

اثر مکمل اسید لینولئیک مزدوج بر مقاومت به انسولین و شاخص‌های گلیسمی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

ژاله شادمان^۱، دکتر سیدرضا راست‌منش^۱، دکتر مهدی هدایتی^۲، دکتر فروغ‌اعظم طالبان^۳، دکتر نوید سعادت^۴، دکتر فریده طاهباز^۵، دکتر یدالله محرابی^۵

۱) انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، ۲) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، ۳) گروه تغذیه‌ی انسانی، انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، ۴) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، ۵) گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: انستیتوی تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، ژاله شادمان؛ e-mail: zhaleh_shadman@yahoo.com

چکیده

مقدمه: برخی مطالعه‌های حیوانی و کشت سلولی، خواص مفیدی را برای اسید لینولئیک مزدوج (CLA) گزارش کرده‌اند. خواص ضد چاقی، ضد آتروژنی و ضد التهابی، نمونه‌ای از اثرهای CLA هستند. مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که ایزومر ۱۰ - ترانس ۱۲ - سیس با افزایش مقاومت به انسولین در ارتباط است ولی در مورد ایزومر ترکیبی (۵۰:۵۰) یافته‌های مطالعه‌ها ضد و نقیض هستند. مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر CLA بر مقاومت به انسولین، عملکرد سلول‌های بتا، سطح گلوکز و پاسخ‌دهی سلول‌های بتای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. 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 و جنس به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. گروه آزمون روزانه ۳ گرم کپسول حاوی اسید لینولئیک مزدوج و گروه شاهد معادل آن کپسول پلاسبو به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. در ابتدا و انتهای دوره از هر دو گروه به صورت ناشتا و دو ساعت پس از صبحانه‌ی استاندارد، نمونه‌گیری انجام شد و قند خون، انسولین، پروانسولین، پپتید C و هموگلوبین گلیکوزیله اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: در میزان قند خون، انسولین، پرو انسولین و پپتید C ناشتا و دو ساعته و میزان مقاومت به انسولین، حساسیت به انسولین، عملکرد سلول‌های بتا و پاسخ‌دهی سلول‌های بتا در دو گروه آزمون و شاهد، قبل و بعد از مداخله‌ی اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: مصرف روزانه‌ی ایزومرهای اسید لینولئیک مزدوج به مدت دو ماه سبب بهبود وضعیت قند و عملکرد انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ نمی‌شود بنابراین تجویز آن توصیه نمی‌گردد.

واژگان کلیدی: اسید لینولئیک مزدوج، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، گلوکز، حساسیت به انسولین

دریافت مقاله: ۸۷/۱۱/۱۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۷/۱۲/۱۹ - پذیرش مقاله: ۸۷/۱۲/۲۶

مقدمه

خواص مفیدی را برای CLA گزارش کرده‌اند. خواص ضد چاقی،^{۷-۱۲} ضد آتروژنی^{۱۰-۱۳} ضد دیابت^{۱۹-۲۱} و ضد التهابی^{۲۲} نمونه‌ای از اثرهای CLA هستند. مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که CLA حتی در گونه‌های مختلف حیوانات نیز اثرهای متفاوتی دارد. به عنوان مثال، CLA در موش‌های صحرایی باعث افزایش PPAR- γ می‌شود که ترانسیپتازون و CLA لیگاند این گیرنده هستند و از این طریق نقش خود را در کنترل مقاومت به انسولین ایفا می‌کند. اگرچه مطالعه‌های در موش‌های سوری نشان داد که CLA سبب مقاومت به انسولین، افزایش TNF- α و کاهش لپتین سرم می‌شود. در مجموع، مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که ایزومر ترانس ۱۰ - سیس ۱۲ با افزایش مقاومت به انسولین در ارتباط است ولی در مورد ایزومر ترکیبی (۵۰:۵۰) یافته‌های مطالعه‌ها ضد و نقیض است.^{۲۳} شیوع استفاده از مکمل CLA به منظور کاهش وزن در جامعه در حال افزایش است. بیشتر افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ اضافه وزن نیز دارند، بنابراین ممکن است به منظور کاهش وزن از این مکمل استفاده نمایند. از آن‌جا که مطالعه‌های کمی در ارتباط با اثر مکمل CLA در افراد دیابتی انجام شده است، مطالعه‌ی حاضر به بررسی اثر CLA بر مقاومت به انسولین، عملکرد سلول‌های بتا، گلوکز و پاسخ‌دهی سلول‌های بتا بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است.

