

ویتامین E، ویتامین C و سلنیوم:

خبرهای ناامیدکننده

دکتر ناهید نبات دوست

طولانی مدت این مکمل‌ها بیشتر افراد بزرگسال طی سال‌های گذشته به مصرف ویتامین E و C روی آورده‌اند. در سال ۲۰۰۰ - ۱۹۹۹ در آمریکا ۷/۱۲ درصد و ۱۲/۴ درصد مردم به ترتیب مکمل‌های ویتامین E و ویتامین C را مصرف کرده‌اند. فروش چند میلیارد دلاری سالانه مکمل‌ها حکایت از موج امیدواری برخاسته از نتایج مطالعات قبلی دارد. در رابطه با کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی این مکانیسم پیشنهاد شده است که ویتامین E، ویتامین C و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها با به دام انداختن رادیکال‌های آزاد ارگانیک و غیرفعال سازی ملکول‌های اکسیژن فعال شده یا هر دو روش از آسیب بافتی و بیماری‌های قلبی - عروقی پیشگیری می‌کنند.

مطالعات مشاهده‌ای و تحقیقات پایه حاکی از آن بوده‌اند که ویتامین E، ویتامین C و یا سلنیوم با کاهش خطر سرطان‌های خاصی همراه هستند. این تحقیقات پایه، مکانیسم‌های خوش ظاهر و توجیه آمیزی را پیشنهاد کرده‌اند، مبنی بر این که ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدان نظیر ویتامین E و ویتامین C ممکن است مراحل مختلف کارسینوزن را به تاخیر اندازند. با این حال شواهد روشنی که این دو ویتامین خطر کلی سرطان‌های خاصی را کاهش می‌دهند، باید متکی بر مطالعات تصادفی در مقیاس وسیع باشد (۱، ۲). از سوی دیگر این مطالعات حاکی از سودمندی این دو ویتامین در کاهش خطر بیماری قلبی - عروقی نیز بوده‌اند لیکن علیرغم عدم اطمینان از سودمندی مصرف

آنتی‌اکسیدان‌ها با مهار اکسیداسیون LDL، تغییر فعالیت پلاکتی، کاهش توان ترومبوتیک و تغییر واکنش عروقی می‌توانند از تشکیل پلاک‌های آتروسکلروتیک جلوگیری کنند. البته برخی از مطالعات (و نه همه آن‌ها) از نقش ویتامین E در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی حمایت کرده‌اند و نتایج مربوط به ویتامین C نیز قابل بحث بوده‌اند (۲).

نتایج مربوط به سه مطالعه طولانی مدت و در مقیاس وسیع مربوط به مکمل‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها که در ژانویه ۲۰۰۹ در مجله JAMA منتشر شده برعکس نتایج قبلی امیدوار کننده نبوده‌اند.

یک مطالعه مربوط به بررسی اثرات سلنیوم و ویتامین E بر خطر سرطان پروستات و سایر سرطان‌ها می‌باشد که توسط Lippman و همکاران بر روی ۳۵۵۳۲ مرد طی یک دوره پیگیری بیش از ۵ سال صورت گرفته است (۳). مطالعه روی مکمل‌های ویتامین E و ویتامین C بر روی ۱۴۶۴۱ پزشک مرد طی دوره پیگیری بالغ بر ۸ سال طراحی شده است که Gazino و همکاران اثرات آن‌ها را از جنبه پیگیری از سرطان و SESCO و همکاران از جنبه پیشگیری بیماری‌های قلبی - عروقی در دو مطالعه جداگانه مورد بررسی قرار داده‌اند (۱، ۲).

■ اثرات سلنیوم و ویتامین E بر خطر سرطان پروستات و سایر سرطان‌ها

سرطان پروستات دومین علت مرگ ناشی از سرطان در سال ۲۰۰۸ و شایع‌ترین بدخیمی ایپی‌تلیال غیر پوستی در آمریکا برآورد شده است. قبلاً نتایج دو کار آزمایشی کنترل شده تصادفی

«مطالعه پیشگیری تغذیه‌ای سرطان (NPC)» و «مطالعه پیشگیری سرطان با α - توکوفرول بتاکاروتن (ATBC)» کاهش خطر سرطان پروستات را ۶۳ درصد برای سلنیوم و ۳۲ درصد برای α - توکوفرول (ویتامین E) نشان داده است. این داده‌های بالینی و سایر داده‌های اپیدمیولوژیک حاکی از اثر بخشی سلنیوم و ویتامین E در کاهش سرطان پروستات منجر به طرح «کارآزمایی پیشگیری سرطان با سلنیوم و ویتامین E (SELECT)» شد.

