مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال چهارم، شماره۴، زمستان ۱۳۸۸، صفحات ۴۴-۳۳

اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر آلبومین اوری، استرس اکسیداتیو، فشارخون، محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، نیتریک اکسید و اندوتلین -۱ سرم در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

نازنین نوری[۱] ، هادی طبیبی[۲]، فرهاد حسین پناه[۳] ، مهدی هدایتی[۳]، محسن نفر[۴]

۱- دانشجوی دکترای علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پست الکترونیکی: hadtabibi@yahoo.com
۳- استادیار مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- دانشیار، بیمارستان شهید لبافی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۸/۵/۶ تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۶

چکیده

سابقه و هدف: نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی کلیه است. بالا بودن غلظت سرمی محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، استرس اکسیداتیو و فشار خون سه عامل خطر مهم در زمینه ایجاد نفروپاتی دیابتی هستند. از آنجا که تجویز منفرد مکمل اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در بهبود نفروپاتی دیابتی مؤثر نبود، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر آلبومین اوری، استرس اکسیداتیو ، فشار خون، غلظت سرمی محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، نیتریک اکسید و اندوتلین- ۱ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینیِ تصادفیِ دو سو کور بود که در آن ۳۸ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی (۲۳ زن و ۱۵ مرد) به طور تصادفی به ۲ گروه دریافت کننده مکمل و گروه دارونما اختصاص داده شدند. بیماران گروه دریافت کننده مکمل، روزانه ۸۰۰ mg اسید لیپوئیک و ۸۰mg پیریدوکسین به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند، در حالی که بیماران گروه دارونما روزانه دارونماهای مشابهی دریافت می‌کردند. در شروع مطالعه و پایان هفته دوازدهم از هر بیمار یک نمونه ادرار و ۸cc خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن گرفته شد و غلظت پنتوزیدین، کربوکسی متیل لیزین، مالون دی آلدئید، اندوتلین-۱، نیتریک اکسید، گلوکز سرم، غلظت آلبومین ادرار، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت پنتوزیدین و کربوکسی متیل لیزین سرم در گروه دریافت کننده مکمل در پایان هفته دوازدهم نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$). غلظت مالون دی آلدئید سرم (۲۵٪) ، فشارخون سیستولیک (۲ میلی‌متر جیوه) و غلظت آلبومین ادراری (۷۴ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین) در گروه دریافت کننده مکمل کاهش یافت و این کاهش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$). غلظت نیتریک اکسید سرم در گروه دریافت کننده مکمل در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<۰/۰۵$). تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین تغییرات غلظت اندوتلین-۱ ، گلوکز سرم و فشارخون دیاستولیک مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین سبب کاهش معنی‌دار غلظت کربوکسی متیل لیزین ، پنتوزیدین ، مالون دی آلدئید سرم ، فشارخون سیستولیک و آلبومین اوری و افزایش غلظت نیتریک اکسید سرم می‌شود. بنابراین، تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین ممکن است در کند کردن پیشرفت نفروپاتی دیابتی نقش مؤثری داشته باشد.

واژگان کلیدی: نفروپاتی دیابتی، اسید لیپوئیک، پیریدوکسین، محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، فشار خون

• مقدمه

نفروپاتی دیابتی، بیماری کلیوی مزمن و پیشرونده‌ای است که در ۲۰ تا ۵۰ درصد کل بیماران دیابتی ایجاد می‌شود (۴-۱). اولین علامت نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومین اوری است که در صورت عدم درمان، به

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

تدریج به پروتئین اوری تبدیل می‌شود و سرانجام به نارسایی کلیه منجر می‌شود؛ به طوری که نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه به شمار می‌رود (۴-۱). از سوی دیگر، خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در بیماران دیابتیِ مبتلا به میکروآلبومین اوری ۲ تا ۳ برابر و در بیماران مبتلا به پروتئین اوری حدود ۱۰ برابر افراد دیابتی است که فاقد آلبومین اوری هستند و به همین دلیل بسیاری از بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی در اثر بیماری‌های قلبی و عروقی فوت می‌کنند (۱). بالا بودن غلظت سرمی محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته Advanced Glycated End Products (AGE)، استرس اکسیداتیو و فشار خون، سه عامل خطر مهم در زمینه ایجاد نفروپاتی دیابتی و در نتیجه ابتلا به نارسایی کلیوی و بیماری‌های قلبی و عروقی، هستند (۷-۵).

در حال حاضر، برای درمان نفروپاتی دیابتی علاوه بر داروهای تنظیم کننده گلوکز خون، از داروهای کاهنده فشار خون، به ویژه داروهای مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) یا داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آنژیوتانسینی Angiotensin Receptor Blockers (ARB) و همچنین رژیم های محدود از پروتئین و سدیم استفاده می‌شود؛ اما با وجود این هنوز شیوع نفروپاتی دیابتی و نارسایی کلیوی ناشی از دیابت در حد بالایی است (۸، ۱).

در سال‌های اخیر برخی مطالعات روی موش‌های دیابتی نشان داده اند که شکل‌های مختلف ویتامین B_6 می‌توانند سبب کاهش غلظت محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته سرم و کاهش پیشرفت آلبومین اوری شوند (۱۱-۹). بعضی از تحقیقات نشان داده‌اند که مکمل تغذیه‌ای اسید لیپوئیک با خاصیت آنتی‌اکسیدانی فوق‌العاده قوی بر خلاف سایر آنتی اکسیدان‌های موجود دارای خاصیت دوگانه حلالیت در چربی و محیط‌های آبی است (۱۲) و می‌تواند سبب کاهش قابل ملاحظه میکروآلبومین اوری در موش‌های دیابتی شود (۱۴، ۱۳). اما در مطالعات محدودی که روی بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی صورت گرفته است، تجویز مکمل ویتامین B_6 یا اسید لیپوئیک به تنهایی نتوانسته است سبب کاهش معنی‌دار آلبومین اوری و درمان نفروپاتی دیابتی شود (۱۶، ۱۵).

