بررسی اثرات مکمل یاری با اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه بر فشار خون و ترکیب بدنی مردان جوان ۲۰ تا ۲۷ سال: یک کارآزمایی بالینی دوسوکور

میلاد تاج منش: کارشناس ارشد علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. miladtajmanesh@gmail.com
***دکتر ناهید آریائیان:** استادیار و متخصص تغذیه گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). aryaeian.n@iums.ac.ir
دکتر مصطفی حسینی: استاد و متخصص آمار،گروه گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. mhossein110@yahoo.com
دکتر رضا مظاهری: استادیار و متخصص طب ورزشی، مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. Mazaheri_md@tums.ac.ir
دکتر رامین کردی: دانشیار و متخصص ورزشی، مرکز تحقیقات پزشکی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ramin_kordi@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۴

چکیده

زمینه و هدف: درحالی‌که اثر اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه (Conjugated Linoleic Acid) CLA بر فشارخون و بهبود ترکیب بدنی در بسیاری از مطالعات سلولی و حیوانی دیده شده است ولی نتایج مطالعات انسانی بسیار متناقض است. هدف از اجرای این مطالعه تعیین اثر دو ماه مکمل یاری با CLA بر فشارخون و ترکیب بدنی در پسران دانشجوی سالم است.

روش کار: این کارآزمایی بالینی دو سوکور با تقسیم تصادفی روی ۶۶ دانشجوی مرد سالم تمرین ندیده انجام شد. قبل و پس از مکمل یاری هشت هفته‌ای با ۴ کپسول هر یک حاوی ۰/۸ گرم CLA و یا دارونما (روغن سویا)، توده بدون چربی و توده چربی بدن با روش BIA (bioelectrical impedance analysis) اندازه‌گیری شد، چربی احشایی و شکمی و دور کمر با استفاده از دستگاه ViScan اندازه‌گیری شد. فعالیت بدنی و رژیم غذایی افراد به دلیل اینکه همگی در خوابگاه زندگی می‌کردند مشابه یکدیگر بود. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS۱۶ انجام شد، و از آنالیزهای کوواریانس، آزمون t مستقل، آزمون t وابسته و آزمون من ویتنی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد توده بدون چربی، توده چربی، چربی شکمی و احشایی، دور کمر و فشارخون در مردان سالم جوان تمرین ندیده تحت تأثیر مکمل یاری با CLA قرار نگرفتند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل یاری با CLA در مردان جوان سالم تمرین ندیده اثری بر ترکیب بدنی، چربی‌های شکمی و فشارخون ندارد.

کلیدواژه‌ها: اسید لینولئیک کونژوگه، فشار خون، ترکیب بدنی، کاهش وزن، چربی شکمی

مقدمه

اسید لینولئیک کونژوگه به گروهی از ایزومرهای اکتادکادیئنیک اسید اطلاق می‌شود که از اسید لینولئیک مشتق می‌شود، که یک اسید چرب ۱۸ کربنه دارای ۲ باند دوگانه سیس در کربن‌های ۹ و ۱۲ (یعنی cis9,cis-12 octadecadienoic acid) می‌باشد. باکتری‌های دستگاه گوارش نشخوارکنندگان با بیوهیدروژناسیون اسید لینولئیک ایزوفرم‌های مختلف CLA (Conjugated Linoleic Acid) را تولید می‌کنند. در این فرآیند محل و نوع باند دوگانه تغییر می‌کند، و عمدتاً سیس ۹ ترانس ۱۱ (۹و۱۱) و ترانس ۱۰ سیس۱۲ (۱۰و۱۲) اکتادکانوئیک اسید تولید می‌شود (۱). مقدار CLA موجود در شیر و گوشت حیوانات نشخوارکننده بستگی به نوع تغذیه آن‌ها دارد به طوری که در صورت چریدن در مراتع پوشیده شده از علف‌های تازه بیشترین میزان CLA در محصولات به دست آمده از دام یافت می‌شود، تغییر در رژیم غذایی دام می‌تواند محتوای CLA را تا ۱۰ برابر افزایش دهد (۲). ایزومرهای مختلف CLA عملکردهای مختلف و گاه متضاد دارند (۳). شواهد نشان می‌دهد که ایزومر ۹ و ۱۱ اثرات ضد التهابی دارد و ۸۰٪ CLA موجود در منابع طبیعی را تشکیل می‌دهد، درحالی‌که ایزومر ۱۰ و ۱۲ مسئول اثرات ضد چاقی است (۴و۵). CLA اولین بار در سال ۱۹۸۷ به عنوان عامل ضد سرطان شناخته شد، پس از آن اثرات ضد آترواسکلروتیکی و ضد چاقی آن نشان داده شد (۱). اثرات CLA در مطالعات حیوانی دیده شده است ولی نتایج مطالعات انسانی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

همچنان بسیار ضد و نقیض است. با این وجود امروزه CLA به منظور بهبود ترکیب بدنی توسط ورزشکاران، افراد چاق و حتی افراد سالم مصرف می شود، از این رو بررسی اثربخشی در انسان از اهمیت بالایی برخوردار است (۱).

از طرف دیگر اثراتی از مکمل CLA بر فشار خون در مطالعات سلولی و حیوانی دیده شده است. این اثرات در برخی مطالعات انسانی که روی افراد دچار فشار خون انجام شده نیز اثربخش بوده اند (۶). در مطالعات سلولی و حیوانی مشاهده شده است که CLA از طریق کاهش بیان mRNA لپتین و آنژیوتنسینوژن به خصوص در اثر مصرف ایزومر ۱۰ و ۱۲ می تواند سبب کاهش فشارخون شود (۷). همچنین در برخی مطالعات افزایش سطح آدیپونکتین پلاسما علت کاهش فشارخون بیان شده است (۸). اما این اثرات در اغلب مطالعات انسانی مشاهده نشده است؛ از جمله در مطالعه Raff که بر ۶۰ مرد ۳۵ تا ۶۵ ساله انجام شد مکمل یاری با CLA اثری بر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نداشته است (۹). همچنین در مطالعه دیگری که بر مردان دچار اضافه وزن ژاپنی انجام شد نتایج چندان واضحی از مکمل یاری با CLA بر فشارخون مشاهده نشده است (۱۰). بنابراین نتایج مطالعات انسانی در ارتباط با اثرات CLA بر فشار خون نیز متناقض است.

