مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال دوم، شماره۲، تابستان ۱۳۸۶ ، صفحات ۵۷ تا ۶۹

مقایسه اثر مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا -۳ به تنهایی و توام با ویتامین E در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

یوسف شعبانی[۱]، سید رضا راست‌منش[۲]، فروغ اعظم طالبان[۳]، احمدرضا جمشیدی[۴]، معصومه اخلاقی[۵]، حمید علوی مجد[۶]

۱- کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
پست الکترونیکی: r.rastmanesh@nnftri.ac.ir
۳- استاد گروه تغذیه انسانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روماتولوژی تهران
۵- استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روماتولوژی تهران
۶- دانشیار گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۱ تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۲۷

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی این فرضیه که آیا در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا-۳ همراه با ویتامین E می‌تواند شاخص‌های بالینی، آزمایشگاهی و التهابی فعالیت بیماری را بیشتر از اسیدهای چرب امگا-۳ به تنهایی بهبود بخشد، انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۵۵ بیمار (۵۰ زن و ۵ مرد) با میانگین سنی ۱۱±۴۷ سال در یک کارآزماییِ بالینیِ تصادفی دوسوکور، در سه گروه، مورد بررسی قرار گرفتند. گروه اول، دارونما (۲ گرم در روز روغن MCT به اضافه دارونمای ویتامین E)، گروه دوم، اسیدهای چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) به اضافه دارونمای ویتامین E و گروه سوم، اسیدهای چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) به اضافه ۱۰۰ IU ویتامین E دریافت کردند. فعالیت بیماری به وسیله شاخص‌های بالینی، بیوشیمیایی و التهابی در شروع مطالعه، پایان هفته ششم و دوازدهم، بررسی شد. مقایسه تغییرات بین گروه‌ها با آزمون آنالیز واریانس و مقایسه تغییرات درون گروه‌ها با آنالیز واریانس اندازه‌گیری مکرر با قبول سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها: بهبود شاخص‌های بالینی (تعداد مفاصل دردناک، تعداد مفاصل متورم، ارزیابی کلی پزشک و بیمار از وضعیت بیماری، وضعیت عمومی، میزان درد و شاخص امتیاز فعالیت بیماری)، بیوشیمیایی، التهابی، اکسیداسیون و نمره پرسشنامه ارزیابی سلامت در گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" نسبت به گروه "دارونما" بارزتر بود (P< ۰/۰۱). بعد از ۱۲ هفته، بهبود معنی‌داری (P<۰/۰۵) در گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" نسبت به گروه "دارونما" در مورد شاخص‌های خشکی صبحگاهی مفاصل و پرسشنامه ارزیابی سلامت مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ ، توام با ویتامین E بسیاری از شاخص‌های بالینی و بیوشیمیایی را بهبود بخشید، ولی در بیشتر موارد، جز کاهش اکسیداسیون و کاهش میزان رسوب اریتروسیت، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" وجود نداشت.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، شاخص های التهابی، اسید چرب امگا-۳، ویتامین E

• مقدمه

آرتریت روماتوئید، یک بیماری خودایمنی مزمن و پلی‌سیستمیک است (۱) که تقریبا ۰/۵ تا ۱ درصد جمعیت جهان به آن مبتلا هستند (۲) و قسمت عمده مبتلایان را زنان میانسال تشکیل می دهند (۱). ویژگی

Archive of SID
www.SID.ir

این بیماری، وجود التهاب مزمن سینوویوم به ویژه در مفاصل کوچک است که اغلب منجر به تحلیل غضروف مفصلی و استخوان های مجاور می‌شود (۱).

برای درمان این بیماری عمدتاً از داروهای نسل اول (داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی) و دوم (هیدروکسی کلروکین و متوترکسات) استفاده می‌شود (۱). بررسی‌ها نشان می‌دهند که درمان با داروهای نسل اول و دوم ناکافی است و در بسیاری از این بیماران، درد، کاهش شدید عملکرد و مرگ زود هنگام مشاهده می‌شود (۱). از سوی دیگر، به دلیل عوارض جانبی بسیار زیاد، امکان استفاده طولانی مدت از این داروها وجود ندارد (۱). بسیاری از داروهای ضدالتهابی از طریق مهار تولید واسطه‌های التهابی بیماریزایی این بیماری را کاهش می‌دهند. در این میان، از مهم‌ترین واسطه‌های التهابی می‌توان به ایکوزانوئیدهای امگا-۶ و سیتوکین ها به ویژه IL-1ß و TNF-α اشاره کرد (۳).

استفاده از اسیدهای چرب امگا-۳ برای درمان بیماری‌های التهابی گوناگون از جمله آرتریت روماتوئید به طور گسترده بررسی شده است. مطالعات نشان می‌دهند که اسیدهای چرب امگا-۳ نیز از طریق کاهش تولید ایکوزانوئیدهای امگا-۶ و سیتوکین‌ها اثرات ضد التهابیِ خود را اعمال می‌کنند (۴). در دو کارآزمایی بزرگ بالینی، مکمل روغن ماهی بعد از ۱۲ هفته توانست بهبودی قابل توجهی در تعداد مفاصل حساس به درد، مدت خشکی صبحگاهی مفاصل و غلظت CRP[1] ایجاد کند (۶، ۵). به طور کلی، اثرات مفید مکمل رژیمی امگا-۳ در بعضی مدل‌های حیوانی، بیماری های التهابی و در مطالعات بالینی بیماران آرتریت روماتوئید اثبات شده است، ولی با این همه مواردی از تناقض در این زمینه وجود دارد (۷، ۶).

یکی از تناقضات مطرح در درمان با مقادیر زیاد روغن ماهی ، احتمال افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع، در اثر کاهش دریافت ویتامین E در این بیماران است (۸). از طرف دیگر، در این بیماران تولید بسیار زیاد گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS[2]) در لنفوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال موجود در مفاصل ملتهب دیده می‌شود که این تولید فراوان، فرایند تحلیل مفاصل ملتهب را تشدید می‌کند (۱). یکی دیگر از مشکلات کارآزمایی های قبلی، استفاده از داروناماهای تهیه شده از روغن زیتون یا سویا است. به گونه‌ای که کارآزمایی های یاد شده (۷، ۶) داروناماى مناسب دیگری را پیشنهاد کرده‌اند.

با توجه به اکسیداسیون بالا در این بیماران، این مطالعه در نظر دارد برای اولین بار، فرضیه موثرتر بودن ترکیب توام امگا-۳ و ویتامین E را با استفاده از داروناماى MCT[3] در بهبود تظاهرات بالینی و شاخص‌های بیوشیمیایی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بررسی کند و این تاثیر را در دو گروه دیگر از بیمارانی که یا اسید چرب امگا-۳ به اضافه درمان دارویی استاندارد دریافت می‌کنند یا صرفاً تحت درمان دارویی استاندارد هستند، در یک کارآزمایی بالینیِ تصادفیِ دوسوکور مقایسه کند.

• مواد و روش‌ها

بیماران: بعد از ارزیابی بالینی، ۶۹ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال(۶۲زن و ۷ مرد) با میانگین سنی ۱۱±۴۷ بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR[4]) (۹) انتخاب شدند. پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور بررسی و تایید شد.

