

ارتباط بین میزان روی سرم با فاکتورهای التهابی و کنترل قند خون در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲

مریم تقدیر^۱، سید ابوالقاسم جزایری^۱، هاله صدرزاده یگانه^۱، مجتبی سبندی^۲، مهکامه عاشورپور^۱، فریبا فاتحی^۱، محمود جلالی^{۱*}

چکیده

مقدمه: متابولیسم روی که یکی از ریز مغذی‌های ضروری است، در دیابت تغییر می‌کند. مشخص شده که بین روی و هر دو نوع دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ ارتباط وجود دارد. $TNF-\alpha$ و $IL-6$ ، فاکتورهای التهابی هستند که با مقاومت به انسولین ارتباط دارند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین روی و فاکتورهای التهابی ($TNF-\alpha$ و $IL-6$) ارتباط وجود دارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین روی با فاکتورهای التهابی ($TNF-\alpha$ و $IL-6$) و کنترل قند خون (گلوکز و $HbA1c$)، بر روی زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم انجام شد.

روش‌ها: مطالعه حاضر، یک مطالعه مقطعی تحلیلی می‌باشد که بر روی ۴۵ زن دیابتی و ۴۵ زن سالم با محدوده سنی ۶۰-۴۵ سال و نمایه توده بدن (BMI) $25-30 \text{ kg/m}^2$ انجام شد. وضعیت قند خون (گلوکز و $HbA1c$)، روی سرم، $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در هر دو گروه اندازه‌گیری گردید. از آزمون T مستقل برای مقایسه میانگین و از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی متغیرها در دو گروه استفاده شد.

یافته‌ها: بین سطح روی با مقادیر $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط مستقیمی (به ترتیب $r=0/28$ و $r=0/03$) دیده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین بین سطح روی با سطح گلوکز و $HbA1c$ در گروه زنان بزرگسال دیابتی رابطه معکوس (به ترتیب $r=-0/06$ و $r=-0/07$) وجود داشت ولی این رابطه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

نتیجه‌گیری: بین میزان روی سرم با فاکتورهای التهابی ($TNF-\alpha$ و $IL-6$) و قند خون (گلوکز و $HbA1c$) در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباطی معنی‌دار مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: روی، فاکتورهای التهابی، دیابت نوع ۲

۱- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- کارشناس ارشد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

* **نشانی:** گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۴۹۱۱

پست الکترونیک: jalalikh@sina.tums.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع ۲، حدود ۹۵-۹۰ درصد موارد دیابت را شامل می‌شود. مهمترین عوامل خطر بروز دیابت نوع ۲، دریافت بالای انرژی، سن بالا، عدم تحرک و چاقی هستند [۱]. از عوارض و مشکلات دیابت می‌توان به نایبایی، اختلالات کلیوی، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی و عروقی و قطع عضو (پا) اشاره کرد [۲، ۳]. از هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) برای کنترل طولانی مدت قند خون (در ۲-۳ ماه گذشته) استفاده می‌شود [۴].

روی یکی از ریز مغذی‌های ضروری است که متابولیسم آن در دیابت تغییر می‌کند [۵]. مشخص شده که بین روی و هر دو نوع دیابت وابسته به انسولین و دیابت غیر وابسته به انسولین ارتباط وجود دارد [۶، ۷]. وجود مقادیر کافی روی برای رشد و نمو، سیستم ایمنی، متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک، تولیدمثل، بینایی، چشایی، رفتار و ادراک، استخوان‌سازی و بیان اطلاعات ژنتیکی ضروری است [۸-۱۱].

عامل نکروز توموری آلفا (TNF- α)، یک سیتوکین است که به طور عمده از مونوسیت‌ها و ماکروفاژها ترشح می‌شود. این سیتوکین، باعث ایجاد تغییرات متابولیکی و سلولی بسیاری در بیماران با وضعیت بحرانی می‌گردد [۹]. TNF- α در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی افزایش می‌یابد که نشان دهنده این است که احتمال دارد TNF- α نقشی در بروز مقاومت به انسولین داشته باشد [۱۲].

