

## اثر مکمل اسیدلینولئیک مزدوج بر آپوپروتئین B و مالون‌دی‌آلدئید در بیماران دیابت نوع ۲

ژاله شادمان<sup>۱</sup>، دکتر سید رضا راست‌منش<sup>۱</sup>، دکتر فروغ اعظم طالبان<sup>۱</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۲</sup>

(۱) انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشکده‌ی علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، (۲) مرکز تحقیقات درمان و پیشگیری از چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات درمان و پیشگیری از چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** برخی مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که مکمل‌یاری یا اسیدلینولئیک مزدوج (CLA) بر چربی‌های خون به عنوان عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اثر مطلوب درمانی دارد. با این حال، یافته‌های مطالعه‌های انسانی بر عوامل خطر ساز دیابت مشخص نیست. پژوهش حاضر به منظور بررسی تأثیر مصرف مکمل CLA بر فشار خون سیستولی و دیاستولی، سطح سرمی چربی‌های خون، آپوپروتئین B<sub>100</sub> و مالون‌دی‌آلدئید بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اضافه وزن انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** افراد مورد بررسی در این مطالعه ۳۹ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ با نمایه‌ی توده‌ی بدن ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بودند که از داروی متفورمین برای کنترل قند خون استفاده می‌کردند. افراد مذکور بر اساس سن، جنس و نمایه‌ی توده‌ی بدن به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. گروه آزمون روزانه ۳ گرم کپسول حاوی اسیدلینولئیک مزدوج و گروه شاهد معادل آن کپسول دارونما (روغن سویا) به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. در ابتدا و انتهای دوره از هر دو گروه پس از ناشتایی ۱۲ ساعته خون‌گیری به عمل آمد و غلظت سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و MDA و آپو B<sub>100</sub> اندازه‌گیری شد. هم‌چنین، در ابتدا و انتهای مطالعه فشار خون سیستولی و دیاستولی بیماران اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** تفاوت آماری معنی‌داری در تغییرات سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C و MDA و آپو B<sub>100</sub> بین دو گروه از ابتدا تا انتهای مطالعه دیده نشد. تغییرات فشار خون سیستولی و دیاستولی نیز بین دو گروه معنی‌دار نبود. **نتیجه‌گیری:** تجویز کوتاه‌مدت روزانه ۳ گرم مکمل CLA در افراد دیابتی نوع ۲ ممکن است نتواند باعث بهبود فشار خون، میزان چربی‌های خون، آپو B<sub>100</sub> و MDA شود.

**واژگان کلیدی:** اسید لینولئیک مزدوج، دیابت نوع ۲، آپو B<sub>100</sub>، مالون‌دی‌آلدئید، فشار خون

دریافت مقاله: ۸۸/۱/۲۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۳/۲۲ - پذیرش مقاله: ۸۸/۴/۱

### مقدمه

دیابت شیرین نوع ۲ که پیش‌تر به عنوان دیابت غیر وابسته به انسولین نامیده می‌شد، شایع‌ترین نوع دیابت شیرین در تمام کشورهای جهان است. شیوع این بیماری در

سطح جهان رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۰، حدود ۱۵۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا بودند و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ این تعداد به ۳۰۰ میلیون نفر برسد.<sup>۱</sup> بر پایه‌ی بررسی‌ها، شمار افراد دیابتی در ایران ۱/۲ میلیون نفر است که این رقم رو به افزایش است. این بیماری حداقل ۷/۲٪

جمعیت بزرگسال بالاتر از ۳۰ سال شهر تهران را دچار ساخته است.<sup>۲</sup> شایع‌ترین اختلال لیپوپروتئینی در این افراد، افزایش مقدار تری‌گلیسرید، کلسترول تام و LDL-C و کاهش HDL-C خون است.<sup>۳</sup> در بیماران مبتلا به دیابت میزان استرس اکسیداتیو نیز بالاتر از افراد سالم است.<sup>۴،۵</sup> در سال‌های اخیر نقش اسیدلینولئیک مزدوج (CLA)<sup>۱</sup> در پیشگیری و درمان پاره‌ای از بیماری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. بیشتر مطالعات‌های حیوانی و کشت سلول‌های حیوانی و انسانی، خواص مفیدی را برای CLA گزارش کرده‌اند. این خواص شامل بهبود عملکرد ایمنی، کاهش تجمع چربی در بدن، افزایش توده‌ی بدون چربی بدن و کاهش فشار خون است.<sup>۶</sup> همچنین، خواص ضد چاقی، ضد سرطان، ضد آترواسکلروز، ضد دیابت و ضد التهابی نیز برای CLA گزارش شده است.<sup>۷</sup>