طراحی مطالعه: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینیِ تصادفیِ دوسوکور در مدت پنج ماه انجام گرفت. از بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات روماتولوژی تهران که فاقد معیارهای خروج از مطالعه (۱۰) و دارای معیارهای ACR (۹) بودند، پس از توضیح کامل اهداف، در صورت تمایل به شرکت در مطالعه، یک رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود بد شکلی‌های استخوانی، وجود بیماری‌های

1 - C- Reactive Protein

2 - Reactive Oxygen Species
3 - Medium Chain Triglyceride
4- American College of Rheumatology

Archive of SID

www.SID.ir

شدید همزمان مثل بیماری‌های متابولیک و گوارشی، قرار گرفتن در گروه عملکردی IV بر اساس معیارهای ACR، نوسان دوز دارو در طول مطالعه، دریافت مکمل ویتامین E یا مکمل اسیدهای چرب امگا-۳، عدم تحمل گوارشی و عفونت شدید.

بیماران واجد شرایط، بعد از انتخاب بر اساس معیارهای سن، جنس، داروهای مصرفی و طول مدت بیماری به طور تصادفی، بلوک‌بندی شدند. بیماران به طور تصادفی بر مبنای بلوک‌بندی صورت گرفته، در یکی از سه گروه مداخله جای گرفتند. فردی به غیر از پژوهشگر، بسته‌های حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ را کُدگذاری کرد (A، B و C). توزیع بسته‌های حاوی مکمل بر اساس کدگذاری انجام شده و آنالیز داده‌ها توسط فرد دیگری انجام شد. نحوه ارائه مکمل در گروه‌ها به این صورت بود که به گروه اول، روزانه ۲ گرم روغن MCT به صورت ۲ کپسول به عنوان دارونما به اضافهٔ دارونمای ویتامین E، به گروه دوم، روزانه ۱/۲ گرم اسید چرب امگا-۳ (۲ کپسول) و دارونمای ویتامین E و به گروه سوم، روزانه ۱/۲ گرم اسید چرب امگا-۳ (۲ کپسول) به همراه یک قرص جویدنی ۱۰۰ IU ویتامین E در هنگام ظهر با یک لیوان آب داده شد. در طول مدت مداخله که ۳ ماه بود، به بیماران توصیه شد که رژیم معمول و فعالیت بدنی خود را حفظ و از نوسان دوز داروهای مصرفی، بدون اطلاع محقق خودداری کنند. دریافت غذایی با استفاده از روش یادآمد خوراک ۲۴ ساعته ۳ روزه و بسامد خوراک ارزیابی شد. داده‌های مربوط به دریافت غذایی با نرم‌افزار N4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای بررسی میزان فعالیت بدنی بیماران، از نسخه کوتاه فارسی (۱۱) پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی (۱۲) استفاده شد.

هر کپسول، حاوی ۱۰۰۰ میلی‌گرم روغن ماهی بود که در این میان ۳۶۰ میلی‌گرم EPA[1] و ۲۴۰ میلی‌گرم DHA[2] در آن وجود داشت و بقیه به صورت آلفا لینولئیک بود. همچنین ۴ واحد بین‌المللی ویتامین E، ژلاتین، گلیسیرین و آب تصفیه شده نیز به مقدار بسیار کم از اجزای کپسول‌ها بود. هر کپسولِ دارونمای امگا-۳ شامل ۱ گرم روغن MCT و هر قرص دارونمای ویتامین E فقط شامل ماده پُرکننده قرص ویتامین E بود. کپسول و دارونمای امگا-۳ از شرکت Viva کانادا، ویتامین E و دارونمای آن از شرکت داروپخش ایران تهیه شد.

ارزیابی بالینی: ارزیابی بالینی بیماران براساس معیارهای زیر انجام شد:

۱- مدت زمان خشکی صبحگاهی مفاصل به دقیقه (۵)

۲- تعداد مفاصل دردناک و متورم (۵)

۳- زمان بروز خستگی بعد از راه رفتن به دقیقه (۵)

۴- ارزیابی کلی پزشک از فعالیت بیماری. در این روش، پزشک با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری[3] (VAS) روی یک خط افقی ۱۰ سانتی‌متری بر اساس فعالیت بیماری بین صفر تا ۱۰ سانتی‌متر علامت می‌گذارد (۵).

۵- ارزیابی کلی بیمار از شدت درد مفاصل. در این روش، بیمار با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری روی یک خط افقی ۱۰ سانتی‌متری بر اساس شدت درد، بین صفر تا ۱۰ سانتی‌متر علامت می‌گذارد (۵).

۶- ارزیابی کلی بیمار از فعالیت بیماری. در این روش، بیمار با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری روی یک خط افقی ۱۰ سانتی‌متری بر اساس فعالیت بیماری، بین صفر تا ۱۰ سانتی‌متر علامت می گذارد (۵).

۷- قدرت پنجه گرفتن دست راست و چپ (mm Hg) به وسیله اسفیگمومانومتر (۵)

۸- طبقه‌بندی وضعیت عملکرد بیمار بر اساس معیارهای ACR (۹).

۹- پرسشنامه اعتبارسنجی شده ارزیابی سلامت (۱۳). در این پرسشنامه، بیماران به ۸ گروه از سؤالات مرتبط با کارهای روزمره پاسخ می‌دهند و امتیاز بندی براساس مقیاس ۴ امتیازی صورت می‌گیرد (بدون مشکل= صفر، با کمی مشکل=۱، به سختی=۲ و نمی‌توانم =۳). امتیاز این پرسشنامه از صفر به معنی کمترین

1 - Eicosa pentaenoic Acid
2 -Docosa hexaenoic Acid
3 -Visual Analogue Scale

Archive of SID
www.SID.ir

محدودیت تا ۳ به معنی بیشترین محدودیت، متغیر است.

۱۰-شاخص نمره شدت بیماری (DAS-28)[1] که از روی متغیرهای تعداد مفاصل متورم و دردناک، ESR[2] و ارزیابی کلی بیمار از وضعیت سلامت عمومی محاسبه می‌شود (۱۴).

۱۱-همچنین شاخص‌های ACR-20 و ACR-50 اندازه‌گیری شدند. ACR-20 بیانگر ۲۰٪ و ACR-50 بیانگر ۵۰٪ بهبودی در دو معیار تعداد مفاصل متورم و دردناک و حداقل ۳ تا از ۵ معیار دیگر ACR نسبت به شروع مطالعه هستند (۱۶، ۱۵).

ارزیابی آزمایشگاهی: شاخص‌های بیوشیمیایی ESR، شاخص التهابی CRP و شاخص اکسیداسیون مالون-D-آلدئید (MDA)[3] ارزیابی شدند. نمونه‌های خون، بعد از خون‌گیری در لوله‌های هپارینه (۱۵ IU/cc) ریخته شده و در دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۰۰۰g سانتریفوژ شدند. پلاسمای حاصل به منظور به حداقل رساندن ضریب تغییرات بین آزمایش روی تمام نمونه‌ها تا روز انجام آنالیز نهایی در فریزر ۷۰°C- نگهداری شد. غلظت CRP پلاسما با روش ELISA[4] با استفاده از کیت تجاری شرکت DBC[5] کانادا و میزان ESR به روش دستی و با استفاده از زمان‌سنج و MDA پلاسما توسط کیت تجاری CayMan آمریکا به روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شد (۱۷، ۸). ضریب تغییرات Intra-assay و Inter-assay برای CRP به ترتیب ۵ و ۹/۵ درصد و برای MDA به ترتیب ۵/۵ و ۵/۹ درصد بود.