هدف از این پژوهش بررسی اثرات مکمل یاری با اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه بر ترکیب بدنی و فشارخون مردان سالم ساکن خوابگاه‌های پسرانه دانشگاه علوم پزشکی تهران بود.

روش کار

هشتاد مرد سالم بین ۲۰ تا ۲۷ سال در این مطالعه شرکت کردند. به صورت تصادفی ۴۰ نفر روزانه ۳/۲ گرم مخلوطی از دو ایزومر سیس ۹ ترانس ۱۱ CLA و ترانس ۱۰ سیس ۱۲ CLA با نسبت مساوی را برای ۸ هفته دریافت کردند و ۴۰ نفر در گروه دارونما روزانه کپسول های مشابه حاوی روغن سویا دریافت می کردند. کپسول ها نرم و شفاف بودند و هر یک حاوی ۰/۸ گرم CLA فعال بودند که روزانه ۴ عدد مصرف می شدند (محتوای کپسول های CLA در جدول ۱ آمده است و کپسول های دارونما هر یک حاوی یک گرم روغن سویا بودند). مکمل CLA از شرکت Auhi چین خریداری شد و دارونما در شرکت داروسازی دانا ساخته شد. با توجه به فاکتورهای مخدوشگر بسیاری که می‌توانست نتایج مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد این مطالعه بر روی دانشجویان پسری انجام شد که همگی حداقل از ۲ ماه گذشته ساکن خوابگاه های دانشگاه علوم پزشکی تهران بودند و غذای توزیع شده در سلف سرویس دانشگاه را مصرف می کردند. از نظر میزان فعالیت بدنی بر اساس پرسش نامه IPAQ (International Physical Activity Questionnaires) در رتبه کم و یا متوسط قرار می گرفتند، شاخص توده بدنی (Body Mass Index-BMI) آن ها بین ۲۰ تا ۲۷ بود و درصد توده چربی بدن آن ها کمتر از ۲۵٪ بود، غذای توزیع‌شده به وسیله سیستم تهیه غذای دانشگاه در خوابگاه و دانشگاه را به طور معمول مصرف می کردند، حداقل از دو ماه قبل ساکن خوابگاه بودند و ۳ ماه از تحصیل شان باقی مانده بود و از نظر دریافت کافئین متعادل بودند (۱۱و۱۲). فشار خون آن ها طبیعی بود و دارو یا مکمل خاصی مصرف نمی کردند. از جمله معیارهای خروج از مطالعه مصرف کمتر از ۸۰٪ مکمل و یا تغییر در الگوی زندگی بود. بر این اساس طی اجرای مطالعه ۶ نفر از گروه مکمل و ۸ نفر از گروه دارونما از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه تمامی آزمون ها بین ساعت ۱۷ تا ۲۳ و در مدت کمتر از ۴ ماه انجام شد تا شرایط اندازه گیری در همه آزمون ها مشابه باشد. ترکیب بدنی شامل وزن توده بدون چربی، درصد چربی بدن و وزن بدن افراد با استفاده از دستگاه ebody اندازه گیری شد. درصد چربی ناحیه شکم، میزان چربی احشایی و دور کمر نیز با استفاده از دستگاه ViScan قبل و بعد از مکمل یاری اندازه گیری شد. فشارخون افراد در حالت استراحت و به صورت نشسته به وسیله فشارسنج جیوه ای Riester آلمان اندازه گیری شد. وضعیت تغذیه افراد با گرفتن سه روز یادداشت خوراک از افراد قبل و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

پس از مکمل یاری ثبت و با استفاده از نرم افزار Nutritionist IV ارزیابی شد. پیش از شروع نمونه گیری مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران بررسی و مورد تایید قرار گرفت و در مرکز ثبت کارآزمایی های بالینی ایران با شماره IRCT201204159472N2 ثبت گردید و از تمامی شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی آگاهانه گرفته شد.

تعداد افراد شرکت‌کننده در این مطالعه با توجه به هدف و بر اساس یافته‌های پژوهش‌های پیشین تعیین شد. با در نظر گرفتن همه متغیرها، بالاترین حجم نمونه برای شاخص توده چربی بدن که یکی از مهمترین متغیرهای مورد بررسی است، به دست آمد. بر اساس مطالعات پیشین انحراف معیار تغییرات برابر با ۱/۹ ($\sigma=1.9$) و اختلاف میانگین‌ها برابر با ۱/۷۳ ($\mu_1-\mu_2=1.73$) است (۱۳). حال اگر خطای نوع اول (α) و) را برابر با ۰/۰۵ وخطای نوع دوم (β) را ۰/۲۰در نظر بگیریم و برای به دست آوردن حجم نمونه از فرمول ذیل استفاده نماییم:

$$n=\frac{(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2\times 2\times\sigma^2}{(\mu_1-\mu_2)^2}$$

با در نظر گرفتن ۲۵٪ ریزش نمونه، تعداد ۴۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۸۰ نفر وارد مطالعه شدند.

