

## اثر تجویز توأم "روی" و ویتامین A تکمیلی بر میزان سرمی لیپوپروتئین‌ها، آپوپروتئین‌های B و A-I و وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I

مهشید آقاسی<sup>۱</sup>، فرزاد شیدفر<sup>۲</sup>، محمدرضا وفا<sup>۳</sup>، ایرج حیدری<sup>۴</sup>، حمید حقانی<sup>۵</sup>

۱- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- نویسنده مسئول: دانشیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران. پست الکترونیکی: farzadshidfar@yahoo.com

۳- استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۴- استادیار گروه غدد مترشحه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۵- مربی گروه آمارحیاتی و ریاضی، دانشکده مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۲۹

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۱۸

### چکیده

**سابقه و هدف:** عنصر "روی"، یک ریزمغذی ضروری است و در بسیاری از متالوآنزیم‌های مهم یافت می‌شود. این عنصر در بسیاری از فرایندهای متابولیک از جمله متابولیسم طبیعی ویتامین A لازم است. ویتامین A نیز در جذب و استفاده از "روی" تأثیر می‌گذارد. از طرفی، مطالعات جدید نشان می‌دهند که ویتامین A ترشح انسولین را تحریک می‌کند. با توجه به این که در بیماران دیابتی نوع I اختلالاتی در متابولیسم این دو عنصر وجود دارد، پژوهش حاضر با هدف مطالعه اثر تجویز توأم "روی" و ویتامین A تکمیلی بر میزان سرمی لیپوپروتئین‌ها، آپوپروتئین‌های B و A-I و وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** ۵۲ فرد دیابتی ۷ تا ۲۰ ساله با حداقل ۲ سال سابقه ابتلا به دیابت نوع I، بدون بیماری‌های متابولیکی یا مصرف دارو، تحت درمان با انسولین به مدت ۱۲ هفته، در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور شرکت کردند. افراد دیابتی بر اساس سن، جنس و طول مدت ابتلا به دیابت همسان‌سازی شدند و در یکی از دو گروه مورد (مکمل‌یاری شده با شربت سولفات "روی" به میزان ۱۰ mg/d و قرص ویتامین A به میزان نصف قرص ۲۵۰۰ IU، یک روز در میان) و شاهد (دریافت‌کننده دارونمای هر یک از مکمل‌های بالا) قرار گرفتند. کارآزمایی در ۴۸ بیمار تا پایان مطالعه ادامه یافت. دریافت مواد غذایی با استفاده از یادآمد ۲۴ ساعته بررسی و با نرم افزار Food Processor III آنالیز شد. غلظت این مواد در حالت ناشتا در ابتدا و انتهای کارآزمایی تعیین شد: کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-c)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-c)، آپوپروتئین‌های B و A-I، قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA<sub>1c</sub>) و انسولین سرم

**یافته‌ها:** میانگین کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پائین، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، آپوپروتئین B، قند خون ناشتا، انسولین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله تفاوت آماری معنی‌داری را در گروه دریافت‌کننده مکمل نسبت به گروه شاهد در انتهای مطالعه نشان نداد و فقط در میانگین آپوپروتئین A-I افزایش معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده مکمل نسبت به گروه شاهد در انتهای مطالعه مشاهده شد ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که مکمل‌یاری کودکان دیابتی نوع I با "روی" و ویتامین A باعث افزایش سطح ApoA-I سرم می‌شود که احتمالاً در کاهش خطر آتروژنیک در این بیماران نقش مهمی دارد.

**واژگان کلیدی:** آپوپروتئین B، آپوپروتئین A-I، بیماران دیابتی نوع I، روی، ویتامین A

### • مقدمه

بیماران اشاره کرده‌اند که از آن جمله می‌توان به کاهش سطح رتینول سرم (۳-۱)، افزایش سطح کاروتنوئیدها (۴)، کاهش سطح پروتئین حامل ویتامین A (RBP) (۵)،

بیماری دیابت نوع I با آشفتگی‌های فراوانی در متابولیسم مواد در بدن همراه است و مطالعات متعددی به اختلال در متابولیسم "روی" و ویتامین A در این

عنصر به خصوص در بیماران دیابتی نوع I را یادآوری می‌کند.

تاکنون، مقاله‌ای، مکمل یاری توأم "روی" و ویتامین A را در بیماران دیابتی نوع I مورد بررسی قرار نداده است. اما مطالعاتی اثرات این مکمل یاری را در حیوانات بررسی کرده‌اند. در مطالعه Kaya اضافه کردن مقادیر ۵۰ mg Zn/kg و ۲۰۰ به رژیم غذایی مرغ‌ها، سطوح کلسترول سرم را افزایش داد، اما اختلاف معنی‌داری در سطوح HDL-c مرغ‌ها مشاهده نشد (۱۰). در مطالعه Kucuk نیز مکمل توأم "روی" و ویتامین A باعث کاهش کلسترول تام در جوجه‌ها شد که علت آن، اثرات متقابل "روی" و ویتامین A بر کاهش کلسترول تام سرم و تشابه نقش "روی" و ویتامین A در برابر رادیکال‌های آزاد ذکر شد. "روی" و ویتامین A به عنوان عوامل آنتی‌اکسیدان، نقش مهمی در جلوگیری از پراکسیداسیون سلولی دارند (۲۰). از طرفی Zobali نشان داد که درمان با انسولین و ویتامین A به تنهایی در مسدود کردن واکنش‌های اکسیداتیو در قلب حیوانات دیابتی ناتوان است، اما ترکیب انسولین با ویتامین A فواید بیشتری در درمان خصوصیات کلی دیابت و نگهداری دفاع آنتی‌اکسیدانی قلب دیابتی و کاهش زخم‌های قلبی ایجاد شده توسط استرس پراکسیداتیو دارد (۲۱).

