

تأثیر مکمل یاری اسید لینولئیک کونژوگه بر الگوی اسیدچرب و پروفایل لیپید سرم بیماران مبتلا به سرطان رکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی

رضا مهدوی^۱، محمد محمدزاده^۲، سروین سنایی اسکویی^۱، الناز فرامرزی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت کنترل عود مجدد بیماری سرطان کولورکتال و تأثیر پروفایل لیپیدی سرم و نوع چربی غشای تومور بر میزان پاسخ به درمان و بقا و عدم وجود مطالعه‌ی بالینی در مورد اثر مکمل یاری اسید لینولئیک کونژوگه (CLA یا Conjugated linoleic acids) در این بیماران، مطالعه‌ی حاضر تأثیر مکمل یاری CLA بر الگوی اسیدهای چرب و پروفایل لیپیدی سرم و نشانگر تومور (CEA یا Carcinoembryonic antigen) در بیماران مبتلا به سرطان رکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان رکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی به طور تصادفی به دو گروه مورد یا مکمل (n = ۱۵) و شاهد یا دارونما (n = ۱۶) تقسیم شدند. گروه مکمل، روزانه ۳ گرم اسید لینولئیک کونژوگه و گروه دیگر، دارونما به مدت ۶ هفته دریافت کردند. قبل و بعد از مداخله، اسیدهای چرب، مقادیر تری گلیسیرید، کلسترول، (LDL-C) Low-density lipoprotein-cholesterol، (HDL-C) High-density lipoprotein-cholesterol و CEA سرم ارزیابی شدند.

یافته‌ها: مکمل یاری با CLA سبب افزایش درصد ایزومرهای CLA در مقایسه با دارونما شد (P = ۰/۳۵). همچنین، مقادیر آلفا اسید لینولئیک در گروه مکمل به طور معنی‌داری افزایش (P = ۰/۰۱) و مجموع اسیدهای چرب امگا۶ و نسبت امگا۶ به امگا۳ کاهش یافت؛ در حالی که در گروه دارونما این مقادیر افزایش یافتند. مکمل یاری با CLA در مقایسه با دارونما تأثیر معنی‌داری بر پروفایل لیپیدی سرم نداشت (P > ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مثبت مکمل CLA بر مقادیر اسیدهای چرب امگا۳ و این که مطالعه‌ی حاضر، اولین مطالعه‌ی بالینی در مورد تأثیر مکمل یاری CLA در این بیماران بود. برای تعمیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، انجام مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: سرطان رکتال؛ اسیدهای چرب؛ اسید لینولئیک کونژوگه؛ کمورادیوتراپی؛ چربی‌ها

ارجاع: مهدوی رضا، محمدزاده محمد، سنایی اسکویی سروین، فرامرزی الناز. تأثیر مکمل یاری اسید لینولئیک کونژوگه بر الگوی اسیدچرب و پروفایل لیپید سرم بیماران مبتلا به سرطان رکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۶): ۹۹۶-۱۰۰۳.

سبب آغاز سیگنال‌های داخل سلولی و افزایش مقادیر سیتوکین‌های پیش‌تهاب می‌گردد که همه‌ی این عوامل، نه تنها در بافت‌های سالم موجب بروز التهاب و عوارض جانبی می‌گردد؛ بلکه در میزان تکثیر، مهاجم، متاستاز و مقاومت سلول‌های تومور به پرتودرمانی نیز دخیل هستند (۴). از این رو، متأسفانه در ۸۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، ۲ سال بعد از درمان، عود موضعی و متاستاز ایجاد می‌شود (۲). تعیین عوامل مؤثر بر عود سرطان کولورکتال، یکی از چالش‌های اصلی در درمان این بیماری می‌باشد. در این زمینه، مطالعات زیادی

مقدمه

در ایران، سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در زنان و پنجمین در مردان است (۱). بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان‌های مختلفی مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی قرار می‌گیرند. در بین این درمان‌ها، پرتودرمانی هم‌زمان با دو دوره‌ی شیمی درمانی یکی از مهم‌ترین روش‌های درمانی بیماران به شمار می‌رود (۲). در درمان با پرتودرمانی، از اثر تخریبی رادیکال‌های آزاد تولید شده بر روی DNA سلول‌های تومور استفاده می‌شود، اما از سوی دیگر، اشعه

۱- استاد، مرکز تحقیقات تغذیه و گروه تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- دانشیار، گروه رادیوتراپی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: الناز فرامرزی؛ استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چرب سرم، پروفایل لیپیدی و نشانگر تومور Carcinoembryonic antigen (CEA) در بیماران مبتلا به سرطان رکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، ۳۶ بیمار مبتلا به سرطان رکتال در مراحل II و III بیماری، مراجعه کننده به بخش پرتودرمانی بیمارستان امام رضا (ع) مورد بررسی قرار گرفتند. شیوه‌نامه‌ی مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق (۹۰۲۱) دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأیید و در سایت Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT.ir) به شماره‌ی IRCTID:201012041197N9 ثبت گردید.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، دیابت و کم کاری تیروئید، بیماران دارای متاستاز، بیماران دریافت کننده‌ی مکمل‌های ویتامینی و مواد معدنی، بیمارانی که در گذشته تحت درمان با پرتودرمانی یا شیمی درمانی قرار گرفته‌اند، بیماران مبتلا به سایر سرطان‌ها، بیماران با شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) کمتر از ۱۸/۵ کیلوگرم/مترمربع و بیماران با هر گونه عوارض جانبی احتمالی ناشی از مصرف مکمل CLA بود.

