

تأثیر مکمل یاری آلفالیپوئیک اسید و ویتامین E به صورت تنها و توأم بر شاخص‌های مربوط به وضعیت گلیسمی و الگوی چربی سرم در بیماران همودیالیزی

افسانه احمدی^۱، نگین مازوجی^۲، جمشید روزبه^۳، جعفر حسن‌زاده^۴، زهره مظلوم^۵، فرشته علی‌اصغری^۶

۱- نویسنده مسئول: مریم گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران، پست الکترونیکی: Ahmadi.afsane@yahoo.com

۲- دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

۳- استاد بخش داخلی، گروه نفرولوژی، مرکز تحقیقات کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

۴- دانشیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

۵- دانشیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۲۵

تاریخ دریافت: ۹۱/۵/۱۲

چکیده

سابقه و هدف: ویتامین E (Vit E) و آلفا لیپوئیک اسید (ALA) به دلیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، می‌توانند در بیماران همودیالیزی نقش محافظتی را در برابر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی از جمله مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی داشته باشند. هدف اصلی این مطالعه، بررسی اثرات مکمل یاری این دو مکمل به صورت تنها و ترکیبی بر الگوی چربی سرمی و نماگرهای مربوط به وضعیت گلیسمی در بیماران همودیالیزی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالیستی از نوع تصادفی دارونما-کنترل بود. ۹۶ بیمار از مراکز همودیالیز شیراز انتخاب شدند که طی مراحل تحقیق به ۸۵ نفر تقلیل یافت. بیماران به ۴ گروه دریافت‌کننده (۴۰۰ IU +۶۰۰ mg ALA+Vit E) و (۴۰۰ IU ALA) و (۶۰۰ mg Vit E) و (۰۰۰ IU) دارونما تقسیم و به مدت ۲ ماه مکمل یاری شدند. در ابتدا و انتهای مطالعه قد، وزن، BMI و دریافت رژیمی بررسی شد. از هر بیمار قبل و بعد از مداخله جهت اندازه‌گیری سطوح Chol، HDL-C، LDL-C، TG، FBS و انسولین خونگیری انجام شد. مقاومت انسولینی (HOMA-IR) با استفاده از فرمول محاسبه شد.

یافته‌ها: مکمل یاری ترکیبی ALA+Vit E، سطوح FBS، انسولین و مقاومت انسولینی را به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد (p-value به ترتیب 0.003 ، 0.006 و 0.007) که میانگین تغییرات برای این گروه به ترتیب $4/2$ ، $4/2$ و $1/5$ بود. نتایج مشاهده شده برای مکمل یاری Vit E و ALA به تنها‌یابی از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنان مکمل یاری (تنها و ترکیبی) تأثیر معنی‌داری بر الگوی چربی سرم نشان نداد.

نتیجه‌گیری: مکمل یاری توأم Vit E و ALA سبب بهبود وضعیت مقاومت انسولینی شد. مقاومت انسولینی از عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران همودیالیزی می‌باشد.

واژگان کلیدی: ویتامین E، آلفا لیپوئیک اسید (ALA)، مقاومت انسولینی، الگوی چربی سرم، همودیالیز

• مقدمه

دیس لیپیدمی نیز با مقاومت انسولینی ارتباط دارد (۶). دیس لیپیدمی اورمی که با هیبرتری گلیسیریدمی، افزایش اجزای لیپوپروتئین باقیمانده و HDL پایین شناخته می‌شود، احتمالاً نقش مهمی در تغییرات اساسی پروفایل لیپیدی ایفا می‌کند (۳).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که سطوح غیر طبیعی لیپید در بیماران دیالیزی تا حدودی با داروهای کاهنده‌ی لیپید قابل اصلاح است. ولی به نظر می‌رسد که مکمل یاری

بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) (disease) از علل شایع بیماری و مرگ و میر در بیماران همودیالیزی است (۱) به طوری که طبق گزارش‌های موجود، آترواسکلروزیس عامل مرگ در بیش از ۴۰٪ بیماران تحت همودیالیز است (۲). بعضی از عوامل خطر مانند مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی احتمالاً در پاتوژن CVD نقش دارند. مشکلات متابولیکی و تغذیه‌ای در نارسایی کلیه از نتایج عملکرد غیرطبیعی انسولین است (۳-۵) و

