

## اثر تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین بر عوامل التهاب سیستمی و عروقی در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی

دکتر نازنین نوری<sup>۱</sup>، دکتر هادی طبیبی<sup>۲</sup>، دکتر فرهاد حسین‌پناه<sup>۳</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۴</sup>، دکتر محسن نفر<sup>۴</sup>

۱) دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، ۲) گروه تغذیه‌ی انسانی، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، ۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، ۴) گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده مسئول: تهران، شهرک قدس، خیابان فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی، e-mail: hadtabibi@yahoo.com؛ دکتر هادی طبیبی؛

### چکیده

**مقدمه:** التهاب سیستمی و التهاب عروقی دو عامل خطرزا در ایجاد نفروپاتی دیابتی هستند. در بیماران دیابتی، غلظت عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی سرم با آلومینوری رابطه‌ی مثبت دارند. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثرات تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین روی غلظت سرمی این فاکتورها در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی صورت گرفت. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور بود که در آن ۳۸ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی (۲۳ زن و ۱۵ مرد) به طور تصادفی به گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل و دارونما تقسیم شدند. بیماران گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل، روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک و ۸۰ میلی‌گرم پیریدوکسین به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند در حالی که بیماران گروه دارونما روزانه دارونماهای مشابهی را دریافت می‌کردند. در شروع مطالعه و پایان هفته‌ی دوازدهم از هر بیمار یک نمونه‌ی ادرار و ۱۰ میلی‌لیتر خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. غلظت پروتئین واکنش‌دهنده با پلی‌ساکارید C (hs-CRP)، مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱ محلول (sICAM-1)، مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی نوع ۱ محلول (sVCAM-1)، sE-selectin، اینترلوکین -۶، گلوکز سرم، درصد هموگلوبین A1c خون و غلظت آلومین ادرار اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: در مطالعه‌ی حاضر تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین تغییرات غلظت hs-CRP، sICAM-1، sVCAM-1، sE-selectin، اینترلوکین -۶، گلوکز سرم و درصد هموگلوبین A1c خون مشاهده نگردید. میانگین غلظت آلومین ادرار در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل در پایان هفته‌ی دوازدهم به طور معنی‌داری در مقایسه با شروع مطالعه کاهش یافت ( $P < 0.05$ ) و این کاهش در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین تأثیری بر غلظت عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی ندارد، اما سبب کاهش معنی‌دار آلومینوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌شود. بنابراین تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین ممکن است نقش مؤثری در کند کردن پیشرفت نفروپاتی دیابتی با سازوکار متفاوت از تأثیر آنها بر روند التهاب داشته باشد.

واژگان کلیدی: نفروپاتی دیابتی، اسیدلیپوئیک، پیریدوکسین، التهاب سیستمی، التهاب عروقی

دریافت مقاله: ۸۸/۵/۴ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۹/۲۹ - پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۱۰

## مقدمه

نفروپاتی دیابتی، بیماری کلیوی مزمن و پیشرونده‌ای است که در ۲۰ تا ۵۰٪ کل بیماران دیابتی ایجاد می‌شود.<sup>۱-۴</sup> با توجه به این که در حال حاضر در دنیا بیش از ۱۷۷ میلیون دیابتی وجود دارد،<sup>۱</sup> حدود ۸۸ میلیون نفر در معرض خطر نفروپاتی دیابتی می‌باشند. اولین علامت نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومینوری است که در صورت عدم درمان به تدریج به پروتئینوری تبدیل و سرانجام منجر به نارسایی کلیه می‌شود؛ به طوری که نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه است.<sup>۱-۴</sup>

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش دارند.<sup>۵-۷</sup> در بیماران دیابتی، میزان دفع آلبومین از طریق ادرار با غلظت سرمی عوامل التهاب سیستمی از قبیل غلظت پروتئین واکنش‌دهنده با پلی‌ساکارید C موجود در غشای باکتری‌ها (CRP)<sup>۸-۱۰</sup> و همچنین با غلظت سرمی عوامل التهاب عروقی از جمله مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱ محلول (sICAM-1)<sup>۱۱</sup> و مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی نوع ۱ محلول (sVCAM-1)<sup>۱۲</sup> رابطه مثبت دارد.<sup>۱۱-۱۳</sup> از سوی دیگر، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی مبتلا به میکروآلبومینوری ۲-۳ برابر و در بیماران مبتلا به پروتئینوری حدود ۱۰ برابر افراد دیابتی است که فاقد آلبومینوری هستند.<sup>۱</sup> مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی، دو عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی هستند.<sup>۱۴-۱۶</sup> به همین دلیل، بسیاری از بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی در اثر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌میرند.<sup>۱</sup>

برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تجویز منفرد اسیدلیپوئیک<sup>۱۷،۱۸</sup> یا اشکال مختلف ویتامین B6 از قبیل پیریدوکسامین و پیریدوکسال فسفات<sup>۱۹،۲۰</sup> به حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند سبب کاهش دفع آلبومین از طریق ادرار شوند، اما تجویز منفرد این دو مکمل در نمونه‌های انسانی نتوانسته است سبب کاهش آلبومینوری شود.<sup>۲۱،۲۲</sup>

