مجله دیابت و لیپید ایران. فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۴) ۴۰۶-۳۹۸

بررسی اثر مکمل خوراکی روی (Zn) بر میزان آدیپونکتین پلاسما و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲

سمیه اصغری[۱]، محمدجواد حسین زاده*[۲،۱]، محمدرضا مهاجری تهرانی[۲]، مجتبی صحت[۲]

چکیده

مقدمه: آدیپونکتین، آدیپوکینی است که به طور اختصاصی از بافت چربی ترشح می‌شود و دارای خصوصیات ضد دیابتی، ضد التهابی و ضد آتروژنی است. روی در افزایش حساسیت به انسولین و تحریک برداشت گلوکز نقش دارد. علاوه بر این، روی جزء ساختاری و عملکردی PPARγ می‌باشد که فعالیت آن با افزایش بیان آدیپونکتین و افزایش حساسیت به انسولین همراه است. در این مطالعه ما به بررسی اثرات مکمل خوراکی روی بر سطح سرمی آدیپونکتین و وضعیت مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته‌ایم.

روش‌ها: این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ ملیتوس مراجعه کننده به مرکز دیابت گلابچی شهرستان کاشان صورت گرفت. افراد واجد شرایط به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده قرص گلوکونات روی (۳۰mg) و یا دریافت کننده دارونما تقسیم شدند و به مدت ۱۲ هفته این مکمل‌ها را مصرف کردند. از کلیه بیماران مورد بررسی در شروع مطالعه و در انتهای ماه سوم، جهت اندازه‌گیری روی سرم، نمایه‌های گلیسمی، آدیپونکتین و hs-CRP در حالت ناشتا، خونگیری به عمل آمد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد پس از ۳ ماه مصرف مکمل گلوکونات روی، میزان قند خون ناشتا در گروه مداخله کاهش و در گروه دارونما افزایش یافت؛ ولی هیچ یک از این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه مداخله، سطح HbA_1c کاهش و میزان آدیپونکتین سرم افزایش معنی‌داری یافت (به ترتیب P=۰/۰۰۵، P=۰/۰۵) ولی در مقایسه با گروه دارونما اختلاف آنها معنی‌دار نبود. انسولین سرم نیز در گروه مداخله نسبت به گروه دارونما افزایش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۳). تنها میزان قند خون ناشتا با تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر نسبت به گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۶). مصرف مکمل روی تاثیر معنی‌داری بر HOMA و شاخص التهابی hs-CRP نداشت.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر مصرف مکمل روی با کاهش گلوکز ناشتای سرم همراه بود ولی در مورد تاثیر آن بر آدیپونکتین سرم، به مطالعات بیشتری نیاز است.

واژگان کلیدی: آدیپونکتین، روی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، کارآزمایی بالینی

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

۲- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، طبقه چهارم، دپارتمان تغذیه و بیوشیمی، تلفن: ۸۸۹۵۱۳۹۵-۰۲۱، پست الکترونیک: Hosseinzadeh.MD.PHD@gmail.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیکی در انسان می‌باشد [۱] و به سبب شیوع بالا امروزه به عنوان یک مشکل بزرگ بهداشتی در دنیا مطرح است [۲]. در سال‌های اخیر مطالعات مختلفی در خصوص یافتن راهکارهای درمانی مناسب با کمترین عوارض جانبی برای دیابت نوع ۲ انجام شده است. از جمله مطالعات جدید، بررسی‌هایی است که به رابطه آدیپونکتین با دیابت پرداخته‌اند. آدیپونکتین، آدیپوکینی است که به طور اختصاصی از بافت چربی ترشح می‌شود و به علت داشتن خصوصیات ضد دیابتی، ضد التهابی و ضد آتروژنی به عنوان یک راهکار درمانی در دیابت مورد توجه قرار گرفته است [۳،۴]. مطالعات بالینی متعددی ارتباط بین سطوح پلاسمایی پایین آدیپونکتین و بیماری‌های مرتبط با چاقی از قبیل بیماری‌های قلبی-عروقی آترواسکلروزی، دیابت نوع ۲، هیپرتانسیون و دیس‌لیپیدمی را نشان داده‌اند [۳،۵]. بنابراین روش‌های درمانی که باعث افزایش میزان آدیپونکتین پلاسما شوند، می‌توانند در پیشگیری و کنترل عوارض بیماری دیابت نقش بسزایی ایفا کنند [۳،۴]. درسال ۱۹۸۰ برای اولین بار فعالیت شبه انسولینی روی گزارش شد [۶]. روی یک عنصر ضروری برای بدن است و در بیش از ۳۰۰ متالوپروتئین و متالوآنزیم و فاکتورهای ترجمه وجود دارد [۶،۷]. همچنین روی در مسیرهای متابولیکی سنتز پروتئین و متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و اسیدهای نوکلئیک شرکت می‌کند [۸]. مطالعات مختلف سطوح سرمی پایین و میزان دفع ادراری بالای روی را در افراد دیابتی نشان داده‌اند [۹]. همچنین در مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیکی وضعیت تغذیه‌ای روی به عنوان عامل خطری برای پیشرفت دیابت و CHD مطرح شده است [۱۲-۱۰] و در چندین مطالعه، روی با مقاومت به انسولین رابطه داشته است [۱۳]. پروتئین‌های انگشت روی[1] در بیان ژن انواع فاکتورهای رشد، فاکتورهای رونویسی و گیرنده‌های داخل هسته‌ای هورمون‌ها نقش دارند و تصور می‌شود حوزه وسیع عملکرد روی در موجود زنده ناشی از نقش کوفاکتوری آن در این پروتئین‌ها باشد [۱۴]. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPARγ) یکی از گیرنده‌های داخل هسته‌ای می‌باشد که عمدتاً در بافت چربی بیان می‌شود و فعالیت آن با تحریک ناقل گلوکز وابسته به انسولین (GLUT4)، افزایش بیان آدیپونکتین و افزایش حساسیت به انسولین همراه است [۱۵،۱۶]. روی جزء ساختاری و عملکردی پروتئین‌های انگشت روی در تنظیم فعالیت و عملکرد PPARγ است [۱۷] و در چندین مطالعه نقش روی در عملکرد و فعالیت PPARγ در سلول‌های اندوتلیال نشان داده شده است [۱۹-۱۷]. با وجود خصوصیات مشابه روی با آدیپونکتین در کاهش پاسخ‌های التهابی، آنتی آتروژنیک بودن و کاهش مقاومت به انسولین، و ناشناخته بودن برخی سازوکارهای دخیل در نقش حفاظتی روی در دیابت نوع ۲، بر آن شدیم تا تاثیر روی بر میزان آدیپونکتین پلاسما را با فرض اینکه روی بتواند عملکرد PPARγ در سلول‌های چربی را نیز افزایش دهد، بررسی کنیم.

روش‌ها

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با شرکت ۶۰ بیمار ۵۰-۳۰ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز دیابت دانشگاه علوم پزشکی کاشان در سال ۸۸ انجام شد. افراد تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون (متفورمین و گلی‌بنکلامید) بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارتن بودن از: ابتلا به دیابت نوع ۲ به مدت حداکثر ۱۵ سال، BMI = ۳۰-۲۵، HbA_1C < ۸/۵، فشار خون کنترل شده (کمتر از ۱۳۵/۸۵ mmHg)، ثابت بودن نوع و دوز داروهای مصرفی ۳ ماه قبل از شروع مطالعه تا پایان آن و معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: سابقه ابتلا به بیماری‌های کلیوی، قلبی عروقی، گوارشی، تیروئید، سرطان‌ها، عفونت‌های حاد و جراحی اخیر، استفاده از داروهای موثر بر وزن (داروهای هورمونی، ضد افسردگی، آنتی سایکوتیک)، داروهای دیورتیک، آنتی‌بیوتیک، گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای ضد بارداری، مصرف هرگونه مکمل غذایی در ۶ ماه گذشته، مصرف سیگار، بارداری، شیردهی و یائسگی. از تمام بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ شد، و از همه آنها درخواست گردید که در طول مطالعه رژیم غذایی قبلی خود

1- zinc finger protein

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

را ادامه داده و فعالیت معمول روزانه خود را ادامه دهند. افراد واجد شرایط به طور تصادفی (permuted block randomization) به دو گروه دریافت کننده قرص گلوکونات روی حاوی ۳۰ mg روی (ساخت شرکت Nature Made آمریکا) و یا دریافت کننده دارونما (ساخت مرکز رشد و فناوری دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران) تقسیم شدند و به مدت ۱۲ هفته، روزی یک عدد از این قرص‌ها را مصرف کردند. محقق و شرکت کنندگان در مطالعه از ماهیت قرص‌های مصرفی اطلاعی نداشتند و نام‌گذاری و بسته‌بندی قرص‌ها توسط شخصی خارج از مطالعه انجام گرفت. در ابتدا و انتهای مطالعه، پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته خوراک سه روزه از طریق مصاحبه تکمیل گردید و مشخصات آنتروپومتری مورد نظر شامل اندازه‌گیری قد و وزن، دور کمر و دور باسن ثبت شد. برای تمام بیماران نمایه توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) به دست آمد و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) محاسبه و ثبت گردید. در ضمن پایش بیماران و دادن مکمل و دارونما به آنها هر دو هفته یک بار جهت پیگیری انجام می‌شد و در صورت ایجاد شرایط عدم ورود به مطالعه، تا پیش از پایان دوره مداخله، از مطالعه حذف می‌شدند. پس از ثبت اطلاعات مورد نیاز، از کلیه بیماران مورد بررسی در شروع مطالعه و در انتهای ماه سوم در شرایط ۱۲ ساعت ناشتایی و بین ساعت ۹-۸ صبح در وضعیت نشسته ۱۰ cc خون از ورید دست گرفته شد. پس از جداسازی سرم توسط سانتریفیوژ، نمونه‌های سرم در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. روی سرم به روش اسپکتروفوتومتری جذب اتمی و به وسیله دستگاه Shimadzu AA-670 اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری قند خون ناشتا به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (کیت شرکت پارس آزمون تهران) انجام شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_1c) با روش کروماتوگرافی تعویض یونی (کیت شرکت بیوسیستم اسپانیا) اندازه‌گیری و مقادیر به صورت درصد بیان شد. سطح انسولین ناشتای سرم به روش الایزا (ELISA) با استفاده از کیت انسولین انسانی (شرکت DRG کشور آلمان) و با حساسیت ۱/۷۶ µIU/ml اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی شاخص مقاومت انسولینی از فرمول ۲۲/۵/ غلظت انسولین ناشتا (µU/Ml) × غلظت قند ناشتا (mmol/L) =HOMA استفاده شد.