در این تحقیق که در قالب پایان‌نامه دکترای تغذیه مصوب دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طراحی شد، اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین (ویتامین B_6) بر میزان آلبومین اوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بررسی شد تا مشخص شود که آیا تجویز توأم این دو مکمل می‌تواند سبب کاهش قابل ملاحظه آلبومین اوری و بهبود نفروپاتی دیابتی شود. از سوی دیگر، برای تعیین مکانیسم اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر آلبومین اوری، اثرات توأم این ترکیبات را بر غلظت سرمی محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، غلظت مالون دی آلدئید سرم MDA (Malondialdehyde) به عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو، فشار خون و عوامل مؤثر بر آن شامل اندوتلین-۱ و نیتریک اکسید NO (Nitric Oxide) مطالعه شدند که از عوامل مهم در زمینه ایجاد نفروپاتی دیابتی هستند.

• مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور روی ۳۸ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی (۲۳ زن و ۱۵ مرد) مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان طالقانی انجام شد. این تحقیق از نظر رعایت اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق *انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور* بوده و با کُد شناسایی IRCT138808252716N1 در اداره ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران نیز ثبت شد. بیماران مورد مطالعه، مبتلا به نارسایی مزمن کلیه و بیماری‌های عفونی نبودند و از مکمل ویتامین‌های E ، C ، B_6 و اسید لیپوئیک استفاده نمی‌کردند و نمایه توده بدن Body Mass Index (BMI) آنها بین ۱۸/۵ تا ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع بود. در این مطالعه از بیماران دیابتی در صورت تمایل داشتن به همکاری، جهت اندازه‌گیری آلبومین در یک نمونه ادرار صبحگاهی دعوت به عمل آمد تا بیمارانی که دارای غلظت آلبومین ادراری ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر گرم

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

کراتینین یا بالاتر هستند، شناسایی شوند. پس از مشخص شدن بیماران مبتلا به آلبومین اوری، اهداف و روش اجرای تحقیق برای آنها توضیح داده شد و در صورت تمایل آنها به شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. سپس از بیماران مشارکت کننده دعوت شد که دوباره یک ماه بعد به صورت ناشتا مراجعه کنند. در این مرحله از هر یک از این بیماران که ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودند. علاوه بر گرفتن یک نمونه ادرار صبحگاهی، ۸cc خون در حالت ناشتا گرفته شد. بیمارانی که در مرحله دوم همانند مرحله اول دارای آلبومین ادراری ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین یا بالاتر بودند، وارد مطالعه شدند.

در شروع این مطالعه، وزن ، قد و فشار خون هر بیمار اندازه‌گیری شد و مشخصات عمومی آنها ثبت شد. سپس بیماران برحسب میزان آلبومین اوری دسته بندی شدند و به طور تصادفی به گروه دریافت کننده توأم مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین یا گروه دارونما اختصاص داده شدند. بیماران در گروه دریافت کننده توأم مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به مدت ۱۲ هفته ، روزانه ۸۰۰mg اسید لیپوئیک (به صورت دو کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی) و ۸۰mg پیریدوکسین (به صورت دو قرص ۴۰ میلی‌گرمی) دریافت کردند. بیماران گروه دارونما در طول مطالعه دارونماهایی مشابه با مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین که حاوی لاکتوز بودند، دریافت می‌کردند. برای اجرای این تحقیق به روش دو سو کور، در زمان شروع مطالعه، مجموعه قوطی‌های مربوطه توسط فردی غیر از پژوهشگر به صورت A و B کد گذاری شدند تا عدم اطلاع محقق و بیماران از نوع مکمل‌های دریافتی توسط هر گروه رعایت شود. در شروع این تحقیق از کلیه بیماران خواسته شد که در طول دوره مطالعه، تغییری در رژیم دارویی، فعالیت بدنی و رژیم غذایی خود ایجاد نکنند و در صورت هر گونه تغییر بیماران از مطالعه حذف می‌شدند. در پایان هفته ششم مطالعه، همه بیماران دوباره وزن شدند و به بیماران دو گروه مورد مطالعه دوباره مکمل‌های مربوطه جهت مصرف طی ۶ هفته پایانی مطالعه داده شد. در پایان هفته دوازدهم نیز بیماران دوباره وزن شدند و فشارخون آنها اندازه‌گیری شد. همچنین، در پایان این پژوهش از کلیه بیماران یک نمونه ادرار صبحگاهی و ۸cc خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد.

در شروع و پایان مطالعه، نمونه‌های خونِ گرفته شده از بیماران سانتریفوژ شدند تا سرم آنها جدا شود. در نمونه های سرمِ جدا شده، غلظت گلوکز سرم با روش رنگ‌سنجی آنزیمی و با استفاده از کیت *شرکت پارس آزمون ایران* توسط اتوآنالایزر Selectra II تعیین شد. غلظت کربوکسی متیل لیزین و پنتوزیدین سرم به عنوان دو ترکیب AGE با روش ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) و با استفاده از کیت‌های شرکت *USCN life Science & Technology* آمریکا تعیین شد. غلظت MDA سرم (به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو) با روش رنگ‌سنجی و با استفاده از کیت‌های شرکت *Cayman* آمریکا، غلظت NO سرم با روش رنگ‌سنجی و با استفاده از کیت‌های شرکت *Activemotif* ژاپن و غلظت اندوتلین- ۱ سرم با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های شرکت *Biomedica* اتریش اندازه‌گیری شد. در نمونه‌های ادرار جمع‌آوری شده، غلظت میکروآلبومین با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های شرکت *Orgentec Diagnostika* آلمان و غلظت کراتینین ادرار بر مبنای روش رنگ سنجی شیمیایی و با استفاده از کیت‌های شرکت *پارس آزمون* ایران توسط اتوآنالایزر Selectra II اندازه‌گیری شدند. میزان ضریب تغییرات درون آزمونی (Intra-assay) در مورد اندازه گیری غلظت آلبومین ادرار، کراتینین ادرار، غلظت سرمی MDA ، NO ، اندوتلین-۱ ، گلوکز ، کربوکسی متیل لیزین و پنتوزیدین به ترتیب برابر با ۲/۶، ۱/۲، ۶/۲ ، ۷/۸ ، ۷/۸ ، ۲/۸ ، ۶/۹ و ۷/۹ درصد بود.