تمایل به همکاری، بیماران مبتلا به سرطان رکتال در مراحل II یا III بیماری که کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی (Neoadjuvant) استاندارد (۵ هفته پرتودرمانی هم‌زمان با دو دوره شیمی درمانی با 5FU) Fluorouracil (۵ روز اول و آخر درمان)، جزء معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد.

با توجه به این که اهداف این مطالعه، بخشی از اهداف ثانویه‌ی مطالعه‌ی دیگری بود، حجم نمونه بر اساس اهداف اولیه‌ی طرح، با در نظر گرفتن میزان عامل ایترولوکین ۶ (IL-6)، مطالعه‌ی پیشین در زمینه‌ی التهاب (۱۲) و با استفاده از فرمول مربوط با سطح اطمینان ۹۵ درصد ($\alpha = 0.05$) و توان ۹۰ درصد ($\beta = 0.05$) محاسبه گردید که بر اساس این فرمول، ۱۸ نفر برای هر دو گروه برآورد شد که با توجه به احتمال ریزش زیاد بیماران مبتلا به سرطان، ۳۶ بیمار در نظر گرفته شد.

بر اساس معیارهای مطالعه، ۳۶ نفر وارد مطالعه شدند که به طور تصادفی به دو گروه ۱۸ نفره‌ی مورد (مکمل) و شاهد (دارونما) تقسیم شدند. از ۱۸ بیمار گروه شاهد، ۱ بیمار به دلیل سکنه‌ی مغزی، ۱ بیمار به دلیل مصرف نامنظم کپسول‌های دارونما (دریافت کمتر از ۹۰ درصد تعداد کپسول‌های در نظر گرفته شده به دلیل فراموش کردن) و از ۱۸ بیمار گروه مورد، ۳ بیمار شامل ۱ بیمار که به دلیل زمان طولانی لیست انتظار برای درمان به مرکز پرتودرمانی دیگری مراجعه کردند، ۱ بیمار به دلیل بروز متاستاز در زمان شروع مطالعه و بیمار دیگر به دلیل عدم رضایت برای درمان با آخرین دوره‌ی شیمی درمانی، از

صورت گرفته است که علاوه بر عوامل پیش گفته، به نظر می‌رسد لیپیدهای سرم و نوع چربی غشای تومور نیز در پاسخ به درمان و عود سرطان کولورکتال مؤثر باشند (۴). نتایج مطالعات در این زمینه متناقض است (۵-۶). در همین زمینه، Wang و همکاران، افزایش تری‌گلیسرید، کلسترول و High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) و کاهش Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) را در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی گزارش کردند (۵). بر همین اساس، امروزه استفاده از مکمل‌های اسیدهای چرب غیر اشباع برای افزایش شاخص غیر اشباع بودن غشای تومور، تغییر احتمالی پروفایل لیپیدی و تغییر مسیرهای التهابی به عنوان درمان تکمیلی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان مطرح شده است (۷). اسید لینولئیک کونژوگه (Conjugated linoleic acids یا CLA)، اسید چرب با چند پیوند دوگانه و دارای ایزومرهای مختلفی است که به طور طبیعی در منابع حیوانی همانند محصولات لبنی و گوشت گاو موجود است. در طی چند سال گذشته، به اثرات مفید اسید لینولئیک کونژوگه بر وضعیت سلامتی توجه زیادی شده است. از جمله، می‌توان به اثرات کاهش خطر آترواسکلروزیس، پر فشاری خون و ضد التهابی آن اشاره نمود (۸). به تازگی، تحقیقات به سوی اثرات مهاری CLA بر رشد، تهاجم و متاستاز تومورهای سرطانی سوق داده شده است. نتایج مطالعه‌ی Bassaganya-Riera و همکاران، حاکی از تأثیر مکمل یاری CLA در کاهش بروز و رشد سرطان کولون در موش‌های سرطانی بود (۹).

مطالعات کارآزمایی بالینی در زمینه‌ی تأثیر مکمل یاری CLA بر سرطان کولورکتال خیلی محدود بود. بر اساس مروری که بر متون انجام شده است، تا به امروز تنها یک مطالعه تأثیر این مکمل بر بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی بررسی کرده است که محققین این مطالعه نیز اثرات مثبت مکمل CLA در این بیماران را گزارش کردند (۱۰). بر اساس نتایج مطالعات پیشین در سایر بیماری‌ها، چنین به نظر می‌رسد که شناخت اندکی در مورد میزان جذب روده‌ای CLA و تأثیر آن بر پروفایل اسیدهای چرب پلاسما وجود دارد (۱۱). همچنین، نتایج متناقضی در ارتباط با تأثیر CLA بر پروفایل لیپیدی گزارش شده است که همه‌ی این مطالعات نیز در بیماران غیر مبتلا به سرطان بوده است.