با وجود نقش مؤثر عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی در ایجاد نفروپاتی دیابتی با توجه به این که دو مکمل اسیدلیپوئیک و ویتامین B6 به طور منفرد نتوانسته‌اند سبب کاهش آلبومینوری در حیوانات آزمایشگاهی شوند، در نمونه‌های انسانی این امر مشاهده نشده است. در این مطالعه دو مکمل اسیدلیپوئیک و پیریدوکسامین به صورت توأم به بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی تجویز شدند تا مشخص شود (۱) آیا تجویز توأم این دو مکمل می‌تواند سبب کاهش آلبومینوری شود؟ آیا تأثیر این دو مکمل در کاهش آلبومینوری می‌تواند در نتیجه‌ی تأثیر آنها بر عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی باشد؟ در این مطالعه همچنین رژیم غذایی بیماران از نظر عوامل رژیم‌ی مؤثر بر التهاب مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور در ۲۸ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی (۲۳ زن و ۱۵ مرد) مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد بیمارستان طالقانی انجام شد. در این مطالعه که از نظر رعایت اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور قرار گرفت، بیماران مورد بررسی، مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های التهابی نبودند، از داروهای ضد التهابی استروئیدی و غیر استروئیدی، مکمل ویتامین‌های E، C و B6 استفاده نمی‌کردند و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)<sup>iv</sup> آنها ۲۵-۱۸/۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. در این مطالعه از بیماران دیابتی در صورت تمایل داشتن به همکاری، برای اندازه‌گیری آلبومین، یک نمونه‌ی ادرار صبحگاهی در آزمایشگاه تحقیقات پژوهش‌دهی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی گرفته شد. تا بیمارانی که دارای غلظت آلبومین ادرار ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین یا بیشتر بودند شناسایی شوند. پس از مشخص شدن بیماران مبتلا به آلبومینوری، موضوع، اهداف و روش اجرای مطالعه برای آنها توضیح داده شد و در صورت تمایل آنها به شرکت در این مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد. سپس از بیماران مشارکت‌کننده دعوت شد که دوباره یک ماه بعد به صورت ناشتا به آزمایشگاه مذکور مراجعه نمایند. در آن مرحله از

i - C-reactive protein

ii - soluble Intercellular Adhesion Molecule Type 1

iii - soluble Vascular Cell Adhesion Molecule Type 1

iv - Body Mass Index

میلی‌لیتر خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد. علت اندازه‌گیری وزن بیماران در شروع مطالعه و هفته‌های ششم و دوازدهم این بود که وزن به عنوان یک عامل مخدوش‌کننده می‌تواند بر غلظت عوامل التهاب عروقی و سیستمی سرم تأثیر بگذارد. بنابراین، لازم است نشان دهیم که در مدت مطالعه این عامل مخدوش‌کننده بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری پیدا نکرده است.

در این مطالعه، از ۱۰ میلی‌لیتر خون گرفته شده از بیماران، ۲ میلی‌لیتر برای اندازه‌گیری هموگلوبین A1c در میکروتیوبهای ۱ میلی‌لیتری دارای ماده‌ی ضد انعقاد اِدا (EDTA) ریخته شد. همچنین، ۸ میلی‌لیتر از نمونه‌های خون گرفته شده داخل لوله‌هایی که دارای هیچ نوع ماده ضد انعقادی نبودند، ریخته شدند. برای جداسازی سرم، این لوله‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق به منظور تشکیل لخته قرار داده شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. در این مطالعه همه‌ی نمونه‌های خون دارای EDTA و سرم‌های جدا شده تا زمان انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. غلظت گلوکز سرم و کراتینین ادرار با روش رنگسنجی و با استفاده از کیت شرکت پارس‌آزمون ایران توسط اتوآنالیزور Selectra II تعیین شدند. همچنین، غلظت sE-selectin، sVCAM-1، sICAM-1 و اینترلوکین ۶ (IL-6) <sup>i</sup> سرم با روش الایزا (ELISA) <sup>ii</sup> و با استفاده از کیت‌های شرکت‌های Diacolor فرانسه، غلظت hs-CRP سرم با روش الایزا و توسط کیت‌های شرکت Monobind آمریکا اندازه‌گیری شدند. درصد هموگلوبین A1c موجود در خون با روش کروماتوگرافی تبادل یونی و با استفاده از کیت‌های شرکت Inter Medical ایتالیا تعیین شد. در نمونه‌های ادرار جمع‌آوری شده، اندازه‌گیری غلظت میکروآلبومین با روش الایزا و با استفاده از کیت‌های شرکت Orgentec Diagnostika آلمان انجام شد. میزان ضریب تغییرات درون‌آزمونی در مورد اندازه‌گیری غلظت میکروآلبومین ادرار، کراتینین ادرار، غلظت ICAM-1، sE-selectin، sVCAM-1، IL-6، hs-CRP، گلوکز سرم و هموگلوبین A1c خون به ترتیب برابر ۲/۶، ۱/۲، ۶/۵، ۲/۴، ۲/۸، ۲/۳، ۸/۱، ۲/۸ و ۵/۳٪ بود.

بیماران که به مدت ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودند علاوه بر گرفتن یک نمونه‌ی ادرار صبحگاهی، ۱۰ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد. آن‌گاه بیماران که در مرحله‌ی دوّم مانند مرحله‌ی اوّل دارای آلبومین ادرار ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین یا بیشتر بودند، وارد مطالعه شدند. در شروع مطالعه وزن هر بیمار با لباس سبک و با استفاده از ترازوی فنری با دقت ۱۰۰ گرم و قد بدون کفش هر بیمار توسط متر نصب شده روی دیوار با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شدند و ویژگی‌های عمومی بیماران در برگه‌ی جمع‌آوری داده‌ها ثبت شد. سپس، بیماران برحسب میزان آلبومینوری دسته‌بندی شدند و به طور تصادفی به گروه دریافت‌کننده‌ی توأم مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین، یا گروه دارونما تقسیم شدند. بیماران در گروه دریافت‌کننده‌ی توأم مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین به مدت ۱۲ هفته، روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم اسید لیپوئیک (به صورت دو کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی) و ۸۰ میلی‌گرم پیریدوکسین (به صورت دو قرص ۴۰ میلی‌گرمی) دریافت کردند. بیماران گروه دارونما در طول مطالعه دارونماهایی مشابه مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین که دارای لاکتوز بودند، دریافت کردند. در زمان شروع مطالعه به بیماران گروه دریافت‌کننده توأم مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین، یک قوطی کپسول‌های اسید لیپوئیک و یک قوطی قرص‌های پیریدوکسین و به بیماران گروه دارونما یک قوطی از کپسول‌های دارونمای اسید لیپوئیک و یک قوطی قرص‌های دارونمای پیریدوکسین که برای مصرف ۶ هفته‌ی آنها کافی بود، داده شد. برای دو سو کور اجرا کردن این مطالعه، در زمان شروع مطالعه مجموعه قوطی‌های مربوط توسط فردی غیر از پژوهشگر به صورت A و B کدگذاری شدند تا عدم اطلاع پژوهشگر و بیماران از نوع مکمل‌های دریافتی توسط هر گروه رعایت شود. در شروع این مطالعه از همه‌ی بیماران خواسته شد که در طول دوره‌ی درمان تغییری در رژیم دارویی (به ویژه داروهای تنظیم‌کننده‌ی فشار خون)، فعالیت بدنی و رژیم غذایی خود ایجاد نکنند. در صورت هر گونه تغییر بیماران از مطالعه حذف شدند.