به منظور بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر عوامل رژیمیِ مؤثر بر وضعیت التهابی بیماران در شروع مطالعه و پایان هفته‌های ششم و دوازدهم برای بیماران پرسشنامه یاد آمد خوراک سه روزه (شامل دو روز وسط هفته و یک روز آخر هفته) از طریق مصاحبه تکمیل شد. تجزیه و

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

تحلیل یادآمدهای ۲۴ ساعته خوراک با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV صورت گرفت.

در این مطالعه، در صورتی که بیماران بیش از ۱۰٪ از کل مکمل را مصرف نکرده بودند، از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار $SPSS_{15}$ صورت گرفت. برای مقایسه متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون Chi Square استفاده شد. از آنجا که همه متغیرهای کمّی بر مبنای آزمون کولموگروف- اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) دارای توزیع نرمال بودند، برای مقایسه میانگین متغیرهای کمّی در هر گروه از آزمون Paired t test و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون t test استفاده شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمّیِ مخدوش کننده آنتروپومتریک و رژیمی که در طول مطالعه سه بار اندازه‌گیری شده بودند، از آزمون آنالیز واریانس برای داده‌های تکراری استفاده شد.

• یافته‌ها

در این مطالعه از مجموع ۳۸ بیمار شرکت کننده ۲ بیمار از گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین و ۲ بیمار از گروه دارونما به دلیل ابتلا به بیماری‌های مختلف یا عدم همکاری از مطالعه کنار گذاشته شدند. میانگین سن بیماران و مدت زمان ابتلا به دیابت در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به ترتیب ۱۰±۶۰ و ۶±۱۳ سال و در گروه دارونما ۱۱±۶۱ و ۶±۱۴ سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر این دو متغیر وجود نداشت. همچنین، بین دو گروه مورد مطالعه از نظر جنسیت و استعمال سیگار تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که مورد بررسی قرار گرفتند از نظر نحوه کنترل دیابت، وجود نداشت. همچنین، از نظر مصرف داروهای کاهنده فشارخون تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (جدول ۱).

میانگین وزن و BMI بیماران و همچنین میانگین انرژی و سایر اجزاء رژیم غذایی بیماران در شروع مطالعه، هفته ششم و هفته دوازدهم بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند و در هر گروه نیز در طول مطالعه هیچ تغییر آماری معنی‌داری از نظر این شاخص ها مشاهده نشد (جداول ۲ و ۳).

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد مطالعه بر حسب جنس ، استعمال سیگار ، نحوه کنترل دیابت و مصرف داروهای کاهنده فشارخون

ویژگی‌های عمومی بیماران		گروه مکمل	گروه دارونما
		فراوانی مطلق (نسبی)	فراوانی مطلق (نسبی)
جنس	مرد	۷ (٪۴۱)	۶ (٪۳۵)
	زن	۱۰ (٪۵۹)	۱۱ (٪۶۵)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
استعمال سیگار	غیر سیگاری	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۶ (٪۹۴)
	سیگاری	۰ (٪۰)	۱ (٪۶)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
نحوه کنترل دیابت	تزریق انسولین	۷ (٪۴۱)	۹ (٪۵۳)
	داروهای خوراکی کاهنده گلوکز خون	۱۰ (٪۵۹)	۸ (٪۴۷)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)
مصرف داروهای کاهنده فشار خون (ACEI یا ARB)	بله	۷ (٪۴۱)	۸ (٪۴۷)
	خیر	۱۰ (٪۵۹)	۹ (٪۵۳)
	جمع	۱۷ (٪۱۰۰)	۱۷ (٪۱۰۰)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

در شروع مطالعه، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت هیچ یک از فراسنج های بیوشیمیایی تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در طول مطالعه هم تغییر معنی‌داری در غلظت گلوکز ناشتای سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین و گروه دارونما مشاهده نشد (جدول ۴).

غلظت MDA سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در پایان هفته دوازدهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$) در حالی که در گروه دارونما در کل دوره مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت MDA سرم مشاهده نشد. همچنین، میزان کاهش غلظت MDA سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$ ؛ جدول ۴).

غلظت کربوکسی متیل لیزین و پنتوزیدین سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در پایان هفته دوازدهم مطالعه نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<۰/۰۵$) در حالی که در گروه دارونما در کل دوره مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت کربوکسی متیل لیزین سرم مشاهده نشد. در این مطالعه، میزان کاهش غلظت کربوکسی متیل لیزین و پنتوزیدین سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما، معنی‌دار نبود (جدول ۴).

غلظت NO سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در پایان هفته دوازدهم نسبت به زمان شروع مطالعه به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<۰/۰۵$) در حالی که در گروه دارونما در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت NO سرم مشاهده نشد. همچنین، میزان افزایش غلظت NO سرم در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$ ؛ جدول ۴).

در کل دوره مطالعه تغییر آماری معنی‌داری در غلظت اندوتلین-۱ سرم و فشارخون دیاستولیک در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین و گروه دارونما مشاهده نشد (جدول ۴).

در پایان هفته دوازدهم، فشارخون سیستولیک در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت، اما این کاهش به حد معنی‌دار نرسید ($P<۰/۰۹$). از سوی دیگر در کل دوره مطالعه در گروه دارونما فشار خون سیستولیک نسبت به زمان شروع مطالعه افزایش یافت اما این افزایش نیز به حد معنی‌دار نرسید ($P<۰/۰۹$). در این مطالعه، میزان کاهش فشار خون سیستولیک در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با میزان افزایش فشار خون سیستولیک در گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$ ؛ جدول۴).