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 قندی 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 کامل کردند. در ابتدای مطالعه، هدف و روش اجرای مطالعه به بیماران توضیح داده شد و برگه‌ی رضایت‌نامه از داوطلبان گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: 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،ⁱⁱ BMI کمتر از ۳۰ و بالاتر از ۲۵

دیابت قندی نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است. شیوع این بیماری در سطح جهان رو به افزایش است. در سال ۲۰۰۰ در حدود ۱۵۰ میلیون نفر مبتلا به این بیماری بودند. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ این تعداد به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. مقاومت به انسولین نقش مهمی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از آن دارد و یک عامل خطر ساز مستقل برای ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی حتی در افراد غیر دیابتی است.^۱ اسید لینولئیک مزدوج یا CLA^۱ به گروهی از اسیدهای چرب ۱۸ کربنی غیر اشباع با دو پیوند دوگانه اطلاق می‌شود که ایزومر فضایی و موضعی اکتادکانوئیک اسید هستند. در اسید لینولئیک مزدوج، گروه متیلن، پیوندهای دوگانه را آن‌طور که در اسیدلینولئیک دیده می‌شود، از هم جدا نمی‌سازد بلکه پیوندهای دوگانه‌ی CLA توسط پیوند ساده از هم جدا می‌شوند و این پیوندهای دوگانه اغلب به صورت سیس و ترانس و در موقعیت‌های کربن ۷ و ۸، ۹ و ۱۰، ۱۱ و ۱۲ یا ۱۱ و ۱۳ قرار دارند و ایزومرهای ۹ سیس - ۱۱ ترانس و ۱۰ ترانس ۱۲ - سیس، دو ایزومر فعال هستند.^{۱،۲} اسیدلینولئیک مزدوج به طور طبیعی در شکمبه‌ی نشخوارکنندگان از طریق بیوهیدروژناسیون جزیی یا تخمیر باکتریایی و به عنوان اولین واسطه‌ی ایزومریزاسیون اسیدلینولئیک به اسیداستئاریک تولید می‌شود. نشخوارکنندگان قادر به سنتز CLA از ترانس ۱۱ اکتادکانوئیک اسید (اسید واکسنیک) توسط آنزیم ۹ دلتا- دساچوراز (اکسیداسیون) نیز هستند.^۳ مهم‌ترین منبع غذایی این اسید چرب غیر معمول، غذاهای مشتق شده از حیوانات نشخوارکننده مانند گوشت نشخوارکنندگان و لبنیات، و میانگین دریافت آن ۱۶۰ میلی‌گرم در روز است.^{۴،۵} ساختمان اسید لینولئیک مزدوج در سال ۱۹۷۸، به صورت اتفاقی در زمان بررسی خصوصیت سرطانزایی گوشت کبابی توسط پاریزا و هارگریوز در انستیتوی تحقیقات غذایی دانشگاه ویسکانسین شناسایی شد. پژوهشگران بر خلاف انتظار متوجه وجود اسیدهای چربی در گوشت کبابی شدند که نه تنها خواص سرطان‌زایی نداشت، بلکه اثرهای ضدسرطانی هم داشت.^{۲،۶} برخی مطالعه‌های حیوانی و کشت سلول‌های حیوانی و انسانی،

خون تام به ویال حاوی ضد انعقاد در EDTAⁱⁱ افزوده شد. سرم جدا شده از مابقی خون گرفته شده در میکروتیوپ‌های ۱ میلی‌لیتری برای سنجش فاکتورهای هورمونی و بیوشیمیایی مورد نظر انکوبه و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای ۸۰- درجه ذخیره شد برای انجام آزمون گلوکز دو ساعت پس از صرف غذا، همگی افراد صبحانه‌ی استاندارد صرف نمودند. این صبحانه دارای ۳۶۰ کیلوکالری انرژی بود که از حدود ۵۶/۶ گرم کربوهیدرات (۵۵-۵۰٪)، ۱۹/۵ گرم پروتئین (۲۰-۱۵٪) و ۱۱/۵ گرم چربی (۳۰٪) تشکیل می‌شد. سطح گلوکز با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی بر اساس روش گلوکز اکسیداز (کیت گلوکز، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران)، و دستگاه اتوآنالیزور (سلکترا ۲، دیرن، هلند) سنجیده شد. غلظت انسولین، پروانسولین و پپتید C سرم با استفاده از کیت الایزاⁱⁱⁱ (شرکت مرکودیا، آسالا، سوئد) اندازه‌گیری شد. درصد هموگلوبین گلیکوزیله در نمونه‌ی خون کامل و با استفاده از روش کروماتوگرافی تعویض یونی (کیت هموگلوبین گلیکوزیله، شرکت بیوسیستم، اسپانیا) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمونی (CV%)^{iv} گلوکز، انسولین، پروانسولین، پپتید C و هموگلوبین A1c به ترتیب ۴/۷٪، ۵/۵٪، ۴/۵٪، ۴/۷٪ و ۵/۶٪، و حساسیت آزمایش‌های مذکور به ترتیب ۱ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، ۱ میلی‌واحد بر لیتر، ۰/۵ پیکو مول بر لیتر، ۵ پیکومول بر لیتر و ۱٪ بود.

مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مدل هوموستاز (HOMA-IR)^v به صورت زیر محاسبه شد.^{۲۴}

$$= \text{غلظت انسولین } (\mu\text{U/mL}) \times \text{غلظت گلوکز } (\text{mmol/L})$$

مقاومت به انسولین

حساسیت به انسولین نیز با استفاده از فرمول QUICKI^{vi} محاسبه شد.^{۲۵}

(لگاریتم غلظت گلوکز + لگاریتم غلظت انسولین) / ۱ = QUICKI

عملکرد سلول‌های بتا از طریق محاسبه‌ی نسبت غلظت پروانسولین به انسولین به دست آمد.^{۲۶} نمایه‌ی عملکرد سلول‌های بتا به صورت HOMA-B٪ و نسبت مولی پپتید C به انسولین به عنوان نمایه‌ی کلیانس کبدی انسولین محاسبه

کیلوگرم بر مترمربع، و دارا بودن سن ۳۵ تا ۵۰ سال. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از سابقه‌ی آرتروز، انفارکتوس میوکارد یا سکته‌ی مغزی در یکسال اخیر، ابتلا به بیماری‌های کلیوی یا کبدی، بیماری‌های التهابی مزمن و تیروئید، مصرف داروهای پایین‌آورنده تری‌گلیسرید یا کلسترول، بتابلوکرها، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs)ⁱ و مهارکننده‌های کانال کلسیم، استروژن یا پروژسترون، مصرف هرگونه مکمل از جمله ویتامین C، E، امگا ۳ و CLA طی ۲ ماه قبل از شروع مطالعه، مصرف سیگار، مصرف الکل، درمان با انسولین، یائسگی و بارداری. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور و کنترل شده با دارونما به مدت ۸ هفته انجام شد. بیماران به صورت تصادفی و بلوک‌بندی بر اساس سن، جنس و BMI در یکی از دو گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA (روزانه ۳ کپسول یک 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، تونالین (SG1000T FFA با روکش شفاف ژلاتینی که حاوی ۸۰٪ CLA بود. همه‌ی مکمل‌های CLA و دارونما از شرکت Cognis انگلستان تهیه شدند. در ابتدای مطالعه بسته‌ی کپسول‌های CLA و دارونما به بیماران تحویل داده شد و از آن‌ها 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 انجام نشد.

دریافت رژیم بیماران توسط پرسشنامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته‌ی یک روزه و دو روزه‌ی ثبت غذایی در ابتدا و انتهای مطالعه ثبت و توسط نرم‌افزار Nutritionist نسخه‌ی ۴ (N۴) تجزیه و تحلیل شد.

نمونه‌ی خون ورید انته‌کوبیتال در ابتدای مطالعه و هفته‌ی هشتم، هر بار به میزان ۷ سی‌سی در حالت ناشتایی ۱۲ ساعته و ۳ سی‌سی در حالت پُست پُراندیال یا ۲ ساعت پس از صرف صبحانه با کمک اسکالپ‌وین در حالت نشسته روی صندلی از بیماران گرفته شد. برای جداسازی سرم، سانتریفوژ نمونه‌ها با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. برای سنجش هموگلوبین گلیکوزیله، ۱/۵ سی‌سی

ii- Ethylene Di-amine Tetra acetic Acid

iii- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

iv- Coefficient Variation

v- Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

vi- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

i- Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

شد.^{۲۷} پاسخ‌دهی سلول‌های بتا در حالت ناشتا، توانایی گلوکز ناشتای سرم را در تحریک ترشح انسولین، و پاسخ‌دهی سلول‌های بتا پس از صرف غذا، توانایی گلوکز را پس از صرف غذا در تحریک ترشح انسولین نشان می‌دهند و با استفاده از فرمول Hovorka محاسبه شد.^{۲۶}

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSSⁱ ویرایش ۱۳ انجام شد. در این مطالعه مقدار P 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 شد. همه‌ی داده‌ها با استفاده از آزمون ANCOVAⁱⁱ نسبت به مقادیر پیش از مداخله و عوامل مداخله‌گر تعدیل شدند. همچنین، آزمون تی به منظور مقایسه‌ی میانگین تفاوت‌ها قبل و بعد از مداخله مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سن افراد گروه دریافت‌کننده‌ی مکمل CLA، ۴۵/۱۴±۵/۷۷ سال، افراد گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما ۴۶/۵۳±۴/۳۸ سال، و میانگین BMI افراد گروه دریافت‌کننده مکمل ۲۷/۴۸±۳/۵۹ و افراد گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما

۲۷/۱۳±۱/۸۷ کیلوگرم بر مترمربع بود. آنالیز داده‌های رژیمی تفاوت معنی‌داری را در ابتدا و انتهای مطالعه در هر گروه و نیز بین گروه‌ها نشان نداد. آزمون تی در مقایسه‌ی میانگین تفاوت داده‌های گروه‌ها و نیز آزمون ANCOVA به منظور مقایسه‌ی شاخص‌های گلیسمی بین دو گروه و تعدیل داده‌ها نسبت به مقادیر قبل از مداخله، سن، وزن و BMI به کار گرفته شدند. در این مطالعه، مکمل‌یاری روزانه با ۳ گرم کپسول CLA به مدت ۸ هفته سطح گلوکز، انسولین، پروانسولین و پپتید C ناشتا و ۲ ساعت پس از صرف غذا را در مقایسه با گروه شاهد تغییر نداد. داده‌های مربوط به اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. اختلاف معنی‌داری در شاخص‌های مقاومت به انسولین، حساسیت به انسولین، عملکرد سلول‌های بتا و پاسخ‌دهی سلول‌های بتا در حالت ناشتا و پس از صرف غذا بین دو گروه مشاهده نشد. این داده‌ها در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. میانگین درصد هموگلوبین گلیکوزیله در ابتدای مطالعه در دو گروه دریافت‌کننده‌ی CLA و دارونما ۱±۱۰٪ و در پایان هفته‌ی هشتم ۱±۹٪ بود. اختلاف معنی‌داری در سطح هموگلوبین گلیکوزیله هر گروه در ابتدا و پایان مطالعه و نیز بین گروه‌های دیده نشد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های بیوشیمیایی دو گروه دریافت‌کننده‌ی CLA و دارونما در ابتدا و پایان هفته‌ی هشتم مطالعه

گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما		گروه دریافت‌کننده‌ی CLA		
ابتدای مطالعه	هفته‌ی هشتم	ابتدای مطالعه	هفته‌ی هشتم	
۱۵۳ ± ۱۹	۱۵۵ ± ۲۰	۱۵۴ ± ۱۴	۱۵۶ ± ۲۰	قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۱۹۱ ± ۲۹	۱۸۷ ± ۲۰	۱۷۷ ± ۲۱	۱۸۴ ± ۲۸	قند خون ۲ ساعته (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۱۰ ± ۱۰	۱۰ ± ۹	۵ ± ۳	۵ ± ۳	انسولین ناشتا (میلی‌واحد بر لیتر)
۲۰ ± ۱۷	۲۶ ± ۲۱	۲۱ ± ۱۲	۲۲ ± ۱۲	انسولین ۲ ساعته (میلی‌واحد بر لیتر)
۱۷ ± ۱۴	۱۹ ± ۱۸	۱۳ ± ۹	۱۰ ± ۷	پروانسولین ناشتا (پیکومول بر لیتر)
۳۶ ± ۱۹	۳۸ ± ۲۸	۲۵ ± ۱۱	۲۶ ± ۱۵	پروانسولین ۲ ساعته (پیکومول بر لیتر)
۵۸۲ ± ۳۰۰	۶۰۴ ± ۲۳۵	۶۹۰ ± ۳۵۶	۵۷۰ ± ۲۵۹	پپتید C ناشتا (پیکومول بر لیتر)
۱۳۲۴ ± ۳۶۳	۱۴۳۲ ± ۶۱۳	۱۴۶۶ ± ۶۰۰	۱۴۵۷ ± ۷۰۵	پپتید C ۲ ساعته (پیکومول بر لیتر)

i- Statistical Package for Social Sciences
ii- Analysis of Covariance

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار مقاومت به انسولین، حساسیت انسولین، عملکرد سلول‌های بتا و پاسخ‌دهی سلول‌های بتا در گروه دریافت‌کننده CLA و دارونما در ابتدا و پایان هفته‌ی هشتم مطالعه

