

تأثیر مکملهای ویتامینهای C و E، منیزیم و روی بر کنترل گلیسمی و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع II

چکیده

مریم السادات فروید*^۱

فریدون سیاسی^۲

محمود جلالی^۲

زمینه و هدف: مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثرات مکملهای ویتامینهای C و E و مینرالهای منیزیم و روی بر کنترل گلیسمی و مقاومت به انسولین در افراد دیابتی نوع II انجام گردید.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور در ۶۹ بیمار دیابتی نوع II تحت درمان با رژیم غذایی و یا قرصهای کاهنده قند خون انجام شد. افراد بطور تصادفی به چهار گروه مینرال (n=۱۶): دریافت روزانه ۲۰۰ میلی گرم منیزیم (MgO) و ۳۰ میلی گرم روی (ZnSO₄)، گروه ویتامین (n=۱۸): دریافت روزانه ۲۰۰ میلی گرم ویتامین C و ۱۵۰ میلی گرم ویتامین E، گروه توام ویتامین و مینرال (n=۱۷): دریافت روزانه دو کپسول حاوی ترکیب هر دو مکمل ویتامینی و مینرالی و گروه شاهد (n=۱۸): دریافت دارونما تقسیم گردیدند. کلیه افراد به مدت سه ماه مکملها را دریافت کرده و در شروع و پس از سه ماه مداخله، میزان قند خون ناشتا، فروکتوزآمین، HbA_{1c}، انسولین سرم و مقاومت به انسولین اندازه گیری شد.

یافته‌ها: تغییر معنی داری در نمایه‌های آنتروپومتریک، مواد غذایی دریافتی از رژیم غذایی و داروهای مصرفی افراد طی مطالعه ملاحظه نشد. کاهش معنی داری در میزان قند خون ناشتا در گروه توام ویتامین و مینرال مشاهده گردید (۱۶۵±۴۶ در مقابل ۱۷۷±۴۱ میلی گرم درصد، p=۰/۰۳۵). تغییر معنی داری در فروکتوزآمین، HbA_{1c}، انسولین سرم و مقاومت به انسولین در هیچ یک از گروه‌های چهارگانه مورد بررسی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نقش دریافت مکمل توام ویتامینها و مینرالها در کنترل گلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص نیست و به تحقیقات بیشتر در این زمینه نیاز است.

کلمات کلیدی: عفونت دیابت نوع II، ویتامین C، ویتامین E، منیزیم، روی، کنترل گلیسمی، مقاومت به انسولین.

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
۲- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران

*نویسنده مسئول

نشانی: تهران، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، شماره ۴۶، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه جامعه
تلفن: ۲۲۳۵۷۴۸۴-۵
پست الکترونیک: farvidm@hotmail.com

مقدمه

تجویز تنهای آنها داشته باشد. با توجه به این مطلب و با توجه به این که اثر ریزمغذیها در کنترل قند خون و مقاومت به انسولین هنوز مورد بحث است، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات مکملهای ویتامین C و E، منیزیم و روی، و ترکیب آنها بر کنترل گلیسمی و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II انجام گرفت.

روش بررسی

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با مراجعه مستمر به دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. برای انتخاب نمونه‌های مورد نظر، پرونده بیماران دیابتی در انستیتو غدد داخلی و متابولیسم بررسی شد. بیماران دیابتی نوع II که دارای پرونده فعال بودند پس از توجیه و کسب موافقت نامه کتبی برای همکاری انتخاب شدند. مشخصات شامل سن، جنس، نمایه توده بدن (BMI)، استعمال دخانیات، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی و سابقه ابتلا به بیماریهای مختلف در آنها بررسی و ثبت شد. بیمارانی که به بیماریهای کبدی، کلیوی، هیپو یا هیپرتیروئیدی، انفارکتوس میوکارد یا اختلالات خونی مبتلا بوده، از داروهای حاوی استروژن، پروژسترون، مدرها، داروهای کاهنده فشارخون، داروهای کاهنده چربی خون، ویتامینهای C یا E، مولتی‌ویتامین و مینرال استفاده می‌کردند، یا در سه ماه گذشته میزان داروی کاهنده قند خون را تغییر داده بودند، از مطالعه حذف شدند. ۷۶ فرد مورد بررسی در این پژوهش بر اساس جنس دسته بندی شده و به طور تصادفی و بر حسب مراجعه در یکی از چهار گروه زیر قرار گرفتند. گروه مینرال (n=۱۶): روزانه دو کپسول حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم منیزیم (MgO) و ۱۵ میلی‌گرم روی (ZnSO₄)، گروه ویتامین C (n=۱۸): روزانه دو کپسول حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۷۵ میلی‌گرم ویتامین E، گروه ویتامین و مینرال (n=۱۷): روزانه دو کپسول حاوی ترکیب هر دو مکمل ویتامینی و مینرالی و گروه شاهد (n=۱۸): دارونما به مدت سه ماه دریافت کردند. کپسولهای مورد استفاده در شکل و اندازه یکسان توسط بخش تحقیقات شرکت داروپخش تهیه گردید. از همه بیماران در ابتدا و ماه سوم مطالعه، پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن و قبل از مصرف داروهای کاهنده قندخون بین ساعت هشت تا

