

## اثر آلفا-لیپوئیک اسید بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

هستی انصار<sup>۱</sup> - دکتر زهره مظلوم<sup>۲</sup> - هاله قائم<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** شواهد فراوانی در ارتباط با نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش گلوکز خون، افزایش میزان حساسیت به انسولین و در نتیجه پیشگیری از پیشرفت بیماری دیابت نوع ۲ وجود دارد. مطالعه کنونی به منظور بررسی اثر مکمل خوراکی آلفا-لیپوئیک اسید (ALA) بر سطح قند خون ناشتا (FBS)، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. **روش تحقیق:** در این کارآزمایی بالینی، ۵۷ بیمار (۱۴ مرد و ۴۳ زن) با میانگین سنی  $53/5 \pm 8/6$  سال، مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به درمانگاه مطهری شیراز، به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل ALA و گروه شاهد روزانه ۳ عدد کپسول دارونما، به مدت ۸ هفته دریافت کردند. شاخص توده بدنی (BMI)، FBS و انسولین ناشتا در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون آماری تی زوجی و مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. **یافته‌ها:** مقایسه وزن و BMI بین دو گروه در ابتدا و انتهای مداخله اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. در گروه مورد، میانگین FBS و میزان مقاومت به انسولین در پایان مطالعه، در مقایسه با ابتدای مطالعه کاهش معنی‌داری داشت (به ترتیب  $P=0/001$  و  $P=0/04$ ); در حالی که تفاوت معنی‌داری در غلظت انسولین ناشتا دیده نشد ( $P=0/43$ ). اختلاف معنی‌داری بین میانگین تغییرات FBS و مقاومت به انسولین بین گروه مورد و شاهد در پایان مطالعه مشاهده شد (به ترتیب  $P=0/01$  و  $P=0/013$ ). **نتیجه‌گیری:** مصرف ALA در کاهش میزان مقاومت به انسولین موثر است و از این خاصیت می‌توان در پیشگیری از ابتلا به عوارض بعدی دیابت استفاده نمود.

**واژه‌های کلیدی:** آلفا-لیپوئیک اسید، آنتی‌اکسیدان، آسیب‌اکسیداتیو، مقاومت به انسولین

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶(۴): ۱۲-۵

دریافت: ۱۳۸۷/۳/۲۰ اصلاح نهایی: ۱۳۸۸/۵/۱۱ پذیرش: ۱۳۸۸/۵/۱۳

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ کارشناس ارشد تغذیه

آدرس: تهران- نیاوران- سه راه یاسر- محمودی ۱- پلاک ۵- طبقه سوم غربی

همراه: ۰۹۱۲۷۱۲۳۳۷۲ تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۰۰۵۴۹ پست الکترونیکی: hasti\_ibuu@yahoo.com

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه آموزشی علوم تغذیه دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

<sup>۳</sup> مربی، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## مقدمه

آلفا-لیپوئیک اسید (ALA)<sup>۱</sup> یا اسید تیوکتیک<sup>۲</sup> یک آنتی‌اکسیدان زیستی قوی است و به عنوان یک کوفاکتور در کمپلکس آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی<sup>۳</sup> در متابولیسم و تولید انرژی فعالیت دارد (۱). این ماده یک ترکیب ۸ کربنه به همراه دو اتم سولفور می‌باشد که در یک ساختار حلقه‌ای دی‌تیولان<sup>۴</sup> جای گرفته‌اند. بررسی‌ها نشان می‌دهند که مکمل خوراکی یا تزریقی ALA به سرعت توسط بدن جذب شده و به فرم فعال خود یعنی اسید دی‌هیدرولیپوئیک<sup>۵</sup> احیا می‌گردد. این ماده از یک طرف می‌تواند به طور مستقیم رادیکال‌های پروکسیل<sup>۶</sup> تولیدشده در مرحله آبی و غشای میکروزومی را از بین برده، از طرف دیگر با احیای آسکوربیل<sup>۷</sup> و کرومانوکسیل<sup>۸</sup> موجب افزایش قدرت سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E و C) گردد (۲). به دلیل قابلیت حلالت در هر دو محیط آبی و چربی، ALA تقریباً در تمام بافت‌های بدن از جمله مغز قدرت فعالیت داشته و از بروز عوارض بلندمدت دیابت، از جمله نوروپاتی پیشگیری خواهد نمود (۲، ۳). ALA که توسط کبد تولید می‌شود، دارای دو فرم انانتیومر<sup>۹</sup> بوده که فرم زیستی فعال آن، ایزومر R می‌باشد و در مقادیر خیلی جزئی در بافت‌ها یافت می‌شود (۴). در طی سال‌های اخیر این کوفاکتور میتوکندریایی در فرم آزاد خود به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با عملکرد زداینده گونه‌های اکسیژنی فعال (۳) محور توجه تحقیقات بسیاری در زمینه تغذیه و دیابت قرار گرفته است (۱). خصوصیات آنتی‌اکسیدانی ALA با اثرات شبه انسولینی همراه بوده (۵، ۶) و می‌تواند از سلول‌های پانکراس در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت

نماید (۳). در واقع افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن<sup>۱۰</sup> و آسیب اکسیداتیو با بالا رفتن سطح انسولین، اسیدهای چرب آزاد و گلوکز در خون ارتباط مستقیم دارد که این امر خود سبب فعال شدن مسیرهای حساس به آسیب، کاهش فسفریلاسیون تیروزین در گیرنده‌های انسولین و در نتیجه سبب کاهش فعالیت این هورمون و یا افزایش مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز و عوارض ناشی از آن می‌گردد (۷-۹).

افزایش مقاومت به انسولین یا کاهش پاسخ ترشحی انسولین و یا هر دو آنها، از ویژگی‌های بارز دیابت نوع ۲ به شمار رفته و با افزایش قند خون و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مانند اختلالات چربی و فشار خون در ارتباط می‌باشند (۱۰-۱۲).

افزایش آسیب اکسیداتیو همراه با بیماری دیابت بروز نموده و با تشدید عوارض دیابت و ایجاد مقاومت به انسولین در ارتباط است (۱۳). این اثرات گویای این مطلب است که در جریان دیابت، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و مکانیسم‌های دفاعی در مقابل آن کاهش یافته‌اند (۷). در این میان نقش محافظتی مواد آنتی‌اکسیدان پر رنگ می‌شود (۱۴).

در افراد مبتلا به دیابت سطح آلفا-لیپوئیک اسید کاهش می‌یابد و تحقیقات بسیاری، چه در مدل‌های حیوانی دیابتی شده و چه در بیماران مبتلا به دیابت، بیانگر اثرات مفید ALA به صورت مکمل در بهبود متابولیسم گلوکز می‌باشد (۹، ۱۵). از ویژگی‌های این آنتی‌اکسیدان، افزایش برداشت گلوکز در ماهیچه اسکلتی مقاوم به انسولین در موش‌های آزمایشگاهی (۱۶-۱۸) و کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز پلاسما بوده است (۶). تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد ALA علاوه بر اثری که در افزایش فعالیت ذاتی انتقال‌دهنده‌های گلوکز دارا می‌باشد، با افزایش فسفریلاسیون تیروزین در سوبسترای ۱ گیرنده انسولین و به دنبال آن، فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز<sup>۱۱</sup> و AKt1، افزایش

<sup>۱۰</sup> Reactive Oxygen Species  
<sup>۱۱</sup> Phosphatidylinositol-3-kinase

<sup>۱</sup> Alpha-Lipoic Acid  
<sup>۲</sup> Thiocetic Acid (CAS 62-46-4)  
<sup>۳</sup> Mitochondrial Dehydrogenase Complex  
<sup>۴</sup> Dithiolane  
<sup>۵</sup> Dihydrolipoic Acid  
<sup>۶</sup> Peroxyl  
<sup>۷</sup> Ascorbyl  
<sup>۸</sup> Chromoxyl  
<sup>۹</sup> Enantiomer

داروی مصرفی تغییری نکرد. لازم به ذکر است هر دو گروه مورد و شاهد از نظر مدت زمان ابتلا به دیابت، نوع و مقدار داروی مصرفی همسان بودند.