در مطالعه Kucuk، مکمل توأم "روی" و ویتامین A باعث کاهش گلوکز سرم در جوجه‌ها شد. حتی مکمل یاری با "روی" یا ویتامین A به تنهایی، سطوح گلوکز سرم را در این مطالعه کاهش داد (۲۰). برخی مطالعات نیز پیشنهاد کرده‌اند که "روی"، نقش اصلی کاهش گلوکز سرم را بر عهده دارد. به طوری که در مطالعه Tobia در موش‌های صحرایی Wistar که رژیم آنها حاوی ۱۰۰۰ mg Zn/kg بود، غلظت‌های بالاتر انسولین سرم و پانکراس و گلوکز پائین‌تری داشتند، ولی حیواناتی که رژیم حاوی ۵۰ mg Zn/kg داشتند، فعالیت نرمال پانکراسی نشان دادند (۲۲).

با توجه به نقش ویتامین A در آزادسازی انسولین و نقش آن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی (۲۱) و تنظیم بیان ژن (۲۳، ۲۴) از یک طرف و

کاهش فراوانی mRNA RBP و کاهش فعالیت رتینیل استر هیدرولاز کبدی (REH) (۶) و افزایش دفع ادراری RBP (۷) در دیابت نوع I اشاره کرد. این موارد، کاهش دسترسی متابولیک به ویتامین A در این بیماران را نشان می‌دهد (۸، ۶، ۱). کاهش دسترسی و استفاده از ویتامین A می‌تواند به نقص در سنتز و ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز منجر شود (۸). از طرفی، دفع غیرطبیعی عنصر "روی" در ادرار و در نتیجه، احتمال کمبود این ریزمغذی در مبتلایان به دیابت نوع I وجود دارد (۱).

عنصر "روی" در جذب، جابه‌جایی و متابولیسم ویتامین A از طریق شرکت در سنتز پروتئین و عملکرد آنزیم‌های سلولی شرکت می‌کند (۹-۱۱). از سوی دیگر، ویتامین A نیز در جذب و استفاده از "روی" مؤثر است (۹، ۱۰). ویتامین A در رشد، بینایی و تکثیر سلولی نقش دارد (۱۲-۱۴، ۱). در سطح سلولی، کمبود ویتامین A باعث اختلال در تمایز سلولی، سنتز گلیکوپروتئین‌ها و چسبندگی سلول به سلول می‌شود (۱۲). مطالعات اخیر نشان داده است که رتینوئیدها در بیان ژن در سلول‌های هدف اثر می‌گذارند (۸، ۱۲، ۱۴، ۱۵). مطالعات جدید وجود مقادیر زیاد رتینول بایندینگ پروتئین سلولی (CRBP)، اسید رتینوئیک بایندینگ پروتئین سلولی (CRABP)، ترانس تریتین (TTR) و رتینول بایندینگ پروتئین (RBP) را در پانکراس موش‌های صحرایی نشان داده‌اند، و این فرضیه را که ویتامین A در ترشح انسولین در سلول‌های پانکراس درگیر می‌شود، قوت بخشیده‌اند (۸، ۱۲، ۱۴، ۱۵). از طرفی، مطالعه‌ای نیز بیان می‌کند که گیرنده‌های هسته‌ای ویتامین A برای فعال شدن به عنصر "روی" نیاز دارند (۱۶) که اهمیت مصرف توأم این دو عنصر ضروری را نشان می‌دهد.

کمبود ویتامین A یک مشکل سلامت جهانی است و حتی ایران در تقسیم‌بندی WHO، از نظر کمبود ویتامین A در سطح کمبود تحت بالینی قرار دارد (۱۷، ۱۸). از سوی دیگر، در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در نقاط مختلف ایران، کمبود ریزمغذی "روی" به طور شایع گزارش شده است (۱۹) که لزوم توجه به دریافت این دو

داروسازی *الحاوی* تهیه شد. داروی ویتامین A (به شکل قرص IU ۲۵۰۰۰ و حاوی ماده مؤثره رتینیل استات) و دارونمای ویتامین A (به شکل قرص با همان شکل و طعم و بدون رتینیل استات) توسط شرکت داروسازی شهردارو تهیه شد. داروها به طور تصادفی به گروه های تجربی تخصیص یافت. داروها در ابتدا و پایان هر ماه و هنگام مراجعه بیماران به انسیتو غدد با توجه به دستورالعمل مصرف (شربت "روی" هر شب ۲ قاشق چای خوری با حداقل یک ساعت فاصله از وعده های غذایی (معادل ۱۰ میلی گرم) و ویتامین A نصف قرص یک روز در میان) در اختیار والدین یا خود افراد قرار گرفت. عدم دریافت بیش از ۲۰ درصد از کل داروهای تحویلی در طول کارآزمایی به عنوان کنار گذاشتن نمونه از مطالعه در نظر گرفته شد.