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماریهای متابولیکی در انسان می‌باشد. دیابت نوع II حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد از موارد دیابت را شامل می‌شود. مقاومت به انسولین، در تمام افراد مبتلا به دیابت نوع II وجود دارد و با عدم توانایی سلولها در برداشت گلوکز از خون در حضور انسولین تعریف می‌شود. این امر در ابتدا سبب افزایش ترشح انسولین می‌شود و در نهایت، عدم توانایی پانکراس در غلبه بر مقاومت به انسولین، باعث بروز علائم دیابت می‌شود.^۱ هیپرگلیسمی مزمن همبستگی محکمی با افزایش بروز و شدت عوارض عروقی دارد و کنترل گلوکز در بیماران دیابتی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.^{۲،۳} بر اساس یافته‌های مطالعه "کارآزمایی کنترل دیابت و عوارض آن" (The Diabetes Control and Complication Trial) کنترل دقیق قند خون می‌تواند باعث پیشگیری از بروز عوارض میکروواسکولار و کاهش بروز عوارض قلبی و عروقی در دیابت نوع I شود.^{۴،۵} "مطالعه آینده نگر دیابت در بریتانیا" The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) نشان داد که کنترل قند خون می‌تواند خطر بروز عوارض میکروواسکولار را در بیماران دیابتی نوع II کاهش دهد.^۶ در طی سالیان گذشته مطالعات متعددی برای یافتن راه کار درمانی مناسب، که بتواند علاوه بر کاهش قند خون مانع از بروز و یا کاهش عوارض دیابت شود، صورت گرفته است. نتایج مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی و نیز انسان نشانگر افزایش میزان استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی می‌باشد.^{۷،۸} بر اساس فرضیات موجود، استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد عوارض دیررس دیابت از جمله عوارض قلبی - عروقی و نفروپاتی دارا است.^۹ لذا، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند نقش مهمی، در کاهش این عوارض داشته باشد. از اینرو، مطالعات متعددی به ارزیابی اثرات سودمند آنتی‌اکسیدانها در دیابت پرداخته‌اند. برخی از این مطالعات نشان داده‌اند مکمل ویتامین C،^{۱۰-۱۲} E،^{۱۳} منیزیم،^{۱۴} و توام آنها^{۱۵} می‌توانند هیپرگلیسمی را بهبود بخشند. در حالی که دیگران اثر سودمند این ریزمغذیها را رد کرده‌اند.^{۱۶-۲۰} مصرف توام ویتامین E با ویتامین C،^{۲۱} ویتامین E با روی^{۲۲،۲۳} و ویتامین E با منیزیم،^{۲۴،۲۵} اثر هم افزایی دارند و به نظر می‌رسد ترکیب این ریزمغذیها در مقادیر کم اثرات بهتری نسبت به

کیلوگرم بر متر مربع بودند. یافته‌های جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که توزیع افراد در گروه‌های مورد بررسی از نظر عوامل مخدوش‌کننده شامل مشخصات عمومی، تن سنجی و دریافت مواد ریزمغذی یکسان بوده است. همچنین در طی سه ماه مداخله تغییر معنی‌داری در هیچ یک از این متغیرها در گروه‌های مورد بررسی مشاهده نگردید (نتایج نشان داده نشده است).

میزان سرمی ویتامین‌ها و مینرال‌ها در گروه‌های مورد بررسی در جدول شماره ۲ ارائه شده است. در شروع مطالعه، در ۵۸ درصد از بیماران (۴۰ نفر) میزان منیزیم سرم کمتر از ۱/۹ میلی‌گرم درصد بود و در سه درصد از بیماران (دو نفر)، میزان ویتامین C پلاسما، کمتر از ۰/۵ میلی‌گرم درصد بود. در هیچکدام از بیماران مقدار روی سرم یا ویتامین E سرم کمتر از حد نرمال (به ترتیب: ۷۰ μg/dl و ۵ μg/ml) نبود. تفاوت معنی‌داری میان گروه‌ها از نظر سطح سرمی و ادراری این ریز مغذیها در شروع مطالعه با آزمون ANOVA مشاهده نشد. اما پس از سه ماه مداخله، میزان ویتامین C پلاسما و ویتامین E سرم در گروه‌های ویتامین و توام ویتامین و مینرال و میزان سرمی روی در گروه‌های مینرال و توام ویتامین و مینرال بطور معنی‌داری افزایش یافت. تغییر معنی‌داری در میزان منیزیم سرم پس از سه ماه مداخله مشاهده نشد. ۵۲ درصد از بیماران (۳۶ نفر) در پایان مطالعه، میزان منیزیم کمتر از ۱/۹ میلی‌گرم درصد داشتند.

