

# Effect of Alpha-lipoic Acid Supplementation on Blood Pressure, Malnutrition, and Oxidative Stress in Intensive Care Unit Patients: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study

Azam Mohamadi<sup>1</sup>, Nimah Bahreini Esfahani<sup>2\*</sup>, Gholamreza Askari<sup>2,3</sup>, Mohammad Javad Tarrahi<sup>4</sup>, Mohammadreza Hajjesmaeili<sup>5</sup>, Fatemeh Ebrahimi<sup>6</sup>

<sup>1</sup> MSc Student, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>5</sup> Anesthesiology Research Center, Neurocritical Care Research Center, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> MSc Student, Department of Nutrition, School of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding Author: Nimah Bahreini Esfahani, Email: nimahbahreini@yahoo.com

## Abstract

**Received:** 21/01/2019

**Accepted:** 30/04/2019

### Keywords:

Alpha lipoic acid (ALA)  
Arm muscle circumference (MAC)  
Malnutrition  
Skin fold thickness (TSF)  
Total antioxidant capacity (TAC)  
Waist circumference

**Background:** Disease-related malnutrition exerts adverse effects on the treatment process. This problem can increase infection, inflammatory factors, oxidative stress, recovery delay, length of hospital stay, hospital costs, and mortality, especially in the elderly and patients with malignant diseases admitted to intensive care units. Alpha Lipoic Acid (ALA) is an eight-carbon sulfur-containing compound with antioxidant properties which may be suitable for these patients. The present study aimed to investigate the effects of ALA supplementation on malnutrition, oxidative stress, length of hospital stay, and length of ventilator connection.

**Methods:** This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in which 80 patients (18-80 years) were randomly assigned to two groups, including intervention and control groups. The intervention group received ALA (600 mg daily) and the control group received a placebo for 8 weeks. Antioxidant capacity (TAC), malnutrition, waist circumference, arm circumference (MAC), the thickness of skin fat (TSF) were measured before and after the intervention. The present study was performed in the general and neurosurgical ward of Loghman Hakim Hospital affiliated to Shahid Beheshti University of Tehran. Dietary data were assessed using N4 software and statistical analysis was performed using SPSS software (version 20). Quantitative data were considered as mean±SD. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Findings:** The intervention and placebo groups were comparable in terms of initial characteristics ( $P < 0.05$ ). Nonetheless, after the intervention, significant changes were observed in TAC ( $P = 0.538$ ), TSF ( $P = 0.350$ ), malnutrition ( $P = 0.184$ ), MAC ( $P = 0.525$ ), waist circumference ( $P = 0.343$ ), and length of stay ( $P = 0.343$ ). There was no difference between the two groups regarding mechanical ventilation time ( $P = 0.094$ ).

**Conclusion:** As evidenced by the obtained results, 8-week supplementation with 600 mg ALA exerted no significant effect on TAC, malnutrition, waist circumference, MAC, TSF, mechanical ventilation time, and length of hospital stay in ICU patients.

**Citation:** Mohamadi A, Bahreini Esfahani N, Askari G, Tarrahi MJ, Hajjesmaeili M, Ebrahimi F. Effect of Alpha-lipoic Acid Supplementation on Blood Pressure, Malnutrition, and Oxidative Stress in Intensive Care Unit Patients: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. J Health Syst Res. 2019; 15(3): 208-215.

## بررسی اثر مکمل یاری $\alpha$ -لیپوئیک اسید بر فشار خون، سوء تغذیه و استرس اکسیداتیو در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU): یک مطالعه تصادفی، دو سو کور و کنترل شده با دارونما

اعظم محمدی<sup>۱</sup>، نیما بحرینی اصفهانی<sup>۲\*</sup>، غلامرضا عسکری<sup>۳</sup>، محمد جواد طراحي<sup>۴</sup>، محمدرضا حاجی اسماعیلی<sup>۵</sup>، فاطمه ابراهیمی<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۴</sup> دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۵</sup> مرکز تحقیقات بیهوشی، مرکز تحقیقات مراقبت‌های مغز و اعصاب، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۶</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: نیما بحرینی اصفهانی، ایمیل: nimahbahreini@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** سوء تغذیه همراه با بیماری، اثرات نامطلوبی بر روند درمان دارد. این مشکل می‌تواند عفونت، عوامل التهابی، استرس اکسیداتیو، تأخیر در بهبودی، مدت زمان بستری در بیمارستان، هزینه‌های بیمارستان و مرگ و میر را به ویژه در سالمندان و بیماران مبتلا به بیماری‌های بدخیم بستری در بخش مراقبت‌های ویژه افزایش دهد. آلفا-لیپوئیک اسید (ALA: Alpha-Lipoic Acid) ترکیب هشت کربنه دارای گوگرد و خواص آنتی‌اکسیدانی است که احتمالاً برای بیماران مذکور مناسب می‌باشد. در این ارتباط، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات مکمل‌یاری آلفا-لیپوئیک اسید بر سوء تغذیه، استرس اکسیداتیو، طول مدت بستری در بیمارستان و طول مدت اتصال به ونتیلاتور انجام شد.

