (۷). سرم توسط سانتریفوژ جدا شده و غلظت TC، HDL و TG به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد و LDL و VLDL به ترتیب با استفاده از فرمول Friedwald و Delong [LDL=TC-HDL-TG/5] (۵) و [VLDL=TG/6.5] (۳) به صورت mg/dl محاسبه گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست‌های مقایسه‌ای چندگانه Tukey استفاده گردید. مقدار $p < 0.05$ برای تعیین سطح معنی‌داری بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

(TG) می‌شود. از طرف دیگر هیپرکلسترولمی فعالیت‌گیرنده‌های LDL را در کبد کاهش می‌دهد. نتایج مطالعات قبلی حاکی از این است که افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول خون میزان لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) را کاهش می‌دهد (۸). افزایش LDL و کاهش HDL سرم، یکی از فاکتورهای اصلی دخیل در بیماری‌های قلبی-عروقی به‌خصوص آتروسکلروز است، که باعث توسعه التهاب و کاهش عملکرد آندوتلیوم و بروز ضایعات گسترده در عروق می‌شود (۱۱). اکسیداسیون لیپوپروتئین LDL عروق، پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. افزایش HDL سرم (بر خلاف LDL) می‌تواند از هیپرکلسترولمی و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی جلوگیری کند (۴). از سوی دیگر، مشخص شده است که مصرف آنتی‌اکسیدان‌های مختلف وقوع بیماری‌های قلبی-عروقی ناشی از هیپرکلسترولمی را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش می‌دهد (۲، ۱۲ و ۱۴).

ویتامین E (آلفاتوکوفرول) آنتی‌اکسیدان طبیعی است که نقش به‌سزایی در مهار اکسیداسیون لیپیدها دارد. بدن انسان قادر به سنتز این ویتامین نبوده و نشان داده‌اند که کمبود این ویتامین باعث ایجاد بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی به‌خصوص آتروسکلروز، هیپرتانسیون و کاردیومیوپاتی می‌شود (۱، ۶، ۱۰ و ۱۷). اولین سد دفاعی بدن در مقابل پراکسیداسیون لیپیدها ویتامین E می‌باشد و تحقیقات مختلف در مورد اثر این ویتامین و ارزش تغذیه‌ای آن صورت گرفته است (۴، ۶، ۱۳، ۱۷ و ۱۸). در یک مطالعه بر روی خرگوش، مکمل‌باری با ویتامین E (آنتی‌اکسیدان لیپوفیلیک) مقدار کلسترول خون را کاهش داده و از پیشرفت ضایعات آتروسکلروتیک جلوگیری کرده است (۶ و ۱۷). در مطالعه‌ای مشابه بر روی موش صحرایی تجویز طولانی مدت ویتامین E تغییرات بافتی ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش داده است (۹). با توجه به این‌که تا به حال گزارشی از اثر مکمل‌باری ویتامین E بر روی هیپرکلسترولمی در موش صحرایی ارائه

نتایج

همراه با مکمل‌یاری ویتامین E مقدار TC و LDL در مقایسه با گروه کلسترول ۱٪ کاهش معنی‌دار ($p < 0/001$)، مقدار TG، HDL و VLDL کاهش غیرمعنی‌دار نشان می‌دهد، ولی این کاهش تا حد گروه کنترل نمی‌رسد (جدول ۱).

اندازه‌گیری غلظت سرمی TC، LDL، VLDL، HDL و TG در گروه‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد که غلظت TC و LDL در گروه دریافت‌کننده کلسترول بالا افزایش معنی‌دار ($p < 0/001$)، غلظت TG افزایش معنی‌دار ($p < 0/001$) و مقدار HDL و VLDL به ترتیب کاهش و افزایش غیرمعنی‌دار می‌یابد (جدول ۱). در موش‌های دریافت‌کننده کلسترول بالا

جدول ۱- سطح سرمی لیپیدها و لیپوپروتئین‌های سرم (بر اساس میلی‌گرم بر دسی‌لیتر).

TG	HDL	VLDL	LDL	TC	جیره
۶۶±۲/۷۲	۵۱/۴±۱	۱۰/۱۵±۰/۴۱	۴۸/۲±۲/۶۱	۱۱۲/۸±۲/۴۴	کنترل
۷۷/۵±۲ ^a	۴۸/۷±۱/۲۵	۱۱/۹۲±۰/۳	۱۳۶/۶±۲/۳۹ ^a	۲۰۰/۸±۲/۳۷ ^a	کلسترول ۱٪
۷۶/۶۵±۱/۹۳ ^a	۴۷/۵۵±۱/۰۹	۱۱/۷۹±۰/۲۹	۱۰۲/۷±۱/۹۲ ^{ab}	۱۶۵/۵±۳/۶۷ ^{ab}	کلسترول ۱٪+ویتامین E