آنالیز آماری: برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار $SPSS_{۱۳}$ استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمّی سن، طول مدت بیماری و تعداد داروهای مصرفی از آنالیز واریانس و برای متغیر کیفی جنس از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع میانگین متغیرها از منحنی هیستوگرام و آزمون کولموگراف-اسمیرنوف و برای بررسی فرض یکسان بودن واریانس گروه‌ها از آزمون لونز استفاده شد. به دلیل عدم توزیع نرمال میانگین میزان ESR و غلظت CRP، از تبدیل لگاریتمی استفاده شد. برای مقایسه تغییرات بین سه گروه از آنالیز واریانس استفاده شد. زمانی که تفاوت، معنی‌دار بود، برای مقایسات دو به دو، از آزمون توکی استفاده شد. برای مقایسه تغییرات داخل گروه‌ها در مقاطع زمانی مختلف از آزمون آنالیز واریانس اندازه‌گیری‌های مکرر با تصحیح بونفرونی استفاده شد. در مورد متغیرهای کمّی دارای توزیع غیرنرمال، از آزمون‌های فریدمن و کروسکال والیس و برای مقایسه بین گروه‌ها از روش بن- فرونی به منظور تعدیل مقایسه‌های متعدد استفاده شد. اختلاف معنی‌دار بودن در سطح $p< ۰/۰۵$ بررسی شد. مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین ارائه شد.

• یافته ها

۵۵ بیمار مطالعه را با موفقیت (بدون تغییر یا نوسان دوز داروهای مصرفی) به پایان رساندند. ۱۴ بیمار مطالعه را کامل نکردند: ۸ بیمار در گروه "دارونما"، ۴ بیمار در گروه "امگا-۳ به تنهایی"، ۲ بیمار در گروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E". دلایل حذف بیماران از مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. هیچ‌گونه تفاوت عمده‌ای بین بیمارانی که مطالعه را به پایان رساندند، با آنهایی که از مطالعه حذف شدند، وجود نداشت.

جدول ۱ - دلایل حذف بیماران از مطالعه

	$G1^+$ (n=14)	G2 (n=20)	G3 (n=21)
عدم تحمل گوارشی	۲	۱	۱
علل پزشکی غیر مرتبط با مطالعه	۲	۱	۱
افزایش دوز دارو	۳	۱	۰
پذیرش بد	۱	۱	۰

$G1^+$: دارونما (روغن MCT و دارونمای ویتامین E) ، G2: اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و دارونمای ویتامین E؛ G3: اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و ۱۰۰ واحد بین المللی ویتامین E

ویژگی‌های بیماران در جدول ۲ آورده شده است و نشان می‌دهد که اختلاف آماری معنی داری بین گروه‌ها در شروع مطالعه وجود نداشت، عوامل مداخله گر از جمله

1 -Disease Activity Score
2 -Erythrocyte Sedimentation Rate
3 -Malondialdehyde
4 -Enzyme-linked Immunosorbent Assay
5 -Diagnostic Biocheme Canada

Archive of SID
www.SID.ir

تعداد داروهای مصرفی در هر ۳ گروه کنترل شده بود و اختلاف آماری قابل توجهی بین آنها وجود نداشت. همچنین، اختلاف آماری معنی داری در فعالیت بدنی (داده ها نشان داده نشده) و دریافت مواد مغذی بین گروه‌ها و همچنین داخل گروه‌ها در طول مطالعه مشاهده نشد.

بهبود معنی‌داری در شاخص‌های بالینی فعالیت بیماری، از جمله تعداد مفاصل دردناک، تعداد مفاصل متورم، ارزیابی کلی پزشک، ارزیابی بیمار از شدت درد، ارزیابی کلی بیمار از وضعیت عمومی و نمره شدت بیماری در گروه‌های "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" در مقایسه با گروه "دارونما" بعد از ۶ و ۱۲ هفته مصرف مکمل مشاهده شد ($p<۰/۰۱$) (جدول ۳) در حالی که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" در طول مطالعه مشاهده نشد. بعد از ۱۲ هفته، بهبود معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) در دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" نسبت به گروه "دارونما" در مورد شاخص‌های خشکی صبحگاهی مفاصل، ACR-50 و پرسشنامه ارزیابی سلامت مشاهده شد. با این حال، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" مشاهده نشد. در هفته‌های ششم و دوازدهم، ACR-20، قدرت پنجه دست چپ و مدت زمان خستگی بین هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود. بهبود قدرت پنجه دست راست بعد از ۱۲ هفته فقط بین دو گروه "دارونما" و "امگا-۳ به تنهایی" معنی‌دار بود ($p< ۰/۰۵$).

جدول ۲- ویژگی های بیماران در زمان شروع مطالعه*

	G1+ (n=14)	G2 (n=20)	G3 (n=21)	P ××
سن (سال)	۵۰±۱۰	۴۷±۱۰	۴۶±۱۳	۰/۵۷۳
جنس (زن – مرد)	۲/۱۲	۲/۱۸	۱/۲۰	۰/۷۹۷
مدت بیماری (سال)	۱۰±۵	۸±۵	۶±۴	۰/۱۰۱
داروها (تعداد)				
DMARDs×	۹±۱	۸±۲	۸±۱	۰/۰۹۶
متوترکسات	۵/۶±۰/۷	۵±۰/۹	۵±۱/۲	۰/۰۸۲
هیدروکسی کلروکین	۱/۷±۰/۵	۱/۶±۰/۶	۱/۵±۰/۶	۰/۹۰۵
سولفاسالازین	۰/۳±۱/۲	۰/۸±۰/۴	۰/۳±۰/۹	۰/۴۹۶
پردنیزولون	۱/۷±۰/۵	۱/۸±۰/۵	۱/۸±۰/۳	۰/۸۳۷
میزان دریافت آلفالینولنیک اسید (mg/d)	۱۲۹ ± ۲۷	۱۰۱ ± ۴۶	۱۱۴ ± ۶۰	۰/۱۲۹
میزان دریافت ویتامین E (mg/d)	۲/۳ ± ۱/۲	۲/۶ ± ۱/۲	۲/۹ ± ۱/۲	۰/۲۹۵
میزان دریافت MCT (g/d)	۳/۷ ± ۱	۳/۶ ± ۲	۶/۲ ± ۷/۹	۰/۱۲۳

*مقادیر بر حسب انحراف معیار ± میانگین یا تعداد بیماران هستند.

+G1: دارونما (روغن MCT و دارونمای ویتامین E) ، G2: اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و دارونمای ویتامین E؛ G3: اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و ۱۰۰ واحد بین المللی ویتامین E.

**در این مطالعه همه بیماران (۱۰۰ درصد) داروهای متوترکسات و پردنیزولون مصرف می کردند. درصد افراد مصرف کننده داروی هیدروکسی کلروکین در گروههای G1، G2 و G3 به ترتیب ۱۰۰٪، ۹۵٪ و ۹۵/۲۴٪ و داروی سولفاسالازین به ترتیب ۹۲/۸۶٪، ۹۵٪ ۹۰/۴۸٪ بود (NS).

