

مولتی ویتامین‌ها: لـ کارآزمایی‌های جدید

دکتر ناهید نبات‌دوست

در کل برای یک جمعیت سالم، شواهدی مبنی بر توصیه مصرف مکمل‌های مولتی‌ویتامین - مینرال در پیشگیری اولیه از بیماری‌های مزمن وجود ندارد. همچنین مطابق بیانیه یک موسسه ملی بهداشتی در آمریکا شواهد فعلی برای توصیه در مورد مصرف یا عدم مصرف مولتی‌ویتامین‌ها ناکافی می‌باشد (۱، ۲).

دومین مطالعه سلامتی پزشکان PHS II یک کارآزمایی در مقیاس وسیع، تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارو نما بود که بخشی از آن به ارزیابی اثرات طولانی مدت یک نوع مولتی‌ویتامین پرمصرف (Centrum Silver[®]) در پیشگیری از بیماری‌های مزمن توسط Gaziano و همکاران (۲۰۱۰) اختصاص یافت.

این مطالعه در ۱۹۹۷ شروع و در ژوئن ۲۰۱۱

مولتی‌ویتامین‌ها رایج‌ترین مکمل‌های غذایی هستند که به طور منظم توسط حداقل یک سوم افراد بزرگسال آمریکایی (۱) و ۱۸ درصد مردان و ۲۵ درصد زنان آلمانی (۲) مصرف می‌شود.

نقش اصلی مولتی‌ویتامین‌ها پیشگیری از کمود غذایی آن‌ها است. وجود شواهدی مبنی بر این که در افراد با مصرف زیاد میوه و سبزیجات و غذاهای گیاهی تمایل کمتری به بروز بیماری‌های قلبی - عروقی، سکته مغزی و یا سرطان مشاهده می‌شود از این گرایش عمومی به مصرف مستمر مولتی‌ویتامین‌ها حمایت کرده است (۳، ۴).

با این حال، مطالعات در مورد مصرف طولانی مدت آن‌ها در رابطه با سرطان و بیماری‌های مزمن با نتایج متناقضی همراه بوده است. طبق «رهنمودهای غذایی برای آمریکایی‌ها» (۲۰۱۰)

وقایع قلبی - عروقی (در افراد با سابقه CVD یا بدون سابقه CVD) مشاهده نشده است (بهترتب ۱۱/۰ و ۱۰/۸ مورد وقوع برای مولتی‌ویتامین و دارونما به ازای ۱۰۰۰ نفر در سال).

این نتیجه‌گیری مشابه نتایج مطالعه Park و همکاران (۲۰۱۱) بر روی ۱۸۲۰۹۹ زن و مرد پس از ۱۱ سال پیگیری و مطالعه Neuhoouser (۲۰۱۱) بر روی ۱۶۱۸۰۸ زن پس از ۸ سال پیگیری بوده است (۳).

از سوی دیگر، برخی مطالعات قبلی مثل مطالعه Wang و همکاران (۲۰۰۹) در چین روی ۱۲۸ زن چاق ۱۸-۵۵ ساله حاکی از آن بوده است که مکمل‌های کافی مولتی‌ویتامین - مینرال می‌توانند فشار خون CRP (C-reactive protein) را کاهش دهند. التهاب سیستمیک که با کاهش غلظت‌های سرمی ویتامین‌های β , B₆, C و A رابطه دارد، ممکن است در شروع و بروز هیپرتانسیون نقش داشته باشد. برخی مطالعات حاکی از نقش حائز اهمیت ویتامین β , ویتامین β , ویتامین C، ویتامین D کلسیم، منیزیم و روی در بهبود هیپرتانسیون می‌باشد (۵).