آنتری اکسیدانی (مثل Vit E، Vit C) مصرف نمی کردند. افراد سیگاری، زنان باردار و افرادی که دچار بیماری های حاد التهابی، حاد عفونی، کبدی (هپاتیت C یا B)، روماتیسمی (لوبوس و...)، قلبی یا سرطان بودند و همچنین افراد مصرف کننده داروهای ضدانعقاد، ضد بارداری خوارکی و تیروکسین از مطالعه خارج شدند. بر اساس مطالعات قبلی و نتایج ضد و نقیض و اثر تقویتی که این دو مکمل می توانند نسبت به هم داشته باشند، بیماران به ۴ گروه دریافت کننده (۶۰۰ mg ALA)، ALA+ALA (۴۰۰ IU +۶۰۰ mg Vit E)، Vit E (۴۰۰ IU) و دارونما تقسیم شدند. مدت مکمل یاری ۲ ماه بود. البته دز و نوع داروهای مورد استفاده در طول مطالعه ثابت نگه داشته شد. مکمل ها به صورت دز واحد داده شد. توصیه شد ALA به دلیل افزایش زیست دسترسی در صورت عدم ناراحتی گوارشی قبل از دریافت غذا مصرف شود، ولی برای ویتامین E توصیه ای نشد. رضایت نامه شرکت و همکاری در تحقیق برای تمامی بیماران تکمیل شد. در ابتدای مطالعه، برای هر فرد پرسشنامه مربوط به اطلاعات دموگرافیک و طول مدت نارسایی کلیه (مدتی که کلیه نارسا بوده، ولی فرد دیالیز نمی شد) و همودیالیز تکمیل شد. در ابتدا و انتهای مطالعه وضعیت تن سنجی شامل قد و وزن بلافاصله بعد از جلسه دیالیز با استفاده از قدسنج و ترازوی Seca اندازه گیری و ثبت شد. BMI با استفاده از فرمول وزن (kg) تقسیم بر مجذور قد (m^2) محاسبه شد. وضعیت دریافت رژیمی با استفاده از ۳ بار یادآمد ۲۴ ساعته در (یک روز دیالیز و دو روز غیر دیالیز) تعیین شد. از هر بیمار در ابتدا و انتهای مطالعه، قبل از همودیالیز و به صورت ناشتا، ۵cc خون جهت آزمایشات بیوشیمیایی گرفته شد. نمونه های خون به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند سرم جدا شده تا زمان انجام آزمایش در 70°C - نگهداری شد. در نهایت اندازه گیری FBS و الگوی چربی سرم با استفاده از دستگاه اتو آنالیزره به روش فتو متري با کیت های شرکت پارس آزمون و انسولین به روش ELISA به وسیله کیت monobind در آزمایشگاه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شیراز اندازه گیری شد. مقاومت انسولینی (HOMA-IR) با استفاده از این فرمول محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FBS} \times \text{انسولین ناشتا}) / ۴۰۵$$

آنتری اکسیدان ها به همراه استاتین ها نقش محافظتی بیشتری دارد (۷). خواجه دهی نشان داد که مکمل یاری به مدت ۳ ماه با Vit C ۲۰۰ mg و Vit E ۲۰۰ IU و Vit D₂ ۵۰۰۰ IU برای درمان اختلالات لیپیدی در بیماران همودیالیزی سودمند است (۸). همچنین ALA در موش های طبیعی سبب کاهش تری آسیل گلیسرول سرم و در خرگوش ها موجب کاهش کلسترول کل و لیپوپروتئین های سرم شد (۹، ۱۰).

عمل متابولیکی ALA نه تنها بر متابولیسم لیپید بلکه بر متابولیسم گلوکز تأثیر دارد. ALA در کمپلکس های مختلف آنزیمی در ارتباط با متابولیسم کربوهیدرات موجود است و ALA با افزایش نسبت NAD⁺/NADH باعث افزایش گلیکولیز، کاهش استیل COA و فعال شدن فسفوفروکتوکیناز می شود (۱۱). گلوکونئوژن هم با اثر مهار کنندگی ALA روی کربوکسیلاز های وابسته به بیوتین تحت تأثیر قرار می گیرد (۱۲). همچنین ALA قادر به افزایش فسفریلاسیون تیروزین گیرنده ای انسولین و فعال کردن PI3Kیناز و سرین ترها و اونین AKT1 است (۱۲).

Vit E در بهره برداری از گلوکز و پاسخ کبدی به انسولین احتمالاً با مهار استرس اکیسیداتیو و رونویسی عواملی مثل NF-κB STAT1/۳ یا NF-κB نقش دارد (۱۳).

مطالعات در زمینه بررسی اثرات این دو آنتری اکسیدان مهم در بیماران همودیالیزی محدود است. این بیماران به دلیل محیط اورمیک و اختلالات آنزیمی مانند اختلال لیپید پراکسیداز دچار دیس لیپیدمی به ویژه اختلال در سطح TG می شوند و چون تغذیه احتمالاً می تواند در این زمینه نقش مهمی داشته باشد، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مفید این دو مکمل بر مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی در بیماران همودیالیزی انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی از نوع دارونما- کنترل بود که روی ۹۶ بیمار همودیالیزی مراجعه کننده به دو مرکز همودیالیز نمازی و صدر در شیراز صورت گرفت. طی مراحل تحقیق این تعداد به ۸۵ نفر (۴۵ مرد و ۴۰ زن) تقلیل یافته دلایل حذف افراد عبارت بود از: پیوند کلیه، بدتر شدن وضع و بستره شدن به دلیل CVD یا مرگ. نمونه ها از بین افراد انتخاب شدند که در محدوده سنی ۲۰ تا ۶۰ سال بودند، حداقل ۲ بار در هفتاه همودیالیز می شدند، حداقل ۱ سال از دیالیز آن ها گذشته بود و مکمل های