اسیدلینولئیک مزدوج به گروهی از اسیدهای چرب ۱۸ کربنی غیر اشباع با دو پیوند دوگانه گفته می‌شود که ایزومر فضایی و موضعی اسید لینولئیک هستند<sup>۷</sup> و مهم‌ترین منبع غذایی آن‌ها، فرآورده‌های به دست آمده از گوشت و شیر نشخوارکنندگان است.<sup>۸</sup> با توجه به عدم چرای گله‌ها در مرتع که منجر به کاهش سنتز اسید لینولئیک مزدوج در نشخوارکنندگان می‌گردد، دانشمندان اعتقاد دارند که امروزه مقدار مصرف این اسیدهای چرب، نسبت به ۳۰ سال پیش کمتر شده است.<sup>۹</sup> ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس و ۱۰- ترانس ۱۲- سیس از مهم‌ترین ایزومرهای CLA می‌باشند که اثر آن‌ها بررسی شده. شماری از پژوهش‌های حیوانی که با استفاده از ایزومرهای خالص CLA انجام شده‌اند، نشان دادند که ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس باعث کاهش سطح تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد سرم و ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس منجر به افزایش مقدار اسیدهای چرب آزاد و LDL-C سرم می‌شود. در مورد تأثیر مصرف ایزومر ترکیبی CLA، یافته‌های بررسی‌ها ناهم‌آهنگ است.<sup>۷</sup> یافته‌های بررسی‌هایی که تا به امروز در ارتباط با تأثیر CLA بر چربی‌های خون انجام شده است، گاهی هم‌سو و گاه ناهم‌سو گزارش شده‌اند.<sup>۱۰-۱۴</sup> همچنین، مطالعه‌ها کمی در ارتباط با تأثیر مکمل CLA بر استرس اکسیداتیو<sup>۱۵،۱۶</sup> آپوپروتئین B<sub>۱۰۰</sub><sup>۱۴،۱۷</sup> و فشار خون<sup>۱۷</sup> انجام شده است. از آن‌جا که برخی مطالعات‌ها نشان داده‌اند که CLA وزن و

توده‌ی چربی بدن را کاهش می‌دهد<sup>۱۸،۱۹،۲۰</sup> افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که اغلب اضافه وزن نیز دارند، ممکن است به منظور کاهش وزن از این مکمل استفاده نمایند. با توجه به این‌که تا به حال مطالعه‌ای در کشور در خصوص تأثیر مصرف مکمل CLA در افراد دیابتی انجام شده است، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف CLA بر استرس اکسیداتیو، آپوپروتئین B<sub>۱۰۰</sub>، چربی‌ها و فشار خون سیستولی و دیاستولی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که از متفورمین به عنوان داروی کاهنده‌ی قند خون استفاده می‌کردند، انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور به تصویب رسید و در پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم انجام شد. افراد مورد مطالعه ۴۲ فرد مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ (۲۲ زن و ۲۰ مرد) بودند که از داروی متفورمین برای کنترل قند خون استفاده می‌کردند. از این تعداد، ۳۹ نفر مطالعه را به اتمام رساندند. در ابتدای مطالعه، هدف و روش اجرای مطالعه به بیماران توضیح داده شد و برگه‌ی رضایت‌نامه آگاهانه تکمیل گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص دیابت نوع ۲ به مدت بیش از ۵ سال، شروع دیابت پس از ۳۰ سالگی، دارا بودن قند خون ناشتای ۱۸۰-۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، BMI<sup>ii</sup> کمتر از ۳۰ و بیشتر ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و سن ۳۵ تا ۵۰ سال بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه عبارت بودند از سابقه‌ی آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد، سکته‌ی مغزی در یک‌سال اخیر، ابتلا به بیماری‌های کلیوی، کبدی، بیماری‌های التهابی مزمن و بیماری‌های تیروئیدی، مصرف داروهای پایین‌آورنده‌ی تری‌گلیسرید و یا کلسترول، بتابلوکرها، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs)<sup>iii</sup> و مهارکننده‌های کانال کلسیم، استروژن و یا پروژسترون، مصرف هرگونه مکمل از جمله ویتامین C، E، امگا ۳ و CLA در طی ۲ ماه قبل از شروع مطالعه، کشیدن سیگار، مصرف الکل، درمان با انسولین، یائسگی و بارداری در زنان.