میانگین و انحراف معیار نمایه‌های گلیسمی در جدول شماره ۲ ارائه شده است. در شروع مطالعه تفاوت میانگین قند خون ناشتا در بین چهار گروه مورد بررسی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. قند خون ناشتا در گروه توام ویتامین و مینرال به میزان ۱۲ mg/dl نسبت به شروع مداخله کاهش یافت که این کاهش با آنالیز کوواریانس (ANCOVA) در مقایسه با گروه دارونما از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۳۵). اما در سایر گروه‌ها تغییرات مشاهده شده به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر میانگین درصد HbA1c در شروع مطالعه با آنالیز واریانس (ANOVA) وجود نداشت. در پایان مداخله نیز تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد بررسی با آنالیز کوواریانس (ANCOVA) مشاهده نگردید. با استفاده از آزمون t مزدوج، در گروه دارونما در مقایسه با پیش از مداخله میانگین درصد HbA1c بطور معنی‌داری افزایش یافت (p=۰/۰۳۳). تغییرات درون گروهی مشاهده شده در سایر گروه‌ها از نظر آماری

۱۰ بامداد، ۲۰ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد و نمونه‌های سرم تا زمان آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. قند خون ناشتا به روش گلوکز اکسیداز و با کیت شرکت MAN (مقدار نرمال: کمتر از ۱۱۰ میلی‌گرم درصد) اندازه‌گیری شد. HbA1c به روش کروماتوگرافی تعویض یونی و با استفاده از کیت شرکت Sigma در گلبولهای قرمز (مقدار نرمال: ۵/۵-۸/۵٪) و مقادیر در دیابت کنترل نشده: ۱۲-۲۰٪)، فروکتوزآمین سرم به روش کلریمتری و با کیت شرکت Randox و آلبومین سرم به روش برم‌کرزول‌گرین (Bromcresol green) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری گردید. انسولین سرم به روش رادیوایمیوناسی اندازه‌گیری (مقدار نرمال: ۲۲-۲/۱ میکروواحد در میلی‌لیتر) و مقاومت به انسولین با استفاده از اسکور HOMA محاسبه شد. میزان ویتامین C و E در سرم و میزان منیزیم و روی در سرم اندازه‌گیری شد. CV^{۲۶} تمام آزمایشات انجام شده کمتر از پنج درصد بود.

برای مقایسه کلی میانگین‌ها در بین گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. در صورتی که آزمون ANOVA معنی‌دار بود، آنگاه برای مقایسه دو به دو گروه‌های مختلف با یکدیگر از آزمون Tukey استفاده شد. از آزمون آنالیز کوواریانس (ANCOVA) برای تعدیل تغییرات درون گروهی با میزان اولیه آنها و با تغییرات مشاهده شده در گروه شاهد استفاده شد. آزمون دقیق فیشر برای مقایسه گروه‌های مختلف از نظر متغیرهای کیفی جنس و استعمال دخانیات به کار رفت.

یافته‌ها

از ۷۶ فرد مورد بررسی پنج نفر به دلایل مختلف و دو نفر به دلیل تغییر داروهای کاهنده قند خون در طی مطالعه حذف شدند. از ۶۹ بیمار مشارکت‌کننده در این پژوهش، چهار بیمار قند خون را تنها با رژیم کنترل می‌کردند و ۶۵ بیمار علاوه بر رژیم از قرصهای کاهنده قند خون (گلی‌بنکلامید و یا متفورمین) استفاده می‌نمودند. ۳۶ نفر از بیماران، زن (۵۲٪) و ۳۳ نفر، مرد (۴۸٪) بودند. میانگین سنی افراد شرکت‌کننده ۵۰/۳±۸/۸ سال و دامنه آن ۳۰-۶۹ سال بود. ۱۹ نفر از بیماران دارای نمایه توده بدن کمتر از ۲۵، ۲۵ نفر دارای نمایه توده بدن بین ۲۵ تا ۳۰ و ۲۱ نفر دارای نمایه توده بدنی بیشتر از ۳۰

در شروع مطالعه، همبستگی مثبت و معنی داری بین روی ادرار با HbA1c ($r=0/311, p=0/008$) دیده شد. سه ماه پس از مداخله، همبستگی منفی و معنی داری بین تغییرات قندخون ناشتا با تغییرات ویتامین C پلاسما ($r=-0/502, p<0/001$)، HbA1c با تغییرات ویتامین C پلاسما ($r=-0/298, p=0/011$) و تغییرات روی سرم با تغییرات HbA1c ($r=-0/349, p=0/003$) و همبستگی مثبت و معنی داری بین تغییرات قندخون و تغییرات فروکتوزآمین ($r=-0/581, P<0/001$)، همچنین، همبستگی منفی و معنی داری میان مقاومت به انسولین و منیزیم سرم پس از سه ماه مداخله مشاهده شد ($r=-0/328, P=0/005$).