سطح سرمی آدیپونکتین به روش الایزا (ELISA) و به وسیله کیت آدیپونکتین انسانی (شرکت آدیپوژن کره، سئول) با حساسیت ۱ng/ml اندازه‌گیری شد. سطح سرمی hs-CRP نیز به روش فوتومتری و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور اندازه‌گیری شد. بعد از جمع‌آوری اطلاعات و تشکیل بانک اطلاعاتی، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ آنالیز شدند. آزمون t-test برای مقایسه متغیرهای کمی به کار گرفته شد. آنالیز متغیرهای کیفی با آزمون chi-squre انجام شد. با توجه به آزمون نرمالیتی در پیامدهای مورد بررسی و توزیع نرمال آنها (آزمون کولموگروف اسمیرنوف) آنالیز رگرسیون برای تعیین اثر توام سن، جنس، BMI، WHR، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی و hs-CRP انجام شد. سطح معنی‌داری تمام آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. از نرم‌افزار تغذیه‌ای FP-2 نیز برای آنالیز مواد مغذی دریافتی استفاده شد. انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید شد. همچنین این کارآزمایی در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است.

یافته‌ها

از ۶۰ بیمار مورد مطالعه ۳۱ نفر مرد (۵۱/۶٪) و ۲۹ نفر زن (۴۸/۴٪) بودند. میانگین سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۵/۲±۴۵/۸ سال و میانگین طول مدت ابتلا به دیابت در آنها ۳/۸±۸/۱۲ سال بود. از نظر توزیع سنی و جنسی و میانگین طول مدت ابتلا به دیابت بین دو گروه مداخله و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. همه بیماران مورد بررسی از داروهای متفورمین و گلی‌بنکلامید برای کنترل قند خون استفاده می‌کردند که تفاوتی بین دو گروه از نظر نوع قرص‌های مصرفی وجود نداشت. در مورد ابتلا به هایپرتانسیون و هیپرلیپیدمی نیز بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. همچنین تفاوت آماری معنی‌داری در دریافت انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، فیبر، چربی کل، اسید چرب اشباع (SAFA)، اسید چرب غیر اشباع با یک

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

پیوند دوگانه (MUFA)، اسید چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA) و روی از رژیم غذایی بین گروه‌ها و در هر گروه در شروع و پایان وجود نداشت. جدول ۱ میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی بیماران را در دو گروه نشان می‌دهد. در مورد نمایه توده بدنی، وزن، دور کمر، دور باسن و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) بین دو گروه در شروع و پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتایج این مطالعه نشان داد ۵۳/۳٪ درصد بیماران در ابتدای مطالعه مقادیر روی سرم پایین‌تر از نرمال داشتند (کمتر از ۷۰µg/dl) که ۴۶/۸٪ آنها در گروه مداخله و ۵۳/۲٪ در گروه دارونما بودند ولی میانگین مقادیر اولیه روی سرم در دو گروه مورد بررسی در محدوده نرمال قرار داشت. پس از مکمل یاری، میانگین روی سرم در گروه دریافت کننده مکمل روی در مقایسه با گروه دارونما افزایش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۰۱). میزان قند خون ناشتا در گروه مداخله کاهش و در گروه دارونما افزایش یافت ولی هیچ یک از این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند. در گروه مداخله، سطح HbA_1c کاهش و میزان آدیپونکتین سرم افزایش معنی‌داری یافت (به ترتیب P=۰/۰۰۵، P=۰/۰۵) ولی در مقایسه با گروه دارونما اختلاف آنها معنی‌دار نبود. انسولین سرم در هر دو گروه افزایش یافت که در گروه مداخله افزایش انسولین سرم نسبت به گروه دارونما معنی‌دار بود (P=۰/۰۳). مصرف مکمل روی تاثیر معنی‌داری بر HOMA و شاخص التهابی hs-CRP نداشت. پس از تعدیل اثر سن، جنس، BMI، WHR، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی و hs-CRP، تنها میزان قند خون ناشتا نسبت به گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۶) (جدول ۲). در حالی که مقادیر HOMA و آدیپونکتین سرم پس از تعدیل اثر متغیرهای فوق همچنان غیر معنی‌دار باقی ماند (جدول ۳ و ۴).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی بیماران شرکت کننده در مطالعه