وضعیت گلیسمی (FBS، انسولین ناشتا و HOMA-IR) و الگوی چربی سرم (Chol، TG، LDL-C، HDL-C) در شروع مطالعه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت (جدول ۱). وضعیت آنتروپومتری و دریافت رژیمی در انتهای مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری نشان نداد (جدول ۲) ولی در گروه دریافت کننده Vit E+ALA (۲) و لی در گروه دریافت کننده Vit E (۱) در مقادیر انسولین و HOMA-IR کاهش معنی داری در مطالعه مشاهده شد (جدول ۳). مکمل یاری ترکیبی طول مطالعه مشاهده شد (جدول ۳). مکمل یاری ترکیبی (ALA+Vit E، سطوح FBS، انسولین و مقاومت انسولینی) را به طور معنی داری در مقایسه با گروه دارونما کاهش داد (p-value < 0.05) به عنوان سطح معنی دار قابل قبول در نظر گرفته شد.

اجزای رژیم غذایی (انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی) با استفاده از نرم افزار غذایی Nutri SPSS¹⁹ مقایسه شد. به این صورت که پس از آزمون توزیع نرمال یا غیر نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون غیر پارامتری (one-sample K-S) در صورت نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از تی زوجی و در صورت غیر نرمال بودن از آزمون Wilcoxon جهت مقایسه درون گروهی استفاده شد. برای مقایسه بین گروهی تطبیق یافته از نظر مقادیر اولیه، تحلیل کوواریانس به کار رفت و از نظر آماری $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار قابل قبول در نظر گرفته شد.

۰ یافته ها

بین گروه ها از نظر عوامل آنتروپومتری، طول مدت نارسایی کلیه و همودیالیز و دریافت رژیمی و نماگرهای مربوط به

جدول ۱. اطلاعات دموگرافی، آنتروپومتری، رژیمی و بیوشیمیابی در ابتدای مطالعه در بیماران همودیالیزی

P-V#	شاهد(n=۲۴)	Vit E+ALA(n=۲۴)	ALA(n=۲۰)	Vit E(n*=۱۷)	متغیر
۰/۵	۱۵ ۹	۱۳ ۱۱	۶ ۱۴	۶ ۱۱	زن
۰/۱	۴۸/۹±۱۲/۵	۵۳/۲±۹/۸	۴۸/۸±۱۱/۲	۴۴/۸±۱۲/۷	سن (سال)
۰/۶	۶۱/۵±۱۵/۹	۶۷/۴±۱۳/۳	۶۶/۹±۱۸	۶۷/۴±۱۹/۹	وزن (kg)
۰/۴	۱۵۸/۴±۱۲/۱	۱۶۲/۲±۱۲/۹	۱۷۰±۱۰/۲	۱۶۴±۱۱/۸	قد (cm)
۰/۴	۲۵/۵±۱۲/۱	۲۶/۲±۷	۲۳/۴±۵/۲	۲۵/۴±۶/۵	(kg/m ²) BMI
۰/۳	۶±۵/۱	۴/۱±۲/۸	۳/۷±۳/۶	۳/۹±۴/۶	مدت نارسایی کلیه (سال)
۰/۳	۱۹/۱±۵/۹	۱۶/۲±۵/۲	۱۷/۱±۵/۵	۱۶/۵±۴/۸	مدت همودیالیز (سال)
۰/۰۶	۱۰۹±۵۰/۷	۱۰۸±۴۴	۱۳۱±۵۳۱	۱۳۷±۶۵۸	انرژی (Kcal)
۰/۳	۱۵/۶±۶	۱۶/۲±۴/۳	۱۷/۲±۶	۱۴/۷±۲/۳	پروتئین (%)
۰/۵	۵۸/۶±۸/۴	۶۲/۴±۱۱	۵۸/۸±۱۰/۳	۵۹/۴±۱۱	کربوهیدرات (%)
۰/۲	۲۵/۶±۶/۴	۲۱/۸±۸/۲	۲۳/۸±۷/۱	۲۵/۷±۱۲	چربی (%)
۰/۰۶	۱۳۳/۵±۶۰/۹	۱۹۳/۱±۱۲۳/۵	۱۲۶/۲±۵۹/۸	۱۶۲±۹۸/۲	تری گلیسیرید (mg/dl)
۰/۸	۱۴۰±۵۱/۳	۱۴۴/۴±۳۸/۷	۱۳۲/۸±۴۲/۷	۱۴۰±۵۷/۸	کلسترول (mg/dl)
۰/۹	۹۲±۳۰/۹	۹۳/۲±۲۷/۲	۹۱/۷±۳۲/۳	۹۷/۷±۳۸/۴	LDL-C (mg/dl)
۰/۵	۴۰/۵±۱۲/۵	۳۷/۴±۱۲/۴	۳۶/۷±۱۳	۳۴/۸±۱۰/۲	HDL-C (mg/dl)
۰/۵	۱۰۸±۳۰/۸	۱۲۴/۱±۴۲/۳	۱۲۵/۵±۸۴/۶	۱۰۹/۴±۳۴/۸	(mg/dl) FBS
۰/۱	۸/۳±۵/۳	۱۰±۹/۲	۹/۱±۷	۵±۳	انسولین (μmol/l)
۰/۱	۲/۲±۱/۸	۳/۱±۳	۳/۴±۵/۲	۱/۳±۰/۹	HOMA-IR