در پایان هفته‌ی ششم مطالعه، همه‌ی بیماران دوباره وزن شدند و به بیماران دو گروه مورد مطالعه دوباره مکمل‌های مربوط برای مصرف طی ۶ هفته‌ی پایانی مطالعه داده شد. در پایان هفته‌ی دوازدهم نیز دوباره بیماران وزن شدند و از همه‌ی بیماران یک نمونه‌ی ادرار صبحگاهی و ۱۰

i - Interleukin-6

ii - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

پیریدوکسین و ۲ بیمار از گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما به دلیل ابتلا به بیماری‌های مختلف یا عدم همکاری کنار گذاشته شدند. میانگین سن بیماران و مدت زمان ابتلا به دیابت در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین به ترتیب  $60 \pm 10$  و  $63 \pm 6$  سال و در گروه دارونما  $61 \pm 11$  و  $64 \pm 6$  سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر این دو متغیر وجود نداشت. همچنین، بین دو گروه مورد بررسی از نظر جنس و استعمال سیگار تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مورد بررسی

ویژگی‌های عمومی بیماران	مصرف‌کننده‌ی مکمل	مصرف‌کننده‌ی 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		
غیرسیگاری	۱۷ (%۱۰۰)	۱۶ (%۹۴)
سیگاری	۰ (%۰)	۱ (%۶)
جمع	۱۷ (%۱۰۰)	۱۷ (%۱۰۰)
شیوه‌ی کنترل دیابت		
تزریق انسولین	۷ (%۴۱)	۹ (%۵۳)
داروهای خوراکی کاهنده‌ی گلوکز خون	۱۰ (%۵۹)	۸ (%۴۷)
جمع	۱۷ (%۱۰۰)	۱۷ (%۱۰۰)
مصرف داروهای کاهنده‌ی فشار خون (ACEI یا ARB)		
بله	۷ (%۴۱)	۸ (%۴۷)
خیر	۱۰ (%۵۹)	۹ (%۵۳)
جمع	۱۷ (%۱۰۰)	۱۷ (%۱۰۰)

در این مطالعه به منظور بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر عوامل رژیمی مؤثر بر وضعیت التهابی شامل میزان دریافت کل انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، فیبر، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب غیراشباع دارای یک باند مضاعف (MUFA) و اسیدهای چرب غیر اشباع دارای چند باند مضاعف (PUFA)<sup>i</sup>، کلسترول و ویتامین‌های E، B6 و C، در شروع مطالعه و پایان هفته‌های ششم و دوازدهم برای بیماران پرسشنامه‌ی یادآمد خوراک سه روزه (شامل دو روز وسط و یک روز آخر هفته) از طریق مصاحبه تکمیل شد. تجزیه و تحلیل یادآمدهای ۲۴ ساعته‌ی خوراک با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV انجام شد و پیگیری بیماران به منظور کنترل آنها از نظر مصرف مکمل‌ها و جلوگیری از ریزش نمونه‌ها تقریباً هر ۱۵ روز یکبار از طریق تماس تلفنی با بیماران صورت گرفت.

در این مطالعه، ارزشیابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف مکمل‌ها با تعیین تعداد کپسول‌ها و قرص‌های باقیمانده در پایان هفته‌های ششم و دوازدهم مطالعه انجام شد و در صورتی که بیماران بیش از ۱۰ درصد از کل مکمل‌های مربوطه را مصرف نکرده بودند از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

در این مطالعه، تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ انجام و برای مقایسه متغیرهای کیفی (جنس، استعمال سیگار، شیوه‌ی کنترل دیابت و مصرف داروهای کاهنده‌ی فشار خون) بین دو گروه از آزمون مجذور خی استفاده شد. از آن جا که متغیرهای کمی بر مبنای آزمون کولموگروف-اسمیرنوف دارای توزیع نرمال بودند، برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در هر گروه از آزمون تی زوجی و برای مقایسه‌ی بین دو گروه از آزمون تی استفاده شد. همچنین برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی مخدوش‌کننده‌ی تنسجی و رژیمی که در طول مطالعه سه بار اندازه‌گیری شدند از آزمون آنالیز واریانس برای داده‌های تکراری (آنووا) استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه از مجموع ۳۸ بیمار شرکت‌کننده، ۲ بیمار از گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و

i - Monounsaturated Fatty Acids

ii - Polyunsaturated Fatty Acids

اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین و گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما مشاهده نشد (جدول ۴).

در شروع مطالعه، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت CRP و IL-6 سرم تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در مدت مطالعه نیز تغییر آماری معنی‌داری در غلظت CRP و IL-6 سرم در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین و گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما مشاهده نشد (جدول ۴).

در شروع مطالعه دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin سرم تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۴).

در هفته‌ی دوازدهم، غلظت sICAM-1 به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین ( $P < 0.05$ ) و گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما ( $P < 0.01$ ) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت اما دو گروه از نظر میزان کاهش غلظت sICAM-1 تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۴).

غلظت sVCAM-1 نیز در هفته‌ی دوازدهم به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین ( $P < 0.05$ ) و گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما ( $P < 0.01$ ) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت اما دو گروه از نظر میزان کاهش غلظت sVCAM-1 تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۴).

در هفته‌ی دوازدهم مطالعه غلظت sE-selectin به طور معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین ( $P < 0.05$ ) و گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما ( $P < 0.05$ ) نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش یافت اما بین دو گروه از نظر میزان کاهش غلظت sE-selectin تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۴).