اینترلوکین ۶ (IL-6) نیز یک سیتوکین است که به میزان زیادی توسط بافت چربی تولید می‌شود و میزان در گردش آن با نمایه توده بدن، حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز مرتبط است [۹]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین روی و فاکتورهای التهابی (TNF- α ، IL-6) ارتباط وجود دارد [۱۳، ۱۴] و این فاکتورهای التهابی بر هموستاز متالوتیونین، که نقش مهمی در هموستاز روی دارد، اثر می‌گذارند [۱۵، ۱۶]؛ از این رو انجام مطالعات بیشتر در این زمینه به ویژه در بیماران دیابتی ضروری است.

با توجه به افزایش روزافزون شیوع بیماری دیابت و اهمیت عنصر روی در بیماری دیابت از طریق ارتباط احتمالی با فاکتورهای التهابی و قند خون؛ به نظر می‌رسد بررسی

ارتباط بین روی با این عوامل به ویژه در بیماران دیابتی از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین روی با فاکتورهای التهابی (TNF- α و IL-6) و قند خون (گلوکز و HbA1c) بر روی زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم انجام شد. فقط زنان با اضافه وزن در این مطالعه شرکت کردند.

روش‌ها

مطالعه حاضر، یک مطالعه مقطعی تحلیلی می‌باشد. جامعه آماری مورد مطالعه را در گروه بیماران، ۴۵ زن دیابتی مراجعه کننده به انجمن دیابت ایران و در گروه سالم، ۴۵ زن سالم که از نظر محدوده سنی و نمایه توده بدن مشابه با گروه بیماران دیابتی بودند، تشکیل دادند. در این مطالعه روش نمونه‌گیری، نمونه‌گیری آسان^۱ بود و افراد واجد شرایط به ترتیب مراجعه و تا تکمیل حجم مورد نظر، انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ابتلای به دیابت نوع ۲ (قند خون ناشتا تایید شده بیشتر از ۱۲۶ mg/dl) که حداقل ۳ سال از شروع بیماری آنها گذشته بود (در مورد گروه زنان سالم در معیارهای عدم ورود قرار گرفت)، داشتن نمایه توده بدن (BMI) ۳۰-۲۵ kg/m²، قرار داشتن در محدوده سنی ۶۰-۴۵ سال و تمایل به همکاری در طرح. همه بیماران دیابتی فقط داروهای کاهش دهنده قند خون دریافت می‌کردند. هیچکدام از شرکت کنندگان مبتلا به بیماری‌های مزمن (قلبی-عروقی، کلیوی و اختلال غده تیروئید) نبودند و داروهای کاهنده چربی خون و مکمل روی دریافت نمی‌کردند.

از تمامی افراد شرکت کننده در این مطالعه جهت خون‌گیری رضایت‌نامه کتبی آگاهانه گرفته شد و هیچ مداخله‌ای بر روی افراد شرکت کننده صورت نگرفت، همچنین کلیه اطلاعات اخذ شده از افراد مورد بررسی در تمام مراحل تحقیق از جمله انتشار نتایج، محرمانه ماند.

قبل از مصرف قرص‌های پایین آورنده قند خون و پس از گرفتن رضایت‌نامه، از کلیه افراد مورد مطالعه در حالت ناشتا

مقایسه میانگین متغیرهای کمی در دو گروه زنان دیابتی و سالم استفاده گردید. از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی متغیرها در دو گروه استفاده شد. سطح معناداری آماری، ۵ درصد انتخاب شد.

یافته‌ها

طبق جدول ۱، میانگین سن، نمایه توده بدن و طول مدت یائسگی در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. همچنین طبق جدول ۱، میانگین گلوکز و HbA1c در گروه زنان بزرگسال دیابتی بیشتر از گروه زنان بزرگسال سالم بود که از نظر آماری معنی‌دار محاسبه شد ($P < 0/001$). میانگین میزان روی در گروه زنان بزرگسال سالم ($\mu\text{g/dl}$) $99/24 \pm 2/5$ از گروه زنان بزرگسال دیابتی ($\mu\text{g/dl}$) $94/07 \pm 3/4$ بیشتر بود ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین IL-6 در گروه زنان بزرگسال دیابتی بیشتر از زنان بزرگسال سالم و از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین TNF- α در گروه زنان بزرگسال دیابتی (pg/ml) $4/3 \pm 0/22$ به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بزرگسال سالم (pg/ml) $2/9 \pm 0/15$ بود ($P < 0/001$).

