

## Effects of alpha-lipoic acid supplementation on blood pressure and some inflammatory factors in women with rheumatoid arthritis

Pourghasem Gargari B<sup>1</sup>, Aliasghari F<sup>2</sup>, Kolahi S<sup>3</sup>, Asghari Jafar-abadi M<sup>4</sup>, Mirtaheri E<sup>5\*</sup>

1- Department of Biochemistry & Diet Therapy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Student Research Committee, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Road Traffic Injury Research & Prevention Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 30 Sep 2014, Accepted: 26 Nov 2014

### Abstract

**Background:** Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease. Hypertension could occur as a result of chronic inflammation in RA patients. Some evidence demonstrates anti-inflammatory effects of alpha-lipoic acid in inflammatory diseases. However, a limited number of studies have evaluated the effects of alpha-lipoic acid in rheumatoid arthritis. Therefore, the current study was designed to investigate the effects of alpha-lipoic acid supplementation on blood pressure and some inflammatory factors.

**Materials and Methods:** The present study was a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial in which 70 female patients aged 20–50 years were randomized to two groups to receive either alpha-lipoic acid (1200 mg/day) or placebo. The intervention duration was 8 weeks. Systolic and diastolic blood pressures were measured before and after the supplementation period. Also, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were measured. Statistical analysis was done using SPSS13 software.

**Results:** 65 RA patients completed the trial. Systolic and diastolic blood pressure in alpha-lipoic acid group was significantly decreased in comparison with placebo group ( $p < 0.05$ ). But, CRP and IL-6 serum levels did not indicate any significant within- and between group changes.

**Conclusion:** In the present study, alpha-lipoic acid supplementation resulted in significant blood pressure reduction in rheumatoid arthritis participants.

**Keywords:** Alpha-lipoic acid, blood pressure, inflammation, rheumatoid arthritis

\*Corresponding Author:

Address: Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Email: e.mirtaheri@yahoo.com

## اثرات مکمل یاری خوراکی آلفا-لیپوئیک اسید بر فشار خون و برخی از فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

بهرام پور قاسم گرگری<sup>۱</sup>، فرشته علی اصغری<sup>۲</sup>، سوسن کلاهی<sup>۳</sup>، محمد اصغری جعفرآبادی<sup>۴</sup>، الهام میرطاهری<sup>۵\*</sup>

۱- دانشیار، گروه بیوشیمی و رژیم درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشجوی دکتری تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری های بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات پیشگیری از مسمومیت های ترافیکی جاده ای، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- کارشناسی ارشد تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۸ تاریخ پذیرش: ۹۳/۹/۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی است. پرفشاری خون می تواند در نتیجه التهاب مزمن در بیماران آرتریت روماتوئید اتفاق بیفتد. برخی شواهد حاکی از اثرات ضد التهابی آلفا-لیپوئیک اسید در بیماری های التهابی است. با این وجود، تعداد مطالعات محدودی اثرات آلفا-لیپوئیک اسید را در آرتریت روماتوئید ارزیابی نموده اند. بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات مکمل یاری آلفا-لیپوئیک اسید بر فشار خون و برخی از فاکتورهای التهابی طراحی گردید.

**مواد و روش ها:** مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور کنترل شده با دارونما بود که در آن ۷۰ بیمار زن سنین ۲۰-۵۰ سال به طور تصادفی به دو گروه برای دریافت آلفا-لیپوئیک اسید (۱۲۰۰ میلی گرم در روز) یا دارونما تقسیم شدند. مدت مداخله ۸ هفته بود. فشارخون سیستولی و دیاستولی قبل و بعد از دوره مداخله اندازه گیری گردید. همچنین اینترلوکین ۶ و پروتئین واکنشگر C مورد سنجش قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ انجام شد.

**یافته ها:** ۶۵ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید مطالعه را به پایان رساندند. فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه آلفا-لیپوئیک اسید در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری کاهش یافت. اما سطوح سرمی اینترلوکین ۶ و پروتئین واکنشگر C تغییرات درون گروهی و بین گروهی معنی داری را نشان ندادند.

**نتیجه گیری:** در مطالعه حاضر مکمل یاری آلفا-لیپوئیک اسید منجر به کاهش معنی دار فشار خون در بیماران آرتریت روماتوئید گردید.

**واژگان کلیدی:** آلفا-لیپوئیک اسید، فشارخون، التهاب، آرتریت روماتوئید

\*نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی

Email: e.mirtaheri@yahoo.com

## مقدمه

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن است که با تخریب سینوویال، تورم و تغییر فرم مفاصل مشخص می‌شود. آرتریت روماتوئید یکی از شایع‌ترین بیماری‌های خود ایمنی است و در جهان شیوعی در حدود ۱ درصد دارد (۱، ۲) و بروز آن در ایران در سال ۱۳۸۷ در مناطق شهری و روستایی به ترتیب در حدود ۰/۳۷ و ۰/۳۲ درصد برآورد شده است (۳). نسبت زن به مرد در ابتلا به آرتریت روماتوئید ۳ به ۱ است (۴).

