

## تعیین تاثیر مکمل یاری با آهن به تنهایی و توأم با اسید دوکوزا هگزانوئیک بر شاخص های کم خونی فقر آهن در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن

سمیرا امانی کلاریجانی: دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. s.amani5n@gmail.com  
 \* فرزاد شیدفر: استاد، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). farzadshidfar@yahoo.com  
 محمدرضا وفا: استاد، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. rezavafa@yahoo.com  
 محمدرضا اشراقیان: استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. eshraghianmr@yahoo.com  
 رامین شکرریز: استادیار، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران. raminshf@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۴/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** کم خونی فقر آهن از رایج ترین اختلالات تغذیه‌ای است و از آنجا که محتوای آهن رژیم غذایی نسبتاً ثابت بوده و افزایش دریافت غذایی دشوار است، برای درمان از مکمل های آهن استفاده می شود. در برخی مطالعات اثر اسید دوکوزا هگزانوئیک (DHA (Docosahexaenoic acid) در افزایش همزمان مقدار آهن و کاهش حساسیت اکسیدان دیده شده است. هدف مطالعه حاضر، تعیین تاثیر مکمل یاری با آهن به تنهایی و توأم با دوکوزا هگزانوئیک اسید بر شاخص های کم خونی فقر آهن در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن است.

**روش کار:** در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۷۶ زن ۴۵-۱۵ ساله، به طور تصادفی به دو گروه df (دریافت کننده ۵۰۰ میلی گرم DHA + یک عدد فرو سولفات حاوی ۵۰ میلی گرم آهن عنصری) و pf (دریافت کننده دارونما حاوی ۵۰۰ میلی گرم روغن ذرت + یک عدد فرو سولفات با ۵۰ میلی گرم آهن عنصری) تقسیم شدند. در ابتدا و پس از طی ۱۲ هفته، از هر دو گروه نمونه خون ناشتا گرفته شد و شاخص های خونی اندازه گیری شد.

**یافته ها:** پس از مداخله، سطوح (Hemoglobin) Hb، (Mean Corpuscular Hemoglobin) MCH، درصد HCT (Hematocrit) و غلظت سرمی آهن در هر دو گروه نسبت به ابتدای مطالعه، به طور معناداری افزایش یافت. ظرفیت تام اتصال به آهن نیز در هر دو گروه کاهش معناداری یافت. افزایش معنادار سطوح MCV (mean corpuscular volume) تنها در گروه df مشاهده شد ( $p=0/001$ ) و افزایش MCHC (Mean corpuscular hemoglobin concentration) در هیچ یک از گروه ها معنادار نبود. میانگین تغییرات هیچ یک از این فراسنج ها بین دو گروه معنادار نبود.

**نتیجه گیری:** مصرف مکمل DHA تاثیری بر شاخص های خونی کم خونی فقر آهن نمی گذارد.

**کلیدواژه ها:** اسید دوکوزا هگزانوئیک، کم خونی فقر آهن، شاخص های خونی

### مقدمه

وجود توانایی های گسترده برای تشخیص بیماری و دسترسی گسترده به مکمل های آهن، IDA همچنان به عنوان یک مشکل عمده بهداشت عمومی باقی مانده است (۴). اسید ایکوزاپنتانوئیک (EPA, 20:05) و اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA) دو اسید چرب بلند زنجیر غیر اشباع فعال بیولوژیکی هستند که در بدن از اسید لینولنیک (ALA) سنتز می شوند یا به طور مستقیم از طریق مصرف ماهی های چرب تامین می شوند. اثرات مثبت EPA و DHA بر جنبه های مختلف سلامت انسان مانند سیستم قلب و عروق، تکامل مغز نوزاد و جنین، زوال عقل، عملکرد شناختی، بهبود حساسیت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، تنظیم عملکرد سلول اندوتلیال،

کم خونی روند آسیب شناسی است که در آن غلظت هموگلوبین (HB) در سلول های قرمز خون پایین است. شکی نیست که کمبود آهن (Fe) علت بسیاری از انواع کم خونی است (۱). کم خونی فقر آهن (Iron-deficiency anemia) رایج ترین کمبود تغذیه ای در جهان است و با توجه به اثرات آن در توسعه و رشد، مقاومت در برابر عفونت ها و ارتباط با مرگ و میر نوزادان کمتر از ۲ سال، یک مشکل عمده بهداشت عمومی در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، کمبود آهن دارای اثرات منفی بر ظرفیت کار و رشد ذهنی و حرکتی در نوزادان، کودکان، نوجوانان، زنان در سنین بارداری، زنان باردار و سالمندان است (۲،۳) و با