در شروع مطالعه، گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین با گروه دارونما از نظر میانگین غلظت آلبومین ادراری تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در پایان هفته دوازدهم، غلظت آلبومین ادراری در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به طور معنی‌داری کمتر از زمان شروع مطالعه بود ($P<۰/۰۵$) در حالی که در گروه دارونما غلظت آلبومین ادراری در طول دوره مطالعه هیچ تغییر معنی‌داری نسبت به زمان شروع مطالعه پیدا نکرد. همچنین، میزان کاهش غلظت آلبومین ادراری در گروه دریافت کننده مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$ ؛ جدول ۴).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار وزن و BMI در بیماران مورد مطالعه

شاخص‌ها	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شروع مطالعه	هفته ششم	هفته دوازدهم
وزن (kg)	مکمل	۱۷	۷۵ ±۱۵	۷۵ ±۱۵	۷۵ ±۱۵
	دارونما	۱۷	۷۰±۱۴	۷۰±۱۴	۷۰±۱۴
BMI (kg/m^2)	مکمل	۱۷	۲۸±۵/۵	۲۸ ±۵/۵	۲۸±۵/۵
	دارونما	۱۷	۲۷±۵	۲۷±۵	۲۷±۵

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار انرژی و برخی از اجزای رژیم غذایی در بیماران مورد مطالعه

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی	گروه	تعداد	زمان مطالعه		
			شروع مطالعه	هفته ششم	هفته دوازدهم
انرژی (kcal/d)	مکمل	۱۷	۱۶۳۹±۵۱۷	۱۶۴۰±۵۱۳	۱۶۳۴±۵۰۹
	دارونما	۱۷	۱۶۲۸±۳۲۰	۱۶۲۸±۳۱۲	۱۶۲۰±۳۰۸
پروتئین (g/d)	مکمل	۱۷	۶۹±۲۴	۷۱±۲۴	۶۸±۲۴
	دارونما	۱۷	۶۲±۲۳	۶۴±۲۲	۶۲±۲۰
کربوهیدرات (g/d)	مکمل	۱۷	۲۲۳±۶۵	۲۲۲±۶۳	۲۲۲±۶۵
	دارونما	۱۷	۲۲۶±۵۵	۲۲۶±۵۰	۲۲۷±۵۴
فیبر (g/d)	مکمل	۱۷	۱۱±۳	۱۱±۴	۱۱±۴
	دارونما	۱۷	۱۲±۵	۱۲±۵	۱۲±۴/۵
کل چربی (g/d)	مکمل	۱۷	۵۲±۲۴	۵۲±۲۲	۵۲±۲۱
	دارونما	۱۷	۵۲±۱۴	۵۲±۱۳	۵۱±۱۳
اسیدهای چرب اشباع (g/d)	مکمل	۱۷	۱۶±۷/۵	۱۶±۷	۱۶±۷
	دارونما	۱۷	۱۵±۴	۱۵±۳/۵	۱۵±۳
اسیدهای چرب MUFA[1] (g/d)	مکمل	۱۷	۱۷±۱۱	۱۷±۱۰	۱۷±۱۰
	دارونما	۱۷	۱۶/۵±۷/۵	۱۶±۷	۱۶±۷
اسیدهای چرب PUFA[2] (g/d)	مکمل	۱۷	۱۵±۵/۵	۱۵±۵	۱۵±۵
	دارونما	۱۷	۱۸±۵/۵	۱۸±۵	۱۷±۵
کلسترول (mg/d)	مکمل	۱۷	۱۶۳/۵±۸۲	۱۶۷±۷۶	۱۶۲±۸۰
	دارونما	۱۷	۱۷۹/۵±۱۳۴	۱۷۹±۱۳۴	۱۷۹/۵±۱۳۵
ویتامین E (mg/d)	مکمل	۱۷	۸/۵±۶/۶	۹±۶	۹±۶
	دارونما	۱۷	۷/۷±۵/۵	۸±۵	۷/۹±۴/۷
ویتامین C (mg/d)	مکمل	۱۷	۷۷±۴۴/۵	۷۷±۴۴/۵	۷۸±۴۴/۵
	دارونما	۱۷	۷۸±۳۴	۷۷±۳۳	۷۷±۳۴
ویتامین B_6 (mg/d)	مکمل	۱۷	۱/۱±۰/۴	۱/۱±۰/۴	۱/۱±۰/۴
	دارونما	۱۷	۱/۱±۰/۶	۱±۰/۶	۱±۰/۶

[1] -اسیدهای چرب غیر اشباع دارای یک پیوند دوگانه Monounsaturated Fatty Acids (MUFA)

[2] -اسیدهای چرب غیر اشباع دارای چند پیوند دوگانه Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار غلظت گلوکز ناشتا ، MDA ، پنتوزیدین ، کربوکسی متیل لیزین ، اندوتلین-۱ ، NO سرم ، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ، آلبومین ادراری و میزان تغییرات آنها در بیماران مورد مطالعه