از دیدگاه پاتوفیزیولوژیکی سلول‌های ایمنی از جمله لنفوسیت‌های نوع T، لنفوسیت‌های نوع B و ماکروفاژها در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید دخیل هستند (۵). این سلول‌های ایمنی از طریق فعالیت و تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، ایکوزانوئیدها، مولکول‌های چسبنده، ماتریکس متالوپروتئینازها، نیتریک اکساید سنتاز القا شونده و گونه‌های فعال اکسیدان باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب سیستمیک و موضعی می‌شوند و به این ترتیب در نهایت منجر به تخریب پیشرونده سینوویال، غضروف، استخوان و سرانجام تغییر فرم مفاصل می‌شوند (۶).

یکی از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی که اثرات ضد التهابی آن در مدل‌های حیوانی آرتریت روماتوئید گزارش شده است، مکمل آلفا-لیپوئیک اسید است (۷، ۸).

مطالعات پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً آلفا-لیپوئیک اسید از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و فاکتورهای رونویسی از جمله Nrf2 و NF-KB، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلولی را افزایش می‌دهد و اثرات ضد التهابی ایجاد می‌کند (۹). ژن مربوط به بیشتر واسطه‌های درگیر در بیماری‌های خود ایمنی و التهابی مثل آرتریت روماتوئید که تاکنون شناسایی شده‌اند از جمله ژن سیتوکین‌های التهابی تحت تنظیم افزایشی NF-KB در این سلول‌ها هستند (۵، ۱۰). بنابراین انتظار می‌رود که آلفا-لیپوئیک اسید با مکانیسم‌های مطرح شده التهاب را کاهش دهد.

در حال حاضر درمان دارویی برای آرتریت روماتوئید شامل داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، کورتیکواستروئیدها، داروهای ضد روماتوئیدی تعدیل‌کننده بیماری (DMARDs) و داروهای بیولوژیک است. از طرفی مصرف این داروها با عوارض جانبی نظیر افزایش فشار خون توأم است (۱۱، ۱۲).

از دیگر دلایل بالاتر بودن فشارخون بیماران آرتریت روماتوئیدی روند التهابی بیماری است (۱۳). بالا بودن پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein-CRP) با مکانیسم‌های متعدد از جمله کاهش تولید نیتریک اکساید و افزایش تولید اندوتلین-۱ در سلول‌های اندوتلیال عروقی باعث تنگی و افزایش مقاومت محیطی عروق می‌شود (۱۴). گاز نیتریک اکساید گشاد کننده عروق بوده و نقش کلیدی در تنظیم عملکرد عروقی دارد (۱۵). مطالعات نشان داده‌اند که تماس سلول‌های اندوتلیال آنورت انسان با آلفا-لیپوئیک اسید باعث افزایش معنی‌دار در سنتز نیتریک اکساید توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی در دیواره عروق می‌شود. علاوه بر این، آلفا-لیپوئیک اسید تولید زیاد اندوتلین-۱ را که منقبض کننده عروق است، توسط سلول‌های اندوتلیال آنورتی کاهش می‌دهد (۱۶). بنابراین انتظار می‌رود مصرف آلفا-لیپوئیک اسید به بهبود عملکرد عروق کمک کند. بر اساس بازنگری منابع، تاکنون مطالعه‌ای تاثیر آلفا-لیپوئیک اسید بر فشار خون در آرتریت روماتوئید را بررسی نکرده است و مطالعات در زمینه تاثیر گذاری آن بر فاکتورهای التهابی بسیار محدود می‌باشد لذا این مطالعه جهت بررسی تاثیر مکمل یاری آلفا-لیپوئیک اسید بر سطح فشار خون و برخی از فاکتورهای التهابی طراحی گردیده است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه تصادفی به روش دوسوکور کنترل شده با دارونما انجام یافت. پژوهش حاضر در کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد تایید قرار گرفت و در

مجموع شیوه زندگی داشتند و یا میزان پذیرش کمتر از ۷۵ درصد داشتند از مطالعه خارج شدند.

پس از اطلاع از اهداف و روش اجرای مطالعه و امضا نمودن فرم رضایت آگاهانه افراد نمونه با روش بلوک‌بندی تصادفی به دو گروه ۳۵ نفری مداخله و دارونما اختصاص داده شدند. فرم مربوط به اطلاعات فردی، پرسش‌نامه سنجش سطح استرس روانی و پرسش‌نامه سنجش سطح فعالیت فیزیکی به شیوه مصاحبه حضوری تکمیل گردید. آموزش‌های لازم در زمینه گروه‌های غذایی، واحدهای غذایی و مقیاس‌های خانگی، جهت تکمیل فرم ثبت غذایی سه روزه (شامل ۲ روز عادی و ۱ روز تعطیل) به بیماران ارائه شد.

