

اثر آنتی‌اکسیدانی آلفا - لیپوئیک اسید بر فشار خون افراد مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر زهره مظلوم، هستی انصار

گروه علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: شیراز، صندوق پستی: ۷۱۶۴۵۱۱۱، دکتر زهره مظلوم؛ e-mail: zohremazlom@yahoo.co.in

چکیده

مقدمه: اغلب بیماران مبتلا به دیابت با گذشت زمان به فشار خون مبتلا می‌شوند. آلفا - لیپوئیک اسید دارای نقش آنتی‌اکسیدانی است و تأثیر مفیدی بر کاهش استرس اکسیداتیو و پیشگیری از پیشرفت آسیب‌های عروقی دارد. این مطالعه به منظور بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی مکمل غذایی آلفا - لیپوئیک اسید (ALA) بر فشار خون افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. **مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی در ۵۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۴ مرد و ۴۳ زن) با میانگین سن ۵۳/۵ سال که در سال ۱۳۸۵ به درمانگاه مطهری شیراز مراجعه کردند، انجام شد. گروه تصادفی مورد (مداخله) و شاهد تقسیم شدند. افراد گروه مورد (۲۹ نفر) روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل آلفا - لیپوئیک اسید و افراد گروه شاهد (۲۸ نفر) روزانه ۲ عدد کپسول دارونما، به مدت ۸ هفته دریافت کردند. اطلاعات پرسشنامه‌های اطلاعات عمومی و یادآمد خوراک ۲۴ ساعته از طریق مصاحبه‌ی حضوری جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری فشارخون و تن‌سنجی قبل، حین و بعد از مداخله انجام شد. آنالیز آماری با استفاده از برنامه‌ی SPSS و آزمون‌های تی زوجی، تی مستقل و آنالیز واریانس برای اندازه‌گیری مکرر انجام شد. **یافته‌ها:** میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدن، مواد مغذی دریافتی و نوع داروهای مصرفی بیماران در طول مطالعه تغییری نداشت. کاهش معنی‌داری در فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه مصرف‌کننده‌ی آلفا - لیپوئیک اسید (مورد) در پایان مطالعه ثبت به شروع مطالعه، مشاهده شد ($P < 0/0001$). هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در فشار خون سیستولی و دیاستولی در پایان مطالعه بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشت ($P = 0/001$). **نتیجه‌گیری:** با توجه به اثر مکمل آلفا - لیپوئیک اسید در کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، می‌توان این آنتی‌اکسیدان را برای پیشگیری از افزایش فشار خون در این بیماران توصیه نمود.

واژگان کلیدی: آلفا - لیپوئیک اسید، دیابت نوع ۲، فشار خون، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان

دریافت مقاله: ۸۷/۹/۶ دریافت اصلاحیه: ۸۷/۱۱/۲۷ پذیرش مقاله: ۸۸/۱/۲۰

مقدمه

بیماری دیابت به عنوان یک عامل خطرزای پر اهمیت در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی شناخته شده است و فشار خون بالا همواره یکی از مشکلات بیماران دیابتی نوع ۲ به حساب می‌آید. توصیه‌های درمانی اخیر با تأکید بر کاهش و فشار خون در این افراد به کمتر از میزان توصیه شده در افراد غیر بیمار این است که فشارخون دیاستولی ۸۰ میلی‌متر جیوه در افراد دیابتی در مقایسه با فشار خون ۹۰ میلی‌متر

جیوه خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش می‌دهد.^۱ یکی از مهم‌ترین پیامدهای بیماری دیابت پیدایش شرایط استرس اکسیداتیو در بیماران است^۲ که در نتیجه‌ی تولید بیش از حد گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS)^۱ و یا کاهش نخایر آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌شود^۲ مطالعه‌های گذشته نشان داده‌اند که افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز و ایجاد عوارض دیابت، و

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی از نوع دو سوکور است که در بیماران و مراجعه‌کننده به درمانگاه شهید مطهری شیراز انجام شد. بیماران دیابتی نوع ۲ با روش نمونه‌گیری آسان پس از توجیه و اخذ موافقت برای همکاری انتخاب شدند. سن، جنس، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)ⁱⁱ، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی و سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های مختلف افراد ثبت شد.

