

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۷ (۱۳۸۲)، صفحه ۳۹

مطالعه تغییرات غلظت پارامترهای مربوط به متابولیسم آهن در بیماران دیابتی متعاقب هیپرگلیسمی

دکتر مسیح... طاهر^۱ دکتر سیدعلی اصغر مشتاقی^۲ دکتر عبدالرحیم امامی^۳
دکتر مسعود امینی^۴ دکتر فرزانه پاک سرشت^۵

چکیده

زمینه و اهداف: دیابت بیماری شایعی است که با بروز بی نظمیهای در متابولیسم قندها، چربیها، پروتئینها، لیپیدپراکسیداسیون و گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی کلاژن و هموگلوبین همراه است. این آشفتگیها در اثر کاهش یا نقص در تشکیل هورمون انسولین به وجود می آید. از طرفی هورمونهای پانکراس در متابولیسم تریس المنتها مؤثر بوده و در بیماران دیابتی تغییر موضع این عناصر وجود دارد، با توجه به توضیحات فوق به بررسی متابولیسم آهن در این بیماران تصمیم گرفته شد.

روش بررسی: با همکاری مرکز تحقیقات دیابت، آزمایش بر روی تعداد ۱۰۰ نفر مرد و ۱۰۰ نفر زن مراجعه کننده به مرکز انجام گرفت. یک گروه کنترل با قند ناشتای بین ۸۲-۹۲ و سه گروه مردان به ترتیب با قند ناشتای ۱۹۰-۱۹۰، ۱۴۰-۱۹۰ و بیش از ۲۵۰ میلی گرم در صد و سه گروه زنان با قند ناشتای ۱۸۰-۱۸۰، ۱۳۰-۲۵۰ و بیش از ۲۵۰ در نظر گرفته شد. سپس میزان هموگلوبین با روش سیانومت هموگلوبین، همتوکریت با استفاده از میکروسانتریفیوژ آهن و TIBC با روش Iron rapid test، سرولوپلاسمین با روش آمین اکسیداز و مس با روش اتمیک ابزوربشن تعیین مقدار گردید.

یافته ها: در زنان، آهن نسبت به کنترل به ترتیب ۸/۹، ۱۲/۸، ۱۷/۷ درصد و در مردان ۷/۸، ۱۴/۹ و ۱۷/۶ در صد افزایش نشان داد. در صد اشباع ترانسفرین با فرمول $Fe/TI \times 100$ محاسبه و در گروه دوم و سوم مردان ۲۲/۵ و ۲۴/۷ در صد و در خانمها ۲۰/۳ و ۲۲/۹ در صد نسبت به کنترل افزایش نشان داد. مس در گروه مردان به ترتیب ۱۱/۲، ۱۷/۲ و ۲۰/۴ در صد و در خانمها ۱۰/۲، ۱۶/۵ و ۱۹/۱ در صد افزایش نشان داد. سرولوپلاسمین در گروه مردان به ترتیب ۱۳، ۲۱ و ۲۵ در صد و در خانمها ۱۶/۵، ۲۲/۱ و ۲۶/۸ در صد افزایش داشت، ضمناً ضریب همبستگی مثبت با $r=0/89$ بین غلظت سرولوپلاسمین و مس مشاهده گردید. هموگلوبین و همتوکریت تغییرات معنی دار نشان ندادند.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از پروژه فوق شاید بتوان گفت در بیماران دیابتی علاوه بر اشکال در متابولیسم مواد سه گانه با آشفتگیهای تریس المنتها مواجه هستند و اگر در مداوای این بیماران اثرات جانبی افزایش این عناصر در نظر گرفته شود نتایج بهتری حاصل خواهد شد.

کلید واژه ها: هیپرگلیسمی، هموگلوبین، سرولوپلاسمین، مس، آهن، گلیکوزیلاسیون

- ۱- استادیار بیوشیمی - دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - نویسنده رابط
- ۲- استاد بیوشیمی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۳- دانشیار و متخصص تغذیه - گروه تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۴- دانشیار و متخصص داخلی و غدد - گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۵- دکترای داروساز - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه:

دیابت ملیتوس، سندرمی است که با اختلالات متابولیک و عوارض عروقی و نوروپاتی گسترده همراه می باشد که به صورت تغییراتی در متابولیسم قندها، گلیکوزیلاسیون پروتئینها و پراکسیداسیون لیپیدها مشخص می گردد که به طور ثانویه در اثر عدم یا کاهش فعالیت انسولین ایجاد می گردد (۱).