افراد مورد مطالعه به مدت ۸ هفته روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم آلفا-لیپوئیک اسید یا دارونما (۲ کپسول ۶۰۰ میلی گرمی آلفا-لیپوئیک اسید یا مالتو دکسترین، نیم ساعت قبل از صبحانه و شام) دریافت کردند

مکمل آلفا-لیپوئیک اسید از شرکت کانادایی A&A Pharmachem تهیه شد. هم‌چنین کپسول‌های دارونمای مورد نیاز برای این پژوهش از شرکت داروسازی و مکمل‌های غذایی-حیاتی کارن تهیه گردید. ظاهر کپسول‌های دارو و دارونما از هر لحاظ یکسان بود.

وزن با استفاده از ترازوی Seca و با خطای ۰/۵ کیلوگرم و قد ایستاده با خطای ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (Body mass index-BMI) افراد قبل و بعد از مطالعه محاسبه گردید.

به منظور سنجش متغیرهای مورد مطالعه در سرم در ابتدا و انتهای مطالعه ۷ میلی لیتر خون ناشتا از بیماران گرفته شد. بلافاصله بعد از خون‌گیری جهت تهیه سرم، نمونه‌ها با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند. سپس اندازه‌گیری شاخص‌های hs-CRP و IL-6 به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تجاری موجود و بر اساس دستورالعمل کیت‌ها، صورت گرفت. برای اندازه‌گیری سطوح سرمی IL-6 از کیت DIA source (DIA source Inc., Nivelles, Belgium) و برای

پایگاه ثبت کار آزمایشی‌های بالینی ایران به شماره IRCT201205263140N5 ثبت گردیده است.

برای تعیین حجم نمونه نتایج حاصل از مطالعه با همکاران (۱۷) شامل میانگین و انحراف معیار تغییرات شاخص اینترلوکین ۶ (Interleukin6-IL-6) به کار گرفته شد و با در نظر گرفتن اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با استفاده از فرمول آماری حداقل ۳۰ نفر در هر گروه به دست آمد که با در نظر گرفتن ۱۵ درصد ریزش حجم نمونه در هر گروه ۳۵ نفر در نظر گرفته شد.

این افراد از بیماران زن مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان امام رضا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز در طول مدت مطالعه (بهمن ۹۰ تا مرداد ۹۱) با توجه به معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند.

انتخاب بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید برای مطالعه مطابق با شاخص‌های کالج روماتولوژی آمریکا برای آرتریت روماتوئید (۱) صورت گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۵۰-۲۰، قرار گرفتن بیماران در طیف‌های خاموش، خفیف و متوسط شدت بیماری (بر اساس پرسش‌نامه DAS-28)، عدم تغییر روش درمان دارویی حتی الامکان از ۲ ماه قبل از مطالعه، عدم مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی از حداقل ۱ ماه قبل از شروع مطالعه، عدم تغییر روش درمان دارویی حتی الامکان از ۲ ماه قبل از مطالعه بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه ابتلا به انواع بیماری‌های مزمن و حاد نظیر دیابت ملیتوس، پرفشاری خون غیر قابل کنترل (بالای ۱۴۰/۹۰)، بیماری‌های گوارشی مثل IBD، نارسایی کلیوی، اختلال کبدی و سرطان و سایر بیماری‌های خود ایمنی و التهابی و چاقی شدید (شاخص توده بدنی بالاتر از ۴۰)، پیروی از رژیم‌های غذایی خاص (مثل اتکینز و ...)، مصرف داروهای ضد بارداری، سیگار کشیدن و در معرض دود سیگار بودن به طور مزمن، افراد باردار و شیرده بود.

هم‌چنین بیمارانی که تغییرات قابل توجه در رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و وضعیت استرس روانی و در

رساندند. در هر یک از گروه‌های آلفا-لیپوئیک اسید و دارونما از ۳۵ بیمار، ۳۴ نفر بیش از ۷۵ درصد کپسول‌های دریافتی را مصرف نمودند. هیچ‌گونه عارضه جانبی خاصی در اثر مصرف مکمل‌ها گزارش نشد. همان‌گونه که جدول ۱ نشان می‌دهد افراد شرکت کننده در دو گروه از لحاظ ویژگی‌های پایه شامل سن، وزن، قد، شاخص توده بدنی و طول مدت ابتلا به بیماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p > 0.05$ ).

یافته‌های مربوط به شاخص‌های تن سنجی، انرژی و درشت مغذی‌های دریافتی افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر بین دو گروه دریافت کننده آلفا-لیپوئیک اسید و دارونما قبل و بعد از مداخله تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $p > 0.05$ ). هم‌چنین داروهای مصرفی بیماران دو گروه تحت مطالعه از لحاظ نوع و دوز داروهای مصرفی و داده‌های مربوط به سطح تحصیلات، شغل، محل سکونت و وضعیت تاهل نیز اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $p > 0.05$ ).

