

ب. نام یگانہ هستی بخش

۹۹۲۸۶

بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

دانشکده بهداشت

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد علوم تغذیه
گروه تغذیه

بررسی 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 مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه

علوم پزشکی ایران سال ۸۶-۸۷

استاد راهنما:

دکتر فرزاد شیدفر

اساتید مشاور:

دکتر ایرج حیدری

دکتر محمدرضا وفا

آقای حمید حقانی

نگارش:

مهشید آقاسی

مرداد ۸۷

۹۹ ۲۸ ۴

۱۳۸۷ / ۸ / ۳۳۲

مختصات مکانی
کتابخانه

این تحقیق در محل انسیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت و آزمایشات مربوط به آنالیز فراسنج های بیوشیمیایی به جزء آزمایشات مربوط به اندازه گیری آپوپروتئین های سرم در محل آزمایشگاه آن مرکز صورت پذیرفت. آزمایشات مربوط به اندازه گیری سطح ApoB و ApoAI سرم در آزمایشگاه پارس آزمون و با بهره گیری از کیت های این آزمایشگاه انجام شد. هزینه پروژه از محل اعتبارات پایان نامه طرح پژوهشی " بررسی اثر تجویز توأم روی و ویتامین A تکمیلی بر میزان سرمی لیپوپروتئین ها، آپوپروتئین های B و A-I و وضعیت گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع I مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران " (کد ۴۲۵ / پ)، حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین شده است.

تقدیم به همسر عزیز و فداکارم

که بدون همراهی و همیاری ایشان

این مهم برایم مقدور نبود

تقدیم به مادر و پدر مهربانم

آنان که همیشه حامی و مشوق من در راه تحصیل هستند

و تقدیم به

تمام کسانی که دوستشان دارم

سپاسگزاری و قدردانی:

خدایا تو را سپاس می‌گویم که نعمت اندیشیدن را بر ما عطا فرمودی و همانند تمام لحظات زندگی‌م لطف خود را شامل حالم گرداندی تا بتوانم این پژوهش را به پایان برسانم. در زیر مراتب سپاس و قدردانی خود را از اساتید و همکاران محترمی که در به ثمر رساندن این تحقیق مرا یاری داده‌اند ابراز می‌نمایم:

- استاد گرانقدر جناب آقای دکتر فرزاد شیدفر به دلیل راهنمایی‌های ارزنده و هدایت صمیمانه‌شان که با تجربه و دانش خویش راهگشای انجام این مطالعه بودند.
- استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدرضا وفا به جهت همکاری‌های ارزنده و صمیمانه‌ایشان در انجام پروژه
- جناب آقای دکتر ایرج حیدری که مسئولیت مشاوره این پروژه را تقبل کردند.
- استاد ارجمند جناب آقای دکتر حمید حقانی به جهت مشاوره آماری بسیار ارزنده و صمیمانه‌شان
- ریاست محترم انسیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران جناب آقای دکتر خمسه و پرسنل محترم آن مرکز به دلیل همکاری در طول انجام تحقیق
- ریاست محترم آزمایشگاه انسیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران سرکار خانم دکتر نجفی زاده و همکاران محترم‌شان که بیدریغ بخش عظیمی از زحمات این مطالعه را بر دوش کشیدند
- خانم روشنفکر از انسیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران به جهت همکاری در انجام نمونه‌گیری
- معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و کارشناسان محترم پایان نامه‌های دانشجویی به دلیل تأمین هزینه تحقیق و تسریع در تأمین امکانات و وسایل مورد نیاز
- ریاست محترم دانشکده بهداشت جناب آقای دکتر تقدیسی، معاونت محترم آموزشی جناب آقای دکتر فرزادکیا، معاونت محترم پژوهشی سرکار خانم دکتر رضایی که در تمام طول دوره تحصیل و انجام این مطالعه زحمات زیادی را متقبل شدند
- خانمها شیرین افشاری و سیمین رحمانیان که در تمام طول دوره تحصیل و اجرای این مطالعه از هیچ همکاری و کوششی دریغ نکردند.
- مسئولان و پرسنل محترم آموزش، دبیرخانه، امورمالی و کتابخانه دانشکده بهداشت به جهت همکاری
- مسئول محترم مرکز رایانه دانشکده بهداشت خانم کریمی به دلیل همکاری همیشگی
- کلیه بیماران دیابتی انسیتو غدد که با شرکت خود در این طرح انجام آن را ممکن ساختند و بدون حضور و همراهیشان انجام این پژوهش ناممکن بود، و برایشان آرزوی سلامت و سعادت دائمی دارم.