مصرف روزانه مکمل های آهن همچنان به عنوان روش استاندارد برای پیشگیری و درمان کم خونی در میان زنان باقی مانده است (۱۳). اخیراً فرضیه های نسبی مبنی بر اینکه نه تنها فقر آهن ممکن است با استرس اکسیداتیو همراه باشد، بلکه درمان مراقبت نشده ی آن نیز می تواند به افزایش استرس اکسیداتیو منجر شود، مطرح شده است به طوری که آسیب های ناشی از گونه های فعال اکسیژن را به نوعی به دسترسی زیاد سلول های بدن به آهن نسبت می دهند (۱۴). واقعیت این است که توانایی آهن در تولید رادیکال های آزاد و در نتیجه ایجاد عوارض جانبی منجر به استفاده از آنتی اکسیدان به عنوان یاری رسان شده است (۱۵) اما حتی با مصرف همزمان ویتامین C نیز افزایش محصولات پراکسیداسیون لیپید مانند مالون دی آلدئید و کاهش آلفا توکوفرول مشاهده شده است (۱۶). افزایش ویتامین E با مصرف DHA در مقادیر ۸۰۰-۲۰۰ میلی گرم، مشاهده گردیده است (۱۷)؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین تاثیر مکمل یاری با آهن به تنهایی و توأم با اسید دوکوزاهگزانوئیک بر شاخص های کم خونی فقر آهن در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن انجام شد و امید است در صورت کسب نتیجه مثبت از مصرف توأم، استراتژی های بهینه درمانی استنتاج گردد.

### روش کار

مطالعه حاضر، کارآزمایی بالینی دوسوکور بوده و با هدف تعیین تاثیر مکمل یاری با آهن به تنهایی و توأم با اسید دوکوزاهگزانوئیک بر شاخص های کم خونی فقر آهن در زنان مبتلا به کم خونی فقر آهن، طی ۱۲ هفته انجام شد. با قراردادن مقادیر خطای آلفای ۵ درصد، توان ۸۰ درصد، تعداد افراد شرکت کننده ۷۶ نفر محاسبه گردید. از بین افراد مراجعه کننده به درمانگاه طبوبی و بیمارستان رازی قائم شهر، زنانی که معیارهای لازم برای ورود به مطالعه را داشتند و تمایل برای همکاری خود را اعلام کردند، وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به طرح شامل: تکمیل فرم رضایتنامه آگاهانه؛ سن بین ۴۵-۱۵ سال؛ هموگلوبین  $> 12 \text{ g/dl}$ ، HCT

کاهش التهاب، خواص آنتی توموری و افزایش پاسخ ایمنی بدن مورد توجه است (۵). کاهش غلظت اسیدهای چرب امگا ۳، در غشای گلبول های قرمز (erythrocyte membrane) کودکان مبتلا به کمبود آهن دیده شده است (۶). این نشان می دهد که کمبود آهن به طور مستقیم یا غیر مستقیم با مشارکت کمتر ۳-n در EMB همراه است (۷). با اضافه کردن ماهی قزل آلا به غذای غنی از فیتات، افزایش جذب آهن مشاهده شده است، در مقایسه با مطالعات دیگر که نشان می دهد مصرف رژیم غذایی با سطح بالایی از اسیدهای چرب غیر اشباع زیست فراهمی آهن در انسان و موش را کاهش می دهد (۸). جذب سلولی آهن تا حدود زیادی توسط پروتئین گذرنده از غشاء، ترانسفرین، تنظیم می شود. اسید های چرب غیر اشباع بلند زنجیر از اجزای مهم غشای سلول بوده و بر سیالیت غشا و حرکت پروتئین های سراسری غشا تاثیر می گذارند (۹). در واقع فواید DHA، نیز در بیشتر موارد به توانایی آن برای بهبود عملکرد غشا و پیام رسانی سلولی نسبت داده می شود (۱۰). اثر بیشتر DHA به علت تاثیر گذاری بر عملکرد پروتئین های متصل به غشاء مانند گیرنده، کانال های یونی و آنزیم های مختلف است که مسیرهای پیام رسانی downstream را پس از تحریک گیرنده یا بیان پروتئین های کانال های یونی تحت تاثیر قرار می دهد (۱۱). علاوه بر این در مدل های تجربی نقش اسیدهای چرب در انتقال آهن مشاهده شده است، افزایش مقدار آهن در غشاء گلبول قرمز جدا شده از انسان در *in vitro* دیده شده است. البته توانایی اسیدهای چرب در انتقال آهن در طول لیپید های دولایه و غشاء به عواملی چون ساختار آسید، غلظت آهن و pH محیط بستگی دارد و تمام اسیدهای چرب در پراکنش آهن ظرفیت معادلی ندارند، به عنوان مثال مکمل DHA مقدار آهن را در سلول های اندوتلیال افزایش داده و طور همزمان از آنها در برابر آسیب ناشی از H2O2 محافظت می کند چرا که این اسید چرب محتوای فریتین را نیز افزایش داده و در نتیجه باعث کاهش حساسیت اکسیدان می شود (۱۲).