جدول ۱. ویژگی‌های بیماران در زمان شروع مطالعه

| ویژگی‌ها                          | گروه آلفا-لیپوئیک اسید (۳۳ نفر) | گروه دارونما (۳۲ نفر) | p     |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------|
| سن (سال)                          | ۳۶/۰۹±۸/۷۷                      | ۳۸/۲۸±۸/۶۳            | ۰/۳۰۶ |
| قد (متر)                          | ۱/۵۶±۰/۰۷                       | ۱/۵۸±۰/۰۶             | ۰/۳۵۳ |
| وزن بدن (کیلوگرم)                 | ۷۰/۵۷±۱۵/۲                      | ۷۲/۵۲±۱۲/۶            | ۰/۵۷۶ |
| شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع) | ۲۹±۶/۴                          | ۲۹/۰۲±۴/۷۱            | ۰/۹۸۶ |
| امتیاز فعالیت بیماری (DAS-28)     | ۲/۱±۰/۷۶                        | ۲/۱۴±۰/۷۲             | ۰/۸۵  |
| مدت ابتلا به بیماری (سال)         | ۷/۲۶±۴/۹                        | ۶/۷۸±۴/۷۲             | ۰/۸۹۷ |

DAS-28 = disease activity score in 28 joints

یافته‌های مربوط به hs-CRP و IL-6 سرمی بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه در جدول ۲ ارائه گردیده است. لازم به ذکر است که شاخص‌های بیوشیمیایی پایه در دو گروه شرکت کننده تفاوت معنی‌داری نداشتند. همان‌طور که در این جدول مشاهده می‌شود در پایان مطالعه تغییر معنی‌داری در سطوح hs-CRP و IL-6 در گروه دریافت کننده آلفا-لیپوئیک اسید نسبت به گروه دارونما مشاهده

اندازه‌گیری سطح سرمی hs-CRP از کیت Monobind (کالیفرنیا- آمریکا) استفاده شد.

برای اندازه‌گیری فشارخون از افراد خواسته شد تا ۱۵ دقیقه استراحت نمایند. سپس با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای (Rex، ژاپن) فشار خون هر فرد دو بار با فاصله زمانی حداقل ۱۰ دقیقه، در حالت نشسته، از بازوی راست و در سطح قلب اندازه‌گیری شد. میانگین این دو اندازه‌گیری بعنوان فشارخون بیمار در نظر گرفته شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ تجزیه و تحلیل شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از شواهد توصیفی و آزمون K-S استفاده شد. داده‌های نرمال با شاخص‌های میانگین ± انحراف معیار و داده‌های غیر نرمال با شاخص‌های میانه (صدک ۲۵ و ۷۵) گزارش شدند. برای مقایسه میانگین تغییرات درون گروهی در دو وضعیت قبل و بعد، از Paired t-test و در صورت غیرنرمال بودن توزیع متغیر از آزمون ناپارامتری Wilcoxon در حالت پایه از Independent t-test و در صورت غیرنرمال بودن توزیع متغیر از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney استفاده شد. برای مقایسه میانگین دو گروه مداخله و کنترل پس از تعدیل روی مقادیر پایه و مخدوش‌گرهای احتمالی تحلیل کواریانس وابسته به کار رفت. در صورت غیرنرمال بودن داده‌ها از تبدیل لگاریتمی برای برقراری این پیش فرض استفاده شد.

## یافته‌ها

در طول مطالعه ۲ نفر از شرکت کنندگان گروه آلفا-لیپوئیک اسید (۱ نفر به علت شرکت در درمان هومئوپاتی، ۱ نفر به دلیل مصرف کمتر از ۷۵ درصد کپسول‌های دریافتی)، ۳ نفر از گروه دارونما (۱ نفر به دلیل عدم تمایل به مصرف کپسول، ۱ نفر به دلیل عدم تمایل به شرکت در خون‌گیری و پی‌گیری پایانی مطالعه و ۱ نفر به علت مصرف کمتر از ۷۵ درصد کپسول‌های دریافتی) از مطالعه خارج شدند و ۶۵ شرکت کننده مطالعه را به پایان

نشد. جدول ۳ نتایج آنالیز داده‌های حاصل از اندازه‌گیری فشار خون در ابتدا و انتهای مطالعه را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود آلفا-لیپوئیک اسید میانگین فشارخون سیستولی و دیاستولی را در افراد دریافت کننده آلفا-لیپوئیک اسید نسبت به گروه دارونما به طور معنی‌داری کاهش داد.