مشخصات	گروه مداخله (n=۳۰)		گروه دارونما (n=۳۰)	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
وزن (kg) †	۷۳/۰±۹/۲	۷۲/۶±۹/۱	۷۲/۴±۸/۹	۷۱/۸±۸/۶
BMI (kg/m^2) †	۲۷/۱±۲/۸	۲۶/۸±۲/۸	۲۷/۰±۲/۸	۲۶/۶±۲/۸
WHR †	۰/۹۳±۰/۰۶	۰/۹۳±۰/۰۶	۰/۹۲±۰/۰۷	۰/۹۲±۰/۰۷
روی سرم (µg/dl) *	۷۰/۴±۱۸/۴	۱۱۴/۶±۱۸/۲	۷۷ /۵±۵۴/۹	۹۰/۵±۲۷/۶
گلوکز ناشتا (mg/dl) †	۱۶۰/۳±۴۷/۶	۱۵۲/۱±۴۵/۲	۱۸۱/۱±۴۴/۸	۱۸۸/۸±۶۴/۹
HbA1c (٪)†	۸/۹±۱/۷	۸/۴±۱/۲	۹/۱±۱/۶	۸/۷±۱/۶
انسولین (µIU/ml) *	۹/۳±۷/۰	۱۳/۹±۱۰/۹	۸/۷±۵/۰	۱۰/۰±۳/۹
HOMA †	۳/۷±۰/۸	۵/۲±۱/۲	۳/۹±۰/۵	۴/۶±۰/۶
آدیپونکتین (µg/ml) †	۷/۸±۳/۲	۸/۹±۳/۲	۹/۰±۴/۴	۹/۳±۳/۴
hs-CRP (mg/dl) †	۲/۰±۲/۰	۲/۱±۱/۸	۱/۹±۱/۴	۲/۳±۲/۵

داده‌ها بر حسب میانگین ± انحراف معیار (Mean±SD) می‌باشند.
* بر اساس آزمون t مستقل اختلاف میانگین مقادیر در دو گروه معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۵).
† بر اساس آزمون t مستقل اختلاف میانگین مقادیر در دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد (P>۰/۰۵).

جدول ۲- بررسی تاثیر مکمل روی بر میزان گلوکز ناشتای سرم تعدیل شده بر اساس سن، جنس، BMI، WHR، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی، وضعیت التهابی بیماران (hs-CRP) و مقادیر اولیه گلوکز ناشتا

مدل	ضرایب غیر استاندارد		ضرایب استاندارد	t	Sig.
	B	خطای معیار	Beta		
Constant	۱۲۵/۹	۱۶۶/۷		۰/۷۵	۰/۴۵
* Treatment	-۴۳/۸	۱۵/۱	-۰/۳۸	-۲/۹	۰/۰۰۶

متغیر وابسته: گلوکز ناشتای سرم بعد از مداخله
آزمون مورد استفاده: ANCOVA
* تاثیر مداخله بر سطح گلوکز بعد از حذف اثر مخدوش کنندگی متغیرهای فوق معنی دار می باشد(P<۰/۰۱).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

جدول۳- بررسی تاثیر مکمل روی بر میزان HOMA تعدیل شده بر اساس سن، جنس، BMI، WHR، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی، وضعیت التهابی بیماران (hs-CRP) و مقادیر اولیه HOMA

مدل	ضرایب غیر استاندارد		ضرایب استاندارد	t	Sig.
	B	خطای معیار	Beta		
Constant	-۳۱۴/۷۵	۲۲۳/۱۶		-۱/۴۱	۰/۱۶
❋ Treatment	۱۳/۰۱	۲۰/۲۵	۰/۰۸	۰/۶۴	۰/۵۲

متغیر وابسته: مقاومت به انسولین (HOMA) بعد از مداخله

آزمون مورد استفاده: ANCOVA

❋ تاثیر مداخله بر میزان HOMA بعد از حذف اثر مخدوش کنندگی متغیرهای فوق معنی‌دار نمی‌باشد(P>۰/۰۵).

جدول۴- بررسی تاثیر مکمل روی بر میزان آدیپونکتین سرم تعدیل شده بر اساس سن، جنس، BMI، WHR، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی، وضعیت التهابی بیماران (hs-CRP) و مقادیر اولیه آدیپونکتین

مدل	ضرایب غیر استاندارد		ضرایب استاندارد	t	Sig.
	B	خطای معیار	Beta		
Constant	۲۱/۳	۹/۵		۲/۲۴	۰/۰۳
❋ Treatment	-۰/۱۵	۰/۸۶	-۰/۰۲	-۰/۱۷	۰/۸۶

متغیر وابسته: آدیپونکتین بعد از مداخله

آزمون مورد استفاده: ANCOVA

❋ تاثیر مداخله بر میزان آدیپونکتین سرم بعد از حذف اثر مخدوش کنندگی متغیرهای فوق معنی‌دار نمی‌باشد(P>۰/۰۵).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف روزانه ۳۰ میلی‌گرم روی به شکل قرص گلوکونات روی به مدت ۳ ماه در بیماران دیابتی، تغییر معنی‌داری در وزن، BMI و WHR بیماران ایجاد نکرد. مطالعات نشان داده‌اند که غلظت سرمی روی در بیماران مبتلا به دیابت کاهش می‌یابد [۲۶-۲۱ و۹،۱۲،۲۰]. تجویز مکمل روی در این مطالعه باعث افزایش معنی‌دار در مقادیر روی سرم نسبت به گروه دارونما شد.