پس از بیان اهداف مطالعه و جلب رضایت کتبی و آگاهانه از افراد، اطلاعات جمعیت‌شناختی و تاریخچه پزشکی شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI)، طول مدت ابتلا به دیابت، میزان فعالیت بدنی، نوع و مقدار داروهای مصرفی و سابقه ابتلا به بیماری‌های مختلف توسط پرسشگر به وسیله مصاحبه و با استفاده از پرسشنامه گردآوری گردید. وجود سابقه بیماری‌های کبدی، کلیوی، پرکاری یا کم‌کاری تیروئید، نوسانات شدید قند خون، مصرف سیگار، مصرف انسولین و یا مصرف هرگونه مکمل ویتامین و املاح طی سه ماه قبل از شروع مطالعه باعث حذف افراد از مطالعه می‌شد.

بیماران در گروه مورد، روزانه ۳ عدد کپسول آلفا-لیپوئیک اسید ۱۰۰ میلی‌گرمی، (تهیه شده از شرکت General Nutrition Center، آمریکا) و در گروه شاهد، روزانه ۳ عدد کپسول حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم فسفات کلسیم (به عنوان دارونما، تهیه شده در دانشکده داروسازی شیراز) دریافت می‌کردند. مدت مطالعه ۸ هفته بود که در این مدت کپسول‌ها ۳ بار در روز همراه وعده‌های غذایی مصرف می‌شد. با توجه به این که آلفا-لیپوئیک اسید یک مکمل غذایی است و یک داروی ضروری در جریان درمان دیابت محسوب نمی‌شود، مصرف یا عدم مصرف آن با وجود رضایت بیمار نسبت به آن، مشکل اخلاقی در پی ندارد. کپسول‌ها توسط کارشناس کدگذاری شده و توسط فرد دیگری که از محتویات بسته کپسول‌ها و مفاهیم کدها و گروه‌بندی نمونه‌ها بی‌اطلاع بود، در اختیار اشخاص قرار گرفت. هر بسته حاوی ۴۵ عدد کپسول برای مصرف ۲ هفته بود. همه بیماران هر هفته توسط تلفن پیگیری شده و هر ۲ هفته برای دریافت دارو، ارزیابی‌های آنتروپومتریک و بررسی دریافت مواد غذایی مصرفی به درمانگاه مراجعه می‌کردند. در پایان مطالعه از بیماران خواسته شد ظروف کپسول را به کارشناس مربوطه

سرعت جابه‌جایی این انتقال دهنده‌های گلوکز به غشای پلاسمایی را رهبری می‌کند (۴)؛ بدین ترتیب اثر ALA با سایر محرک‌هایی که سبب افزایش برداشت گلوکز می‌شوند متفاوت بوده (۲۰، ۱۹) و به دلیل اثر مستقیم بر مسیر انسولین، در بین درمان‌های رایج بر علیه هایپرگلیسمی دارای نقش منحصر به فردی می‌باشد (۲۱). این مطلب حاکی از آن است که درمان با این آنتی‌اکسیدان سبب افزایش حساسیت به انسولین خواهد شد (۲۲، ۲۳)؛ همچنین یافته‌های جدید نیز حاکی از آن هستند که ALA با سرکوب دریافت غذا، کاهش وزن و افزایش مصرف انرژی و کاهش تجمع تری‌گلیسیرید (TG) در بافت‌های چربی و غیر چربی از دفع گاوکوز از طریق کلبه پیشگیری کرده و در سلول‌های پانکراس نقش محافظتی دارد و بر این اساس در موش‌های آزمایشگاهی چاق از ابتلا به دیابت پیشگیری کرده است (۱۳).

با توجه به شرایط محیطی و تغذیه‌ای مردم ایران، هنوز مطالعه‌ای در مورد تأثیر این آنتی‌اکسیدان در بیماری دیابت صورت نگرفته، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات مثبت ALA بر کاهش میزان قند خون، هورمون انسولین و کاهش میزان مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ انجام شد.