نتایج کارآزمایی PHS در مورد سرطان به دنبال تایید ۲۶۶۹ مورد سرطان تایید شده پس از دوره پیگیری ۱۱/۲ ساله (شامل ۱۳۷۳ مورد سرطان پروستات و ۲۱۰ مورد سرطان کولورکتال) حاکی از آن بود که در مقایسه با دارونما، مردانی که مولتی‌ویتامین را به صورت روزانه دریافت کرده بودند، کاهش آماری معنی‌داری (اما در حد نه چندان زیادی، $P=0.004$) در وقوع کلی سرطان داشتند (۱۷/۰ و ۱۸/۳ مورد وقوع بهترتب برای

به پایان رسید و ۱۴۶۴۱ پزشک مرد آمریکایی با سن ۵۰ سال یا بیشتر (متوسط ۶۴/۴ سال) در آن مشارکت داشتند. هدف این مطالعه بررسی اثرات مولتی‌ویتامین در پیشگیری از سرطان بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری چشمی و زوال شناختی بود. سال اول هر ۶ ماه یکبار و سپس سالیانه یکبار، بسته‌های مولتی‌ویتامین یا دارونما به شرکت کنندگان فرستاده می‌شد که به صورت روزانه مصرف نمایند. آزمودنی‌ها، همچنین پرسش‌نامه‌هایی در باره پذیرش و میزان عادت به مصرف منظم دارو، عوارض جانبی و ... دریافت می‌کردند (۱، ۳).

قبل از این مطالعه، کارآزمایی‌هایی در مقیاس وسیع در مورد اثر مولتی‌ویتامین در پیشگیری از وقایع بیماری قلبی - عروقی (CVD) صورت نگرفته بود و مطالعات قبلی محدود و همراه با نتایج متفاوتی بوده‌اند. مکانیسم‌هایی که در جهت اعمال اثرات حفاظتی قلبی - عروقی مولتی‌ویتامین‌ها پیشنهاد شده عبارتند از: تغییرات در فعالیت پلاکتی، کاهش در پتانسیل ترومبوتیک و تغییرات در فعالیت مجدد عروقی. در کارآزمایی PHS، مصرف مولتی‌ویتامین، خطر کلی وقوع MI یا سکته مغزی ایسکمیک یا هموراژیک، مرگ قلبی - عروقی، نارسایی احتقانی قلب، آنژین یا واسکولاریزاسیون مجدد کرونری را کاهش نداد. در این مطالعه، طی دوره پیگیری ۱۱/۲ ساله، ۱۷۳۲ مورد وقایع قلبی - عروقی گزارش شد که حاکی از آن است که در بین جمعیت پزشکان مرد آمریکایی که روزانه مولتی‌ویتامین دریافت می‌کردند، بعد از گذشت یک دهه، کاهش معنی‌داری در کاهش

مولتی‌ویتامین و دارونما به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سال).

این کاهش در بین ۱۳۱۲ فردی که در زمان شروع مطالعه سابقه ابتلا به سرطان داشتند، قابل توجه‌تر بود. تقریباً نصف موارد مربوط به وقوع سرطان پروستات در مرحله اولیه بود و کاهش معنی‌داری در مورد وقوع سرطان‌های مختص یک ناحیه (سرطان کولورکتال، ریه و مثانه) وجود نداشت (۱).

در تحقیقات آینده‌نگر EPIC-Heidelberg که توسط Li و همکاران (۲۰۱۲) صورت گرفت ۲۳۹۴۳ زن و مرد بدون سابقه سرطان و سکته قلبی / مغزی از طریق پرسشنامه‌هایی در مورد مصرف منظم قبلی ویتامین / مینرال طی سال‌های ۱۹۹۴-۱۹۹۸ ثبت نام شدند. این پرسشنامه‌ها در سال‌های ۲۰۰۱-۲۰۰۳ و بار سوم در سال‌های ۲۰۰۴-۲۰۰۶ جهت ارزیابی تکرار شدند. پس از یک دوره پیگیری با میانگین ۱۱ سال، ۱۱۰۱ مورد مرگ (۵۱۳ مورد مرگ سرطانی و ۲۶۴ مورد مرگ قلبی - عروقی) ثبت شد. نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف منظم هر نوع مکمل ویتامین / مینرال رابطه آماری قابل توجهی با وقوع سرطان، CVD یا مرگ و میر به هر علتی نداشت ولی بر مبنای تعداد محدود مصرف کنندگان و موارد، این مطالعه حاکی از آن است که ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان (از جمله ویتامین A، C، E و ترکیب آن‌ها) ممکن است خطر سرطان و مرگ و میر به هر علت را کاهش دهند. همچنین در این مطالعه معلوم شد در بین افرادی که در شروع مطالعه مولتی‌ویتامین مصرف نمی‌کردند و بعداً طی سال‌های پیگیری مطالعه شروع به مصرف