× Disease Modifying Antirheumatic Drugs

×× برای بررسی توزیع متغیرهای کمّی از آنالیز واریانس و برای متغیرهای کیفی از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۳- شاخص های بالینی فعالیت بیماری و کیفیت زندگی در بیماران مورد بررسی *

	گروه	شروع	هفته ۶	هفته ۱۲
	G1+	۵۶±۸۴	۲۷±۳۷	§۹±۱۸
خشکی صبحگاهی (دقیقه)	G2	۴۰±۶۲	۲۲±۱۸	۶±۲
	G3	۸۱±۹۶	۴۹±۳۷	۶±۵
	G1	۶±۱۳	۵±۱۳	۵±۱۵
بروز خستگی (دقیقه)	G2	۱۰±۱۶	۱۰±۱۶	۱۴±۱۹
	G3	۶±۱۱	۶±۱۲	۶±۱۵
	G1	۰/۸۶±۸/۹۳	۱/۲۱±۵/۹۷	۱/۶۸±۳/۲۵
شدت درد مفاصل (VAS: cm)†	G2	۰/۷۱±۸/۵۲	‡۱/۰۱±۴/۱	‡۰/۷۵±۰/۷۲
	G3	۱/۰۱±۸/۷۱	۱/۴±۴/۶۹	۱/۱۷±۰/۹۲
	G1	۰/۸۶±۸/۹۳	۱/۳۵±۵/۷۹	۱/۵۶±۲/۸۱
ارزیابی کلی بیمار (VAS: cm)	G2	۰/۷۲±۸/۸۵	‡۱/۱۳±۳/۹۵	‡۰/۵۳±۰/۳۷
	G3	۰/۹۳±۹/۲۳	۱/۳۵±۴/۲۳	۱/۱۴±۰/۷۵
	G1	۰/۹۹±۷/۵۲	۱/۲۷±۵/۳۱	۱/۲۷±۲/۹۳
ارزیابی کلی پزشک (VAS: cm)	G2	۰/۷۵±۷/۲۷	‡۱/۱۵±۳/۵۴	‡۰/۶±۰/۵۵
	G3	۱/۲۴±۷/۴۱	۱/۴۵±۴/۱۹	۰/۷۸±۰/۸
	G1	۰/۴۳±۵/۸۷	۰/۶۸±۴/۶۵	۰/۹۱±۳/۵۶
DAS-28††	G2	۰/۳۲±۶/۰۱	‡۰/۵۳±۴/۲۱	‡۰/۵۴±۲/۱۸
	G3	۰/۵۳±۵/۸۶	۰/۶۳±۴/۰۸	۰/۶۲±۲/۱۶
	G1	۵۵±۱۴۷	۵۲±۱۹۰	×۴۸±۲۲۰
قدرت پنجه دست راست	G2	۳۰±۱۵۴	۳۲±۲۱۸	۳۴±۲۹۰
(mm Hg)	G3	۵۹±۱۳۸	۵۳±۱۸۶	۴۱±۲۴۱
	G1	۴۷±۱۴۵	۵۱±۱۸۵	۴۶±۲۱۵
قدرت پنجه دست چپ	G2	۳۸±۱۲۶	۴۳±۱۹۷	۴۰±۲۷۰
(mm Hg)	G3	۴۵±۱۲۶	۴۸±۱۸۲	۳۱±۲۳۶
	G1	۰/۳۸±۲/۲۱	۰/۴±۱/۶۹	۰/۴۳±۱/۱۷
پرسشنامه ارزیابی سلامت	G2	۰/۴۸±۲/۱	۰/۴۴±۱/۱۴	§۰/۲۹±۴/۱۶
	G3	۰/۴۹±۲/۲۱	۰/۵±۱/۵۵	۰/۵۵±۰/۷۸

* مقادیر بر حسب انحراف معیار ± میانگین یا تعداد بیماران هستند.

+G1: گروه دارونما (روغن MCT و دارونمای ویتامین E) ۱۴ نفر، G2: گروه اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و دارونمای ویتامین E ۲۰ نفر، G3: گروه اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و ۱۰۰ واحد بین المللی ویتامین E ۲۱ نفر.

‡ تفاوت آماری معنی دار گروه G1 در مقابل G2 و G3 (P< ۰/۰۱).

§ تفاوت آماری معنی دار گروه G1 در مقابل G2 و G3 (P< ۰/۰۵).

× تفاوت آماری معنی دار گروه G1 در مقابل G2 (P< ۰/۰۵).

† VAS: Visual Analogue Scale بر حسب سانتی متر.

†† DAS-28: Disease Activity Score.

در مورد شاخص‌های آزمایشگاهی، در هفته دوازدهم کاهش معنی‌داری (p< ۰/۰۱) در میزان ESR در گروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E" در مقایسه با گروه "امگا-۳ به تنهایی" وجود داشت، ولی تفاوت بین دو گروه "دارونما" و "امگا-۳ به تنهایی" و نیز بین دو گروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E" و "دارونما" از نظر آماری، معنی‌دار نبود. غلظت CRP پلاسما در هفته های ششم و دوازدهم در گروه‌های "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم

Archive of SID

www.SID.ir

بـا ویتـامین E" نـسبت بـه گـروه "دارونمـا" بـه طـور معنی‌داری کاهش یافت (p< ۰/۰۱) در حالی کـه تفـاوت آماری معنی‌داری بین دو گـروه "امگـا-۳ بـه تنهـایی" و "امگا-۳ توأم با ویتـامین E" در طـول مطالعـه مـشاهده نشد. میانگین غلظت پلاسمایی MDA در گروه "امگـا-۳ توأم با ویتامین E" کـاهش معنـی‌داری نـسبت بـه گـروه "دارونما" و "امگا-۳ بـه تنهـایی" (p<۰/۰۱) بعـد از ۶ و ۱۲ هفته نـشان داد. غلظـت پلاسـمایی MDA در گـروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E" در مقایسه با زمـان پایـه، بـه طور معنی‌داری، کاهش، ولی در دو گـروه دیگـر افـزایش یافت. (p< ۰/۰۱) (جدول ۴).

جدول ۴- شاخص های آزمایشگاهی مربوط به فعالیت بیماری در بیماران مورد بررسی *

	گروه	شروع	هفته ۶	هفته ۱۲	سطح معنی‌داری زمان		اثر متقابل زمان-گروه	
					هفته ۶	هفته ۱۲	هفته ۶	هفته ۱۲
Log ESR§ (mm/h)	G1+	۳/۶ ±۰/۳	۳/۱ ±۰/۴	۲/۸ ±۰/۴	P<۰/۰۰۵	P<۰/۰۰۵	NS	P<۰/۰۰۱
	G2	۳/۷ ±۰/۲	۳/۳ ±۰/۳	۲/۶ ±۰/۳				
	G3	۳/۵ ±۰/۳	۲/۹ ±۰/۴	‡۲/۳ ±۰/۴				
Log C-reactive protein (ng/ml)	G1	۸/۴ ±۰/۶	‡‡۸/۴ ±۰/۵	‡‡۸/۶ ±۰/۳	NS	NS	P<۰/۰۵	P<۰/۰۰۱
	G2	۸/۷ ±۰/۶	۷/۷ ± ۱	۶/۸ ±۰/۸	P<۰/۰۰۵	P<۰/۰۰۵		
	G3	۸ ± ۱/۱	۷/۲ ± ۱/۲	۶/۷ ± ۱				
MDA (nmol/ml)**	G1	۴/۳±۱/۷	۴/۹±۱/۱	۶±۲	NS	P<۰/۰۰۵	P<۰/۰۰۱	P<۰/۰۰۱
	G2	۳/۷±۱/۲	۴/۵±۲/۲	۶/۴±۳				
	G3	۴/۹±۱/۸	a۳/۴±۱/۱	a, b۲/۲±۰/۸	P<۰/۰۰۱	P<۰/۰۰۱		

* مقادیر بر حسب انحراف معیار ± میانگین هستند.