گروه دریافت‌کننده دارونما		گروه دریافت‌کننده CLA		
ابتدای مطالعه	هفته‌ی هشتم	ابتدای مطالعه	هفته‌ی هشتم	
۴/۱۲ ± ۴/۰۲	۸/۸۸ ± ۱۹/۱۳	۲/۱۴ ± ۱/۱۸	۲/۸۴ ± ۲/۵۰	مقاومت به انسولین
۰/۳۳۸ ± ۰/۰۵۲	۰/۳۲۰ ± ۰/۰۵۲	۰/۳۵۳ ± ۰/۰۴۰	۰/۳۴۳ ± ۰/۰۴۰	حساسیت به انسولین
۳/۲۴ ± ۳/۲۹	۳/۰۱ ± ۲/۸۲	۲/۵۱ ± ۲/۲۵	۲/۷۹ ± ۲/۵۴	نسبت پروانسولین به انسولین ناشتا
۲/۳۰ ± ۱/۱۸	۲/۲۸ ± ۱/۷۷	۱/۴۹ ± ۱/۱۱	۱/۵۸ ± ۱/۳۱	نسبت پروانسولین به انسولین ۲ ساعته
۴۶/۷۴ ± ۴۶/۱۸	۵۲/۸۳ ± ۷۶/۰۴	۲۴/۸۱ ± ۱۷/۸۱	۳۰/۸۱ ± ۲۵/۱۹	HOMA B%
۱/۰۰ ± ۰/۶۵	۱/۲۰ ± ۰/۵۴	۱/۱۶ ± ۰/۶۸	۱/۳۷ ± ۰/۷۲	پاسخ‌دهی سلول‌های بتا در حالت ناشتا
۱۱/۶۶ ± ۱۴/۳۳	۱۱/۷۹ ± ۸/۷۷	۲۴/۰۷ ± ۳۲/۷۰	۱۸/۳۱ ± ۲۳/۸۶	پاسخ‌دهی سلول‌های بتا پس از غذا

بحث

در مطالعه‌های انسانی که در افراد سالم انجام شده است، مکمل‌یاری با CLA به مدت ۸ هفته تغییر معنی‌داری در وزن بدن، غلظت گلوکز، انسولین سرم و مقاومت به انسولین ایجاد نکرد.^{۱۶-۱۸} بنابراین، می‌توان گفت استفاده از مکمل‌های رژیم‌ی CLA در افراد سالم اثر زیان‌آوری بر شاخص‌های بیوشیمیایی ندارد. همچنین از آنجا که این مطالعه‌ها در افراد سالم انجام شده است، انتظار نمی‌رود مکمل‌یاری، سرمی گلوکز و انسولین را به کمتر از محدودی طبیعی کاهش دهد. یافته‌های این مطالعه‌ها با مطالعه‌ی ما هم‌خوانی دارد. با این حال، یافته‌های مطالعه‌های فوق را نمی‌توان به افراد مبتلا به دیابت تعمیم داد. چرا که در مطالعه‌ی ما، گروه مورد بررسی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دارای اضافه وزن بودند.

در برخی مطالعه‌های انجام شده در افراد چاق یا مبتلا به سندرم متابولیک، افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین در اثر مصرف CLA گزارش شده است.^{۲۸،۱۹-۲۹} در حالی که در مطالعه‌ی حاضر هیچ‌کدام از این شاخص‌ها تغییر نکرد. در مطالعه‌های ذکر شده، افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین در اثر مصرف ایزومرهای مجزای ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس و یا ۹- سیس، ۱۱- ترانس CLA گزارش شده است. در حالی که، مصرف مکمل تجاری CLA در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و یا اضافه وزن مانند مطالعه‌ی ما، شاخص‌های بیوشیمیایی دیابت را تحت تأثیر قرار نداده است.^{۲۸،۱۰،۷،۲۹}

تاکنون مطالعه‌های کمی در ارتباط با اثر CLA در افراد دیابتی انجام شده است. در یک مطالعه دوز معمول مکمل

در این مطالعه اثر روغن تجاری CLA بر شاخص‌های دیابت قندی نوع ۲ بررسی شد. افراد گروه مورد روزانه ۳ گرم کپسول CLA به مدت ۸ هفته و افراد گروه شاهد روزانه ۲ گرم کپسول روغن سویا به عنوان دارونما مصرف کردند. در این مطالعه، مصرف CLA در مقایسه با گروه شاهد تغییر معنی‌داری را در شاخص‌های بیوشیمیایی قند خون، انسولین، پروانسولین و پپتید C ناشتا و ۲ ساعته ایجاد نکرد.