ii Body Mass Index

iii Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

i - Conjugated Linoleic Acid

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور و کنترل شده با دارونما طی مدت ۸ هفته انجام شد. بیماران به صورت تصادفی و بلوک‌بندی بر اساس سن، جنس و نمایه‌ی توده‌ی بدن در یکی از دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA (روزانه ۳ کپسول گرمی حاوی نسبت مساوی ایزومرهای ۹-سیس، ۱۱-ترانس و ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس) و دارونما (روزانه ۳ کپسول یک گرمی روغن سویا) قرار گرفتند. مکمل CLA مورد استفاده در این مطالعه، Tonalin SG1000T FFA با روکش شفاف ژلاتینی بود که حاوی ۸۰٪ CLA بود. همه‌ی مکمل‌های CLA و دارونما از شرکت Cognis نروژ تهیه شدند. در ابتدای مطالعه بسته‌ی کپسول‌های CLA و دارونما به بیماران تحویل داده شد و از آنان خواسته شد فعالیت فیزیکی، رژیم غذایی و شیوه‌ی زندگی خود را در طول اجرای طرح تغییر ندهند. همچنین، در طول مطالعه تغییری در دوز و نوع داروهای مصرفی بیماران نشد.

در ابتدای مطالعه، قد بیماران بدون کفش توسط قدسنج سکا با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. وزن بیماران در ابتدای مطالعه و پایان هفته‌ی هشتم با حداقل لباس و بدون کفش با ترازوی دیجیتالی سکا با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد و نمایه‌ی توده‌ی بدن با استفاده از فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر قد بر حسب متر به توان دو محاسبه شد. اندازه‌گیری فشار خون بیماران با دقت ۲ میلی‌متر جیوه، پس از استراحت به مدت دست کم ۱۵ دقیقه در حالت نشسته روی صندلی دسته‌دار توسط پزشک همکار طرح انجام شد. فشار خون بیماران از بازوی راست، دو بار به فاصله‌ی حداقل ۵ دقیقه با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای و روش صدای کروٹکف در ابتدا و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد.<sup>۲۰</sup> دریافت رژیم بیماران توسط پرسشنامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته‌ی یک روزه‌ی و دو روز ثبت غذایی در ابتدای مطالعه، پایان هفته‌ی چهارم و هشتم مطالعه توسط کارشناس مجرب تغذیه ثبت و توسط نرم‌افزار Nutritionist نسخه‌ی ۴ (N۴) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نمونه‌ی خون ورید آنته‌کوبیتال در ابتدای مطالعه و هفته هشتم، هر بار به میزان ۷ سی‌سی در حالت ناشتایی ۱۲ ساعته با کمک اسکالپ وین در حالت نشسته روی صندلی از بیماران اخذ شد. برای جداسازی سرم، سانتریفوژ نمونه‌ها با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. سرم جدا شده در میکروتیوپ‌های ۱ میلی‌لیتری به منظور سنجش

عوامل بیوشیمیایی مورد نظر انکوبه و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۸۰- درجه ذخیره شد. اندازه‌گیری غلظت تری‌گلیسرید و HDL-C با استفاده از کیت و روش رنگ‌سنجی آنزیمی (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) انجام شد. غلظت کلسترول تام با استفاده از کیت و روش فتومتری آنزیمی (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمونی (%CV)، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و HDL-C به ترتیب ۲/۷٪، ۲/۳٪، ۵/۱٪ و حساسیت آزمایش‌های مذکور به ترتیب ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. محاسبه‌ی غلظت کلسترول LDL-C نیز با استفاده از فرمول فریدوالد انجام شد.<sup>۲۱</sup> همچنین، نسبت غلظت LDL-C به HDL-C نیز محاسبه شد. اندازه‌گیری غلظت آپوپروتئین B<sub>۱۰۰</sub> نیز با استفاده از کیت الایزا (AlerCHEK inc, Portland ME, USA) و غلظت MDA با استفاده از کیت به روش کالریمتریک (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, USA) انجام شد. ضریب تغییرات درون آزمونی آپوپروتئین B<sub>۱۰۰</sub> و MDA نیز به ترتیب ۱/۴٪ و ۳٪ و حساسیت آزمون‌های مذکور به ترتیب ۰/۱ میکروگرم بر دسی‌لیتر و ۱ میکرومول بر لیتر بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS<sup>i</sup> نسخه‌ی ۱۳ انجام شد. در این مطالعه مقدار کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نرمال بودن و هموژن بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف ارزیابی قرار شد. آزمون تی به منظور مقایسه‌ی میانگین تغییرات وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن قبل و بعد از مداخله مورد استفاده قرار گرفت. تغییرات همه‌ی داده‌ها با استفاده از آزمون ANCOVA<sup>ii</sup> نسبت به تغییرات عوامل مداخله‌گر سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن تعدیل و مقایسه شد. به منظور مقایسه‌ی مصرف مواد غذایی در ابتدای مطالعه و انتهای هفته‌های چهارم و هشتم بین دو گروه از آزمون آنوا استفاده شد و به منظور مقایسه‌ی مصرف مواد غذایی در هر گروه بین ابتدای مطالعه و پایان هفته‌های چهارم و هشتم از آزمون آنوا برای اندازه‌گیری مکرر استفاده شد.