بیمارانی که به تغییر شدید قند خون و بیماری‌های کلیوی و کبدی مبتلا بودند یا با انسولین درمان می‌شدند. بیمارانی که سیگاری بودند یا طی سه ماه قبل از شروع مطالعه هرگونه مکمل ویتامین یا املاح استفاده کرده بودند، از مطالعه حذف شدند. ۷۰ بیمار در محدوده‌ی سنی ۷۳-۳۴ ساله به صورت سیستمی تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۳ نفر به علل مختلف از مطالعه خارج شدند و در مجموع ۵۷ بیمار (۴۳ زن و ۱۴ مرد) مراحل مختلف مطالعه را به اتمام رساندند. بیماران داروهای کاهنده‌ی قند خون، مت‌فورمین و گلی‌بن‌کلامید مصرف می‌کردند و تعدادی نیز ز داروهای کاهنده‌ی فشار خون استفاده می‌کردند که در طول مطالعه دوز دارو تغییری نکرد. لازم به ذکر است هر دو گروه مورد و شاهد از نظر نوع و دوز داروی مصرفی همگن بودند.

افراد مورد مطالعه در گروه مورد (مداخله) به مدت ۸ هفته ۳۰۰ میلی‌گرم آلفا - لیپوئیک اسید، ۳ بار در روز همراه وعده‌های غذایی و به همین ترتیب افراد گروه شاهد دارونمای آلفا - لیپوئیک اسید مصرف کردند. کپسول آلفا - لیپوئیک اسید توسط شرکت GNCⁱⁱⁱ و دارو نمای آن توسط دانشکده‌ی داروسازی شیراز تهیه شده بود.

پرسشنامه‌های مربوط به اطلاعات عمومی و یادآمد خوراک ۲۴ ساعته از طریق مصاحبه‌ی حضوری تکمیل شد. وزن با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از ترازوی سکا با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت شد. قد افراد با استفاده از قدسنج سکا با دقت ۰/۵ سانتی‌متر در وضعیت ایستاده و بدون کفش در حالی‌که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند، اندازه‌گیری شد. نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

فشارخون بالا پرفشاری دخیل هستند^{۴،۵} به طوری‌که غلظت کمتر آنتی‌اکسیدان‌ها^۶ افزایش تولید رادیکال اکسیژن و کاهش تولید اکسید نیتریک (NO) در نوتروفیل‌ها و پلاکت‌های افراد دیابتی به اثبات رسیده است.^۷

در واقع، هیپرگلیسمی با اثر مستقیم بر تولید آنژیوتانسین از یک طرف^۸ و افزایش انسولین از طرف دیگر، در ایجاد پرفشاری خون در بیماران دیابتی نقش دارد.^۹ بیش از ۸۰٪ افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ از افزایش فشار خون ناشی از مقاومت به انسولین رنج می‌برند.^{۱۰} طبق بررسی‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش فشار خون نقش مؤثری دارند.^{۱۱} از طرفی خاصیت آنتی‌اکسیدانی داروهای کاهنده‌ی چربی خون موجب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود^{۱۲،۱۳} در این میان، پژوهش‌های بسیاری نشان داده‌اند که درمان با ترکیب تیول آلفا - لیپوئیک اسید (ALA)^۱ در موش‌ها باعث کاهش فشار خون می‌شود.^{۱۴} ALA یک آنتی‌اکسیدان قوی است که در بافت‌ها حضور دارد و به عنوان یک کوفاکتور در آنزیم‌های مربوط به کنترل اکسیداسیون گلوکز از قبیل پیرووات‌دهیدروژناز و آلفا - کتوگلوکوتارات‌دهیدروژناز در میتوکندری عمل می‌کند.^{۱۵} در بیماران دیابتی نوع ۲، درمان با ALA افزایش متابولیسم گلوکز تحریک شده توسط انسولین را در پی دارد.^{۱۶} مکمل‌دهی با این آنتی‌اکسیدان در موش‌های آزمایشگاهی مقاوم به انسولین سبب افزایش متابولیسم اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین شده است.^{۱۷} همچنین دیده شده نقص در واسطه‌ی NO که در گشادکنندگی عروق نقش دارد می‌تواند ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو عروق در افراد دیابتی باشد. هیتزر و همکاران در سال ۲۰۰۱ نشان دادند که ALA عمل این ماده‌ی واسطه را در افراد دیابتی بهبود می‌بخشد. مطالعه‌ی آن‌ها نقش درمانی لیپوئیک اسید را به خصوص در بیماران با عدم تعادل بین افزایش استرس اکسیداتیو و تخلیه‌ی دفاع آنتی‌اکسیدانی پیشنهاد نمود.^{۱۸}