+G1: گروه دارونما (روغن MCT و دارونمای ویتامین E) ۱۴ نفر، G2: گروه اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و دارونمای ویتامین E ۲۰ نفر، G3: گروه اسید چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) و ۱۰۰ واحد بین المللی ویتامین E ۲۱ نفر.

§ ESR: Erythrocytes Sedimentation Rate.

‡ تفاوت آماری معنی دار گروه G3 در مقابل G2 (P< ۰/۰۰۵).

‡‡ تفاوت آماری معنی دار گروه G1 در مقابل G2 و G3 (P< ۰/۰۱).

a تفاوت آماری معنی دار گروه G3 در مقابل G1 و G2 (P< ۰/۰۱).

b در گروه G3 غلظت MDA نسبت به زمان پایه بطور معنی داری کاهش یافت (P< ۰/۰۵).

** MDA: Malondialdehyde.

• بحث

مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ توام با ویتامین E، بسیاری از شاخص‌هـای بـالینی و بیوشـیمیایی بیمـاران را بهبـود بخشید، ولی در بیشتر موارد، جز کـاهش اکـسیداسیون و کـاهش میـزان ESR، تفـاوت معنـی‌داری بـین دو گـروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" وجـود نداشت.

نتایج مرتبط با ESR در این مطالعه در گروه "امگـا-۳ بـه تنهایی" مشابه بسیاری از مطالعات پیـشین بـود. ولـی بـا وجود این، میزان ESR در گروه "امگا-۳ توأم با ویتـامین E" به طور معنی‌داری، کمتر از دو گـروه دیگـر بـود. هـر چند که ایـن تفـاوت از نظـر آمـاری، معنـی‌دار بـود، امـا احتمالاً از نظر بالینی اهمیتی ندارد؛ زیرا میانگین کـاهش در گروه "دارونمـا" (۵۰٪)، گـروه "امگـا-۳ بـه تنهـایی" (۶۴٪) و گروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E" (۶۷٪) بود. در واقع، مطالعات قبلی نشان داده بودند که اسیدهای چـرب امگا-۳ اثری بر ESR ندارند (۲۰-۱۸، ۱۰، ۷، ۵). یکی از علل بی‌تاثیر بودن امگـا-۳ بـر میـزان ESR در مطالعـات قبلی را می‌توان به عدم توجه به اکسیداسیون بالا در ایـن بیماران نسبت داد. در بررسی حاضر، مسأله اکـسیداسیون بالا، از طریق تجویز ۱۰۰ IU ویتامین E به یکی از گروه‌ها

Archive of SID

www.SID.ir

مورد توجه قرار گرفت. همان طور که می‌دانیم، در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، شواهد متعددی مبنی بر آسیب اکسیداتیو وابسته به رادیکال‌های آزاد وجود دارد که به اکسیداسیون ترکیبات مختلف بدن منجر می‌شود (۲۱). یکی از محصولات پراکسیداسیون لیپید MDA است که به عنوان شاخص آسیب بافتی به کار می‌رود (۲۱). اخیراً مطالعه‌ای نشان داد که سطوح ویتامین E بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در مقایسه با افراد کنترل سالم، پایین‌تر و سطح MDA آنها بالاتر است (۲۱). از طرفی، مایع مفصلی، شامل مقادیر کمی آنزیم‌های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز است (۲۲). بنابراین، در چنین وضعیتی، احتمالاً رادیکال‌های سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن تولید شده توسط فاگوسیت ها در مفاصل ملتهب روماتوئید به طور موثر خنثی نخواهند شد. همچنین، نمونه برداری از مایع مفصلی زانوی بیماران روماتوئیدی حاکی از سطح بالای MDA است که بیانگر افزایش پراکسیداسیون لیپید در این بیماران است (۲۳).

هم در این مطالعه و هم در مطالعات مشابه، سطح MDA در پلاسمای بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، بالا بود (۲۶-۲۲). یکی از مکانیسم های دخیل در خنثی‌سازی گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) حاصل از نوتروفیل‌های فعال خارج از سلول، جارو شدن آنها توسط گلبول‌های قرمز است (۲۵). بنابراین، گلبول‌های قرمز نقش مهمی در تنظیم واکنش‌های اکسیداسیون در محیط خارج سلولی دارند و از این طریق از سیتوتوکسیسیتی ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند (۲۷). گلبول‌های قرمز در پی کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی به آسانی از بین می‌روند (۲۸، ۲۷). کاهش سطوح گلبول‌های قرمز و هموگلوبین خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به همراه افزایش تولید ROS بیانگر تخریب گلبول‌های قرمز در این بیماران است (۲۹، ۲۵، ۲۲).

مطالعه Kamanl نشان می‌دهد که بین ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC)[1] و MDA و همچنین، بین TAC و ESR همبستگی منفی و بین MDA و ESR همبستگی مثبت وجود دارد. به عبارت دیگر، افزایش اکسیداسیون و کاهش TAC منجر به افزایش MDA و ESR و برعکس می‌شود (۳۰). همان طور که این مطالعه نیز نشان داد، تنها گروهی که کاهش MDA را نشان داد، گروه "امگا-۳ توأم با ویتامین E" بود که ESR نیز فقط در این گروه، تفاوت معنی‌داری با گروه‌های دیگر داشت. این نتایج مطابق نتایج یک مطالعه مشابه (۳۰) است. بنابراین، می‌توان یکی از دلایل عدم معنی‌دار بودن ESR در مطالعات پیشین را به در نظر نگرفتن استرس اکسیداتیو و سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها نسبت داد.

Trebble و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که غلظت پلاسمایی MDA حاصل از پراکسیداسیون لیپید به صورت وابسته به دوز، گرایش به افزایش دارد و همزمان با افزایش دریافتِ مکمل اسیدهای چرب امگا-۳ افزایش می‌یابد، ولی مکمل‌یاری همزمان با ویتامین E تغییری در تولید پراکسید لیپید ایجاد نمی‌کند (۸). هنگام مقایسه نتایج مطالعات مشابه، باید دو عامل را در نظر گرفت: ۱- دوز روغن ماهی و ۲- دوزهای مختلف آنتی‌اکسیدان به کار رفته. همچنین در مطالعه حاضر، CRP به عنوان یک شاخص التهابی عمده نیز اندازه‌گیری شد. در بیماری‌های اتوایمیون، تولید غیرطبیعی سیتوکین‌های پیش التهابی به طور غیرطبیعی تولید می‌شوند یا مهار عملکرد آنها کاهش می‌یابد و باعث ایجاد عدم تعادل در شبکه سیتوکین می‌شود (۳۱). سیتوکین‌های گوناگون و کموکین‌ها به عنوان واسطه‌های مهم التهاب و تخریب مفاصل در آرتریت روماتوئید و سایر فرایندهای التهابی محسوب می‌شوند (۳۲). تولید زیاد CRP در بیماریزایی آرتریت روماتوئید دخیل است. بنابراین، اندازه‌گیری غلظت CRP در این بیماران، به همراه شاخص‌های بالینی می‌تواند در ارزیابی اثربخشی مداخله موثرتر باشد. مطالعات متعدی نشان می‌دهند که

1 - Total Antioxidant Capacity

Archive of SID

www.SID.ir

روغن ماهی در کاهش شاخص‌های التهابی نقش ویژه‌ای دارد (۳۳). در این مطالعه ، CRP به عنوان یک شاخص التهابی عمده، کاهش معنی‌داری در دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" نسبت به گروه "دارونما" داشت. نتایج این مطالعه از این نظر مشابه مطالعه GISSI (۳۴) است. در مطالعه یاد شده، مکمل‌یاری روزانه یک گرم اسیدهای چرب امگا-۳ اثر مثبتی در کاهش سیتوکین‌ها نشان داد. از طرف دیگر، اثر مکمل روغن ماهی بر CRP در بعضی مطالعات چندان آشکار نبوده است (۳۵، ۲۰).