minami بلژیک را همراه با یک عدد قرص فرو سولفات حاوی ۵۰ میلی گرم آهن عنصری دریافت نمودند. دارونمای حاوی ۵۰۰ میلی گرم روغن ذرت نیز به صورت مشابه و در شکل و رنگ و بسته بندی های همانند از شرکت مذکور تهیه شده و همراه با یک عدد قرص فرو سولفات در اختیار گروه pf قرار گرفت. به منظور بررسی اثر احتمالی این دو عنصر بر جذب یکدیگر از افراد خواسته شد، قرص آهن و کپسول حاوی DHA یا دارو نما را به صورت توأم مصرف نمایند. به منظور کاهش طعم و مزه ناخوشایند مکمل و افزایش پذیرش افراد از آنها خواسته شد مکمل ها را ۳۰ دقیقه قبل از غذا همراه با یک لیوان آب مصرف نمایند تا مدت زمان نگهداری مکمل در معده کاهش و طعم آن کمتر احساس شود (۱۸). هر هفته با افراد شرکت کننده تماس گرفته شد تا از مصرف مکمل ها اطمینان حاصل شود و در خصوص مصرف به موقع یادآوری های لازم به افراد صورت گرفت. در ابتدای مطالعه خصوصیات زمینه ای کلیه افراد شرکت کننده شامل سن، سابقه بیماری ها، نوع و مقدار داروهای مصرفی از طریق مصاحبه حضوری از بیماران کسب شد.

قد با استفاده از قدسنج متصل به ترازو و با دقت ۰/۵ سانتی متر و بدون کفش، وزن با ترازوی Seca و با دقت ۱۰۰ گرم در حالت ناشتا با حداقل لباس و بدون کفش سنجیده شد. ارزیابی میزان انرژی، درشت مغذی ها و ریز مغذی های دریافتی هر فرد شرکت کننده، توسط پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته مواد خوراکی در آغاز و پایان مطالعه و بصورت مصاحبه حضوری صورت گرفت. سپس اطلاعات کسب شده از یادآمدها توسط برنامه Nutritionist 4 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت تا دریافت های درشت مغذی و ریز مغذی های افراد شرکت کننده در هر دو گروه مورد محاسبه قرار گیرد. اطلاعات مرتبط با سطح فعالیت فیزیکی افراد شرکت کننده در مطالعه، توسط پرسشنامه بین المللی فعالیت فیزیکی (International Physical Activity Questionnaire) (IPAQ)، در ابتدا و انتهای مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت.

>۳۵٪ و درصد اشباع ترانسفرین کمتر از ۱۵٪ و برخورداری از سیکل ماهانه منظم بود. از طرفی معیارهای عدم ورود به طرح شامل: مصرف سیگار و هرگونه عامل دخانی دیگر؛ مصرف مکمل های آهن، اسید های چرب امگا -۳، مولتی ویتامین و آنتی اکسیدان در سه ماه اخیر؛ مصرف داروهای کاهنده چربی خون؛ استفاده از داروهای خوراکی ضد بارداری؛ ابتلا به آلودگی انگلی (افرادی که تست مدفوع آنها مثبت تشخیص داده شده است وارد مطالعه نشدند)؛ ابتلا به تالاسمی؛ ابتلا به عفونت موضعی یا سیستمیک یا بیماریهای التهابی؛ سابقه زخم یا خونریزی از دستگاه گوارش یا فیبروم؛ هر نوع بیماری سوء جذب مانند سلیاک یا استئاتوره؛ ابتلا به بیماری کلیوی، کبدی، دیابت؛ تزریق خون در ۲ ماه اخیر؛ بارداری یا شیردهی بود. هرگونه ابتلا به بیماری های سیستمیک، التهابی یا مزمن در طول مطالعه؛ تغییر در رژیم خوراکی و فعالیت بدنی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد. در ابتدای مطالعه موضوع مورد مطالعه، اهداف و جزئیات تحقیق به افراد توضیح داده شد. به آنها یادآوری شد که مقدار مکمل مصرفی، اثر سویی بر سلامت آن ها ندارد و ایشان از این حق برخوردارند که در صورت عدم تمایل به همکاری در هر مقطع، از مطالعه خارج شوند. کل هزینه های مطالعه حاضر رایگان بوده و نتایج آزمایشات در پایان مطالعه به شرکت کنندگان ارائه خواهد شد. لازم به یادآوری است که این کارآزمایی در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد ۹۰/د/۱۳۰/۲۵۷۰ به تصویب رسید. همچنین، کارآزمایی حاضر، در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با کد IRCT201210252709N26 به ثبت رسیده است.

به منظور تخصیص افراد در گروه ها، ابتدا افراد از نظر سن همسان سازی شده سپس به صورت تصادفی از طریق جدول اعداد تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. افراد در گروه df، روزانه یک عدد مکمل DHA به صورت کپسول های ۵۰۰ میلی گرمی (Mor DHA) حاوی (۴۶۵ میلی گرم + DHA ۶۳ میلی گرم EPA) تهیه شده از شرکت

تصادفی به دو گروه دریافت کننده روزانه ۵۰۰ میلی گرم مکمل DHA (df, n=۳۸) یا دارونما (pf, n=۳۸) به همراه درمان معمول، مصرف روزانه ۵۰ میلی گرم فرو سولفات، تقسیم شدند. میانگین سن افراد در گروه df و گروه pf به ترتیب  $33/01 \pm 8/73$  و  $36/6 \pm 8/05$  سال بوده است که تفاوت معنی داری از نظر میانگین سنی بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در ابتدای مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. میانگین وزن و نمایه توده بدنی (BMI) افراد شرکت کننده در گروه df و pf در ابتدای مطالعه تفاوت معناداری نداشت. همچنین تفاوت معنی داری از نظر سطح تحصیلات و وضعیت اشتغال بین دو گروه در ابتدای مطالعه نشان داده نشد. نتایج آزمون های آماری اختلاف معناداری را در سطح فعالیت بدنی و دریافت های خوراکی بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه و در هر گروه پس از مداخله نشان نداد (جدول ۱). یافته های مطالعه افزایش معناداری در میانگین غلظت هموگلوبین خون در هر دو گروه pf و df پس از ۱۲ هفته نشان داد ( $p = 0/001$ ). این در حالی بود که تفاوت معناداری در میانگین غلظت هموگلوبین خون بین این دو گروه قبل و بعد مداخله مشاهده نشد و میانگین تغییرات بین دو گروه نیز تفاوت معناداری را نشان نداد ( $p = 0/4$ ).

به منظور اندازه گیری و ارزیابی های آزمایشگاهی، در ابتدا و پس از طی ۱۲ هفته، از هر دو گروه نمونه خون ناشتا به میزان ۵ سی سی گرفته شد. شاخص های خونی (CBC) با استفاده از دستگاه سل کانتر (Sysmax A-380)، آهن سرم و ظرفیت تام اتصال به آهن با استفاده از روش اسپکترو فتومتری اندازه گیری شدند.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 17 انجام شد. برای توصیف نمونه ها از روشهای آمار توصیفی استفاده گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه و مقایسه میانگین تغییرات بین دو گروه از آزمون t مستقل و برای مقایسه میزان تغییرات هر متغیر در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه از آزمون t زوجی استفاده گردید. همچنین برای مقایسه متغیرهای کیفی رتبه ای مانند سطح تحصیلات و فعالیت بدنی بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه از آزمون کای اسکور استفاده شد. مقادیر توصیفی داده ها به صورت (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) نشان داده شده و  $p < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

## یافته ها

در ابتدای مطالعه ۷۶ زن مبتلا به کم خونی فقر آهن وارد مطالعه شدند که به روش تخصیص

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد در گروه های df (دریافت کننده DHA) و گروه pf (دریافت کننده دارونما) در ابتدای مطالعه (انحراف معیار  $\pm$  میانگین)

شاخص	گروه df (نفر ۳۸)	گروه pf (نفر ۳۸)	p
سن (سال)	$33/01 \pm 8/73$	$36/6 \pm 8/05$	۰/۰۶
سطح تحصیلات (تعداد (%))			
ابتدایی	۷ نفر (۱۸/۴٪)	۴ نفر (۱۰/۵٪)	
راهنمایی	۸ نفر (۲۱/۱٪)	۱۵ نفر (۳۹/۵٪)	۰/۳۴
دیپلم	۱۶ نفر (۴۲/۱٪)	۱۳ نفر (۳۴/۲٪)	
دانشگاهی	۷ نفر (۱۸/۴٪)	۶ نفر (۱۵/۸٪)	
وضعیت شغل (تعداد (%))			
خانه دار	۲۲ نفر (۵۷/۹٪)	۲۶ نفر (۶۸/۵٪)	
کارگر	۱ نفر (۲/۶٪)	۱ نفر (۲/۶٪)	۰/۵۸
کارمند	۶ نفر (۱۵/۸٪)	۵ نفر (۱۳/۲٪)	
آزاد	۹ نفر (۲۳/۷٪)	۶ نفر (۱۵/۸٪)	

اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و همچنین تعداد (%) بیان شده اند. P value مقایسه بین گروه ها (آزمون t مستقل یا کای اسکور)

جدول ۲- میانگین، انحراف معیار و تغییرات مربوط به شاخص های خونی در گروه های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله (انحراف معیار± میانگین)