با توجه به اهمیت کنترل عود مجدد بیماری سرطان کولورکتال و تأثیر پروفایل لیپیدی سرم و نوع چربی غشای تومور بر میزان پاسخ به درمان و بقا، نتایج مثبت مطالعات حیوانی در زمینه‌ی مکمل CLA بر مهار رشد سرطان کولورکتال و افزایش پاسخ به درمان و نیز عدم وجود مطالعه‌ی بالینی در مورد اثر مکمل یاری CLA بر مقادیر سرمی اسیدهای چرب و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، مطالعه‌ی حاضر تأثیر مکمل یاری CLA بر مقایر اسیدهای

نشانگر تومور (Carcinoembryonic antigen یا CEA) با روش enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) تعیین شد.

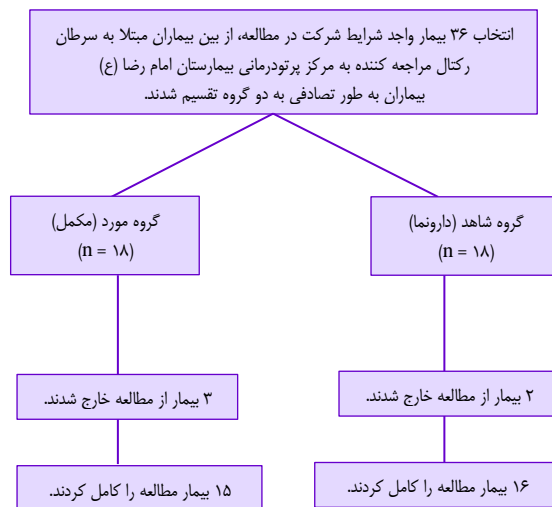
اندازه گیری اسیدهای چرب: لیپیدهای سرم از ۰/۵ میلی لیتر نمونه با استفاده از مخلوط کلروفورم-متانول جداسازی شد. برای جداسازی اسیدهای چرب از ساختار لیپیدها و متیلاسیون آن‌ها از لوله‌های در پیچ دار استفاده شد. ترانس استریفیکاسیون با استفاده از محلول هگزان/متانول (۴:۱)، حاوی اسید تری دکانوئیک به عنوان استاندارد داخلی، با انکوباسیون به مدت یک ساعت در بن ماری جوش انجام گردید (۱۵). متیل استرها به دست آمده با استفاده از هگزان خالص جداسازی و تا زمان واکاوی در ویال‌های شیشه‌ای در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی گراد نگهداری شد. کروماتوگرافی گساز-مایع، با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی Buck Scientific مدل 610 (USA) مجهز به شناسگر یونیزاسیون شعله‌ای و ستون کروماتوگرافی TR-CN100 (شرکت تکنوکروما، اسپانیا) به طول ۶۰ متر و قطر داخلی ۰/۲۵ میلی متر انجام شد. برای هر نمونه، مقدار یک میکرولیتر از مخلوط استرها اسید چرب آماده‌سازی شده به دستگاه تزریق گردید. برای جداسازی بیهینه، از گاز هلیوم به عنوان قسمت متحرک گازی و یک برنامه‌ی دمایی با دمای اولیه‌ی ۱۹۰ درجه‌ی سانتی گراد تا دمای نهایی ۲۱۰ درجه‌ی سانتی گراد استفاده شد. اسیدهای چرب با واکاوی کروماتوگرام در مقایسه با استانداردهای اسید چرب خالص (شرکت USA, Sigma) شناسایی و به عنوان درصدی از کل اسیدهای چرب (گرم/۱۰۰ گرم) گزارش شدند.

واکاوی آماری: در مطالعه‌ی حاضر، جهت ورود اطلاعات و تحلیل آماری داده‌ها و رسم نمودارها از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. طبیعی بودن متغیرها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و شواهد توصیفی مورد بررسی قرار گرفت. تمام متغیرهای کمی دارای توزیع طبیعی بودند و بنابراین، از آزمون‌های متغیری (Parametric) برای واکاوی داده‌ها استفاده شد. کلیه‌ی متغیرهای کمی مورد مطالعه به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد ارائه گردیدند. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی در انتهای مداخله نسبت به زمان شروع مداخله در هر گروه از آزمون‌های Paired t و بین دو گروه از آزمون Independent t استفاده شد. در مورد متغیرهای کمی از آزمون ANCOVA برای تعدیل اثر مخدوشگر مقادیر اولیه‌ی متغیرها استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس جدول ۱، در زمان شروع مطالعه از لحاظ مشخصات عمومی و بیماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت.

مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۱۶ بیمار در گروه شاهد و ۱۵ بیمار در گروه مورد قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱. فلوجارت مطالعه و نحوه‌ی قرارگیری افراد مورد بررسی در طول مطالعه

نحوه‌ی اجرای مداخله: گروه مکمل روزانه ۴ کپسول ۱ گرمی حاوی ۷۴۰ میلی گرم اسید لینولئیک کونژوگه (Tonalin, Canada) (۳ گرم CLA) به نسبت مساوی دارای ایزومرهای فعال c9-t11 و t10-c12) بر اساس شیوه‌نامه‌ی مطالعات انسانی انجام شده در افراد سالم و سایر بیماری‌ها (۱۳-۱۴)، در ۳ دز جداگانه، ۱ عدد قبل از صبحانه، ۲ عدد قبل از ناهار و ۱ عدد قبل از شام دریافت می‌کردند. گروه شاهد همانند گروه مورد، دارونما (حاوی روغن آفتابگردان) که از لحاظ رنگ و ظاهر به طور کامل مشابه کپسول‌های CLA بود، مصرف کردند. برای افزایش غلظت سرمی اسید چرب و رسیدن به مقادیر فیزیولوژیک، از بیماران خواسته شد که ۱ هفته قبل از شروع درمان با کمورادیوتراپی، کپسول‌ها را مصرف کنند و تا پایان درمان ادامه دهند. در مجموع، بیماران به مدت ۶ هفته (۱ هفته قبل از درمان و ۵ هفته کمورادیوتراپی) مکمل دریافت کردند. در پایان مطالعه، با شمارش کپسول‌های باقی مانده در قوطی، نسبت به حذف یا ابقای آن‌ها در واکاوی تصمیم‌گیری شد. بیمارانی که کمتر از ۹۰ درصد تعداد کپسول‌های مورد نظر را مصرف کرده بودند، از مطالعه حذف شدند.

اندازه‌گیری عوامل بیوشیمیایی: از بیماران هر دو گروه قبل و بعد از اتمام مداخله، در حالت ناشتا، ۵ سی سی خون وریدی گرفته شد. پس از سانتریفیوژ کردن سرم، نمونه‌ها جداسازی شدند و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی گراد نگهداری شد. مقادیر سرمی کلسترول، تری گلیسیرید (TG) و HDL با روش آنزیمی اندازه‌گیری و LDL با معادله‌ی Friedwald محاسبه گردید. سطوح سرمی

جدول ۱. مشخصات عمومی و بیماری دو گروه مورد مطالعه در زمان شروع مداخله

شاخص	گروه کل بیماران (n = 31)	گروه مورد (n = 15)	گروه شاهد (n = 16)	مقدار P
سن (سال)	60/51 ± 16/11	62/46 ± 15/91	58/68 ± 16/77	0/52
قد (سانتی متر)	161/70 ± 9/10	161/70 ± 8/70	161/60 ± 9/71	0/98
وزن (کیلوگرم)	65/5 ± 10/18	66/16 ± 11/23	64/87 ± 9/42	0/73
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	25/09 ± 3/78	25/35 ± 4/26	24/85 ± 3/39	0/72
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنس	مرد 18 (54/8)	8 (53/3)	10 (62/5)	0/75
	زن 13 (45/2)	7 (46/7)	6 (37/5)	
مرحله‌ی بیماری	مرحله‌ی II 11 (35/5)	6 (40/0)	5 (31/3)	0/78
	مرحله‌ی III 20 (64/5)	9 (60/0)	11 (68/75)	

*: آزمون Independent t. [§]: آزمون χ^2

تقریبی دو برابر افزایش یافت (از $0/08 \pm 0/12$ به $0/15 \pm 0/22$) ($P = 0/01$)؛ در حالی که در گروه شاهد به طور معنی‌داری (از $0/07 \pm 0/08$ به $0/03 \pm 0/07$) کاهش یافت ($P < 0/01$). نسبت امگا ۶ به امگا ۳ در گروه مورد کاهش ($P = 0/44$) و در گروه شاهد ($P = 0/90$) به طور جزئی افزایش یافت. برای مقایسه‌ی نتایج بعد از مداخله بین دو گروه، پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده (مقادیر اولیه و دریافت چربی) تغییرات بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. تأثیر مکمل یاری با CLA بر مقادیر پروفایل لیپیدی و نشانگر تومور CEA در جدول ۳ ارایه شده است.

نتایج مربوط به تغییرات الگوی اسیدهای چرب سرم به صورت درصد از کل اسیدهای چرب قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۲ آمده است. بین دو گروه مورد مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری در مقادیر اولیه‌ی اسیدهای چرب سرم وجود نداشت. بر اساس جدول ۲، تغییرات قابل ملاحظه و معنی‌داری در مقادیر اسیدهای چرب سرم مشاهده نشد. درصد دو ایزومر CLA در گروه مورد افزایش و در گروه شاهد ایزومر سیس ۱۱،۹ ترانس کاهش و ایزومر ۱۰ سیس، ۱۲ ترانس نیز افزایش یافت. علاوه بر این مقادیر درصد اسید آلفا لینولنیک در گروه مکمل به طور

جدول ۲. تغییرات درصد اسیدهای چرب سرم قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد

اسید چرب	گروه		مقدار P*		گروه شاهد		مقدار P*	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
اسید میرستیک (14:0)	1/52 ± 0/54	1/64 ± 0/72	0/64	0/64	1/96 ± 0/72	1/67 ± 0/66	0/78	0/26
اسید پالمیتیک (16:0)	36/61 ± 3/90	38/26 ± 4/03	0/15	0/15	37/99 ± 2/98	40/54 ± 4/10	0/27	< 0/01
اسید پالمیتولنیک ترانس (16:1t)	0/45 ± 0/24	0/46 ± 0/31	0/95	0/95	0/43 ± 0/18	0/34 ± 0/22	0/25	0/19
اسید پالمیتولنیک (16:1c)	1/63 ± 0/35	2/11 ± 0/94	0/09	0/09	2/00 ± 0/95	1/81 ± 0/84	0/53	0/59
اسید استئاریک (18:1t)	6/04 ± 0/72	5/78 ± 1/07	0/41	0/41	6/13 ± 1/18	5/57 ± 0/89	0/52	0/09
اسید اولئیک ترانس (18:1t)	1/10 ± 0/59	1/16 ± 0/81	0/81	0/81	1/04 ± 0/44	0/84 ± 0/52	0/20	0/19
اسید اولئیک (18:1; n-9)	20/43 ± 3/65	21/90 ± 3/79	0/30	0/30	22/37 ± 3/92	21/96 ± 3/41	0/89	0/70
اسید آراشیدات (20:0)	0/15 ± 0/12	0/09 ± 0/06	0/12	0/12	0/20 ± 0/17	0/10 ± 0/04	0/20	0/05
اسید لینولنیک (18:2; n-6)	29/01 ± 4/27	25/48 ± 4/91	0/06	0/06	24/70 ± 3/55	24/35 ± 4/57	0/62	0/74
اسید لینولنیک کونژوگه (18:9-11 Cis-trans)	0/11 ± 0/08	0/15 ± 0/08	0/13	0/13	0/19 ± 0/31	0/14 ± 0/07	0/35	0/46
اسید لینولنیک کونژوگه (18:10-12 Cis-Trans)	0/20 ± 0/06	0/24 ± 0/13	0/38	0/38	0/17 ± 0/09	0/20 ± 0/13	0/70	0/29
اسید آلفا لینولنیک (18:3; n-3)	0/12 ± 0/08	0/22 ± 0/15	0/01	0/01	0/08 ± 0/07	0/07 ± 0/03	< 0/01	0/65
اسید آراشیدونیک (20:4; n-6)	1/80 ± 0/49	1/73 ± 0/52	0/21	0/21	1/72 ± 0/63	1/56 ± 0/55	0/43	0/33
ایکوزا پنتانویک اسید (20:5; n-3)	0/35 ± 0/13	0/26 ± 0/13	0/14	0/14	0/41 ± 0/30	0/35 ± 0/22	0/25	0/49
دوکوزاهگزانوئیک اسید (22:6; n-3)	0/42 ± 0/20	0/41 ± 0/22	0/92	0/92	0/46 ± 0/22	0/42 ± 0/17	0/91	0/58
اسیدهای چرب اشباع	44/28 ± 4/22	45/84 ± 4/55	0/21	0/21	46/29 ± 3/34	47/89 ± 4/40	0/54	0/11
اسیدهای چرب تک غیر اشباع	23/17 ± 3/65	25/64 ± 4/67	0/15	0/15	25/42 ± 4/20	24/96 ± 3/56	0/79	0/70
اسیدهای چرب امگا ۶	31/18 ± 4/26	27/57 ± 5/21	0/06	0/06	26/87 ± 3/81	26/26 ± 5/00	0/67	0/65
اسیدهای چرب امگا ۳	0/89 ± 0/30	0/90 ± 0/38	0/94	0/94	0/96 ± 0/39	0/85 ± 0/34	0/70	0/38
نسبت امگا ۶ به امگا ۳	41/7 ± 27/09	34/90 ± 14/19	0/44	0/44	32/29 ± 11/95	34/94 ± 12/68	0/90	0/45

*: آزمون Paired t. [§]: آزمون ANCOVA تعدیل شده برای مقادیر اولیه و اسید چرب دریافتی

جدول ۳. مقایسه‌ی مقادیر لیپید پروفایل سرم و نشانگر تومور Carcinoembryonic antigen (CEA) قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد (n = ۱۵)		گروه شاهد (n = ۱۶)		مقدار *P	مقدار §P
	قبل	بعد	قبل	بعد		
کلسترول (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۸۵/۳۳ ± ۵۵/۵۶	۱۷۳/۶۰ ± ۴۵/۰۰	۱۷۹/۵۸ ± ۲۸/۴۸	۱۶۹/۹۴ ± ۳۶/۵۴	۰/۹۷	۰/۰۳
تری گلیسرید (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۱۷/۳۳ ± ۴۵/۶۷	۱۷۳/۴۶ ± ۹۹/۸۴	۱۲۹/۱۱ ± ۶۴/۰۷	۱۶۷/۷۶ ± ۷۳/۲۵	۰/۰۱	۰/۴۸
LDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۱۲۹/۴۸ ± ۴۳/۶۰	۱۰۳/۸۴ ± ۳۴/۳۰	۱۱۶/۷۸ ± ۲۷/۸۵	۹۳/۳۱ ± ۲۸/۸۴	۰/۰۴	< ۰/۰۱
HDL (میلی گرم/دسی لیتر)	۳۸/۵۷ ± ۱۴/۰۸	۴۲/۲۸ ± ۱۰/۸۳	۳۸/۵۰ ± ۱۲/۸۸	۳۶/۰ ± ۱۵/۷۹	۰/۲۵	۰/۱۶
CEA (میکروگرم/لیتر)	۳/۷۱ ± ۱/۹۰	۲/۲۲ ± ۱/۵۲	۵/۷۱ ± ۳/۱۷	۲/۱۶ ± ۱/۸۲	< ۰/۰۱	۰/۳۷