هدف اصلی این مطالعه تعیین اثر آنتی‌اکسیدانی آلفا - لیپوئیک اسید بر فشار خون افراد دیابتی نوع ۲ بود تا بتوان از این مکمل غذایی مفید همراه با درمان دارویی در فشار خون بالا و پیشگیری از سایر عوارض عروقی در این بیماران استفاده نمود.

ii- Body Mass Index

iii- General Nutrition Center

i- Alpha Lipoic Acid

مقادیر تکرار شونده استفاده شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ تعیین شد.

یافته‌ها

از ۷۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ که وارد مطالعه شدند، ۱۳ بیمار به دلایل زیر حذف شدند: در گروه مورد ۲ نفر به علت افت قند خون، ۱ نفر به علت جراحی، ۲ نفر به دلیل عدم مراجعه‌ی به موقع برای دریافت مکمل‌ها و ۱ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری، در گروه شاهد ۲ نفر به علت شروع مصرف ویتامین E حین مطالعه و ۵ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری.

مطالعه در ۵۷ بیمار (۲۹ نفر مصرف‌کننده‌ی آلفا - لیپوتیک اسید شامل ۲۳ زن و ۶ مرد، ۲۸ نفر شاهد شامل ۲۰ زن و ۸ مرد) انجام شد. تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سن، طول مدت ابتلا به دیابت، نمایه‌ی توده‌ی بدن و وزن در دو گروه مورد بررسی وجود نداشت (جدول ۱). مواد مغذی، تعداد سهم گروه‌های غذایی، نوع و دوز داروهای مصرفی در طول مطالعه تغییری نکرد.

همچنین، فشار خون سیتولی و دیاستولی در ابتدای مطالعه، هر دو هفته یکبار و ۱ روز مانده به پایان مطالعه با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای ALPK2 در بازوی راست پس از ۵ دقیقه استراحت، در وضعیت نشسته و با دقت میلی‌متر جیوه ۲ اندازه‌گیری شد. برای ثبت فشار خون هر فرد، میانگین ۳ بار اندازه‌گیری محاسبه شد. فشار خون دیاستولی با استفاده پنجمین صدای کروتوکوف اندازه‌گیری شد. برای نظارت بر مصرف مرتب داروها هر هفته یکبار با بیماران تماس گرفته شد. درشت‌مغذی‌های مصرفی شامل انرژی، پروتئین، چربی و کربوهیدرات دریافتی (اعم از کربوهیدرات ساده و پیچیده) در هر بیمار قبل و بعد از مطالعه به وسیله‌ی پرسشنامه ۲۴ ساعته یادآمد خوراک و نرم‌افزار کامپیوتری NIH تجزیه و تحلیل شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۳ انجام شد. داده‌های مربوط به مشخصات افراد و شاخص‌های مورد نظر هر گروه توسط آزمون تی زوجی آنالیز شد. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرها بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل و برای محاسبه‌ی تغییرات وزن و فشار خون در ۵ بار اندازه‌گیری از آنالیز واریانس برای