متغیر	زمان	گروه df (x̄ ± sd)	گروه pf (x̄ ± sd)	**p
هموگلوبین (g/dl)	پیش از مداخله	۱۱/۸±۱/۱۱ ۱۰/۶±۱/۶۱	۱۱/۴±۱/۱۹ ۱۰/۵±۱/۵	۰/۹۱
	پس از مداخله	۱/۶±۱/۱۹	۱/۴±۰/۹	۰/۲۱
	میانگین تغییرات	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۴
MCV (FL)	پیش از مداخله	۸۲/۷±۷/۹ ۷۶/۱ ± ۹/۸۲	۷۹/۶±۱۲/۶۸ ۷۷/۳±۱۰/۶۵	۰/۶۳
	پس از مداخله	۱۰/۲ ± ۶/۵۴	۱۲/۹±۲/۳۷	۰/۲۱
	میانگین تغییرات	۰/۰۰۱	۰/۲۶	۰/۱۲
MCHC (g/dl)	پیش از مداخله	۳۲/۳±۲/۵۸ ۳۱/۴ ± ۱/۷۵	۳۲/۲±۱/۴۴ ۳۱/۵±۲/۳۷	۰/۷۷
	پس از مداخله	۰/۹±۳/۴۱	۰/۷±۲/۳	۰/۹۲
	میانگین تغییرات	۰/۱۱	۰/۰۵۹	۰/۷۹
MCH (pg)	پیش از مداخله	۲۳/۹ ± ۳/۹۹	۲۴/۵±۴/۳	۰/۵۵
	پس از مداخله	۲۷/۱±۳/۳۱	۲۶/۷±۳/۵۳	۰/۵۹
	میانگین تغییرات	۳/۲±۴/۲	۲/۲±۴/۰۷	۰/۳
HCT (%)	پیش از مداخله	۳۳/۶ ± ۴	۳۳/۲±۳/۸۹	۰/۶۸
	پس از مداخله	۳۶/۳±۲/۸	۳۵/۶±۲/۸۳	۰/۲۵
	میانگین تغییرات	۲/۷±۴/۴۸	۲/۴±۳/۷۷	۰/۶۹
		**p		-

x̄ ± sd: انحراف معیار ± میانگین، \*آزمون t مستقل، \*\*\*آزمون t زوج، معنادار در نظر گرفته شده است (p < ۰/۰۵).

جدول ۳- میانگین، انحراف معیار و تغییرات مربوط به فراسنج های ذخیره ای آهن در گروه های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

متغیر	زمان	گروه df (x̄ ± sd)	گروه pf (x̄ ± sd)	**p
غلظت آهن سرم (μg/dl)	پیش از مداخله	۴۳/۹± ۲۸/۵۷	۴۷/۶±۳۲/۹۱ ۴۷/۸± ۱۹/۵	۰/۴۸
	پس از مداخله	۷۷/۳± ۳۰/۵۶	۲۷/۷۷±۳۹/۸	۰/۹۵
	میانگین تغییرات	۲۸/۳۴±۳۳/۳	۰/۰۰۱	۰/۶۴
ظرفیت تام اتصال به آهن (μg/dl)	پیش از مداخله	۳۴۶/۵±۲۳/۸۲ ۴۰۵/۱ ± ۶۹/۳۲	۳۵۱/۸±۳۱/۱۵ ۳۹۲/۱±۴۸/۷۷	۰/۳۵
	پس از مداخله	۶۹/۳۱±۵۸/۵	۵۱/۲۸±۴۰/۳	۰/۴۱
	میانگین تغییرات	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۱۹
		**p		-

x̄ ± sd: انحراف معیار ± میانگین، \*آزمون t مستقل، \*\*\*آزمون t زوج، معنادار در نظر گرفته شده است (p < ۰/۰۵).

است. میانگین تغییرات بین دو گروه نیز تفاوت معناداری را نشان نداد (p= ۰/۷۹). پس از مداخله افزایش MCH در گروه df (p= ۰/۰۰۱) و pf (p= ۰/۰۲) مشاهده شد که در هر دو گروه از منظر آماری معنادار بوده است، در حالی که میانگین تغییرات بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد (p= ۰/۳). پس از طی ۱۲ هفته، افزایش هماتوکریت در گروه df و pf مشاهده شد که در هر دو گروه از

همانطور که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، پس از مداخله افزایش MCV در گروه df معنادار بود (p= ۰/۰۰۱)، در حالی که در گروه pf این معناداری مشاهده نشد (p= ۰/۲۶). از طرفی میانگین تغییرات نیز بین دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد (p= ۰/۱۲).

طبق جدول شماره ۲، پس از اتمام مطالعه افزایش MCHC در دو گروه df و pf مشاهده شد که در هر دو گروه از منظر آماری معنادار نبوده

کازئین بود در حالی که در رژیم آزمون ترکیبی از پروتئین های آب پنیر و کازئین وجود داشت. علاوه بر این، در طول پردازش شیر خشک، لاکتوز با لیزین واکنش می دهد و انواع مختلفی از محصولات واکنش میلارد را تشکیل می دهد که تعامل بین این ترکیبات و زیست فراهمی آهن گزارش شده است که مشابه یافته های مطالعه ما بود (۱۹). علاوه بر این Donnelly و همکاران نشان دادند که مصرف روزانه ۳/۶ گرم مکمل اسیدهای چرب امگا ۳ در بیماران همودیالیزی، به مدت ۴ ماه، هیچ تاثیری بر هموگلوبین خون نداشته است (۲۰). همگام با نتایج ما در مطالعه Kooshki نیز روزانه ۲۰۸۰ میلی گرم اسیدهای چرب امگا ۳ یا دارو نما را به مدت ۱۰ هفته در اختیار سی و چهار بیمار همودیالیزی قرار داد و تفاوت معنی داری بین دو گروه در میانگین تغییرات هموگلوبین خون، هماتوکریت، RBC، MCV، MCH، MCHC مشاهده نکرد که در مطالعه ما اختلاف معنی دار هماتوکریت بین دو گروه مشابه مطالعه Kooshki بود و لی در مورد سایر متغیرها با مطالعه Kooshki مغایرت داشت (۲۱).

در این مطالعه MCV به طور قابل توجهی در هر دو گروه کاهش یافته بود در حالی که در مطالعه ما MCV در هر دو گروه افزایش یافت و این مقادیر تنها در گروه df به اهمیت آماری رسید. کوشکی این مشاهده را به علت توصیه به مصرف منظم مکمل های اسید فولیک در ابتدای مطالعه ذکر می کند چرا که کمبود اسید فولیک باعث افزایش حجم RBC می شود (۲۱).

Perunicic-Pekovic، ۲/۴ گرم مکمل 3-n را به مدت ۲ ماه در بیماران دیالیزی به کار برد و در پایان افزایش قابل توجهی در سطح هموگلوبین مشاهده نمود (۲۲). این اختلاف در افزایش هموگلوبین میان مطالعه این محقق و این مطالعه ممکن است به دلیل نیمه تجربی بودن این مطالعه باشد. مطالعات مختلف در انسان (۲۳) و موش (۲۴) گزارش کرده اند که چربی اشباع و اسید اولئیک در مقایسه با چربی های اشباع نشده به جذب آهن کمک می کنند. اگرچه، P'erez-

منظر آماری معنادار (به ترتیب  $p=0.01$  و  $p=0.001$ ) بوده است، در حالی که میانگین تغییرات بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد ( $p=0.069$ ).

همانطور که در جدول ۳ مشاهده می شود میانگین سطح سرمی آهن افراد پس از مداخله، در هر دو گروه افزایش معنا دار یافته است ( $p=0.001$ ). در انتهای مطالعه میانگین ظرفیت تام اتصال به آهن در دو گروه df و pf کاهش یافت که از نظر آماری معنادار بوده است ( $p=0.001$ ). هرچند میانگین تغییرات این شاخص های ذخیره ای نیز بین دو گروه نیز تفاوت معناداری را نشان نداد.

### بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه نشان داد پس از طی ۱۲ هفته، سطوح سرمی شاخص های خونی و نشانگرهای ذخایر آهن -MCH، Hb، MCH، درصد HCT و -Fe در هر دو گروه df و pf بطور معناداری نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافت، ظرفیت تام اتصال به آهن (TIBC) کاهش معنا داری را در هر دو گروه نشان داد، در حالی که افزایش MCHC در هر دو گروه معنادار نبود و افزایش معنادار MCV تنها در گروه df مشاهده گردید. میانگین تغییرات بین دو گروه نیز در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معناداری نداشت.

Vaquero به منظور بررسی اثر LCPUFA (long-chain polyunsaturated fatty acids) متابولیسم آهن، ۳ گروه موش را با یک رژیم کنترل (c)، شیر خشک (f) یا شیر خشک غنی شده با LCPUFA (fs) تغذیه نمود. در انتها غلظت هموگلوبین و ظرفیت کل اتصال به آهن در سه گروه مشابه بود، اما هماتوکریت در دو گروه f و fs نسبت به گروه کنترل بالاتر بود. آهن سرم در f بالاتر بود در حالی که آهن گلبولهای قرمز در fs نسبت به f و در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود. این محققین علت تفاوت مشاهده شده در جذب و احتباس آهن میان دو گروه آزمون و شاهد را، ناشی از نقش دیگر عوامل رژیم غذایی علاوه بر چربی ذکر کرده اند؛ مثلا تنها منبع پروتئین در رژیم غذایی کنترل

جمله اسید آمینه سیستئین باشد که می تواند بر جذب آهن تاثیر مثبت داشته باشد. در پایان به نظر میرسد مکمل DHA در این مقدار تاثیری بر جذب آهن اعمال ننموده (اثر افزایشی یا کاهششی) و با وجود مشاهده افزایش آهن در محیط *In vitro*، رفتار این اسید چرب و تعامل آن با لیپید های دو لایه پروتئین های انتقالی موجود در فاز آبی و دیگر اجزای سرم در بدن انسان نسبت به حلال های ساده آلی و محیط آزمایشگاهی متفاوت باشد. ضمن اینکه یکی از محدودیت های این مطالعه عدم اندازه گیری میزان DHA در غشاء گلبول های قرمز و عدم بررسی میزان تغییر ناشی از مکمل یاری می باشد.

### تقدیر و تشکر

این پژوهش مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد ۱۸۶۶۴ بوده و کلیه هزینه ها توسط این دانشگاه تامین شده است. از همکاری کلیه افراد شرکت کننده در این طرح، جناب آقای دکتر سعید عابدیان مدیرت محترم و تمامی پرسنل دلسوز و محترم آزمایشگاه طوبی که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده اند صمیمانه سپاسگزاری می شود.