طبق جدول ۲، در هر دو گروه زنان بزرگسال دیابتی و سالم بین میزان روی با گلوکز و HbA1c رابطه معکوس وجود داشت ولی این رابطه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. بین سطح روی و IL-6 در گروه زنان بزرگسال دیابتی ارتباط مستقیم و در گروه زنان بزرگسال سالم رابطه معکوس وجود داشت که از نظر آماری معنی‌دار نبود. در هر دو گروه زنان بزرگسال دیابتی و سالم، بین روی و TNF- α ارتباط مستقیمی وجود داشت که در گروه زنان بزرگسال سالم این ارتباط معنی‌دار بود ($P = 0/03$).

(۱۲ ساعت) ۱۰ میلی لیتر خون از ورید دست گرفته شد و ۲ میلی لیتر آن در یک لوله حاوی ۰/۳ میلی لیتر ماده ضد انعقاد EDTA ۵٪ کریستالیزه جهت پلاسما ریخته شد و سپس درب لوله با استفاده از پارافیلیم بسته شد و به آرامی با ماده ضد انعقاد مخلوط گردید تا لخته نشود. پس از جداسازی پلاسما توسط سانتریفوژ، به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۵۰۰g، گلبول‌های قرمز سه بار با سرم فیزیولوژی جهت تهیه همولیزات شستشو داده شدند. از همولیزات برای اندازه‌گیری HbA1c استفاده گردید. HbA1c با روش کلریمتری به روش M.Parker [۱۷] اندازه‌گیری شد. ۸ cc دیگر در لوله‌های شیشه‌ای فاقد ماده ضد انعقاد ریخته شد. ابتدا لوله‌ها به مدت نیم ساعت در حرارت آزمایشگاه قرار داده شدند و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰g سانتریفوژ شدند تا سرم جدا شود. اندازه‌گیری گلوکز سرم با روش آنزیمی با استفاده از کیت زیست شیمی انجام گردید. روی سرم با استفاده از کیت Randox (London, UK) با روش اسپکتوفوتومتری رنگ سنجی اندازه‌گیری شد و بر حسب $\mu\text{g/dl}$ بیان شد. TNF- α با استفاده از کیت Bender (Vienna, Austria) با حساسیت $2/3 \text{ pg/ml}$ و با درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۶٪ با روش ELISA اندازه‌گیری شد. IL-6 با استفاده از کیت Bender (Vienna, Austria) با حساسیت $0/92 \text{ pg/ml}$ و با درصد ضریب تغییرات درون آزمونی ۳/۴٪ با روش ELISA اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام مقادیر در متن به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SE) بیان شده است. از آزمون T مستقل برای

جدول ۱- مقادیر متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه زنان یائسه دیابتی نوع ۲ و سالم

متغیر	گروه	
	دیابتی	سالم
سن (سال) **	۵۴±۰	۵۲±۰
نمایه توده بدن (kg/m ²) **	۲۷/۶±۰/۲	۲۷/۴±۰/۳
طول مدت یائسگی (سال) **	۴±۰/۳	۵±۰/۵
گلوکز (mg/dl) *	۱۶۸±۷	۹۳±۱
HbA1c (%) *	۸/۶±۰/۲	۶/۲±۰/۱
روی (μg/dl) **	۹۴±۳/۴	۹۹/۲±۲/۵
IL-6 (pg/ml) **	۲/۳±۰/۲	۱/۷±۰/۲
TNF-α (pg/ml) **	۴/۳±۰/۲	۲/۹±۰/۱

نوع مطالعه: مقطعی - تحلیلی، روش آماری مورد استفاده برای مقایسه دو گروه: آزمون t-test
حجم نمونه: ۴۵ نفر در هر گروه، \bar{x} مقادیر ارائه شده میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SE) هستند.
* اختلاف در سطح $\alpha = 0/01$ معنی دار می باشد.
** اختلاف غیر معنی دار می باشد.

جدول ۲- همبستگی روی با گلوکز، HbA1c، IL-6، TNF-α در دو گروه زنان یائسه دیابتی نوع ۲ و سالم

متغیر	گروه دیابتی	
	ضریب همبستگی یا r	گروه سالم
گلوکز (mg/dl)	** -۰/۰۶	** -۰/۰۸
HbA1c (%)	** -۰/۰۷	** -۰/۰۸
IL-6 (pg/ml)	** ۰/۲۸	** -۰/۲۴
TNF-α (pg/ml)	** ۰/۳۶	* ۰/۳۱

نوع مطالعه: مقطعی - تحلیلی، روش آماری مورد استفاده برای مقایسه دو گروه: ضریب همبستگی پیرسون
حجم نمونه: ۴۵ نفر در هر گروه، اعداد ارائه شده نشان دهنده ضریب همبستگی بین متغیرهای مورد مطالعه با روی می باشد.
* ارتباط در سطح $\alpha = 0/05$ معنی دار می باشد.
** ارتباط غیر معنی دار می باشد.

بحث

مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط احتمالی بین میزان روی با فاکتورهای التهابی (TNF-α و IL-6) و قند خون (گلوکز و HbA1c) بر روی دو گروه زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ و سالم انجام شد.
در مطالعه حاضر بین روی و گلوکز در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط معکوسی وجود داشت که این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بین روی با گلوکز ارتباط معکوسی وجود دارد، در این

مطالعات کمبود روی منجر به افزایش گلوکز و مصرف مکمل روی منجر به کاهش گلوکز شده است [۱۹، ۱۸]. روی نقش مهمی در سنتز و عملکرد انسولین، اتصال آن به سلول [۲۰] و افزایش اثر انسولین در ورود گلوکز به سلول‌ها دارد [۲۱]، همچنین روی کوفاکتور کلیدی برخی از آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم گلوکز است و در نتیجه کمبود آن می‌تواند باعث اختلال در سوخت کربوهیدرات‌ها شود [۲۲، ۲۳]. کمبود روی ممکن است متابولیسم لیپیدی و انعطاف‌پذیری غشا را تغییر دهد که در نتیجه می‌تواند

آزادسازی روی در پاسخ به استرس اکسیداتیو در زمان نیاز به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی وابسته به روی است [۳۴-۳۲] که این پاسخ، در زمان التهاب مزمن و در پیری کاهش می‌یابد [۳۵]. افزایش IL-6 در بیماران دیابتی نوع ۲ با هیپرگلیسمی، افزایش LDL و تری‌گلیسرید و بروز مقاومت به انسولین ارتباط دارد [۳۶]. در دیابت نوع ۲، به سبب تولید زیاد IL-6، التهاب مزمن وجود دارد و کمبود روی با بروز التهاب، آترواسکلروز و دیابت نوع ۲ ارتباط دارد [۳۸، ۳۷، ۱۶]. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که زیست دسترسی خوب به یون روی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد، از افزایش رادیکال‌های آزاد و التهاب جلوگیری می‌کند [۳۹]. افزایش تولید IL-6، روی متالوتیونین اثر می‌گذارد که در نتیجه زیست دسترسی به روی را تغییر می‌دهد. از طرف دیگر، هموستاز متالوتیونین و تنظیم روی در گردش ممکن است روی تولید IL-6 اثر بگذارد و در نتیجه سیکلی ایجاد شود که با افزایش بیان IL-6، هموستاز روی تغییر کند و زیست دسترسی به آن کاهش یابد [۴۰]. مصرف غذاهای حاوی روی می‌تواند به کاهش IL-6 و در نتیجه بهبود التهاب کمک کند [۴۱]. در مطالعه حاضر، در زنان بزرگسال دیابتی، بین روی و IL-6 ارتباط مستقیمی دیده شد که شاید به دلیل نرمال بودن میزان روی در این بیماران باشد.

بر پایه نتایج مطالعه حاضر، در گروه زنان بزرگسال دیابتی، بین روی و $TNF-\alpha$ ارتباط مستقیمی وجود دارد که این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. $TNF-\alpha$ نیز مانند IL-6 بر روی بیان ژن متالوتیونین اثر می‌گذارد [۱۵] و همانطور که ذکر شد، متالوتیونین با زیست دسترسی خوب به روی، نقش مهمی در افزایش سطح ایمنی دارد [۳۱]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین روی و $TNF-\alpha$ ارتباط معکوسی وجود دارد [۴۲]؛ شاید بیشتر بودن سن نمونه‌ها و وجود کمبود روی در این مطالعه، علت این اختلاف باشد. مطالعات دیگر ارتباط بین روی و $TNF-\alpha$ را مستقیم گزارش کرده‌اند [۱۴]. روی نقش مهمی در بیان ژن‌های مختلف دارد اما نقش روی در تنظیم بیان ژن $TNF-\alpha$ هنوز مشخص نشده است و نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