سطح گلوکز ناشتای سرم در گروه مداخله با دریافت مکمل روی کاهش یافت در حالی که در گروه دارونما مقدار آن افزایش یافته بود ولی هیچ یک از این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند. با حذف تاثیر عوامل مخدوش کننده در میزان تاثیر مکمل روی بر سطوح سرمی گلوکز ناشتای سرم، تاثیر معنی‌دار مکمل روی در کاهش سطح سرمی این شاخص در بیماران شرکت کننده در گروه مداخله نشان داده شد. مطالعات انجام شده روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که بین روی با گلوکز ارتباط معکوسی وجود دارد [۱۰،۲۵،۲۷] طوری که کمبود روی با افزایش گلوکز خون و مکمل یاری با روی با کاهش گلوکز خون همراه بوده است [۳۰-۲،۷،۲۸] که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارند. در برخی دیگر از مطالعات تغییر معنی‌داری در میزان گلوکز خون با دریافت مکمل روی مشاهده نشده است [۱۲،۳۱،۳۲] که ممکن است به علت حجم نمونه کم [۳۱]، طول مدت کوتاه مطالعه [۳۲] و میزان کنترل قند خون توسط داروهای خوراکی و یا رژیم غذایی باشد. همچنین چون قند خون ناشتا منعکس کننده وضعیت گلیسمی در کوتاه مدت می‌باشد بنابراین ممکن است در مطالعات مختلف با طراحی‌های متفاوت نتایج ضد و نقیضی به دست آید.

تجویز مکمل روی در مطالعه حاضر همچنین با کاهش HbA_1c در گروه مداخله همراه بود ولی در مقایسه با گروه دارونما تغییرات آن از نظر آماری معنی‌دار نبود. مطالعات نشان داده‌اند که بین روی و HbA_1c در بیماران دیابتی ارتباط معکوسی وجود دارد و دریافت مکمل روی موجب کاهش HbA_1c در این بیماران می‌شود [۲۰]. در مطالعه Anderson و همکاران، با دریافت مکمل روی تفاوت آماری معنی‌داری در میزان HbA_1c در بیماران دیابتی مشاهده نشد [۱۲]. Niewoehner و همکاران نیز تغییری در میزان HbA_1c در

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

طول ۲ ماه مداخله با سولفات روی مشاهده نکردند [۳۳]. در مطالعه ما میزان HbA_1c در گروه دریافت کننده مکمل روی، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دارونما نداشت که ممکن است مقادیر اولیه HbA_1c (که در مطالعه حاضر افرادی وارد شدند که HbA_1c کمتر از ۸/۵ داشتند و یا به عبارت دیگر گروه کنترل شده دیابتی بودند)، طول مدت مطالعه و نوسانات زیاد قند خون به علت تغییر فصل سال در نتایج به دست آمده موثر بوده باشند.