در شروع این مطالعه، گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما از نظر میانگین غلظت آلبومین ادرار تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. در پایان هفته‌ی دوازدهم، غلظت آلبومین ادرار در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین به طور معنی‌داری کمتر از زمان شروع مطالعه بود ( $P < 0.05$ ) در حالی که در گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما غلظت آلبومین ادرار در طول مطالعه هیچ تغییر معنی‌داری نسبت به زمان شروع مطالعه پیدا نکرد. همچنین، میزان کاهش غلظت آلبومین ادرار در گروه دریافت‌کننده‌ی

اگرچه همه‌ی بیماران در این پژوهش مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند، کنترل گلوکز خون برخی از بیماران از طریق تزریق انسولین و برخی دیگر از طریق داروهای خوراکی کاهنده‌ی گلوکز خون انجام می‌شد، و با این حال بین دو گروه مورد مطالعه از نظر شیوه‌ی کنترل دیابت تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). همچنین از نظر مصرف داروهای کاهنده‌ی فشارخون (شامل داروهای ACEII<sup>۱</sup> یا ARB2<sup>۲</sup>) تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

میانگین وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)<sup>۳</sup> بیماران و همچنین انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، فیبر، کل چربی، اسیدهای چرب اشباع، MUFA و PUFA، کلسترول، ویتامین‌های C، E و B6 دریافتی توسط بیماران در شروع مطالعه، هفته‌ی ششم و هفته‌ی دوازدهم بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند و در هر گروه نیز در مدت مطالعه هیچ تغییر آماری معنی‌داری از نظر شاخص‌های نامبرده مشاهده نشد (جدول‌های ۲ و ۳).

جدول ۲- وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن در بیماران مورد بررسی

شاخص‌ها	تعداد	زمان مطالعه		
		شروع مطالعه	هفته‌ی ششم	هفته‌ی دوازدهم
وزن (کیلوگرم)				
مکمل	۱۷	۷۵±۱۵*	۷۵±۱۵	۷۵±۱۵
دارونما	۱۷	۷۰±۱۴	۷۰±۱۴	۷۰±۱۴
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)				
مکمل	۱۷	۲۸±۵/۵	۲۸±۵/۵	۲۸±۵/۵
دارونما	۱۷	۲۷±۵	۲۷±۵	۲۷±۵

\* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

در شروع مطالعه، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد هموگلوبین A1C خون تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در مدت مطالعه نیز تغییر معنی‌داری در غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد هموگلوبین A1C خون در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل‌های

i - Angiotensin Converting Syzyme Inhibitors

ii - Angiotensin Receptor Blocker

iii - Body Mass Index

مکمل‌های اسید لیپوئیک و پیریدوکسین در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۴) ( $P < 0.05$ ).

جدول ۳- مقادیر انرژی و برخی ترکیبات رژیم غذایی در بیماران مورد مطالعه

انرژی و ترکیبات رژیم غذایی		زمان مطالعه	شروع مطالعه	هفته‌ی ششم	هفته‌ی دوازدهم
انرژی (کیلوکالری در روز)					
مکمل			۱۶۳۹±۵۱۷*	۱۶۴۰±۵۱۳	۱۶۳۴±۵۰۹
دارونما			۱۶۲۸±۳۲۰	۱۶۲۸±۳۱۲	۱۶۲۰±۳۰۸
کل پروتئین (گرم در روز)					
مکمل			۶۹±۲۴	۷۱±۲۴	۶۸±۲۴
دارونما			۶۲±۲۳	۶۴±۲۲	۶۲±۲۰
کربوهیدرات (گرم در روز)					
مکمل			۲۲۳±۶۵	۲۲۲±۶۳	۲۲۲±۶۵
دارونما			۲۲۶±۵۵	۲۲۶±۵۰	۲۲۷±۵۴
فیبر (گرم در روز)					
مکمل			۱۱±۳	۱۱±۴	۱۱±۴
دارونما			۱۲±۵	۱۲±۵	۱۲±۴/۵
کل چربی (گرم در روز)					
مکمل			۵۲±۲۴	۵۲±۲۲	۵۲±۲۱
دارونما			۵۲±۱۴	۵۲±۱۳	۵۱±۱۳
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)					
مکمل			۱۶±۷/۵	۱۶±۷	۱۶±۷
دارونما			۱۵±۴	۱۵±۳/۵	۱۵±۳
اسیدهای چرب MUFA (گرم در روز)					
مکمل			۱۷±۱۱	۱۷±۱۰	۱۷±۱۰
دارونما			۱۶/۵±۷/۵	۱۶±۷	۱۶±۷
اسیدهای چرب PUFA (گرم در روز)					
مکمل			۱۵±۵/۵	۱۵±۵	۱۵±۵
دارونما			۱۸±۵/۵	۱۸±۵	۱۷±۵
کلسترول (میلی‌گرم در روز)					
مکمل			۱۶۳/۵±۸۲	۱۶۷±۷۶	۱۶۲±۸۰
دارونما			۱۷۹/۵±۱۳۴	۱۷۹±۱۳۴	۱۷۹/۵±۱۳۵
ویتامین E (میلی‌گرم در روز)					
مکمل			۸/۵±۶/۶	۹±۶	۹±۶
دارونما			۷/۷±۵/۵	۸±۵	۷/۹±۴/۷
ویتامین C (میلی‌گرم در روز)					
مکمل			۷۷±۴۴/۵	۷۷±۴۴/۵	۷۸±۴۴/۵
دارونما			۷۸±۳۴	۷۷±۳۳	۷۷±۳۴
ویتامین B6 (میلی‌گرم در روز)					
مکمل			۱/۱±۰/۴	۱/۱±۰/۴	۱/۱±۰/۴
دارونما			۱/۱±۰/۶	۱±۰/۶	۱±۰/۶

\* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند. † تعداد در هر گروه ۱۷ نفر بوده است.