نمونه خون ورید بازویی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه و قبل از تزریق انسولین صبحگاهی توسط کارشناس پرستاری بخش آزمایشگاه انسیتو غدد در دو نوبت ابتدا و پایان هفته دوازدهم از کودکان گرفته شد. آزمایش اندازه گیری FBS (به روش رنگ سنجی، کیت شرکت پارس آزمون ایران) و HbA<sub>1c</sub> (به روش همولیزات و رسوب گیری) بلافاصله در مورد نمونه ها انجام گرفت. سرم نمونه ها برای اندازه گیری TC (به روش آنزیمی، کیت شرکت پارس آزمون ایران)، HDL-c (به روش آنزیمی، کیت شرکت زیست شیمی ایران)، TG (به روش آنزیمی، کیت شرکت پارس آزمون ایران)، انسولین (به روش ایمنورادیومتری) پس از جداسازی توسط سانتریفوژ (۳۰۰۰ xg)، تا هنگام آزمایش در فریزر ۷۰°C- نگهداری شد، البته ۱ml از سرم نیز جداگانه در فریزر ۲۰°C- برای انجام آزمایشات آپوپروتئین های B و A-I (به روش ایمونوتوربیدومتری توسط اتوانالایزر Cobas Mira، کیت شرکت پارس آزمون) نگهداری شد. این نمونه ها به آزمایشگاه شرکت پارس آزمون برای اندازه گیری این پارامترها منتقل شد. LDL-C با استفاده از فرمول Freidwald به این صورت محاسبه شد.

$$LDL-c = (Total-c) - (HDL-c + TG/5)$$

بروز بالای بیماری های قلبی- عروقی در افراد دیابتی (۲۵) از طرف دیگر، این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز توأم "روی" و ویتامین A تکمیلی بر میزان سرمی لیپوپروتئین ها، آپوپروتئین های B و AI و وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I صورت گرفت تا بررسی شود آیا مصرف این دو مکمل می تواند اثرات مفیدی در کاهش عوارض و هزینه های سنگین بیماری دیابت نوع I داشته باشد یا خیر.

### • مواد و روش ها

شرکت کنندگان در این کارآزمایی از بیماران دیابتی نوع I مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران بودند که از طریق بررسی پرونده های آنها و با توجه به معیارهای اولیه ورود به مطالعه انتخاب شدند. این معیارها عبارت بودند از: سن بین ۷ تا ۲۰ سال، حداقل ۲ سال سابقه ابتلا به دیابت نوع I و عدم ابتلا به سایر بیماری های گوارشی، متابولیکی یا مصرف هر گونه دارو (داروهای کاهنده چربی خون، دیورتیک، پنی سیلامین، مولتی ویتامین و مولتی مینرال). افراد واجد شرایط بر اساس پرونده پزشکی، انتخاب شده و از طریق تماس تلفنی با والدین برای شرکت در پژوهش دعوت شدند. پس از تشریح اهداف و مراحل انجام طرح از والدین رضایت نامه کتبی گرفته شد (البته رضایت نامه افراد بالای ۱۸ توسط خود آنها و زیر نظر والدین گرفته تکمیل شد). در نهایت ۵۲ نفر در این کارآزمایی شرکت کردند که پس از جورسازی دوه دو از نظر سن، جنس و طول مدت ابتلا به دیابت، به صورت دو سوکور در یکی از دو گروه دریافت کننده مکمل یا شاهد تقسیم شدند. کارآزمایی به مدت ۱۲ هفته ادامه یافت. برای تمامی افراد شرکت کننده در کارآزمایی، فرم یادآمد ۲۴ ساعته (در ابتدای مطالعه، هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم) تکمیل شد و به این ترتیب، دریافت مواد مغذی افراد بررسی شد.

شربت های "روی" (به شکل سولفات "روی" حاوی ۱ میلی گرم "روی" عنصری در هر میلی لیتر) و دارونمای "روی" (به شکل شربت با اسانس و طعم مشابه و حاوی ساخارین سدیم به عنوان شیرین کننده) توسط شرکت

آماري معنی داری با یکدیگر نداشتند. انسولین مصرفی در تمامی بیماران ترکیب NPH و رگولار بود و بیماران در طول کارآزمایی تغییری در انسولین مصرفی خود ندادند. در ضمن به افراد شرکت کننده توصیه شده بود که تغییری در دریافت مواد مغذی روزانه خود در طول مدت کارآزمایی ندهند. یافته‌های دریافت مواد مغذی با استفاده از یادآمد ۲۴ ساعته نشان داد که تفاوتی در دریافت مواد مغذی روزانه (انرژی، کربوهیدرات، فیبر، پروتئین، ویتامین A، "روی"، چربی، MUFA، PUFA، SFA و کلسترول) در طول مدت مطالعه بین گروه دریافت کننده مکمل و شاهد وجود ندارد.