تاکنون مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس با افزایش مقاومت به انسولین در ارتباط است ولی در مورد ایزومر ترکیبی (۵۰:۵۰) و ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس، یافته‌های مطالعه‌ها ضد و نقیض است. در برخی مطالعه‌ها حیوانی نیز CLA اثری بر قند خون و مقاومت به انسولین نداشته است.^{۲۱،۱۲،۹-۲۳} با این حال، مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که CLA حتی در گونه‌های مختلف حیوانات اثرهای متفاوتی دارد. به عنوان مثال، CLA در موش‌های آزمایشگاهی باعث افزایش PPAR- γ می‌شود که ترولیگیتازون و CLA لیگاند این گیرنده هستند و از این طریق نقش خود را در کنترل مقاومت به انسولین ایفا می‌کند. همچنین، CLA، سبب کاهش مقاومت به انسولین در بافت چربی موش‌های آزمایشگاهی می‌شود. ولی مطالعه در موش‌ها نشان داده است که CLA سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود.^{۲۳}

تجاری CLA، نمایه‌ی حساسیت انسولین را در افراد جوان دیابتی بهبود بخشید، ولی در پاسخ‌گویی افراد تفاوت‌هایی وجود داشت.^{۲۰} در مطالعه‌ای دیگر مصرف مکمل CLA، غلظت گلوکز ناشتا را به صورت معنی‌دار افزایش و حساسیت به انسولین (با استفاده از مدل هموستاز)، حساسیت انسولین گلوکز خوراکی و نمایه‌ی حساسیت انسولین (ISI)^۱ را به طور معنی‌داری کاهش داد.^{۱۲} در حالی که در مطالعه‌ی ما هیچ‌کدام از شاخص‌های کنترل دیابت تحت تأثیر قرار نگرفت. علت تناقض در یافته‌های مطالعه‌های انجام شده در افراد مبتلا به دیابت ممکن است ناشی از تفاوت در پاسخ‌گویی افراد باشد، همچنان که در مطالعه‌ی Eyjolfson و همکاران، با وجود این‌که مصرف مکمل CLA به طور میانگین حساسیت به انسولین را افزایش داد، در ۲ نفر تغییری مشاهده نشد و در ۲ نفر هم نمایه‌ی حساسیت انسولین کاهش یافت. در آن مطالعه حساسیت به انسولین در ۶ نفر افزایش زیادی یافت و به همین علت سبب افزایش میانگین حساسیت به انسولین در گروه مداخله شد.^{۲۰} علت تغییر نیافتن شاخص‌های بیوشیمیایی قند خون در مطالعه‌ی ما نیز ممکن است ناشی از تفاوت در پاسخ‌گویی افراد باشد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در مدت زمان ابتلا به دیابت، وزن گروه هدف، شدت مقاومت به انسولین و شاخص‌های دیگر اندازه‌گیری شده در زمان پایه و مقادیر متفاوت دریافت CLA از رژیم معمول افراد باشد. همچنین، بیشتر مقاله‌های منتشر شده اشاره‌ای به نوع داروی مصرفی بیماران مورد بررسی نکرده‌اند. ولی آنچه که مشخص است، CLA در بیشتر بررسی‌های انجام شده در بیماران دارای BMI طی تا مرز اضافه وزن، یا اثری بر قند و انسولین خون نداشته است یا اندکی باعث بهبود حساسیت به انسولین شده است.^{۱۶،۱۰،۷-۲۰،۱۸} پس احتمال دارد CLA در افراد چاق باعث افزایش کمی در مقاومت به انسولین شود.^{۲۸،۱۹،۱۳-۲۹} با این حال، در مطالعه‌ی ما که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و دارای اضافه وزن انجام شد، مکمل‌یاری با CLA غلظت شاخص‌های گلیسمی و وزن افراد را تغییر نداد. علت تغییر نیافتن شاخص‌های اندازه‌گیری شده می‌تواند کافی نبودن مدت زمان لازم جهت آشکار شدن اثرهای CLA در افزایش قند خون به همراه دارو درمانی باشد؛ زیرا در این مطالعه افراد از داروهای کاهش‌دهنده‌ی قند خون استفاده می‌کردند و

ممکن است داروهای کاهش‌دهنده‌ی قند خون در برخی از مسیرهای متابولیسم با سازوکار اثر CLA تداخل داشته باشند. به عنوان مثال، متفورمین تا حد مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد.^{۲۳،۲۰} در این مطالعه، محاسبه‌ی میزان دریافت رژیمی CLA امکان‌پذیر نبود چرا که تا به حال، مقدار CLA مواد غذایی ایرانی اندازه‌گیری نشده است. همچنین، مطالعه‌ها نشان می‌دهند که تغذیه‌ی دام، فصل سال و برخی عوامل دیگر، مقدار CLA موجود در محصولات لبنی و گوشت نشخوارکنندگان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^{۳۱} با استفاده از آنالیز دریافت رژیمی افراد، تفاوت آماری معنی‌داری در مصرف اسیدهای چرب اشباع، اسیدهای چرب با یک و چند پیوند دوگانه و اسیدهای چرب ترانس دیده نشد. بنابراین، در این مطالعه مقدار دریافت CLA رژیمی در دو گروه مورد مطالعه یکسان فرض شد. با این حال، تفاوت در میزان CLA رژیمی افراد هر گروه می‌تواند منجر به تفاوت در پاسخ‌گویی افراد در برابر مکمل CLA شود.