آنالیز داده های این مطالعه با نرم افزار SPSS۱۶ انجام شد. در ابتدای مطالعه برای متغیرهای کمی که دارای توزیع نرمال بودند از آزمون تی مستقل و در مورد متغیر کیفی رتبه‌ای فعالیت بدنی از آزمون ناپارامتر من ویتنی و برای متغیرهای کیفی اسمی از آزمون کای دو و در صورت نبود شرایط آزمون کای دو از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

برای تحلیل داده‌های انتهای مطالعه از آنجایی که این متغیرها کمی می‌باشند برای تعدیل جهت مقادیر اولیه آن‌ها و همچنین تعدیل عوامل مخدوشگر (فاکتور هایی که در دو گروه در ابتدای مطالعه اختلاف معنی‌داری داشتند) از آنالیز کوواریانس (ANCOVA) استفاده گردید.

به طور کلی مطالعه حاضر سعی دارد با استفاده از داوطلبینی که از نظر عوامل مخدوشگر به هم شبیه اند اثرات CLA را در انسان بررسی نماید. از جمله این عوامل می توان به سن، جنس، میزان فعالیت بدنی، دریافت غذا، محیط و شرایط زندگی و اثرات فصل اشاره کرد. سن افراد شرکت‌کننده در این مطالعه بین ۲۰ تا ۲۷ سال بود که این دامنه کم سنی افراد شرکت‌کننده اثر سن بر ترکیب بدنی و سایر متغیرهای مورد بررسی را تا حد زیادی کنترل نمود. میزان فعالیت بدنی افراد به وسیله پرسش نامه کوتاه IPAQ بررسی شد و افرادی که فعالیت آن ها بر اساس این پرسش نامه زیاد بود از مطالعه حذف شدند. از افراد شرکت‌کننده خواسته شد که در مدت مطالعه تغییری در میزان فعالیت بدنی خود ایجاد ننمایند و در انتهای مطالعه افرادی که فعالیت بدنی شان را در طی مطالعه تغییر داده بودند، از مطالعه حذف شدند.

در ارتباط با اثر مخدوشگر دریافت غذا با توجه به اینکه از جمله معیارهای ورود به مطالعه ساکن بودن در خوابگاه و مصرف شام توزیع‌شده در خوابگاه بود و دانشجویان وعده غذایی ناهار را در سلف‌سرویس دانشگاه مصرف می‌کردند از نظر دریافت بسیار شبیه به یکدیگر بودند. همچنین از شرکت‌کنندگان خواسته شد تغییری در دریافت غذای خود ایجاد نکنند. آنالیز دریافت غذا نشان داد میانگین دریافت درشت مغذی‌ها (انرژی، کربوهیدرات، پروتئین و چربی) و ریزمغذی‌ها (ویتامین C، ویتامین E، بتاکاروتن، روی، سلنیوم و فیبر) در داخل هر گروه و نیز بین دو گروه قبل و بعد از مداخله تفاوت معنی‌داری ندارد. همچنین نمونه‌گیری این مطالعه از اوایل آذرماه آغاز گردید یعنی زمانی که دانشجویان از دو ماه قبل شرایط زندگی و تغذیه‌ای مشابه با هم داشتند، نمونه‌گیری تا اواخر دی ماه پایان یافت تا آزمون دوم آخرین داوطلبان در اواخر اسفند ماه انجام شود؛ تا تعطیلات عید نوروز تفاوتی بین دریافت غذایی شرکت‌کنندگان ایجاد ننماید. بنابراین اثر عوامل مداخله گر تا حد امکان کنترل گردید. نتایج این مطالعه نشان داد بعد از ۸ هفته مکمل یاری با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

CLA تغییر معنی داری در وزن، ترکیب بدنی، چربی شکمی و احشایی و همچنین فشار خون ایجاد نشد. مکانیسم های بیان شده از مطالعات سلولی و حیوانی بیان می دارند که CLA باید سبب کاهش وزن، کاهش درصد چربی بدن، افزایش توده عضلانی بدن، کاهش چربی احشایی، کاهش درصد چربی شکمی و کاهش دور کمر شود.

یافته‌ها

از ۸۰ نفری که وارد پژوهش شدند ۳۴ نفر در گروه مداخله و ۳۲ نفر در گروه دارونما مطالعه را به پایان رساندند. به این ترتیب که در گروه مداخله ۴ نفر به دلیل مصرف کمتر از ۸۰٪ کپسول ها و ۲ نفر به دلیل افزایش فعالیت بدنی از مطالعه حذف شدند. در گروه دارونما ۵ نفر کمتر از ۸۰٪ کپسول ها را مصرف کردند و دو نفر رژیم کاهش وزن گرفتند و یک نفر هم فعالیت بدنی اش را افزایش داد.

در این بررسی ۳۴ نفر بین ۲۰ تا ۲۷ سال در گروه مداخله با میانگین سنی ۲۴/۶ سال و انحراف معیار ۲/۰۴ و ۳۲ نفر در گروه دارونما بین ۲۲ تا ۲۷ سال با میانگین سنی ۲۵/۰ سال و انحراف معیار ۱/۶۱ مطالعه را به پایان رساندند.

میانگین وزنی دو گروه در ابتدای مطالعه اختلاف معنی داری نداشت، میانگین وزنی گروه مداخله در ابتدای مطالعه ۸/۴۲±۷۱/۱ کیلوگرم بود و در گروه دارونما میانگین وزن برابر با ۷/۷۶±۷۱/۵ بود (P=۰/۸). همچنین سایر متغیرها از قبیل نمایه توده بدنی، درصد چربی بدن و وزن توده عضلانی بدن شرکت کنندگان پیش از مکمل یاری اختلاف معنی داری در دو گروه نداشت. داده ها در جدول ۲ آمده است.