اطلاعات مربوط به برخی متغیرهای زمینه‌ای/مداخله‌گر در دو گروه شاهد (دارونما) و مکمل یاری شده شامل سن و طول مدت ابتلا به دیابت در جدول ۱ نشان داده شده است. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود ندارد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار اولیه سن و سابقه ابتلا به دیابت

در گروه‌های مورد مطالعه

گروه	متغیر زمینه‌ای	سن (سال)	سابقه ابتلا به دیابت
دریافت کننده مکمل (n=۲۵)	۳/۴۸ ± ۱۳/۱۶	۳/۸۶ ± ۱/۹۷	
شاهد (دارونما) (n=۲۳)	۳/۵۵ ± ۱۳/۵۶	۴/۱۰ ± ۲/۲۴	
P- value*	۰/۶۸	۰/۶۸	

\* مقایسه توسط آزمون Student's t

تغییرات لیپوپروتئین‌ها، آپوپروتئین‌های B و A-I و وضعیت گلیسمی (FBS، انسولین و HbA<sub>1c</sub>) در گروه‌های تجربی در ابتدا و انتهای کارآزمایی در جدول ۲ ارائه شده است. در گروه دریافت کننده مکمل، کاهش قابل توجهی در میانگین TC، ApoB و HbA<sub>1c</sub> و افزایش قابل توجهی در میانگین HDL-c و ApoA-I بعد از مکمل‌یاری نسبت به قبل از آن مشاهده شد. تنها افزایش میانگین ApoA-I در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به گروه شاهد در پایان مطالعه از لحاظ آماری، معنی دار بود.

به افراد و والدین آنها اطمینان داده شد مصرف داروها در مقادیر ذکر شده خطری برای آنها ندارد. همکار اصلی طرح، هر روز آماده پاسخگویی به سؤالات والدین یا افراد شرکت کننده در کارآزمایی در مورد مصرف داروها بود. در ضمن طرح به تصویب کمیته تحصیلات تکمیلی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران و کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران رسید. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS.12 استفاده شد. برای تبعیت از توزیع نرمال از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد. تفاوت میانگین متغیرهای مورد بررسی، قبل و بعد از کارآزمایی در درون گروه به کمک آزمون تی زوجی (Paired-t test) و تفاوت بین گروه‌ها پس از بررسی تساوی واریانس (F-test) به وسیله تی مستقل (Student's test) مورد آنالیز قرار گرفت. تمامی استنتاج‌های آماری در سطح اطمینان ۹۵ درصد صورت گرفت.

دریافت مواد مغذی در افراد شرکت کننده توسط نرم افزار Food Processor III بررسی شد و با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس به روش تکرار (Repeated Measure Analysis of Variance) مورد آنالیز قرار گرفت.

### • یافته‌ها

از میان ۵۲ نفر شرکت کننده در کارآزمایی ۲ نفر به دلیل مصرف نامرتب داروها، ۱ نفر به دلیل بستری شدن در بیمارستان و ۱ نفر دیگر به دلیل انصراف از شرکت در طرح از مطالعه خارج شدند. بنابراین، ارقام ارائه شده در جداول مربوط به ۴۸ نفر، ۲۵ نفر در گروه مکمل یاری شده (۱۴ پسر و ۱۱ دختر) و ۲۳ نفر در گروه شاهد (۱۲ پسر و ۱۱ دختر) است.

افراد شرکت کننده در این کارآزمایی در سنین ۷ تا ۲۰ سال قرار داشتند و همه آنها مشغول تحصیل بودند و چون از نظر سن با یکدیگر همسان‌سازی می شدند، از نظر سطح تحصیلات، مشابه هم بودند. از نظر فعالیت فیزیکی، همه بیماران فعالیت سبک داشتند. در ضمن، بیماران از لحاظ انسولین دریافتی در هر گروه اختلاف

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار لیپوپروتئین‌ها، آپوپروتئین‌های B و A-I و وضعیت گلیسمی در گروه‌های مورد مطالعه

مقایسه تغییرات بین گروه‌ها Pvalue**	Pvalue*	شاهد (دارونما)		Pvalue*	دریافت کننده مکمل		گروه شاخص
		بعد	قبل		بعد	قبل	
NS	NS	۱۴۳/۷۶±۲۸/۴۴	۱۴۷/۹۲±۲۹/۲۸	۰/۰۳	۱۳۶/۴۴±۲۹/۶۴	۱۴۲/۲۸± ۲۸/۴	(mg/dl)TC
NS	NS	۸۲/۴±۳۱/۲۳	۸۵/۲±۲۸/۷۰	NS	۸۳/۳۲±۲۴/۷۱	۸۴/۶۸±۲۴/۷۶	(mg/dl) TG
NS	NS	۸۱/۵±۲۱/۴۶	۸۱/۹۶±۲۳/۲	NS	۷۸/۵۲±۹/۳۲	۷۸/۱۸±۲۰/۱۶	(mg/dl)LDL-c
NS	NS	۴۹/۱± ۷/۸۹	۴۸/۵۲±۱۶/۴۹	۰/۰۰۸	۵۰/۰۴± ۹/۴۱	۴۶/۶±۷/۵۶	(mg/dl) HDL-c
NS	NS	۷۹/۰۵±۲۰/۴۰	۸۱/۶۰±۲۰/۷۹	p<۰/۰۰۰۱	۸۰/۵۶±۱۸/۱۴	۸۳/۸۷±۱۸/۵۴	(mg/dl) ApoB
p<۰/۰۰۰۱	۰/۰۸	۱۱۹/۵۶±۱۸/۸۴	۱۱۷/۴۴±۱۸/۰۷	p<۰/۰۰۰۱	۱۳۹/۵۲±۱۴/۲۹	۱۲۵/۲۸±۱۴/۳۹	(mg/dl)ApoA-I
NS	NS	۲۰۸±۱۰۷/۵	۲۲۵/۲۴±۱۰۸/۹۲	NS	۲۰۴/۲±۸۵/۷۱	۲۱۸/۷۶±۹۴/۷۳	(mg/dl) FBS
NS	NS	۵/۳۹± ۱/۱۸	۵/۷۷± ۱/۳۲	۰/۰۴۵	۵/۴۷± ۱/۲۳	۵/۷۹± ۱/۲۸	(%) HbA <sub>1c</sub>
NS	NS	۲۳/۸۹±۲۳/۲۲	۲۲/۳۸± ۲۱/۷۶	NS	۱۵/۹۸±۱۱/۸۲	۱۶/۶۰±۱۰/۲۹	(μIU/ml)Insulin