## روش تحقیق

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی از نوع دوسویه کور بود. ۷۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در محدوده سنی ۳۴ تا ۷۳ سال مراجعه‌کننده به درمانگاه شهید مطهری شیراز با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. افراد به طور تصادفی منظم در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند. تعداد ۱۳ بیمار به علل مختلف از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۵۷ بیمار (۴۳ زن و ۱۴ مرد) مراحل مختلف مطالعه را به اتمام رساندند. ابتلا به دیابت در تمام این افراد، توسط پزشک فوق تخصص غدد تایید شده بود. بیماران دارای قند خون ناشتای (FBS) بالاتر از ۱۱۰ mg/dL بوده و از داروهای متفورمین و گلی‌بن‌کلامید استفاده می‌کردند که در طول مطالعه مقدار

گروه توسط آزمون تی زوجی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه میانگین تغییرات متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در گروه‌های مورد و شاهد، از آزمون تی مستقل استفاده شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ ( $\alpha=0/05$ ) تعیین گردید.

### یافته‌ها

در این پژوهش در مجموع ۵۷ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ (۲۹ نفر تحت درمان با آلفا-لیپوئیک اسید و ۲۸ نفر شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه میانگین وزن و BMI قبل و بعد از مطالعه در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ آورده شده است که اختلاف معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت؛ همچنین مقایسه غلظت FBS، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین بین دو گروه در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی‌داری نشان نداد. میانگین مواد مغذی دریافتی از جمله کربوهیدرات ساده و پیچیده، چربی، پروتئین و همین طور میزان انرژی دریافتی، نوع داروی مصرفی و فعالیت بدنی نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (داده‌ها نشان داده نشده است).

میانگین غلظت FBS در گروه مورد پس از درمان با ALA در مقایسه با قبل از مداخله، به صورت معنی‌داری کاهش یافته بود ( $P=0/0001$ )؛ اما میزان انسولین ناشتا در این گروه با وجود کاهش، از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0/43$ ). با در نظر گرفتن نقطه برش ۲/۵ برای ارزیابی مقاومت به انسولین (۲۵)، ۴۱/۳۷٪ از افراد گروه مورد دچار مقاومت به انسولین بودند که این تعداد، بعد از مداخله به ۳۴/۴۸٪ تقلیل پیدا کرد. مقایسه میانگین مقاومت به انسولین در گروه مورد، قبل و بعد از مداخله نشان‌دهنده کاهش معنی‌داری در این شاخص بود ( $P=0/04$ ) (جدول ۲).

میانگین تغییرات متغیرهای آزمایشگاهی قبل و بعد از مداخله بین دو گروه، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار آماری در سطح FBS و مقاومت به انسولین در گروه مصرف‌کننده آلفا-لیپوئیک اسید نسبت به گروه شاهد بود (جدول ۳).

برگرداندن تا از مصرف حتمی دارو اطمینان حاصل شود. وزن با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از وزنه سکا با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری و ثبت گردید. قد افراد با استفاده از قدسنج سکا با دقت ۰/۵ سانتیمتر در وضعیت ایستاده و بدون کفش در حالی که کتف‌ها در شرایط عادی قرار داشتند، اندازه‌گیری شد. BMI از رابطه وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر) محاسبه گردید.

نمونه خون سیاهرگی از تمام افراد مورد مطالعه پس از ۸ الی ۱۲ ساعت ناشتا بودن بین ساعت ۷ تا ۸ صبح در محل آزمایشگاه غدد بیمارستان نمازی شیراز گرفته شد. نمونه‌های خون برای ارزیابی غلظت انسولین به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. ارزیابی غلظت قند خون به روش آنزیمی با دستگاه اتو-آنالیزر (کوباس ۱۰۰۰) انجام گرفت و برای تعیین غلظت انسولین از روش الیزا (ELISA) و روش ساندویچ مستقیم استفاده شد (Germany kit, DRG instrument GmbH).

برای ارزیابی مقاومت به انسولین از شاخص  $HOMA^1$  استفاده شد (۲۴) که بالا بودن آن دلالت بر حساسیت کم و کاهش آن نشانه افزایش حساسیت به انسولین می‌باشد. میزان قابل اعتبار بودن این شاخص در مطالعات بسیاری تایید شده است (۱۲).