* تعداد

ANOVA #

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار انژری و مواد مغذی در بیماران تحت همودیالیز گروه‌های آزمایشی و کنترل قبل و بعد از مداخله و تفاوت بین گروها (n=۱۷-۲۴)

بین گروهی	PV	N=۱۷			N=۱۷			N=۱۷			N=۱۷		
		گروه کنترل		گروه کنترل	E+ALA		گروه E+ALA	ALA		گروه ALA		Vit E و گروه	
		قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV
۰/۰۷	۰/۱	۱۰۳۲±۰۵۳۷	۱۰۹۴±۰۵۷۷	۰/۰۷	۱۰۸۳±۰۴۹۸	۱۱۰۸۳±۰۴۹۸	۰/۰۶	۱۴۰±۰۵۲	۱۳۱۹±۰۵۳۱	۰/۱	۱۴۶۹±۰۵۹	۱۱۳۷۵±۰۵۸	۰/۱
۰/۰۵	۰/۰	۵۹۱۹±۰۹۰۴	۵۸۷۰±۰۸۷۴	۰/۰۳	۵۹۱۷±۰۷۸۴	۵۹۲۱۲۱	۰/۰۴	۵۷۹۱۰±۰۵۰۵	۵۸۱۰۰±۰۳۰۳	۰/۰۷	۶۰۴۰±۰۱۰۹	۵۹۱۴۰±۰۱۰۹	۰/۰۵±۰/۱
۰/۰۳	۰/۰	۱۵۱۱±۰۳۸۸	۱۵۷۴±۰۴۵۵	۰/۰۱	۱۷۰±۰۴۵۵	۱۶۲۴±۰۴۵۵	۰/۰۳	۱۷۷۰±۰۵۹	۱۷۷۲±۰۵۹	۰/۰۱	۱۳۰±۰۲۳۲	۱۳۰±۰۲۳۲	۰/۰۲
۰/۰۲	۰/۰	۲۴۱۱±۰۷۷۷	۲۵۰۵±۰۶۷۴	۰/۰۱	۲۱۰±۰۷۸۰۲	۲۰۰۵±۰۷۸۰۵	۰/۰۱	۲۲۰۶±۰۴۹	۲۲۳۰±۰۴۷۰	۰/۰۷	۲۶۰۱۱۱۰۰	۲۵۷۰۱۲۰۰	۰/۰۴
۰/۰۱	۰/۰	۱۱۱۰±۰۱۶۴	۱۱۵۰±۰۱۵۹	۰/۰۱	۹۸۰±۰۱۳۳	۹۷۸۰±۰۱۳۳	۰/۰۲	۹۶۳۰±۰۱۱۹	۹۶۹۰±۰۱۰۸	۰/۰۱	۶۸۰۱۱۰۰	۶۷۰۱۰۹۰	۰/۰۹
۰/۰۰۸	۰/۰	۲۴۱۲±۰۵۷۷	۲۴۷۰±۰۵۷۴	۰/۰۱	۲۴۱۲±۰۵۷۱	۲۴۷۰±۰۵۷۴	۰/۰۳	۲۲۱۰±۰۵۰۲	۲۲۳۰±۰۵۰۲	۰/۰۱	۲۵۰۱۰۵	۲۵۰۱۰۵	۰/۰۵
		Mean ±SD			Mean ±SD			Mean ±SD			Mean ±SD		

* مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی

** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی

*** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی

**** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی

جدول ۳. مقایسه الگوی چربی سرم و نماگرهای وضعیت گلیسمی قبل و بعد از مداخله در بیماران همودیالیزی