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار غلظت گلوکز، اینترلوکین-۶، hs-CRP 7، sICAM-1 8، sVCAM-1 9، sE-selectin سرم، درصد هموگلوبین A1c خون، آلبومین ادرار و میزان تغییر آنها در بیماران مورد بررسی

میزان تغییرات	زمان مطالعه		شاخص‌ها
	پایان مطالعه	شروع مطالعه	
			گلوکز ناشتای سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
۴/۵±۳۴	۱۵۷±۳۲	۱۵۲±۲۶/۵§	مکمل
-۵±۲۹	۱۵۴±۲۶	۱۵۹±۲۴	دارونما
			هموگلوبین A1c خون (درصد)
-۰/۲±۰/۶	۹/۳±۱	۹/۵±۱	مکمل
-۰/۲±۰/۵	۸/۹±۰/۸	۹/۱±۰/۷	دارونما
			hs-CRP <sup>i</sup> سرم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
-۲±۱۱	۴±۴	۶/۵±۱۱	مکمل
۰±۵	۵±۷	۵±۵	دارونما
			اینترلوکین-۶ سرم (نانوگرم بر لیتر)
۰±۳	۴±۳	۴±۲	مکمل
-۱±۲	۳±۲	۴±۲/۵	دارونما
			sICAM-1 <sup>ii</sup> (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
-۶۴±۹۲	*۴۹۳±۹۸	۵۵۷±۱۳۳	مکمل
-۸۶±۹۵	‡۵۴۲±۱۶۹	۶۲۸±۱۸۳	دارونما
			sVCAM-1 <sup>iii</sup> (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
-۱۰۹±۱۷۵	*۹۴۵±۱۷۲	۱۰۵۳±۲۵۴	مکمل
-۱۹۴±۲۰۷	‡۱۰۲۴±۳۷۳	۱۲۱۸±۴۴۰	دارونما
			sE-selectin (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
-۱۵±۲۷	*۸۹±۴۲	۱۰۵±۵۱	مکمل
-۱۲/۵±۲۰	*۷۶±۳۲	۸۸±۳۷/۵	دارونما
			آلبومین ادرار (میلی‌گرم بر گرم کراتینین)
‡-۷۴±۱۴۱	*۱۶۲±۱۸۳	۲۳۶±۳۱۰	مکمل
۲۷±۶۴	۲۰۸±۲۵۰	۱۸۱±۲۱۵	دارونما

\* تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با: - شروع مطالعه: \* P<۰/۰۵، † P<۰/۰۱ - گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما: ‡ P<۰/۰۵، § تعداد در هر گروه ۱۷ نفر بوده است.

i - پروتئین واکنش‌دهنده با پلی‌ساکارید C موجود در غشای باکتری‌ها (با حساسیت بالا): hs-CRP یا High sensitive C-reactive protein  
 ii - مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱ محلول: sICAM1 یا Soluble Intercellular Adhesion Molecule Type 1  
 iii - مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی نوع ۱ محلول: sVCAM1 یا Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule Type 1

## بحث

عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی در ایجاد نفروپاتی دیابتی و بیماری‌های قلبی - عروقی نقش دارند.<sup>۵-۷</sup> در این پژوهش غلظت CRP سرم به عنوان یک نشانگر التهاب سیستمی و هم‌چنین غلظت IL-6 سرم در گروه دریافت‌کننده‌ی توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین تغییر معنی‌داری در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما پیدا نکرد. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی اثر تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت CRP و IL-6 سرم انجام نشده است تا بتوانیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر را با آن مقایسه نماییم. هم‌راستا با مطالعه‌ی حاضر، وینسنت و همکاران نشان دادند که مصرف روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک به مدت ۳ ماه سبب تغییر معنی‌داری در غلظت CRP سرم افراد مبتلا به بیماری‌های عروق محیطی در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما نمی‌شود.<sup>۲۳</sup> هم‌چنین، بلاک و همکاران نشان دادند که در افراد سیگاری مصرف مخلوطی از آنتی‌اکسیدان‌ها (شامل ۹۵ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک، ۵۱۵ میلی‌گرم ویتامین C، ۳۷۱ میلی‌گرم  $\alpha$ -توکوفرول، ۱۷۱ میلی‌گرم  $\gamma$ -توکوفرول و ۲۵۲ میلی‌گرم مخلوط توکوتری انول‌ها در روز) در مدت ۲ ماه سبب ایجاد تغییر معنی‌داری در غلظت CRP سرم نمی‌شود.<sup>۲۴</sup>

مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که غلظت پیریدوکسال-۵-فسفات سرم با غلظت CRP و سیتوکین‌های التهابی رابطه‌ی معکوس دارد.<sup>۲۵،۲۶</sup> اما مطالعه‌ی حاضر نشان داد که برخلاف رابطه‌ی موجود، تجویز پیریدوکسین باعث کاهش غلظت CRP و سیتوکین‌های التهابی سرم نمی‌شود. در موافقت با مطالعه‌ی ما، چیانگ و همکاران نیز نشان دادند که تجویز روزانه‌ی پیریدوکسامین به میزان ۵۰ میلی‌گرم به بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مدت ۳۰ روز سبب کاهش تولید IL-6 و TNF- $\alpha$  و هم‌چنین کاهش غلظت CRP سرم نمی‌شود.<sup>۲۷</sup>

در این پژوهش، غلظت عوامل التهاب عروقی شامل sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin سرم در گروه دریافت‌کننده‌ی توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین و هم‌چنین در گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما بطور معنی‌داری کاهش یافت اما میزان کاهش این عوامل التهاب عروقی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار نداشت. این امر نشان‌دهنده‌ی آن است

که تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین سبب کاهش معنی‌داری در غلظت عوامل التهاب عروقی شامل sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin سرم در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما نمی‌شود. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی تأثیر تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin سرم انجام نشده است تا بتوانیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر را با آن مقایسه نماییم. در این زمینه، کانگ و همکاران نشان دادند که مصرف اسید لیپوئیک توسط موش‌ها سبب کاهش بیان ژن ICAM-1 می‌گردد.<sup>۲۸</sup> هم‌چنین، شوادهری و همکاران نشان دادند که اسیدلیپوئیک می‌تواند از بیان ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 بر سلول‌های اندوتلیال تحریک شده‌ی مغز توسط TNF- $\alpha$ <sup>۱</sup> در محیط کشت مانع نماید.<sup>۲۹</sup> عدم موافقت یافته‌های مطالعه حاضر با دو مطالعه‌ی فوق می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه‌ی حاضر غلظت سرمی sICAM-1، sVCAM-1 و sE-selectin بررسی شده است در حالی که در دو مطالعه‌ی فوق بیان ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 بر سلول‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است.