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار از میانگین ارائه شده است ($n = 10$ برای هر گروه).

a: $p < 0/001$ در مقایسه با گروه کنترل؛ b: $p < 0/001$ در مقایسه با گروه کلسترول ۱٪ است

ایجاد مدل‌های حیوانی هیپرکلسترولمی ناشی از جیره با کلسترول بالا به کار برده می‌شود، که زمینه‌ای را برای مقایسه ماهیت مواد مختلف فراهم می‌کند. در این مطالعه ویتامین E مقدار TC و LDL را کاهش داد و بر غلظت HDL، TG و VLDL اثر معنی‌داری نداشت. این یافته‌ها با نتایج Schwenke و همکاران (۲۰۰۲) که نشان دادند مصرف آلفاتوکوفرول در خرگوش‌های سفید نیوزلندی میزان LDL سرم و ضایعات ناشی از آتروسکلروز را کاهش می‌دهد، مطابقت دارد (۱۳). هم‌چنین در مطالعات مشابه روی خرگوش‌های دریافت‌کننده جیره با کلسترول بالا به همراه مکمل‌یاری با ویتامین E با دز مشابه این تحقیق، نشان داده‌اند که ویتامین E پیشرفت آتروسکلروز را مهار می‌کند (۶، ۱۳ و

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر مکمل‌یاری ویتامین E بر روی هیپرکلسترولمی ناشی از جیره با کلسترول بالا در موش‌های صحرائی نر، مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که از نتایج برمی‌آید، کلسترول ۱٪ در ماده خشک جیره به مدت یک ماه، می‌تواند غلظت لیپیدهای خون را تغییر دهد. اضافه کردن کلسترول به جیره غذایی موش‌ها، غلظت TC، LDL و TG را به شدت افزایش و مقدار HDL و VLDL را به ترتیب کاهش و افزایش داد. این نتایج با نتایج Gorinstein و همکاران (۱۹۹۸) و Vaskonen و همکاران (۲۰۰۲) که نشان دادند مقدار TC و LDL در موش‌های هیپرکلسترولمیک افزایش می‌یابد (۷ و ۱۵) همخوانی دارد. این عامل وسیعاً برای

HDL افزایش می‌یابد (۱۳). از آنجائی که ویتامین E به عنوان اولین سد دفاعی در برابر پراکسیداسیون لیپیدها عمل می‌کند و همچنین اثر تنظیمی بر فعالیت پروتئین کیناز C و SR-B1 دارد، کاهش غلظت TC و LDL توسط این ویتامین به دور از انتظار نیست.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز ویتامین E همراه جیره با کلسترول بالا، هیپرکلسترولمی ناشی از این جیره را در موش صحرائی نیز کاهش می‌دهد و شاید استفاده از مدل حیوانی موش صحرائی برای مطالعات تأثیرات رژیم‌های درمانی در فرایند هیپرکلسترولمی به علت ارزان بودن موش صحرائی در مقایسه با خرگوش مناسب‌تر باشد. البته نقش این ویتامین و مکانیسم‌های آن برای جلوگیری از هیپرکلسترولمی انسان نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

۱۱). هیپرکلسترولمی اکسیداسیون LDL را تسریع می‌کند (۱۱) و (۱۲). از طرف دیگر چندین مطالعه نشان داده است که آلفاتوکوفرول ممکن است اثر تنظیمی روی فعالیت آنزیم Cholesterol ester exchange protein در مسیر سنتز لیپوپروتئین‌ها و پروتئین کیناز C و SR-B1 در مسیر پیام‌رسانی آنتی‌اکسیدانی داشته باشد (۱۳). آنزیم Cholesterol ester exchange protein در پلاسمای خون پستانداران، نقش کلیدی در بازگرداندن استرهای کلسترول جهت کاتابولیسم در کبد را دارد. همچنین پروتئین کیناز C با فعال کردن پیام‌های سلولی باعث هیدرولیز لیپیدها شده و موجب عملکرد بد عروق و در نتیجه آتروسکلروز می‌شود. SR-B1 نیز یک مولکول کلیدی در جذب کلسترول توسط HDL می‌باشد و با افزایش آن برداشت کلسترول توسط