در این مطالعه پس از ۳ ماه دوره مداخله، میزان انسولین ناشتای سرم در گروه مداخله افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت. در مقایسه بین دو گروه از نظر مقاومت به انسولین تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. برخلاف مطالعه پیش رو، بیشتر مطالعات نشان داده‌اند که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ میزان انسولین سرم در اثر تجویز مکمل روی کاهش می‌یابد [۲۸،۲۹]. در مطالعه Marreiro و همکاران، مکمل یاری روی در زنان سالم چاق منجر به کاهش انسولین سرم شد که علت آن را بالا بودن غلظت آن در ابتدای مطالعه به علت مقاومت به انسولین عنوان کردند [۳۲]. برخی دیگر از مطالعات نیز هیچگونه شواهدی از مصرف مکمل روی در کاهش میزان انسولین سرم و مقاومت به انسولین به دست نیاورده‌اند. در مطالعه Anderson و همکاران تجویز مکمل روی بر میزان گلوکز و انسولین سرم تاثیری نداشت ولی پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داد. در این مطالعه بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی در اثر مصرف مکمل روی حساس تر از تغییرات سطوح سرمی گلوکز یا انسولین ذکر شده است. در مطالعه Gomez و همکاران نیز تأثیر تجویز خوراکی روی تغییر معنی‌داری در حساسیت به انسولین ایجاد نکرد [۳۱] که شاید به علت حجم خیلی کم نمونه و مدت زمان کوتاه بررسی بوده است. در غیر این صورت می‌توان گفت که اثر روی در تحمل گلوکز یا افزایش برداشت گلوکز سرم به واسطه سازوکارهای غیر از اثر آن بر انسولین و فعالیت انسولینی می‌باشد. Brun و همکاران نیز در مطالعه‌ای که اثرات گلوکونات روی خوراکی بر تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین را بررسی نمودند، مشاهده کردند که روی باعث افزایش تحمل گلوکز می‌شود در حالی که حساسیت به انسولین و فاز ۱ ترشح انسولین افزایش معنی‌داری نداشتند. در این مطالعه پیشنهاد شد که روی باعث بهبود تحمل گلوکز به علت اثر شبه انسولینی روی می‌شود تا اینکه بر پاسخ انسولینی و یا حساسیت به انسولین اثر داشته باشد [۳۰]. در مطالعه Yoshikawa و همکاران نشان داده شد که برخی از ترکیبات روی با اثر بر روی گیرنده انسولین و PI3-k باعث برداشت گلوکز به داخل سلول‌های چربی رت می‌شوند و برخی از قبیل سولفات روی، روی ناقل گلوکز (GLUT4) اثر می‌گذارند. همچنین تمام این ترکیبات روی فعالیت فسفو دی استراز نیز اثر می‌گذارند و باعث کاهش سطوح گلوکز خون در سلول‌های چربی رت دیابتی می‌شوند [۳۴]. بنابراین ممکن است ترکیبات روی بدون تاثیر بر میزان انسولین سرم باعث کاهش گلوکز سرم شوند. Tobia و همکاران، در مطالعه خود به نتایج مشابه با مطالعه حاضر دست یافتند. در بررسی آنها رت‌هایی که مکمل روی دریافت کردند نسبت به گروه رت‌هایی که روی ناچیز دریافت کرده بودند، گلوکز پلاسمای کمتر و غلظت انسولین پلاسمایی و پانکراسی بیشتری داشتند که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. در این مطالعه بهبود تحمل گلوکز در گروه رت‌های مکمل یاری شده به علت غلظت بالای انسولین پانکراس عنوان شد [۳۵]. همچنین در مطالعه Shen و همکاران، که روی موش‌های مدل آتروژنیک (نقص در گیرنده کلسترول LDL) انجام شد، مشاهده گردید در موش‌هایی که روی کافی دریافت کرده بودند سطح گلوکز و انسولین پلاسما بالاتر از موش‌هایی بود که دچار کمبود دریافت روی بودند [۲۷]. با توجه به اینکه به واسطه کمبود روی، در سنتز و ترشح انسولین از پانکراس اختلال ایجاد می‌شود، ممکن است افزایش انسولین سرم در مطالعه ما به دلیل کمبود روی در ابتدای مطالعه باشد که در اثر مکمل یاری روی در این بیماران پاسخ انسولینی بهبود یافته است. همچنین مقادیر اولیه انسولین ناشتای سرم در بیماران مورد بررسی در مطالعه ما تقریباً در محدوده نرمال قرار داشت و هیپرانسولینمی در این بیماران وجود نداشت که ممکن است در نتایج به دست آمده موثر بوده باشد. علاوه بر آن، دوز داروهای مصرفی بیماران نیز می تواند در این نتایج تاثیر بگذارد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

(در پاراگراف زیر به علت نبود مطالعات مشابه در زمینه تاثیر روی بر آدیپونکتین و در نتیجه عدم امکان مقایسه نتایج مطالعات دیگر با مطالعه ما، فرصت بحث بیشتر وجود نداشت).