i Statistical Package for Social Sciences

ii Analysis of Covariance

## یافته‌ها

از ۴۲ فرد شرکت‌کننده در این مطالعه، ۱ نفر به علت سوزش سر دل و ناراحتی گوارشی، ۱ نفر به علت مصرف داروهای گیاهی و ۱ نفر به علت مصرف نکردن مرتب مکمل از مطالعه کنار گذاشته شدند. در نهایت، ۳۹ نفر (۲۱ زن و ۱۸ مرد) مطالعه را به اتمام رساندند. میانگین سن افراد گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA،  $45/14 \pm 5/77$  سال و افراد گروه دارونما  $46/53 \pm 4/38$  سال بود. مشخصات پایه‌ی گروه‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. در زمان پایه تفاوت آماری معنی‌داری در شاخص‌های مورد اندازه‌گیری وجود نداشت.

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مورد بررسی در زمان پایه\*

| دارونما          | CLA              |                                   |
|------------------|------------------|-----------------------------------|
| ۱۱               | زن ۱۰            | ترکیب جنسی                        |
| ۹                | مرد ۹            |                                   |
| $73/1 \pm 9/4$   | $77/6 \pm 10/9$  | وزن (کیلوگرم)                     |
| $27/1 \pm 1/8$   | $27/4 \pm 0/5$   | BMI (کیلوگرم بر متر مربع)         |
| $46/53 \pm 4/38$ | $45/14 \pm 5/77$ | سن (سال)                          |
| $115/2 \pm 9/3$  | $115/4 \pm 10/1$ | فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه)   |
| $79/1 \pm 7/2$   | $78/1 \pm 7/3$   | فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه) |

\* اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند.

چند پیوند دوگانه، فیبر، کلسترول و ویتامین‌های C و E تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین، دریافت تعداد جانشین‌های گروه‌های غذایی شیر و لبنیات، گوشت، میوه، سبزی و غلات نیز تفاوت آماری معنی‌داری نداشت.

وزن افراد شرکت‌کننده در ابتدای مطالعه در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA و دارونما به ترتیب  $77/6 \pm 10/9$  و  $73/1 \pm 9/4$  کیلوگرم و در پایان هفته‌ی هشتم مطالعه به ترتیب  $77/0 \pm 11/1$  و  $72/7 \pm 9/5$  کیلوگرم بود ( $p = 0/86$ ). نمایه‌ی توده‌ی بدن بیماران نیز در ابتدای مطالعه در گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA و دارونما به ترتیب  $27/4 \pm 0/5$  و  $27/1 \pm 1/8$  کیلوگرم بر مترمربع و در پایان هفته‌ی هشتم مطالعه به ترتیب  $27/2 \pm 2/7$  و  $26/9 \pm 1/8$  کیلوگرم بر متر مربع بود ( $p = 0/91$ ). در این مطالعه تغییرات مربوط به وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن بین دو گروه معنی‌دار نبود.

میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستولی در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه دریافت‌کننده‌ی CLA به ترتیب  $115/4 \pm 10/1$  و  $115/2 \pm 9/3$  میلی‌متر جیوه و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما به ترتیب  $128/3 \pm 19/1$  و  $130/1 \pm 23/1$  میلی‌متر جیوه و انحراف معیار فشار خون دیاستولی در گروه دریافت‌کننده‌ی CLA به ترتیب  $78/1 \pm 7/3$  و  $79/1 \pm 7/2$  میلی‌متر جیوه و در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما به ترتیب  $84/3 \pm 9/2$  و  $84/4 \pm 11/1$  میلی‌متر جیوه بود. پس از تعدیل کردن برای عوامل مداخله‌گر سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن تفاوت آماری معنی‌داری در تغییرات فشار خون سیستولی ( $p = 0/81$ ) و دیاستولی ( $p = 0/21$ ) بین دو گروه مشاهده نشد.