از نظر متغیرهای مخدوشگر مانند دریافت غذایی و فعالیت بدنی نیز اختلاف معنی داری بین دو گروه پیش از مکمل یاری مشاهده نشد و افرادی که طی مطالعه دریافت غذایی خود را تغییر داده بودند و یا فعالیت بدنی شان به طور بارزی تغییر کرده بود از آنالیزها حذف شدند.

مقایسه وزن و نمایه توده بدنی شرکت کنندگان

جدول ۱- محتوای کپسول های CLA مورد استفاده (میانگین وزنی هر کپسول ۱۳۵۰ mg ±۱۰٪ و وزن محتوای داخلی هر کپسول برابر با ۷/۵٪ ±۱۰۰۰ mg)

ترکیب اسیدهای چرب	درصد
پالمیتیک اسید	۵/۱
استئاریک اسید	۲/۳
اولئیک اسید	۱۰/۸
لینولئیک اسید	۱/۴
CLA	۸۰/۴
CLAایزومر سیس ۹ ترانس ۱۱	۳۷/۸
CLAایزومر ترانس ۱۰ سیس ۱۲	۳۹/۲

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه توده بدنی و ترکیب بدنی در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدای مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)

وزن و ترکیب بدنی	مداخله (n=۳۴)	دارونما (n=۳۲)	p
وزن کیلوگرم (Kg)	۸/۴۲±۷۱/۱	۷/۷۶±۷۱/۵	۰/۸
BMI کیلوگرم بر متر مربع (Kg/m^2)	۲/۳۲±۲۳/۲	۲/۳۲±۲۳/۳	۰/۸
درصد چربی بدن (٪)	۵/۲۹±۱۸/۸	۴/۸۷±۱۸/۷	۰/۹
وزن بدون چربی بدن کیلوگرم (Kg)	۴/۰۲±۵۳/۴	۴/۴۱±۵۳/۹	۰/۶

Independent-Sample T test

پیش و پس از مکمل یاری اختلاف معنی داری نداشت، داده ها در جدول ۳ آمده است.

میانگین درصد چربی بدن افراد شرکت‌کننده در گروه مداخله در ابتدای مطالعه برابر با ۱۸/۸٪ با انحراف معیار ۵/۲۹ بود. در انتهای مطالعه میانگین درصد چربی بدن افراد گروه مداخله برابر با ۱۹/۱٪ با انحراف معیار ۵/۰۲ بود. آزمون Paired-Sample T test نشان داد اختلاف معنی‌داری از نظر درصد چربی بدنی در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه مداخله وجود ندارد (P=۰/۲). میانگین اختلافات در گروه مداخله برابر با ۰/۲ با انحراف معیار ۱/۳ بود.

میانگین درصد چربی بدن افراد شرکت‌کننده در گروه دارونما در ابتدای مطالعه برابر با ۱۸/۷٪ با انحراف معیار ۴/۸۷ بود. در انتهای مطالعه میانگین درصد چربی بدن افراد گروه دارونما برابر با ۱۸/۸٪ با انحراف معیار ۵/۰۳ بود. آزمون Paired-Sample T test نشان داد که اختلاف معنی‌داری از نظر درصد چربی بدنی در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه دارونما وجود ندارد (P=۰/۸). میانگین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار وزن و نمایه توده بدنی در گروه‌های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

وزن و نمایه توده بدنی	زمان مطالعه	گروه مداخله (n=۳۴)	گروه دارونما (n=۳۲)	p 1	p 2
وزن - کیلوگرم(Kg)	ابتدای مطالعه	۷۱/۱±۸/۴۲	۷۱/۵±۷/۷۶	۰/۸	۰/۷
	انتهای مطالعه	۷۱/۳±۸/۱۲	۷۱/۵±۷/۶۹	۰/۹	
	میانگین تغییرات	۰/۱۳(±۱/۷)	-۰/۰۴(±۱/۵)		
	p3	۰/۷	۰/۹		
BMI کیلوگرم بر متر مربع (Kg/m^2)	ابتدای مطالعه	۲۳/۲±۲/۳۲	۲۳/۳±۲/۳۲	۰/۸	۰/۷
	انتهای مطالعه	۲۳/۲±۲/۲۳	۲۳/۳±۲/۳۱	۰/۹	
	میانگین تغییرات	۰/۰۴(±۰/۶)	-۰/۰۱(±۰/۵)		
	p3	۰/۷	۰/۹		

1. Independent-Sample T test, 2.ANCOVA, 3. Paired-Sample T test

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار ترکیب بدنی و چربی شکمی در گروه‌های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

ترکیب بدنی	زمان مطالعه	گروه مداخله (n=۳۴)	گروه دارونما (n=۳۲)	p 1	p 2
درصد چربی بدن	ابتدای مطالعه	۱۸/۸±۵/۲۹	۱۸/۷±۴/۸۷	۰/۹	۰/۵
	انتهای مطالعه	۱۹/۰۸±۵/۰۲	۱۸/۸±۵/۰۳	۰/۸	
	میانگین تغییرات	۰/۲(±۱/۳)	۰/۰۸(±۱/۴)		
	p 3	۰/۲	۰/۸		
وزن بدون چربی بدن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۵۳/۴±۴/۰۲	۵۳/۹±۴/۴۱	۰/۶	۰/۶
	انتهای مطالعه	۵۳/۳±۳/۷۳	۵۳/۶±۴/۴۹	۰/۸	
	میانگین تغییرات	-۰/۱۲(±۱/۲)	-۰/۴(±۱/۹)		
	p 3	۰/۶	۰/۳		
دور کمر (سانتی‌متر)	ابتدای مطالعه	۸۷/۱±۶/۲۱	۸۶/۷±۴/۸۸	۰/۸	۰/۸
	انتهای مطالعه	۸۶/۵ ±۵/۶۴	۸۵/۹±۵/۲۸	۰/۷	
	میانگین تغییرات	-۰/۶(±۲/۴)	-۰/۷۴(±۲/۹)		
	p 3	۰/۱۴	۰/۲		
میزان چربی احشایی	ابتدای مطالعه	۷/۳۵±۳/۴۹	۷/۱±۲/۸۷	۰/۸	۰/۸
	انتهای مطالعه	۷/۰۷±۳/۰۲	۶/۹۲±۲/۸۱	۰/۸	
	میانگین تغییرات	-۰/۳(±۰/۹)	-۰/۲(±۰/۸)		
	p 3	۰/۰۷	۰/۱۴		
درصد چربی شکمی (٪)	ابتدای مطالعه	۱۹/۱±۶/۴۱	۲۰/۵±۵/۳۱	۰/۷	۰/۶
	انتهای مطالعه	۱۹/۸±۵/۷۳	۲۰/۴±۵/۲۲	۰/۶	
	میانگین تغییرات	-۰/۱۳(±۱/۵)	-۰/۰۲(±۱/۱۲)		
	p 3	۰/۶	۰/۹		