**روش‌ها:** مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دو سو کور و کنترل شده با دارونما می‌باشد که در بخش مراقبت‌های ویژه عمومی و مغز و اعصاب بیمارستان لقمان حکیم (وابسته به دانشگاه شهید بهشتی تهران) انجام شد و در آن ۸۰ بیمار (۸۰-۱۸ سال) به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. دوزهای آلفا-لیپوئیک اسید (۶۰۰ میلی‌گرم در روز) و دارونما به مدت هشت هفته به بیماران داده شد. قبل و بعد از مداخله، ظرفیت آنتی‌اکسیدان (TAC: Total Antioxidant Capacity)، سوء تغذیه، دور کمر، دور عضله بازو (MAC: Mead Arm Circumference) و ضخامت چربی چینی پوستی (TSF: Triceps Skin Fold) اندازه‌گیری گردید. بررسی مصرف غذا و تجزیه و تحلیل‌های آماری نیز به ترتیب با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS 20 و N4 انجام شد. داده‌های کمی به عنوان میانگین  $\pm$  انحراف معیار و ( $P < 0/05$ ) به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شدند.

**یافته‌ها:** ویژگی‌های اولیه در گروه مداخله و پلاسبو مشابه بود ( $P > 0/05$ ). پس از مداخله، تغییر معناداری در TAC ( $P = 0/538$ )، TSF ( $P = 0/350$ )، سوء تغذیه ( $P = 0/184$ )، MAC ( $P = 0/525$ )، دور کمر ( $P = 0/343$ )، طول مدت بستری شدن ( $P = 0/580$ ) و زمان تهویه مکانیکی ( $P = 0/094$ ) بین دو گروه وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان دادند که مکمل‌یاری هشت هفته‌ای با ۶۰۰ میلی‌گرم آلفا-لیپوئیک اسید تأثیر معناداری بر TAC، سوء تغذیه، دور کمر، MAC، TSF، زمان تهویه مکانیکی و طول مدت بستری در بیمارستان بستری در ICU (Intensive Care Unit) ندارد.

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۰۱

پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۰

### واژه‌های کلیدی:

آلفا-لیپوئیک اسید (ALA)

دور عضلانی بازو (MAC)

دور کمر

سوء تغذیه

ضخامت چربی پوست (TSF)

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC)

ارجاع: محمدی اعظم، بحرینی اصفهانی نیما، عسکری غلامرضا، طراحي محمد جواد، حاجی اسماعیلی محمدرضا، ابراهیمی فاطمه. بررسی اثر مکمل‌یاری  $\alpha$ -لیپوئیک اسید بر فشار خون، سوء تغذیه و استرس اکسیداتیو در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU): یک مطالعه تصادفی، دو سو کور و کنترل شده با دارونما. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۸؛ ۱۵ (۳): ۲۰۸-۲۱۵.

(۱۵) اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی برای آلفا-لیپوئیک اسید گزارش شده است. به نظر می‌رسد که این اثرات، آلفا-لیپوئیک اسید را به یک تعدیل‌گر در مسیرهای مختلف التهابی و عامل سم‌زدا در دوزهای فارماکولوژیک دارویی برای بسیاری از اختلالات تبدیل نموده است.

براساس جستجوهای انجام شده در بانک‌های اطلاعاتی مختلف توسط پژوهشگران، مطالعه‌ای که شاخص‌های سوءتغذیه و استرس اکسیداتیو را در بیماران بستری در ICU بررسی کرده باشد، به دست نیامد. با توجه به مورد فوق و نیز دلایل بستری شدن، عوارض طولانی‌مدت و مرگ و میر بالای ناشی از آن، خواص مختلف مکمل آلفا-لیپوئیک اسید و با هدف یافتن راهکاری مؤثر و کمک درمانی در راستای تعدیل ریسک فاکتورها، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف مکمل آلفا-لیپوئیک اسید بر شاخص کل آنتی‌اکسیدانی و سوءتغذیه در بیماران بستری در ICU طراحی و اجرا گردید. شایان ذکر می‌باشد که کمیته اخلاق تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IUMS) پروتکل این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو را تأیید کرده است (شماره IR.MUI.REC.1396.3.327).

## روش‌ها

در این مطالعه بلافاصله پس از ورود بیماران به ICU، رضایت کلی داوطلبان و سرپرستان قانونی آن‌ها دریافت شد، ارزیابی‌های پایه صورت گرفت و دور کمر توسط متر غیر کشسان اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شدند و پس از سانتریفیوژ، جمع‌آوری گردیدند و در دمای ۷۰-۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. در ابتدا و انتهای مطالعه، TAC توسط اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری گردید. مصرف مواد غذایی توسط رژیم غذایی طی دو روز در اواسط هفته و یک روز در آخر هفته جمع‌آوری شد و داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV (نسخه ۴/۱، بانک اطلاعاتی اولیه، The Hearst Corporation، San Bruno، CA) تجزیه و تحلیل گردید. از سوی دیگر، زمان تهویه مکانیکی از ابتدای اتصال به ونتیلاتور تا پایان اتصال به آن اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری میزان سوءتغذیه، TSF (ضخامت چربی چین پوستی) توسط کالپر در عضله سه سر بازو اندازه‌گیری گردید. MAC نیز با استفاده از یک متر غیر کشسان، بدون فشار به سطح بدن اندازه‌گیری شد و در ادامه، میزان بهبود سوءتغذیه گزارش گردید.