با استفاده از آزمون ANCOVA و تعدیل برای عوامل مداخله‌گر سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن، تفاوت آماری معنی‌داری در تغییرات مقادیر سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C، LDL-C، آپوپروتئین B<sub>100</sub> و MDA بین دو گروه دیده نشد. همچنین، تفاوت آماری معنی‌داری در تغییرات نسبت LDL-C به HDL-C نیز مشاهده نشد (جدول ۲).

دریافت‌های غذایی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه در ابتدای مطالعه و انتهای هفته‌های چهارم و هشتم مطالعه، و بین دو گروه مقایسه شد (داده‌ها نشان داده نشده است). در طول مطالعه، دریافت‌های غذایی افراد شامل انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی اشباع، چربی غیراشباع با یک و

جدول ۲- مقایسه‌ی متغیرهای مورد بررسی در دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

| مقدار | تغییرات*   |            | انتهای مطالعه |            | ابتدای مطالعه |            |                                    |
|-------|------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|------------------------------------|
|       | دارونما    | مکمل CLA   | دارونما       | مکمل CLA   | دارونما       | مکمل CLA   |                                    |
| †P    | (تعداد=۲۰) | (تعداد=۱۹) | (تعداد=۲۰)    | (تعداد=۱۹) | (تعداد=۲۰)    | (تعداد=۱۹) |                                    |
| ۰/۱۹  | ۴۴/۹±۵۹/۴  | ۲۷/۷±۷۱/۵  | ۱۸۲/۸±۵۲/۱    | ۱۶۵/۲±۵۸/۵ | ۲۲۷/۲±۸۱/۱    | ۱۹۲/۱±۷۸/۷ | تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) |
| ۰/۸۱  | ۷/۵±۲۳/۸   | -۰/۲±۲۵/۳  | ۲۲۷/۲±۳۷/۲    | ۲۲۳/۲±۵۵/۸ | ۲۳۴/۱±۴۴/۳    | ۲۲۳/۵±۴۳/۱ | کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) |
| ۰/۹۷  | -۶/۴±۲۳/۶  | -۱۲/۱±۲۵/۹ | ۱۴۲/۴±۳۳/۱    | ۱۴۴/۲±۴۵/۹ | ۱۳۵/۲±۴۰/۵    | ۱۳۲/۲±۲۸/۵ | LDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)       |
| ۰/۹۷  | -۱/۱۲±۱۶/۳ | ۶/۸±۷/۳    | ۵۱/۳±۶/۶      | ۴۰/۳±۸/۳   | ۵۰/۶±۹/۲      | ۴۶/۱±۵/۱   | HDL-C (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)       |
| ۰/۶   | ۷/۴±۱۱/۳   | ۸/۲±۱۱/۹   | ۴۳/۸±۴/۱      | ۴۸/۹±۹/۱   | ۵۱/۴±۱۲/۲     | ۵۶/۱±۱۰/۱  | نسبت HDL-C به LDL-C                |
| ۰/۲۲  | ۰/۲±۱/۳    | -۱/۰±۱/۵   | ۲/۹±۰/۶       | ۳/۸±۱/۶    | ۳/۱±۱/۲       | ۲/۷±۰/۵    | آپو B۱۰۰ (میکروگرم بر دسی‌لیتر)    |
| ۰/۹۷  | -۰/۵±۰/۶   | -۰/۴±۰/۸   | ۳±۰/۶         | ۲/۹±۰/۵    | ۲/۴±۰/۸       | ۲/۴±۰/۴    | MDA (میکرومول بر لیتر)             |
| ۰/۸۴  | ۹/۹±۱۲/۹   | ۹/۱±۸/۳    | ۶۲/۷±۱۴/۲     | ۵۸/۸±۱۴/۸  | ۶۲/۶±۱۱/۹     | ۶۸/۰±۱۲/۱  |                                    |
| ۰/۶۲  | ۰/۴±۸/۷    | -۴/۴±۶/۱   | ۱۱/۲±۶/۷      | ۱۶/۵±۸/۰   | ۱۱/۶±۶/۷      | ۱۲/۱±۵/۱   |                                    |