1. Independent-Sample T test, 2. ANCOVA, 3. Paired-Sample T test

اختلافات در گروه دارونما برابر با ۰/۰۸ با انحراف معیار ۱/۳۹ بود.

در انتها آزمون ANCOVA نشان داد مکمل یاری با CLA اثر معنی‌داری بر درصد چربی بدن افراد دریافت‌کننده آن ندارد (P=۰/۵). داده های مربوط به درصد چربی در جدول ۴ آمده است.

به همین ترتیب وزن بدون چربی بدن افراد شرکت کننده، میانگین دور کمر، میانگین چربی احشایی و درصد چربی شکمی قبل از مکمل یاری بین دو گروه و در هر گروه در مدت مکمل یاری تغییر معنی داری نداشت. داده ها در جدول ۴ آمده است.

همچنین میزان فشارخون افراد در ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. و پس از مداخله نیز اختلاف معنی داری از نظر فشار خون بین دو گروه و در هر گروه قبل و پس از مکمل یاری مشاهده نشد. داده های مربوط به فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در جدول ۵ آمده است.

بحث و نتیجه گیری

به طور کلی CLA امروزه به عنوان مکملی پر طرفدار در جامعه تلقی می شود. بسیاری آن را به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

جدول ۵ -میانگین و انحراف معیار فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در گروه‌های مورد مطالعه پیش و پس از مداخله

فشارخون	زمان مطالعه	گروه مداخله (n=۳۴)	گروه دارونما (n=۳۲)	p1	p2
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	ابتدای مطالعه	۱۱۹/۷ ±۷/۸۴	۱۱۹/۷±۶/۸۲	۰/۹	۰/۹
	انتهای مطالعه	۱۱۹/۱±۵/۸۱	۱۱۸/۹±۵/۹۳	۰/۹	
	میانگین تغییرات	-۰/۶(±۸/۵)	-۰/۸(±۷/۳)		
	p3	۰/۷	۰/۶		
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	ابتدای مطالعه	۷۶/۶±۸/۹۱	۷۸/۷±۱۰/۵۲	۰/۴	۰/۷
	انتهای مطالعه	۷۵/۴±۶/۸۱	۷۵/۵±۶/۷۱	۰/۹	
	میانگین تغییرات	۱/۲(±۸/۴)	۳/۲۸(±۹/۹)		
	p3	۰/۴	۰/۰۷		

1. Independent-Sample T test, 2. ANCOVA, 3. Paired-Sample T test

منظور کاهش وزن و یا بهبود ترکیب بدنی مصرف می نمایند در حالی که نتایج مطالعات انسانی بسیار متناقض است و تنها در مطالعات سلولی و یا حیوانی این اثرات CLA مشاهده شده است (۱). به نظر می رسد فرآیند هایی که در مطالعات حیوانی باعث کاهش وزن و یا بهبود ترکیب بدنی و کاهش فشار خون در اثر مصرف CLA می شوند در مطالعات انسانی به آن اندازه موثر نیستند و یا ممکن است عوامل مخدوشگر در مطالعات انسانی سبب شود که اثرات CLA در این مطالعات متناقض باشد.

در پژوهش حاضر آنالیز کوواریانس نشان داد CLA در مقایسه با دارونما بر هیچ یک از متغیرهای ذکرشده تأثیری ندارد. همسو با پژوهش حاضر در مطالعه زمبل نیز اثری بر ترکیب بدنی مشاهده نشد. این مطالعه نیز مانند مطالعه حاضر که بر افراد سالم انجام شد بر ۱۷ زن سالم صورت گرفته بود (۱۴). همچنین در سال ۲۰۰۲ کریدر و همکارانش نیز به نتایج مشابهی دست یافتند؛ در این مطالعه ۲۳ ورزشکار بدن‌سازی روزانه ۶ گرم CLA را برای ۲۸ روز دریافت کردند که اثری بر ترکیب بدنی نداشت (۱۵). در مطالعه لمبرت مردان و زنان سالم که به طور معمول ورزش می‌کردند مورد مطالعه قرار گرفتند و ۳/۹ گرم CLA در روز را برای ۱۲ هفته دریافت کردند. در این مطالعه نیز مکمل یاری اثر معنی‌داری بر ترکیب بدنی فرد نداشت (۱۶). در مطالعه‌ای که ماکالوسو و همکارانش در سال ۲۰۱۲ چاپ کردند CLA در آزمایشگاه سبب افزایش تولید تستوسترون شد ولی تغییری در موجود زنده مشاهده نشد (۱۷). همچنین در مطالعه‌ای که روی ۶ زن سالم بزرگ سال انجام شد ۴ هفته مکمل یاری با ۳/۹ گرم CLA در روز هیچ اثر معنی‌داری مشاهده نشد (۱۸). در مطالعه اسلاجیس و همکارانش ۴۰۱ نفر با BMI بالای ۲۵ و دامنه سنی بین ۴۰ تا ۷۰ سال شرکت داشتند و روزانه ۴ گرم CLA را برای ۶ ماه دریافت کردند. در این مطالعه نیز اثر معنی‌داری بر ترکیب بدنی مشاهده نشد (۱۹). مطالعه ژوزف و همکارانش روی مردان هایپرلیپیدمیک دارای اضافه‌وزن نیز نتایج مشابهی نشان داد (۲۰). اما برخی مطالعات نتایج متناقضی نشان داده اند. برای مثال بلانکسون و همکارانش در مطالعه ای که ۴۷ زن و مرد دچار چاقی یا اضافه وزن مطالعه را به پایان رساندند اثراتی از بهبود ترکیب بدنی در اثر مصرف CLA را مشاهده کردند (۱۳). کمفویس و همکارانش نیز اثراتی از مکمل یاری CLA بر ترکیب بدنی را نشان دادند.