SELECT یک کارآزمایی سه مرحله‌ای کنترل شده با دارونما و تصادفی بود که در آن ۳۵۵۳۲ مرد که از ۴۲۷ ناحیه از آمریکا، کانادا و پورتوریکو مشارکت داده شده بودند، به صورت تصادفی به چهار گروه دریافت‌کننده:

- ۱ - سلنیوم (۲۰۰ میکروگرم در روز از ال - سلنومتیونین) + دارونمای همسان ویتامین E
 - ۲ - ویتامین E (۴۰۰ واحد در روز از آلفاتوکوفریل استات) + سلنیوم، دارونمای همسان
 - ۳ - سلنیوم + ویتامین E
 - ۴ - دارونما + دارونما با یک دوره پیگیری حداقل ۷ ساله و حداکثر ۱۲ ساله تقسیم شدند.
- شرایط شرکت در این مطالعه داشتن سن ۵۰ سال یا بیشتر برای مردان افریقایی - آمریکایی و ۵۵ سال یا بیشتر برای سایر مردان و مقادیر سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) ۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر یا کمتر و معاینه رکتال برای اطمینان از عدم وجود سرطان پروستات بود. کارآزمایی در جولای ۲۰۰۱ فعال شده و پیگیری نتایج در اکتبر ۲۰۰۸ بسته شد.

نمونه‌گیری پایه بافت پروستات تهیه نشد ولی نمونه‌های جمع‌آوری شده طی کارآزمایی جهت تایید به پاتولوژی مرکزی ارسال می‌شد.

شرکت‌کنندگان بدون سرطان پروستات هر ۶ ماه یک‌بار ویزیت‌های بالینی داشتند ولی افرادی که در آن‌ها سرطان پروستات تشخیص داده می‌شد به‌صورت سالانه ویزیت می‌شدند.

پیوستگی و عوارض جانبی هر ۶ ماه کنترل شده و یک معاینه مختصر فیزیکی شامل ارزیابی‌های فشارخون، وزن و وضعیت سیگار کشیدن به‌طور سالیانه صورت می‌گرفت، در پایان دوره پیگیری که به‌طور متوسط ۵/۵ سال طول کشید، تفاوت آماری قابل توجهی در میزان بروز سرطان پروستات بین ۴ گروه وجود نداشت (۴۱۶ مورد در گروه دارونما، ۴۳۲ مورد در گروه سلنیوم، ۴۷۳ مورد در گروه ویتامین E و ۴۳۷ مورد در گروه سلنیوم + ویتامین E).

کمیت بازبینی افزایش (غیر قابل توجه آماری) سرطان پروستات در گروه ویتامین E به‌تنهایی و همچنین افزایش غیرقابل توجه در دیابت نوع ۲ در گروه سلنیوم را مورد توجه قرار داد.

مرحله و درجه سرطان تشخیص داده شده درصد معاینات سالیانه و بیوپسی‌ها در گروه‌ها مشابه بود که احتمال سوگیری در تشخیص و غربالگری را رد می‌کند. بیش از ۹۵ درصد موارد سرطان پروستات به‌وسیله بیوپسی تشخیص داده شدند.

در این مدت زمان بالغ بر ۵ سال تعداد مرگ‌ومیر به هر علتی در بین ۴ گروه یکسان بود. این نتایج در کل حاکی از آن است که سلنیوم با ویتامین

E به‌تنهایی یا در ترکیب با همدیگر در دوزها و فرمولاسیون‌های مورد استفاده در کار آزمایی SELECT قادر به پیشگیری از سرطان پروستات در جمعیت مردان نسبتاً سالم در این مطالعه نمی‌باشد.