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مستقل کمی در گروه‌های مورد بررسی

متغیر مستقل	گروه مورد (تعداد = ۲۹)	گروه شاهد (تعداد = ۲۸)	مقدار p
سن (سال)	۴۹±۹/۰۷	۵۱/۸۲±۸/۲۵	۰/۲۵۴
مدت ابتلا به دیابت (ماه)	۹۶/۲۸±۷۰/۸	۷۲/۴۳±۶۱/۶۴	۰/۱۸۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۰۲±۵/۳۷	۲۷/۶±۴/۲	۰/۷۸۱
پیش از مداخله	۲۷/۱±۵/۱۷	۲۶/۸±۴	۰/۷۸۲
پس از مداخله	۷۲/۶۰±۱۳/۲۳	۶۹/۹۰±۱۱/۶۷	۰/۴۱
پس از مداخله	۷۰/۴۶±۱۳/۱۳	۶۷/۸۲±۱۱/۳۰	۰/۴۲

سیستولی (۱۳/۲۵±۲/۰۴) در برابر ۱۱/۴۹±۱/۵۳ میلی‌متر جیوه، $(P=۰/۰۰۱)$ و دیاستولی (۸/۱۴±۱/۰) در برابر ۷/۱۹±۰/۹۳ میلی‌متر جیوه، $(p=۰/۰۰۱)$ به وجود آمد که نشان‌دهنده‌ی کاهش مشخص این متغیرها در گروه مورد بود (جدول ۲).

اختلاف معنی‌داری در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی آلفا - لیپوتیک اسید برای فشارخون سیستولی (۱۳/۳۴±۱/۳۷) در برابر ۱۱/۴۹±۱/۵۳ میلی‌متر جیوه، $(P<۰/۰۰۰۱)$ و دیاستولی (۸/۰۱±۰/۹۸) در برابر ۷/۱۹±۰/۹۳ میلی‌متر جیوه، $(P<۰/۰۰۰۱)$ وجود داشت. مقایسه‌ی میانگین فشار خون در ابتدای مطالعه اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد اما در پایان مطالعه اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد در فشارخون

جدول ۲- فشار خون در دو گروه مورد و شاهد پیش و پس از مداخله

متغیر	گروه مورد (تعداد = ۲۹)	گروه شاهد (تعداد = ۲۸)	مقدار P (بین گروه‌ها)
فشارخون سیستولی (میلی‌متر جیوه)			
پیش از مداخله	$133/34 \pm 1/37$	$137/7 \pm 1/96$	۰/۴۲۳
پس از مداخله	$111/49 \pm 1/52$	$137/25 \pm 2/04$	‡۰/۰۰۱
مقدار p (در هر گروه)	<۰/۰۰۰۱	۰/۱۹۱	
فشارخون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)			
پیش از مداخله	$8/01 \pm 0/98$	$8/50 \pm 1/12$	۰/۰۶۳
پس از مداخله	$7/19 \pm 0/93$	$8/14 \pm 1/0$	‡۰/۰۰۱
مقدار p (در هر گروه)	‡<۰/۰۰۰۱	۰/۸۹	

* اعداد به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند، † اختلاف آماری معنی‌دار پیش از مداخله با پس از آن، ‡ اختلاف آماری معنی‌دار بین دو گروه مورد و شاهد.

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی آلفا - لیپوئیک اسید (ALA) بر فشار خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. آلفا - لیپوئیک اسید در مطالعه‌ی ما منجر به کاهش معنی‌داری در فشارخون سیستولی و دیاستولی نسبت به گروه شاهد شد و یز فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه مورد کاهش معنی‌داری نسبت به ابتدای مطالعه نشان دادند.