جدول ۲. تغییرات و مقایسه سطوح سرمی شاخص‌های التهابی در گروه‌های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

| متغیر                           | زمان                                  | گروه آلفا-لیپوئیک اسید<br>(۳۳ نفر) | گروه دارونما<br>(۳۲ نفر) | p                   |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------|
| IL-6<br>(پیکوگرم/ میلی‌لیتر)    | پیش از مداخله                         | ۲/۴ (۰ تا ۱۶/۷)                    | ۶/۱ (۰ تا ۲۹/۳)          | ۰/۳۱۶ <sup>†</sup>  |
|                                 | پس از مداخله                          | ۳/۳ (۰ تا ۱۰/۲)                    | ۱۰/۳ (۰/۶ تا ۲۳/۷)       | ۰/۱۹۳ <sup>††</sup> |
| hs-CRP<br>(میکروگرم/ میلی‌لیتر) | پیش از مداخله                         | ۳ (۱/۱ تا ۱۰/۱)                    | ۳/۵ (۰/۹ تا ۹/۵)         | ۰/۸۳۴ <sup>†</sup>  |
|                                 | پس از مداخله                          | ۲/۶ (۰/۶ تا ۴/۹)                   | ۳/۳۵ (۰/۸ تا ۶/۲)        | ۰/۷۷۸ <sup>††</sup> |
|                                 | میانگین تغییرات<br>(صدک‌های ۷۵ تا ۲۵) | ۰ (۴ تا -۷/۲)                      | ۰/۱۲ (-۵/۵ تا ۰/۷)       |                     |
|                                 | $P^{\ddagger}$                        | ۰/۵۵۹                              | ۰/۲۰۱                    |                     |
|                                 | میانگین تغییرات<br>(صدک‌های ۷۵ تا ۲۵) | ۰/۳ (-۲/۴ تا ۰/۹)                  | ۰/۶ (-۲/۲ تا ۰/۳)        |                     |
|                                 | $P^{\ddagger}$                        | ۰/۲۶۵                              | ۰/۰۶۶                    |                     |

مقادیر برحسب میانگین (صدک ۷۵ تا ۲۵) گزارش شده‌اند.

$P^{\ddagger}$  براساس Wilcoxon test

$P^{\dagger}$  پیش از مداخله بر اساس Mann-Whitney U test

$P^{\ddagger\ddagger}$  پس از مداخله بر اساس ANCOVA

جدول ۳. تغییرات و مقایسه فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه‌های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

| متغیر                                | زمان                                   | گروه آلفا-لیپوئیک اسید(۳۳ نفر) | گروه دارونما<br>(۳۲ نفر) | p                   |
|--------------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------|---------------------|
| فشار خون سیستولی<br>(میلی متر جیوه)  | پیش از مداخله                          | ۱۲۱/۵۹±۱۷/۸۸                   | ۱۱۷/۶۵±۱۰/۲۵             | ۰/۲۸۳ <sup>†</sup>  |
|                                      | پس از مداخله                           | ۱۱۳/۹۳±۱۵/۴۹                   | ۱۱۹/۴۵±۱۲/۴۷             | ۰/۰۴۱ <sup>††</sup> |
| فشار خون دیاستولی<br>(میلی متر جیوه) | پیش از مداخله                          | ۷۷/۰۴±۱۱/۹۹                    | ۷۲/۶۹±۱۰/۸۸              | ۰/۱۳۴ <sup>†</sup>  |
|                                      | پس از مداخله                           | ۷۰/۳۷±۹/۱                      | ۷۳/۳۸±۹/۶۲               | ۰/۰۴۹ <sup>††</sup> |
|                                      | میانگین تغییرات<br>(فاصله اطمینان ۹۵٪) | ۰ (۱۴/۸۴ تا -۰/۴۵)             | ۱/۷۹ (-۲/۴۸ تا ۶/۰۷)     |                     |
|                                      | $P^{\ddagger}$                         | ۰/۰۳۸                          | ۰/۳۹۸                    |                     |
|                                      | میانگین تغییرات<br>(فاصله اطمینان ۹۵٪) | ۰/۶۶ (-۲/۶۷ تا -۱۰/۶۵)         | ۰/۶۹ (-۳/۱۷ تا ۴/۵۵)     |                     |
|                                      | $P^{\ddagger}$                         | ۰/۰۰۲                          | ۰/۷۱۷                    |                     |

مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

$P^{\ddagger}$  بر اساس Paired t-test

$P^{\dagger}$  پیش از مداخله بر اساس Independent t-test

$P^{\ddagger\ddagger}$  پس از مداخله بر اساس ANCOVA

## بحث

آلفا-لیپوئیک اسید در مقایسه با گروه مالتودکسترین ایجاد نمود اما تاثیری بر سطوح سرمی hs-CRP و IL-6 نداشت. التهاب در آرتریت روماتوئید نه تنها در مفاصل، بلکه به صورت سیستمیک در بدن بروز می‌کند (۱). hs-