اختلال متابولیسم کربوهیدراتها به شکل کاهش فعالیت بافتها در مصرف مواد قندی و همچنین کاهش توانایی آنها در ذخیره مواد قندی به صورت گلیکوژن است که در نتیجه آن سطح گلوکز آزاد خون از حد طبیعی فراتر می رود (۲). در واقع علی رغم وجود هیپرگلیسمی، بدن قادر به استفاده از کربوهیدراتها نبوده و برای تأمین انرژی مورد نیاز خود ناچار به استفاده از پروتئینها و چربیها خواهد بود که در نتیجه تجزیه مواد پروتئینی مواد ازته ادرار افزایش می یابد و بر اثر متابولیسم تغییر یافته چربیها مواد کتونی در ادرار ظاهر شده و حالت اسیدوز متابولیکی ایجاد می گردد (۳).

به طور کلی تظاهرات بالینی بیماری دیابت به صورت هیپرگلیسمی، گلوکوزوری، پلی دیپسی و پلی اوری می باشد.

سندرم عروقی دیابت شامل ایجاد تغییراتی هم در عروق بزرگ (ماکروانژیوپاتی) و هم در عروق کوچک (میکروانژیوپاتی) می باشد که منجر به ایجاد آترواسکلروز، رتینوپاتی و نفروپاتی در بیماران دیابتی می گردد (۳). تغییرات نوروپاتیک این بیماران به صورت ایجاد اشکالاتی در سیستم عصبی اتونوم و محیطی ظاهر می شود (۴). علت ایجاد اغلب اختلالات عروقی و نوروپاتیک این بیماران متابولیسم تغییر یافته آنان و مورد هدف قرار گرفتن کلاژن غشای سلولی در اثر حمله رادیکالهای آزاد است.

در این بیماران به علت ایجاد شرایط پاتولوژیک و تشکیل رادیکالهای آزاد فعال تغییر در موضع فلزات واسطه و انتقالی مانند آهن و مس ایجاد می شود (۵).

یکی از عوامل اصلی این بیماران کاهش فعالیت سیستمهای آنتی اکسیدان است که در اثر استرسهای اکسیداتیو ایجاد می شود و تعادل بین اکسیدانت و آنتی اکسیدانت به نفع اکسیدانت تغییر می کند و رادیکالهای خطرناک ایجاد می شود که به زنجیره های جانبی غیر اشباع اسیدهای چرب، لیپیدهای غشای سلولی، گروههای آمینی پروتئینها و مواد قندی در نوکلئوتیدها حمله کرده و اکنشهایی ایجاد می کند که پاتوژنز بسیاری از بیماریها شامل:

سرطان، آترواسکلروز، نارسایی کبدی، اختلالات عصبی و پوستی است (۶).

با توجه به تغییرات فاحشی که در بیماران دیابتی به علت کاهش هورمون انسولین ایجاد می گردد و از آنجایی که احتمالاً هورمونهای پانکراس در جابجایی و تغییرات تریس المنتها دارای نقش می باشد، لذا تصمیم به بررسی تغییرات متابولیسم آهن در ارتباط با افزایش قند در بیماران دیابتی گرفته شد (۷).

مواد و روش تحقیق

برای انجام پروژه حاضر از ۲۰۰ نفر بیمار دیابتی شامل ۱۰۰ نفر زن و ۱۰۰ نفر مرد نمونه گیری به عمل آمد.

تمام نمونه ها صبح ناشتا قبل از تزریق انسولین یا مصرف داروهای کاهنده قند خون گرفته شد. خون بیماران در لوله های کاملاً اسیدی شده توسط اسید نیتریک و آب مقطر دوبار تقطیر شده اضافه گردید و سرم آنها با استفاده از سانتریفیوژ جدا شد. قند خون با روش ارتوتولوئیدین تعیین مقدار گشت.