PV	N=۲۴			N=۲۴			N=۲۱			N=۲۱			
	گروه کنترل		گروه کنترل	E+ALA		گروه E+ALA	ALA		گروه ALA	Vit E و گروه		شانص	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	قبل از مداخله	بعد از مداخله	PV	
۰/۰۱	۱۶۰±۰۲۰	۱۶۳۲±۰۴۰۰	۰/۰۱	۱۶۰±۰۲۰	۱۶۳۲±۰۴۰۰	۰/۰۱	۱۶۰±۰۲۰	۱۶۳۲±۰۴۰۰	۰/۰۱	۱۲۶۰±۰۱۰۰	۱۲۶۰±۰۱۰۰	۰/۰۲	
۰/۰۱	۱۶۳۰±۰۱۵۱	۱۶۴۰±۰۱۵۱	۰/۰۱	۱۶۳۰±۰۱۵۱	۱۶۴۰±۰۱۵۱	۰/۰۱	۱۶۳۰±۰۱۵۱	۱۶۴۰±۰۱۵۱	۰/۰۱	۱۶۴۰±۰۱۳۳	۱۶۴۰±۰۱۳۳	۰/۰۳	
۰/۰۰۱	۱۰۰۰±۰۷۷۰	۹۲۰±۰۷۰۰	۰/۰۳	۸۹۰±۰۷۴۰	۹۱۰±۰۷۷۰	۰/۰۱	۹۱۰±۰۷۷۰	۹۲۰±۰۷۷۰	۰/۰۱	۹۲۰±۰۱۲۰	۹۲۰±۰۱۲۰	۰/۰۴	
۰/۰۰۰۱	۱۲۶۹±۰۳۷۴	۱۰۰۰±۰۳۷۰	۰/۰۰۰۱	۱۰۸۰±۰۳۷۰	۱۰۷۰±۰۳۷۰	۰/۰۰۰۱	۱۰۷۰±۰۳۷۰	۱۰۸۰±۰۳۷۰	۰/۰۰۰۱	۱۰۸۰±۰۱۳۹	۱۰۸۰±۰۱۳۹	۰/۰۰۰۲	
۰/۰۱	۱۰۰۰±۰۱۰۰	۸۸۰±۰۱۰۰	۰/۰۱	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۰/۰۱	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۰/۰۱	۱۲۵۰±۰۱۳۰	۱۲۴۰±۰۱۳۰	۰/۰۰۰۴	
۰/۰۰۰۲	۱۰۰۰±۰۱۰۰	۸۸۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۲	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۲	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۲	۱۱۶۰±۰۱۳۰	۱۱۶۰±۰۱۳۰	۰/۰۰۰۸	
۰/۰۰۰۴	۱۰۰۰±۰۱۰۰	۸۸۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۴	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۴	۱۱۲۰±۰۱۰۰	۱۱۳۰±۰۱۰۰	۰/۰۰۰۴	۱۱۶۰±۰۱۳۰	۱۱۶۰±۰۱۳۰	۰/۰۰۰۸	
		Mean ±SD			Mean ±SD			Mean ±SD			Mean ±SD		

* مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی و Wilcoxon

** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی و Wilcoxon

*** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی و Wilcoxon

**** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی و Wilcoxon

***** مقایسه قبل با بعد از استفاده از تی زوجی و Wilcoxon

جدول ۴. جدول میانگین تغییرات در گروه‌های مورد مطالعه*

PV**	گروه کنترل	E+ALA	ALA	گروه Vit E	گروه	شاخص
۰/۱	-۲۷/۵	۸/۷	۱۵/۸	-۹/۴	(mg/dl)TG	
۰/۱	-۱۱/۲	۷/۹	-۰/۹	۶/۸	(mg/dl)Chol	
۰/۳	-۸/۴	۳/۷	-۱/۵	۵/۵	(mg/dl)LDL	
۰/۷	۰/۵۴	-۰/۵	-۳/۸	۴/۲	(mg/dl)HDL	
۰/۰۵	-۱۸/۹	§۱۰/۴	۶/۲	۶/۸	(mg/dl)FBS	
۰/۰۱	-۱/۸	§۴/۲	۰/۹	۰/۱۵	انسولین (μmol/l)	
۰/۰۰۹	-۱/۱	§۱/۵	۰/۵	-۰/۱	HOMA_IR	

*(داده بعدی-داده قبلی)

** مقایسه بین گروهی با استفاده از تحلیل کوواریانس

PV<۰/۰۵ در مقایسه با کنترل با استفاده از آزمون آماری مقایسه دو به دو گروه ها §

• بحث

شاخص‌های مقاومت انسولینی تأثیر دارد. در مطالعه‌ای روی بیماران دیابتی که افراد به مدت ۴ ماه با ۹۰۰ میلی‌گرم E مکمل یاری شدند، برداشت گلوکز به طور معنی‌داری افزایش یافته بود(۱۹). هم‌چنین، در مطالعات Manzella (۲۰) و Barbagallo (۲۱) که ۶۰۰ میلی‌گرم Vit E به ترتیب در بیماران دیابتی و فشارخونی استفاده شد، تأثیر معنی‌دار مکمل‌یاری بر شاخص‌های مربوط به مقاومت انسولینی گزارش شد. مطالعات متناقضی نیز موجود است، مثلاً در مطالعه‌ای Skrha (۲۲) مکمل‌یاری ۶۰۰ واحد بین‌المللی Vit E به مدت ۳ ماه در افراد چاق دیابتی تأثیر معنی‌داری بر عملکرد انسولین به جا نگذاشت، حتی در دز بالاتر (۸۰۰ IU) در افراد سالمی هم که والدین مبتلا به دیابت ملیتوس ۲ داشتند، نتایج معنی‌دار نبود (۲۳). بر اساس برخی مطالعات، احتمالاً تجویز E در مقداری بالا (۱۲۰۰ mg/d) می‌تواند اثرات مثبتی داشته باشد (۲۴).