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، مکمل یاری با ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز آلفا-لیپوئیک اسید به مدت ۸ هفته، کاهش معنی‌دار در فشارخون سیستولی و دیاستولی در گروه

استرس اکسیداتیو را به صورت هم‌زمان تحت تاثیر قرار دهد، مهار NF-KB است (۹). IL-6 و تعدادی از واسطه‌های التهابی کلیدی دیگر، نه تنها تحت تنظیم NF-KB هستند، بلکه به عنوان فعال کننده آن نیز عمل می‌کنند که این چرخه در تداوم شرایط التهابی می‌تواند نقش قابل توجهی را ایفا نماید (۲۲). در مجموع، در زمینه تاثیر آلفا-لیپوئیک اسید بر شاخص‌های التهابی نتایج مطالعات تا اندازه‌ای ضد و نقیض است. یکی از محتمل‌ترین علل مغایر بودن یافته‌های پژوهش حاضر با برخی از مطالعات قبلی می‌تواند در رابطه با شدت فعالیت بیماری افراد شرکت کننده در این مطالعه باشد. اگرچه ما به طور تصادفی و از هر سه طیف بیماران را به مطالعه وارد نمودیم، اما میانگین DAS-28 بیماران دو گروه دریافت کننده آلفا-لیپوئیک اسید و دارونما در ابتدای مطالعه پایین بود (به ترتیب ۲/۱۴ و ۲/۱). این وضعیت پایین بودن فعالیت بیماری می‌تواند ناشی از تحت درمان بودن بیماران با داروهای ضد التهابی و داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری باشد و در این حالت، ایجاد تغییرات معنی‌دار با کمک مکمل‌ها به سختی ممکن است قابل حصول باشد. در این زمینه، مطالعه ما همسو با مطالعه بآ و همکاران (۱۷) است که این گروه محققین در مطالعه‌ای که انجام دادند  $DAS-28 \geq 3/2$  را به عنوان نتیجه تحت درمان بودن بیماران با داروهای ضد التهابی و علت عدم تاثیرگذاری معنی‌دار مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید، معرفی نموده‌اند. اثر مثبت آلفا-لیپوئیک اسید در مدل‌های حیوانی نیز می‌تواند به این دلیل باشد که در این مطالعات از داروهای ضد التهابی به منظور کنترل آرتریت روماتوئید در حیوان استفاده نشده بود (۷). همچنین ممکن است دوز و مدت مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید در تحقیق حاضر به حدی کافی نبوده است که بتواند تغییرات معنی‌داری در شاخص‌های تحت مطالعه ایجاد نماید.

روند التهابی بیماری آرتریت روماتوئید با مکانیسم‌های مختلف و همچنین مصرف برخی داروهای مصرفی ضد التهابی مانند پردنیزولون در نهایت غالباً منجر به افزایش سطح فشار خون در بیماران مبتلا به آرتریت

CRP یکی از شاخص‌های التهاب سیستمیک است و IL-6 نیز عضو کلیدی شبکه سیتوکین‌های التهابی درگیر در بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید بوده و بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سطوح این شاخص‌های التهابی در سرم و مایع سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بالا است (۱۸). در مطالعه حاضر ۸ هفته مکمل‌یاری با آلفا-لیپوئیک اسید در مقایسه با دارونما در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید باعث ایجاد تغییرات بین گروهی و درون گروهی معنی‌دار در سطوح سرمی hs-CRP و IL-6 نشد. یافته مطالعه ما همسو با مطالعه بآ و همکاران (۱۷) بود که نشان دادند مکمل‌یاری رژیم آلفا-لیپوئیک اسید در دوز روزانه ۹۰۰ میلی‌گرم به مدت ۴ هفته تغییری در سطوح سرمی TNF- $\alpha$ ، IL-1، IL-6 و CRP بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ایجاد نمی‌کند. بر اساس آگاهی ما این تنها مطالعه انسانی است که به بررسی اثر آلفا-لیپوئیک اسید در بیماری آرتریت روماتوئید پرداخته است. همچنین، برخی از مطالعات در بیماری‌های التهابی دیگر نیز انجام یافته‌اند که با مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید تاثیری بر شاخص‌های التهابی مشاهده نکرده‌اند. رامس و همکاران (۱۹) گزارش نمودند که مکمل‌یاری ترکیبی خوراکی آلفا-لیپوئیک اسید و توکوفرول (هر یک به ترتیب با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز و ۶۶۶ واحد بین‌المللی در روز به مدت ۸ هفته)، IL-6 و hs-CRP را در سرم بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مزمن تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. در مطالعه دیگری که توسط مانینگ و همکاران (۲۰) در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک صورت گرفت سطوح سرمی IL-6 و CRP در طول یک سال مداخله ۶۰۰ میلی‌گرم در روز آلفا-لیپوئیک اسید تغییر معنی‌داری پیدا نکرد. یافته ما با نتایج برخی از مطالعات مغایر بود (۷، ۸، ۲۱). در برخی از این مطالعات موش‌های مبتلا شده به آرتریت با مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید کاهش معنی‌دار غلظت hs-CRP، TNF- $\alpha$  و IL-6 در مایع سینوویال را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (۷، ۸).