علاوه‌براین، حجم نمونه با قدرت ۸۰ درصد و ۸۴ درصد  $Z$  با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد. لازم به ذکر است که برای هر گروه ۳۳ شرکت‌کننده مورد نیاز بود که با احتساب ریزش ۲۰ درصدی بیماران، ۴۰ بیمار در هر گروه ثبت‌نام کردند.

تغییرات فیزیولوژیک وسیعی در بیماران بدحال و با شرایط بحرانی (به ویژه بیمارانی که از سوختگی، تروما، مشکلات پس از جراحی‌های بزرگ مانند مغز و اعصاب، لاپاراتومی و عوارض متعدد بستری بودن در بیمارستان نظیر سپتیمی و استرس رنج می‌برند) ایجاد می‌شود که تمامی سیستم بدن به ویژه جریان قلب، اندوکراین، متابولیسم و سیستم تنفس، پوست، دستگاه گوارش، وضعیت تغذیه و سیستم ایمنی را درگیر می‌کند (۱). سطح فاکتورهای التهابی مانند پروتئین واکنش‌دهنده فاز حاد، اینترلوکین ۸ و  $TNF-\alpha$ ، استرس اکسیداتیو، زمان اتصال به ونتیلاتور (تهویه مکانیکی)، طول مدت بستری در بیمارستان و میزان مرگ و میر در بیماران بستری در ICU افزایش می‌یابد (۲،۳). سوءتغذیه مرتبط با بیماری، اثرات زیان‌باری بر فرایند درمان دارد. این مشکل بهداشتی موجب افزایش عفونت، تأخیر در بهبودی، طولانی شدن مدت بستری، افزایش هزینه‌های بیمارستان و مرگ و میر (به ویژه در سالمندان و بیماران مبتلا به بیماری‌های بدخیم نظیر سرطان) می‌شود (۲،۳). بیماران بخش مراقبت‌های ویژه با بیماری‌های متفاوت و شدت‌های مختلف بستری می‌شوند (۴). شیوع سوءتغذیه پروتئین انرژی در بیماران بستری معادل ۲۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد (۵،۶). آلفا-لیپوئیک اسید (۱،۲)  $Dithiolane-3$  Pantanoic Acid-LA توسط LA سنتاز (LIAS) در میتوکندری تولید شده و یک آنتی‌اکسیدان طبیعی می‌باشد (۷) و به شکل موقت در بسیاری از بافت‌های بدن ذخیره می‌شود (۸). در مطالعات پیشین اثرات آنتی‌اکسیدانی مفیدی برای آلفا-لیپوئیک اسید ذکر شده است (۹،۱۰). بر مبنای مطالعات انجام شده، مصرف طولانی‌مدت (دو سال) مکمل آلفا-لیپوئیک اسید به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، هیچ‌گونه عارضه جانبی را در موش‌ها به همراه نداشته است (۱۱). عوارض جانبی این مکمل شامل: حالت تهوع، استفراغ و سرگیجه، معمولاً در دوزهای بالاتر از ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز مشاهده می‌شود که تاکنون هیچ‌گونه تداخل دارویی با مصرف آلفا-لیپوئیک اسید گزارش نگردیده است (۱۲).

منبع غذایی آلفا-لیپوئیک اسید، هم حیوانی و هم گیاهی می‌باشد. منابع عمده آن اغلب حیوانی بوده و شامل: گوشت ماهیچه، قلب، کلیه و کبد است. در میوه‌ها و سبزیجات نیز از جمله اسفناج، کلم بروکلی، گوجه فرنگی، سیب‌زمینی، حبوبات و سبوس برنج یافت می‌شود (۸،۱۱). آلفا-لیپوئیک اسید در سال ۱۹۵۰ از جگر گاو استخراج گردید. ذکر این نکته ضرورت دارد که به دلیل وجود اتم کربن نامتقارن در آلفا-لیپوئیک اسید، ترکیبی فعال می‌باشد که فلزات را شلاته می‌کند (۱۳). ویژگی‌های بیان شده، این ماده را به یک ماده با قابلیت کاربرد درمانی و قدرت اثر بالا تبدیل نموده است.