* Paired t. § آزمون ANCOVA تعدیل شده برای مقادیر اولیه

HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; CEA: Carcinoembryonic antigen

سرطانی تغییر پیدا کرده است و می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد. درست است که نتایج مطالعه‌ی حاضر به احتمال زیاد به دلیل حجم کم نمونه، شرایط بیماری افراد شرکت کننده و دز پایین مکمل CLA معنی‌دار نبود، اما از لحاظ بالینی اهمیت ویژه‌ای داشت؛ چرا که به نظر می‌رسد مکمل CLA به شکل آنتاگونیست امگا۶ عمل می‌کند و کاهش نسبت امگا۶ به امگا۳، اثرات مفیدی بر سلامتی انسان دارد که از مهم‌ترین این موارد، می‌توان به کنترل مسیرهای التهابی و در نهایت، تأثیر آن بر میزان پاسخ به درمان، افزایش حساسیت تومور به درمان و کاهش عوارض ناشی از درمان اشاره کرد (۷).

علاوه بر این، بر اساس نتایج مطالعات قبلی پژوهشگران فرض کردند که احتمال می‌رود مکمل یاری با CLA جذب غشای سلولی و سبب افزایش شاخص غیر اشباع بودن غشای تومور شده است (۱۷) (بیماران مطالعه‌ی حاضر، تحت کمورادیوتراپی قبل از جراحی بودند) و به همین دلیل، تغییرات سرمی CLA در گروه مکمل کم بوده است که شاید در مکمل یاری با دزهای بالاتر، نتایج بهتری مشاهده شود. به همین دلیل، پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، برای حصول نتایج بهتر، الگوی اسیدهای چرب گلبول‌های قرمز و غشای تومور نیز بررسی شود.

از یافته‌های دیگر این مطالعه، می‌توان به تغییرات پروفایل لیپیدی اشاره کرد که در هر دو گروه مقادیر تری گلیسرید و LDL-C به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری یافت. علاوه بر این، ۶ هفته مکمل یاری با CLA، سبب افزایش مقادیر HDL-C شد؛ در حالی که در گروه شاهد، این مقادیر کاهش یافت، اما در مقایسه‌ی بین دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. این یافته، می‌تواند ناشی از حجم نمونه‌ی پایین، دز پایین مکمل CLA، مدت زمان مداخله و شرایط بیماران باشد.

بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، Mougios و همکاران، کاهش معنی‌داری را در مقادیر HDL-C در افراد سالم دریافت کننده‌ی مکمل

در انتهای مداخله، مقادیر کلسترول تغییری پیدا نکرد؛ در حالی که در گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت. مقادیر تری گلیسرید و LDL در هر دو گروه به طور معنی‌داری به ترتیب افزایش و کاهش یافتند ($P < ۰/۰۵$). میانگین CEA سرم در پایان درمان در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش یافت؛ البته قابل ذکر است که مقایسه‌ی این تغییرات بین دو گروه بعد از تعدیل مقادیر اولیه، معنی‌دار نبود.

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر، به عنوان اولین کارآزمایی بالینی در زمینه‌ی تأثیر مکمل یاری CLA بر الگوی اسیدهای چرب سرم و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی نشان داد که مکمل یاری با CLA، سبب افزایش درصد هر دو ایزومر CLA از کل اسیدهای چرب سرم شد. همچنین، سبب افزایش معنی‌دار اسید آلفا لینولنیک و کاهش نسبت امگا۶ به امگا۳ شد. با توجه به این که مطالعه‌ی حاضر تنها مطالعه‌ی بالینی در این زمینه می‌باشد که تاکنون انجام شده است، بنابراین به مطالعات مشابه انجام شده در افراد سالم یا سایر بیماری‌ها اشاره می‌شود.

همسو با نتایج مطالعه‌ی حاضر، Zlatanous و همکاران، مشاهده کردند که مقادیر اسیدهای چرب اشباع شده، اسیدهای چرب امگا۶ (به ویژه آراشیدونیک اسید) و نسبت امگا۶ به امگا۳ در گروه دریافت کننده‌ی مکمل به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود (۱۱). نتایج مطالعه‌ی Mougios و همکاران، نشان داد که مکمل یاری با CLA به مدت ۸ هفته در افراد سالم به طور معنی‌داری باعث افزایش سطوح سرمی CLA شد (۱۶). تناقض بین نتایج، می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه‌ی پیش گفته، مکمل یاری در افراد سالم انجام گرفته است، اما در مطالعه‌ی حاضر بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت درمان با کمورادیوتراپی بودند که احتمال می‌رود متابولیسم چربی‌ها در بیماران