### منابع

1. Díaz-Castro J, Alférez M. J., Lopez-Aliaga I, Nestares T, Granados S, Barrionuevo M, et al. "Influence of nutritional iron deficiency anemia on DNA stability and lipid peroxidation in rats." *Nutrition* 2008;24(11): 1167-1173.
2. Grantham-McGregor S. and Ani C. "A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children." *The Journal of Nutrition* 2001;131(2): 649S-668S.
3. Haas J. D, Brownlie T. "Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship." *The Journal of Nutrition* 2001; 131(2): 676S-690S.
4. Alleyne M, Horne M.K, Miller JL. "Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults." *The American journal of medicine* 2008; 121(11): 943-948.
5. Canales A, Benedí J, Nus M, Librelotto J, Sánchez-Montero JM, Sánchez-Muniz FJ, et al. "Effect of walnut-enriched restructured meat in the

Granados در موش های تغذیه شده با روغن زیتون (۸۰ اسید اولئیک) و یا روغن آفتابگردان (۵۶ اسید لینولئیک و ۳۲ اسید اولئیک)، تفاوتی در جذب آهن مشاهده نمود (۲۵). در مقابل، Rodríguez افزایش جذب آهن را در موش های مصرف کننده رژیم غنی از n-3 (روغن ساردین) در مقایسه با رژیم حاوی ۱۰۰ چربی اشباع مشاهده کردند. با توجه به نتایج Rodríguez، رژیم غذایی حاوی روغن ساردین که به ازای هر کیلوگرم حدود ۱۴ گرم اسیدهای چرب n-3 دارد باعث کمبود آهن می شود، برای خنثی کردن این اثر، جذب آهن افزایش می یابد. Rodríguez همچنین بیان می کند که حساسیت غشای سلول قرمز به اکسیداسیون با اسیدهای چرب اشباع نشده افزایش می یابد. بدیهی است که اکسیداسیون PUFA غشا با پیری سلول همراه بوده و به علت این کاهش طول عمر، آهن متصل به گلبول های قرمز در حیوانات مصرف کننده n3 بالا است (۲۶). PérezGranados، با مطالعه یک رژیم غذایی حاوی روغن ساردین که به ازای هر کیلوگرم، ۱۱ گرم اسیدهای چرب n-3 دارد، کمبود آهن ناشی از n-3 و کاهش نسبت n-6 به n-3 را مشاهده کردند (۲۷). البته اختلاف در نتایج کسب شده در رابطه با تأثیر چربی های اشباع - غیر اشباع بر جذب آهن ممکن است به علت ترکیب متفاوت اسید چرب در رژیم غذایی بعلاوه تفاوت در زمان آزمایشات باشد. ضمن اینکه این مطالعات حیوانی بوده و مقادیر استفاده شده این اسیدهای چرب به نسبت وزن بدن یا انرژی مصرفی روزانه بالا بوده است و به همین علل نتایج مطالعات فوق مشابه مطالعه ما نبود. Navas و همکاران به منظور بررسی اثر مصرف سس ماهی قزل آلا در زیست فراهمی آهن غیر هم در یک وعده غذایی حبوبات غنی از فیتات، در زنان مبتلا به فقر آهن، زیست فراهمی آهن در گلبول قرمز را ۱۴ روز پس از مصرف وعده های غذایی اندازه گیری نمودند و افزایش قابل توجه جذب آهن را مشاهده کردند (۸). البته این نتیجه ممکن است به علت اثر سایر ترکیبات موجود در ماهی، از

Véricel E. "Dose-effect and metabolism of docosahexaenoic acid: Pathophysiological relevance in blood platelets." *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 2013;88(1): 49-52.

18. Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, Sferlazzas C. "SIGENP Italian Study Group of Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. Usefulness of-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study." *World J. Gastroenterol* 2005;11: 7118-7121.

19. Vaquero M.P, Veldhuizen M. "Consumption of an infant formula supplemented with long chain polyunsaturated fatty acids and iron metabolism in rats." *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 2001;2(3): 211-217.

20. Donnelly S.M, Ali M, Churchill DN. "Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients." *Journal of the American Society of Nephrology* 1992;2(11): 1634-1639.

21. Kooshki A, Taleban F.A, Tabibi H, Hedayati M. "Effects of omega-3 fatty acids on serum lipids, lipoprotein (a), and hematologic factors in hemodialysis patients." *Renal Failure* 2011; 33(9): 892-898.

22. Perunicic-Pekovic G.B, Rasic Z. R, Pljesa SI, Sobajic SS, Djuricic I, Maletic R, et al. "Effect of n-3 fatty acids on nutritional status and inflammatory markers in haemodialysis patients." *Nephrology* 2007; 12(4): 331-336.

23. Van Dokkum W, Cloughley F, Hulshof KF, Oosterveen LA. "Effect of variations in fat and linoleic acid intake on the calcium, magnesium and iron balance of young men." *Annals of nutrition and metabolism* 1983;27(5): 361-369.

24. Johnson P.E, Lukaski H.C, Bowman TD. "Effects of level and saturation of fat and iron level and type in the diet on iron absorption and utilization by the rat." *The Journal of Nutrition* 1987;117(3): 501-507.

25. Pérez-Granados A.M, Vaquero M.P. "Sunflower oil versus olive oil and iron metabolism in rats. Influence of a frying process." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2001;81(1): 115-120.