معنی دار نبود. میانگین غلظت فروکتوزآمین و نسبت فروکتوزآمین به آلبومین در میان گروه‌ها در شروع مطالعه مشابه بود و تفاوت آماری معنی داری نداشت. پس از مداخله نیز تفاوت مشاهده شده در بین گروه‌ها از نظر آماری معنی دار نبود. در مقایسه مقادیر پیش و پس از مداخله در هر گروه نیز تغییر آماری معنی داری مشاهده نگردید. آنالیز واریانس (ANOVA) تفاوت آماری معنی داری بین چهار گروه مورد بررسی از نظر میزان انسولین و مقاومت به انسولین در شروع مطالعه نشان نداد. همچنین در هر گروه در طی مطالعه تغییر معنی داری با آنالیز کوواریانس (ANCOVA) مشاهده نگردید.

جدول ۱: ویژگی‌های بیماران دیابتی نوع II مورد مطالعه قبل از مداخله

متغیر	گروه دارونما (P)	گروه مینرال (M)	گروه ویتامین (V)	گروه ویتامین+مینرال (MV)
تعداد افراد	۱۸	۱۶	۱۸	۱۷
جنس زن (نفر)	۹	۹	۱۰	۸
مرد (نفر)	۹	۷	۸	۹
سن (سال)	۴۹/۶±۹/۲	۵۱/۱±۷/۵	۴۹/۹±۹/۲	۵۰/۶±۹/۷
نمایه توده بدن (kg/m ²)	۲۷/۶±۳/۶	۲۸/۰±۴/۷	۲۷/۵±۴/۷	۲۸/۸±۳/۹
مدت ابتلا به دیابت (سال)	۴/۴±۸/۴	۶/۲±۹/۴	۵/۴±۹/۲	۴/۷±۷/۹
سیگاری (نفر)	۳	۲	۳	۲
غیرسیگاری (نفر)	۱۵	۱۴	۱۵	۱۵
ویتامین C (mg/d)	۱۱۲±۱۱۴	۷۸±۵۰	۸۴±۸۷	۸۵±۷۰
ویتامین E (mgr/d)	۱۲/۷±۱۳/۳	۸/۵±۹/۱	۹/۴±۱۰/۳	۱۱/۴±۱۴/۹
منیزیم (mg/d)	۲۵۵±۱۲۸	۲۰۷±۶۶	۲۱۸±۹۹	۲۳۰±۹۸
روی (mg/d)	۹/۹±۴/۸	۷/۳±۲/۱	۸/۰±۲/۶	۸/۰±۲/۹

جدول ۲: میزان نمایه های گلیسمی و میزان ویتامین C پلاسما، ویتامین E سرم، و میزان سرمی منیزیم و روی در افراد دیابتی نوع ۲ قبل و بعد از ۳ ماه دریافت مکمل.