خلاصه:

مقدمه: عنصر روی جزئی از بسیاری از متالوآنزیمهای مهم است و در بسیاری از پروسه‌های متابولیک و از جمله متابولیسم طبیعی ویتامین A لازم است. ویتامین A نیز در جذب و استفاده از روی تأثیر می‌گذارد. از طرفی داده‌های جدید نشان می‌دهد که ویتامین A ترشح انسولین را تحریک می‌کند. از آنجا که در بیماران دیابتی نوع I اختلالاتی در متابولیسم روی و ویتامین A وجود دارد، توجه به دریافت این دو عنصر در این بیماران از اهمیت خاصی برخوردار است.

هدف: این مطالعه با هدف تعیین 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 مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۸۷-۸۶ صورت گرفت.

روش کار: ۵۲ بیمار دیابتی ۷ تا ۲۰ ساله با حداقل ۲ سال سابقه ابتلا به دیابت نوع I بدون بیماریهای متابولیکی یا مصرف دارو و تحت درمان با انسولین به مدت ۱۲ هفته در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور شرکت کردند. بیماران بر اساس سن، جنس و طول مدت ابتلا به دیابت جورسازی شدند و در یکی از دو گروه مورد (مکمل یاری شده با شربت سولفات روی به میزان ۱۰۰۰ میلی گرم روی در روز و قرص ویتامین A به میزان نصف قرص IU ۲۵۰۰۰، یک روز در میان) و دارونما (دریافت کننده 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. غلظت‌های قند خون ناشتا (FBS)، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c})، کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پائین (LDL-c)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-c)، آپوپروتئین‌های B و A-I سرم در حالت ناشتا در ابتدا و انتهای کارآزمایی تعیین شد. مقایسه تغییرات بین دو گروه با آزمون t- مستقل و مقایسه تغییرات در هر گروه با آزمون t- مزدوج، با قبول سطح معنی دار $p \leq 0/05$ مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها:

۱- مکمل توأم روی و ویتامین A نتوانست تغییر معنی‌داری در وضعیت گلیسمی (قند خون ناشتا، انسولین سرم، هموگلوبین گلیکوزیله) بیماران دیابتی نوع I در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به دارونما در انتهای مطالعه به وجود آورد. اما در گروه دریافت کننده مکمل کاهش معنی‌داری در میانگین HbA_{1c} ($p=0/045$) در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد.

۲- تفاوت قابل توجهی در میانگین لیپوپروتئین‌ها و آپوپروتئین B سرم در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به دارونما در انتهای مطالعه مشاهده نشد. ولی در گروه دریافت کننده مکمل کاهش معنی‌داری در میانگین کلسترول تام

($p=0/03$) و آپوپروتئین B سرم ($p<0/0001$)، و افزایش معنی داری در میانگین کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا ($p=0/008$) در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد.

۳- دریافت مکمل توأم روی و ویتامین A افزایش معنی دار قابل توجهی در میانگین آپوپروتئین A-I ($p<0/0001$) و کاهش قابل توجهی در ApoB/ApoA-I ($p=0/02$) در گروه دریافت کننده مکمل نسبت به دارونما در انتهای مطالعه به وجود آورد. همچنین، افزایش معنی داری در میانگین ApoA-I ($p<0/0001$) و کاهش معنی داری در ApoB/ApoAI ($p<0/0001$) در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که مکمل یاری بیماران دیابتی نوع I با روی و ویتامین A باعث بهبود سطح برخی لیپیدهای خون گردد که احتمالاً در بهبود عوامل خطر قلبی- عروقی نقش مهمی دارد.