26. Rodriguez MC, Sáiz MP, Muntané J, Mitjavila MT. "Fatty acid composition of erythrocyte membranes affects iron absorption in rats." *The Journal of Nutrition* 1996; 126(12): 3109-3117.

27. Pérez-Granados AM, Vaquero MP, Navarro MP. "Iron metabolism in rats consuming oil from fresh or fried sardines." *Analyst* 1995;120(3): 899-903.

antioxidant status of overweight/obese senior subjects with at least one extra CHD-risk factor." *Journal of the American College of Nutrition* 2007;26(3): 225-232.

6. Tichelaar H, Smuts C, Gross R, Jooste P.L, Faber M, Benadé A.J.S. "The effect of dietary iron deficiency on the fatty acid composition of plasma and erythrocyte membrane phospholipids in the rat." *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 1997;56(3): 229-233.

7. Smuts CM, Tichelaar HY, van Jaarsveld PJ, Badenhorst CJ, Kruger M, Laubscher R, et al. "The effect of iron fortification on the fatty acid composition of plasma and erythrocyte membranes in primary school children with and without iron deficiency." *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids* 1995;52(1): 59-67.

8. Navas-Carretero S, Pérez-Granados A.M, Sarriá B, Carbajal A, Pedrosa MM, Roe MA, et al. "Oily fish increases iron bioavailability of a phytate rich meal in young iron deficient women." *Journal of the American College of Nutrition* 2008;27(1): 96-101.

9. Das U.N. "Essential fatty acids-a review." *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2006;7(6): 467-482.

10. Komprda T. "Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids as inflammation-modulating and lipid homeostasis influencing nutraceuticals: A review." *Journal of Functional Foods* 2012;4(1): 25-38.

11. Hirafuji M, Machida T, Hamaue N, Minami M. "Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid." *Journal of pharmacological sciences* 2003;92(4): 308-

12. Ober M, Hart C. "Attenuation of oxidant-mediated endothelial cell injury with docosahexaenoic acid: the role of intracellular iron." *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty acids* 1998;59(2): 127-135.

13. Fernandez-Gaxiola A. C, De-Regil L. M. "Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women." *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12.

14. Halliwell B. "7. Iron and Damage to Biomolecules." *Iron and human disease: 1992;209.*

15. Krishnamoorthy P, Mohan D. "Role of oxidative stress and antioxidants in children with IDA." *Review of Global Medicine and Healthcare Research: 2010;395.*

16. Koskenkorva-Frank T.S, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S, "The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress." *Free Radical Biology and Medicine* 2013;65: 1174-1194.

17. Lagarde M, Calzada C, Guichardant M,



## The effect of supplementation with iron alone and combined with the docosahexaenoic acid on iron deficiency anemia index in women with iron deficiency anemia

**Samira Amani Kelarijani**, Msc student in Nutrition Sciences, Clinical Nutrition Department, Faculty of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [s.amani5n@gmail.com](mailto:s.amani5n@gmail.com)

**\*Farzad Shidfar**, Professor, Clinical Nutrition Department, Faculty of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). [farzadshidfar@yahoo.com](mailto:farzadshidfar@yahoo.com)

**Mohamad Reza Vafa**, Professor, Clinical Nutrition Department, Faculty of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [rezavafa@yahoo.com](mailto:rezavafa@yahoo.com)

**Mohamad Reza Eshraqian**, Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [eshraqianmr@yahoo.com](mailto:eshraqianmr@yahoo.com)

**Ramin Shekarriz**, Assistant Professor, Medical Group, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran. [raminshf@gmail.com](mailto:raminshf@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common nutritional disorder, and since the iron content of the diet is relatively stable and it is difficult to increase dietary iron intake, supplements are used for treatment. Studies have reported the concomitant effect of DHA (docosahexaenoic acid) in increase of iron content and reduction sensitivity to oxidants. The aim of this study was to determine the effect of iron supplementation alone and in combination with DHA on indices of iron deficiency anemia in women with iron deficiency anemia.

**Methods:** In a double-blind clinical trial, 76 women aged 15-45 years randomly divided into two groups, df (receiving 500 mg DHA + one tablet of ferrous sulfate containing 50-mg of elemental Iron) and pf (receiving placebo containing 500 mg corn oil + one tablet of ferrous sulfate, 50 mg of elemental iron). Before and after 12 weeks, fasting blood samples were taken from both groups and blood indices were measured.

**Results:** After intervention, the levels of hemoglobin (Hb), mean corpuscular hemoglobin (MCH), the percentage of hematocrit (HCT), serum iron, in both groups compared with baseline, significantly increased. Total iron-binding capacity was significantly reduced in both groups. Mean corpuscular volume (MCV) level was significantly increased only in df and increase of Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) in any of the groups was not significant. Average change of these parameters between the two groups was not significant.

**Conclusion:** DHA supplementation does not effect on blood indices of iron anemia.

**Keywords:** Docosahexaenoic acid, Iron deficiency anemia, Blood indices