مطالعات انجام شده در زمینه تغییرات آدیپونکتین میزان آدیپونکتین سرم در مطالعه ما پس از ۳ ماه دوره مداخله، در گروه دریافت کننده مکمل روی نسبت به پیش از مداخله افزایش یافت که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود. ولی در مقایسه با گروه دارونما این تغییرات معنی‌دار نبود که می‌تواند به علت انحراف معیار زیاد مقادیر آدیپونکتین در این بیماران باشد که با افزایش حجم نمونه و نیز مدت زمان مداخله می‌توان به نتایج قابل قبول‌تری دست یافت. مطالعه حاضر اولین مطالعه انجام شده بر روی نمونه‌های انسانی می‌باشد و تا به حال فقط دو مطالعه حیوانی مشابه مطالعه حاضر انجام شده است که نتایجی مشابه این مطالعه به دست آورده‌اند. Adachi و همکاران به دنبال تجویز دهانی یک کمپلکس روی [Zn(II)-thioallixin-N- methyl (Zn (tanm)] [(2 به میزان ۱۵mg روی به ازای کیلوگرم وزن بدن در روز در مدت ۴ هفته در موش‌های KK-Ay دیابتی، بهبود معنی‌داری در هیپرگلیسمی، عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین و همچنین افزایش آدیپونکتین کاهش یافته پلاسما مشاهده کردند [۷]. این اولین بار بود که غلظت آدیپونکتین پلاسما به دنبال تجویز ترکیبات روی اندازه‌گیری می‌شد. Yoshikawa و همکاران نیز یک ترکیب جدیدی از کمپلکس فعال روی [Zn(II)-dithiocarbamate] را در موش KK-Ay دیابتی بررسی کردند. این ترکیب که bis (pyrrolidine-N-dithiocarbamate) zinc(II) یا [Zn(pdc)2] بود، موثرترین ترکیب در تسریع برداشت گلوکز توسط آدیپوسیت‌ها شناخته شد. در این مطالعه بعد از تجویز خوراکی Zn(pdc)2 به موش چاق و دیابتی، میزان گلوکز خون و مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت (۵۰٪). در این مطالعه غلظت آدیپونکتین پلاسما نیز به طور معنی‌داری افزایش یافته بود [۲]. در این دو مطالعه ترکیبات روی مورد استفاده از نوع کمپلکس‌های فعال بودند که قابلیت جذب بالایی از دستگاه گوارش داشتند ولی ترکیب مورد استفاده در مطالعه ما یک مکمل غذایی بود که دوز روی آن در مقایسه با این دو مطالعه کمتر بود. بر خلاف این دو مطالعه، در مطالعه Shen و همکاران، در موش‌های مدل آتروژنیک که روی کافی دریافت کرده بودند، آدیپونکتین پلاسما پایین‌تر از موش‌های دچار کمبود دریافت روی بود. این موش‌ها همچنین دارای وزن بالاتری بودند که شاید افزایش وزن آنها و یا آتروژنیک بودن آنها باعث این نتایج معکوس شده است [۲۷]. مطالعات نشان داده‌اند که در کمبود روی سلول، بیان PPARγ هم در سطح mRNA و هم در سطح پروتئین به طور معنی‌داری کاهش و با مکمل یاری روی افزایش می‌یابد [۳۶] و فعال شدن PPARγ با افزایش بیان آدیپونکتین همراه است [۱۵،۲۷]. بنابراین شاید مکمل یاری با روی در مطالعه ما باعث فعال شدن PPARγ در بافت چربی شده و در نتیجه ترشح آدیپونکتین و سطح سرمی آن را افزایش داده است. آدیپونکتین نیز با تحریک سوخت گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق فسفریلاسیون و فعال کردن AMP کیناز در ماهیچه و کبد، باعث افزایش برداشت گلوکز شده است [۳].

همچنین در این مطالعه مقادیر hs-CRP پس از ۳ ماه دوره مداخله در هیچ یک از گروه ها تغییر معنی‌داری نداشت. بررسی‌ها نشان داده‌اند که شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابند [۳۷]. در مطالعه بهرامی و همکارانش میانگین غلظت سرمی hs-CRP اندازه‌گیری شده در بیماران دیابتی (۴/۸±۵/۲ میلی‌گرم در لیتر) بالاتر از محدوده نرمال بود [۳۸]. گزارش شده است که مکمل روی در کاهش التهاب نقش دارد [۲۷] در یک مطالعه به طور واضح نشان داده شد که توانایی کاهش پاسخ‌های التهابی در سلول‌های اندوتلیال توسط آگونیست‌های PPARγ در کمبود روی دچار اختلال شد [۱۹]. ولی در مطالعه ما تجویز مکمل روی تغییری در مقادیر hs-CRP سرم ایجاد نکرد. از علل عدم تاثیر مکمل روی بر میزان hs-CRP سرم را می‌توان به طبیعی بودن مقادیر این شاخص در ابتدای مداخله (۱/۹۷±۲/۰) و نیاز به مدت زمان کافی برای تاثیرگذاری روی بر میزان التهاب و کاهش hs-CRP نسبت داد. علت طبیعی بودن شاخص التهابی hs-CRP پیش از مداخله در بیماران مورد مطالعه ما را شاید بتوان به دریافت

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

داروهای استاتین توسط این بیماران نسبت داد. چون بیان شده است که داروهای استاتین می‌توانند باعث کاهش التهاب گردند [۳۹].

به طور خلاصه، تحقیق حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی تاثیر مکمل خوراکی روی بر میزان آدیپونکتین سرم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است و چون هنوز سازوکارهای دخیل در نقش حفاظتی روی در دیابت نوع ۲ چه در سطح سلول‌های پانکراس و چه در بافت‌های محیطی به طور کامل شناخته نشده است، برای نتیجه‌گیری بهتر در این زمینه، ضروری است مطالعات دیگری با حجم نمونه بالاتر انجام شود.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است که نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را اعلام می‌دارند.