مکمل کردند، در مقایسه با افرادی که هرگز مکمل مصرف نکردند، خطر سرطان و مرگ و میر به هر علت بطور معنی‌داری افزایش یافت. این یافته نشان‌گر یک «اثر مصرف کننده بیماری» یا Sick-User effect می‌باشد که باید در مطالعات آتی مد نظر قرار گیرد. این افزایش خطر ممکن است ناشی از این علیت معکوس باشد که افراد مبتلا به سرطان تمایل به مصرف مکمل‌های ویتامین / مینرال پس از تشخیص سرطان دارند. به علاوه مشکلات خاص سلامتی قبل از تشخیص سرطان نیز می‌تواند احتمالاً منجر به مصرف مکمل‌های ویتامین شود (۲).

کارآزمایی Lin و همکاران (۲۰۰۹) نیز با این نتیجه‌گیری توأم بود که مکمل و ویتامین یا بتا کاروتون در کل نقش سودمندی در پیشگیری اولیه وقوع کلی سرطان یا مرگ ناشی از آن ندارد (۴). در این رابطه متابالیز Chan و همکاران (۲۰۱۱) روی ۲۷ مطالعه (شامل ۳۵۵۰۸۰ آزمودنی با مدت زمان ۱۰-۳ سال مصرف مولتی‌ویتامین‌ها با دفعات مصرف ۲-۶ بار در هفته) نشان می‌دهد که مصرف مولتی‌ویتامین، احتمالاً رابطه معنی‌داری با افزایش مولتی‌ویتامین، سایر مطالعات مثل مطالعه کنترل موردي مبتنی بر جمعیت که توسط Meulepas و همکاران (۲۰۱۰) روی ۲۹۶۸ زن ۲۰-۶۹ با تشخیص

کند (۹).

کارآزمایی‌های کنترل شده با دارونما، پیشگیری از زوال حافظه یا پیشروی AD در افراد سالم‌مند را با تجویز دوزهای بالای مکمل‌های ویتامین B₁₂ اسید فولیک و B₆ (که موجب کاهش مقادیر افزایش یافته Hcy گردیده) ثابت کرده‌اند.

در مراحل اولیه AD شواهدی مبنی بر کاهش زوال شناختی در صورت مصرف دوز بالای ویتامین‌های B وجود دارد. شواهد غیر جامعی نیز در رابطه با اثر بخشی مکمل ترکیبی دوز بالای ویتامین C به همراه ویتامین E وجود دارد. طبق نظریه Smith (۲۰۰۸) و Tangney (۲۰۰۹) مقادیر Hcy نیز همانند وضعیت B₁₂، میزان زوال شناختی را پیش بینی می‌کند. Hcy به عنوان یک آمینواسید سمی از طریق فعل سازی گیرنده NMDA و استرس اکسیداتیو به خاطر افزایش NOS با القای نوروتوکسیسیتی همراه است. طبق نتایج مطالعه Holdfold (۲۰۱۱) در صورت وصول نتایج آزمایشگاهی بالاتر از ۹/۵mm برای Hcy در بیماران دچار عالیم اختلال شناختی، مکمل‌های کاهش دهنده Hcy عبارتند از:

اسید فولیک (۴۰۰-۸۰۰ mcg) B₁₂، ۵۰۰-۱۰۰۰ mg ترجیحاً به شکل متیل (B₁₂) و B₆ (۲۰-۴۰ mg). البته، به خاطر گزارش‌هایی از افزایش خطر سرطان کولورکتال مقادیر بیش از ۴۰۰ mcg اسید فولیک در سالم‌مندان باید با احتیاط مصرف شود (۱۰).

هر چند بررسی Sun و همکاران (۲۰۱۲) در مورد سرطان کولورکتال در یک مطالعه وسیع کنترل موردي مبتنی بر جمعیت حاکی از آن است

سرطان طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۴ و ۲۹۸۲ زن به عنوان کنترل صورت گرفت، باز هم رابطه‌ای بین مصرف مکمل مولتی‌ویتامین و خطر سرطان پستان در زنان نشان ندادند (۸).