درشت‌مغذی‌های مصرفی شامل پروتئین، چربی، و کربوهیدرات دریافتی (اعم از کربوهیدرات ساده و پیچیده) هر بیمار نیز قبل و بعد از مطالعه به وسیله پرسشنامه ۲۴ ساعته یادآمد خوراک که مورد تایید گروه تغذیه دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شیراز است، مشخص گردید و توسط نرم‌افزار کامپیوتری NIII مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۳ انجام شد. داده‌های مربوط به مشخصات افراد و شاخص‌های آزمایشگاهی و آنتروپومتریک داخل هر

<sup>1</sup> Homeostasis Model Assessment Index این شاخص عبارت است از:  

$$[mmol/L] \times [U/mL] \div 22.5$$
 گلوکز ناشتا  $\times$  انسولین ناشتا

جدول ۱- مقایسه میانگین وزن و BMI در دو گروه مورد و شاهد مبتلا به دیابت نوع ۲، قبل و بعد از مداخله

متغیر	قبل از مداخله			بعد از مداخله		
	مورد	شاهد	سطح معنی داری	مورد	شاهد	سطح معنی داری
وزن (kg)	۶۹/۹۰±۱۱/۶۷	۷۲/۶۰±۱۳/۲۳	۰/۴۱	۶۷/۸۲±۱۱/۳۰	۷۰/۴۶±۱۳/۱۳	۰/۴۲
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۶±۴/۲	۲۸/۰۲±۵/۳۷	۰/۷۸	۲۶/۸±۴	۲۷/۱±۵/۱۷	۰/۷۸

جدول ۲- مقایسه میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد مبتلا به دیابت نوع ۲، قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه مورد (۲۹ نفر)			گروه شاهد (۲۸ نفر)		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری
FBS (mg/dL)	۱۸۵/۴±۵۵/۳	۱۵۶/۳±۴۲/۵	۰/۰۰۰۱	۱۷۵/۵±۴۲/۹۳	۱۸۲/۴۲±۴۶/۸۷	۰/۳۵
انسولین ناشتا (μU)	۶/۳۹±۴/۶۲	۶/۰۲±۳/۷۲	۰/۴۳	۷/۰۵±۲/۷۴	۴/۱۴±۷/۷۵	۰/۱۹
مقاومت به انسولین (شاخص HOMA)	۲/۶۷±۱/۷۵	۲/۱۸±۱/۱۸	۰/۰۴	۲/۶۴±۱/۱	۳/۰۴±۱/۸۷	۰/۱۴

جدول ۳- مقایسه اختلاف میانگین متغیرهای مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد مبتلا به دیابت نوع ۲، قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه مورد (۲۹ نفر)		گروه شاهد (۲۸ نفر)	
	مورد	شاهد	مورد	شاهد
FBS (mg/dL)	۲۹/۱۴±۳۷/۵	۲۹/۱۴±۳۷/۵	-۶/۹۳±۳۹/۱	-۶/۹۳±۳۹/۱
انسولین ناشتا (μU)	۰/۳۷±۲/۴۹	۰/۳۷±۲/۴۹	-۲/۹۱±۲/۷۸	-۲/۹۱±۲/۷۸
مقاومت به انسولین (شاخص HOMA)	۰/۴۹±۱/۲۲	۰/۴۹±۱/۲۲	-۰/۴±۱/۴۱	-۰/۴±۱/۴۱

## بحث

افزایش داده و با کاهش مشخص در سطح انسولین پلاسما و اسیدهای چرب آزاد مربوط است (۱۶). تحریک فسفریلاسیون تیروزین در گیرنده انسولین از دیگر نقش‌های اسید لیپوئیک می‌باشد (۲۸). کاهش معنی‌دار مشاهده شده در سطح FBS در بیماران تحت درمان با ALA در مطالعه کنونی، با مطالعات قبلی که نشان داده بودند این آنتی‌اکسیدان می‌تواند به عنوان یک عامل پر قدرت در بهبود متابولیسم گلوکز و کاهش سطح آن در بیماران دیابتی نوع ۲ عمل کند، موافق بود (۵). بر اساس مطالعات قبلی، درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با آنتی‌اکسیدان‌ها، از جمله ALA، با بهبود فعال‌سازی انتقال گلوکز در ماهیچه اسکلتی در بدن همراه است (۹). در تایید این مطلب در مقالات دیگری نیز مطرح شده که استفاده از ALA چه در یک دوره کوتاه‌مدت و چه طولانی‌مدت، سبب بهبود مصرف گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۲ گردیده است (۲۳). El Midaoui و همکاران در