\* مقادیر تغییرات برابر با تفاوت مقادیر ابتدا و انتهای مطالعه است (X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>)، † مقادیر P مربوط به مقایسه‌ی تفاوت تغییرات متغیرها بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه و تعدیل برای عوامل مداخله گر سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن با استفاده از آزمون ANCOVA است. ‡ مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

## بحث

در یک مطالعه‌ی انسانی مصرف ۳ گرم مکمل CLA به مدت ۸ هفته در افراد سالم، سطح تری‌گلیسرید سرم را کاهش داد، ولی اثری بر مقدار کلسترول تام، LDL-C و HDL-C نداشت،<sup>۱۲</sup> در حالی که در یک مطالعه‌ی ۱۲ ماهه، کلسترول تام و LDL-C کاهش یافت.<sup>۱۰</sup> در مطالعه‌ی بر روی مردای چاق کاهش سطح سرمی کلسترول HDL-C پی ۱۲ هفته مکمل یاری با CLA گزارش شده است.<sup>۱۱</sup> در مطالعه‌ی که به مدت ۶ هفته در افراد سالم انجام شد و در مطالعه‌ی ۶ ماهه در افراد دارای اضافه وزن و چاق نیز هیچگونه تغییر معنی‌داری در مقادیر چربی‌ها و آپوپروتئین‌های سرم نسبت به گروه شاهد دیده نشد،<sup>۱۳،۱۴</sup> در مطالعه‌ی دیگر که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، مصرف ۳ گرم مکمل CLA به مدت ۸ هفته، به افزایش HDL-C و کاهش نسبت LDL-C به HDL-C شد<sup>۲۴</sup> در حالی‌که در مطالعه‌ی حاضر مصرف مکمل CLA در مقایسه با دارونما اثری بر چربی‌های خون و آپوپروتئین B افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نداشت.

در مطالعه‌ی حاضر مکمل‌یاری روزانه با ۳ گرم کپسول CLA به مدت ۸ هفته نسبت به دارونما، تغییر معنی‌داری در سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL-C، HDL-C، آپولیپوپروتئین B<sub>۱۰۰</sub>، MDA و فشار خون ایجاد نکرد. برخی مطالعه‌های حیوانی که با استفاده از ایزومرهای خالص CLA انجام شده‌اند، نشان داده‌اند که ایزومر ۹-سیس، ۱۱-ترانس منجر به کاهش سطح تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد سرم و ایزومر ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس منجر به افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد سرم و LDL-C می‌شود.<sup>۷</sup> مطالعه‌های انسانی نیز در ارتباط با تأثیر ایزومرهای خالص CLA بر چربی‌های خون، یافته‌های پژوهش‌های حیوانی را تأیید می‌کنند.<sup>۱۶،۲۲،۲۳</sup> با این حال، یافته‌های مطالعه‌ها در ارتباط با نسبت برابر ایزومری ۹-سیس، ۱۱-ترانس و ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس ضد و نقیض است.

مطالعه‌های بیشتری باید در این زمینه انجام شود تا اثر این اسید چرب بر فعالیت آنزیم‌های فسفولیپاز A<sub>۲</sub>، سیکلوکسیژناز، تولید انواع مختلف ایکوزانوئیدها و سایر عوامل مؤثر بر فشار خون مشخص گردد.

در این مطالعه و سایر مطالعه‌ها، دریافت CLA رژیمی افراد مورد بررسی اندازه‌گیری نشد. با توجه به این‌که تفاوت دریافت رژیمی و در نتیجه غلظت CLA سرم می‌تواند پاسخ‌دهی افراد را تحت تأثیر قرار دهد، احتمالاً این امر می‌تواند یکی از علت‌های یکسان نبودن یافته‌های بررسی در مورد تأثیر مصرف CLA بر شاخص‌های اندازه‌گیری شود.

از نکات مهم قابل ذکر در این مطالعه آن است که تاکنون مطالعه‌ی کنترل شده‌ای از نظر معیارهای ورود به مطالعه، محدوده‌ی معین سنی، وزن بدن و مصرف داروی معین مانند پژوهش حاضر در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام نشده است. با این حال، این احتمال وجود دارد که یکی از علل عدم مشاهده تفاوت متغیرها پس از ۸ هفته، تعداد کم نمونه‌ها در گروه‌های مورد بررسی باشد. همچنین، مدت زمان این مطالعه ۸ هفته بود و احتمال دارد برای ظاهر شدن تأثیر CLA مدت زمان بیشتری مورد نیاز باشد. در مجموع، یافته‌های این بررسی نشان داد که تجویز کوتاه‌مدت و روزانه ۳ گرم مکمل CLA در افراد دیابتی نوع ۲ ممکن است نتواند باعث بهبود فشار خون، میزان چربی‌های خون، آپو B<sub>۱۰۰</sub> و MDA شود.

از آنجا که سازوکار مولکولی اثر CLA از طریق تغییر بیان ژن به خصوص ژن PPAR ذکر شده است،<sup>۲۵-۲۷</sup> تفاوت پاسخ بیان ژن در برابر CLA می‌تواند یکی از علل احتمالی تناقض یافته‌های مطالعه‌ها باشد.<sup>۲۵</sup>

در پژوهش حاضر مصرف ۳ گرم کپسول CLA در مقایسه با دارونما در شاخص استرس اکسیداتیو MDA تغییری ایجاد نکرد، در حالی‌که در برخی مطالعه‌ها، مصرف هر دو نوع ایزومر فعال CLA شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی از جمله دفع ادراری ایزوپروستاگلندین F<sup>A</sup> را در افراد چاق افزایش داد.<sup>۱۵،۱۶</sup> همچنین، در مطالعه‌ی حاضر مصرف روزانه ۳ گرم کپسول CLA به مدت ۸ هفته فشار خون سیستولی و دیاستولی را تغییر نداد. در دو مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی، CLA فشار خون را کاهش داد.<sup>۲۸،۲۹</sup> در مطالعه‌ی دیگر، ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس، فشار خون را کاهش و ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس تأثیری بر فشار خون نداشت.<sup>۳۰</sup> در مطالعه‌ای در افراد جوان سالم انجام شد، رژیم حاوی کره‌ی غنی از CLA و یا اسید واکسنیک در مقایسه با رژیم شاهد، تأثیری بر فشار خون یا نمایه‌های الاستیسیته‌ی شریانی در مردان جوان سالم نداشت.<sup>۱۷</sup> اثر CLA بر فشار خون در ارتباط با مسیر تولید ایکوزانوئیدها و مهار آزاد شدن اسید آراشیدونیک از غشای سلولی و نیز مهار آنزیم سیکلوکسیژناز توسط CLA گزارش شده است.<sup>۳۱</sup> تاکنون، مطالعه‌های بسیار کمی در ارتباط با اثر CLA و ایزومرهای فعال آن بر فشار خون انجام شده است.

## References

1. Aminot-Gilchrist DV, Anderson HD. Insulin resistance-associated cardiovascular disease: potential benefits of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 Suppl 6: S1159-63.
2. Azizi F. Prevention of important non communicable diseases with change of lifestyle. *IJEM* 2002; 4: 80-84.
3. Anderson J. Diabetes mellitus: medical nutrition therapy. In: Shils ME SM, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*: Lippincott Williams & Wilkins 2005:1058.
4. Pereira EC, Ferderbar S, Bertolami MC, Faludi AA, Monte O, Xavier HT, et al. Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction in glucose intolerance and diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2008; 41: 1454-60.
5. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
6. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 Suppl 6: S1132-6.
7. Bhattacharya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 789-810.
8. Wahle KW, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004; 43: 553-87.
9. Ens JG, Ma DW, Cole KS, Field CJ, Clandinin MT. An assessment of c9,t11 linoleic acid intake in a small group of young Canadians. *Nutr Res* 2001; 21: 955-60.
10. Gaullier JH, J. Hoye, K. Kristiansen, K. Fagertun, H. Vik, H. Supplementation with Conjugated Linoleic Acid for 24 Months Is Well Tolerated by and Reduces Body