هر چند نتایج وسیع PHS II در مورد تاثیر مولتی‌ویتامین‌ها بر زوال حافظه و بیماری آلزایمر (AD) منتشر نشده ولی اخیراً Crima و همکاران (۲۰۱۲) در یک بررسی سیستمیک روی کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی (تا جولای ۲۰۱۱) و بررسی جامع‌نگار آن‌ها (شامل ۱۰ کارآزمایی و مشارکت ۳۲۰۰ نفر) نشان دادند که مولتی‌ویتامین‌ها در بهبود حافظه یادآوری بی‌واسطه آنی «immediate» بهبود حافظه یادآوری بی‌واسطه آنی «free recall memory» (و نه سایر حوزه‌های شناختی مثل حافظه یادآوری بی‌واسطه تاخیری «delayed free recall memory») موثر هستند. طبق کلامی «verbal fluency» («executive») موثر هستند. نتایج این بررسی جامع‌نگار، سایر قابلیت‌های شناختی حساس به پاتولوژی بیماری آلزایمر (AD) نظیر کارکردهای اجرایی «executive» و دیداری - فضایی «visuospatial» باید بیشتر تحت تاثیر قرار گیرند.

مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها مولتی‌ویتامین‌ها حافظه یادآوری آنی را بهبود می‌بخشند، دقیقاً شناسایی نشده‌اند ولی در مطالعات قبلی، افزایش غلظت پلاسمایی هموسیستین homocysteine (Hcy) (یک آمینو اسید غیر پروتئینی زا) با بروز دمанс مرتبه دانسته شده است. در سطح سلولی نیز ممکن است جذب آنتی اکسیدان‌ها پس از مصرف مولتی‌ویتامین به اثرات کاهنده‌ای استرس اکسیداتیو - که در پاتولوژی AD فرض شده، کمک

افزایش 10g/dl) در همه گروههای سنی مورد مطالعه (۶ هفته تا ۵ ساله) می‌شود. هر چند اثری بر افزایش وزن مشاهده نشد و افزایش قد در کودکان ۶ ماهه تا ۳ ساله آلوده به HIV در صورت مصرف مکمل‌ها بیشتر مشهود بود (۱۳).

که مصرف ریز مغذی‌های خاصی از طریق غذا یا مکمل‌ها (از جمله کلسیم، ویتامین C، ویتامین D، ریبوفلافین و فولات) با کاهش خطر این نوع سرطان همراه است در حالی که مصرف زیاد آهن ممکن است خطر بروز این بیماری را افزایش دهد (۱۱).

■ محدودیت‌ها

یکی از محدودیت‌ها در کارآزمایی‌های مرتبط با مکمل‌های مولتی‌ویتامین، تنوع اشکال و فرمولاسیون فرآورده‌های مولتی‌ویتامین مورد استفاده در این مطالعات است که هم در مقایسه با یکدیگر و هم طی زمان، متغیر و دارای اثر بخشی‌های متفاوتی بوده است. هم‌چنین اثرات هر یک از ویتامین‌ها و مغذی‌ها به تنها یکی در مقایسه با اشکال ترکیبی آن‌هادر مکانیسم‌های حد واسط منجر شونده به اختلال‌ها و بیماری‌ها ممکن است متفاوت، متناقض و یا تعیین کننده باشد. ممکن است یک توضیح برای نتایج مشاهده شده در مطالعه PHS II این باشد که شرکت کنندگان در این مطالعه (پزشکان مرد) قبل از تغذیه خوبی داشته و برخی رفتارها مثل ورزش و کاهش وزن یا اهمیت دارن به مصرف داروهایی مثل کاهنده‌های چربی خون با کاهش وقوع عوارض قلبی - عروقی در هر دو گروه کنترل و آزمون همراه بوده باشد. هم‌چنین شاید فرمولاسیون مورد استفاده برای کنترل سرطان، کافی ولی برای پیشگیری از CVD ناکافی بوده است. هر چند که طولانی بودن مدت مطالعه و پذیرش مطلوب مصرف روزانه دارو توسط مشارکت کنندگان (پزشکان) از نقاط قوت این کارآزمایی بهشمار می‌رود. محدوده سنی