در این مطالعه ۱۳ هفته مکمل یاری CLA روی افراد دارای اضافه وزن سبب افزایش بیشتر توده بدون چربی بدن شد (۲۱). باید توجه داشت که مطالعاتی که اثراتی از مصرف مکمل CLA بر ترکیب بدنی را نشان داده اند بیشتر بر افراد دچار چاقی و اضافه‌وزن بوده اند ولی مطالعه حاضر روی افراد سالم انجام گردید. ممکن است تفاوت نتایج

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

بدین دلیل باشد که فرآیندهای تحت تاثیر CLA از جمله کاهش اندازه و تعداد سلول های چربی، تعدیل آدیپوکین ها و سیتوکین ها، افزایش فعالیت هورمون حساس به لیپاز (HSL) و یا افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در افراد چاق اهمیت بیشتری دارند (۱و ۲۲-۲۴). از طرف دیگر در مطالعه پینکوسکی که بر ۸۵ (۴۳ زن و ۴۲ مرد) فرد سالم بین سنین ۱۸ تا ۴۵ سال انجام شد نشان داد که CLA بر ترکیب بدنی افراد سالمی که در یک برنامه ورزش قدرتی قرار دارند نیز موثر است.

البته باید توجه داشت که این مطالعه چند محدودیت دارد. برای مثال ۲ هفته برای دوره پاک‌سازی احتمالاً ناکافی بود. همچنین ممکن است اثرات فصل بر افزایش توده چربی بدن نتایج مطالعه را مخدوش کرده باشد (۲۳). از مهمترین دلایل تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعه پینکوسکی آن است که در این مطالعه اثرات مکمل CLA در کنار انجام ورزش قدرتی مشاهده شده است به عبارتی ممکن است ورزش اثرات CLA در افزایش چربی سوزی، کاهش مصرف گلیکوژن و کاهش شکست عضلات را تشدید نماید (۱و۲). از طرف دیگر اثرات مشاهده شده در این مطالعه بر کاهش توده چربی و افزایش توده عضلانی بسیار کوچک است. در مطالعه مروری ای که توسط اگراس و همکارانش در سال ۲۰۱۱ روی اثرات CLA بر کاهش وزن انجام شد بیان گردید که به طور کلی به نظر می‌رسد CLA به کاهش توده چربی و اندازه دور کمر افراد کمک می‌کند ولی اثرات کمی روی وزن بدن و یا BMI دارد و شواهد بالینی کمی برای توصیه به مصرف جهت کاهش وزن وجود دارد (۲۵). کندی و همکارانش نیز در مطالعه مروری دیگری در سال ۲۰۱۰ این گونه نتیجه گرفتند که اثر CLA بر کاهش چاقی در مطالعات حیوانی به خصوص مطالعات روی موش‌ها دیده‌شده ولی این اثرات تنها در برخی از مطالعات انسانی دیده‌شده است و نتایج در مطالعات انسانی چندان واضح نیست (۱). در مطالعه حاضر نیز مکمل یاری با CLA هیچ اثر معنی‌داری بر ترکیب بدنی و چربی شکمی نداشت.

بدین ترتیب نتایج پژوهش حاضر به مجموعه ای از نتایج بی اثری CLA بر ترکیب بدنی اضافه می شود که نشان می دهند برخلاف آنچه در کلینیک از فواید CLA نامبرده می شود اثرات آن چندان در انسان به اثبات نرسیده است. از طرف دیگر بسیاری از مطالعات سلولی و حیوانی نشان می دهند که CLA می تواند سبب کاهش فشار خون شود بدین جهت چندین مکانیسم کاهش فشار خون در اثر مصرف CLA بیان شده است از آن جمله می توان به اثرات CLA بر کاهش بیان mRNA لپتین و آنژیوتنسینوژن و یا افزایش سطح آدیپونکتین پلاسما اشاره کرد (۷و۸). در پژوهش حاضر هیچ اثر معنی داری از مصرف مکمل CLA بر فشار خون مشاهده نشد. به طور کلی نتایج کارآزمایی های بالینی چندان این اثرات را تایید نمی کند برای مثال رف و همکارانش تأثیر ایزومرهای CLAدر ۶۰ مرد سالم ۳۵ تا ۶۵ ساله سالم به مدت ۵ هفته مطالعه نمودند و مشاهده کردند کهCLA یا واکسینیک اسید تأثیر معنی‌داری روی فشارخون سیستولیک و دیاستولیک ندارد (۹). همچنین مطالعه ای که بر مردان ژاپنی سالم دچار اضافه وزن انجام شد نیز نتایج نسبتا مشابهی داشت (۱۰). در مطالعه سوم انگبرینگ و همکارانش به بررسی اثرات مصرف ایزومر سیس ۹ ترانس ۱۱ CLA روی ۶۱ فرد داوطلب پرداختند. نتایج این مطالعه نیز نشان داد مصرف کوتاه مدت مقدار بالای ایزومر ۹و۱۱ تأثیری بر فشارخون در افراد سالم ندارد (۲۶). در مطالعه اسلاجیس و همکارانش نیز اثر معنی‌داری از ایزومر سیس ۹ ترانس ۱۱ CLA بر فشارخون مشاهده نشد. در این مطالعه ۴۰۱ نفر با BMI بالای ۲۵ و رنج سنی بین ۴۰ تا ۷۰ سال شرکت داشتند و روزانه ۴ گرم CLA را برای ۶ ماه دریافت کردند (۱۹). اما آریائیان و همکارانش در مطالعه‌ای که به بررسی اثر CLA، ویتامین E و ترکیب آن‌ها بر پروفایل چربی و فشارخون افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال پرداختند به نتایج متفاوتی دست یافتند. در این مطالعه ۸۷ بیمار به ۴ گروه تقسیم شدند. مکمل یاری به مدت ۳ ماه انجام شد. فشارخون سیستولیک به طور