هدف از این مطالعه بررسی اثر آلفا-لیپوئیک اسید بر روی سطح FBS، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. در پژوهش حاضر، در گروه مصرف‌کننده ALA در مقایسه با گروه شاهد، کاهش معنی‌داری در میانگین FBS ( $P=۰/۰۰۱$ ) و مقاومت به انسولین مشاهده شد ( $P=۰/۰۱۳$ ). نقص در هر یک از گام‌های سیگنالینگ و یا در پروسه انتقال پروتئین GLUT-4 می‌تواند از دلایل ایجاد مقاومت به انسولین باشد. یافته‌های تجربی حاکی از آن هستند که اسیدلیپوئیک عمل انسولین را از طریق اثر بر مسیر سیگنالینگ انسولین تقلید می‌کند. این اثر تحریکی با فعال کردن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (Akt/PKB) و فعال‌سازی Akt/پروتئین کیناز B (PI<sub>3</sub>-K) در ارتباط است (۲۷، ۲۶، ۵)؛ همچنین درمان طولانی‌مدت با ALA، هم اکسیداسیون گلوکز و هم تولید گلیکوژن را

این راستا، Kamenova و همکاران نیز در سال ۲۰۰۶ نشان دادند مکمل خوراکی ALA به میزان ۶۰۰ میلیگرم در روز در مدت ۱ ماه می‌تواند حساسیت به انسولین در افراد دیابتی را به میزان قابل توجهی افزایش دهد (۴). مطالعه حاضر، همانند سایر مطالعات بالینی، اثر محافظتی ALA بر مقاومت به انسولین را تایید کرد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نقش تایید شده آسیب‌های اکسیداتیو در ایجاد مقاومت به انسولین و عوارض آن در جریان بیماری دیابت و همین‌طور خواص سودمند مواد آنتی‌اکسیدان، تلاش برای کاهش شدت آسیب اکسیداتیو و در نهایت کاهش فعال‌سازی مسیرهای دخیل در آسیب‌های اکسیداتیو، به عنوان جزئی از فرایند درمانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ضروری به نظر می‌رسد. نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد که مصرف آلفا-لیپوئیک اسید می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان مفید در کاهش قند خون، کاهش میزان مقاومت به انسولین و در نتیجه پیشگیری از ابتلا به عوارض ثانویه دیابت مؤثر باشد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی با شماره ۲۸۶۲-۸۵ و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد.

مطالعه خود نشان دادند که رژیم غذایی حاوی ALA در موش‌هایی که به آنها گلوکز خورنده شده بود، باعث کاهش معنی‌دار سطح گلوکز و همچنین جلوگیری از ایجاد مقاومت به انسولین از طریق فعال‌سازی روندهای آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۲۹). بر اساس نتایج مطالعه Peth و همکاران، لیپوئیک اسید می‌تواند باعث بهبود متابولیسم گلوکز در ماهیچه اسکلتی و کل بدن در موش‌های چاق Zucker مبتلا به مقاومت به انسولین<sup>۱</sup> شود (۱۸).