شاخص ها	گروه ها	تعداد	زمان مطالعه		میزان تغییرات
			شروع مطالعه	پایان مطالعه	
گلوکز ناشتای سرم (mg/dl)	مکمل	۱۷	۱۵۲ ± ۲۶/۵	۱۵۷ ± ۳۲	۴/۵ ± ۳۴
	دارونما	۱۷	۱۵۹ ±۲۴	۱۵۴ ± ۲۶	-۵ ± ۲۹
MDA سرم (µmol/l)	مکمل	۱۷	۴/۸ ± ۲/۳	۳/۶ ± ۲/۳ [a]	-۱/۲ ± ۱/۹ [b]
	دارونما	۱۷	۴/۱ ± ۱/۱	۴/۱ ± ۱/۵	۰ ±۱/۲
پنتوزیدین سرم (ng/ml)	مکمل	۱۷	۱۸ ± ۱۹	۱۱ ± ۸/۵ [a]	-۷ ± ۱۲
	دارونما	۱۷	۱۰ ± ۵	۹ ± ۶	-۱ ± ۵
کربوکسی متیل لیزین سرم (ng/ml)	مکمل	۱۷	۱۳/۹ ± ۵	۱۱/۵ ± ۴ [a]	-۲/۴ ± ۴
	دارونما	۱۷	۱۱/۵ ± ۳	۱۱ ± ۳	-۰/۶ ± ۳
اندوتلین-۱ سرم (fmol/ml)	مکمل	۱۷	۱ ± ۰/۸	۰/۹± ۰/۶	-۰/۲ ±۰/۴
	دارونما	۱۷	۱ ± ۱/۱	۰/۹ ± ۰/۸	-۰/۲ ±۰/۵
NO سرم (µmol/l)	مکمل	۱۷	۳۰/۶ ±۲	۳۱/۶ ± ۲/۵ [a]	۱ ± ۲ [b]
	دارونما	۱۷	۳۰/۹ ± ۳	۳۰/۶ ± ۲	-۰/۴ ±۱/۷
فشارخون سیستولیک (mmHg)	مکمل	۱۷	۱۴۲ ± ۱۹	۱۴۰ ± ۱۹	-۲ ±۵ [b]
	دارونما	۱۷	۱۳۳ ± ۱۸	۱۳۵ ± ۱۸	۱/۵ ±۳
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	مکمل	۱۷	۷۷ ± ۱۱	۷۷ ± ۱۱	۰ ± ۱
	دارونما	۱۷	۷۲ ± ۹	۷۲ ±۹	۰ ±۲
آلبومین ادرار ($mg/g_{creatinine}$)	مکمل	۱۷	۲۳۶ ± ۳۱۰	۱۶۲ ± ۱۸۳ [a]	-۷۴ ± ۱۴۱ [b]
	دارونما	۱۷	۱۸۱ ± ۲۱۵	۲۰۸ ± ۲۵۰	۲۷ ± ۶۴

تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با :

a) تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با شروع مطالعه

b) تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با گروه دارونما

• بحث

در مطالعه حاضر، تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین سبب کاهش غلظت گلوکز ناشتای سرم در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی نشد. تاکنون، مطالعه‌ای در زمینه اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت گلوکز ناشتای سرم در بیماران دیابتی صورت نگرفته است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد. *Muellenbach* و همکاران نشان دادند که تجویز توأم اسید لیپوئیک (به میزان ۹۲ mg/kg) و پیریدوکسامین (به میزان ۶۰ mg/kg) به موش‌های صحرایی چاق سبب کاهش گلوکز ناشتای پلاسما به میزان ۲۳٪ می‌شود (۱۷). عدم مطابقت یافته‌های مطالعه *Muellenbach* با یافته‌های مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل تجویز مقادیر بسیار زیاد اسید لیپوئیک و پیریدوکسامین به موش‌های صحرایی باشد که تجویز این مقادیر در نمونه های انسانی، مجاز نیست. مطالعات محدودی که در زمینه اثرات تجویز منفرد مکمل اسید لیپوئیک بر غلظت گلوکز ناشتای سرم صورت گرفته است، با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. *Jacob* و همکاران با مطالعه روی بیماران دیابتی نوع ۲ نشان دادند که تجویز روزانه مکمل اسید لیپوئیک در مقادیر ۶۰۰ ، ۱۲۰۰ و ۱۸۰۰ میلی‌گرم به مدت ۴ هفته هیچ اثری بر گلوکز پلاسما ندارد (۱۸). *Evans* و همکاران نشان دادند که در بیماران دیابتی نوع ۲ مصرف مکمل اسید لیپوئیک به مدت ۱۲ هفته (۶ هفته ۹۰۰ میلی‌گرم در روز و ۶ هفته ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز) غلظت گلوکز ناشتای پلاسما را تغییر نمی‌دهد (۱۹). همچنین *Kamenova* با مطالعه روی بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داد که مصرف

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم اسید لیپوئیک در مدت ۴ هفته باعث تغییر در غلظت گلوکز ناشتای پلاسما نمی‌شود (۲۰).

در بیماران دیابتی احتمال ایجاد استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد و این افزایش، یکی از عوامل مهم در ایجاد عوارض ناشی از دیابت مانند نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی و بیماری‌های قلبی و عروقی به شمار می‌رود (۲۱، ۷).

در این پژوهش، غلظت MDA سرم که نشانگر استرس اکسیداتیو است، در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به میزان ۲۵٪ کاهش یافت و این کاهش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود. کاهش غلظت MDA سرم در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین عمدتاً به دلیل مصرف اسید لیپوئیک است. زیرا اسید لیپوئیک یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌هایی است که هم محلول در آب و هم محلول در چربی است (۲۲، ۱۲). تاکنون مطالعه‌ای در زمینه اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین روی غلظت MDA سرم صورت نگرفته است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد، اما یافته‌های مطالعات محدودی که در زمینه اثرات تجویز منفرد مکمل اسید لیپوئیک بر استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی و حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته، نشان داده‌اند که مکمل اسید لیپوئیک سبب کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۶-۲۳).

در بیماران دیابتی به دلیل بالا بودن غلظت گلوکز خون، سنتز ترکیبات AGE و در نتیجه، غلظت آنها در سرم و بافت‌های مختلف افزایش می‌یابد. بالا بودن غلظت ترکیبات AGE در سرم و بافت‌های مختلف بیماران دیابتی، یکی از عوامل مهم در ایجاد عوارض ناشی از دیابت از قبیل نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی و بیماری‌های قلبی و عروقی است (۷). در میان انواع ترکیبات AGE ، مشخص شده است که پنتوزیدین و کربوکسی متیل لیزین با شدت نفروپاتی دیابتی رابطه دارند (۵).

در این پژوهش، غلظت پنتوزیدین و کربوکسی متیل لیزین سرم در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به طور معنی‌دار و به ترتیب به میزان ۳۹٪ و ۱۷٪ کاهش یافت. تاکنون، مطالعه‌ای در زمینه تأثیر تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت ترکیبات AGE سرم صورت نگرفته است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد، اما کاهش غلظت AGE سرم در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین می‌تواند عمدتاً به دلیل پیریدوکسین باشد؛ زیرا مطالعات محدود روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که شکل‌های مختلف ویتامین B_6 از قبیل پیریدوکسامین و پیریدوکسال فسفات سبب کاهش تجمع ترکیبات AGE در بدن می‌شوند (۱۰، ۹). *Williams* و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که تجویز روزانه ۵۰۰mg پیریدوکسامین به بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی به مدت ۲۰ هفته سبب کاهش معنی‌دار غلظت کربوکسی متیل لیزین پلاسما می‌شود (۱۵).

مکانیسم‌های احتمالی که شکل‌های مختلف ویتامین B_6 از طریق آنها می‌توانند سبب کاهش سنتز ترکیبات AGE شوند عبارتند از: الف- ویتامین B_6 مانع تبدیل ترکیبات پروتئین- آمادوری به ترکیبات AGE می‌شود و این کار احتمالاً از طریق تشکیل کمپلکس با یون‌های فلزی مورد نیاز برای واکنش های تبدیل ترکیبات آمادوری به ترکیبات AGE است (۲۷). ب- ویتامین B_6 احتمالاً می‌تواند به ترکیبات کربونیل واکنش دهنده متصل شود و درنتیجه، مانع از واکنش این ترکیبات با پروتئین‌ها و تشکیل ترکیبات AGE شود (۲۷). ج- هنگامی که ترکیبات کربونیل واکنش دهنده با پروتئین‌ها وارد واکنش می‌شوند، برای تشکیل ترکیبات AGE انجام تعدادی واکنش‌های اکسیداتیو در حضور یون‌های فلزی اکسیدکننده ضروری است به نظر می‌رسد که ویتامین B_6 از طریق تشکیل کمپلکس با این یون‌های فلزی از ساخته شدن ترکیبات AGE جلوگیری می‌کند(۲۷).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

کاهش غلظت AGE سرم در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین ممکن است به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو در اثر مکمل اسید لیپوئیک نیز باشد. زیرا در حالت استرس اکسیداتیو، تولید ترکیبات کربونیلِ واکنش دهنده و ترکیبات AGE افزایش می یابد (۲۸). بنابراین، با کاهش استرس اکسیداتیو، سنتز آنها کاهش می‌یابد. در این زمینه *Thirunavukkarasu* و همکاران نشان دادند که تجویز اسید لیپوئیک به موش‌های صحرایی سبب کاهش تولید ترکیبات AGE می‌شود (۲۹).

فشار خون بالا به ویژه افزایش فشارخون گلومرولی می‌تواند باعث تشدید عوارض مرتبط با دیابت از جمله نفروپاتی دیابتی شود (۳۰). در این پژوهش، غلظت اندوتلین-۱ سرم که یک عامل مؤثر در تنگ شدن عروق و افزایش فشار خون است، در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. تاکنون، مطالعه‌ای در زمینه اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت اندوتلین-۱ سرم صورت نگرفته است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد. اما در این مطالعه، غلظت NO سرم که یک عامل مؤثر در گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون است، در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌دار افزایش یافت. افزایش غلظت NO سرم در این مطالعه می‌تواند به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو باشد. زیرا مطالعات نشان داده‌اند که در استرس اکسیداتیو، انواع اکسیژن های واکنش دهنده Reactive Oxygen Species (ROS) از جمله آنیون سوپراکسید می‌توانند با NO واکنش دهند و سبب شوند که NO به انواع نیتروژن‌های واکنش دهنده Reactive Nitrogen Species (RNS) از جمله پراکسی نیتریت $ONOO^-$ (Peroxynitrite) تبدیل شود. در این حالت، دیگر NO نمی‌تواند اَعمال خود را انجام دهد (۳۱، ۳۰). بنابراین، کاهش یافتن استرس اکسیداتیو سبب شده است که NO کمتر به انواع نیتروژن های واکنش دهنده تبدیل شود و در نتیجه، غلظت آن در خون افزایش یابد.

در این پژوهش، فشار خون دیاستولیک در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه دارونما تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. اما فشارخون سیستولیک در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به میزان ۲ میلی‌متر جیوه کاهش یافت و این کاهش در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود. کاهش مختصر فشارخون سیستولیک به نظر می‌رسد که عمدتاً ناشی از افزایش غلظت NO سرم باشد، زیرا NO یک عامل مؤثر در گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون است. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین روی فشارخون سیستولیک و دیاستولیک انجام نشده است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد. اما *Thirunavukkarasu* و همکاران نشان دادند که تجویز اسید لیپوئیک موش‌های صحرایی سبب کاهش فشارخون می‌شود (۳۲).

در این پژوهش، غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی که در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین قرار داشتند، به طور معنی‌دار و به میزان ۷۴ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین کاهش یافت. تاکنون، مطالعه‌ای در زمینه اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین روی غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی صورت نگرفته است تا بتوان نتایج مطالعه حاضر را با آن مقایسه کرد. کاهش غلظت آلبومین موجود در ادرار در گروه دریافت کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین از یک سو می‌تواند به دلیل دریافت پیریدوکسین باشد، زیرا *Degenhardt* و همکاران نشان دادند که در موش‌های دیابتی دریافت کننده پیریدوکسامین به مدت ۲۸ هفته، غلظت آلبومین ادرار به طور معنی‌دار کمتر از موش‌های دیابتی بود که تحت هیچ نوع درمانی قرار نداشتند (۱۰). همچنین *Nakamura* و همکاران نشان دادند که در موش‌های دیابتیِ دریافت‌کننده پیریدوکسامین یا پیریدوکسال فسفات به مدت ۱۶ هفته، غلظت آلبومین ادرار به طور معنی‌دار کمتر از موش‌های دیابتی بود که تحت هیچ نوع درمانی قرار نداشتند. این اثر در موش‌های تحت درمان با پیریدوکسال فسفات بیشتر بود (۹). با