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

معنـی‌داری در گـروه دریافـت کننـده CLA در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده ویتامین E و یـا دارونما کاهش یافت (۶). از مهمترین عوامل تفاوت نتایج مطالعه آریائیان با پژوهش حاضر می‌توان بـه سالم بودن افراد شـرکت‌کننـده در مطالعـه حاضـر اشاره کرد. به نظر می رسد پـژوهش حاضـر اولـین مطالعه ای است که به بررسی اثرات مکمـل یـاری CLA بر فشارخون با مقدار و مـدت زمـان مکمـل یاری مناسب در افراد سـالم جـوان مـی پـردازد؛ از طرفـی در پـژوهش حاضـر از نسـبتی از ایزومرهـا استفاده شد که در مطالعه آریائیان بر فشارخون اثر داشته اند.

مهمترین محدودیت مطالعه حاضـر عـدم انـدازه گیری غلظت خونی CLA شرکت کنندگان بود که می توانست اطمینـان بیشـتری از مصـرف صـحیح مکمل ایجاد نماید. بـه هـر صـورت سـعی شـد بـا مراجعه حضوری، تمـاس تلفنـی و کنتـرل قـوطی خالی مکمل در زمان انجام آزمون دوم تا حدامکان این محدودیت رفع شود.

به طور کلی نتایج مطالعه حاضـر نشـان داد کـه مصرف مکمل CLA به مدت ۸ هفته به میزان ۳/۲ گـرم در روز در افـراد سـالم تـأثیر معنـی‌داری بـر ترکیب بدنی افـراد، چربـی شـکمی و فشـار خـون ندارد. گرچه به نظر مـی رسـد مطالعـات بیشـتری برای بررسی اثرات CLA بر ترکیـب بـدنی و فشـار خون در گروه های سـنی و جنسـی مختلـف نیـاز است؛ در حال حاضر شواهد کمی برای توصـیه بـه مصرف این مکمل به این منظور وجود دارد.

تقدیر و تشکر:

ایـن مقالـه برگرفتـه از بخشـی از پایـان نامـه کارشناسی ارشد تحت عنوان " بررسی اثـر مکمـل یاری بـا اسـیدهای چـرب لینولئیـک کونژوگـه بـر حداکثر اکسیژن مصرفی طی ورزش، ترکیب بـدنی و فشارخون مردان سالم ساکن خوابگاه‌های پسرانه دانشگاه علوم پزشکی تهران" است که با استفاده از بودجه مصوب طرح های پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشکی تهران به انجام رسیده است.

محققـان برخـود لازم مـی داننـد از همکـاری صمیمانه تمامی داوطلبین شرکت در مطالعه کمال تشـکر را بـه عمـل آورنـد. همچنـین از شـرکت داروسازی دانا به دلیل تامین رایگان کپسول هـای دارونما، سـرکار خـانم شـیرین افشـاری بـه دلیـل همکاری دلسوزانه و در اختیار قـرار دادن دسـتگاه های مورد نیاز برای انجام آزمون ها، از جناب آقای مهندس احمد دربهانی و سرکار خانم سـونیا تیـان (Sonia Tian) به دلیـل کمـک در واردات مکمـل CLA بی نهایت سپاس گزاریم. همچنین از آقایـان علی کاظمی و فرامرز شا احمدی به دلیـل معرفـی پژوهش به بسیاری از شرکت کنندگان و تشـویق و پیگیری برای مصرف درست کپسـول هـا قـدردانی می نماییم.

منابع

1. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. J. Nutr. Biochem. 2010;21(3):171-9.

2. Brown AW, Trenkle AH, Beitz DC. Diets high in conjugated linoleic acid from pasture-fed cattle did not alter markers of health in young women. Nutr Res. 2011;31(1):33-41.

3. Goedecke J, Rae DE, Smuts CM, Lambert EV, O'Shea M. Conjugated linoleic acid isomers, t10c12 and c9t11, are differentially incorporated into adipose tissue and skeletal muscle in humans. Lipids. 2009;44(11):983-8.

4. Gallagher ML. Intake: The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, editors. Krause Food & The nutrition Care Process. 13th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 32-128.

5. Reynolds C, Roche H. Conjugated linoleic acid and inflammatory cell signalling. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010;82(4-6):199-204.

6. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

13. 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.

14. Zambell KL, Keim NL, Van Loan MD, Gale B, Benito P, Kelley DS, et al. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on body composition and energy expenditure. Lipids. 2000; 35(7):777-82.

15. Kreider R, Ferreira M, Greenwood M, Wilson M, Almada A. Effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. J. Strength Cond. 2002; 16(3):325-34.