باعث اختلال در حمل گلوکز به داخل سلول شود [۲۲] و با این عملکرد، می‌توان گفت که روی در متابولیسم گلوکز نقش مهمی به عهده دارد. برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که دریافت مکمل روی در بیماران دیابتی، منجر به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو در این بیماران شده در حالی که تغییر معنی‌داری در میزان گلوکز ایجاد نکرده است [۲۴، ۷]. مطالعات نشان داده‌اند که روی، یکی از آنتی‌اکسیدان‌های قوی است و کمبود آن، منجر به افزایش آسیب‌های اکسیداتیو در اندام‌های مختلف می‌شود [۲۶، ۲۵]. از طرفی هیپرگلیسمی در بیماران دیابتی، ممکن است پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو را افزایش دهد [۲۷] و چون افزایش استرس اکسیداتیو نقش مهمی در بروز مشکلات قلبی و عروقی در بیماران دیابتی دارد [۲۸]، می‌توان گفت که روی با کاهش گلوکز و استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در بهبود وضعیت بیماران دیابتی داشته باشد.

نتایج مطالعه حاضر، نشان می‌دهد که بین روی با HbA1c در زنان بزرگسال دیابتی ارتباط معکوسی وجود دارد که از نظر آماری معنی‌دار نیست. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بین روی و HbA1c در بیماران دیابتی ارتباط معکوسی وجود دارد و دریافت مکمل روی منجر به کاهش HbA1c در این بیماران می‌شود [۲۹، ۱۸، ۷]. در مطالعه دیگری دریافت مکمل روی در بیماران دیابتی، تفاوت معنی‌داری در میزان HbA1c در این بیماران ایجاد نکرد اما استرس اکسیداتیو را کاهش داد. شاید اثر روی بر استرس اکسیداتیو، مهم‌تر و حساس‌تر از اثر آن بر متغیرهای دیگر باشد و دادن مکمل روی به مدت طولانی‌تر منجر به کاهش HbA1c شود [۲۴].

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، بین روی و IL-6 در گروه زنان بزرگسال دیابتی ارتباط مستقیم وجود دارد که از نظر آماری معنی‌دار نیست. مطالعات نشان داده‌اند که بین روی و IL-6 ارتباط معکوسی وجود دارد [۱۳]. تولید متالوتیونین و بیان ژن آن تحت کنترل IL-6 قرار دارد [۳۰]. در زمان التهاب و پیری، IL-6 بر هموستاز متالوتیونین و انتقال روی اثر می‌گذارد [۱۶]. متالوتیونین نقش مهمی در تنظیم هموستاز روی دارد [۳۱]. عملکرد مهم متالوتیونین،

سپاسگزاری

بدینوسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از تمام افراد شرکت کننده در این مطالعه، به ویژه بیماران دیابتی عضو انجمن دیابت ایران و کارکنان انجمن دیابت ایران صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

با توجه به این که مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی - تحلیلی می‌باشد، مشخص کردن رابطه علت و معلولی بین متغیرهای مورد مطالعه ممکن نیست. در نهایت می‌توان این طور نتیجه‌گیری کرد که بین روی سرم و فاکتورهای التهابی ($IL-6$ و $TNF-\alpha$) و قند خون (گلوکز و $HbA1c$) در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. توصیه می‌شود مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ‌تر و با حجم نمونه بیشتر انجام شوند.

مأخذ

- Mahan LK, Escott- Stump S. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th. Phil: WB Saunders Co; 2000; 745.
- Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Pan R, Li GW, Hu YH, Liu PA, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-44.
- Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007; 24:333-43.
- Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionek AE, et al. Zinc and Diabetes Mellitus Is There a Need of Zinc Supplementation in Diabetes Mellitus Patients? *Biol Trace Elem Res* 2001; 81(3):215-28.
- Quraishi I, Collins S, Pestane JP, Harris T, Bagasra O. Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 2005;65(5):887-92.
- Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant Effects of Zinc Supplementation in Tunisians with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(4):316-21.
- Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006; 20(1):3-18.
- Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006.
- Mahan LK, Escott- Stump S. Krause's Food and Nutrition Therapy. 12th. Phil: WB Saunders Co; 2008; 120-124.
- Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77(12):919-33.
- Fruhbeck G, Gomwz-Ambrosi Y, Muruzabal Fj, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E827-47.
- Mariani E, Neri S, Cattini L, Mocchegiani E, Malavolta M, Dedoussis GV, et al. Effect of zinc supplementation on plasma IL-6 and MCP-1 production and NK cell function in healthy elderly: Interactive influence of +647 MT1a and 174 IL-6 polymorphic alleles. *Exp Gerontol* 2008; 43:462-71.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FWJ, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc May Regulate Serum Leptin Concentrations in Humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(3):270-5.
- Sato M, Sasaki M, Hojo H. Antioxidative roles of metallothionein and manganese superoxide dismutase induced by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6. *Arch Biochem Biophys* 1995; 316:738-44.
- Mocchegiani E, Giacconi R, Muti E, Rogo C, Bracci M, Muzzioli M, et al. Zinc, immune plasticity, aging and successful aging: role of metallothionein. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019:127-34.
- Parker KM, England JD, Costa JD, Hess RL, Goldstein DE. Improved Colorimetric Assay for Glycosylated Hemoglobin. *CLIN CHEM* 1981; 27(5):669-72.
- Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, Ismail SH, Hussein KI, Sahib AS. Effects of melatonin