Lopez در مطالعه خود گزارش کرد که CRP سرم بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری با ۱/۵ گرم در روز اسیدهای چرب امگا-۳ اختلاف معنی‌داری با گروه دارونما نداشت (۳۵). همچنین، در دو مطالعه دیگر استفاده از دوزهای بیشتر (۲ و ۶/۶ گرم در روز) به مدت ۱۲ هفته (۳۶) و نیز ۴ گرم در روز اسیدهای چرب امگا-۳ روغن ماهی به مدت ۶ هفته (۳۷) اثری بر غلظت CRP سرم نسبت به گروه کنترل نداشت.

هنگام مقایسه نتایج متناقض مطالعات مختلف باید به عوامل زیر توجه داشت:

۱- استفاده از دوزهای مختلف اسیدهای چرب امگا-۳

۲ - ویژگی افراد مورد مطالعه. به طوری که بیشتر مطالعات قبلی که حاکی از بی تاثیر بودن امگا-۳ بوده، روی افراد سالم انجام شده است.

در مطالعه حاضر در کنار شاخص‌های التهابی، شاخص‌های بالینی نیز بررسی شدند. تا زمان ارائه گزارش بررسی حاضر، حدود ۱۴ مطالعه در مورد اثر بخشی اسیدهای چرب امگا- ۳ روغن ماهی بر شاخص‌های بالینی انجام شده است (۴۵-۳۸، ۲۰-۱۸، ۷-۵) و در این میان، مصرف اسیدهای چرب امگا- ۳ روغن ماهی منجر به بهبودی حداقل ۲ معیار و در ۵ مطالعه منجر به بهبودی حداقل ۴ معیار مربوط به بیماری شده است (۴۳-۳۹، ۱۹، ۱۸، ۷، ۵).

معمولاً معیاری که به طور معنی‌دار بهبود می‌یابد، تعداد مفاصل متورم است. به طوری که در ۹ مطالعه از ۱۲ مطالعه یاد شده، این نتیجه گزارش شده است (۴۶). در یک مطالعه دیگر، مکمل‌یاری با اسیدهای چرب امگا- ۳ منجر به بهبودی شاخص‌های شدت درد مفاصل و ارزیابی کلی بیمار شده است (۲۰). در این مطالعه، در پایان هفته دوازدهم بهبود معنی‌داری در ۷ متغیر (خشکی صبحگاهی مفاصل، ارزیابی کلی بیمار از وضعیت عمومی و شدت درد، ارزیابی کلی پزشک از وضعیت بیمار، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک و عملکرد جسمانی (که داده های مربوط به آن ارایه نشده)) مشاهده شد که در قیاس با مطالعات پیشین، نشان دهنده اثربخشیِ به مراتب بیشتر است. در توضیح این مشاهده و همچنین از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد:

۱- استفاده از دارونمای MCT برای اولین بار

۲- عدم استفاده بیماران شرکت کننده در مطالعه از داروهای غیر استروئیدی ضدالتهابی

۳- استفاده از دوز حداقل ویتامین E (که نزدیک به مقادیر توصیه شده توسط RDA است)

۴- استفاده از پرسشنامه اعتبارسنجی شده ارزیابی سلامت برای اولین بار در ایران

در این مطالعه، برای اولین بار از روغن MCT به عنوان دارونما استفاده شد. مطالعات پیشین از دارونماهای نامناسب مثل روغن زیتون، روغن ذرت و روغن سویا استفاده کرده بودند (۴۷، ۳۹، ۳۸، ۲۰، ۷) با این استدلال که اسیدهای چرب تک غیراشباع، اسیدهای چرب خنثی هستند (۴۸). با این حال، نکته جالب این است که در بعضی از مطالعات، خود روغن زیتون، بهبودی بیشتری نسبت به روغن ماهی در فعالیت بیماری داشته است (۴۷، ۳۹). در مطالعاتی که از روغن زیتون به عنوان دارونما استفاده می‌کنند، تفاوت عددی بین میانگین متغیرهای مورد بررسی، کوچکتر از مطالعه‌ای خواهد بود که از دارونمای عملاً خنثی استفاده می‌کند و این بدان معنی است که روغن زیتون نمی‌تواند به عنوان یک دارونمای خنثی در نظر گرفته شود.

در بعضی مطالعات، از روغن ذرت به عنوان دارونما استفاده شده است. همان طور که می‌دانیم، مهمترین عامل در تعیین کفایت آلفا-لینولنیک

Archive of SID

www.SID.ir

اسید (ALA[1]) رژیمی برای افزایش ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA; n-3 PUFA[2]) غشای سلول، نسبت ALA/LA است که در روغن ذرت، نسبت LA بسیار بیشتر از ALA است (۱۹). از طرف دیگر، ممکن است مقداری از اسیدهای چرب تک و چند غیراشباع، در روغنهایی مثل ذرت و زیتون وجود داشته باشد که اثرات ایمونولوژیک داشته باشند و یا حتی در روغن سویا که مقدار قابل توجهی ALA وجود دارد، امکان بهبود وضعیت پیش التهابی وجود دارد (۴۹).

در مورد تاثیر روغن MCT بر شاخص‌های التهابی، مطالعات بسیار اندکی وجود دارد. به طوری که در تنها مطالعه حیوانی انجام شده، استفاده از روغن MCT توانست تولید TNF-a القایی توسط لیپوپلی‌ساکارید را در سلول‌های کوپر کبد به میزان ۴۰٪ کاهش دهد، در حالی که تولید TNF-a در موش‌های دریافت کننده روغن ذرت افزایش یافت (۳۱). Gogos و همکاران نشان دادند که تجویز وریدی روغن MCT به صورت ترکیب با اسیدهای چرب طولانی زنجیر (LCT[3]) به نسبت ۵۰٪ از هر کدام، در بیماران تغییری در تولید TNF-a ایجاد نمی‌کند، ولی در گروه LCT افزایش می‌یابد (۵۰).

در این مطالعه، نتایج بالینی و بیوشیمیایی دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" بهبود معنی‌داری در مقایسه با گروه "دارونما" داشت و این موضوع نشان می‌دهد که روغن MCT ظاهراً اثر مداخله‌ای نداشته است. از طرفی، دوز به کار رفته در این مطالعه، بسیار اندک بود (۲ گرم در روز) و چنین مقدار کمی احتمالاً در رژیم طبیعی نیز وجود دارد.

همان طور که نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهند، موضوع مداخله رژیمی دارونما برای مقایسه با روغن ماهی، هنوز حل و فصل نشده است (۴۹). بنابراین، شاید استفاده از روغن MCT به عنوان یکی از نقاط قوت این مطالعه محسوب شود. به نظر می‌رسد به هنگام استفاده از MCT هم مقایسه‌های درون‌گروهی و هم بین گروهی، واقعی‌تر و دقیق‌تر هستند.