در این راستا در مطالعات Marangon (۱۴) و Zembron

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

در این مطالعه داده‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 20 ارزیابی شدند و داده‌های کمی به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه گردیدند. در ادامه، از آزمون Kolmogorov-Smirnov برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. در صورت توزیع نرمال داده‌ها از آزمون t زوجی برای مقایسه متغیرهای قبل و بعد از مداخله در دو گروه استفاده گردید. علاوه بر این مقایسه متغیرها پس از مداخله، تنظیم مقادیر ابتدایی و مصرف انرژی با استفاده از تحلیل کوواریانس (ANCOVA) انجام شد. در این مطالعه با استفاده از مدل‌های چند متغیره، سن، جنس و سایر متغیرها در مدل‌های مختلف تعدیل شدند. مقدار (P<0/05) نیز از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بر مبنای نتایج، ویژگی‌های اولیه‌ی هر دو گروه ALA و پلاسبو مشابه بود (جدول ۱) و تفاوت آماری معناداری در سن، دور کمر، میزان سوءتغذیه، مصرف انرژی، درشت‌مغذی‌ها و TAC در دو گروه قبل از مداخله مشاهده نشد (P>0/05). براساس تجزیه و تحلیل‌های انجام شده در ارتباط با دو گروه، تغییرات قابل توجهی در گروه دارونما و مداخله در مورد تمامی متغیرهای مورد مطالعه به دست نیامد (P>0/05)؛ در حالی که TAC (P=0/020) به طور قابل توجهی در گروه ALA افزایش یافته بود. در ارتباط با

در پژوهش حاضر ۸۰ بیمار ۸۰-۱۸ ساله بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که نیاز به مراقبت‌های شدید داشتند (به غیر از بیماران باردار و بیماری‌های که مکمل‌های ویتامین، آنتی‌اکسیدان و امگا-۳ را دریافت نموده بودند) و بیماران غیر مبتلا به بدخیمی مانند سرطان وارد مطالعه شدند. بیشتر بیماران افرادی بودند که از بیماری‌های قلبی، ریوی، عصبی و غیره رنج می‌بردند. شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند (روش بلوک تصادفی). گروه ALA و گروه دارونما هر روز به مدت هشت هفته، یک مکمل ۶۰۰ میلی‌گرمی ALA یا یک کپسول دارونمای مشابه (شامل آرد ذرت) را مصرف نمودند. باید خاطر نشان ساخت که پودر ALA از شرکت کارن و کپسول‌های دارو و دارونما از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شدند؛ کپسول‌های ALA و دارونما کاملاً مشابه بودند. فردی که در فرایند مطالعه شرکت نداشت، کپسول‌ها را بسته‌بندی کرد و آن‌ها را به صورت «A» و «B» رمزگذاری نمود. باید توجه داشت که هیچ‌یک از پژوهشگران و شرکت‌کنندگان تا پایان مطالعه از محتوای بسته آگاهی نداشت. در پایان مطالعه با بررسی کپسول‌های باقی‌مانده، میزان مصرف شرکت‌کنندگان ارزیابی گردید.

جدول ۱: ویژگی‌های اولیه‌ی شرکت‌کنندگان در آزمایش قبل از مداخله (دریافت ۶۰۰ میلی‌گرم ALA یا دارونما)

ویژگی‌ها	گروه اسید α-لیپوئیک	گروه پلاسبو	سطح معناداری *
سن (سال)	۴۶/۹۸±۱۷/۵۱۶	۵۳/۰۸±۱۹/۴۳۲	۰/۱۴۴
دور کمر (سانتی‌متر)	۱۰۷/۲۳±۱۹/۹۳	۱۰۳/۳۳±۱۹/۴۴۵	۰/۳۷۱
فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۴۹/۷۰±۸/۹۳۹	۱۴۸/۸±۷/۱۷	۰/۶۳۱
فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۹/۶۸±۹/۶۱	۸۱/۱۰±۹/۵۲۴	۰/۵۰۷
مصرف انرژی (کیلوکالری در روز)	۱۸۶/۵۰±۱۶/۹۲	۱۸۷/۶۰±۱۶/۳۱۳	۰/۸۶۸
مصرف پروتئین (گرم در روز)	۵۹/۸±۱۴/۸۷۸	۵۷/۵۳±۱۵/۵۱۵	۰/۶۲۷
مصرف چربی (گرم در روز)	۷۸/۸±۱۶/۸۳۲	۷۷/۶۸±۱۶/۷۹۵	۰/۸۵۳
TAC (میلی‌گرم بر لیتر)	۴۵۴/۷۳±۱۱۶/۵۱۳	۵۰۴/۸۵±۱۲۱/۸۲۱	۰/۰۶۴
AMC (سانتی‌متر)	۲۳/۳۰±۳/۳۵۳	۲۲/۸۳±۳/۸۸۸	۰/۵۳۶
cAMA (سانتی‌متر)	۴۰/۸۳۹±۸/۹۸	۴۰/۱۹±۸/۵۴	۰/۷۶۰
TSF (میلی‌متر)	۱۵/۳۳±۱/۴۵۷	۱۵/۱۵±۱/۴۰	۰/۵۸۶

\* آزمون t زوجی

جدول ۲: فشار خون آزمودنی‌ها قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه

نوع متغیر	گروه آلفا-لیپوئیک اسید		گروه دارونما		سطح معناداری **
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	
فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۹/۶۸±۹/۶۰۱	۸۰/۰۳±۸/۶۰۱	۸۱/۱۰±۹/۵۲۴	۷۹/۸۸±۸/۶۲۴	۰/۹۳۹
فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۴۹/۷۰±۸/۹۳۹	۱۴۷/۵۳±۹/۷۹۵	۱۴۸/۸۰±۷/۷۱۷	۱۴۸/۳۵±۸/۰۵۳	۰/۶۸۲

\* آزمون t زوجی

\*\* ANCOVA برای مقدار پایه متغیر و مصرف انرژی تنظیم شده است.