از آن‌جا آنتی‌اکسیدان‌ها اثر مفیدی بر پیشگیری از بروز عوارض دیابت دارند و با توجه به نقش آن‌ها در جلوگیری از ایجاد استرس اکسیداتیو، این موضوع می‌تواند ما را به سمت بهره بردن از این ویژگی در بیماران دیابتی سوق دهد یعنی جایی‌که دفاع آنتی‌اکسیدانی دچار نقص شده است.^۸ مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند، مکمل اسید آلفا - لیپوئیک به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی خود و با توانایی پیشگیری از افزایش آنیون سوپراکسید در میتوکندری و جلوگیری از تشکیل محصولات انتهایی گلیکوزیلاسیون در آئورت - که با افزایش فشار خون و مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی در ارتباط است - از گسترش پرفشاری خون و هیپرگلیسمی پیشگیری می‌کند؛ به عنوان مثال می‌توان از مطالعه‌ی میدائو نام برد که در سال ۲۰۰۳ اثر کاهنده‌ی فشارخون این آنتی‌اکسیدان را نشان داد^{۱۹} که این یافته موافق با یافته‌های مطالعه‌ی ما است. از آن‌جا هیپرگلیسمی به طور مستقیم با

افزایش تولید آنیون سوپراکسید و در نتیجه پراکسی‌نیتريت، تخریب DNA و فعال شدن پلی‌آنزیم هسته‌ای (ADP - ریبوز) پلی‌مراز در پیشرفت اختلال در اندوتلیال عروق نقش دارد، این روند سبب کاهش NAD⁺، آهسته شدن گلیکولیز، تشکیل ATP و انتقال الکترون می‌شود که مشکلات حاد دیواره‌ی عروق را در افراد دیابتی و پیشرفت عوارض آن را در پی خواهد داشت.^۸ از طرف دیگر دیده شده در افراد دیابتی، افزایش استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد سبب نقص در عملکرد اکسید نیتريك (NO) می‌شود. NO یک واسطه‌ی انبساط عروقی است که برای تنظیم فشار سرخرگی ضروری به نظر می‌رسد به طوری‌که در اندوتلیوم عروق پس از سنتز توسط آنزیم نیتريك اکسید سنتاز (NOS) از آرژنین، این گاز به داخل سلول‌های ماهیچه‌ای صاف منتشر می‌شود و با ایجاد باند با گوانیلات سیکلاز موجب فعال شدن سیکل پیامبرثانویه (cGMP) گشته و باعث استراحت سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق و انبساط آن‌ها می‌شود. مصرف آلفا - لیپوئیک اسید با برداشت یون سوپراکسید سبب افزایش قابلیت دسترسی NO و عملکرد آن بهبود می‌شود. هیتزر همکاران در سال ۲۰۰۱ اثر استرس اکسیداتیو را در نقص عملکرد اندوتلیال و قدرت درمانی لیپوئیک اسیدها را در بیماران دچار عدم تعادل بین سطح آنتی‌اکسیدانی و شرایط استرس و ارتباط این دو را گزارش کردند.^{۱۸} در مطالعه‌ی ما سطح NO اندازه‌گیری نشد که می‌تواند از محدودیت‌های این مطالعه باشد.

می‌کند. در مطالعه‌ی پیشنهاد شد که دریافت مزمن گلوکز با وجود استرس اکسیداتیو در عروق و با افزایش فشارخون سیستولی در ارتباط است چرا که در این مطالعه ارتباط مثبت و معنی‌داری بین تولید آنیون سوپراکسید در آئورت و افزایش فشار خون سیستولی مشاهده شد. همچنین دیده شد که مصرف مکمل‌دهی ALA می‌تواند از بالا رفتن فشار خون و افزایش مقاومت به انسولین و رادیکال‌های آزاد اکسیژن پیشگیری نماید. در این مطالعه اثر کاهنده‌ی پرفشاری خون اثر هیپوگلیسمیک ALA با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از افول آنیون سوپر اکسید مربوط بود.^{۲۴} بورسیه و همکاران نشان دادند که درمان با ALA به طور معنی‌داری عدم تعادل بین افزایش استرس اکسیداتیو و تخلیه دفاع آنتی اکسیدانی را بهبود می‌بخشد حتی اگر این امر در بیمارانی باشد که کنترل کمتری روی قند خون دارند.^{۲۵}