\* مقایسه توسط آزمون Paired t

\*\* مقایسه توسط آزمون Student's t

## • بحث

سرم در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به شاهد در پایان مطالعه وجود ندارد. البته باید گفت که در مطالعات قبلی از مکمل در مقادیر بالا استفاده شده بود، در صورتی که در مطالعه حاضر، "روی" مورد استفاده در حد RDA و به میزان ۱۰ mg در روز و مقدار ویتامین A نیز ۲ برابر RDA بود. از آنجا که کاهش مطلوبی در کلسترول تام سرم و آپوپروتئین B و افزایش چشمگیری در HDL-c در گروه دریافت کننده مکمل مشاهده شد، این تفاوت‌ها تا حدی می‌تواند نشان دهنده بهبود عوامل مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. احتمالاً با ادامه دادن مدت مطالعه و افزایش تعداد نمونه‌های مورد بررسی به نتایج مطلوب‌تری در مورد سطح لیپیدهای خون می‌رسیدیم. باید به این مطلب اشاره کرد، چون مطالعات مشابه در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت، اثر این

اثر مکمل "روی" و ویتامین A بر لیپیدها و آپوپروتئین‌ها: مطالعات قبلی نشان دادند، مکمل توأم "روی" و ویتامین A باعث کاهش کلسترول تام در جوجه‌ها می‌شود. علت این تأثیر، اثرات متقابل "روی" و ویتامین A بر کاهش کلسترول تام سرم و تشابه نقش "روی" و ویتامین A در برابر رادیکال‌های آزاد ذکر شده است. "روی" و ویتامین A به عنوان عوامل آنتی‌اکسیدان، نقش مهمی در جلوگیری از پراکسیداسیون سلولی دارند (۲۰). همچنین Zobali نشان داد، ترکیب درمانی انسولین با ویتامین A فواید بیشتری در درمان خصوصیات کلی دیابت و نگهداری دفاع آنتی‌اکسیدانی قلب دیابتی و کاهش زخم‌های قلبی ایجاد شده توسط استرس پراکسیدتیو دارد (۲۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری در میانگین لیپیدهای

کننده مکمل نسبت به گروه شاهد در انتهای مطالعه وجود ندارد. مطالعاتی عدم تأثیر مکمل ویتامین A بر سطح قند خون ناشتا را گزارش کرده‌اند.

در مطالعه Kaya مکمل‌یاری توأم "روی" در مقادیر کافی و افزایش یافته به تنهایی یا در ترکیب با مقادیر کافی ویتامین A پس از ۱۲ هفته بر سطوح گلوکز سرم در مرغ‌ها بدون تأثیر بود. نتایج این مطالعه نشان داد، "روی" و ویتامین A و ارتباط متقابل آنها اثری بر گلوکز خون ندارد. البته، مقادیر بالای "روی" ( $100 \text{ mg Zn/kg feed}$  و  $200$ ) باعث کم‌کاری تیروئید ناشی از مسمومیت با "روی" می‌شود و بنابراین، گلوکز سرم بدون تغییر باقی می‌ماند (۱۰). در مطالعه رشیدی دریافت  $10 \text{ mg}$  "روی" در بیماران دیابتی نوع I به مدت ۱۱ هفته تغییری در قند خون ناشتا به وجود نیاورد. محقق علت آن را استفاده از دوز پایین مکمل، زمان کوتاه و بی‌کفایتی حجم نمونه اعلام کرده است (۳۲).

البته مطالعات در زمینه مکمل‌یاری توأم "روی" و ویتامین A بر سطح گلوکز سرم در حیوانات متناقض است. به طوری که در برخی مطالعات "روی" نقش اصلی کاهش گلوکز سرم را بر عهده دارد که به نقش "روی" در اکسیداسیون گلوکز و برداشت گلوکز توسط سلول‌ها و نقش "روی" در فیزیولوژی انسولین مربوط می‌شود اما مکمل توأم "روی" و ویتامین A نقش "روی" در کاهش گلوکز را تشدید می‌کند، زیرا "روی" و ویتامین A بر متابولیسم یکدیگر تأثیر می‌گذارند (۲۲، ۲۰).