جدول ۳: ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی آزمودنی‌ها قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه

نوع متغیر	گروه آلفا-لیپوئیک اسید		گروه دارونما		سطح معناداری*	سطح معناداری**
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله		
ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (میلی گرم بر لیتر)	۴۵۴/۷۳۱±۱۶/۵۱۳	۴۲۸/۳۳۱±۱۸/۶۱۸	۵۰۴/۸۵۱±۲۱/۸۲۱	۴۹۸/۵۳۱±۱۵/۵۳۵	۰/۰۲	۰/۵۳۸

\*آزمون t زوجی

\*\* ANCOVA برای مقدار پایه متغیر و مصرف انرژی تنظیم شده است.

جدول ۴: نشانگرهای تن‌سنجی آزمودنی‌ها قبل و بعد از مداخله در هر دو گروه

نوع متغیر	گروه آلفا-لیپوئیک اسید		گروه دارونما		سطح معناداری*	سطح معناداری**
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله		
محیط دور بازو (سانتی‌متر)	۲۳/۳۰±۳/۳۵۳	۲۴/۱۳±۱/۷۴۲	۲۲/۳۳۸±۳/۴۷۸	۲۴/۳۵±۱/۳۸۸	۰/۱۹۹	۰/۹۰۹
چربی چین پوستی (میلی‌متر)	۱۵/۳۳±۱/۴۵۷	۱۴/۹۸±۰/۹۲۰	۱۵/۱۵±۱/۴۰۶	۱۵/۱۵±۰/۷۳۶	۰/۲۰۵	۰/۱۰۰
دور بازوی اصلاح شده (میلی‌متر)	۴۰/۸۳±۹/۹۸	۴۱/۸۳±۱۰/۸۷	۴۰/۱۹±۸/۵۴	۴۴/۴۱±۱۱/۵۷	۰/۵۳۹	۰/۳۰۳
دور کمر (میلی‌متر)	۱۰۷/۲۳±۱۹/۳۳۸	۱۰۸/۰۵±۹/۴۰۳	۱۰۳/۳۳±۱۹/۴۴۵	۱۰۶/۱۵±۸/۳۹۰	۰/۸۱۵	۰/۳۴۳

\*آزمون t زوجی

\*\* ANCOVA برای مقدار پایه متغیر و مصرف انرژی تنظیم شده است.

جدول ۵: مقایسه ویژگی‌های بیماران بستری در ICU بین دو گروه

متغیرها	گروه اسید α-لیپوئیک	گروه پلاسبو	سطح معناداری*
بستری شدن در ICU (روز)	۸/۱۳±۳/۸۵۸	۷/۶۵±۳/۷۹	۰/۵۸۰
مدت تهویه مکانیکی (روز)	۷/۱۵±۴/۳۱۲	۵/۴۵±۴/۶۴	۰/۰۹۴
بهبود سوءتغذیه	۰/۵۴۰±۰/۴۵	۰/۴۹۶±۰/۶۰	۰/۱۸۴

\*آزمون t زوجی

\*\* ANCOVA برای مقدار پایه متغیر و مصرف انرژی تنظیم شده است.

تمامی مقادیر براساس میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در گروه ALA پس از مداخله افزایش دهد. بر مبنای نتایج، مکمل‌یاری با این دوز (۶۰۰ میلی‌گرم در روز) به مدت هشت هفته تأثیر معناداری بر سوءتغذیه، فشار خون و مدت بستری در ICU نداشته است که شاید دلیل آن، این مهم باشد که پژوهش حاضر اولین کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو است که به بررسی اثرات ALA بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، سوءتغذیه و تن‌سنجی در بیماران بدحال بستری در ICU پرداخته است. به دلیل متفاوت بودن مدت بستری و نوع تغذیه و نیز به منظور یکسان‌سازی بیماران و از بین بردن مخدوشگرها، در پژوهش حاضر بیماران جراحی شده مورد بررسی قرار نگرفتند. به نظر می‌رسد که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد تا در آن‌ها به بررسی بیماران مذکور پرداخته شود.

دور کمر (P=۰/۳۴۳)، دور بازو (P=۰/۵۲۵)، ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (P=۰/۵۳۸)، چربی زیرپوستی عضله سه سر بازو (P=۰/۳۵۰)، دور بازوی تصحیح شده (P=۰/۳۰۷)، زمان تهویه مکانیکی (P=۰/۰۹۴) و طول مدت بستری در ICU (P=۰/۵۸۰) نیز تغییرات قابل توجهی در گروه مکمل نسبت به گروه دارونما مشاهده نگردید.