دلایلی که Lippman و همکاران در توضیح عدم کارآیی ویتامین E در پیشگیری از سرطان در مطالعه SELECT آورده‌اند، عبارتند از:

۱ - مقدار مصرف بالای α - توکوفرول ($400IU/d$) به‌کار رفته در این مطالعه ممکن است کمتر از مقادیر مصرف پایین موثر باشد (مقدار مصرف $50IU/d$ در مطالعه ATBC نتایج مثبتی نشان داده بود) و این احتمال وجود دارد که ویتامین E در مقدار مصرف و محدوده فیزیولوژیک خاصی قادر به مهار پرولیفراسیون و رشد تومور باشد.

همچنین ممکن است مقدار مصرف بالاتر آن یک اثر جانبی بر آنزیم‌سیتوکروم P450 و سایر مکانیسم‌های تنظیمی داشته باشد که دوزهای پایین فاقد چنین اثری هستند. با این حال، در مطالعات قبلی بالاترین مقادیر ویتامین E با بیشترین کاهش در سرطان ریه و پروستات و کاهش بیماری‌های آلزایمر وابسته به سن همراه بوده‌اند که علت انتخاب دوز ۴۰۰ واحد در روز در مطالعه SELECT بوده است.

۲ - مطالعات چندی حاکی از آن است که ویتامین E اثر حفاظتی بیشتری در مقابل سرطان پروستات در افراد سیگاری دارد، حال آن‌که در مطالعه SELECT کمتر از ۶۰ درصد مردان در زمان مطالعه یا قبلاً سیگاری بودند (در مطالعه ATBC همه

ویتامین E و بتاکاروتن را بر خطر سرطان ریه در بین افراد سیگاری بررسی نموده است و علیرغم عدم مشاهده کاهش در بروز سرطان ریه، کاهش ۳۴ درصد در خطر سرطان پروستات را گزارش کرده است.

مطالعه ۷ ساله دیگری (HOPE-TOO) هیچ‌گونه کاهش را در سرطان پروستات در بین افراد تحت درمان با ویتامین E در مقایسه با دارونما گزارش نکرده است و سایر مطالعات طراحی شده از زمان کوتاهی برخوردار بوده‌اند که جهت نتیجه‌گیری در مورد سرطان کافی نمی‌باشد.

ویتامین C به تنهایی خیلی کم در مطالعات در مقیاس وسیع ارزیابی شده است.

در مطالعه حاضر یعنی PHSII پزشکان مشارکت کننده (با میانگین سنی ۶۴/۳ سال) مکمل ویتامین E را با مقدار مصرف ۴۰۰ واحد یک روز در میان و مکمل ویتامین C را با مقدار مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت کردند که بسته‌های مربوط هر ۶ ماه در سال اول و به‌طور سالیانه پس از آن توسط پست برایشان ارسال می‌شد.

میانگین دوره پیگیری ۸ سال بود که در این مدت تعداد ۱۹۴۳ مورد سرطان در حالت کلی و ۱۰۰۸ مورد سرطان پروستات (حدود نصف کل موارد) تایید شد که برخی از مردان چند نوع سرطان را تجربه کردند. در این مدت زمان ۱۶۶۱ نفر فوت شدند. بیشتر موارد سرطان توسط پاتولوژی یا گزارش‌های سیتولوژی تایید شد.

در کل، نتایج این مطالعه در مقیاس وسیع حاکی از آن است که نه مکمل ویتامین E و نه مکمل ویتامین C خطر سرطان پروستات و سایر سرطان‌ها

مردان سیگاری بودند و در مطالعه PLCO کاهش ۷۱ درصد در وقوع سرطان پروستات در سیگاری‌ها نشان داده شد).

نکته مورد توجه دیگر در کارآزمایی SELECT ارتباط سلنیوم با افزایش خطر دیابت نوع ۲ می‌باشد که در مطالعات قبلی نیز داده‌های مختلفی در این مورد وجود دارد. سایر عوارض کم اهمیت شامل آلپسی، درماتیت، بوی نامطبوع تنفس، تغییرات ناخن، خستگی و تهوع بوده است.

از محدودیت‌های SELECT می‌توان به عدم آزمودن فرمولاسیون‌ها و دوزهای مختلف سلنیوم و ویتامین E نیز اشاره کرد. با این حال SELECT بزرگترین کارآزمایی صورت گرفته تاکنون با هدف پیشگیری از سرطان می‌باشد و مردان آفریقایی - آمریکایی که بیشترین خطر ابتلا به سرطان پروستات را در جهان دارا هستند، در این مطالعه بیشترین مشارکت را داشته‌اند (۳).