در این پژوهش غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی که در گروه دریافت‌کننده‌ی توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین قرار داشتند به میزان ۷۴ میلی‌گرم به ازای هر گرم کراتینین کاهش یافت و این کاهش در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما معنی‌دار بود. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی اثر تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی انجام نشده است تا بتوانیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر را با آن مقایسه نماییم. کاهش غلظت آلبومین موجود در ادرار در گروه دریافت‌کننده‌ی توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین از یک سو می‌تواند به دلیل دریافت پیریدوکسین باشد، چراکه دگن‌هارت و همکاران نشان دادند در موش‌های دیابتی دریافت‌کننده‌ی پیریدوکسامین به مدت ۲۸ هفته، غلظت آلبومین ادرار به طور معنی‌دار کمتر از موش‌های دیابتی است که هیچ نوع درمانی دریافت نمی‌کنند.<sup>۲۰</sup> هم‌چنین، ناکامورا و همکاران نشان دادند که در موش‌های دیابتی دریافت‌کننده‌ی پیریدوکسامین یا پیریدوکسال فسفات به مدت ۱۶ هفته، غلظت آلبومین ادرار به



طور معنی‌داری کمتر از موش‌های دیابتی است که هیچ نوع درمانی دریافت نمی‌کنند و این اثر در موش‌های درمان شده با پیریدوکسال فسفات بیشتر بود.<sup>۱۹</sup> با این وجود، در مطالعه‌ی ویلیامز و همکاران تجویز روزانه‌ی ۱۰۰ میلی‌گرم پیریدوکسامین به مدت ۲۴ هفته به بیماران مبتلا به نفروپاتی نتوانست سبب تغییر معنی‌داری در میزان دفع ادرار آلبومین نسبت به گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما شود.<sup>۲۱</sup> از سوی دیگر، در مطالعه‌ی ما، کاهش غلظت آلبومین موجود در ادرار بیماران گروه دریافت‌کننده‌ی توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین می‌تواند به دلیل دریافت اسیدلیپوئیک باشد.

ملهم و همکاران نشان دادند که کلیرانس آلبومین در موش‌های دیابتی درمان شده با اسیدلیپوئیک به طور معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از موش‌های دیابتی درمان نشده بود.<sup>۱۷</sup> وینیارسکا و همکاران نشان دادند که تجویز اسیدلیپوئیک به خرگوش‌های دیابتی سبب کاهش غلظت آلبومین ادرار می‌شود.<sup>۱۸</sup> همچنین مورکوز و همکاران نشان دادند که تجویز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک به مدت ۱۸ ماه، در بیماران دیابتی سبب کاهش غلظت آلبومین ادرار از ۲۹±۴۳ میلی‌گرم در هر لیتر در شروع مطالعه به ۱۵±۱۱ میلی‌گرم در هر لیتر در پایان مطالعه می‌شود. اما این کاهش از نظر آماری به حد معنی‌دار نرسید.<sup>۲۲</sup> به طور کلی، در مطالعه‌های انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی، تجویز اشکال مختلف ویتامین B6 یا اسیدلیپوئیک به تنهایی توانسته‌اند سبب کاهش معنی‌دار آلبومینوری شوند اما در مطالعه‌های انسانی این کاهش مشاهده نشده است. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین به بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ی آلبومینوری شود. همانطور که پیشتر بیان شد، عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی، دو عامل مؤثر در ایجاد نفروپاتی دیابتی هستند<sup>۵-۷</sup> به طوری که میزان آلبومینوری با غلظت عوامل التهاب سیستمی<sup>۸-۱۰</sup> و غلظت فاکتورهای التهاب عروقی سرم رابطه‌ی مثبت دارد<sup>۱۲</sup> از آن جا که در این مطالعه تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین سبب تغییر معنی‌داری در غلظت عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی در مقایسه با گروه مصرف‌کننده‌ی دارونما نشد. بنابراین، کاهش آلبومینوری در مطالعه‌ی حاضر نمی‌تواند به دلیل اثر تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی سرم باشد. کاهش آلبومینوری در مطالعه‌ی حاضر از

یک طرف می‌تواند به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو در اثر مصرف اسیدلیپوئیک باشد که یک آنتی‌اکسیدان قوی است، چرا که استرس اکسیداتیو با چند سازوکار در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش دارد: اول، از طریق افزایش بیان ژن فاکتور رشد VEGF3<sup>i</sup> در پودوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های مزانژیال کلیه که سبب افزایش نفوذپذیری گلومرولی و دفع پروتئین از طریق ادرار می‌شود.<sup>۲۰</sup> دوم افزایش بیان ژن فاکتورهای رشد مختلف از جمله TGF-β4<sup>ii</sup>، CTGF5<sup>iii</sup>، PDGF6<sup>iv</sup> در سلول‌های اندوتلیال گلومرولی، سلول‌های مزانژیال، سلول‌های توپول پروگزیمال، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شود.<sup>۲۱،۲۲</sup> این فاکتورهای رشد سبب افزایش بیان ژن پروتئین‌های کلاژن نوع I، III، IV، V، VI، لامینین و فیبرونکتین می‌گردند و به این ترتیب باعث افزایش ماتریکس خارج سلولی و ضخیم شدن غشای پایه‌ی گلومرولی می‌شوند.<sup>۲۳-۲۵</sup> این مسأله سبب از دست رفتن خاصیت ارتجاعی مویرگ‌های گلومرولی، ایجاد اسکروز گلومرولی، بالا رفتن فشار خون گلومرولی، افزایش فیلتراسیون گلومرولی و در نهایت، تخریب مویرگ‌های گلومرولی می‌شود.<sup>۲۱</sup>