مآخذ

1. Erkelen DW. Insulin resistance syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 38-42.
2. Yoshikawa Y, Adachi Y, Sakurai H. A new type of orally active anti-diabetic Zn(II)-dithio-carbamate complex. *Life Sciences* 2007; 80(8): 759-766.
3. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical Science* 2006; 110: 267–278.
4. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1784–92.
5. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2473-8.
6. Kojima Y, Yoshikawa Y, Ueda E, Ueda R, Yamamoto S, Kumekawa K, Yanagihara N, Sakurai H. Insulinomimetic zinc(II) complexes with natural products: in vitro evaluation and blood glucose lowering effect in KK-Ay mice with type 2 diabetes mellitus. *Chem Pharm Bull* 2003; 51(8) 1006-8.
7. Adachi Y, Yoshida J, Kodera Y, Kiss T, Jakusch T, Enyedy EA, Yoshikawa Y, Sakurai H. Oral administration of a zinc complex improves type 2 diabetes and metabolic syndromes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006; 351(1):165-70.
8. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SMF. Participation of zinc in insulin resistance. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48(2):234-9.
9. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *Journal of the American College of Nutrition* 1998; 17(2):109-15.
10. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of north India. *Journal of the American College of Nutrition* 1998; 17(6): 564-70.
11. Taylor CG. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Bio Metals Journal* 2005; 18(4):305-12.
12. Roussel A, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau J, Anderson RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in tunisians with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22(4):316-21.
13. Quraishi I, Collins S, Pestaner JP, Harris T, Bagasra O. Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus. *Medical Hypotheses* 2005; 65: 887–92.
14. Fierke C. Function and mechanism of zinc. Journal of Nutrition 2000; 130:1437-46.
15. Pascal F. The biology of peroxisome proliferator–activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; 53(1): 43-50.
16. Rosen ED, Spiegelman BM. PPARγ: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(41):37731-34.
17. Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Peroxisome proliferator activated receptors α and γ require zinc for their anti-inflammatory properties in porcine vascular endothelial cells. *Journal of Nutrition* 2004; 134:1711-15.
18. Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-Kb and PPAR signaling. *Journal of the American College of Nutrition* 2008; 27(5):577-87.
19. Meerarani P, Reiterer G, Toborek M, Hennig B. Zinc modulates PPARγ signaling and activation of porcine endothelial cells. *Journal of Nutrition* 2003; 133:3058-64.
20. Al-Maroof 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.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]

21. Pai LH and Prasad AS. Cellular zinc in patients with diabetes mellitus. *Nutrition Research* 1988; 8(8):889-97.
22. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1983;75(2):273-7.
23. Terrés-Martos C, Navarro-Alarcón M, Martín-Lagos F, López-G de la Serrana H, Pérez-Valero V, López-Martínez MC. Serum zinc and copper concentrations and Cu/Zn ratios in patients with hepatopathies or diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 1998; 12(1):44-9.
24. Garg VK, Gupta R, Goyal RK. Hypozincemia in diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1994; 42(9):720-1.

۲۵. صدر، سید شهاب الدین؛ لاریجانی، باقر؛ پازوکی، حمیدرضا؛ شیخ حسنی، بابک. مقایسه میزان غلظت عنصر روی در سرم افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ با افراد گروه شاهد به روش جذب اتمی. *مجله علمی سازمان نظام پزشکی* ۱۳۷۹؛ ۱۸(۲): ۶-۱۱۲.

۲۶. دباغ منش، محمد حسین؛ کلانتر هرمزی، محمد رضا؛ سوید، محمود؛ صادق الوعد، عبدالصمد؛ رنجبر عمرانی، غلامحسین. مقایسه سطح سرمی روی در بیماران دیابتی نوع ۲ و گروه شاهد در شهر شیراز، سال ۱۳۸۶. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۶؛ ۷(۲): ۹۴-۱۸۹.

27. Shen H, MacDonald R, Bruemmer D, Stromberg A, Daugherty A, Li X, Toborek M, Hennig B. Zinc deficiency alters lipid metabolism in LDL receptor–deficient mice treated with rosiglitazone. *J Nutr* 2007; 137: 2339-45.
28. Simon SF, Taylor CG. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Experimental Biology and Medicine* 2001; 226:43-51.
29. Chen MD, Liou SJ, Lin PY, Yang VC, Alexander PS, Lin WH. Effects of zinc supplementation on the plasma glucose level and insulin activity in genetically obese (ob/ob) mice. *Biological Trace Element Research* 1998; 61(3): 303-12.
30. Brun J F, Guintrand-Hugret R, Fons C, Carvajal J, Fedou C, Fussellier M, Bardet L, Orsetti A. Effects of oral zinc gluconate on glucose effectiveness and insulin sensitivity in humans. *Biological Trace Element Research* 1995; 47(1-3):385-92.
31. Gómez-García A, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males. *Rev Méd Chile* 2006;134:279-84.
32. Marreiro Ddo N, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SM. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res* 2006; 112(2):109-18.
33. Niewoehner C B, Allen JI, Boosalis M, Levine AS, Morley JE. Role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine* 1986; 81(1):63-8.
34. Yoshikawa Y, Ueda E, Kojima Y, Sakurai H. The action mechanism of zinc(II) complexes with insulinomimetic activity in rat adipocytes. *Life Sciences* 2004; 75:741-51.
35. Tobia MH, Zdanowicz MM, Wingertzahn MA, McHeffey-Atkinson B, Slonim AE, Wapnir RA. The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB wistar rat. *Molecular Genetics and Metabolism* 1998; 63:205–13.
36. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(2):376-80.
37. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003; 73(19):2395-411.

۳۸. بهرامی، امیر؛ ضرغامی، نصرت اله؛ خواجه علی، لیلا. بررسی ارتباط بین سطح سرمی C-Reactive Protein و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۶؛ ۶ (۳): ۹-۲۶۳.

39. Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(3): 333-42.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-08-13]