پروفایل لیپیدی بیماران تحت همودیالیز به علل مختلفی مانند داروها و غشاهای دیالیز غیرطبیعی است. هپارین که برای جلوگیری از انعقاد طی همودیالیز برای بیماران کاربرد زیادی دارد، به دلیل تخلیه لیپوپروتئین لیپاز (LPL) بافتی باعث کمبود آن در سطح اندوتیلیال می‌شود این موضوع زمینه‌ساز غیر طبیعی شدن سطوح تری‌گلیسیرید است. علاوه بر این مسیر، کاهش قابل توجه بیان ژن گیرنده‌ی VLDL می‌تواند یک مکانیسم احتمالی دیگر برای اختلال در پاکسازی VLDL و در نتیجه افزایش VLDL و TG باشد (۲۵، ۲۶) ولی در مطالعه‌ی حاضر سطوح لیپیدهای سرمی نسبتاً طبیعی بود برای توجیه این مطلب می‌توان بیان کرد که احتمالاً بیماران تحت همودیالیز به دلایل متفاوتی چون

در مطالعه‌ی حاضر، مکمل‌یاری ترکیبی E+Vit E سطوح FBS، انسولین و HOMA-IR را به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. HOMA-IR در مراحل اولیه‌ی نارسایی مزمن کلیه (CKD) نظاهر می‌یابد (۵). علل ایجاد مقاومت انسولینی در بیماران CKD هنوز کاملاً مشخص نشده است، ولی مقاومت انسولینی و افزایش انسولین جبرانی خون با پرفشاری خون، افزایش اوره خون، افزایش سطوح تری‌گلیسیرید سرمی و ذرات LDL با چگالی کمتر و کاهش سطوح HDL ارتباط دارد (۱۴). ALA باعث افزایش برداشت گلوکز در آدیپوسیت‌های L1-B3T3 از طریق GLUT4 و GLUT1 از غشای داخلی به غشای Thirunavukkaras پلاسمایی می‌شود (۱۲). در مطالعه‌ی (۱۵) به موش‌هایی که به آن‌ها ویژگی‌های HOMA-IR با استفاده از رژیم غنی از فروکتوز القا شده بود ۳۵ mg/kg_{BW} به مدت ۲۰ روز ALA خورانده شد. این مکمل‌یاری باعث افزایش حساسیت انسولینی، کاهش شاخص HOMA در بافت قلب شد. Jacob (۱۶) و انصار (۱۷) هم که اثر مکمل‌یاری دزهای مختلف ALA را در بیماران دیابتی بررسی کردند، کاهش شاخص‌های مقاومت انسولینی را مشاهده کردند. Maragnon (۱۸) اثر مکمل‌یاری E و ALA را به صورت تنها و توأم در افراد سالم بررسی کردند ولی نتایج معنی‌داری گزارش نشده است. شاید سطوح شاخص‌های مقاومت انسولینی در بیماران دیابتی و همودیالیزی نسبت به افراد سالم بالاتر است. در مطالعه‌ی حاضر ترکیب دو آنتی‌اکسیدان بر کاهش مقاومت انسولینی در بیماران همودیالیزی بیشتر از مکمل‌یاری تنها مؤثر بود. احتمالاً دز و طول مدت درمان روی اثربخشی Vit E بر

بیماران همودیالیزی همسو با مطالعه‌ی حاضر و بهبودی به صورت نسبی بود. در برخی مطالعات هم ویتامین E هیچ تأثیری بر لیپوپروتئین‌های سرمی نگذاشته بود (۳۴، ۳۵). از محدودیت‌های این مطالعه مدت زمان کم مداخله و بررسی نکردن غلظت‌های پایه‌ای Vit E وALA و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها را می‌توان ذکر کرد. بررسی اثرات مکمل‌یاری Vit E+ALA و Vit E ،ALA و Vit E ،ALA ،Vit E+ALA با در نظر گرفتن تداخلات دارویی پیشنهاد می‌شود. با توجه به این که درصد بالایی از بیماران تحت همودیالیز دچار دیابت و مقاومت انسولینی هستند، مکمل‌یاری توأم Vit E+ALA با توجه به اثرات ضد انسولینی به عنوان یک استراتژی جهت کاهش اختلالات متابولیسم کربوهیدرات در پیشگیری از مرگ و میر این بیماران توجه می‌شود.

سپاسگزاری

این پژوهش با استفاده از اعتبار مالی در دانشگاه علوم پزشکی شیراز (پژوهه مصوب ۸۹-۵۴۰۸) انجام شد. از اعضای محترم مرکز صدرا و نمازی و مسئول محترم آزمایشگاه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شیراز تقدير و تشکر می‌شود. همچنین از تمامی افراد شرکت‌کننده در این طرح به خاطر همکاری صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. مقاله‌ی حاضر از پایان‌نامه‌ی خانم نگین مازوجی دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد از دانشگاه علوم پزشکی شیراز است.

• References

- Danielski M, Alp Ikizler A, Mcmonagle E, Conner Kane J, Pupim L, Morrow J, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am Kidney Dis* 2003; 42: 286-94.
- Giray B, Kan E, Bali M, Hincal F, Basaran N. The effect of vitamin E supplementation on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 2003; 338(1-2): 91-8.
- Wanner C, Bahner U, Mattern R, Lang D, Passlick j. Effect of dialysis flux and membrane material on dyslipidaemia and inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(10): 2570-5.
- Dogra G, Irish A, Chan D, Watts G. Insulin resistance, inflammation, and blood pressure determine vascular dysfunction in CKD. *Am J kidney Dis* 2006; 48 (6): 926-34.
- Kobayashi Sh, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2): 275-80.
- Kobayashi S, Oka M, Maesato K, Ikeee R, Mano T, Hidekazu M, et al. Coronary artery Calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1289-95
- Prichard SS. Impact of dyslipidemia in end -stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(Suppl 4): 315-20.
- Khajehhehi P. Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(1): 62-6.
- Hamano Y. Effects of dietary lipoic acid on plasma lipid, in vivo insulin sensitivity, metabolic response to corticosterone and in vitro lipolysis in broiler chickens. *Br J Nutr* 2006; 95: 1094-101.

زنیک یا دیالیز کافی یا تغذیه با کفایت پایین بر خلاف معمول می‌توانند الگوی چربی سرمی پایینی داشته باشند. LPL یک آنزیم حساس به انسولین است، تأثیر LA بر متابولیسم لیپید احتمالاً با اثر آن بر بهره‌برداری از گلوكز ارتباط دارد. به علاوه، تحریک LPL به افزایش HDL و کاهش VLDL منجر می‌شود (۲۷، ۲۸). از طرف دیگر دیده شده که LA هایپرتری گلیسیریدی را در موش‌های ZDF با کاهش بیان ژن GPAT-1 و GPAT-2 کبدی بهبود می‌بخشد و ترشح TG کبدی به عنوان VLDL را مهار و کلیرانس لیپوپروتئین‌های غنی از TG را تحریک می‌کند (۲۹). در مطالعه‌ی حاضر، کاهش نسبی TG و افزایش HDL در گروه‌های LA و E+LA مشاهده شد. در مطالعه‌ی خبازی (۳۰) با مکمل‌یاری ۶۰۰ میلی‌گرم LA در افراد همودیالیزی افزایش قابل توجهی در سطح HDL مشاهده شد. HDL خصوصیات ضد التهابی دارد و در طول پاسخ فاز کاهش می‌یابد و احتمالاً اثرات محافظتی در طول پاسخ فاز حاد دارد (۳۱). بنابراین، علاوه بر داروهای کاهنده‌ی لیپید، استفاده از درمان آنتی‌اکسیدانی می‌تواند کمکی در جهت کاهش مشکلات مربوط به بیماری باشد. مطالعات کلینیکی در زمینه‌ی بررسی مکمل‌یاری ترکیبی Vit E و ALA محدود است. تاکنون Oliveira و همکاران (۲۴) اثرات مکمل‌یاری تنها و ترکیبی Vit E و ALA را در بیماران دیابتی بررسی کرده‌اند که بهبودی لیپوپروتئین‌های سرمی و مقاومت انسولینی معنی‌دار نبود. در مطالعات Chang (۳۲) و Mortazavimoghaddam (۳۳) نیز به ترتیب نتایج مکمل‌یاری Vit E و ALA بر الگوی چربی سرم در