قوی‌ترین مکانیسم پیشنهاد شده که فرم خوراکی آلفا-لیپوئیک اسید ممکن است از طریق آن التهاب و

اسید می‌توانند باعث بهبود عملکرد عروق شوند. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی در این زمینه این است که آلفا-لیپوئیک اسید با اثر بر فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون پراکسیداز، دارای قابلیت بازسازی و افزایش سطوح بافتی گلوکوتاتیون احیا و در نتیجه پیش‌گیری از اثرات مضر گروه سولفیدریل در کانال‌های کلسیمی است (۲۸، ۲۹). از دیگر مکانیسم‌های مهم مطرح شده در مطالعات در رابطه با اثر آلفا-لیپوئیک اسید بر فشار خون، افزایش سنتز نیتریک اکساید توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی در دیواره عروق است. هم‌چنین پیشنهاد شده است که آلفا-لیپوئیک اسید تولید زیاد اندوتلین-۱ را که منقبض کننده عروق است، توسط سلول‌های اندوتلیال آئورتی و کلیوی کاهش می‌دهد (۱۶).

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی همراه بود که لازم است در تفسیر نتایج، این موارد را در نظر داشت. در این مطالعه امکان اندازه‌گیری سطح سرمی آلفا-لیپوئیک اسید فراهم نبود. علاوه بر این، امکان اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی بیشتر به منظور دستیابی به نتایج قابل اعتمادتر در مطالعه ما فراهم نبود. به دلیل محدودیت‌های موجود، مطالعه برای دوره طولانی‌تر طراحی نگردید. لذا توصیه می‌شود در پژوهش‌های بعدی این موارد در نظر گرفته شوند. هم‌چنین به دلیل عدم دسترسی به بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با فعالیت بیماری متوسط به تعداد حجم نمونه مورد نظر (۷۰ نفر)، بیماران از سه طیف خاموش، خفیف و متوسط فعالیت بیماری انتخاب شدند و میانگین DAS-28 بیماران پایین بود. لذا پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی بررسی روی بیماران با فرم‌های فعال‌تر آرتریت روماتوئید که هنوز التهاب در آنها به طور کامل توسط داروهای ضد التهابی تحت کنترل در نیامده است (به ویژه بیماران با  $DAS-28 \leq 3/2$ ) صورت گیرد

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید، روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم به مدت ۸ هفته، باعث کاهش فشار

روماتوئید می‌شود (۱۲، ۲۳). در مطالعه حاضر پس از ۸ هفته مداخله گروه دریافت‌کننده آلفا-لیپوئیک اسید به طور معنی‌داری فشار خون سیستولی و دیاستولی پایین‌تری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما داشت. هم‌چنین سطح فشار خون در داخل گروه دریافت‌کننده آلفا-لیپوئیک اسید در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. یافته‌های ما همسو با نتایج مطالعه رحمان و همکاران (۲۴) بود که طی مطالعه‌ای به مدت ۸ هفته دریافتند که فشار خون در گروه مصرف‌کننده روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم آلفا-لیپوئیک اسید نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. در مطالعه‌ای دیگر توسط کاربونی و همکاران (۲۵) مکمل آلفا-لیپوئیک اسید با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۴ ماه منجر به کاهش معنی‌دار فشار خون در افراد چاق و دارای اضافه وزن شد.

نتایج مطالعه ما مغایر با نتایج مطالعه سولا و همکاران (۲۶) بود. در این بررسی ۴ هفته مکمل‌یاری با آلفا-لیپوئیک اسید در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک در مقایسه با گروه دارونما تغییر معنی‌داری در سطح فشار خون ایجاد نکرد که احتمالاً این تضاد در نتیجه تفاوت در نوع بیماری، دوز، مدت مداخله و حجم نمونه دو مطالعه بود. وسدو و همکاران (۲۷) در مطالعه‌ای موش‌ها را به مدت ۹ هفته با آلفا-لیپوئیک اسید مکمل‌یاری نمودند. پس از اتمام مداخله فشار خون سیستولیک گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود.