- and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J* 2006; 27(10):1483-8.
19. Rasheed K, Tariq MI, Munir C, Hussain I, Siddiqui HL. Synthesis, characterization and hypoglycemic activity of Zn (II), Cd(II) and Hg(II) complexes with glibenclamide. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2008; 56(2):168-72.
 20. Arquilla E, Packer S, Tarmas W, Miyamoto S. The effect of zinc on insulin metabolism. *Endocrinology* 1978; 103:1440-9.
 21. Song MK, Rosenthal MJ, Naliboff BD, Phanumas L, Kang KW. Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47:39-43.
 22. Faure P, Roussel A, Coudray C, Richard MJ, Halimi S, Favier A. Zinc and insulin sensitivity. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32:305-10.
 23. Kennedy KJ, Rains TM, Shay NF. Zinc deficiency changes preferred macronutrient intake in subpopulations of Sprague-Dawley outbred rats and reduces hepatic pyruvate kinase gene expression. *J Nutr* 1998; 128:43-9.
 24. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential Antioxidant Effects of Zinc and Chromium Supplementation in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(3):212-8.
 25. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990; 8:281-91.
 26. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37:1182-90.
 27. Hunt JV, Wolf SP. Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. *Free Rad Res Corn* 1991; 12-13:115-23.
 28. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-20.
 29. Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J* 2006; 27(3):344-50.
 30. Jacob ST, Ghoshal K, Sheridan JF. Induction of metallothionein by stress and its molecular mechanisms. *Gene Expr* 1999; 7:301-10.
 31. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Muzzioli M, Gasparini N, Moresi R, et al. MtmRNA gene expression, via IL-6 and glucocorticoids, as potential genetic marker of immunosenescence: lessons from very old mice and humans. *Exp Gerontol* 2002; 37:349-57.
 32. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:95-104.
 33. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Rink L, et al. Zinc homeostasis in aging: two elusive faces of the same "metal". *Rejuvenation Res* 2006; 9:351-4.
 34. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Cipriano C, Muti E, Tesesi S, et al. Nutrient-gene interaction in ageing and successful ageing: a single nutrient (zinc) and some target genes related to inflammatory/immune response. *Mech Ageing Dev* 2006; 127:517-25.
 35. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R, et al. Metallothioneins/ PARP-1/IL-6 interplay on natural killer cell activity in elderly: parallelism with nonagenarians and old infected humans: effect of zinc supply. *Mech Ageing Dev* 2003; 124:459-68.
 36. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51:3391-9.
 37. Di-Silvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr* 2000; 130:1509-11.
 38. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F, Boccoli G, Saba V, Olivieri F, et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol* 2004; 39:621-8.
 39. Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(8):995-8.
 40. Mazzatti DJ, Malavolta M, White AJ, Costarelli L, Giacconi R, Muti E, et al. Effects of interleukin-6 174C/G and metallothionein 1A +647A/C single-nucleotide polymorphisms on zinc-regulated gene expression in ageing. *Exp Gerontol* 2008; 43:423-32.
 41. Hodgson JM, Ward NC, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. Increased lean red meat intake does not elevate markers of oxidative stress and inflammation in humans. *J Nutr* 2007; 137:363-7.
 42. Mariani E, Cattini L, Neri S, Malavolta M, Mocchegiani E, Ravaglia G, et al. Simultaneous evaluation of circulating chemokine and cytokine profiles in elderly subjects by multiplex technology: relationship with zinc status. *Biogerontology* 2006; 7(5-6):449-59.