P	گروه ویتامین + مینرال (MV) (n=17)	گروه ویتامین (V) (n=18)	گروه مینرال (M) (n=16)	گروه دارونما (P) (n=18)	فراسنج
					قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۰۳۵	۴۱±۱۷۷	۴۸±۱۹۸	۵۱±۱۷۳	۵۱±۱۶۴	قبل از دریافت مکمل
	b ۴۶±۱۶۵	۴۲±۱۸۱	۴۶±۱۷۶	۱۷۵±۴۹	بعد از دریافت مکمل
					(%) HbA1c
NS	۹/۲۹±۱/۵۸	۱۱/۲۳±۳/۳۶	۱۰/۳۸±۲/۷۰	۹/۲۱±۲/۰۵	قبل از دریافت مکمل
	۲/۱۸±۹/۳۹	۲/۱۹± ۱۱/۰۱	۲/۲۵±۱۰/۶۴	a ۱/۹۸±۱۰/۰۴	بعد از دریافت مکمل
					فروکتوزآمین (μmol/l)
NS	۷۱±۴۱۳	۹۹±۴۷۹	۱۴۰±۴۵۱	۱۳۶±۴۳۶	قبل از دریافت مکمل
	۷۹±۴۱۳	۹۶±۴۷۲	۱۲۵±۴۸۱	۱۲۱±۴۴۶	بعد از دریافت مکمل
					نسبت فروکتوزآمین به آلبومین سرم (μmol/g Alb)
NS	۱/۶۶±۹/۲۴	۲/۱۶±۱۰/۷۹	۳/۲۰±۱۰/۳۱	۲/۳۶±۹/۷۸	قبل از دریافت مکمل
	۱/۸۲±۹/۲۱	۲/۰۳±۱۰/۵۹	۲/۶۸±۱۰/۷۶	۲/۶۸±۱۰/۲۲	بعد از دریافت مکمل
					انسولین سرم (μIU/ml)
NS	۳/۶۴±۷/۴۱	۴/۱۶±۷/۳۲	۳/۵۶±۷/۱۹	۲/۸۵±۷/۲۲	قبل از دریافت مکمل
	۳/۱۱±۷/۲۴	۳/۹۲±۷/۰۸	۴/۴۱±۷/۹۸	۳/۵۲±۷/۵۸	بعد از دریافت مکمل
					مقاومت به انسولین
NS	۱/۷۱±۳/۱۵	۱/۸۸±۳/۵۰	۱/۷۱±۳/۰۱	۱/۲۳±۲/۷۷	قبل از دریافت مکمل
	۱/۶۰±۳/۰۱	۱/۸۶±۳/۳۰	۲/۱۸±۳/۴۵	۲/۰۵±۳/۳۳	بعد از دریافت مکمل
					ویتامین C پلاسما (mg/dl)
<۰/۰۰۰۱	۱/۱۲±۰/۴۰	۱/۱۳±۰/۲۷	۱/۱۰±۰/۳۳	۱/۰۴±۰/۳۰	قبل از دریافت مکمل
	۱/۴۵±۰/۲۰ c	۱/۳۵±۰/۲۴ c	۱/۰۲±۰/۳۲	۱/۱۰±۰/۳۳	بعد از دریافت مکمل
					ویتامین E سرم (μg/ml)
<۰/۰۰۰۱	۴/۷±۲۴/۰	۶/۹±۲۵/۲	۵/۷±۲۲/۶	۶/۱±۲۰/۸	قبل از دریافت مکمل
	۱۰/۷±۳۸/۱ d	۱۰/۷±۳۶/۹d	۵/۷±۲۴/۲	۴/۶±۲۰/۴	بعد از دریافت مکمل
					منیزیم سرم (mg/dl)
NS*	۰/۲۵±۱/۸۵	۰/۲۴±۱/۸۷	۰/۲۴±۱/۸۲	۰/۳۲±۱/۷۷	قبل از دریافت مکمل
	۰/۲۱±۱/۹۶	۰/۴±۱/۸۶	۰/۲۷±۱/۸۶	۰/۳۴±۱/۷۹	بعد از دریافت مکمل
					روی سرم (μg/dl)
<۰/۰۰۰۱	۹±۹۶	۱۳±۹۸	۲۴±۹۹	۲۵±۱۰۲	قبل از دریافت مکمل
	۱۹±۱۱۵ ‡	۱۳±۹۶	۲۳±۱۱۴ ‡	۱۳±۹۷	بعد از دریافت مکمل

تفاوت آماری معنی دار :

در مقایسه با گروه دارونما با آزمون کوواریانس: a p = ۰/۰۳۳ b p = ۰/۰۳۵ cp<۰/۰۵, d p<۰/۰۱

*آزمون کوواریانس : p = ۰/۰۹

بحث

مکمل ویتامین C و E بتواند قند خون را کاهش دهد باید مقادیر بیشتری نسبت به مقادیر تجویز شده در این مطالعه، توصیه شود.

هیپومینزیمی سبب تاخیر در انتقال گلوکز از غشاء می‌شود.^{۲۹} بر اساس مطالعات موجود، منیزیم دارای نقش پیامبر ثانویه برای انسولین می‌باشد.^{۳۰} در واقع کمبود سلولی منیزیم همراه با اختلال در عملکرد بسیاری از آنزیمهای مصرف‌کننده اتصالات پر انرژی مانند ATPase است. این آنزیمها در متابولیسم گلوکز درگیر می‌باشند و به منیزیم به عنوان کوفاکتور نیاز دارند.^{۳۱} روی نقش مهمی در سنتز، ذخیره و ترشح انسولین و حفظ شکل کریستالی هگزومر انسولین دارا می‌باشد.^{۳۲} انسولین ملکولی است که توسط سلولهای بتای جزایر پانکراس تولید می‌شود. افزودن روی به ساختمان انسولین سبب افزایش توانایی اتصال انسولین به رسپتورش می‌شود.^{۳۳} به علاوه، روی در سنتز رسپتورهای انسولین نقش دارد^{۳۴} و در نتیجه باعث استفاده عضلات و سلولهای چربی از گلوکز می‌گردد.^{۳۴} اختلال در توانایی سلولهای جزیره‌ای بیماران دیابتی نوع II در تولید انسولین و نیز استفاده از گلوکز در کمبود روی در این بیماران گزارش شده است.^{۳۵} بسیاری از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی و یا بیماران دیابتی و هیپرتانسیونی پیشنهادکننده ارتباط میان کمبود منیزیم و مقاومت به انسولین می‌باشند.^{۳۱،۳۶} در مطالعه Paolisso و همکاران دریافت مکمل منیزیم سبب بهبود پاسخ به انسولین در افراد دیابتی نوع II شد و میزان قند خون ناشتا بطور معنی‌داری کاهش یافت.^{۳۷} در حالی که در سایر بررسی ها بهبود کنترل گلیسمی در افراد دیابتی تحت درمان با انسولین و غیر انسولین دیده نشد.^{۹،۳۸}