واژه های کلیدی: لیپوپروتئین ها، آپوپروتئین B، آپوپروتئین A-I، وضعیت گلیسمی، بیماران دیابتی نوع I

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه و کلیات
۳	۱-۱- بیان مسأله.....
۵	۲-۱- اهمیت و وجوه ممیزه پژوهش.....
۶	۳-۱- اهداف مطالعه.....
۶	۱-۳-۱- هدف کلی طرح.....
۶	۲-۳-۱- اهداف ویژه طرح.....
۷	۴-۱- فرضیات مطالعه.....
۸	۵-۱- متغیرهای مطالعه.....
۸	۶-۱- تعریف واژه‌ها.....
۹	۷-۱- دیابت ملیتوس نوع I.....
۹	۱-۷-۱- معرفی دیابت ملیتوس نوع I.....
۹	۲-۷-۱- شیوع دیابت ملیتوس نوع I.....
۱۰	۳-۷-۱- آشفته‌گیهای متابولیک اصلی در دیابت ملیتوس.....
۱۱	۸-۱- روی.....
۱۱	۱-۸-۱- اهمیت روی در تغذیه انسان.....
۱۱	۲-۸-۱- مقدار و بازگردش روی در بدن.....
۱۱	۳-۸-۱- نقش روی در فرایندهای متابولیک بدن.....
۱۲	۴-۸-۱- ارتباط روی با انسولین/ دیابت ملیتوس.....
۱۲	۵-۸-۱- جذب، دفع و زیست فراهمی روی در انسان.....
۱۴	۶-۸-۱- مقادیر توصیه شده برای دریافت غذایی روی.....
۱۴	۷-۸-۱- مسمومیت ناشی از دریافت اضافی روی.....
۱۴	۸-۸-۱- مکمل یاری با روی.....
۱۵	۹-۱- ویتامین A.....
۱۵	۱-۹-۱- ویتامین A در تغذیه انسان.....
۱۵	۲-۹-۱- کارکردهای ویتامین A در بدن.....
۱۶	۳-۹-۱- ارتباط ویتامین A با انسولین/ دیابت ملیتوس.....
۱۸	۴-۹-۱- جذب و زیست فراهمی ویتامین A.....
۱۹	۵-۹-۱- ویتامین A در کبد.....
۱۹	۶-۹-۱- جابجایی ویتامین A در خون.....
۲۰	۷-۹-۱- مقادیر توصیه شده برای دریافت غذایی ویتامین A.....
۲۱	۸-۹-۱- مسمومیت ناشی از دریافت اضافی ویتامین A.....
۲۱	۹-۹-۱- برهم کنش متقابل روی و ویتامین A.....
۲۱	۱۰-۹-۱- دیابت و نقش آنتی اکسیدانی ویتامین A.....
	فصل دوم: مروری بر پژوهشهای پیشین
۲۴	۱-۲- هموستاز ویتامین A و دیابت نوع I.....
۳۰	۲-۲- اثر ویتامین A بر ترشح انسولین.....

۳۲	۳-۲- دیابت- لیپیدها و آپوپروتئین‌های سرم
۳۶	۴-۲- ویتامین A و بیان ژن ApoA-I
۳۸	۵-۲- اثرات متقابل روی و ویتامین A
۳۹	۶-۲- نتیجه‌گیری

فصل سوم: مواد و روشها

۴۲	۱-۱- نوع مطالعه
۴۲	۲-۲- جامعه آماری
۴۲	۱-۲-۳- معیارهای ورود به مطالعه
۴۲	۲-۲-۳- معیارهای خروج از مطالعه
۴۲	۳-۳- روش تعیین حجم نمونه
۴۳	۴-۳- روش انجام کار
۴۴	۵-۳- محدودیت های طرح
۴۴	۶-۳- روشهای پیشگیری از کاهش حجم نمونه
۴۴	۷-۳- روش گردآوری اطلاعات
۴۵	۱-۷-۳- اطلاعات زمینه ای و تن سنجی
۴۵	۲-۷-۳- اطلاعات مصرف مواد غذایی
۴۵	۳-۷-۳- ارزیابی آزمایشگاهی
۴۶	۸-۳- روشهای آماری
۴۶	۹-۳- روش ارزیابی مصرف مواد غذایی
۴۶	۱۰-۳- نرم افزارهای مورد استفاده
۴۶	۱۱-۳- نحوه رعایت نکات اخلاقی