سوم، استرس اکسیداتیو سبب افزایش آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) پودوسیت‌ها می‌شود و به همین دلیل در نفروپاتی دیابتی تعداد پودوسیت‌ها کاهش می‌یابد<sup>۲۲،۲۶</sup> و این یکی از دلایل افزایش دفع ادراری پروتئین‌ها است. مطالعه‌ها در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که اشکال مختلف ویتامین B6 مانند پیریدوکسامین و پیریدوکسال فسفات می‌توانند سبب کاهش تجمع ترکیبات AGE در بدن شوند.<sup>۱۹،۲۰</sup> همچنین، ویلیامز و همکاران نشان دادند که تجویز روزانه‌ی ۵۰۰ میلی‌گرم پیریدوکسامین به بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی در مدت ۲۰ هفته می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار غلظت کربوکسی‌متیل‌لیزین سرم که یک ترکیب AGE است، شود.<sup>۲۱</sup> در مطالعه‌ی حاضر کاهش آلبومینوری هم‌چنین می‌تواند به واسطه کاهش ترکیبات AGE در بدن به دلیل مصرف پیریدوکسین باشد، چرا که ترکیبات AGE با چند سازوکار در ایجاد نفروپاتی دیابتی نقش دارند: اول، سبب افزایش بیان ژن فاکتورهای

i - Vascular Endothelial Growth Factor  
ii - Transforming Growth Factor-β  
iii - Connective Tissue Growth Factor  
iv - Platelet Derived Growth Factor

رشد  $TGF-\beta$ ،  $CTGF$ ،  $PDGF$  و احتمالاً برخی فاکتورهای رشد دیگر در سلول‌های اندوتلیال گلومرولی، سلول‌های مزانژیال، سلول‌های توبول پروگزیمال، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها می‌شوند.<sup>۳۱،۳۲</sup> این فاکتورهای رشد با سازوکارهایی که قبلاً بیان شد باعث آسیب گلومرولی می‌شوند. دوم، تشکیل AGE در پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی گلومرول‌ها از جمله کلاژن IV و لامینین، توانایی آنها را برای اتصال با پروتئوگلیکان‌های دارای بار منفی که در ماتریکس خارج سلولی وجود دارند، کاهش می‌دهد و این امر سبب افزایش نفوذپذیری غشای مویرگ‌های گلومرولی نسبت به پروتئین‌ها می‌شود.<sup>۳۰</sup> سوم، 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.<sup>۳۰،۳۴</sup>

در مطالعه‌ی حاضر، تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین سبب کاهش غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی نشد. تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی اثر تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین بر غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون در بیماران دیابتی انجام نشده است تا بتوانیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر را با آن مقایسه نماییم، اما مولن‌باخ و همکاران نشان دادند که تجویز توأم اسیدلیپوئیک (به میزان ۹۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و پیریدوکسامین (به میزان ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به موش‌های صحرایی چاق سبب کاهش گلوکز ناشتای سرم به میزان ۲۳٪ می‌شود.<sup>۳۷</sup> عدم موافقت یافته‌های مطالعه‌ی مولن‌باخ و همکاران با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌تواند به دلیل تجویز مقادیر بسیار زیاد اسیدلیپوئیک و پیریدوکسامین به موش‌های صحرایی باشد که تجویز این مقادیر در نمونه‌های انسانی مجاز نیست. مطالعه‌های محدودی که در زمینه‌ی اثر تجویز منفرد مکمل اسیدلیپوئیک بر غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد همو گلوبین گلیکوزیله‌ی خون انجام شده است با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد. جاکوب و همکاران با مطالعه در بیماران دیابتی نوع ۲ نشان دادند که

تجویز روزانه‌ی مکمل اسیدلیپوئیک در دوزهای ۶۰۰، ۱۲۰۰ و ۱۸۰۰ میلی‌گرم به مدت ۴ هفته هیچ اثری بر گلوکز سرم ندارد.<sup>۳۸</sup> اوانس و همکاران نشان دادند که در بیماران دیابتی نوع ۲ مصرف مکمل اسیدلیپوئیک در مدت ۱۲ هفته (۹۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۶ هفته و ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۶ هفته) سبب تغییر معنی‌دار در غلظت گلوکز ناشتای سرم و درصد همو گلوبین گلیکوزیله‌ی خون نمی‌شود.<sup>۳۹</sup> کامنوا با مطالعه در بیماران دیابتی نوع ۲ نشان داد که مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک در مدت ۴ هفته باعث تغییر در غلظت گلوکز ناشتای سرم نمی‌شود.<sup>۴۰</sup> مورکوز و همکاران گزارش کردند که تجویز روزانه‌ی ۶۰۰ میلی‌گرم اسیدلیپوئیک به مدت ۱۸ ماه هیچ اثری بر درصد هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون بیماران دیابتی ندارد.<sup>۳۲</sup> همچنین، هوانگ و جیلتمن نشان دادند که تجویز اسیدلیپوئیک آهسته‌رشد به مدت ۳ ماه در نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ هیچ تأثیری بر درصد هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون ندارد.<sup>۴۱</sup>

به طور کلی، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز توأم اسیدلیپوئیک و پیریدوکسین تأثیری بر غلظت عوامل التهاب سیستمی، التهاب عروقی، گلوکز ناشتای سرم و درصد هموگلوبین گلیکوزیله‌ی خون ندارد، اما سبب کاهش معنی‌دار آلبومینوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌شود. بنابراین، تجویز توأم اسید لیپوئیک و پیریدوکسین ممکن است در کند کردن روند پیشرفت نفروپاتی دیابتی نقش داشته باشد اما این امر از طریق تأثیر بر عوامل التهاب سیستمی و التهاب عروقی انجام نمی‌شود.