در بیشتر مطالعه‌هایی که تاکنون انجام شده، تنها غلظت گلوکز، انسولین و در برخی موارد، پروانسولین و پپتید C سرم در حالت ناشتا اندازه‌گیری شده است. در این مطالعه‌ها تنها شاخص‌های مقاومت به انسولین و حساسیت به انسولین گزارش شده است در حالی که، مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که غلظت خونی پروانسولین و نسبت پروانسولین به انسولین در مقایسه با غلظت انسولین، خطر بیماری‌های قلبی را بهتر پیش‌گویی می‌کند.^{۳۲} در دیابت نوع ۲، نسبت پروانسولین به انسولین افزایش می‌یابد. افزایش نسبت پروانسولین به انسولین می‌تواند ناشی از مقاومت به انسولین یا اختلال در واکنش تبدیل پروانسولین به انسولین باشد.^{۳۳} در مطالعه‌ی حاضر، غلظت خونی پروانسولین و پپتید C نیز در ابتدا و پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. مصرف مکمل CLA هیچ اثری بر این شاخص‌ها نداشت. بنابراین، می‌توان گفت مصرف مکمل تجاری CLA به مدت ۸ هفته اثری بر واکنش تبدیل پروانسولین به انسولین ندارد. در این مطالعه از استاندارد طلایی حساسیت انسولین یا کلامپ گلوکز استفاده نشد. با این حال، مطالعه‌ها نشان داده‌اند، ضریب همبستگی HOMA-IR با کل دسترسی به گلوکز در کلامپ گلوکز ۰/۶۹ است. همچنین، شاخص حساسیت به انسولین که در مطالعه حاضر با استفاده از فرمول QUICKI به دست آمد، با کلامپ گلوکز ارتباط دارد.^{۳۷} در این مطالعه، تغییری در شاخص‌های محاسبه شده مقاومت به انسولین و حساسیت انسولین نیز

پاسخدهی سلول‌های بتا در حالت ناشتا و پس از صرف غذا نیز به وجود نیامد.
 در مجموع، مصرف روزانه‌ی ایزومرهای اسیدلینولئیک مزدوج در حد دو ماه سبب بهبود وضعیت قند و عملکرد انسولین در افراد دیابتی نوع ۲ نمی‌شود بنابراین تجویز آن توصیه نمی‌گردد.

به وجود نیامد. همچنین، با افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت، شیوع کاهش ترشح انسولین پس از صرف غذا افزایش می‌یابد و پاسخدهی سلول‌های بتا در حالت پس از صرف غذا می‌تواند نسبت به پاسخدهی در حالت ناشتا شاخص بهتری برای کنترل قند خون باشد.^{۲۶} در این مطالعه تغییری در

References

- Aminot-Gilchrist DV, Anderson HD. Insulin resistance-associated cardiovascular disease: potential benefits of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 Suppl 6: 1159S-63S.
- 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: 789-10.
- Griinari JM, Corl BA, Lacy SH, Chouinard PY, Nurmela KV, Bauman DE. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Delta(9)-desaturase. *J Nutr* 2000; 130: 2285-91.
- Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 21-7.
- Lin H, Boylston TD, Chang MJ, Luedecke LO, Shultz TD. Survey of the conjugated linoleic acid contents of dairy products. *J Dairy Sci* 1995; 78: 2358-65.
- Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1132S-6S.
- Larsen TM, Toubro S, Gudmundsen O, Astrup A. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y does not prevent weight or body fat regain. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 606-12.
- Wang YW, Jones PJ. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 941-55.
- Poirier H, Shapiro JS, Kim RJ, Lazar MA. Nutritional supplementation with trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid induces inflammation of white adipose tissue. *Diabetes* 2006; 55: 1634-41.
- Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO, Høy 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.
- Belury MA, Mahon A, Banni S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr* 2003; 133: 257S-60S.
- Simon E, Macarulla MT, Churruga I, Fernandez-Quintela A, Portillo MP. trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid prevents adiposity but not insulin resistance induced by an atherogenic diet in hamsters. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 126-31.
- 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.
- Vaileille K, Ferezou J, Parquet M, Amsler G, Gripois D, Quignard-Boulangé A, et al. The natural concentration of the conjugated linoleic acid, cis-9, trans-11, in milk fat has antiatherogenic effects in hyperlipidemic hamsters. *J Nutr* 2006; 136: 1305-10.
- Vaileille K, Ferezou J, Amsler G, Quignard-Boulangé A, Parquet M, Gripois D, et al. A cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid-rich oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H652-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eyjolfson V, Spriet LL, Dyck DJ. Conjugated linoleic acid improves insulin sensitivity in young, sedentary humans. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 814-20.
- Noto A, Zahradka P, Yurkova N, Xie X, Truong H, Nitschmann E, et al. Dietary conjugated linoleic acid decreases adipocyte size and favorably modifies adipokine status and insulin sensitivity in obese, insulin-resistant rats. *Metabolism* 2007; 56: 1601-11.
- de Roos B, Rucklidge G, Reid M, Ross K, Duncan G, Navarro MA, et al. Divergent mechanisms of cis9, trans11-and trans10, cis12-conjugated linoleic acid affecting insulin resistance and inflammation in apolipoprotein E knockout mice: a proteomics approach. *FASEB J* 2005; 19: 1746-8.
- Taylor CG, Zahradka P. Dietary conjugated linoleic acid and insulin sensitivity and resistance in rodent models. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1164S-8S.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function