مطالعه Tobia نشان داد که در موش‌های صحرایی Wistar که رژیم حاوی  $1000 \text{ mg Zn/kg}$  دریافت می‌کنند، غلظت‌های بالاتر انسولین سرمی و پانکراسی و گلوکز پایین‌تری دارند، ولی حیواناتی که با رژیم حاوی  $50 \text{ mg Zn/kg}$  تغذیه می‌شوند، فعالیت پانکراس، نرمال است. در این مطالعه، اثرات مکمل "روی" بر موش‌های دیابتی باعث نرمال شدن سطوح گلوکز سرم شد که این کار با افزایش اکسیداسیون گلوکز و تحریک برداشت گلوکز توسط بافت‌ها صورت گرفت. از طرفی، پانکراس قادر است در شرایط کمبود "روی"، این ریزمغذی را برای حفظ ذخایر انسولین نگه دارد، مانند شرایطی که از رژیم

مکمل‌یاری را بررسی نکرده‌اند، قضاوت در مورد اثر مکمل‌یاری، دشوار است.

نتایج نشان داد، میانگین سطح آپوپروتئین A-I ( $\text{ApoA-I}$ ) سرم، افزایش آماری معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده مکمل نسبت به شاهد در انتهای مطالعه دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد  $\text{ApoA-I}$  معیار تشخیصی مفیدتری نسبت به HDL-c در اندازه‌گیری خطر بیماری عروق کرونر است، با شیوع بیماری قلبی در این بیماران رابطه معکوس دارد (۲۸-۲۶). به نظر می‌رسد که افزایش سطح  $\text{ApoA-I}$  به دلیل اثر ویتامین A بر بیان ژن، یک عامل ضد آتروژنیک باشد (۲۷). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که یکی از اعمال ویتامین A و رتینوئیدها فعال‌سازی رونویسی ژن  $\text{ApoA-I}$  و ترشح پروتئین در سلول‌های انسانی است (۳۱-۲۹، ۲۴). مطالعه دیگری نشان داد ویتامین A نواحی ژنتیکی  $\text{ApoA-I}$ ،  $\text{ApoCII}$  و  $\text{ApoA-IV}$  را گد می‌کند و این نواحی، لیپیدهای خون را تنظیم می‌کند (۲۳).

مطالعات روی حیوانات نشان می‌دهند که ویتامین A انتقال لیپیدها در موش‌های صحرایی نرمال را توسط تغییر در سطح آپوپروتئین‌ها تنظیم می‌کند (۲۳) و غلظت‌های خونی ویتامین A با سطوح پلاسمایی آپوپروتئین‌ها در بیماران دچار اختلال در لیپیدهای خون، مرتبط است (۲۳). به نظر می‌رسد که یکی از اثرات این مکمل‌یاری، بر بیان ژن  $\text{ApoA-I}$  است و از این راه، اثر ضد آتراسکلروزی دارد. بنابراین، مهم‌ترین اثر این مکمل‌یاری افزایش سطح  $\text{ApoA-I}$  است که به عنوان یک عامل ضد آتروژنیک نقش مهمی در جلوگیری از بیماری‌های عروق کرونری دارد. از آنجا که بیماری‌های قلبی به خصوص در بیماران دیابتی در کشور ما در حال افزایش است و در جهان نیز رتبه اول مرگ و میر را به خود اختصاص داده، منطقی به نظر می‌رسد که با انجام آزمایشات گسترده در این زمینه در جهت جلوگیری یا درمان آن گامی اساسی برداشته شود.

اثر "روی" و ویتامین A بر وضعیت گلیسمی: نتایج این مطالعه نشان داد، اختلاف آماری معنی‌داری در میانگین سطح قند خون ناشتا و انسولین سرم در گروه دریافت

گفت که ۳۲/۰ درصد کاهش در هموگلوبین گلیکوزیله در گروه مکمل‌یاری شده، احتمالاً می‌تواند نشانه کاهش مطلوب در سطح لیپیدهای خون باشد. از آنجا که کاهش هموگلوبین گلیکوزیله فقط در افراد مکمل‌یاری شده‌ای مشاهده شد که از نظر سایر شرایط با گروه شاهد همسان شده بودند، این موضوع، می‌تواند بهبود در برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در این بیماران را نشان دهد (۲۵). اما به هر حال، در بیماران دیابتی نوع I کنترل قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله از اهمیت زیادی برخوردار است و این بیماران باید سطح هموگلوبین گلیکوزیله خود را پایین‌تر از ۷٪ حفظ کنند (۳۳). به نظر می‌رسد که با افزایش طول مدت مطالعه یا افزایش مقدار مکمل‌های مصرفی بتوان به نتایج مطلوب‌تری در مورد هموگلوبین گلیکوزیله، حتی در بین گروه‌های مورد مطالعه رسید.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از مکمل‌های "روی" و ویتامین A باعث افزایش سطح آپوپروتئین A-I سرم در افراد دیابتی نوع I می‌شود که به عنوان عامل ضد آتروژنیک، نقش مهمی را در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی-عروقی دارد. به نظر می‌رسد که با افزایش طول مدت مطالعه یا دوز مکمل‌های مورد استفاده کاهش قابل توجهی در سطوح HbA1c، کلسترول تام و آپوپروتئین B سرم و افزایش در سطوح HDL-c سرم بین دو گروه مورد و شاهد نیز مشاهده شود و از آنجا که بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد دیابتی ۵ برابر افراد سالم است، این مکمل‌یاری احتمالاً از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی و یا افزایش بیان ژن می‌تواند اثر حفاظتی در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی داشته باشد.