## بحث

در مطالعات انجام شده به منظور بررسی اثر مکمل آلفا-لیپوئیک اسید بر فاکتورهای مختلف از دوزهای خوراکی متفاوتی (۳۰۰ تا ۱۸۰۰ میلی‌گرم در روز) استفاده شده است که در گروه‌های با ویژگی‌های مختلف، اثرات متفاوتی بر شاخص‌های یکسان مشاهده گردیده است. نتایج پژوهش حاضر نشان دادند که مصرف هشت هفته‌ای ۶۰۰ میلی‌گرم ALA



TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) و AOPP (Advanced Oxidation Protein Products) و بهبود سطح TAS (Total Antioxidant Status) در افراد سالم شده بود؛ در حالی که تفاوت معناداری در گروه بیماران وجود نداشت (۲۱).

در ارتباط با بررسی اثر ALA بر فشار خون، همسو با پژوهش حاضر، در مطالعه احمدی و همکاران که در سال ۱۳۹۱ در ارتباط با ۸۵ بیمار همودیالیزی با هدف بررسی اثر تنها و تعاملی ویتامین E و آلفا-لیپوئیک اسید بر شاخص گلیسمی و پروفایل لیپیدی صورت گرفت (۲۲) و نیز در پژوهش رحمان و همکاران که در سال ۲۰۱۱ با هدف بررسی اثر مکمل یاری با آلفا-لیپوئیک اسید بر فشار خون، دفع پروتئین در ادرار و عملکرد اندوتلیال در بیماران دیابتی مبتلا به پر فشاری خون اولیه درمان شده با کونیاپریل صورت گرفت (۲۳)، کاهش معناداری در فشار خون مشاهده نشد. در مطالعه Koh و همکاران نیز مکمل یاری با ۱۸۰۰ میلی گرم آلفا-لیپوئیک اسید باعث کاهش وزن نسبتاً کم در بیماران چاق، بدون کاهش معنادار فشار خون و کلسترول گردید (۲۴). علاوه بر این در پژوهش Sola و همکاران در سال ۲۰۰۵، مکمل یاری ۶۰۰ میلی گرم ALA به مدت چهار هفته در ارتباط با بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، اثر معناداری بر فشار خون نداشت؛ اما در چندین مطالعه اثر معنادار افزایشی فشار خون مشاهده شده است (۲۵). در پژوهش Vasdev و همکاران (۲۰۰۰) در مورد موش‌ها، مکمل یاری به مدت نه هفته اثر معناداری بر فشار خون سیستولیک در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل داشت (۲۶). همچنین در مطالعه Carbonelli و همکاران که در سال ۲۰۱۰ در ارتباط با بیماران چاق انجام شد، مکمل یاری به میزان ۸۰۰ میلی گرم به مدت چهار ماه باعث کاهش معنادار فشار خون گردید (۲۷).

در انتها، در ارتباط با محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به مدت زمان محدود این مطالعه اشاره کرد که به دلیل هزینه‌بر بودن ناشی از طولانی شدن مطالعه از آن صرف نظر گردید و مطابق با مطالعات پیشین (۲۲، ۲۸)، هشت هفته مداخله با دوز ۶۰۰ میلی گرم در نظر گرفته شد. احتمالاً مکمل یاری با این دوز (۶۰۰ میلی گرم در روز) چندان مناسب نمی‌باشد؛ زیرا بر مبنای جستجوهای انجام شده در پایگاه‌های علمی، پژوهش حاضر اولین کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور و کنترل شده با پلاسبو می‌باشد که به بررسی اثرات ALA بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو، سوء تغذیه و تن سنجی در بیماران بدحال بستری در ICU پرداخته است. باید خاطرنشان ساخت که به دلیل متفاوت بودن مدت زمان بستری و نوع تغذیه و نیز به منظور یکسان‌سازی بیماران و از بین بردن مخدوشگرها، در پژوهش حاضر بیماران جراحی شده مورد بررسی قرار نگرفتند. به نظر می‌رسد که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد تا در آن‌ها به بررسی بیماران مذکور پرداخته شود.

کواشیور کور یکی از انواع سوء تغذیه با شیوع شدید در بسیاری از کشورهای آفریقایی می‌باشد و گزارش شده است که با استرس اکسیداتیو همراه بوده و (تاکنون) درمان مؤثری ندارد. در این ارتباط، Becker و همکاران در پژوهش خود بیان نمودند که استفاده دهانی از آنتی‌اکسیدان‌های حاوی تیئول باعث افزایش وضعیت گلوکوتایون می‌شود و برای بهبودی بالینی بیماران مفید می‌باشد. کودکان مبتلا به کواشیور کور شدید به طور تصادفی به دو درمان استاندارد (ST) دریافت یک پروتکل درمانی براساس توصیه‌های WHO (World Health Organization) و یا به یکی از سه گروه دریافت‌کننده ۲ \* ۶۰۰ میلی گرم گلوکوتایون، ۲ \* ۵۰ میلی گرم  $\alpha$ -لیپوئیک اسید و یا ۲ \* ۱۰۰ میلی گرم N-استیل سیستئین به مدت ۲۰ روز، در مقایسه با ۳۷ فرد سالم تقسیم شدند. بر مبنای نتایج، گلوکوتایون و مکمل ALA اثرات مثبتی بر بقا داشته‌اند (۱۶).