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

وجود این، در مطالعه *Williams* و همکاران تجویز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم پیریدوکسامین به مدت ۲۴ هفته به بیماران مبتلا به نفروپاتی نتوانست سبب تغییر معنی‌داری در میزان دفع ادراری آلبومین نسبت به گروه دارونما شود (۱۵). از سوی دیگر، در این مطالعه کاهش غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران گروه دریافت‌کننده توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین می‌تواند به دلیل دریافت اسید لیپوئیک باشد. *Melhem* و همکاران نشان دادند که کلیرانس آلبومین در موش‌های دیابتی تحت درمان با اسید لیپوئیک به طور معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از موش‌های دیابتی بدون درمان بود (۱۴). *Winiarska* و همکاران نشان دادند که تجویز اسید لیپوئیک به خرگوش‌های دیابتی سبب کاهش غلظت آلبومین ادراری می‌شود (۲۶). همچنین *Morcos* و همکاران نشان دادند که تجویز روزانه ۶۰۰mg اسید لیپوئیک به مدت ۱۸ ماه به بیماران دیابتی سبب کاهش غلظت آلبومین ادرار از ۴۳± ۲۹ در شروع مطالعه به ۱۱±۱۵ میلی‌گرم در هر لیتر در پایان مطالعه می‌شود. اما این کاهش از نظر آماری به حد معنی‌دار نرسید (۱۶). بنابراین، در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی، تجویز شکل‌های مختلف ویتامین B_6 یا اسید لیپوئیک به تنهایی توانسته بود سبب کاهش معنی‌دار آلبومین اوری شود، اما در مطالعات انسانی این کاهش مشاهده نشده بود. مطالعه حاضر نشان داد که تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار و قابل ملاحظه آلبومین اوری شود.

کاهش آلبومین اوری در مطالعه حاضر از یک طرف می‌تواند به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو در اثر مصرف اسید لیپوئیک باشد که یک آنتی اکسیدان قوی است. زیرا استرس اکسیداتیو با چند مکانیسم در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش دارد. استرس اکسیداتیو اولاً از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) در پودوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های مزانژیال کلیه، سبب افزایش نفوذپذیری گلومرولی و دفع پروتئین از طریق ادرار می‌شود (۷). ثانیاً باعث افزایش بیان ژن فاکتورهای رشد مختلف از جمله TGF-β (Transforming Growth Factor-β)، CTGF (Conective Tissue Growth Factor) و PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) در سلول‌های اندوتلیال گلومرولی، سلول‌های مزانژیال، سلول‌های توبول پروگزیمال ، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شود (۳۴، ۳۳). این فاکتورهای رشد سبب افزایش بیان ژن پروتئین‌های کلاژن نوع I، III ،IV، V، VI، لامینین و فیبرونکتین می‌شوند و به این ترتیب، باعث افزایش ماتریکس خارج سلولی و ضخیم شدن غشای پایه گلومرولی می‌شوند (۳۳، ۷، ۶). این مسئله باعث از دست رفتن خاصیت ارتجاعی مویرگ‌های گلومرولی، ایجاد اسکلروز گلومرولی، بالا رفتن فشار خون گلومرولی، افزایش فیلتراسیون گلومرولی و در نهایت، تخریب مویرگ‌های گلومرولی می‌شود (۳۳).

ثالثاً استرس اکسیداتیو سبب افزایش آپوپتوسیس (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) پودوسیت‌ها می‌شود و به همین دلیل در نفروپاتی دیابتی تعداد پودوسیت‌ها کاهش پیدا می‌کند (۳۵، ۳۴). این موضوع، یکی از دلایل افزایش دفع ادراری پروتئین‌ها است. رابعاً در استرس اکسیداتیو همانطور که قبلاً توضیح داده شد ، NO نمی‌تواند عمل گشاد کنندگی عروق را انجام دهد و این موضوع می‌تواند سبب افزایش فشار خون از جمله فشار خون گلومرولی و در نتیجه، آسیب کلیوی شود (۳۱، ۳۰). از سوی دیگر، ترکیبات ROS می‌توانند سبب بیان ژن آنژیوتانسینوژن و افزایش غلظت آنژیوتانسین II در سلول‌های توبولی شوند که این افزایش می‌تواند غلظت آنژیوتانسین II داخل کلیه را افزایش دهد (۳۰). بنابراین، ترکیبات ROS می‌توانند از طریق اثر بر سیستم رنین - آنژیوتانسین سبب افزایش فشار خون و تشدید آسیب‌های کلیوی از جمله آلبومین اوری شوند.

کاهش آلبومین اوری در مطالعه حاضر می‌تواند در اثر کاهش ترکیبات AGE در بدن به دلیل مصرف پیریدوکسین نیز اتفاق بیفتد. زیرا ترکیبات AGE با چند مکانیسم می‌توانند در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش داشته باشند. ترکیبات AGE اولاً سبب افزایش بیان ژن

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

فاکتورهای رشد TGF-β ، CTGF ، PDGF و غیره می‌شوند (۳۴، ۳۳). این فاکتورهای رشد مطابق با مکانیسم‌هایی که قبلاً بیان شد باعث آسیب گلومرولی می‌شوند. ثانیاً تشکیل AGE روی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی گلومرول‌ها از جمله کلاژن IV و لامینین، توانایی آنها برای اتصال با پروتئوگلیکان‌های دارای بار منفی را که در ماتریکس خارج سلولی وجود دارند، کاهش می‌دهد این موضوع سبب افزایش نفوذپذیری غشای مویرگ‌های گلومرولی نسبت به پروتئین‌ها می‌شود (۷). ثالثاً ترکیبات AGE بیان ژن فاکتور رشد VEGF را افزایش می‌دهند و به این ترتیب، سبب افزایش نفوذپذیری گلومرولی و دفع پروتئین از طریق ادرار می‌شوند (۷).