فصل چهارم: یافته ها

۵۰	۱-۴- یافته‌های مربوط به اثر عوامل مداخله‌گر وزن و قد بر متغیرهای وابسته
۵۰	۲-۴- یافته‌های مربوط به سن
۵۰	۳-۴- یافته‌های مربوط به طول مدت دیابت
۵۰	۴-۴- یافته‌های مربوط به جنس
۵۱	۵-۴- یافته‌های مربوط به دریافت مواد مغذی
۵۱	۶-۴- یافته‌های مربوط به قند خون ناشتا
۵۱	۷-۴- یافته‌های مربوط به انسولین سرم
۵۱	۸-۴- یافته‌های مربوط به HbA _{1c} سرم
۵۱	۹-۴- یافته‌های مربوط به کلسترول سرم
۵۲	۱۰-۴- یافته‌های مربوط به تری‌گلیسیرید سرم
۵۲	۱۱-۴- یافته‌های مربوط به LDL-C سرم
۵۲	۱۲-۴- یافته‌های مربوط به HDL-C سرم
۵۲	۱۳-۴- یافته‌های مربوط به ApoB سرم
۵۲	۱۴-۴- یافته‌های مربوط به ApoA-I سرم
۵۳	۱۵-۴- یافته‌های مربوط به ApoB / ApoA-I

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۶۲	۱- مقدمه
----	----------

۶۳	۲- اثر مکمل روی و ویتامین A بر وضعیت گلیسمی
۶۷	۳- اثر مکمل روی و ویتامین A بر لیپوپروتئین های سرم
۷۱	۴- اثر مکمل روی و ویتامین A بر آپوپروتئین های سرم
۷۴	نتیجه گیری
۷۵	پیشنهادات
۷۷	منابع
۸۳	پیوست ها

فهرست اشکال و نمودارها

۱۷	شکل ۱-۲- فرایند آزادسازی انسولین از سلولهای بتای جزایر لانگرهانس
۱۸	شکل ۲-۲- متابولیسم درون سلولی گلوکز

فهرست جداول

۴۹	جدول ۱-۴: میانگین و انحراف معیار شاخصهای اندازه گیری شده در افراد مورد بررسی
۵۴	جدول ۲-۴: میانگین و انحراف معیار وزن در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۴	جدول ۳-۴: میانگین و انحراف معیار قد در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۵	جدول ۴-۴: میانگین و انحراف معیار BMI در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۵	جدول ۵-۴: میانگین و انحراف معیار سن، طول مدت ابتلا به دیابت
۵۵	جدول ۶-۴: توزیع فراوانی جنس گروههای دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۶	جدول ۷-۴: میانگین دریافت مواد مغذی در شروع مطالعه، پایان هفته چهارم، پایان هفته هشتم و پایان هفته دوازدهم
۵۷	جدول ۸-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات قند خون ناشتا در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۷	جدول ۹-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات انسولین در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۷	جدول ۱۰-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات HbA1c در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۸	جدول ۱۱-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات کلسترول تام سرم در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۸	جدول ۱۲-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات تری گلیسیرید در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۸	جدول ۱۳-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات LDL-C در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۹	جدول ۱۴-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات HDL-C در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۹	جدول ۱۵-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات ApoB در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۵۹	جدول ۱۶-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات ApoA-I در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما
۶۰	جدول ۱۷-۴: میانگین، انحراف معیار و تغییرات ApoB/ApoA-I در بیماران دیابتی نوع I پس از ۱۲ هفته در گروه دریافت کننده مکمل و دارونما

AI: Adequate intake
ApoAI: Apolipoprotein AI
ApoB: Apolipoprotein B
ATP: Adenosine triphosphate
BB: Biobreeding
BBpd: Diabetic-prone-Bio-Breed
CAD: Coronary artery disease
CHD: Coronary heart disease
cAMP: Cyclic adenosine monophosphate
cRBP: Cellular retinol binding protein
DRI: Dietary reference intake
FBS: Fasting blood sugar
GSHPx: Glutathione peroxidase
HbA_{1c}: Glycosilated haemoglobin
HLA: Human leukocyte antigen
HLD: High density lipoprotein cholesterol
HPLC: High performance liquid chromatography
LDL: Low density lipoprotein cholesterol
mRNA: messenger ribonucleic acid
RAE: Retinol activity equivalents
RBP: Retinol binding protein
REH: Retinyl ester hydrolase
STZ: Streptozotocin
SUD: Super Oxide Dismutase
TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances
TC: Total cholesterol
TG: Triglyceride
UL: Tolerable upper intake level
VLDL: Very low density lipoprotein cholesterol