**نقاط قوت:** با توجه به بودجه کم و زمان محدود طرح، این امکان فراهم شد که سطح آپوپروتئین‌ها در این مطالعه بررسی شود. از طرفی بیماران همکاری بسیاری خوبی با همکاران طرح داشتند، کسانی که در مطالعه باقی ماندند، داروهای خود را به دقت مصرف کردند و علاقه‌مند به درمان بودند. از طرف دیگر مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور صورت گرفت و

۵۰ mg Zn/kg استفاده شده است. بنابراین، در این شرایط، غلظت گلوکز، بالاتر و فعالیت پانکراس، طبیعی است (۲۲). مطالعات موجود، نشان دهنده اثرات قابل توجه ویتامین A در هموستاز گلوکز در بدن است (۱۵، ۸). بخشی از این اثرات به نقش ویتامین A در آزادسازی دو هورمون انسولین و گلوکاگون از لوزالمعده مربوط می‌شود. سلول‌های جزایر لانگرهانس حاوی مقدار زیادی از پروتئین‌های متصل شونده به اسید رتینوئیک هستند. در واقع، به نظر می‌رسد که اسید رتینوئیک موجب تنظیم بیان ژن‌هایی می‌شود که تولید هورمون‌های یادشده را بر عهده دارند. این احتمال از آنجا قوت می‌گیرد که آزادسازی هورمون از سلول‌های لوزالمعده دچار فقر ویتامین A به هنگام مواجهه با سطوح مختلف گلوکز، دچار اختلال است (۸). در مطالعات قبلی، موش‌های صحرایی دچار کمبود ویتامین A اختلال در آزادسازی انسولین و تحمل گلوکز داشتند که با انباشتن با رتینوئیدها بهبود یافت. به طور کلی، کمبود ویتامین A باعث تغییر در کیفیت بافت پانکراس، افزایش هضم کلاژناز پانکراس و جزایر لانگرهانس و اختلال در عملکرد جزایر لانگرهانس می‌شود (۱۲). در مطالعه حاضر، افزایش قابل توجهی در میزان انسولین سرم در افراد مورد مطالعه مشاهده نشد. به نظر می‌رسد که عملکرد ویتامین A بر ترشح انسولین به زمان نیاز دارد. شاید با افزایش طول مدت مطالعه، به افزایش قابل توجهی در انسولین سرمی دست می‌یافتیم.

در مطالعه حاضر، کاهش آماری معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده مکمل در میانگین هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن مشاهده شد. مطالعه رشدی نشان داد که مکمل "روی" به میزان ۱۰ mg در روز در کاهش هموگلوبین گلیکوزیله سرم تأثیری ندارد (۳۲). مطالعه Hsu نشان داد که هر چه میزان هموگلوبین گلیکوزیله در افراد دیابتی بیشتر باشد، لیپوپراکسید پلازما نیز در آنها بالاتر است. بنابراین، شاخص‌های خاصی از استرس اکسیداتیو توسط طول مدت دیابت و کنترل گلیسمی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. کاهش قابل توجه در سطوح HbA1c در درمان بیماران دیابتی نوع I باید در نظر گرفته شود. بنابراین، می‌توان

در این زمینه نیافتیم که به مقایسه نتایج بپردازیم، کار قضاوت، بسیار دشوار بود.

### سپاسگزاری

هزینه این پژوهش از محل اعتبارات طرح‌های پژوهشی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین شد. بدینوسیله از شورای محترم پژوهشی قدردانی می‌شود. همچنین از اعضای محترم انستیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران که در اجرای این پروژه همکاری داشتند، تشکر می‌شود.

بیماران از لحاظ بسیاری از شاخص‌ها با یکدیگر همسان شدند. این کار مقایسه بیماران گروه مورد و شاهد را آسان کرد.

**نقاط ضعف:** با توجه به محدودیت بودجه این طرح، امکان اندازه‌گیری رتینول پلازما و "روی" سرم یا گلبول‌های قرمز وجود نداشت. در صورتی که امکان بررسی قسمتی از طرح در سطح سلولی-مولکولی امکان پذیر، بود می‌توانستیم به نقش ویتامین A در ترشح انسولین بپردازیم. محدودیت زمان برای پایان مطالعه هم از دیگر نقاط ضعف مطالعه بود. از آنجا که مطالعات کاملاً مشابهی