همچنین، کاهش آلبومین اوری در مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل افزایش مختصر غلظت NO سرم و کاهش مختصر فشار خون سیستولیک نیز باشد. زیرا کاهش فشار خون می‌تواند در پیشگیری از آسیب کلیه‌ها و در نتیجه، کاهش آلبومین اوری نقش داشته باشد.

بنابراین، در مطالعه حاضر کاهش آلبومین اوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌تواند به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش ترکیبات AGE ، افزایش غلظت NO سرم و همچنین کاهش فشار خون سیستولیک باشد.

به طورکلی مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین سبب کاهش معنی‌دار غلظت کربوکسی متیل لیزین، پنتوزیدین، مالون دی آلدئید سرم، فشارخون سیستولیک و آلبومین اوری و افزایش غلظت نیتریک اکسید سرم می‌شود. بنابراین، تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین ممکن است در کند کردن پیشرفت نفروپاتی دیابتی نقش مؤثری داشته باشد.

سپاسگزاری

از ریاست، معاونت پژوهشی و مدیر محترم پژوهشی *انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور*، به دلیل حمایت‌های مالی این تحقیق، کارشناسان حوزه معاونت پژوهشی، کارکنان محترم *درمانگاه غدد بیمارستان طالقانی*، کارشناسان آزمایشگاه *تحقیقات پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی*، بخش داروهای ترکیبی *داروخانه ۱۳ آبان* و شرکت *ایران هورمون* که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند و همچنین بیماران محترم شرکت کننده در این مطالعه کمال تشکر را داریم.

• References

1. International Diabetes Federation, International Society of Nephrology. Diabetes and Kidney disease: Time to Act. Brussels: International Diabetes Federation; 2003: 15-45.
2. Ruggenenti P, Remuzzi. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1900-1902.
3. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 2005; 28: 164-176.
4. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 30-33.
5. Heidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. Am J Kidney Dis 2001; 38: S100-S106.
6. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S254-S258.
7. Yamagishi SI, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. Curr Pharm Des 2005; 11: 2279-2299.
8. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumo K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3217-3232.
9. Nakamura S, Li H, Adijiang A, Pischetsrieder M, Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2165 - 2174.
10. Degenhardt TP, Alderson NL, Arrington DD, Beattie RJ, Basgen JM, Steffes MW, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine inhibits early renal disease and

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]

dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. Kidney Int 2002; 61: 939-950.

11. Onorato JM, Jenkins AJ, Thorpe SR, Baynes JW. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoxidation reactions. J Biol Chem 2000; 275: 21177-21184.
12. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. Nutrition 2001; 17: 888–895.
13. Melhem MF, Craven PA, Derubertis FR. Effects of dietary supplementation of α-lipoic Acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 124–133.
14. Melhem MF, Craven PA, Liachenko J, DeRubertis FR. α-Lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 108-116.
15. Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, Degenhardt TP, Schotzinger RJ, McGill JB. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. Am J Nephrol 2007; 27: 605-614.
16. Morcos M, Borcea V, Isermann B, Gehrke S, Ehret T, Henkels M, Schiekofer S, Hofmann M, Amiral J, Tritschler H, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PP. Effect of α-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. Diab Res Clin Pract 2001; 52: 175-183.
17. Muellenbach EA, Diehl CJ, Teachey MK, Lindborg KA, Archuleta TL, Harrell NB, Andersen G, Somoza V, Hasselwander O, Matuschek M, Henriksen EJ. Interactions of the advanced glycation end product inhibitor pyridoxamine and the antioxidant alpha-lipoic acid on insulin resistance in the obese Zucker rat. Metabolism 2008; 57: 1465-1472.
18. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, Augustin HJ, Dietze GJ, Rett K. Oral administration of RAC-α-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. Free Radic Biol Med 1999; 27: 309-314.
19. Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID, Gavin LA. Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled-release formulation of alpha-lipoic acid. Endocr Pract 2002; 8: 29-35.
20. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. Hormones (Athens) 2006; 5: 251-258.
21. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-κB activation in late diabetic complications. BioFactors 1999; 10:157-167.
22. Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol 1997; 29: 315-331.
23. Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP, Klevesath M, Hofmann M, Urich H, Wahl P, Ziegler R, Tritschler H, Halliwell B, Nawroth PP. alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. Free Radic Biol Med 1999; 26: 1495-500.
24. Obrosova IG, Fathallah L, Liu E, Nourooz-Zadeh J. Early oxidative stress in the diabetic kidney: effect of DL-alpha-lipoic acid. Free Radic Biol Med 2003; 34: 186-95.
25. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Effects of alpha-lipoic acid on biomarkers of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. J Nutr Biochem 2003; 14: 288-294.
26. Winiarska K, Malinska D, Szymanski K, Dudziak M, Bryla J. Lipoic acid ameliorates oxidative stress and renal injury in alloxan diabetic rabbits. Biochimie 2008; 90: 450-459.
27. Voziyan PA, Khalifah RG, Thibaudeau C, Yildiz A, Jacob J, Serianni AS, Hudson BG. Modification of proteins in vitro by physiological levels of glucose. J Biol Chem 2003; 278: 46616-46624.
28. Miyata T, Kurokawa K, Van Ypersele De Strihou C. Advanced glycation and lipoxidation end products: role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1744-1752.
29. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Lipoic acid improves glucose utilisation and prevents protein glycation and AGE formation. Pharmazie 2005; 60: 772-775.
30. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, Chugh S, Danesh FR. Diabetic nephropathy : mechanisms of renal disease progression. Exp Bio Med 2008; 233: 4-11.
31. Zhou XJ, Vaziri ND, Zhang J, Wang HW, Wang XQ. Association of renal injury with nitric oxide deficiency in aged SHR: Prevention by hypertension control with AT_1 blockade. Kidney Int 2002; 62: 914–921.
32. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Lipoic acid attenuates hypertension and improves insulin sensitivity, kallikrein activity and nitrite levels in high fructose-fed rats. J Comp Physiol B 2004; 174: 587-592.
33. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1358-1373.
34. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 16-28.
35. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. Diabetes 2006; 55: 225-233.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-10-30]