فصل اول:

"مقدمه و کلیات"

دیابت ملیتوس نوع I، یکی از شایعترین بیماریهای مزمن دوران کودکی و نوجوانی است. این بیماری متابولیک با تخریب پیشرونده سلولهای بتا جزایر لانگرهانس لوزالمعده با واسطه سلولهای ایمنی همراه است (۱-۳). دیابت نوع I، نتیجه ارتباطات متقابل محیطی (مانند برخی ترکیبات شیمیایی دارویی یا سمی، عوامل غذایی و یا ویروس‌ها)، عوامل ژنتیکی و ایمنولوژیکی می‌باشد (۴)، که تمام عوامل بالا با کاهش یا توقف تولید و ترشح انسولین توسط این سلولها در افراد مستعد (۱) زمینه را برای آسیب طولانی مدت به اندامها و عملکرد ناقص بسیاری از اندامها بدن فراهم می‌سازند (۵).

بر اساس آخرین پیش بینی‌ها، شمار مبتلایان به دیابت ملیتوس تا سال ۲۰۱۰ میلادی به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید که در حدود ۱۰-۵٪ این جمعیت را بیماران دیابتی نوع I تشکیل می‌دهند (۶). طبق پیش بینی WHO، شیوع دیابت ملیتوس در ایران تا سال ۲۰۲۵ به ۶/۸٪ خواهد رسید و این بدین معناست که ۵/۱ میلیون نفر از مردم ایران تا این سال به این بیماری گرفتار خواهند شد که در حدود ۵۰۰-۲۵۰ هزار نفر از آنها را بیماران دیابتی نوع I تشکیل می‌دهد (۷). دیابت نوع I، به علت درگیر ساختن بیمار در سنین پائین و نیز بار سنگین بیماری و آسیب و اختلال زود هنگام در عملکرد قلب، کلیه، اعصاب و چشم از اهمیت بیشتری برخوردار است.

در میان مجموعه آشفتگی‌های متابولیک در دیابت نوع I، کاهش دسترسی متابولیک به ویتامین A توسط کاهش سطح رتینول و RBP^۱ سرم، کاهش فراوانی mRNA RBP و کاهش فعالیت REH^۲ کبدی و افزایش دفع ادراری RBP گزارش شده است (۸-۲۰). ویتامین A اعمال مهمی در بدن از طریق هموستاز گلوکز دارد به طوری که تعدادی از آنزیمهای کلیدی درگیر در متابولیسم گلوکز (آنزیمهای محدودکننده سرعت) در سطح ژن توسط اسید رتینوئیک (فرم فعال ویتامین A) تنظیم می‌شود که سرانجام ATP لازم را برای تولید و ترشح انسولین فراهم می‌کند. از طرفی اسید رتینوئیک در بیان ژن هورمون انسولین در سطح سلولهای جزایر لانگرهانس مؤثر است (۲۰-۲۷). از سوی دیگر نقش‌های آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی ویتامین (۲۸)، نقش ویتامین A در بیان ژن ApoA-I (۲۹-۳۲) و خطرات ناشی از کمبود ویتامین A (۳۳) را نباید نادیده گرفت که در این صورت نقش این ویتامین در جلوگیری و درمان بیماریهای قلبی-عروقی اهمیت بسزایی پیدا می‌کند.

عنصر روی علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانی، در تولید و ترشح انسولین، اعمال انسولین در متابولیسم مواد (۳۴)، مصرف گلوکز توسط سلولها و بسیاری از فرایندهای حیاتی بدن از جمله فعالیت سیستم ایمنی (۳۵) و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی (۳۶)، که امروزه مهمترین عامل در ایجاد دیابت نوع I شناخته شده، شرکت دارد که متابولیسم این ریز مغذی ضروری نیز در دیابت مختل می‌گردد (۳۷) و دفع غیرطبیعی عنصر روی در ادرار و در نتیجه احتمال کمبود این ریز مغذی در مبتلایان به دیابت نوع I وجود دارد (۳۸). علاوه بر آن عنصر روی در متابولیسم ویتامین A، تنظیم سنتز پروتئین حامل ویتامین A (RBP)،