10. Amudha G, Josephine A, Varalakshmi P. Beneficial effect of alpha-lipoic acid on cyclosporine A induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Mol Cell Biochem* 2007;301: 165-71.
11. Lester P, Klaus K, Gerald R. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001;17: 888-95.
12. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, et al. The antihyperglycemic drug α-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 Activation. *Diabetes* 2001; 50(6): 1464-71.
13. Maziere C, Morliere P, Santus R, Marcheux V, Louandre C, Conte MA, et al. Inhibition of insulin signaling by oxidized low density lipoprotein protective effect of the antioxidant vitamin E. *Atherosclerosis* 2004; 175: 23-30.
14. Chen J, Muntner P, Hamm L, Fonseca V, Batuman V, Whelton P, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 469-477.
15. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Cardiac lipids and antioxidant status in high fructose rats and the effect of alpha-lipoic acid. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(6): 351-7.
16. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(3-4): 309-14.
17. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J* 2011; 32(6): 584-8.
18. Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1114-21.
19. Evans J. Antioxidants: Do they have a role in the treatment of insulin resistance? *Indian J Med Res* 2007;125, 355-72.
20. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1052-7.
21. Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effects of vitamin E and glutathione on glucose metabolism: role of magnesium. *Hypertension* 1999; 34: 1002-6.
22. Skrha J, Sindelka G, Kvasnicka J, Hilgertova J. Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44(1): 27-33.
23. McSorley PT, Bell PM, Young IS, Atkinson AB, Sheridan B, Fee JP, et al. Endothelial function, insulin action and cardiovascular risk factors in young healthy adult offspring of parents with type 2 diabetes: effect of vitamin E in a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Diabet Med* 2005; 22 : 703-10.
24. Oliveira A, Carvalho Rondo'P, Luzia L , D'Abronzo F, Illison V. The effects of lipoic acid and α-tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind,placebo-controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*.2011;92 : 253-60.
25. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin dial* 2009;22(6): 644-51.
26. Tetsuo Shoji T, NishizawaY. Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients-clinical implications and therapeutic guidelines. *Ther Apher Dial* 2006;10(4): 305-15.
27. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha- lipoic acid. *Hormones* 2006;5(4): 251-8.
28. Zulkhairi A, Zaiton Z, Jamaluddin M, Azrina A, HasnahB, MohdTaufik HB, MohdAris M, et al. Lipid lowering of antioxidant alpha-lipoic acid in experimental atherosclerosis. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 43: 88-94.
29. Butler J, HogenT, Moreau R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and downregulating liver triacylglycerol secretion. *Arch Biochem Biophys* 2009; 485(1): 63-71.
30. Khabbazi T, Mahdavi R, Safa J, Pour-Abdollahi P. Effects of alpha-Lipoic acid supplementation on inflammation, oxidative stress, and serum lipid profile levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2012; 22(2): 244-50.
31. Jahangiri A. High-density lipoprotein and the acute phase response. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(2): 156-60.
32. Mortazavi-moghaddam SG, Zarban A, Rezvani M. The effect of vitamin E supplementation on lipid profile and oxidative stress markers in hemodialysis patients. *ARYA J* 2007, 3(3): 139-42.
33. Chang JW, LeeEK, Kim TH, Min WK, Chan S, Lee KU, et al. Effects of alpha lipoic acid on the plasma levels of asymmetric dimethylarginine in diabetic end stage renal disease patients on hemodialysis: a pilot study. *Am J Nephrol* 2007;27: 70-74.
34. Chapkins RS, Haberstroh B, Liu T, Holub BJ. Effect of Vitamin E supplementation on serum and high-density lipoprotein-cholesterol in renal patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1983;38: 253-6.
35. Howard Dr, Rundell CA, Batsakis JG. Vitamin E doesn't modify HDL-C. *Am J Clin Patho* 1982;77(1): 86-9.

The effects of dietary supplementation with alpha-lipoic acid and vitamin E, individually and combined, on insulin resistance and lipid profile in hemodialysis patients

Ahmadi A¹, Mazooji N², Roozbeh J³, Hasanzade J⁴, Mazloom Z⁵, Aliasghari F²

1- *Corresponding author: Lecturer, Dept. of Nutrition, Faculty of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Email: ahmadi.afsane@yahoo.com

2- M.Sc. in Nutrition Science, Dept. of Nutrition Faculty of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

3- Prof, Nephro-Urology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

4- Associate Prof, Dept. of Epidemiology, Faculty of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

5- Associate Prof, Dept. of Nutrition, Faculty of Health and Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Received 2 Aug, 2012

Accepted 16 Oct, 2012

Background and Objective: Due to their antioxidant properties, vitamin E (VitE) and alpha-lipoic acid (ALA) may have a protective role against cardiovascular disease (CVD) risk factors, e.g., insulin resistance (IR) and dislipidemia, in hemodialysis patients. The main objective of this study was to determine the effects of dietary supplementation with alpha-lipoic acid and vitamin E, individually and combined, on insulin resistance and lipid profile in hemodialysis patients.

Materials and Methods: This study was a randomized clinical placebo-controlled trial, including 85 patients (45 men and 40 women) from Shiraz hemodialysis centres. We examined the effects of a 2-month daily supplementation with VitE (400IU) and ALA (600mg), individually and combined, on fasting blood sugar (FBS), insulin, the HOMA index, and lipid profile (serum total, VLDL-, LDL- and HDL-cholesterol, and triglycerides). A placebo group was also included in the study. At the beginning and at the end of the intervention weights and heights of the patients were measured, body mass index (BMI) was calculated, dietary intake assessed, and blood samples were taken for analysis.

Results: Significant reductions were observed in mean FBS (4.2), insulin (10.4) and the HOMA index (1.5) in the ALA+VitE-supplemented group compared to the placebo group (P -values=0.02, 0.006, and 0.002, respectively); changes in these parameters were not statistically significant in the groups supplemented with either one alone. Also, supplementation with VitE or ALA, either alone or combined, had no statistically significant effects on the lipid profile.

Conclusion: Combined supplementation with vitamin E and alpha-lipoic acid ALA can improve insulin resistance in hemodialysis.

Keywords: Vitamin E, Alpha-lipoic acid, Insulin resistance, Lipid profile, Hemodialysis