یکی دیگر از علت‌های کم رنگ بودن تأثیر روغن ماهی در مطالعات پیشین را می‌توان به پیش زمینه درمان با داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نسبت داد (۱۰). مصرف این داروها منجر به انحراف سوبسترای آراشیدونیک اسید از مسیر سیکلواکسیژناز به مسیر لیپوکسیژناز می‌شود و در نتیجه، تأثیر روغن ماهی بر کاهش محصولات مسیر لیپوکسیژناز را کم رنگ‌تر می‌کنند (۱۰). بیماران شرکت کننده در مطالعه حاضر بر خلاف مطالعات پیشین، این دسته از داروها را دریافت نمی‌کردند. لوکوترین-B۴ که از محصولات مسیر لیپوکسیژناز است، باعث افزایش تولید IL-1B توسط مونوسیت‌های انسان می‌شود. در نتیجه، کاهش تولید IL-1B ممکن است ناشی از اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش تولید لوکوترین-B۴ از طریق مسیر لیپوکسیژناز باشد (۱۰).

علاوه بر شاخص‌های بالینی، از پرسشنامه اعتبارسنجی شده ایرانی ارزیابی سلامت (۱۳) در مورد توانایی بیماران در انجام فعالیت‌های روزمره برای اولین بار در این مطالعه بررسی شد و بهبود قابل توجهی بعد از ۱۲ هفته در گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" نسبت به گروه "دارونما" مشاهده شد.

نتایج مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه "امگا-۳ به تنهایی" و "امگا-۳ توأم با ویتامین E" از نظر شاخص‌های بالینی و شاخص التهابی CRP نشان نداد و در واقع، ویتامین E استفاده شده نتوانست باعث بهبودی بیشتر نسبت به گروه "امگا-۳ به تنهایی" شود. در ارتباط با تاثیر مکمل ویتامین E، دو مطالعه قبلی نشان دادند که مکمل یاری با آلفا- توکوفرول (800 IU/d) روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اثر ضدالتهابی دارد (۵۲، ۵۱). در مطالعه Upritchard از مکمل ۸۰۰ IU ویتامین E به مدت ۴ هفته استفاده شد که منجر به کاهش معنی‌دار (۴۹٪) CRP پلاسما شد. در مطالعه دیگری که در آن، افراد سالم و دیابتی ۱۲۰۰ IU/d آلفا- توکوفرول طبیعی به مدت ۳ ماه دریافت می‌کردند، کاهش معنی‌داری در

1- Alpha- Linolenic Acid
2 - Eicosapentaenoic Acid
3 - Long-Chain Triglyceride

Archive of SID
www.SID.ir

غلظت پلاسمایی CRP و رهایی اینترلوکین-۶ از مونوسیت‌ها دیده شد (۵۱).

از طرف دیگر، دو مطالعه دیگر نشان دادند که شکل سنتتیک ویتامین E اثرات ضد التهابی ندارد (۵۳، ۳۵). همچنین، یک مطالعه دیگر نشان داد که دوزهای کمتر (۴۰۰IU/d) all-rac آلفا- توکوفرول، اثری بر شاخص‌های التهابی مثل CRP، تخلیه IL-1B و TNF-α از مونوسیت‌های فعال شده لیپوپلی‌ساکارید ندارد (۵۴). شاید، یکی از علل تناقضات در نتایج حاصل از مطالعات یاد شده را بتوان به استفاده از فرم‌های راسمیک مختلف آلفا- توکوفرول نسبت داد. شکل‌های گوناگون استرئو ایزومر آلفا- توکوفرول ممکن است در انتقال ویتامین E از غشای پلاسمایی به سیتوپلاسم به وسیله پروتئین‌های مرتبط با آلفا- توکوفرول یا پروتئین‌های انتقال دهنده آلفا- توکوفرول نقش مهمی داشته باشند (۵۵). برای پیدا کردن پاسخ قطعی این سؤال انجام تحقیقات بیشتر ضروری است.

در مطالعه حاضر، با آنکه استفاده از دوز کم ویتامین E (۱۰۰ IU/d) اثر بخشی بیشتری در زمینه شاخص‌های بالینی و CRP نسبت به گروه دریافت کننده "امگا-۳ به تنهایی" نداشت، ولی یکی از نکات قوت دیگر این مطالعه این بود که توانست برای اولین بار نشان دهد استفاده از دوز کم ویتامین E هم می‌تواند سطوح MDA یا به عبارت بهتر، آسیب اکسیداتیو را کاهش دهد. به طوری که توجه به همین نکته ظریف می‌تواند به کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب امگا-۳ و پایدار بودن اثر آن و همچنین جلوگیری از آسیب‌های ناشی از اکسیداسیون کمک کند. بنابراین، هنگام ارزیابی اثربخشی ویتامین E بر شاخص‌های آسیب‌های باید به دوز و شکل ایزومری مورد استفاده (سنتتیک یا طبیعی) هم توجه داشت. زیرا اثرات این دو شکل بر التهاب، کاملا متفاوت است (۵۶).

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که تاثیر مکمل‌یاری اسیدهای چرب امگا-۳ (۱/۲ گرم در روز) توام با ۱۰۰IU ویتامین E به مدت ۱۲ هفته در بهبود علائم بالینی و کاهش شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، مشابه تاثیر اسیدهای امگا-۳ به تنهایی است. در عین حال، استفاده از ویتامین E تکمیلی موجب کاهش هر چه بیشتر اکسیداسیون لیپید (MDA) و میزان ESR نیز می‌شود که این تاثیرات در درازمدت به معنی اثربخشی بیشتر چنین ترکیبی در مقایسه با مکمل امگا-۳ به تنهایی خواهد بود. با توجه به تعداد کم مطالعاتی که از روغن MCT به عنوان دارونما استفاده کرده‌اند، و همچنین با توجه به خنثی بودن دارونمای یاد شده در بررسی حاضر، پیشنهاد می‌شود که مطالعات مشابه از روغن MCT به عنوان دارونما استفاده کنند.

سپاسگزاری

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور به جهت حمایت های مالی و سایر همکاران سپاسگزاری می‌شود. این تحقیق با بودجه تحقیقاتی مصوب انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور (قرارداد شماره ۲۴۸۴) انجام شد. همچنین، از جناب آقای دکتر مهدی هدایتی به دلیل کمک در اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی قدردانی به عمل می‌آید.

• References

1. Odeh M. Short analytical review: new Insights into the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Clinical Immunology and Immunopathology. 1997; 83: 103–116.
2. Mikuls T.R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2003; 17: 729–752.
3. James M.J, Gibson R.A and Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 343–8.
4. Blok W.L, Deslypere J.P, Demacher P.N, Ven - jongekrijg J, Hectors M.P, Meer J.W, et al. pro- and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers fed various doses of fish oil for 1 year. Eur J Clin Invest. 1997; 27:1003-8.
5. Kremer J.M, Michalek A.V, Lininger L, Huyck C, Bigauoette J, Timchalk M.A, et al. Effects of manipulation of dietary fatty acids on clinical manifestations of rheumatoid arthritis. The Lancet. 1985; 26: 184- 187.
6. Nielsen G.I, Faarvang K.L, Thomsen B.S, Teglbjaerg K.L, Jensen L.T, Hansen T.M, et al. The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a

Archive of SID

www.SID.ir

randomized, double blind trial. Eur J Clin Invest. 1992; 22: 687– 91.