^۱ - Retinol Binding Protein

^۲ - Retinyl Ester Hydrolase

آزادسازی رتینول از کبد و فعالیت رتینول دهیدروژناز در شبکیه (که رتینول را به رتینال تبدیل می‌کند) نقش مهمی دارد (۳۹). از طرفی، مطالعه‌ای نیز بیان می‌کند که رسپتورهای هسته‌ای ویتامین A برای فعال شدن به عنصر روی نیاز دارند (۴۰)، که اهمیت مصرف توأم این دو عنصر ضروری را نشان می‌دهد.

کمبود دریافت ویتامین A در دوران کودکی با خطر کمبود این ویتامین همراه است و در کشورهایی مانند آسیا، آفریقا و آمریکای لاتین که دسترسی زیستی ویتامین A در آنها پائین است دیده می‌شود. بر اساس آمار سال ۲۰۰۸ تخمین زده شده است که ۲۵۰-۱۴۰ میلیون کودک دچار کمبود ویتامین A هستند. کمبود روی نیز در کشورهای آسیایی و آمریکای لاتین دیده می‌شود (۴۱). ایران در تقسیم بندی سازمان جهانی بهداشت، از نظر کمبود ویتامین A در سطح کمبود تحت بالینی^۳ قرار دارد (۴۲، ۴۳) و بر اساس طرح جامع مطالعات مصرف مواد غذایی و تغذیه کشور، ۴۱/۷٪ از افراد ایرانی ویتامین A را کمتر از ۷۰٪ نیازشان دریافت می‌کنند (۴۴). از سویی دیگر، در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در نقاط مختلف ایران کمبود ریز مغذی روی بطور شایع گزارش شده است (۴۵) که لزوم توجه به دریافت این دو عنصر به خصوص در بیماران دیابتی نوع I را گوشزد می‌کند.

از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثر مکمل یاری توأم روی و ویتامین A در بهبود وضعیت لیپیدها، آپوپروتئین‌ها و وضعیت کنترل گلیسمی در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت نوع I صورت نگرفته است، نتایج این مطالعه می‌تواند راه حلی را برای کاهش عوارض طولانی مدت مرتبط با این بیماری و بار سنگین و هزینه‌های طاقت‌فرسای آن پیشنهاد کند.

³ - Subclinical

۲-۱- اهمیت و وجوه ممیزه پژوهش

با توجه به شیوع بالای دیابت نوع I در ایران، روند روبه افزایش، عوارض شناخته شده، هزینه های سنگین درمان این بیماری و عوارض طولانی مدت آن، شناسایی راههای جلوگیری از ابتلا یا پیشرفت این بیماری در اولویت بوده که این تحقیق با تحت پوشش قرار دادن این اهداف به دنبال تنظیم یک مکمل مؤثر در مبتلایان به این بیماری از وجوه زیر با پژوهشهای دیگر انجام شده در این زمینه متفاوت بود.

- طبق بررسیهای الکترونیکی و کتابخانه‌ای در دنیا مقاله منتشرشده‌ای در زمینه بررسی اثر توأم مکمل روی و ویتامین A بر نمایه‌های گلیسمی در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت نیافتیم.

- تا کنون مطالعه ای در ایران اثر مکمل یاری توأم روی و ویتامین A در بیماران دیابتی نوع I را مورد بررسی قرار نداده‌اند.

- در دنیا نیز مطالعات اندکی اثر توأم روی و ویتامین A را بر روی نمایه‌های گلیسمی در نمونه‌های حیوانی مورد بررسی قرار داده‌اند.

- همچنین بر اساس آگاهی ما تا کنون اثرات توأم روی و ویتامین A در بیماران دیابتی نوع I بر غلظت آپوپروتئین‌های B و A-I مورد بررسی قرار نگرفته است.

- بر اساس آگاهی ما تاکنون در دنیا اثر توأم مکمل روی و ویتامین A در مبتلایان به دیابت نوع I مورد بررسی قرار نگرفته است.