16. Lambert EV, Goedecke JH, Bluett K, Heggie K, Claassen A, Rae DE, et al. Conjugated linoleic acid versus high-oleic acid sunflower oil: effects on energy metabolism, glucose tolerance, blood lipids, appetite and body composition in regularly exercising individuals. Br J Nutr. 2007; 97(5):1001-11.

17. Macaluso F, Morici G, Catanese P, Ardizzone NM, Gammazza AM, Bonsignore G, et al. Effect of conjugated linoleic acid on testosterone levels in vitro and in vivo after an acute bout of resistance exercise. J Strength Cond. 2012; 26(6):1667.

18. Zambell KL, Horn WF, Keim NL. Conjugated linoleic acid supplementation in humans: effects on fatty acid and glycerol kinetics. Lipids. 2001;36(8):767-72.

19. Sluijs I, Plantinga Y, de Roos B, Mennen LI, Bots ML. Dietary supplementation with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid and aortic stiffness in overweight and obese adults. AJCN.

Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, et al. Effect of conjugated linoleic acid, vitamin E and their combination on lipid profiles and blood pressure of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4(6):1423-32.

7. Nagao K, Inoue N, Wang YM, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003; 310(2):562-6.

8. Inoue N, Nagao K, Hirata J, Wang Y-M, Yanagita T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004;323(2):679-84.

9. Raff M, Tholstrup T, Sejrsen K, Straarup EM, Wiinberg N. Diets rich in conjugated linoleic acid and vaccenic acid have no effect on blood pressure and isobaric arterial elasticity in healthy young men. J. Nutr. 2006;136(4):992-7.

10. Iwata T, Kamegai T, Yamauchi-Sato Y, Ogawa A, Kasai M, Aoyama T, et al. Safety of dietary conjugated linoleic acid (CLA) in a 12-weeks trial in healthy overweight Japanese male volunteers. J. Oleo Sci. 2007; 56(10):517-25.

11. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the international physical activity questionnaire (IPAQ)—Short and long forms. Retrieved September. 2005;17:2008.

12. Nieman DC, Williams AS, Shanely RA, Jin F, McAnulty SR, Triplett NT, et al. Quercetin's influence on exercise performance and muscle mitochondrial biogenesis. Med Sci Sports. 2010;42(2): 338-45.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

2010;91(1):175-83.

20. Joseph SV, Jacques H, Plourde M, Mitchell PL, McLeod RS, Jones PJH. Conjugated linoleic acid supplementation for 8 weeks does not affect body composition, lipid profile, or safety biomarkers in overweight, hyperlipidemic men. J. Nutr. 2011;141(7):1286-91.

21. Kamphuis MMJW, Lejeune MPGM, Saris WHM, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid supplementation after weight loss on body weight regain, body composition, and resting metabolic rate in overweight subjects. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(7):840-7.

22. Kim JH, Park HG, Pan JH, Kim SH, Yoon HG, Bae GS, et al. Dietary conjugated linoleic acid increases endurance capacity of mice during treadmill exercise. J. Med. Food. 2010:8-13.

23. Pinkoski C, Chilibeck P, Candow D, Esliger D, Ewaschuk J, Facci M, et al. The effects of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training. Med Sci Sports. 2006;38(2):339-48.

24. Rahman MM, Halade GV, El Jamali A, Fernandes G. Conjugated linoleic acid (CLA) prevents age-associated skeletal muscle loss. Biochem. Biophys. Res. 2009;383(4):513-8.

25. Egras AM, Hamilton WR, Lenz TL, Monaghan MS. An evidence-based review of fat modifying supplemental weight loss products. J. Obes. 2011;2011:1-7.

26. Engberink M, Geleijnse J, Wanders A, Brouwer I. The effect of conjugated linoleic acid, a natural trans fat from milk and meat, on human blood pressure: results from a randomized crossover feeding study. J Hum Hypertens. 2011:1-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]

Evaluation of the effect of conjugated linoleic acids supplementation on blood pressure and body composition of 20-27 year old males: A double-blind, placebo-controlled clinical trial

Milad Tajmanesh, BSc. Master of Nutrition, School of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. miladtajmanesh@gmail.com
***Naheed Aryaeian,** Assistant Professor of nutrition, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). aryaeian.n@iums.ac.ir
Mostafa Hosseini, Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics Department of Epidemiology and Statistics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mhossein110@yahoo.com
Reza Mazaheri, MD, MSc, PhD. Assistant Professor of Sports Medicine. Medical Sports Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Mazaheri_md@tums.ac.ir
Ramin Kordi, MD, MSc, PhD. Associate Professor of Sports Medicine, Medical Sports Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ramin_kordi@tums.ac.ir

Abstract

Background: Although the effect of Conjugated Linoleic Acids (CLAs) on blood pressure and body composition is revealed in several in vitro and animal studies, the results of human studies are controversial. The purpose of the current clinical double blind trial was to determine the effect of 2 months CLA supplementation on blood pressure and body composition of non trained healthy young male students.
Methods: This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted on 66 non trained healthy male students. Before and after eight weeks supplementation with 4×0.8g.d-1 CLA or placebo (soybean oil), lean body mass and fat mass were measured with BIA, trunk and visceral fat and waist circumference were measured with ViScan. Physical activity amount and dietary intake of participants were similar together, because they lived in dorms. Statistical analyses were performed using the SPSS16 software, the statistical tests being analysis of covariance, Independent sample t test, paired-sample t-test and Mann-Whitney U tests.
Results: CLA supplementation had no effect on blood pressure, lean body mass, body fat mass, trunk and visceral fat and waist circumference.
Conclusions: These results show that CLA does not affect on body composition and blood pressure in non trained young male students.

Keywords: Conjugated linoleic acids, Blood pressure, Body composition, Weight loss, Trunk fat

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-07-23]