7. Geusens P, Wouters C, Nijs J, Jiang Y and Dequeker J. long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1994; 37: 824-29.
8. Trebble T, Arden N.K, Stroud M.A, Wootton S.A, Burdge G.C, Miles E.A, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-α and interleukin-6 production by mononuclear cells following dietary fish oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co- supplementation. British Journal of Nutrition. 2003; 90: 405-12.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988; 31: 315-324.
10. Sperling R.I, Weinblatt M, Robin J.L, Ravalese J, Hoover R.L, House Fand et al. Effects of dietary supplementation with marine fish oil on leukocyte lipid mediator generation and function in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1987; 30: 988-97.
11. http://www.ipaq.ki.se/IPAQ.asp?mnu_sel=DDE&pg_sel
12. Hagstromer M, Oja P, Sjostrom M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. Public Health Nutr. 2006; 9:755-62.
13. Rastmanesh R, Ebrahimi A.A, Shaabani Y, Jamshidi A.R, Akhlaghi M. Validation of the Persian version of the Stanford Assessment Questionnaire (HAQ) in patients with rheumatoid arthritis. Quality of Life Research. 2007; (*in process*).
14. Landewe R, Heijde S.V and Boers M. Twenty-eight – joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 637-641.
15. Felson D.T, Anderson J.J, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995; 38: 727-35.
16. Felson D.T, Anderson J.J, Lange MLM, Wells G, La Valley M.P. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trial be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures rather than twenty percent? Arthritis Rheum. 1998; 41: 1564- 70.
17. راست منش سید رضا . تاثیر مصرف کپسول های حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ بر شاخص های التهابی، میزان گلوکز، فشار خون، لیپیدهای سرم و حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو. [پایان نامه] تهران: دانشکاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ ۱۳۸۳.
18. Kremer J.M, Lawrence D.A, Jubiz W, Digiacomo R, Rynes R, Bartholomew L.E, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis, Arthritis and Rheumatism. 1990; 33: 810-20.
19. Kremer J.M, Lawrence D.A, Petrillo G.F, Litts L.L, Mullaly P.M, Rynes R.I, et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis and Rheumatism. 1995; 38: 1107-114.
20. Berbert A, Mitiko Kondo C R, Almendra C L, Matsuo T and Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2005; 21: 131–136.
21. Vasanthi p, Ganesan N, Hariprasad C, Rajasekhar G, Meera S. Plasma lipophilic antioxidant and pro-oxidant levels in rheumatoid arthritis. J Indian Rheumatol Assoc. 2004; 12: 40-42.
22. Kamanl A, Nazrog-lu M, Aydlek N and yagil C. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. Cell Biochem Funct. 2004; 22: 53–57.
23. Biemond A, Swaak AJG, Koster JF. Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. Arthr Rheum. 1984; 27: 760–765.
24. Cimen MY, Cimen OB, Kaçmaz M, Oztürk HS, Yorgancioğlu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2000;19(4):275-7.
25. Ostrakhovitch E.A, Afanasev I.B. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: suppression by routine and other antioxidants and chelators. Biochem Pharmacol. 2001; 62: 743–746.
26. Cimen MYB, C¸ imenO B, Kacmaz M, Ozturk H.S, Yorganciog lu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheum. 2000; 19: 275–277.
27. Nazroglu M.C, Aksakal M, Akgul E. The effects of vitamin E on some hematological and biochemical values in lambs. Turk J Vet Anim Sci. 1996; 20: 39–43.
28. Karakilçik AZ, Hayat A, Zerin M, Cay M. Effects of intraperitoneally administered vitamin E and selenium on the blood biochemical and hematological paramaters in rats. Cell Biochem Funct. 1999; 17: 143–148.
29. Gambhir J.K, Lali P, Jain A.K. Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. Clin Biochem. 1997; 30: 351–355.
30. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan U.E. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis; Clinical Biochemistry. 2005; 38: 981 – 986.
31. Kono H, Fujii H, Asakawa M, Maki A, Amemiya H, Hirai Y, et al. Medium-chain triglycerides enhance

Archive of SID

www.SID.ir

secretory IgA expression in rat intestine after administration of endotoxin. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286: 1081-1089.

32. Weckmann AL, Alcocer-Varela J: Cytokine inhibitors in autoimmune disease. Semin in Arthr Rheum.1996; 26:539–557.

33.and v-6 Lipids and Vitamin E on Serum Cytokines, Lipid Mediators and Anti-DNA Antibodies in a Mouse Model for Rheumatoid Arthritis, Journal of the American College of Nutrition. 1999; 18: 602–613.

34. GISSI Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infraction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354: 447-455.

35. Vega-Lopez S, Kaul N, Devaraj S, Cai R.Y, German B and Jialal I. Supplementation With w3 Polyunsaturated Fatty Acids and all-rac Alpha-Tocopherol Alone and in Combination Failed to Exert an Anti-inflammatory Effect in Human Volunteers. Metabolism. 2004; 53: 236-240.

36. Madsen T, Christensen J.H, Blom M et al. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: A doseresponse study. Br J Nutr. 2003; 89: 517-522.

37. Chan D.C, Watts G.F, Barrett PHR et al. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. Clin Chem. 2002; 48: 877-883.

38. Kremer J M, jubiz W, Michlek A, Rynes R I, Bartholomew LE, Bigaouette J, et al. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. Annals of internal medicine. 1987; 106: 497-503.

39. Cleland L.G, French J.K, Betts W.H, Murphy G.A, Elliott M. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis, J Rheumatol. 1988; 15: 1471–1475.

40. Tulleken J.E, Limburg P.C, Muskiet F.A.J, Van Rijswijk M.H. Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1416- 1419.

41. Skoldstam L, Borjesson O, Kjallman A, Seiving B, Akesson B. Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis A double blind controlled study. Scand J Rheumatol. 1992; 21: 178–185.

42. Volker D, Fitzgerald P, Major G, Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2000; 27: 2343–2346.

43. Van der Tempel H, Tulleken J.E, Limburg P.C, Muskiet F.A.J, van Rijswijk M.H. Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1990; 49: 76–80.

44. Kjeldsen-Kragh J, Lund J.A, Riise T. Dietary omega-3 fatty acid supplementation and naproxen treatment in patient with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1992; 19: 1531-1536.

45. Lau C.S, Morley K.D, Belch J.J.F. Effects of fish oil supplementation on non-steroid anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis-a double blind placebo controlled study. Br J Rheumatol. 1993; 32: 982-989.

46. James M.J, Proudman L.G, Cleland L.G. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2003; 68: 399-405.

47. Darlington L.G, Ramsey N.W. Olive oil for rheumatoid patients? Br J Rheumatol. 1987; 24: 215.

48. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature. 2003; 423: 356.

49. Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2003; 23: 27–36.

50. Gogos C. A, Zoumbos N, Makri M and Kalfarentzos F. Medium- and long-chain triglycerides have different effects on the synthesis of tumor necrosis factor by human mononuclear cells in patients under total parenteral nutrition**.** Journal of the American College of Nutrition. 1994; 3: 140-44.

51. Devaraj S, Jialal I. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 level in normal volunteers and type 2 diabetic patients. Free Radic Biol Med. 2000; 29: 790-792.

52. Upritchard J.E, Surtherland W.H, Mann J.I. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2000; 23: 733-738.

53. Jialal I, Devaraj S. Antioxidant and atherosclerosis, Don't throw out the baby with the bath water. Circulation. 2003; 107: 926-928.

54. Kaul N, Devaraj S, Grundy S.M, et al. Failure to demonstrate a major anti-inflammatory effect with alpha tocopherol supplementation (400 IU/d) in normal subjects. Am J Cardiol. 2001; 87: 1320- 1323.

55. Brigelius- Flohe R, Kelly F.J, Salonen J.T, et al. The European prospective on vitamin E: current knowledge and future research. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 703-716.

56. Freedman J, Keaney J. Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. J Nutr. 2001; 131: 373-377.

Archive of SID

www.SID.ir