- با توجه به مراحل اجرایی طرح، عدم نیاز به تجهیزات پیشرفته و در دسترس بودن نمونه‌های مورد مطالعه، این تحقیق اجرایی بوده و امکانات لازم برای اجرای تحقیق هم به راحتی تهیه شد.

- این تحقیق علمی و عملی بوده و در مدت زمان کوتاهی (حداکثر ۶ ماه) فرضیات مطرح شده در آن محک شدند.

- با توجه به هزینه مصرفی در اجرای تحقیق و مقایسه آن با هزینه‌های درمان عوارض ناشی از دیابت نوع I، مزایا و فواید ناشی از اطلاعات طرح بسیار بیشتر بوده و جنبه اقتصادی داشت (cost-effective).

۳-۱- اهداف مطالعه:

۳-۱-۱- هدف کلی طرح: تعیین 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 مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران سال ۸۷-۸۶

۳-۱-۲- اهداف ویژه طرح:

۱. مقایسه میانگین سطح قند خون ناشتا بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۲. مقایسه میانگین انسولین سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۳. مقایسه میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۴. مقایسه میانگین سطح کلسترول تام سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۵. مقایسه میانگین سطح تری گلیسیرید سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۶. مقایسه میانگین سطح LDL-C سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۷. مقایسه میانگین سطح HDL-C سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۸. مقایسه میانگین سطح ApoB سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۹. مقایسه میانگین سطح ApoA-I سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله
۱۰. مقایسه میانگین ApoB/ApoA-I سرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما در انتهای مطالعه و همچنین در داخل هر گروه قبل و بعد از مداخله

۴-۱- فرضیات مطالعه:

۱. میانگین سطح قند خون ناشتا در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۲. میانگین سطح قند خون ناشتا در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۳. میانگین سطح انسولین سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از گروه دارونما است.
۴. میانگین سطح انسولین سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از شروع مطالعه است.
۵. میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۶. میانگین سطح هموگلوبین گلیکوزیله در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۷. میانگین سطح کلسترول تام سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۸. میانگین سطح کلسترول تام سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۹. میانگین سطح تری گلیسیرید سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۱۰. میانگین سطح تری گلیسیرید سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۱۱. میانگین سطح LDL سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۱۲. میانگین سطح LDL سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۱۳. میانگین سطح HDL سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از گروه دارونما است.
۱۴. میانگین سطح HDL سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از شروع مطالعه است.
۱۵. میانگین سطح ApoB سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۱۶. میانگین سطح ApoB سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.
۱۷. میانگین سطح ApoA-I سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از گروه دارونما است.
۱۸. میانگین سطح ApoA-I سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه بیشتر از شروع مطالعه است.
۱۹. میانگین سطح ApoB/ApoA-I سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از گروه دارونما است.
۲۰. میانگین سطح ApoB/ApoA-I سرم در گروه دریافت کننده مکمل در انتهای مطالعه کمتر از شروع مطالعه است.

نحوه اندازه گیری	متغیرها از نظر نوع					متغیر از نظر نقش آنها در تحقیق				عنوان متغیر	ردیف
	کیفی (متغیرها از نظر مقیاس سنجش)					مستقل	وابسته	مداخله گر	زمنه ای		
	نسبتی	فاصله ای	رتبه ای	اسمی	کم						
مصرف می شود/ نمی شود.				*		*				مکمل روی	۱
مصرف می شود/ نمی شود.				*		*				مکمل ویتامین A	۲
کیت تجارتي mg/dl روش رنگ سنجی					*	*				قند خون ناشتا	۳
به روش ایمنورادیومتریکی μU/ml					*	*				انسولین سرم	۴
درصد روش همولیزات و رسوب گیری					*	*				سطح HbA _{1c} سرم	۵
روش آنزیمی mg/dl					*	*				تری گلیسیرید سرم	۶
روش آنزیمی mg/dl					*	*				کلسترول تام سرم	۸
با استفاده از فرمول Freidewald mg/dl					*	*				سطح LDL-c سرم	۹
روش آنزیمی mg/dl					*	*				سطح HDL-c سرم	۱۰
کیت تجارتي mg/dl روش ایمنوتوربیدومتری					*	*				سطح ApoB سرم	۱۱
کیت تجارتي mg/dl روش ایمنوتوربیدومتری					*	*				سطح ApoA-I سرم	۱۲
با محاسبه نسبت ApoB به ApoA-I					*	*				ApoB/ApoA-I	۱۳
با استفاده از ترازو بر حسب kg					*	*				وزن	۱۴
با استفاده از قدسنج متصل به ترازو بر حسب cm					*	*				قد	۱۵

۶-۱- تعریف واژه ها

مبتلایان به دیابت نوع I: افراد مبتلا به دیابت نوع I با $FBS > 126 \text{ mg/dl}$ که انسولین مصرف می نمایند.