بر اساس مطالعات، تولید زیاد آلدئیدهای کونژوگه در بدن، با اتصال به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های غشا و تغییر کانال‌های کلسیمی و افزایش کلسیم آزاد سیتوزولی، می‌تواند باعث افزایش فشار خون شود. آلفا-لیپوئیک اسید با اتصال به آلدئیدهای اضافی تولید شده در بدن و نرمال کردن کانال‌های کلسیمی غشا و کلسیم آزاد سیتوزولی به کاهش فشار خون کمک می‌کند (۲۷). با توجه به این که استرس اکسیداتیو نیز از عوامل مختل‌کننده عملکرد اندوتلیال عروق است، چنین مطرح شده است که آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند اسید آسکوربیک و آلفا-لیپوئیک



6. Goronzy JJ, Weyand CM. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):249-50.
7. Hah Y-S, Sung MJ, Lim HS, Jun J-S, Jeong Y-G, Kim H-O, et al. Dietary alpha lipoic acid supplementation prevents synovial inflammation and bone destruction in collagen-induced arthritic mice. *Rheumatology international*. 2011; 31(12):1583-90.
8. Lee EY, Lee C-K, Lee K-U, Park JY, Cho K-J, Cho YS, et al. Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatology international*. 2007;27(3):225-33.
9. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2009; 1790(10): 1149-60.
10. Moynagh PN. The NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of cell science*. 2005;118(20):4589-92.
11. Wood AJ, O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(25):2591-602.
12. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Archives of internal medicine*. 2005;165(5):490-6.
13. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *Journal of hypertension*. 2007; 25(6):1273-8.
14. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107(3):398-404.
15. Omer N, Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Nitric oxide: role in human biology. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2012; 4:105-9.
16. Sena C, Nunes E, Louro T, Proença T, Fernandes R, Boarder M, et al. Effects of  $\alpha$ -lipoic acid on endothelial function in aged

خون در بیماران زن مبتلا به آرتریت روماتوئید شد، اما باعث ایجاد تغییرات معنی دار در سطوح سرمی شاخص های التهابی در بیماران تحت مطالعه نگردید. انجام مطالعات بیشتر به منظور بررسی اثرات مکمل یاری آلفا-لیپوئیک اسید در بیماران با فرم های فعال تر آرتریت روماتوئید و فشار خون بالاتر (بالاتر از ۱۴۰/۹۰) توصیه می شود.

### تشکر و قدر دانی

منابع مالی و امکانات مورد نیاز پژوهش حاضر توسط معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز فراهم گردید. از تمامی افراد شرکت کننده در این طرح به خاطر همکاری صمیمانه قدردانی به عمل می آید. مقاله حاضر از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی تبریز با عنوان "بررسی اثرات مکمل خوراکی آلفا-لیپوئیک اسید بر برخی از شاخص های بیوشیمیایی خون و علائم بالینی در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید" استخراج شده است.

### منابع

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(9): 2569-81.
2. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229-30.
3. Davatchi F, Jamshidi A-R, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, Akhlaghi M, et al. WHO-ILAR COPCORD study (stage 1, urban study) in Iran. *The Journal of rheumatology*. 2008; 35(7):1384-90.
4. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):252-60.
5. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7(6):429-42.

- diabetic and highfat fed rats. *British journal of pharmacology*. 2008; 153(5):894-906.
17. Bae S-C, Jung W-J, Lee E-J, Yu R, Sung M-K. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(1):56-62.
18. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 2008; 118(11):3537-45.
19. Ramos LF, Kane J, McMonagle E, Le P, Wu P, Shintani A, et al. Effects of combination tocopherols and alpha lipoic acid therapy on oxidative stress and inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2011; 21(3):211-8.
20. Manning P, Sutherland W, Williams S, Walker R, Berry E, De Jong S, et al. The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013; 23(6):543-9.
21. Trivedi P, Jena G. Role of  $\alpha$ -lipoic acid in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice: Studies on inflammation, oxidative stress, DNA damage and fibrosis. *Food and chemical toxicology*. 2013; 59:339-55.
22. Ahn KS, Agarwal BB. Transcription Factor NF $\kappa$ B: A Sensor for Smoke and Stress Signals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1056(1):218-33.
23. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, Consensi A, Cazzato M, Bazzichi L, et al. Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. *The Journal of rheumatology*. 2010; 37(11):2232-6.
24. Rahman ST, Merchant N, Haque T, Wahi J, Bhaheetharan S, Ferdinand KC, et al. The Impact of Lipoic Acid on Endothelial Function and Proteinuria in Quinapril-Treated Diabetic Patients With Stage I Hypertension Results From the QUALITY Study. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2012; 17(2):139-45.
25. Carbonelli M, Renzo L, Bigioni M, Daniele ND, De Lorenzo A, Fusco M.  $\alpha$ -Lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Current pharmaceutical design*. 2010;16(7):840-6.
26. Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome results of the irbesartan and lipoic acid in endothelial dysfunction (island) study. *Circulation*. 2005; 111(3):343-8.
27. Vasdev S, Ford C, Parai S, Longereich L, Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation prevents fructose-induced hypertension in rats. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2000; 10(6):339-46.
28. 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 oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;31(1):53-61.
29. Vasdev S, Gill V, Parai S, Gadag V. Dietary lipoic acid supplementation attenuates hypertension in Dahl salt sensitive rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2005; 275(1-2):135-41.