در مطالعه‌ی حاضر، نشانگر تومور CEA به عنوان شاخصی برای ارزیابی میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت کمورادیوتراپی استفاده می‌شد و نشان داد که در هر دو گروه به طور معنی‌داری میزان آن کاهش یافت؛ البته، میزان کاهش در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود که به احتمال زیاد به دلیل اثرات مثبت CLA در افزایش پاسخ به درمان باشد. اولین کارآزمایی بالینی در ارتباط با مکمل CLA در بیماران مبتلا به سرطان، نقطه‌ی قوت مطالعه‌ی حاضر و کم بودن حجم نمونه از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که مکمل یاری با CLA، سبب افزایش معنی‌دار اسید آلفا لینولنیک، کاهش مجموع اسیدهای چرب امگا۶، کاهش نسبت امگا۶ به امگا۳ شد. همچنین، در پایان مداخله، مقادیر HDL-C در گروه مکمل افزایش یافت. تغییرات در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار نبود. با توجه به کاهش CEA (شاخص ارزیابی پاسخ به درمان) در هر دو گروه، اما کاهش بیشتر در گروه مکمل و افزایش HDL-C، به احتمال زیاد مکمل یاری با CLA در پاسخ به درمان مفید واقع شده است. با توجه به این که مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه‌ی بالینی در مورد تأثیر مکمل یاری CLA در این بیماران می‌باشد، برای تعمیم یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، انجام مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه و کادر درمان بخش پرتودرمانی تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین، از مرکز تحقیقات تغذیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی جهت حمایت مالی این طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

CLA مشاهده کردند (۱۶). یافته‌های مطالعه‌ی بالینی Blankson و همکاران نشان داد که مکمل یاری با CLA در زنان چاق سبب کاهش تری‌گلیسرید، LDL-C و HDL-C شد (۱۸). در برخی از مطالعات پیشین نیز عدم تأثیر معنی‌دار مکمل CLA بر پروفایل لیپیدی گزارش شده است که یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز تأیید کننده‌ی این نتایج می‌باشد (۱۹-۲۰). تفاوت بین نتایج پیش گفته، می‌تواند به دلیل شرایط سلامت افراد شرکت کننده، دزهای مختلف مکمل CLA و مدت زمان مداخله باشد.

مکانیسم تأثیر CLA بر پروفایل لیپیدی بسیار پیچیده است و جزئیات آن مشخص نیست. از مهم‌ترین مکانیسم‌های مطرح شده، می‌توان به مهار ترشح APO-B، افزایش کلیرنس LDL-C، افزایش فعالیت گیرنده‌های LDL-C (۲۱)، مهار بیان استتاریل کوآنزیم آ دساچوراز کبدی (۲۲) اشاره کرد.

ارتباط بین چربی و سرطان‌ها، از سال‌ها پیش مشخص شده است، اما در اغلب مطالعات، ارتباط بین چربی‌ها و بروز سرطان‌ها بررسی شده است (۲۳). مطالعات اندکی ارتباط پروفایل لیپیدی با میزان پاسخ به درمان، مرحله‌ی بیماری و متاستاز را بررسی کردند. در همین راستا، نتایج مطالعه‌ی Liao و همکاران نشان داد که سطوح LDL و نسبت LDL/HDL با پیش‌آگهی کم در این بیماران مرتبط می‌باشد (۲۴). محققان در مطالعه‌ی دیگری مشاهده کردند که بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی که به درمان پاسخ نداده بودند، مقادیر کلسترول، LDL-C بالا و HDL-C پایین‌تری نسبت به افرادی که پاسخ داده بودند، داشتند (۶).



بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، مکمل یاری با CLA تأثیر معنی‌داری بر پروفایل لیپیدی نداشت و فقط مقادیر HDL-C در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته بود که بر اساس مطالعات قبلی، می‌توان شاخص خوبی برای پاسخ به درمان در نظر گرفت.

References

- Center for Disease Control and Prevention, Noncommunicable Deputy Cancer Office. Iran National Cancer Registry Report 2009-2010. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2010.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2013.
- Deorukhkar A, Krishnan S. Targeting inflammatory pathways for tumor radiosensitization. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(12): 1904-14.
- Ackerman D, Simon MC. Hypoxia, lipids, and cancer: surviving the harsh tumor microenvironment. *Trends Cell Biol* 2014; 24(8): 472-8.
- Wang Y, Liu C, Zhang J, Liu Y, Gong G, Mo X, et al. Predictive value of blood lipid association with response to neoadjuvant chemoradiotherapy in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(4): 4955-61.
- Hong TT, Shen D, Chen XP, Wu XH, Hua D. Preoperative serum lipid profile and outcome in nonmetastatic colorectal cancer. *Chronic Dis Transl Med* 2016; 2(4): 241-9.
- Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Colon cancer therapy: new perspectives of nutritional manipulations using polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2007; 10(4): 427-32.
- Park Y. Conjugated linoleic acid (CLA): Good or bad trans fat? *J Food Compos Anal* 2009; 22 (Suppl): S4-S12.
- Bassaganya-Riera J, Pogradichniy RM, Jobgen SC, Halbur PG, Yoon KJ, O'Shea M, et al. Conjugated linoleic acid ameliorates viral infectivity in a pig model of virally induced immunosuppression. *J Nutr* 2003; 133(10): 3204-14.
- Mohammadzadeh M, Faramarzi E, Mahdavi R,