در مطالعه حاضر، درمان با ALA باعث کاهش مختصری در سطح انسولین ناشتا شد. بر خلاف مطالعه حاضر، برخی مطالعات ثابت کرده‌اند که ALA می‌تواند سبب کاهش معنی‌دار غلظت انسولین شود (۱۶-۱۸). افزایش حساسیت به انسولین تحت اثر ALA در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مطالعات بسیاری مشخص شده است. Jacob و همکاران نشان دادند که دریافت ۱۰۰۰ mg آلفا-لیپوئیک اسید، موجب افزایش تحریک تخلیه گلوکز توسط انسولین<sup>۲</sup> در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۲۳). افزایش در نسبت پاک‌سازی متابولیکی گلوکز<sup>۳</sup> تا ۵۰٪ از دیگر نتایج به دست آمده در این تحقیق بود؛ در حالی که تغییر معنی‌داری در گروه کنترل دیده نشد (۲۳)؛ مطالعه همین دانشمند در سال ۱۹۹۶ حاکی از آن بود که تزریق روزانه ۵۰۰ mg آلفا-لیپوئیک اسید در محلول کلرید سدیم ۰/۹٪ به مدت ۱۰ روز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر به افزایش معنی‌دار تخلیه گلوکز توسط انسولین تا ۳۰٪ می‌شود (۳۰)؛ اما در این مطالعه، بر خلاف مطالعه حاضر، غلظت گلوکز و انسولین ناشتا تغییری نکرد، که از دلایل آن مدت کوتاه درمان بود (۳۰). نتایج یک مطالعه پیش‌آزمون شاهددار، نشان داد که درمان ۴ هفته‌ای با اسید لیپوئیک خوراکی با مقادیر ۶۰۰، ۱۲۰۰ و ۱۸۰۰ میلیگرم در بیماران دیابتی نوع ۲، به ترتیب باعث افزایش حساسیت به انسولین تا ۱۵٪، ۱۴٪ و ۲۲٪ می‌شود (۱۵). در

<sup>۱</sup> Insulin-Resistant Obese Zucker Rats  
<sup>۲</sup> Insulin-Stimulated Glucose-Disposal  
<sup>۳</sup> Metabolic Clearance Rate

## منابع:

- 1- Dicter N, Madar Z, Tirosh O. Alpha-Lipoic acid inhibits glycogen synthesis in rat soleus muscle via its oxidative activity and the uncoupling of mitochondria. *J Nutr.* 2002; 132(10): 3001-6.
- 2- Tirosh O, Roy S, Packer L. Lipoic acid: Cellular Metabolism, Antioxidant Activity, and Clinical Relevance. In: Cadenas E, Packer L. (eds). *Handbook of antioxidants.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000. pp: 473-487.
- 3- Alpha-lipoic acid Monograph. *Altern Med Rev.* 2006; 11(3): 232-7.
- 4- Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens).* 2006; 5(4): 251-8.
- 5- Yaworsky K, Somwar R, Ramlal T, Tritschler HJ, Klip A. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia.* 2000; 43(3): 294-303.
- 6- Khamaisi M, Potashnik R, Tirosh A, Demshchak E, Rudich A, Tritschler H, et al. Lipoic acid reduces glycemia and increases muscle GLUT4 content in streptozotocin-diabetic rats. *Metabolism.* 1997; 46(7): 763-768.
- 7- Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. Antioxidant in Diabetic complications and insulin resistance. In: Raz I, Skyler JS, Shafir E. *Diabetes from research to diagnosis and treatment.* 1<sup>st</sup> ed. London: Taylor & Francis; 2003. pp: 479-496.
- 8- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes.* 2003; 52(1):1-8.
- 9- Henriksen EJ. Exercise training and antioxidant alpha-lipoic acid in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40(1): 3-12.
- 10- DeFronzo, RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1997. 5: 177-269.
- 11- Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeRoith D, Olefsky JM, Taylor SI. (eds). *Diabetes mellitus: A fundamental and clinical text.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. P: 604-615.
- 12- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes.* 1998; 47(10): 1643-9.
- 13- Huang EA, Gitelman SE. The effect of oral alpha-lipoic acid on oxidative stress in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9(3 Pt 2): 69-73.
- 14- Larsen HR. Alpha lipoic acid: the universal antioxidant. *International health news.* Available from: URL: [http://www.yourhealthbase.com/lipoic\\_acid.htm](http://www.yourhealthbase.com/lipoic_acid.htm).
- 15- Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27(3-4): 309-14.
- 16- Jacob S, Streeper RS, Fogt DL, Hokama JY, Tritschler HJ, Dietze GJ, et al. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes.* 1996; 45(8): 1024-9.
- 17- Streeper RS, Henriksen EJ, Jacob S, Hokama JY, Fogt, DL, Tritschler HJ. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1997; 273(1): 185-91.
- 18- Peth JA, Kinnick TR, Youngblood EB, Tritschler HJ, Henriksen EJ. Effects of a unique conjugate of alpha-lipoic acid and gamma-linolenic acid on insulin action in obese Zucker rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278(2): R453-9.
- 19- Yeh JI, Gulve EA, Rameh L, Birnbaum MJ. The effects of wortmannin on rat skeletal muscle. Dissociation of signaling pathways for insulin- and contraction-activated hexose transport. *J Biol Chem.* 1995; 270(5): 2107-11.
- 20- Lee AD, Hansen PA, Holloszy JO. Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 1995; 361(1): 51-54.