در مقابل، در یک مطالعه ناهمسوی حیوانی انجام شده در ارتباط با صلاحیت رشد فولیکول‌های پره‌آنترال جدا شده از موش‌ها، دوزهای ۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰  $\mu$ M از آلفا-لیپوئیک اسید در ۰، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد از اولین تزریق (لحظه صفر)، تزریق شد و TAC با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری اندازه‌گیری گردید. در نهایت، اثر افزایشی معناداری در سطح TAC به دست آمد (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۰ در ارتباط با چهار گروه از رت‌های مبتلا به میوکاردیوم، به یک گروه به میزان ۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم آلفا-لیپوئیک اسید داده شد و افزایش معناداری در سطح TAC گزارش گردید (۱۸). در مطالعه Manda و همکاران که در سال ۲۰۰۷ با هدف بررسی اثر آلفا-لیپوئیک اسید بر ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بر موش‌های C3H نر هشت هفته‌ای که دسترسی آزاد به رژیم غذایی تجاری و آب نداشتند صورت گرفت، مشخص گردید که آلفا-لیپوئیک اسید با افزایش سطح سرمی TAC هنگام مواجهه بافت‌های بدن موش با اشعه ایکس، اثرات محافظتی را ایجاد می‌کند (۱۹). همچنین در پژوهش حقیقیان و همکاران (۲۰۱۵) که یک کارآزمایی بالینی تصادفی، سه‌گانه کور و کنترل شده با دارونما با هدف بررسی اثرات مکمل آلفا-لیپوئیک اسید بر اسپرما توگرام و استرس اکسیداتیو منی در مردان نابارور (که روزانه ۶۰۰ میلی گرم آلفا-لیپوئیک اسید به مدت ۱۲ هفته به آن‌ها داده شد) بود، گزارش گردید که مکمل ALA منجر به بهبود قابل ملاحظه سطوح مختلف کل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (TAC) و مالون‌دی‌آلدئید در مقایسه با دارونما شده است (۲۰). در مقابل، Vidovic و همکاران در پژوهشی به بررسی اثرات مکمل آلفا-لیپوئیک اسید (LA) بر استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پرداختند. در این مطالعه ۱۸ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و ۳۸ فرد سالم، روزانه ۵۰۰ میلی گرم LA را به مدت سه ماه مصرف نمودند. بر مبنای نتایج، مکمل LA به طور قابل توجهی باعث کاهش

مطالعه حاضر اثرات مصرف ۶۰۰ میلی گرم مکمل آلفالیپوئیک اسید را به مدت ۸ هفته در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بررسی کرده است. در این مطالعه TAC، AMA، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، شاخص‌های تن‌سنجی، سو تغذیه و دریافت‌های غذایی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه از این قرار بود که مکمل یاری با آلفالیپوئیک اسید به مدت ۸ هفته باعث بهبودی معنادار در HDL\_C و فشار خون دیاستولیک بین دو گروه در پایان مطالعه و TAC درون گروه دریافت‌کننده آلفالیپوئیک اسید شد؛ اما اثر معناداری بر فشار خون سیستولیک دور کمر، دور بازو، سوتغذیه، دریافت انرژی، کربوهیدرات و پروتئین و چربی و ریز مغذی‌ها نداشت. بنابراین به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد مکمل آلفا-لیپوئیک اسید، از طریق افزایش تولید نیتریک اکساید در دیواره عروق و خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود، باعث بهبود عملکرد عروق و کاهش فشار خون، از طریق سرکوب پاسخ لیپوژنیک و افزایش اکسیداسیون کبدی چربی و به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن می‌شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تضاد منافع

نویسندگان مقاله اذعان می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی

### ملاحظات اخلاقی

این طرح با کسب مجوز از دانشکده تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی اصفهان و کمیته اخلاق در پژوهش آن دانشگاه انجام شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان بررسی و مورد تایید (کد کمیته اخلاق ۱۳۹۶/۳/۳۲۷) قرار گرفت.

در مطالعات انجام شده با هدف بررسی ایمن بودن (safety) مصرف مکمل آلفا-لیپوئیک اسید، اثر سویی برای مصرف دوز ۶۰۰ میلی‌گرم مکمل به مدت ۴ سال (۶۱) و دوز ۱۸۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۲ هفته (۶۲) مشاهده نشده است. در نتیجه مصرف مکمل آلفا-لیپوئیک اسید در دوز تجویزی (۶۰۰ میلی‌گرم) (۳۹) در این مطالعه اثر سویی بر سلامت انسان ندارد و تمام مراحل مطالعه تحت نظر متخصص بیهوشی انجام شد.