**سپاسگزاری:** از ریاست محترم انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، معاونت محترم پژوهشی و مدیر محترم دفتر پژوهشی به دلیل حمایت‌های مالی از این پژوهش، کارشناسان حوزه‌ی معاونت پژوهشی، کارکنان محترم درمانگاه غدد بیمارستان طالقانی، کارشناسان آزمایشگاه تحقیقات پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند و بیماران محترم شرکت‌کننده در مطالعه کمال تشکر را داریم.

## References

- International Diabetes Federation, International Society of Nephrology. Diabetes and Kidney disease: Time to Act. Brussels: International Diabetes Federation 2003; 15-45.
- Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1900-2.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
- Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl 1: S30-3.
- Navarro JF, Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2601-4.
- Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 188-95.
- Hwang JS, Wu TL, Chou SC, Ho C, Chang PY, Tsao KC, et al. Development of multiple complications in type 2 diabetes is associated with the increase of multiple markers of chronic inflammation. *J Clin Lab Anal* 2008; 22: 6-13.
- Choudhary N, Ahlawat RS. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 72-9.
- Bariş N, Erdoğan M, Sezer E, Saygili F, Mert Özgönül A, Turgan N, et al. Alterations in L-arginine and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. *Acta Diabetol* 2009; 46: 309-16.
- Navarro JF, Mora C, Maca M, Garca J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 53-61.
- Clausen P, Jacobsen P, Rossing K, Jensen JS, Parving HH, Feldt-Rasmussen B. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. *Diabet Med* 2000; 17: 644-9.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano Nuevo JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type-2 diabetic hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 106-9.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ayala GV, Escalante-Acosta BA. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type 2 diabetic normotensive patients. *Med Sci Monit* 2007; 13: 349-52.
- Granger DN, Vowinkel T, Petnehazy T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43: 924-31.
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109 Suppl 1: S2-10.
- Melhem MF, Craven PA, Liachenko J, DeRubertis FR. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 108-16.
- 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: 450-9.
- Nakamura S, Li H, Adijiang A, Pischetsrieder M, Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2165 - 74.
- Degenhardt TP, Alderson NL, Arrington DD, Beattie RJ, Basgen JM, Steffes MW, et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61: 939-50.
- 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: 605-14.
- Morcos M, Borcea V, Isermann B, Gehrke S, Ehret T, Henkels M, et al. Effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus: an exploratory study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 175-83.
- Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Taylor AG. Effects of alpha-lipoic acid supplementation in peripheral arterial disease: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2007; 13: 577-84.
- Block G, Jensen C, Dietrich M, Norkus EP, Hudes M, Packer L. Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 141-7.

25. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 2001; 103: 2788-91.
26. Talwar D, Quasim T, McMillan DC, Kinsella J, Williamson C, O'Reilly DS. Pyridoxal phosphate decreases in plasma but not erythrocytes during systemic inflammatory response. *Clin Chem* 2003; 49: 515-8.
27. Chiang EP, Selhub J, Bagley PJ, Dallal G, Roubenoff R. Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1404-11.
28. Kang KP, Kim DH, Jung YJ, Lee AS, Lee S, Lee SY, et al. Alpha-lipoic acid attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice by suppressing renal inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3012-20.
29. Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006; 175: 87-96.
30. Yamagishi S, Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2279-99.
31. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1358-73.
32. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 16-28.
33. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 Suppl 3: S254-8.
34. Bohlender JM, Franke S, Stein G, Wolf G. Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F645-59.
35. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1293-9.
36. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 225-33.
37. Muellenbach EA, Diehl CJ, Teachey MK, Lindborg KA, Archuleta TL, Harrell NB, et al. 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: 1465-72.
38. 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: 309-14.
39. 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.
40. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 251-8.
41. Huang EA, Gitelman SE. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 69-73.

Original Article

## Effects of Combined Administration of Lipoic Acid and Pyridoxine on Serum Systemic and Vascular Inflammatory Factors in Patients with Diabetic Nephropathy

Noori N<sup>1</sup>, Tabibi H<sup>1</sup>, Hosseinpanah F<sup>2</sup>, Hedayati M<sup>2</sup>, Nafar M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, <sup>2</sup>Obesity Research Center, Research Institute For Endocrine Sciences, <sup>3</sup>Department of Nephrology, Shahid Labbafi Nejad Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran  
e-mail: [hadtabibi@yahoo.com](mailto:hadtabibi@yahoo.com)

Received: 26/8/2009 Accepted: 31/12/2009

### Abstract

**Introduction:** Systemic and vascular inflammation are two risk factors for the development of diabetic nephropathy. In diabetic patients, serum systemic and vascular inflammatory factors have positive correlations with albuminuria. The present study was designed to investigate the effects of combined administration of lipoic acid and pyridoxine on the serum concentrations of these factors in patients with diabetic nephropathy. **Materials and Methods:** The study was a double-blind randomized clinical trial in which 38 patients with diabetic nephropathy (23 females and 15 males) were randomly assigned to either the supplement-taking or the placebo group. The patients in the supplement group received 800 mg lipoic acid and 80 mg pyridoxine daily for 12 weeks, while the placebo group received corresponding placebos. At baseline and the end of week 12, a urine sample and 10 ml blood was collected from each patient after a 12 to 14-hour fast and serum high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), soluble intercellular adhesion molecule type 1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule type 1 (sVCAM-1), sE-selectin, Interleukine-6 (IL-6), glucose, percent of blood hemoglobin A1c and urinary albumin were measured. **Results:** In the present study, no significant differences were observed between the two groups in mean changes of hs-CRP, IL-6, sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, glucose, percent of blood hemoglobin A1c. Mean urinary albumin concentration decreased significantly in the supplement-taking group at the end of week 12, compared to the baseline ( $P < 0.05$ ) and the reduction was significant in comparison with the placebo group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results of the present study indicate that combined administration of lipoic acid and pyridoxine has no effect on serum systemic and vascular inflammatory factors, but it reduces urinary albumin concentration significantly. Therefore, combined administration of lipoic acid and pyridoxine may have an effective role in retarding the progression of diabetic nephropathy with a mechanism different from the effects of these supplements on inflammation.

**Keywords:** Diabetic nephropathy, Lipoic acid, Pyridoxine, Systemic inflammation, Vascular inflammation