همان‌طور که گفته شد تولید رادیکال‌های آزاد سبب ایجاد عوارض بسیاری در دیابت می‌شود و درمان با آلفا-لیپوئیک اسید می‌تواند از هیپرگلیسمی، کتونومی، کتونوری و کاهش گلیکوژن در بافت‌ها پیشگیری کند. همچنین، نسبت سنتز اسید چرب را در کبد افراد دیابتی کاهش دهد.^{۲۶،۲۷}

با توجه به اثر مثبت آلفا - لیپوئیک اسید در کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی، احتمالاً می‌توان آن را به عنوان مکملی برای پیشگیری از عوارض عروقی دیابت توصیه نمود. تعیین دقیق سازوکار اثر آلفا - لیپوئیک اسید بر فشار خون و حداقل دوز مورد نیاز مستلزم مطالعه‌های بیشتری است.

سپاسگزاری: نگارندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و خدمات بهداشتی - درمانی کمال تشکر را دارند.

تعداد زیادی از مطالعه‌ها ارتباط بین مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی را با افزایش فشار خون به اثبات رسانده^{۲۰} با این سازوکار که انسولین سیستم عصبی سمپاتیک را تحریک کرده، احتباس سدیم کلیه را افزایش داده و هایپرتروفی ماهیچه‌های صاف عروق را موجب می‌شود^{۲۱} و این امر ارتباط بین مقاومت به انسولین یا هیپرانسولینمی را با پاتوژنز پرفشاری خون ممکن می‌سازد. اگرچه تزریق حاد انسولین خاصیت گشادکنندگی عروق دارد اما در شرایط مقاومت به انسولین به دلیل کاهش پاسخ به انسولین و کاهش انقباض عروق، شرایط پرفشاری ایجاد می‌شود و یک عدم تعادل بین اثرهای آن به وجود می‌آید. اطلاعات در مورد ارتباط بین این دو ضد و نقیض هستند اما مطالعه‌هایی که به طور مستقیم مقاومت به انسولین را اندازه‌گیری کرده‌اند، به یافته‌های مثبتی دست یافته‌اند.^۹ از طرف دیگر، تعدادی از مطالعه‌های انسانی و حیوانی نیز پیشنهاد کرده‌اند که انسولین در حضور مقاومت به انسولین، تولید آندوتلین -۱ (ماده‌ای با خاصیت انقباضی) را در سلول‌های آندوتلیال تحریک کرده و فعالیت آن را در سلول‌های ماهیچه‌های صاف عروق تشدید می‌کند. به نظر می‌رسد افزایش این ماده ممکن است نقش مهمی در افزایش فشار خون ایفا نماید.^{۲۰} مطالعه‌های متعددی حاکی از آن هستند که درمان با آنتی‌اکسیدان آلفا - لیپوئیک اسید سبب افزایش حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود.^{۲۲،۲۳} در مطالعه‌ی ما نیز یکی از دلایل کاهش فشار خون احتمالاً کاهش مقاوت به انسولین بود. واسدیف نیز در سال ۲۰۰۰ با تجویز ۵۰۰ میلی‌گرم آلفا - لیپوئیک اسید در موش‌های دیابتی به مدت ۹ هفته کاهش مشخصی را در فشار خون سیستولی و سطح انسولین گزارش کرد که یافته‌های مطالعه‌ی ما را تأیید

References

- Elliott WJ. Intensive antihypertensive treatment to the new lower blood pressure targets. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:313-19.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism* 1995;44: 363-8.
- Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol* 1994; 266: H2568-72.
- Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 305-9.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-67.
- Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993; 19: 59-66.
- Mehta JL, Lopez LM, Chen L, Cox OE. Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic

- hypertension, and effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74: 901-5.
8. D.Ros R, Assaloni R, Ceriello A. Antioxidant therapy in diabetic complications: What is new?. *Curr Vas Pharm* 2004; 2:335-41.
 9. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Zenere MB, Saggiani F, et al. Intracellular Partition of Plasma Glucose Disposal in Hypertensive and Normotensive Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2073-9.
 10. Jarrett RJ. Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1989; 5: 547-58.
 11. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension* 1998; 32: 59-64.
 12. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 650-6.
 13. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Thomas TP, Hill M, Khaper N, Singal PK. Probuocol improves antioxidant activity and modulates development of diabetic cardiomyopathy. *Nutrition* 1995; 11 Suppl 5: 551-4.
 14. Vasdev S, Ford CA, Parai S, Longereich L, Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18: 567-73.
 15. Packer L, Roy S, Sen CK. alpha-Lipoic acid: a metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription. *Adv Pharmacol* 1999; 38:79-101.
 16. Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ, Augustin HJ, Dietze GJ. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:284-8.
 17. Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, Henriksen EJ. The antioxidant -lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes*1996; 45: 1024-9.
 18. Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschütter A, Meinertz T. Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxid-mediated vasodilation in diabetic patient: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:53-61.
 19. Midau AE, Elimadi A, Wu L, Haddad PS, de Champlain J. Lipoic acid prevents hypertension, hyperglycemia, and increases in heart mitochondrial superoxid production. *Am J Hypertens* 2003;16: 173-9.
 20. Sarafidis PA, Bakris G L. Insulin and Endothelin: An Interplay Contributing to Hypertension Development? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:379-85.
 21. Saad M F, Rewers M, Selby J, Howard G, Jinagouda S, Fahmi S, et al. Insulin Resistance and Hypertension. *Hypertension* 2004;43:1324-31.
 22. Vukkarasu T, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Lipoic acid improves glucose utilization and prevents protein glycation and AGE formation. *Pharmazie* 2005; 60: 772-5.
 23. Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL, Simon I, Clancy DE, Tritschler HJ, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with Type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 872-4.
 24. Midaoui AE, Champlain JD. Prevention of hypertension, Insulin Resistance, and oxidative stress by Lipoic Acid. *Hypertension* 2002, 39: 303-7.
 25. Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP, Klevesath M, Hofmann M, Urich H, et al. Alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 1495-500.
 26. Hunt JV, Wolff SP. Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. *Free Radic Res Commun* 1991; 12-13 pt1:115-23.
 27. Wagh SS, Natraj CV, Menon KKG. Mode of action of lipoic acid in diabetes. *J Biosc* 1987;11:59-74.

Original Article

The Effect of Alpha-Lipoic Acid on Blood Pressure in Type 2 Diabetics

Mazloom Z¹, Ansar H²

¹Department of Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, ²Nutritionist, Shiraz, I.R.Iran
e-mail:zohremazlom@yahoo.co.in

Abstract

Introduction: Majority of diabetic patients eventually develop hypertension. Because of its antioxidative properties, alpha-lipoic acid plays an effective role in decreasing oxidative stress and preventing endothelium dysfunction. The purpose of the present study was to determine the effect of alpha-lipoic acid on blood pressure in type 2 diabetic patients. **Materials & Methods:** Fifty-seven type 2 diabetic patients (14 male and 43 female), mean age 53.5 years, were enrolled in this study. Upon arrival subjects were randomly divided into either the experimental (n=29) or control (n=28) groups. The experimental group received 300 mg alpha-lipoic acid daily for eight weeks, while the control group received a placebo for eight weeks. Blood pressure and 24 hours diet recall were measured at the beginning of the study and every two weeks after that. **Results:** The results of the study showed a significant decrease in both systolic and diastolic blood pressures at the end of study in the alpha lipoic acid group compared to their initial values ($p<0/0001$), and to the control group ($p=0/001$). **Conclusion:** This study suggests that alpha-lipoic acid supplements can be recommended for type 2 diabetic patients to prevent high blood pressure.

Keywords: Alpha-lipoic acid, Type 2 diabetes, Blood pressure, Oxidative stress, Antioxidant