### • References

- Lu J, Dixon WT, Tsin AT, Basu TK. The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats. *J Nutr* 2000;130(8):1958-62.
- Tuitoek PJ, Ziari S, Tsin ATC, Rajotte RV, Suh M, Basu TK. Streptozotocin-induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A (retinol). *Br J Nutr* 1996;75(04):615-22.
- Basu TK, Tze WJ, Leichter J. Serum vitamin A and retinol-binding protein in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):329-31.
- Krill D, O'Leary L, Koehler AN, Kramer MK, Warty V, Wagner MA, et al. Association of retinol binding protein in multiple-case families with insulin-dependent diabetes. *Hum Biol* 1997;69(1):89-96.
- Basu TK, Leichter J, McNeill JH. Plasma and liver vitamin A concentrations in streptozotocin diabetic rats. *NutrRes* 1989;74:102-6.
- Chen M, Thomson ABR, Tsin ATC, Basu TK. The hepatic retinyl ester hydrolase activity is depressed at the onset of diabetes in BB rats. *Br J Nutr* 2003;89(2):231-8.
- Dubrey SW, Beetham R, Miles J, Noble MI, Rowe R, Leslie RD. Increased urinary albumin and retinol-binding protein in type I diabetes. A study of identical twins. *Diabetes Care* 1997;20(1):84-9.
- Berdanier CD. Vitamin A needs in diabetes mellitus. *Sight&Life Newsletter* 2003;1:3-15.
- Christian P, West Jr KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2 Suppl):435S-41S.
- Kaya S, Keçeci T, Haliloglu S. Effects of zinc and vitamin A supplements on plasma levels of thyroid hormones, cholesterol, glucose and egg yolk cholesterol of laying hens. *Research in Veterinary Science* 2001;71(2):135-9.
- Brown ED, Chan W, Smith Jr JC. Vitamin A Metabolism During the Repletion of Zinc Deficient Rats. *J of Nutr* 1976;106(4):563.
- Chertow BS, Blaner WS, Baranetsky NG, Sivitz WI, Cordle MB, Thompson D, et al. Effects of vitamin A deficiency and repletion on rat insulin secretion in vivo and in vitro from isolated islets. *J Clin Invest* 1987;79(1):163-9.
- Lu J, Field CJ, Basu TK. The immune responses to diabetes in BB rats supplemented with vitamin A. *J Nutr Biochem* 2000;11(10):515-20.
- Driscoll HK, Adkins CD, Chertow TE, Cordle MB, Matthews KA, Chertow BS. Vitamin A stimulation of insulin secretion: Effects on transglutaminase mRNA and activity using rat islets and insulin-secreting cells. *Pancreas* 1997;15(1):69-77.
- Berdanier CD, Everts HB, Hermoyian C, Mathews CE. Role of vitamin A in mitochondrial gene expression. *Diabet Res Clin Prac* 2001;54(2suppl): S11-S27.
- Blaner WS. Recent advances in understanding the molecular basis of vitamin A action. *Sight and Life Newsletter* 1998;2:3-6.
- World Health Organization. Global Prevalence of vitamin A deficiency. Working paper 2, Geneva: WHO;1999.
- Kimiagar M, Haghghian A, Ghaffarpour M. Vitamin A intake and factors affecting the bioefficacy in iran. *Sight and Life Newsletter*. 2002;1:15-6
- Mahmmodi M, Kimiagar M, Valaei N, Ghaffarpour M. Prevalence of zinc deficiency in guidance school students of Tehran. Congress 1<sup>th</sup> effect of zinc in human health. May 2001 Tehran, Iran. [in Persian]



20. Kucuk O, Sahin N, Sahin K. Supplemental zinc and vitamin A can alleviate negative effects of heat stress in broiler chickens. *Biol Trace Elem Res*. 2003; 94 (3): 225-35.
21. Zobali F, Avci A, Canbolat O, Karasu C. Effects of vitamin A and insulin on the antioxidative state of diabetic rat heart: a comparison study with combination treatment. *Cell Biochem Funct* 2002;20(2):75-80.
22. 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. *Mol Gene Met* 1998;63:205-13.
23. Ribalta J, Girona J, Vallve JC, La Ville AE, Heras M, Masana L. Vitamin A is linked to the expression of the AI-CIII-AIV gene cluster in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 1999;40(3):426-31.
24. Giller T, Hennes U, Kempen HJ. Regulation of human apolipoprotein AI expression in Caco-2 and HepG2 cells by all-trans and 9-cis retinoic acids. *J Lipid Res* 1995;36(5):1021-8.
25. Baena RM, Campoy C, Bayes R, Blanca E, Fernandez JM, Molina-Font JA. Vitamin A, retinol binding protein and lipids in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:44-50.
26. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins AI and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294(3):326-33.
27. Charlton-Menys V, Durrington P. Apolipoproteins AI and B as therapeutic targets. *J Intern Med* 2006;259(5):462-72.
28. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Am Heart Assoc* 2002;22(11) 1918-23.
29. Nagasaki A, Kikuchi T, Kurata K, Masushige S, Hasegawa T, Kato S. Vitamin A Regulates the Expression of Apolipoprotein AI and CIII Genes in the Rat. *Biochem Biophys Res Commu* 1994; 205 (3):1510-7.
30. Zolfaghari R, Ross CA. Vitamin A deficiency increases hepatic apolipoprotein AI mRNA expression in both euthyroid and hypothyroid rats. *J Nutr Biochem* 1997;8:451-5.
31. Zolfaghari R, Ross CA. Chronic vitamin A intake affects the expression of mRNA for apolipoprotein AI but not for nuclear retinoid receptors, in liver of young and aging Lewis rats. *Biochem Biophys* 1995;323:258-64.
32. Rashidi A. Effect of zinc supplementation on metabolic availability of vitamin A in children with diabetes mellitus. [PHD Thesis]. Shahid Beheshti University, M.C. Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology; 2003. [in Persian]
33. Franz MJ. Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food, nutrition and diet therapy*. 12 th ed. Philadelphia: WB Saunders co; 2008. p. 764-809.