در پژوهش حاضر، تغییر معنی‌داری در میزان انسولین سرم یا مقاومت به انسولین در هیچ یک از گروههای مورد بررسی مشاهده نشد؛ اما، همبستگی منفی و معنی دار میان منیزیم سرم و مقاومت به انسولین در پایان مطالعه، حکایت از تاثیر مکمل منیزیم در کاهش مقاومت به انسولین دارد. اما، شاید مقدار منیزیم تجویز شده برای کاهش معنی‌دار در مقاومت به انسولین کافی نبوده است. با توجه به اینکه، بیش از نیمی از بیماران مورد بررسی هیپومینزیمیک بودند و دریافت مکمل منیزیم سبب افزایش معنی‌داری در میزان منیزیم سرم نشد، بنابراین برای کاهش مقاومت به انسولین باید مقادیر بیشتری از منیزیم تجویز شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد سه ماه دریافت مکمل توام ویتامین و مینرال سبب کاهش معنی‌دار قند خون ناشتا در مقایسه با گروه دارونما شد. تغییر معنی‌داری در میزان قند خون ناشتا در سایر گروههای مورد بررسی مشاهده نشد. به نظر می‌رسد اثر هم افزایی این ریزمغذیها یکی از علل کاهش قند خون در گروه توام ویتامین و مینرال باشد. اثر سودمند ویتامین C در کاهش قند خون از طریق بهبود عملکرد انسولین و از راه تغییر نسبت گلوتاتیون اکسید به گلوتاتیون احیاء می‌باشد.^{۲۷} از آنجایی که افزایش این نسبت ممکن است سبب افزایش پراکسیداسیون لیپید شود و بر سلامت فیزیوشیمیایی غشاء اثر بگذارد، لذا ویتامین C با بهبود غلظت گلوتاتیون احیاء باعث حفظ وضعیت فیزیکی غشاء و ترانسپورترهای گلوکز می‌شود.^{۲۷} Paolisso و همکاران نشان دادند که ویتامین E نیز باعث بهبود عملکرد انسولین می‌شود.^{۱۰} به نظر می‌رسد اثرات سودمند ویتامین E بر عملکرد انسولین، همانند اثر ویتامین C، از طریق تغییر نسبت گلوتاتیون اکسید به احیاء باشد.^{۱۰} سایر نظرات در این زمینه مربوط به خواص آنتی اکسیدانی ویتامین E می‌باشد. از آنجایی که افزایش پراکسیداسیون لیپید ممکن است تغییراتی در نفوذ پذیری غشاء، سیالیت غشاء، اتصال انسولین با رسپتور و فعالیت ترانسپورترهای گلوکز ایجاد نماید و سبب کاهش برداشت گلوکز شود، بنابراین، ویتامین E از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپید می‌تواند سبب کاهش قند خون گردد.^{۲۸}

در پژوهش حاضر، همبستگی منفی و معنی دار میان تغییرات قند خون ناشتا و تغییرات ویتامین C پلاسما، تایید کننده نقش مثبت افزایش ویتامین C پلاسما در کاهش قند خون است. مصرف توام ویتامین C و E نتوانست قند خون را بطور معنی‌داری در این مطالعه کاهش دهد. با در نظر گرفتن یافته‌های این مطالعه و سایر پژوهش‌های مشابه، شاید به توان چنین نتیجه گرفت که میزان مکمل تجویز شده از جمله عوامل تاثیرگذار بر کاهش قند خون می‌باشد. زیرا دریافت ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۲۰۰ میلی‌گرم ویتامین E سبب کاهش معنی‌دار قند خون شد^{۱۵} در حالیکه، در مطالعه حاضر مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۱۵۰ میلی‌گرم ویتامین E، نتوانست قندخون را بطور معنی‌داری کاهش دهد. بنابراین، برای آنکه

دریافت کننده دارونما بطور متوسط به میزان ۸/۳٪ در طول مطالعه افزایش معنی دار پیدا کرد. همچنین، همبستگی منفی میان تغییرات HbA1c با تغییرات ویتامین C پلاسما و تغییرات روی سرم نشانگر نقش این ریزمغذیها در کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی می باشد. از طرفی عدم کنترل قند خون سبب افزایش دفع ادراری روی می شود. بر اساس این همبستگی ها شاید به توان چنین نتیجه گرفت که هرچه سطح سرمی ویتامین C و روی بیشتر افزایش یابد، می توان کاهش بیشتر HbA1c را انتظار داشت. از اینرو، احتمالاً به مقادیر بیشتر این ریزمغذیها برای مشاهده کاهش معنی دار HbA1c نیاز است. بطور خلاصه، مصرف مکمل ویتامینهای C و E به همراه منیزیم و روی در مقادیر کم باعث کاهش معنی داری در مقدار قند خون ناشتا شد، اما تغییر معنی داری در میزان فروکتوزآمین، HbA1c، انسولین سرم یا مقاومت به انسولین مشاهده نشد. تحقیقات بیشتری برای شناسایی علل تأثیر این ریزمغذیها بر قند خون ناشتا و عدم تأثیر بر سایر شاخصهای گلیسمی در مقادیر بالاتر نیاز است.