- from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
25. Vanhala P, Vanhala M, Kumpusalo E, Keinanen-Kiukaanniemi S. The quantitative insulin sensitivity check index QUICKI predicts the onset of type 2 diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects: a 5-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5834-7.
 26. Shim WS, Kim SK, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, et al. Decrement of postprandial insulin secretion determines the progressive nature of type-2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 615-22.
 27. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, JA Yanovski. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002; 25: 2081-7 .
 28. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation* 2002; 106: 1925-9.
 29. Riserus U, Vessby B, Arner P, Zethelius B. Supplementation with trans-10,cis - 12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia* 2004; 47: 1016-9.
 30. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L ,et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1135-41.
 31. Dhiman TR, Nam SH and Ure AL. Factors affecting conjugated linoleic acid content in milk and meat. *Cri Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 463-482.
 32. Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin is an independent predictor of coronary heart disease: Report from a 27-year follow-up study. *Circulation* 2002; 105: 2153-8.
 33. Pivatto I, Bustos P, Amigo H, Acosta AM , Arteaga A. Association between proinsulin, insulin, proinsulin/insulin ratio, and insulin resistance status with the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1128-33.

Original Article

Effects of Conjugated Linoleic Acid on Insulin Sensitivity and Diabetes Markers in Type 2 Diabetic Patients

Shadman Z¹, Rastmanesh R¹, Hedayati M², Taleban FA¹, Saadat N³, Tahbaz F¹, Mehrabi Y⁴

¹National Nutrition and Food Technology Research Institute, Department of Human Nutrition, ²Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, ^{3,4}Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Health faculty of Medical Sciences Shahid Beheshti University (MC), Tehran, I.R.Iran

e-mail: zhaleh_shadman@yahoo.com

Abstract

Introduction: Some cell culture and animal studies have reported that Conjugated Linoleic Acids (CLAs) have several health related benefits. CLAs have been shown to have antiadipogenic, antiatherogenic, antidiabetogenic and anti-inflammatory properties. While increase in insulin resistance with 10-trans, 12-cis isomer of CLA was reported in some animal studies, there are controversial results about a 50:50 isomer mixture. The object of the present study was to determine the effect of CLAs supplementation (providing equal proportions of c9, t11 and t10, c12 CLA) on plasma glucose, insulin, proinsulin, C-peptide, insulin sensitivity, insulin resistance, beta cell function and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials & Methods:** The study was performed as an 8-week randomized double-blind, placebo-controlled parallel intervention. Participants were 39 (19 men and 20 women) type 2 diabetic subjects (35 to 50 Y, BMI >25 and <30), stratified according to sex, age and BMI into two groups. Group one were given 3.0 g CLA/d (3×1g capsules, a 50:50 isomer blend of c9, t11 and t10, c12 CLA) and, group 2 took CLA placebos (soy bean oil) for 8 weeks. Blood sample collection after fasting and 2 hours after a standard breakfast, was done before and after the intervention in order to determine insulin, glucose, pre insulin, c-peptide and HbA1c levels. **Results:** No significant differences were seen in fasting and postprandial glucose, insulin, proinsulin, C-peptide and HbA1c levels between groups or in insulin resistance, insulin sensitivity, beta cell function and beta cell responsiveness. **Conclusion:** CLA supplementation has no effects on diabetes glucose level and insulin function and its prescription is not recommended.

Keywords: Conjugated Linoleic acid, Type 2 diabetes mellitus, Insulin resistance, Glucose, Insulin sensitivity