لیپوپروتئین های سرم شامل: اندازه گیری کلسترول تام سرم، تری گلیسیرید سرم، کلسترول موجود در LDL سرم، کلسترول

موجود در HDL سرم و ApoB/ApoA-I

وضعیت گلیسمی شامل: اندازه گیری قند خون ناشتا، انسولین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله سرم

۷-۱- دیابت ملیتوس نوع I

۱-۷-۱- معرفی دیابت ملیتوس نوع I

دیابت ملیتوس نوع I، یکی از شایعترین بیماریهای مزمن در دوران کودکی و نوجوانی است. این بیماری متابولیک با تخریب پیشرونده سلولهای بتا جزایر لانگرهانس لوزالمعده با واسطه سلولهای ایمنی همراه است که با ژن هایی در کمپلکس HLA⁴ بر روی کروموزوم 6p21 مرتبط می باشد (۱-۳). دیابت نوع I، نتیجه ارتباطات متقابل محیطی (مانند برخی ترکیبات شیمیایی دارویی یا سمی، عوامل غذایی و یا ویروس ها)، عوامل ژنتیکی و ایمنولوژیکی می باشد (۴). در برخی شرایط دیابت نوع I با عوامل روانی- اجتماعی مرتبط می باشد (۴۶)، که تمام عوامل بالا با کاهش یا توقف تولید و ترشح انسولین توسط سلولهای بتا جزایر لانگرهانس لوزالمعده در افراد مستعد (۱) زمینه را برای آسیب طولانی مدت به اندامها و عملکرد ناقص بسیاری از اندامها به خصوص چشم، کلیه ها، اعصاب و عروق قلبی و خونی فراهم می سازند (۵).

به محض پیشرفت بیماری و بی کفایتی تولید انسولین، علائم و نشانه های بیماری مانند پرنوشی، پرادراری، هیپرگلیسمی، از دست دادن وزن، و کتو اسیدوز متابولیک آشکار و تشدید خواهد شد (۴۷، ۴۸).

نکته ای که امروزه در تحقیقات سلولی مولکولی جایگاه ویژه ای پیدا کرده است، اثر ریزمغذی ها بر بیان ژن ها می باشد. برخی ریزمغذی ها می توانند از طریق اتصال به گیرنده های سلولی خود به داخل هسته راه پیدا کنند و از این طریق بر بیان ژن های ویژه اثرات تحریک کننده یا باز دارنده داشته باشند که به عنوان مثال می توان به اثرات آنها در ترشح انسولین اشاره کرد (۴۰، ۴۹، ۵۰). بنابراین یافتن این ریزمغذی ها و استفاده از آنها احتمالاً خواهد توانست راههای جدیدی را در درمان و کاهش عوارض این بیماری مزمن پیش راه پزشکان قرار دهد.

۱-۷-۲- شیوع دیابت ملیتوس نوع I

اختلافات جغرافیایی در شیوع دیابت نوع I به خوبی مشهود است به طوریکه، کودکان سفید پوست رومانیایی کمترین شیوع سالانه (۵ نفر از صد هزار کودک کمتر از ۱۵ سال) و فنلاندیها بالاترین شیوع سالانه (۴۰ نفر از صد هزار کودک زیر ۱۵ سال) را به خود اختصاص داده اند (۵۱).

دیابت نوع I حدود ۵ تا ۱۰ درصد مجموع موارد ابتلا به دیابت را به خود اختصاص می دهد. اغلب موارد آن در سنین پایین تر از ۳۰ سالگی بروز می کند. حداکثر میزان بروز بیماری در دختران در حدود ۱۰ تا ۱۲ سالگی و در پسران ۱۲ تا ۱۴ سالگی گزارش شده است (۳، ۵۲).

4 - Human Leukocyte Antigen