قبل از ورود افراد به مطالعه روند مطالعه به‌طور کامل برای شرکت‌کنندگان و همراهان آن‌ها توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت نامه آگاهانه کتبی کسب و توضیح و اطمینان داده شد که تمامی اطلاعات شرکت‌کنندگان به‌صورت محرمانه حفظ خواهد شد. تمام مراحل مطالعه برای شرکت‌کننده به‌صورت رایگان بود و نتایج تمامی آزمایشات و نتیجه کلی تحقیق در اختیار شرکت‌کنندگان قرار داده شد. شرکت‌کنندگان هر زمان که اراده می‌کردند می‌توانستند از طرح خارج شوند. در طول مطالعه و در انتهای آن نیز مطابق با اطلاعات ارائه شده و بندهای تعهد شده در رضایت نامه اقدام گردید.

### References

- Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(9): S584-90.
- Hosseinpour-Niazi S, Naderi Z, Hosseinpour-Niazi N, Delshad M, Mirmiran P, Azizi F. Prevalence of malnutrition in hospitalized patients in Taleghani hospital in Tehran. *J Gorgan Univ Med Sci* 2011; 13(4): 97-106. [In Persian].
- Wyszynski DF, Perman M, Crivelli A. Prevalence of hospital malnutrition in Argentina: preliminary results of a population-based study. *Nutrition* 2003; 19(2): 115-9.
- Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine and american society for parenteral and enteral nutrition: executive summary. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1757-61.
- Amiri Farahani L, Heidari T, Narenji F, Asghari Jafarabadi M, Shirazi V. Relationship between pre menstrual syndrome with body mass index among university students. *J Hayat* 2012; 17(4): 85-95. [In Persian].
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17(7-8): 573-80.
- Mazloom Z, Ansar HA. The effect of alpha-lipoic acid on blood pressure in type 2 diabetics. *Iran J Endocrinol Metab* 2009; 11(3): 245-50.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(10): 1149-60.
- Bustamante J, Slater AF, Orrenius S. Antioxidant inhibition of thymocyte apoptosis by dihydrolipoic acid. *Free Radical Biol Med* 1995; 19(3): 339-47.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997; 29(3): 315-31.
- Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid-biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011; 63(4): 849-58.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. *Treat Endocrinol* 2004; 3(3): 173-89.
- Packer L.  $\alpha$ -Lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF- $\kappa$ B signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab Rev* 1998; 30(2): 245-75.
- Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of  $\alpha$ -lipoic acid and  $\alpha$ -tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999; 27(9-10): 1114-21.
- Zembron-Lacny A, Slowinska-Lisowska M, Szygula Z, Witkowski K, Szyszka K. The comparison of antioxidant and hematological properties of N-acetylcysteine and  $\alpha$ -lipoic acid in physically active males. *Physiol Res* 2009; 58(6): 855-61.
- Becker K, Pons-Kühnemann J, Fechner A, Funk M, Gromer S, Gross H, et al. Effects of antioxidants on glutathione levels and clinical recovery from the malnutrition syndrome kwashiorkor—a pilot study. *Redox Rep* 2005; 10(4): 215-26.
- Talebi A, Zavareh S, Kashani MH, Lashgarbluki T, Karimi I. The effect of alpha lipoic acid on the developmental competence of mouse isolated preantral follicles. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(2): 175-83.

18. Motawi TM, Sadik NA, Refaat A. Cytoprotective effects of DL-alpha-lipoic acid or squalene on cyclophosphamide-induced oxidative injury: an experimental study on rat myocardium, testicles and urinary bladder. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(8-9): 2326-36.
19. Manda K, Ueno M, Moritake T, Anzai K.  $\alpha$ -Lipoic acid attenuates x-irradiation-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23(2): 129-37.
20. Haghghian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J, Dadfar M. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertil Steril* 2015; 104(2): 318-24.
21. Vidovic B, Milovanovic S, Dordevic B, Kotur-Stevuljevic J, Stefanovic A, Ivanisevic J, et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2014; 26(3): 205-13.
22. Ahmadi A, Mazooji N, Roozbeh J, Mazloom Z, Hasanzade J. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(6): 461-7.
23. 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. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17(2): 139-45.
24. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *Am J Med* 2011; 124(1):85.e1-8.
25. 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.
26. Vasdev S, Gill VD, Parai S, Gadag V. Effect of moderately high dietary salt and lipoic acid on blood pressure in Wistar-Kyoto rats. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12(2): 77-81.
27. Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, Daniele ND, De Lorenzo A, Fusco M.  $\alpha$ -Lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? *Curr Pharm Des* 2010; 16(7):840-6.
28. Khabbazi T, Mahdavi R, Safa J, Pour-Abdollahi P. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammation, oxidative stress, and serum lipid profile levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Renal Nutr* 2012; 22(2): 244-50.