فهرست منابع

1. Anonymous (2001): Executive summary of the third report of national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). J. Am. Med. Assoc., 285: 2486-2497.
2. Berliner, J.A., Navab, M., Fogelman, A.M., Frank, J.S., Demer, L.L., Edwards, P.A., Waston, A.D. and Lusis, A.J. (1995): Atherosclerosis: basic mechanisms: oxidation, inflammation and genetics. Circulation, 91: 2488-2496.
3. Delong, D.M., Delong, E.R., Wood, P.D., Lippel, K. and Rifkind, B.M. (1996): A comparison of methods for the estimation of plasma low-and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. JAMA, 256(17): 2372-2377.
4. Devlin, T.M. (1991): Text Book of Biochemistry with Clinical Correlations. 3rd ed., New York, John Wiley, pp: 256-258.
5. Friedwald, W.T., Levy, R.I. and Fredrickson, D.S. (1992): Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18: 499-502.
6. Godfried, S.L., Combs, G.F., Saroka, J.M. and Dillingham, L.A. (1989): Potentiation of atherosclerosis lesions in rabbits by a high dietary level of vitamin-E. Brj. Nutr., 61: 607-617.
7. Gorinstein, S., Bartnikowska, E., Kulasek, G., Zemser, M. and Trakhtenberg, S. (1998): Dietary persimmon improves lipid metabolism in rats fed diets containing cholesterol. J. Nutr., 128: 2023-2027.
8. Grundy, S.M. and Denke, M.A. (1990): Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. J. Lipid Res., 31: 1149-1172.
9. Kunz, F., Pechlener, C., Erhart, R. and Muhberger, V. (1994): HDL and plasma phospholipids in coronary heart disease. Atheroscle. Thromb., 14: 1146-1150.
10. Prasad, K. and Katra, J. (1993): Oxygen frees radicals and hypercholesterolemia atherosclerosis: effect of vitamin E. Am. Heart J., 125: 958-973.
11. Ross, R. (1993): The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. N. Engl. J. Med., 362: 801-809.
12. Ross, R. (1999): Atherosclerosis an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 340: 115-126.

13. Schwenke, D.C., Rudel, L., Sorci, T. and Thomas, M.J. (2002): α -Tocopherol protects against diet induced atherosclerosis in New Zealand white rabbits. *JLR*, 43: 1927-1938.
14. Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C. and Witztum, J.L. (1989): Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.*, 320: 915-924.
15. Vaskonen, T., Mervaala, E., Krogerus, L. and Karppanen, H. (2002): Supplementation of plant sterols and minerals benefits obese Zucker rats fed on atherogenic diet. *J. Nutr.*, 132: 231-237.
16. Verschuren, W.M., Jacobs, D.R., Bloemberg, B.P., Kromhout, D., Menotti, A., AraVanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Dontas, A.S. and Fidanz, F. (1995): Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *J. Am. Med. Assoc.*, 274: 131-136.
17. Williams, R.J., Motteram, J.M., Sharp, C.H. and Gallagher, P.J. (1992): Dietary vitamin-E and the attenuation of early lesion development in modified Watanabe rabbits. *Atherosclerosis*, 94: 153-159.
18. Wojcicki, J., Rozewika, L., Barcew-Wiszniowski, S., Samochowiec, L., Juzwiak, S., Kadlubowska, D., Tustanowski, S. and Juzyszyn, Z. (1992): Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 94: 153-159.

Effect of vitamin E supplementation on sermic levels of lipids and lipoproteins in cholesterol-fed male rat

Khayat Nouri, M.H.^{1*}, Mashayekhi, M.², Jafari, R.³, Nasirzade, M.R.¹, Rahmani, J.²

1-Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran
2-Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran
3-Graduate of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran

**Corresponding authors email: khayat_nouri@yahoo.com*

(Received: 30.10.2008, Accepted: 19.1.2009)

Abstract

Hypercholesterolemia is one of the risk factors of cardiovascular diseases. High blood cholesterol affects the general health and increases the mortality rate of cardiovascular diseases. High levels of cholesterol in the diet increases LDL levels and decreases the activity of LDL receptors in the liver. Oxidation of vascular LDL lipoproteins increases the development of atherosclerosis. Previous studies have indicated that consumption of antioxidants decreases hypercholesterolemia. This study evaluates the effect of vitamin E supplementation on blood lipid levels in high cholesterol-fed rats. In this experimental study, three groups of male rats (n=10 for each group) were used. The control group received basic diet and one of the other two groups received a diet containing one percent cholesterol and while the other received the same diet plus vitamin E supplement (2500 IU/kg in dry matter of the diet) for one month. After determining the values of TC, LDL, VLDL, HDL and TG the results indicated that in rats fed with 1% cholesterol apart from HDL and VLDL the other lipids had increased significantly compared with the control group ($p<0.01$). Supplementation with vitamin E significantly decreased the TC and LDL levels in comparison with the 1% cholesterol fed group ($p<0.01$). This effect of vitamin E may be related to its antioxidant and inhibitory effects on lipoprotein synthesis pathway. The validity of these points in humans needs further investigations.

Keywords: Hypercholesterolemia, vitamin E supplementation, male rat