■ اثر ویتامین E و ویتامین C در پیشگیری از سرطان پروستات و سایر سرطان‌ها

«مطالعه سلامتی پزشکان II (PHSII)» یک کارآزمایی با طرح فاکتوریال ۲×۲×۲×۲ و تصادفی دوسوکور و کنترل شده با دارونما می‌باشد که مطالعه مربوط به ویتامین E و C را از ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۷ ادامه داده و شامل ۱۴۶۴۱ پزشک مرد آمریکایی ۵۰ ساله یا بیشتر بوده که ۱۳۰۷ نفر از آنان در هنگام ثبت‌نام مبتلا به سرطان بوده‌اند.

جالب توجه‌ترین داده‌های قبلی مربوط به مطالعه ATBC (α - توکوفرول، بتاکاروتن) می‌باشد که اثر

را کاهش نمی‌دهند.

از نقاط قوت مطالعه PHSII می‌توان به پیوستگی و طولانی بودن مدت مطالعه اشاره کرد. همچنین مطالعه در یک جمعیت دارای تغذیه مناسب صورت گرفته است.

هر چند مقادیر مصرف ویتامین E و C بر مبنای محدوده رایج مصرفی آن‌ها انتخاب شده بود اما شکل ویتامین E مصرفی شکل سنتتیک α - توکوفرول بود، در حالی که ویتامین E طبیعی ترکیبی از ایزومرهای α و γ - توکوفرول می‌باشد و γ - توکوفرول احتمالاً نقش مهمی در پیشگیری از سرطان پروستات ایفا می‌کند. فرضیه دیگر از Gaziano و همکاران در مطالعه حاضر در توجیه عدم کارایی مکمل‌های ویتامین E و C این است که پیشگیری شیمیایی سرطان پروستات ممکن است حتی نیازمند زمان‌های طولانی‌تر از ۸ سال باشد و احتمال دارد این مکمل‌ها در ترکیب با سایر ریز مغذی‌ها نقش حفاظتی خود را اعمال کنند که با همین هدف حفاظتی مولتی ویتامین در حال اجرا است (۱).

■ نقش ویتامین E و C در پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی

نتایج امیدوارکننده قلبی مربوط به مطالعات ATBC و CHAOS بوده که سودمندی ویتامین E را علاوه بر پیشگیری از سرطان پروستات در کاهش خطر حمله قلبی هموراژیک نشان داده‌اند. از طرف دیگر، آنالیز ۹ مطالعه گروهی نیز حاکی از کاهش ۲۵ درصد بیماری‌های کرونر قلبی با مصرف ویتامین C (۷۰۰ میلی‌گرم

در روز) بوده ولی علیرغم انتشار نتایج منفی در مقالات دیگر در رابطه با هر دو مکمل باز هم مصرف خود سرانه آن‌ها ادامه دارد. از آن‌جا که کارآزمایی‌های پیشگیری اولیه طولانی مدت اندکی در این رابطه وجود داشت، Sesso و همکاران شاخه دیگری را در مطالعه PHSII مورد بررسی قرار دادند که همانا بررسی اثر ویتامین C و ویتامین E در پیشگیری بیماری‌های قلبی - عروقی بود.

همان‌طور که ذکر شد این مطالعه بر روی ۱۴۶۴۱ پزشک مرد ۵۰ ساله یا بیشتر از سال ۱۹۹۷ شروع شده و تا سال ۲۰۰۷ ادامه داشت. ۷۵۴ نفر در مرحله تصادفی سازی و شروع مطالعه مبتلا به بیماری بارز قلبی - عروقی تشخیص داده شدند.

در طول دوره پیگیری مطالعه PHSII که بالغ بر ۸ سال بود، ۱۲۴۵ مورد وقایع قلبی - عروقی عمده شامل ۵۱۹ مورد انفارکتوس قلبی (MI)، ۴۶۴ مورد حمله قلبی، ۵۰۹ مورد مرگ قلبی - عروقی و چند مورد تجربه همزمان چند عارضه گزارش شد. هیچ اختلاف قابل توجهی در بروز عوارض جانبی مثل خون ادراری، کبودی، خون دماغ برای هر دو مکمل ویتامین E و C در مقایسه با دارونما مشاهده نشد.