سپاسگزاری: یافته های این پژوهش حاصل انجام طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران و همکاری همه بیماران شرکت کننده در آن است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی این دانشگاه، بیماران و همه عزیزانی که به نحوی در انجام این پروژه مشارکت داشته اند، صمیمانه سپاسگزاری می نمایند.

References

1. Lepkin E. New strategies for the treatment of type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 1999; 99: 329-34.
2. King GL, Kunisaki M, Nishio Y, Inoguchi T, Shiba T, Xia P. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: S105-8.
3. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
5. Feillet-Coudray C, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K, Azais-Braesco V, Dardevet D, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clin Chim Acta* 1999; 284: 31-43.
6. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 647-53.
7. Baynes J, Thorpe S. Role of oxidative stress in diabetic complication: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
8. Paolisso G, Balbi V, Volpe C, Varricchio G, Gambardella A, Saccomanno F, et al. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 387-92.
9. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 1995; 39: 217-23.
10. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M. Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 650-6.
11. Jain SK, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated

مصرف مکمل ویتامین، مینرال و یا توأم آنها اثری بر نمایه میان مدت کنترل گلوکز (فروکتوزآمین یا نسبت فروکتوزآمین به آلبومین) یا نمایه طولانی مدت کنترل گلیسمی (HbA1c) نداشت. اما، در گروه دارونما، میزان HbA1c بطور معنی داری افزایش یافت. فروکتوزآمین کمپلکس پایدار پروتئین - کربوهیدرات است که در اثر واکنش غیر قابل برگشت میان گلوکز و پروتئینهای سرم، اساساً آلبومین، تشکیل می شود.^{۳۸} و نشانگر غلظت قند خون در ۲-۳ هفته گذشته می باشد.^{۳۹} غلظت فروکتوزآمین با توازن میان میزان تولید و تخریب آن کنترل می شود. میزان تولید بستگی به غلظت پروتئین و گلوکز خون در طی زمان حضور پروتئین در گردش خون دارد و میزان حذف به میزان بازگردش پروتئین بستگی دارد. لذا می بایست غلظت فروکتوزآمین با پروتئین و یا آلبومین سرم تصحیح شود.^{۳۸} مصرف ۱۲۰۰ یا ۱۶۰۰ واحد بین المللی ویتامین E^{۱۸} و یا ۶۰۰ میلی گرم منیزیم^{۱۳} نتوانسته است تغییر معنی داری در میزان فروکتوزآمین ایجاد نماید. در مطالعه حاضر با توجه به کاهش معنی دار در قندخون در گروه توأم ویتامین و مینرال و همچنین همبستگی مثبت و معنی دار میان تغییرات قند خون با تغییرات فروکتوزآمین در کل گروههای مورد بررسی انتظار می رفت میزان فروکتوزآمین نیز کاهش یابد، اما چنین نشد. در مطالعه حاضر هر چند مکملهای ویتامینی، مینرالی و توأم آنها نتوانستند باعث کاهش HbA1c گردند اما از افزایش معنی دار HbA1c در طول مطالعه جلوگیری بعمل آوردند. در حالیکه میزان HbA1c در گروه

- hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 458-61.
12. Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1915-8.
13. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Altura BT, et al. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1409-17.
14. 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-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 39-43.
۱۵. فریود مریم‌السادات. مقایسه اثرات مکمل ویتامین C، ویتامین E و توام این دو بر تغییرات قند و چربی خون افراد دیابتی. پایان نامه کارشناسی ارشد، تهران: علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۷.
۱۶. روانشاد ش، کافشانی ا، سوید م، ضیغمی ب، و حائق م. تاثیر مکمل ویتامین C بر غلظت هموگلوبین گلیکوزیله و گلوکز بیماران دیابتی نوع دو در شهر شیراز. خلاصه مقالات هفتمین کنگره تغذیه ایران، رشت ۱۳۸۱.
17. Martinez-Abundis E, Pascoe-Gonzalez S, Gonzalez-Ortiz M, Mora-Martinez JM, Cabrera-Pivaral CE. Effect of oral administration of ascorbic acid on insulin sensitivity and lipid profile in obese individuals. *Rev Invest Clin* 2001; 53: 505-10.
18. Gomez-Perez FJ, Valles-Sanchez VE, Lopez-Alvarenga JC, Choa-Romero R, Ibarra Pascuali JJ, Gonzalez Orellana R, et al. Vitamin E modifies neither fructosamine nor HbA1c levels in poorly controlled diabetes. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 421-4.
19. Gullestad L, Jacobsen T, Dolva LO. Effect of magnesium treatment on glycemic control and metabolic parameters in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 460-1.
۲۰. مهاجری ن. بررسی اثرات مکمل یاری روی بر سطوح گلوکز، انسولین و روی در مردان ۶۵-۵۰ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲. پایان نامه کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی: ۱۳۸۱.
21. Hamilton IMJ, Gilmore WS, Benzie IFF, Mulholland CW, Strain JJ. Interactions between vitamin C and E in human subjects. *Br J Nutr* 2000; 84: 261-7.
22. Zago MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 266-74.
23. Meydani SN, Meydani M, Rall LC, Morrow F, Blumberg JB. Assessment of the safety of high-dose, short-term supplementation with vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 704-9.
24. Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effects of vitamin E and glutathione on glucose metabolism, role of magnesium. *Hypertension* 1999; 34: 1002-6.
25. Paolisso G, Tagliamonte MR, Barbieri M, Zito GA, Gambardella A, et al. Chronic vitamin E administration improves brachial reactivity and increases intracellular magnesium concentration in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 109-15.
۲۶. فریود مریم‌السادات، سیاسی فریدون، جلالی محمود، حسینی مصطفی. اثر ویتامینها و مینرالها بر میزان چربی خون افراد دیابتی نوع ۲. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران ۱۳۸۳، شماره ۲، سال ۶؛ صفحات ۱۲۲ تا ۱۱۵.
27. Paolisso G, D'Amore A, Balbi V, Volpe C, Galzerano D, Giugliano D, et al. Plasma vitamin C affects glucose omeostasis in healthy subjects and in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Physiol* 1994; 266: E261-8.
28. Sanchez-Lugo L, Mayer-Davis EJ, Howard G, Selby JV, Ayad MF, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and intake of vitamins E and C in African American, Hispanic, and non-Hispanic white men and women: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1224-31.
29. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesaro P, Varricchio M, et al. Daily magnesium supplement improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1161-7.
30. Lostroh AJ, Krahl ME. Magnesium, a second messenger for insulin: ion translocation coupled to transport activity. *Adv Enzyme Regul* 1974; 12: 75-81.
31. Paolisso G, Passariello N, Sgambato S, Torecca R, Buoninconti R, Varricchio M, et al. Impaired insulin-mediated erythrocyte magnesium accumulation in essential hypertension. *Clin Sci* 1987; 73: 535-9.
32. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 109-15.
33. Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weikk R, Postaire E, Lysionek AE, et al. Zinc and diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 215-29.
34. Chen H, Walker GE, Taylor SI. Proximal enhancer of the human insulin receptor gene binds the transcription factor SP1. *Diabetes* 1994; 43: 884-6.
35. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990; 33: 511-4.
36. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH. Hypertension and peripheral insulin resistance: Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 1990; 3: 373-9.
37. Paolisso G, Sgambato S, Pizza G, Passariello N, Varricchio M, D'Onofrio F. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 265-9.
38. Thoresen SI, Bredal WP. Determination of a refernce range for fructosamine in feline serum samples. *Vet Res Commun* 1995; 19: 353-61.
39. Ko GT, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Tsang LW, Li JK, et al. Combined use of a fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221-5.

The Impact of vitamin C and E, magnesium and Zinc on glycemic control and insulin resistance in type II diabetic patients

Farvid MS.^{1*}
Siasi F²
Jalali M²

1-Department of Nutrition,
Shahid Beheshti University
of Medical Sciences.

2- Department of Nutrition
and Biochemistry Tehran
University of Medical
Sciences.

*Corresponding Author
School of Nutritional Sciences,
No 46, West Arghavan Ave,
Farahzad Blvd,
Tel: +98-21-22357484-5
Email: farvidm@hotmail.com

Abstract

Background: The present study designed to assess the effect of Mg+Zn, vitamin C+E, and combination of these micronutrients on glycemic control and insulin resistance in type 2 diabetic patients

Methods: In a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial, 69 type 2 diabetic patients were randomly divided into four groups, each group receiving one of the following daily supplement for 3 months; group M: 200 mg and 30 mg Zn (n=16), group V: 200 mg vitamin C and 150 mg vitamin E (n=18), group MV: minerals plus vitamins (n=17), group P: placebo (n=18). Fasting blood glucose, fructosamine, HbA1c and serum insulin were measured at the beginning and at the end of 3 months supplementation. Insulin resistance was calculated by HOMA score. Treatment effects were analyzed by general linear modeling.

Results: After 3 months of supplementation fasting blood glucose decreased in MV group (165±46 vs 177±41 mg/dl, p=0.035). There was no significant change in fructoseamin, HbA1c, serum insulin or insulin resistance in treatment groups.

Conclusion: The results of the present study provide evidence for the effects of combination of Mg, Zn and vitamin C and E supplementations on improvement of fasting blood glucose but not fructosamine, HbA1c, serum insulin or insulin resistance in type 2 diabetic patients.

Keywords: Vitamin C, Vitamin E, magnesium, zinc, micoalbuminuria, glycemic control, insulin resistance.