- Fat Mass in Healthy, Overweight Humans. *J Nutr* 2005; 135: 778-84.
11. Steck SE, Chalecki AM, Miller P, Conway J, Austin GL, Hardin JW, et al. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *J Nutr* 2007; 137: 1188-93.
  12. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO, Høye K, Syvertsen C, Nurminiemi M, et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr* 2007; 97: 550-60.
  13. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2002; 88: 243-51.
  14. Colakoglu S, Colakoglu M, Taneli F, Cetinoz F, Turkmen M. Cumulative effects of conjugated linoleic acid and exercise on endurance development, body composition, serum leptin and insulin levels. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46: 570-7.
  15. Riserus U, Vessby B, Arnlov J, Basu S. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 279-83.
  16. Riserus U, Arner P, Brismar K, Vessby B. Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25: 1516-21.
  17. Raff M, Tholstrup T, Sejrnsen K, Straarup EM, Wiinberg N. Diets rich in conjugated linoleic acid and vaccenic acid have no effect on blood pressure and isobaric arterial elasticity in healthy young men. *J Nutr* 2006 Apr;136(4):992-7.
  18. Watras AC, Buchholz AC, Close RN, Zhang Z, Schoeller DA. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 481-7.
  19. Lasa A, Churruarua I, Simon E, Fernandez-Quintela A, Rodriguez VM, Portillo MP. Trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid does not increase body fat loss induced by energy restriction. *Br J Nutr* 2008; 100: 1245-50.
  20. Maurer AH, Noordergraaf A. Korotkoff sound filtering for automated three-phase measurement of blood pressure. *Am Heart J* 1976; 91: 584-91.
  21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
  22. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Grimble RF, et al. Effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on immune cell function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1626-33.
  23. Tricon S, Burdge GC, Kew S, Banerjee T, Russell JJ, Jones EL, et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 614-20.
  24. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 887-95.
  25. Nazare JA, de la Perriere AB, Bonnet F, Desage M, Peyrat J, Maitrepierre C, et al. Daily intake of conjugated linoleic acid-enriched yoghurts: effects on energy metabolism and adipose tissue gene expression in healthy subjects. *Br J Nutr* 2007; 97: 273-80.
  26. de Roos BR, G. Reid, M. Ross, K. Duncan, G. Navarro, MA. Divergent mechanisms of cis- 9, trans – 11 and trans – 10, cis –12 conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E Knockout mice : a proteomics approach. *FASEB J* 2005; 19: 1746-8.
  27. Wang YW, Jones PJ. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 941-55.
  28. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 17; 310: 562-6.
  29. Inoue N, Nagao K, Hirata J, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 679-84.
  30. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Hirata J, Shimada Y, Nagao T, et al. The 10trans,12cis isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 134-8.
  31. Noto A, Zahradka P, Yurkova N, Xie X, Truong H, Nitschmann E, et al. Dietary conjugated linoleic acid preserves pancreatic function and reduces inflammatory markers in obese, insulin-resistant rats. *Metabolism* 2007; 56: 1601-11.

## Original Article

# Effects of Conjugated Linoleic Acid on Serum Apo B and MDA in Type II Diabetic Patients

Shadman Zh<sup>1</sup>, Rastmanesh R<sup>1</sup>, Taleban FA<sup>1</sup> and Hedayati M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Nutrition and Food Technology Research Institute, Dept. of Human Nutrition, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, <sup>2</sup>Prevention & Treatment of Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, I.R.Iran

e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 11/04/2009, Accepted: 22/06/2009

### Abstract

**Introduction:** Some animal studies have suggested that Conjugated Linoleic acid (CLA) supplementation may have therapeutic potential with respect to lipid metabolism, considered to be the most important cardiovascular disease (CVD) related risk factor, associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, results from human studies on risk markers of diabetes are ambiguous. This study was carried out to determine the effect of CLA supplementation (as 50:50 proportions of c9, t11 and t10, c12 CLA isomers) on serum lipid profiles, MDA, apo-B100, systolic and diastolic blood pressures in patients with T2DM. **Materials and Methods:** The study was a randomized double-blind, placebo-controlled parallel intervention. Participants were 39 T2DM patients (35 to 50 y, 30 > BMI > 25) stratified, according to sex, age and BMI into two groups. The intervention group took 3.0 g CLA/d (3×1g, capsules), a 50:50 isomer blend of c9, t11 and t10, c12 CLA) while the control group took soy bean oil as CLA placebo for 8 weeks. Blood pressure, serum lipid profile, MDA, and Apo B were measured at baseline and at the end of the intervention. **Results:** There were no significant differences in serum triacylglycerol, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, apo-B100 and MDA between the two groups after week 8; nor were any significant differences observed in systolic and diastolic blood pressure between the two groups after intervention. **Conclusion:** Results of this study suggest that short term CLA supplementation (3g/d) may not improve lipid profiles, apo-B100 and MDA concentrations in T2DM patients.

**Keywords:** Conjugated Linoleic Acid, Vitamin E, Type 2 diabetes mellitus, Apo-B100, MDA, Blood pressure