در کل نتیجه‌گیری شد که نه ویتامین E و نه ویتامین C نمی‌توانند بروز وقایع قلبی - عروقی مثل MI، حمله قلبی، مرگ قلبی، نارسایی احتقانی قلبی و آنژین را در مقایسه با دارونما کاهش دهند، هر چند افزایش نسبی در حمله قلبی هموراژیک در گروه ویتامین E مشهود بود (۳۹ مورد در مقایسه با ۲۳ مورد در گروه دارونما ویتامین E).

در این مطالعه نهایتاً حدود ۲۲۰۰۰ پزشک مرد مشارکت داده شدند که علت انتخاب جمعیت پزشکان به دلایل مختلفی از جمله این بود که می‌توانستند سابقه بیماری و عوارض دارویی را بهتر از جمعیت عادی گزارش کنند. شاخه مطالعه روی آسپیرین چند سال بعد به علت مشاهده سودمندی بارز آن قطع شده و در ۱۹۸۹ نتایج حاکی از کاهش قابل توجه MI تا ۴۴ درصد توسط آسپیرین انتشار یافت. جنبه مطالعه بتاکاروتن ۱۳ سال ادامه یافت و در ۱۹۹۶ گزارش شد که مصرف آن با هدف پیشگیری از سرطان نه سودمند و نه زیان‌بار می‌باشد. بعدها بیش از ۱۷۰ یافته دیگر از این مطالعه وسیع استخراج شد (۴).

تناقض نتیجه کار آزمایشی PHSII در مقایسه با مطالعه ATBC همان‌طور که در بحث پیشگیری از سرطان پروستات نیز اشاره شد، می‌تواند علاوه بر اختلاف مقدار مصرف به اختلاف فرمولاسیون مصرفی ویتامین E نیز مربوط باشد، چرا که در مطالعه حاضر از α - توکوفرول استفاده شده در حالی که ایزومر γ - توکوفرول ممکن است اثر بخشی بهتری نسبت به ایزومر α در مهار پراکسیداسیون لیپید داشته و یا فعالیت آن در حضور ایزومر α تضعیف شود. در مورد ویتامین C نیز علیرغم این که ممکن است حتی مقادیر مصرف با میزان ۲۰۰ میلی‌گرم در روز نیز برای پیشگیری قلبی - عروقی منظور شود ولی محدودیت جذب گوارشی و فیزیولوژیک می‌تواند کارایی آن را تحت الشعاع قرار دهد، با این حال داده‌های دیگری در مورد اثرات دوزهای مختلف ویتامین C به تنهایی وجود ندارد (۲).

علت شماره‌گذاری این مطالعه با اندیس II این است که اولین مطالعه روی جمعیت پزشکان که در ۱۹۸۰ پیشنهاد و از ۱۹۹۶ - ۱۹۸۱ طول کشید به PHS I معروف است. هدف از این مطالعه که اولین کار آزمایشی تصادفی در مقیاس وسیع بود و کاملاً توسط پست صورت گرفت، بررسی نقش آسپیرین و بتاکاروتن در پیشگیری از MI و سایر وقایع قلبی - عروقی و سرطان بود. این مطالعه همچنین اولین طرح برخوردار از استراتژی فاکتوریال ۲×۲ بود که به مفهوم تقسیم مشارکت‌کنندگان به ۴ گروه دریافت‌کننده آسپیرین + بتاکاروتن، آسپیرین + دارونمای بتاکاروتن، بتاکاروتن + دارونمای آسپیرین و دارونمای آسپیرین + بتاکاروتن بود.

زیرنویس‌ها

SELECT: Selenium and vit E Cancer prevention Trial.

PHSII: Physicians Health Study II.

منابع

1. Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men. J Am Med Assoc 2009; 301: 52 - 62.
2. Sesso HD. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular diseases in men. J Am Med Assoc 2009; 301: 39 - 57.
3. Lippman S M. Effect of selenium and vitE on risk of prostate cancer and other cancers. J Am Med Assoc 2009; 301: 39 - 51.
4. <http://www.phs.bwh.harvard.edu/phs1.htm>.