- Nasirimotlagh B, Asghari JM. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on inflammatory factors and matrix metalloproteinase enzymes in rectal cancer patients undergoing chemoradiotherapy. *Integr Cancer Ther* 2013; 12(6): 496-502.
11. Zlatanov SN, Laskaridis K, Sagredos A. Conjugated linoleic acid content of human plasma. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 34.
 12. Sofi F, Buccioni A, Cesari F, Gori AM, Minieri S, Mannini L, et al. Effects of a dairy product (pecorino cheese) naturally rich in cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid on lipid, inflammatory and haemorheological variables: a dietary intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(2): 117-24.
 13. Song HJ, Grant I, Rotondo D, Mohede I, Sattar N, Heys SD, et al. Effect of CLA supplementation on immune function in young healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(4): 508-17.
 14. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4): 887-95.
 15. Mohammadzadeh F, Hosseini V, Mehdizadeh A, Dani C, Darabi M. A method for the gross analysis of global protein acylation by gas-liquid chromatography. *IUBMB Life* 2019; 71(3): 340-6.
 16. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12(10): 585-94.
 17. Devery R, Miller A, Stanton C. Conjugated linoleic acid and oxidative behaviour in cancer cells. *Biochem Soc Trans* 2001; 29(Pt 2): 341-4.
 18. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130(12): 2943-8.
 19. Carvalho RF, Uehara SK, Rosa G. Microencapsulated conjugated linoleic acid associated with hypocaloric diet reduces body fat in sedentary women with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 661-7.
 20. Eftekhari MH, Aliasghari F, Beigi MA, Hasanzadeh J. The effect of conjugated linoleic acids and omega-3 fatty acids supplementation on lipid profile in atherosclerosis. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 15.
 21. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990; 31(7): 1149-72.
 22. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001; 40(4): 283-98.
 23. Kato S, Smalley S, Sadarangani A, Chen-Lin K, Oliva B, Branes J, et al. Lipophilic but not hydrophilic statins selectively induce cell death in gynaecological cancers expressing high levels of HMGCoA reductase. *J Cell Mol Med* 2010; 14(5): 1180-93.
 24. Liao F, He W, Jiang C, Yin C, Guo G, Chen X, et al. A high LDL-C to HDL-C ratio predicts poor prognosis for initially metastatic colorectal cancer patients with elevations in LDL-C. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3135-42.

The Effects of Conjugated Linoleic acid on Serum Fatty Acids Composition and Lipid Profile in Patients with Rectal Cancer Undergoing Chemoradiotherapy

Reza Mahdavi¹, Mohammad Moahmmadzaeh², Sarvin Sanaie-Oskouei¹, Elnaz Faramarzi³

Original Article

Abstract

Background: Due to the importance of controlling recurrence of colorectal cancer, the effect of serum lipid profile and the fatty acid composition of cancer cell membranes on the response to treatment and survival, and the lack of clinical study on the effect of conjugated linoleic acid supplementation (CLA) in these patients, this study investigated the effect of CLA supplementation on serum fatty acid pattern, lipid profiles, and carcinoembryonic antigen (CEA) tumor marker in patients with rectal cancer treated with preoperative chemotherapy.

Methods: In this randomized double-blind placebo-controlled pilot study, 31 patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy assigned into the CLA group (n = 15), receiving 3 g CLA/d, and placebo group (n = 16) receiving placebo capsules for 6 weeks. Before and after intervention, serum fatty acid pattern, triglyceride, cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and CEA were evaluated.

Findings: In placebo group, CLA supplementation increased the percentage of serum CLA (P = 0.35). CLA supplementation increased alpha linolenic acid (P = 0.01) significantly, and decreased the total omega-6 fatty acids and the omega-6 to omega-3 ratio. As compare with placebo, CLA supplementation had no significant effect on lipid profiles (P > 0.05).

Conclusion: Considering the positive effects of CLA on omega-3 fatty acids, and to our knowledge, this is the first study that assess the effect of CLA supplementation; further studies with larger sample size are needed to generalize findings of this study.

Keywords: Rectal neoplasms; Fatty acids; Conjugated linoleic acid; Chemoradiotherapy; Lipids

Citation: Mahdavi R, Moahmmadzaeh M, Sanaie-Oskouei S, Faramarzi E. **The Effects of Conjugated Linoleic acid on Serum Fatty Acids Composition and Lipid Profile in Patients with Rectal Cancer Undergoing Chemoradiotherapy.** J Isfahan Med Sch 2021; 38(606): 996-1003.

1- Professor, Nutrition Research Center AND Department of Nutrition, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Associate Professor, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Assistant Professor, Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Elnaz Faramarzi, Assistant Professor, Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran; Email: elnazfaramarzi849@gmail.com