تأثیر مصرف مولتی‌ویتامین‌ها بر روند کنترل یا درمان سایر بیماری‌ها نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در کارآزمایی ۲ ساله تصادفی، دو سو کور و کنترل شده Isanaka و همکاران (۲۰۱۲) در تانزانیا بر روی ۳۴۱۸ بیمار مبتلا به HIV که درمان خیلی موثر ضد ویروسی را شروع کرده بودند، مکمل‌های روزانه خوراکی ویتامین B کمپلکس، ویتامین C ویتامین E، در مقداری زیاد و مقدار استاندارد توصیه شده مجاز آن‌های مقایسه گردید. این مطالعه به علت شواهد مبنی بر افزایش مقداری آلانین ترانس آمیناز (ALT) در بیماران دریافت کننده دوز بالای مکمل مولتی‌ویتامین زودتر از موعد متوقف گردید. در زمان توقف مطالعه، ۲۳۷۴ مورد پیشروی بیماری HIV و ۴۵۳ مورد مرگ ثبت شد. دوزهای بالای مولتی‌ویتامین در مقایسه با دوز استاندارد این مکمل‌ها، خطر پیشروی یا مرگ ناشی از HIV را کاهش نمی‌دهند. در این مطالعه دوزهای بالاتر مولتی‌ویتامین، تاثیری بر شمارش CD4، بار ویروس پلاسماء BMI یا غلظت مقداری هموگلوبین نداشته ولی با خطر افزایش مقداری ALT همراه بودند (۱۲). در حالی که کارآزمایی دیگری در تانزانیا در ۲۵۵ کودک مبتلا به سل طی ۸ هفته اول دریافت درمان ضد سل نشان داد مکمل مولتی‌ویتامین منجر به بهبود قابل توجه در مقدار هموگلوبین (متوسط

جامع‌نگر و بررسی‌های سیستمیک در آینده در نظر گرفته شوند.

خاص (میان‌سالی) نیز از محدودیت‌های دیگر این مطالعه بوده است بنابراین، گروه‌های سنی مختلف یا تفاوت‌های جنسیتی نیز باید در بررسی‌های

منابع

1. Gaziano JM. Sesso HD. Christen WG. Bubes V. Multivitamins in the prevention of cancer in men. *J Am Med Assoc* 2012; 308:1871-1880
2. Li K. Kaaks R. Linseisen J. Rohrmann S. Vitamin/mineral supplementation and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg). *Eur J Nutr* 2012; 51:407-413
3. Sesso HD. Christen WG. Bubes V. Smith JP. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men. *J Am Med Assoc* 2012;308:1751-1760
4. Lin J. Cook NR. Albert C. Zaharris E. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: A randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:14-23
5. Wang C. Li Y. Zhu K. Dong YM. Effects of supplementation with Multivitamin and mineral on blood pressure and C-reactive protein in obese Chinese women with increased cardiovascular disease risk. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009; 18:121-130
6. Chan AL. Leung HW. Wang SF. Multivitamin supplement use and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45:476-484
7. Larsson SC. Akesson A. Bergkvist L. Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1268-1272
8. Meulepas JM. Newcomb PA. Burnett-Hartman AN. Trentham-Dietz A. Multivitamin supplement use and risk of invasive breast cancer. *Public Health Nutr* 2010; 13:1540-1545
9. Grima NA. Pase MP. Macpherson H. Pipingas A. The effects of Multivitamins on cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *J A D* 2012; 29:561-569
10. Holford P. The prevention of memory loss and progression to Alzheimer's disease with B vitamins, antioxidant and essential fatty acids: A review of the evidence. *J Orthomolecular Med* 2011; 26:1-6
11. Sun Z. Zho Y. Wang P. Roebothan B. Reported intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer: results from a large population-based case-control study in Newfoundland, Labrador and Ontario, Canada. *Anticancer Res* 2012, 32: 3-8
12. Isanaka S. Mugusi F. Hawkins C. Spiegelman D. Effect of high-dose vs standard-dose Multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania. *J Am Med Assoc* 2012; 308:1535-1544
13. Mehta S. Mugusi F. Bosch RJ. Aboud S. A randomized trial of multivitamin supplementation in children with tuberculosis in Tanzania. *Nutr J* 2011; 120