- 21- Zierler K. Does insulin-induced increase in the amount of plasma membrane GLUTs quantitatively account for insulin-induced increase in glucose uptake? *Diabetologia*. 1998; 41(6): 724-30.
- 22- Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Lipoic acid improves glucose utilization and prevents protein glycation and AGE formation. *Pharmazie*. 2005; 60(10): 772-5.
- 23- Jacob S, Henriksen EJ, Schiemann AL, Simon I, Clancy DE, Tritschler HJ, et al. Enhancement of glucose disposal in patients with Type 2 diabetes by alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung*. 1995; 45(8): 872-4.
- 24- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005; 115(4): e500-3.
- 25- 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(7): 412-9.
- 26- Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, et al. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001; 50(6): 1464-71.
- 27- Estrada DE, Ewart H S, Tsakiridis T, Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes*. 1996; 45(12): 1798-1804.
- 28- Cho KJ, Moini H, Shon HK, Chung AS, Packer L. Alpha-lipoic acid decreases thiol reactivity of the insulin receptor and protein tyrosine phosphatase 1B in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(5): 849-858.
- 29- El Midaoui A, de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by alpha-lipoic acid. *Hypertension*. 2002; 39(2): 303-7.
- 30- Jacob S, Henriksen EJ, Tritschler HJ, Augustin H J, Dietze G J. Improvement of insulin-stimulated glucose disposal in Type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996; 104(3): 284-8.

## The effect of alpha-lipoic acid on insulin resistance in type 2 diabetic patients

**H. Ansar<sup>1</sup>, Z. Mazloum<sup>2</sup>, H. Ghaem<sup>3</sup>**

**Background and Aim:** There is growing evidence for the useful role of antioxidants in decreasing blood glucose, increasing of insulin sensitivity and prevention of further exacerbation of the development and progression of diabetes type 2. The purpose of the present study was to determine the effect of oral administration of alpha-lipoic acid (ALA), as an antioxidant, on fasting blood sugar (FBS), insulin level and insulin resistance in type 2 diabetic patients.

**Materials and Methods:** Fifty-seven type 2 diabetic patients (14 males and 43 females) with the mean age of  $53.5 \pm 8.6$  years were involved in this clinical trial. Upon arrival, the subjects were randomly divided into experimental (n=29) and control (n=28) groups. The experimental group received 300 mg alpha-lipoic acid daily, while the control group received 3 placebo tablets daily for eight weeks. Body mass index (BMI), FBS and insulin level of the subjects were measured at the beginning and at the end of the study. The obtained data were analyzed by means of paired t-test and independent t-test, using SPSS software.

**Results:** Comparison of weight and BMI between the two groups, before and after intervention, did not reveal a significant difference. The result of the study showed a significant decrease in FBS and insulin resistance level in the experimental group ( $P=0.0001$  and  $P=0.04$ , respectively). The level of fasting insulin decreased a little but this was not significant ( $P=0.43$ ). The mean of changes in FBS ( $P=0.001$ ) and insulin resistance ( $P=0.013$ ) before and after study showed a significant difference between the two groups.

**Conclusion:** Alpha-lipoic acid supplement is useful in decreasing insulin resistance and can be effective in the prevention of diabetic complications.

**Key Words:** Alpha-lipoic acid, Antioxidant, Oxidative stress, Insulin resistance

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2010; 16(4): 5-12.*

*Received: 9.6.2008    Last Revised: 2.8.2009    Accepted: 4.8.2009*

<sup>1</sup> Corresponding Author; M.Sc.in Nutrition.    [hasti\\_ibuu@yahoo.com](mailto:hasti_ibuu@yahoo.com)

<sup>2</sup> Associated Professor, Nutrition Department, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences

<sup>3</sup> Instructor, M.Sc. in Epidemiology, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences