مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال نهم، شماره 1، بهار 1393، صفحات 92-83

تأثیر مصرف مکمل رزوراترول بر برخی فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به کولیت زخمی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور

مریم صمصامی[1]، ناصر ابراهیمی دریانی[2]، پریسا رضانژاد[3]، آزیتا حکمت دوست[4]

1- دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

2- استاد گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

3- دانش آموخته کارشناسی ارشد آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

4- نویسنده مسئول : دانشیار گروه تغذیه بالینی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، پست الکترونیکی: a_hekmat2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: 92/11/5 تاریخ پذیرش: 92/12/5

چکیده

سابقه و هدف: کولیت زخمی نوعی از بیماری‌های التهابی روده است که فاکتورهای التهابی و ایمنی در ایجاد آن نقش دارند. رزوراترول ترکیبی با اثرات سودمند ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر مکمل یاری رزوراترول بر برخی فاکتورهای التهابی و کیفیت زندگی در افراد مبتلا به کولیت زخمی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور روی 50 بیمار مبتلا به کولیت زخمی انجام گرفت. بیماران طی مطالعه به مدت 6 هفته روزانه یک عدد کپسول (رزوراترول 500 میلی گرم یا دارونما) دریافت کردند. فاکتورهای التهابی و اندازه‌های تن‌سنجی و همین طور امتیاز IBDQ-9 در بیماران دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار $STATA_{12}$ صورت گرفت.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در متغیرهای زمینه‌ای بین دو گروه مورد مطالعه در ابتدای مطالعه مشاهده نشد. نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که مصرف مکمل رزوراترول پس از 6 هفته موجب کاهش معنی‌داری در hs-CRP و TNF-α پلاسمایی و فعالیت NF-κB نسبت به گروه شاهد شد ($P < 0/001$). این کاهش پس از تعدیل برای ویتامین C همچنان معنی‌دار باقی ماند ($P<0/0001$). همچنین امتیاز IBDQ-9 در گروه مداخله نسبت به دارونما، افزایش معنی‌داری یافت ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف رزوراترول ممکن است در بیماران مبتلا به کولیت زخمی مفید باشد.

واژگان کلیدی: بیماری‌های التهابی روده، کولیت زخمی، رزوراترول، فاکتورهای التهابی

• مقدمه

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease یا IBD)، نوعی اختلال مزمن روده‌ای با واسطه سیستم ایمنی بوده، که شامل کولیت زخمی (Ulcerative colitis یا UC) و بیماری کرون (Crohn disease یا CD) است (1). UC تنها کولون و رکتوم را درگیر کرده و با علائمی نظیر خونریزی از رکتوم، اسهال، دردهای شکمی و از دست دهی وزن بدن همراه است، در حالی که CD می‌تواند هر قسمتی از لوله گوارش، از دهان تا رکتوم را درگیر کند (2). بروز و شیوع IBD در حال افزایش بوده و بروز UC در جوامع بیشتر از CD است (3). شیوع IBD در اروپا و امریکای شمالی به ترتیب 505 و 249 نفر از هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر گزارش شده است (4). بروز و شیوع IBD در ایران هنوز نامشخص است. ولی بر اساس مطالعات اخیر نشان داده شده که بروز UC و CD در ایران در طی سال‌های اخیر افزایش یافته است (5).

Archive of SID
www.SID.ir

اغلب بیماران مبتلا به IBD از پاسخ‌های التهابی سیستمیک رنج می‌برند. که عوارض روده‌ای و خارج روده‌ای همچون تب، بیماری‌های چشمی، کبدی صفراوی، کلیوی و غیره به دنبال دارند (7، 6).

اتیولوژی IBD هنوز کاملا مشخص نشده، اما شواهد روز افزونی مبنی بر اثر عوامل ژنتیکی و محیطی بر فرایندهای ایمنوپاتولوژیک و در نتیجه التهاب مزمن وجود دارد(8). اعتقاد بر این است که بیان بیش از حد میانجی‌های پیش‌التهابی همچون سیتوکین‌های پیش التهابی نقش اساسی در گسترش UC دارند. از این میان TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha) مهم‌ترین سیتوکین شناخته شده است. TNF-α باعث القاء تولید گونه‌های فعال اکسیژن و فعال‌سازی ژن‌های پاسخ دهنده به استرس اکسیداتیو و در نتیجه تقویت و طولانی کردن التهاب می‌شود. همچنین می‌تواند باعث القاء و تولید NF-κB (Nuclear Factor-Kappa B) و سایر سیتوکین‌ها گردد (1).

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجهی که در درمان این بیماری صورت گرفته، تاکنون هیچ درمان قطعی برای این اختلال پیدا نشده است. اغلب داروهای به کار رفته در درمان UC شامل داروهای ضد التهابی (5- آمینو سالیسیلیک اسید و کلوکوکورتیکواستروئیدها)، تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی (مرکاپتوپورین، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین)، آنتی‌بیوتیک‌ها و اخیراً داروهای آنتی TNF هستند. البته این داروها دارای عوارض جانبی جدی همچون افزایش واکنش‌های ضد آنتی بادی، خطر عفونت، افزایش حساسیت و خطر موتاژنز بوده که ارزش درمانی آنها را محدود می‌سازد. کاهش مسمومیت ناشی از داروهای به کار رفته در درمان این بیماری همواره یک چالش بزرگ به شمار می‌رود (10، 9، 1).

رزوراترول (ترانس ۳،۵ ،4´ تری هیدروکسی استیل بن) یک ترکیب پلی فنولیک فیتوآلکسین می‌باشد که به طور طبیعی در گیاهان متعددی از جمله انگور، انواع توت و بادام زمینی وجود دارد. طیف وسیعی از عملکردهای بیولوژیکی به این مولکول نسبت داده می‌شود که عمدتاً بر تنظیم اکسیداسیون و التهاب متمرکز است (11). این ماده به عنوان یکی از ترکیبات محتمل در پیشگیری و درمان التهاب مزمن و ناهنجاری‌های اتوایمون شناخته شده است (12). در مطالعاتی که روی موش‌های مبتلا به کولیت القا شده صورت گرفته، تجویز رزوراترول باعث بهبود فاکتور فعالیت بیماری، کاهش فعالیت MDA (Malondialdehyde) و MPO (Myeloperoxidase) و افزایش فعالیت SOD (Superoxide Dismutase) و GSH-PX (Glutathione Peroxidase) بافتی، کاهش غلظت TNF-α , IFN-γ (Interferon-γ) و اینترلوکین‌های پیش التهابی در کولون شده است (14، 13، 10). تصور بر این است، رزوراترول ممکن است بتواند از طریق القاء و ابقای بهبودی در بیماران، یک درمان بالقوه برای بیمارانی که از UC رنج می‌برند باشد (10).

با توجه به پاتوژنز بیماری کولیت زخمی و تأثیر استرس اکسیداتیو و التهاب در ایجاد این بیماری و همچنین با در نظر گرفتن نقش ترکیباتی همچون رزوراترول با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، این فرضیه شکل گرفت که آیا رزوراترول از طریق مکمل یاری می‌تواند با اثر بر کاهش فاکتورهای التهابی باعث بهبود این بیماری شود؟ گرچه برخی مطالعات در مورد اثرات مفید این ترکیب روی انسان انجام شده است (15)، اما مطالعات اثربخشی آن تنها در مدل‌های تجربی کولیت زخمی مشاهده شده و تاکنون هیچ مطالعه‌ای در مورد بررسی اثرات رزوراترول در بیماران مبتلا به کولیت زخمی صورت نگرفته و توجیه کننده لزوم اجرای این مطالعه در سطح انسانی است. لذا هدف مطالعه ی حاضر، بررسی اثر مکمل رزوراترول به میزان 500 میلی‌گرم در روز به مدت 6 هفته روی غلظت پلاسمایی TNF-α، hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein)، فعالیت NF-κB و امتیاز IBDQ-9 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-9) در بیماران مبتلا به کولیت زخمی بود.

• مواد و روش‌ها

این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه: افراد مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به کولیت زخمی مراجعه کننده به کلینیک گوارش و کبد بیمارستان امام خمینی بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تمایل به شرکت در مطالعه، ابتلا به بیماری

Archive of SID

www.SID.ir

کولیت زخمی در مرحله خفیف تا متوسط و فعال، سن 18 سال و بالاتر، BMI (Body Mass Index) بالاتر از 18/5 و کمتر از 30، عدم تغییر نوع و دز داروی مصرفی طی یک ماه گذشته، عدم ابتلا به سایر بیماری‌ها و اختلالات آشکار روده ای، بیماری‌های خود ایمنی شناخته شده، سرطان، بیماری‌های التهابی، عفونی، عدم بارداری یا شیردهی در زنان و یا استفاده از قرص ضد بارداری، عدم استفاده از مکمل‌های مولتی ویتامین_مینرال، امگا-3 ، پلی فنولیک و آنتی‌اکسیدان و نیز عدم استفاده از داروهای ضد انعقادی مانند هپارین و وارفارین، داروهای NSAIDs (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs) مانند بروفن، آسپرین و دیکلوفناک، آنتی هیستامین‌ها و آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی مانند نیفدیپین در طی یک ماه گذشته. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: عدم تمایل بیمار به ادامه همکاری، عود بیماری به نحوی که منجر به بستری شدن بیمار گردد و تغییر نوع و دز داروهای بیماردر طی مداخله.

طرح مطالعه: تعیین حجم نمونه برای این مطالعه بر این اساس بود که چه تعداد نمونه باید انتخاب شوند تا در صورتی که تفاوت میانگین TNF-α پلاسما گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول از گروه دریافت‌کننده دارونما حداقل 1/12 pg/mL باشد؟ با توجه به مطالعه Faghfoori و همکاران (16) با در نظر گرفتن خطای نوع اول (α=0/05) و خطای نوع دوم (β=0/20) تعداد نمونه برابر با 22 نفر در هر گروه در نظر گرفته شد و با در نظر گرفتن ریزش نمونه در هر گروه 25 نفر تخمین زده شد. در این مطالعه از بیماران مبتلا به کولیت زخمی مراجعه کننده به کلینیک گوارش و کبد بیمارستان امام خمینی، در صورت دارا بودن معیارهای ورود به جهت شرکت در مطالعه دعوت به عمل آمد. در هنگام ملاقات با بیماران فواید شرکت در این پژوهش، هدف از انجام مطالعه، نحوه ی انجام مداخله و طول مدت مطالعه شرح داده شد. به همه ی افراد توضیح داده شد که ممکن است در گروه مصرف کننده مکمل و یا گروه مصرف کننده دارونما قرار بگیرند. همچنین به افراد شرکت کننده در شروع مطالعه گفته شد، چنانچه پس از اتمام مطالعه مشخص گردد در گروه دریافت کننده دارونما قرار داشته اند، یک بسته مکمل رزوراترول جهت مصرف یک ماه به آنها داده خواهد شد. سپس از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت نامه ی کتبی گرفته شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، پرسشنامه‌های اطلاعات عمومی، یاد آمد سه روزه خوراک (2 روز عادی و یک روز تعطیل) و IBDQ-9 برای افراد تکمیل شد. از بیماران خواسته شد در طول مطالعه عادات غذایی و فعالیت بدنی خود را تغییر ندهند. ضمناً از آنها تقاضا شد در صورت تغییر در نوع و دز داروی مصرفی و یا عود بیماری به صورتی که باعث بستری شدن آنها شود، مراتب را اطلاع داده و از مصرف باقیمانده مکمل‌ها خودداری کنند.

مداخله: هر یک از افراد با استفاده از روش تقسیم تصادفی ساده در گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول یا دریافت کننده دارونما قرار گرفتند. بیماران در گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول به مدت شش هفته روزانه یک عدد کپسول رزوراترول حاوی 500 میلی‌گرم ترانس رزوراترول خالص (شرکت Sumabe، استرالیا) به صورت ناشتا دریافت کردند. در این مطالعه به دلیل عملکرد بهتر و اثر بخشی بیشتر و قوی‌تر نسبت به فرم سیس، از فرم ترانس استفاده شد (17). در حالی که به بیماران گروه شاهد روزانه یک عدد کپسول دارونما حاوی MCT (Medium-chain triglycerides) (شرکت Sumabe، استرالیا)، که از نظر ظاهری مشابه کپسول رزوراترول بود، داده شد. قبل از شروع مطالعه مجموعه قوطی‌های حاوی کپسول‌های مربوطه توسط فردی غیر از پژوهشگر به صورت A و B کد گذاری شد تا عدم اطلاع محقق از نوع کپسول‌های دریافتی توسط هر گروه (با توجه به دوسوکور بودن مطالعه) رعایت شود.

اندازه‌گیری‌های بالینی: اندازه‌های تن‌سنجی شامل قد (بدون کفش و تنها در ابتدای مطالعه)، وزن(با لباس سبک و دقت 100 گرم)، دور کمر (فاصله بین پایین ترین دنده و خار ایلیاک) و دور باسن (بزرگترین محیط دور باسن)، اندازه‌گیری شد. BMI (Body Mass Index) افراد (از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به مترمربع) و نسبت دور کمر به باسن (Waist to Hip Ratio, WHR) محاسبه شد.

اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی: در ابتدا و انتهای مطالعه از بیماران پس از 12 تا 14 ساعت ناشتایی، 5 سی‌سی خون

Archive of SID
www.SID.ir

گرفته شد. روش جداسازی پلاسما و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) نمونه‌های خون به این صورت بود که ابتدا نمونه‌ها سانتریفیوژ شدند و پلاسما جدا گردید. سپس به دنبال جدا کردن Buffy Coat و مراحل افزودن PBS (Phosphate Buffered Saline) به عنوان بافر و نهایتاً افزودن فایکول، PBMC بر اساس شیب غلظت فایکول جدا شد. PBMC جدا شده از نمونه‌ها لیز شد تا فعالیت NF-κB در هسته اندازه گیری شود. این اندازه گیری با روش الایزا و با استفاده از کیت شرکت cell signaling کشور آمریکا انجام شد. غلظت پلاسمایی TNF-α نیز با استفاده از کیت شرکت KOMA BIOTECH Inc کشور کره و غلظت پلاسمایی hs-CRP با استفاده از کیت شرکت Diagnostic Biochem Canada Inc به روش الایزا اندازه‌گیری شدند.

آنالیز آماری: تجزیه و تحلیل پرسشنامه‌های یادآمد خوراک 24 ساعته، با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای N4 (Nutritionist IV) انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف – اسمیرنوف ارزیابی شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی مخدوش کننده بین دو گروه از آزمون کای 2 استفاده شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمّی (در صورتی که توزیع آنها نرمال باشد) در هر گروه از آزمون تی- زوجی برای داده هایی که دوبار اندازگیری شدند، استفاده شد و برای مقایسه میانگین آن‌ها بین دو گروه از آزمون تی-مستقل استفاده گردید در صورتی که توزیع آنها نرمال نبود، جهت مقایسه آن‌ها در هر گروه از آزمون ویلکاکسون و برای مقایسه آن‌ها بین دو گروه از آزمون من ویتنی استفاده گردید. جهت از بین بردن اثرات فاکتورهای مخدوش کننده‌ای که در ابتدای پژوهش و یا در طول پژوهش بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشتند، از آزمون آنالیز کوواریانس استفاده شد. در این پژوهش مقدار P-value کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار STATA (Statistics and Data) نسخه 12 و بدون اطلاع از گروه درمانی انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: اجرای این پژوهش از طرف کمیته ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره 046467 مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT201209154010N10 ثبت شده و از طریق سایت www.irct.ir قابل دسترسی است.

• یافته‌ها

از میان افراد دعوت شده 4 نفر تمایلی به شرکت در مطالعه نداشتند. طی 6 هفته مداخله 1 نفر به علت عدم تمایل به ادامه همکاری از پژوهش حذف شد. و مجموعاً 49 نفر پژوهش را به پایان رساندند. و نتایج نهایی مطالعه با تعداد 25 نفر (14 زن و 11 مرد) در گروه مداخله و 24 نفر (14 زن و 10 مرد) در گروه کنترل آنالیز شد.

بررسی نحوه توزیع متغیرها نشان داد که همه متغیرهای این مطالعه بجز متغیر دز داروهای مصرفی توسط بیماران، توزیع نرمال داشتند. تفاوت معنی‌داری بین متغیرهای جنس، سن و قد در ابتدای مطالعه و بین متغیرهای وزن، دور کمر و باسن، BMI و نسبت دور کمر به دور باسن بین گروه ها در ابتدا و انتهای مطالعه وجود نداشت (جدول1).

میانگین و انحراف معیار دریافت رژیمی ویتامین E, C، فولات، کاروتنوئیدها، روی و سلنیم در جدول 2 نمایش داده شده است. تفاوت معنی‌داری در داخل گروه برای دریافت رژیمی روی در گروه دارونما در ابتدا و پس از اتمام مداخله دیده شد، ولی این تفاوت بین دو گروه مکمل و دارونما معنی‌دار نبود. تنها در مورد دریافت رژیمی ویتامین C تفاوت بین دو گروه مکمل و دارونما معنی‌دار بود.

به علت غیر نرمال بودن توزیع دز مصرفی هر سه دارو، از آزمون ناپارامتری ویلکاکسون برای مقایسه درون گروهی و از آزمون ناپارامتری من- ویتنی برای مقایسه بین گروهی استفاده شد. تفاوت معنی‌داری در دز مصرفی هر سه دارو، بین یک ماه پیش از شروع مداخله و طی مداخله در گروه رزوراترول، دیده شد. اما این تفاوت در گروه دارونما برای دز دو داروی آزاتیوپرین و مزالازین معنی‌دار بود. این تفاوت‌ها بین دو گروه مکمل و دارونما معنی‌دار نبود (جدول 3).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول 1. ویژگی های فردی و اندازه‌های تن‌سنجی دو گروه مکمل رزوراترول و دارونما در ابتدای مداخله*

متغیر	مکمل رزوراترول (n=25)	دارونما (n=24)	P-value
سن (year)	37/72±16/23	39±11/81	0/317
قد (cm)	167/27± 8/86	164/85±10/88	0/396
وزن (kg)	69/26±12/42	67/56±14/07	0/656
دور کمر (cm)	82/56±10/83	84/58±12/80	0/552
دور باسن (cm)	99/6±6/58	99/83±7/36	0/907
نمایه توده بدن (kg/m^2)	24/74±3/73	24/73±3/58	0/992
نسبت دور کمر به دور باسن	0/82± 0/09	0/84± 0/08	0/492

*مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

جدول 2. عوامل مخدوش کننده رژیمی دو گروه مکمل رزوراترول و دارونما پیش و پس از مداخله*

متغیر	مکمل رزوراترول		P_1-value	دارونما		P_1-value	P_2-value
	پیش از مداخله	پس از مداخله		پیش از مداخله	پس از مداخله		
دریافت رژیمی ویتامین E (mg/day)	21/07(5/58)	22/33(6/64)	0/874	21/33(5/96)	20/31 (5/74)	0/263	0/255
دریافت رژیمی ویتامین C (mg/day)	75/30(30/26)	58/73(31/40)	0/276	72/31(32/66)	78/04(55/58)	0/139	0/028
دریافت رژیمی فولات(µg/day)	308/59(106/43)	259/11(87/67)	0/89	263/72(69/61)	282/71(88/67)	0/353	0/053
دریافت رژیمی کاروتنوئیدها (µg/day)	695/76(590/21)	582/25(576/97)	0/138	478/15(394/81)	654/76(517/04)	0/646	0/204
دریافت رژیمی روی(mg/day)	7/73(1/84)	6/97(1/51)	0/666	7/52(1/44)	7/88(1/48)	0/038	0/065
دریافت رژیمی سلنیم(mg/day)	0/03(0/01)	0/03(0/01)	0/358	0/03(0/01)	0/03(0/01)	0/764	0/324

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.*

P_1Value: تفاوت درمقایسه باشروع مطالعه در داخل هرگروه (آزمون Tزوج)

P_2-value: تفاوت میانگین تغییرات بین گروه‌های مورد مطالعه (آزمون T مستقل)

جدول 3. عوامل مخدوش کننده دارویی دو گروه مکمل رزوراترول و دارونما 1 ماه پیش از شروع مداخله و طی مداخله*

متغیر	مکمل رزوراترول		P_1-value	دارونما		P_1-value	P_2-value
	1 ماه پیش از مداخله	طی مداخله		1 ماه پیش از مداخله	طی مداخله		
دوز داروی azathioprine	31(49/62)	53(52/70)	0/007	52/08(50/50)	68/75(42/51)	0/003	0/936
دوز داروی corticosteroid	0/16(0/374)	0/52(0/510)	0/003	0/42(0/504)	0/58(0/504)	0/102	0/182
دوز داروی mesalazindos	3040(1008/54)	3540(828/15)	0/001	2916/67(789/42)	3312/5(777/57)	0/001	0/555

P_1-value: تفاوت درمقایسه با شروع مطالعه درداخل هر گروه (ویلکاکسون)

P_2-value: تفاوت میانگین تغییرات بین گروه های مورد مطالعه (من- ویتنی

طبق داده‌های مطالعه که در جدول 4 مشاهده می‌شود، سطح پلاسمایی hs-CRP در پایان هفته ششم کاهش معنی‌داری را در گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول نسبت به ابتدای مطالعه نشان داد ($P\leq 0/01$) در حالی که در گروه دریافت کننده دارونما کاهش معنی‌داری مشاهده نشد. این تغییرات بین دو گروه معنی‌دار بود ($P\leq 0/001$). سطح پلاسمایی TNF-α نیز در پایان مطالعه کاهش معنی‌داری در هر دو گروه نسبت به ابتدای مطالعه نشان داد ولی این کاهش در گروه دریافت کننده مکمل بیشتر از گروه شاهد بود ($P\leq 0/001$). در پایان مداخله، میانگین غلظت تام NF-κB p65 نیز پس از 6 هفته بین دو گروه کاهش معنی‌داری نشان داد($P\leq 0/001$). تمامی تغییرات مشاهده شده پس از تعدیل داده‌ها برای ویتامینC معنی‌دار باقی ماند.

بر اساس یافته‌های جدول 5، امتیاز IBDQ-9، در گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول، نسبت به گروه دریافت کننده دارونما افزایش معنی‌داری نشان داد که پس از تعدیل برای ویتامین C تغییری در این معنی‌داری ایجاد نشد ($p< 0/001$).

Archive of SID

www.SID.ir

جدول 4. فاکتورهای التهابی دو گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول و دارونما پیش و پس از مداخله

متغیر	مکمل رزوراترول (25 نفر)		دارونما (24 نفر)		[a] *P*-value	[b] *P*-value
	پیش از مداخله	پس از مداخله	پیش از مداخله	پس از مداخله		
hs-CRP (ng/mL)	4764/25±2260/48	***2584/50±1792/80	3158/67±2419/553	*3538/42±2348/93	≤0/001	<0/0001
TNF-α (pg/mL)	19/70±12/80	***17/20±10/09	20/53±13/34	***23/59±14/82	≤0/001	<0/0001
NF-κB p65 (†OD)	0/19±0/05	***0/10±0/04	0/10±0/05	**0/12±0/03	≤0/001	<0/0001

مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

[a] *P*-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Mann-Whitney

[b] *P*-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای تغییرات ویتامین C

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Wilcoxon و ؛ * NS ، ** *P*-value< 0/05 ، *** *P*-value< 0/01 .

† Optical Density : OD

جدول 5. میانگین و انحراف معیار امتیاز پرسشنامه IBDQ-9 در بیماران مبتلا به کولیت زخمی شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول و گروه دریافت کننده دارونما قبل و پس از پژوهش

متغیر	مکمل رزوراترول 25 نفر		دارونما 24 نفر		[a] *P*-value	[b] *P*-value
	ابتدای پژوهش	پایان پژوهش	ابتدای پژوهش	پایان پژوهش		
امتیاز پرسشنامه کیفیت زندگی	32/72±7/52	***47/64±8/59	35/54±9/50	***41/08±8/59	<0/001	<0/001

مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

[a] *P*-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Student's t-test

[b] *P*-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای تغییرات ویتامین C

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Paired t-test و ؛ * NS ، ** *P*-value< 0/05 ، *** *P*-value< 0/01 .

• بحث

با توجه به شواهد موجود، این اولین مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار دوسوکور است که اثر مکمل رزوراترول را روی فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کولیت زخمی بررسی کرده است. در مطالعه ی حاضر دریافت 500 میلی‌گرم ترانس رزوراترول خالص طی 6 هفته با کاهش سطح فاکتورهای التهابی TNF-α و hs-CRP و کاهش فعالیت NF-κB در PBMC و همچنین افزایش امتیاز پرسشنامه IBDQ-9 نسبت به دارونما، در بیماران مبتلا به کولیت زخمی همراه بود. به علاوه، هیچ گونه عوارضی بر اثر مصرف مکمل رزوراترول یا دارونما طی مدت مداخله مشاهده نشد. اثر رزوراترول در بهبود این بیماری را با توجه به کاهش سطح فاکتورهای التهابی ذکر شده می‌توان به اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و نیز تنظیم کننده ایمنی این ترکیب نسبت داد.

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی اثرات بالقوه رزوراترول را در مدل‌های حیوانی کولیت زخمی گزارش کرده‌اند. در مطالعه ای در مورد تأثیر رزوراترول بر آسیب‌های کولونی مزمن به موش‌های صحرایی که در آنها کولیت القا شده بود به میزان ۱۰ mg/kg/d رزوراترول داده شد. داده‌های به دست آمده از این مطالعه نشان داد که در موش‌های تحت درمان با رزوراترول سطوح TNF-α و بیان ژن (Cyclooxigenase-2) COX-2 و NF-kB به طور قابل توجهی کاهش یافت. همچنین در این مطالعه پاسخ التهابی توسط آنالیز بافت شناسی و هیستوشیمیایی زخم‌ها نیز بررسی شد. نتایج نشان داد که رزوراترول به طور معنی‌داری باعث کاهش در امتیاز آسیب و همینطور بهبود اختلالات مورفولوژیک مرتبط با جراحت شد. در ضمن باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های کولون گردید. این مطالعه نتیجه گرفت رزوراترول باعث بهبود آسیب‌های مزمن کولونی در کولیت القا شده و نیز بهبود رخدادهای اکسیداتیو ایجاد شده می‌گردد (18). در سال 2010، Udai P و همکاران اثر رزوراترول بر کولیت القا شده توسط دکستران سولفات سدیم را بررسی کردند. در این مطالعه در موش‌های گروه کنترل بیان ژن SIRT-1 (silent mating type information regulation-1)

Archive of SID

www.SID.ir

کاهش یافت و بیان ژن NF-kB فعال شد. در حالی که در موش‌هایی که تحت درمان با رزوراترول بودند این اثر معکوس شد. همچنین در گروه دریافت کننده رزوراترول بیان ژن COX-2 که در اثر التهاب القا شده بود، کاهش یافت. طبق نتایج این مطالعه رزوراترول می‌تواند علیه کولیت به علت تنظیم افزایشی SIRT-1 در سلول‌های ایمنی کولون نقش محافظتی داشته باشد (19).

hs-CRP یک مارکر حساس برای التهاب سیستمیک به شمار می‌رود و سطوح آن در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده بسیار افزایش می‌یابد و از سطوح این مارکر در پیگیری بیماران مبتلا به این بیماری استفاده می‌شود (21، 20). این پروتئین طی فاز حاد در پاسخ به تحریک IL-6 (Interleukin-6) TNF-α و IL-1β (Interleukin-1β) سنتز می‌شود (22). همسو با یافته‌های مطالعه حاضر BO و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که مکمل‌یاری روزانه با 500 میلی گرم رزوراترول در 50 فرد سیگاری باعث کاهش معنی‌دار در غلظت hs-CRP و تری گلیسرید سرم و افزایش معنی‌دار در وضعیت آنتی اکسیدانی تام گردید که این نتایج وابسته به اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و هیپو تری گلیسریدمیک رزوراترول می‌باشد (23).

Timmers و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف روزانه 150 میلی‌گرم رزوراترول در 11 مرد چاق سالم به مدت 30 روز، باعث کاهش غیرمعنی‌دار برخی فاکتورهای التهابی نظیر TNF-α, hs-CRP, IL-1β و IL-6 و کاهش معنی‌دار TNF-α معنی‌دار می‌گردد (24).

یافته‌های مطالعه Ren و همکاران (2013) نشان داد رزوراترول در یک پاسخ وابسته به دز باعث سرکوب فعال‌سازی NF-κB می‌شود. مکانیسم مهار مسیر سیگنالینگ NF-κB توسط رزوراترول هنوز کاملاً مشخص نیست اما یافته‌های این مطالعه نشان داد رزوراترول باعث مهار IkappaB کیناز (IKappaB kinase, IKK) و در نتیجه مهار فعال‌سازی NF-κB می‌شود. در نتیجه این ترکیب می‌تواند به عنوان یک رویکرد تازه در درمان بیماری‌های مرتبط با التهاب و سرطان به شمار رود (25). در مطالعه دیگری که به بررسی مسیرهای سلولی اثر رزوراترول بر مهار NF-κB پرداخته است نشان داده رزوراترول فعال‌سازی NF-κB و فسفاتیدیل اینوزیتول 3- کیناز (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) القا شده توسط IL-1β را از طریق مهار فعال‌سازی IKK مهار می‌کند (26).

در این مطالعه به منظور ارزیابی کیفیت زندگی بیماران از پرسشنامه ی بررسی کیفیت زندگی در IBD- فرم کوتاه (IBDQ-9) استفاده شد. نسخه اصلی پرسشنامه IBDQ-9 توسط Casellas و همکاران جهت سنجش کیفیت زندگی متأثر از بیماری IBD از نسخه اصلی IBDQ طراحی گردیده است (27)، این پرسشنامه، کیفیت زندگی بیماران را از 4 بعد اختلالات گوارشی، سیستمیک، هیجانی و اجتماعی مورد ارزیابی قرار می‌دهد و در بیماران ایرانی از لحاظ زبان شناختی اعتبار سنجی شده است (28)، از آنجایی که تاکنون مطالعه‌ای انسانی، مشابه با مطالعه حاضر در بیماران مبتلا به کولیت زخمی صورت نگرفته، لذا امکان مقایسه ی نتایج حاصل از این پرسشنامه با مطالعات مشابه وجود ندارد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم اندازه‌گیری TNF-α در سطح بافت کولون اشاره کرد. با توجه به این که این اندازه گیری نیازمند بیوپسی از بافت کولون بوده و این روش از روش‌های تهاجمی تشخیص به شمار می‌رود، قادر به استفاده از این روش نبودیم و بجای آن سطح پلاسمایی این فاکتور اندازه‌گیری شد.

در مجموع، این کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد دار دوسوکور نشان داد مکمل‌یاری با رزوراترول تأثیر مطلوب و از نظر آماری معنی‌داری بر فاکتورهای التهابی در بیماران مبتلا به کولیت زخمی دارد. با توجه به این که این اولین مطالعه انسانی (کارآزمایی بالینی) بوده که به بررسی اثر مکمل رزوراترول بر کولیت زخمی پرداخته است، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتر در این زمینه با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان مداخله طولانی‌تر صورت گیرد تا در صورت دستیابی به نتایج قطعی، این ترکیب به عنوان درمان کمکی همراه با سایر روش‌های درمانی با عوارض جانبی کمتر در درمان بیماران مبتلا به کولیت زخمی به کار گرفته شود.

سپاسگزاری

از مسئولان محترم انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور برای تامین هزینه این طرح سپاسگزاری می‌شود. از مسئول و کارکنان محترم کلینیک تغذیه و رژیم درمانی دانشکده تغذیه و صنایع غذایی و مسئولان و کارکنان پژوهشکده بیماری‌های غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر همکاری در اجرای این پژوهش قدردانی می‌شود.

Archive of SID
www.SID.ir

References

1. Liu X, Wang J. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of< i> Folium syringae</i> leaves on TNBS-induced colitis in rats. J Ethnopharmacol. 2011;133(2):780-7.
2. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJM, Noorinayer B, Firouzi F, Aghazadeh R, et al. The frequency of C3435T MDR1 gene polymorphism in Iranian patients with ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis. 2007;22(9):999-1003.
3. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1713-25.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54. e42.
5. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Olfati G, Kazzazi A-S, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. Arch Iran Med. 2009;12(5):454-60.
6. Shapiro H, Singer P, Halpern Z, Bruck R. Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. Gut. 2007;56(3):426.
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev. 2002;15(1):79-94.
8. Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-23 and Th17 cells in the control of gut inflammation. Mediat Inflamm. 2009;2009.
9. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease. J Gastroen Hepatol. 2002;17(s1):S176-S85.
10. Yao J, Wang J-Y, Liu L, Li Y-X, Xun A-Y, Zeng W-S, et al. Anti-oxidant effects of resveratrol on mice with DSS-induced ulcerative colitis. Arch Med Res. 2010;41(4):288-94.
11. Martín AR, Villegas I, Sánchez-Hidalgo M, La Lastra D, Alarcón C. The effects of resveratrol, a phytoalexin derived from red wines, on chronic inflammation induced in an experimentally induced colitis model. Brit J Pharmacol. 2006;147(8):873-85.
12. Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanevich A, et al. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. Cancer Res. 2010;3(4):549.
13. Sánchez-Fidalgo S, Cárdeno A, Villegas I, Talero E, de la Lastra CA. Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. Eur J Pharmacol. 2010;633(1):78-84.
14. Singh UP, Singh NP, Singh B, Hofseth LJ, Taub DD, Price RL, et al. Role of resveratrol-induced CD11b+ Gr-1+ myeloid derived suppressor cells (MDSCs) in the reduction of CXCR3+ T cells and amelioration of chronic colitis in IL-10−/− mice. Brain Behav Immun. 2012;26(1):72.
15. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health–a comprehensive review of human clinical trials. Mol Nutr Food Res. 2011;55(8):1129-41.
16. Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. Ann Clin Biochem. May;48(Pt 3):233-7.
17. Malekyian fini E, Shavandi N, Saremi A. The Effect of One Session Resvin (Resveratrol) Supplementation on Total Antioxidant Capacity, Super Oxide Dismutase and Creatine Kinase in Elite Women Volleyball Players. ZUMS Journal. [Applicable]. 2013;21(89):64-75.
18. Martin AR, Villegas I, Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA. The effects of resveratrol, a phytoalexin derived from red wines, on chronic inflammation induced in an experimentally induced colitis model. Br J Pharmacol. 2006 Apr;147(8):873-85.
19. Singh UP, Singh NP, Singh B, Hofseth LJ, Price RL, Nagarkatti M, et al. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) induces silent mating type information regulation-1 and down-regulates nuclear transcription factor-kappaB activation to abrogate dextran sulfate sodium-induced colitis. J Pharmacol Exp Ther. 2010 Mar;332(3):829-39.
20. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Apr;14(4):409-12.
21. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008 Nov;57(11):1518-23.
22. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004 Sep;10(5):661-5.
23. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villois P, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers

Archive of SID

www.SID.ir

a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Curr Med Chem. 2013;20(10):1323-31.

24. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. Cell Metab. 2011 Nov 2;14(5):612-22.
25. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF-kB signaling through suppression of p65 and IkappaB kinase activities. Pharmazie. 2013 Aug;68(8):689-94.
26. Busch F, Mobasheri A, Shayan P, Lueders C, Stahlmann R, Shakibaei M. Resveratrol modulates interleukin-1beta-induced phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor kappaB signaling pathways in human tenocytes. J Biol Chem. 2012 Nov 2;287(45):38050-63.
27. Casellas F, Alcalá M-J, Prieto L, Miró J-RA, Malagelada J-R. Assessment of the influence of disease activity on the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using a short questionnaire. Am J gastroenterol. 2004;99(3):457-61.
28. Gholamrezaei A, Haghdani S, Shemshaki H, Tavakoli H, Emami MH. Linguistic Validation of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Short Form (IBDQ-9) in Iranian Population. J Isfahan Med Sch. 2011;28(123).

Archive of SID

www.SID.ir

Effects of oral resveratrol supplementation on inflammation and quality of life in patients with ulcerative colitis

Samsami M[1], Ebrahimi Daryani N[2], Rezanejad P[3], Hekmatdoost A[4]*

1- *M.Sc. in Nutrition, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran*

2- *MD. Professor of Gastroenterology and Hematology, Faculty of medicine, Tehran University of medical sciences, Tehran, Iran*

3- *MSc. in Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Center for Non-communicable Disease Control,Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran*

4- **Corresponding author: Associate prof, Dept. of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran, E-mail: a_hekmat2000@yahoo.com*

Received 25 Jan, 2014 **Accepted 24 Feb, 2014**

Background and Objective: Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease in which immune and inflammatory factors are thought to be a factor. Resveratrol is an antioxidant and anti-inflammatory compound. This study determined the effects of resveratrol compound on inflammatory factors in patients with ulcerative colitis.

Materials and Methods: This study was a double-blind randomized clinical trial conducted on 50 patients with UC. Subjects received one capsule daily for 6 wk of either resveratrol (500 mg) or a placebo. Inflammatory factors, anthropometric measures, and IBDQ-9 scores were assessed at baseline and at the end of the study. $STATA_{12}$ software was used for data analysis.

Results: No significant differences were found in the background variables between the two groups at baseline. The results indicated that resveratrol supplementation for 6 wk significantly decreased plasma levels of TNF-a and hs-CRP and the activity of NF-κB over the placebo group ($p < 0.001$). Significant differences remained after adjustment for vitamin C ($p < 0.0001$). The IBDQ-9 scores increased significantly in the resveratrol group over the placebo group ($p < 0.001$).

Conclusion: The findings of this study showed that resveratrol supplementation can be useful in patients with ulcerative colitis.

Keywords: IBD, Ulcerative colitis, Resveratrol, Inflammation

Archive of SID

www.SID.ir