سرولوپلاسمین سرم بر اساس خاصیت آنتی اکسیدازی آن با استفاده از پارافنیل دی آمین دی هیدروکلراید به عنوان سوپسترا تعیین مقدار گردید.

مس سرم با استفاده از دستگاه اتمیک ابزوربشن مدل Perkin-Elmer اندازه گیری شد.

آهن و TIBC با کیت زیست شیمی تعیین مقدار گردید.

کلیه مواد شیمیایی از کارخانجات سیگما و مرک آلمان تهیه شده و مورد استفاده قرار گرفت. جهت تهیه محلولها از آب دوبار تقطیر شده استفاده گردید؛ ضمناً کلیه وسایل آزمایشگاهی با اسید نیتریک ۱۰٪ شسته و سپس با آب مقطر و آب دوبار تقطیر شده شستشو داده شد.

هموگلوبین با روش سیانومت هموگلوبین تعیین مقدار شد و بالاخره هماتوکریت با استفاده از لوله های موئینه هپارینه و با روش میکروهماتوکریت تعیین مقدار گردید.

در تحقیق فوق از آزمون t- استفاده شده است.

یافته ها

نتایج حاصل از این پروژه بعد از بررسی دقیق و انجام محاسبات آماری و با استفاده از افراد سالم به عنوان کنترل در جداول شماره یک تا سه خلاصه شده است که ذیلاً تغییرات ایجاد شده مورد بررسی قرار می گیرد.

غلظت مس سرم را در افراد مورد آزمایش مشخص می کند و به طوری که مشاهده می شود افزایش تدریجی این کاتیون در زنان دیابتی همراه با افزایش قند آنها بوده و برای سه گروه به ترتیب : ۱۰/۲ ، ۱۶/۵ و ۱۹/۱ در صد نسبت به افراد کنترل می باشد ، در صورتیکه همین تغییرات در مورد مردان دیابتی برابر ۱۱/۲ ، ۱۷/۲ و ۲۰/۴ است ($p < ۰/۰۵$).

در جدول یک، غلظت سرولوپلاسمین سرم بیماران دیابتی زن مورد ارزیابی قرار گرفت که در گروههای اول، دوم و سوم افزایشی برابر ۱۶/۵ ، ۲۲ و ۲۶/۸ در صد نشان داد در صورتیکه در همان جدول تغییرات در مردان دیابتی مورد مطالعه دقیق قرار گرفت و افزایش تدریجی سلولوپلاسمین در سرم آنها ۱۳ ، ۲۱ و ۲۵ درصد تعیین گردید ($p < ۰/۰۵$). جدول شماره دو تغییرات

جدول ۱، بررسی تغییرات غلظت سرولوپلاسمین در سرم زنان و مردان دیابتی

تعداد افراد	گروهها	میزان قند بر حسب mg/dl در زنان	میزان سرولوپلاسمین Mean ± SD در زنان	در صد تغییرات سرولوپلاسمین در زنان	میزان قند بر حسب mg/dl در مردان	میزان سرولوپلاسمین Mean ± SD در مردان	در صد تغییرات سرولوپلاسمین در مردان
۲۵ نفر	گروه کنترل	۷۳ - ۸۱	۲۳ ± ۵/۹	-	۸۲ - ۹۲	۲۳/۵ ± ۵/۲	-
۲۵ "	گروه اول	۱۳۰ - ۱۸۰	۲۶/۹* ± ۴/۴۱	۱۶/۵	۱۴۰ - ۱۹۰	۳۶/۴* ± ۵/۱	۱۳
۲۵ "	گروه دوم	۱۸۰ - ۲۵۰	۲۸/۲۷* ± ۵/۲	۲۲	۱۹۰ - ۲۵۰	۲۸/۶* ± ۶/۳	۲۱
۲۵ "	گروه سوم	بیش از ۲۵۰	۲۹/۷* ± ۵/۹	۲۶/۸	بیش از ۲۵۰	۲۹/۲* ± ۸/۷	۲۵

جدول ۲، بررسی تغییرات غلظت مس سرم در زنان و مردان دیابتی

تعداد افراد	گروهها	میزان قند بر حسب mg/dl در زنان	میزان مس سرم Mean ± SD در زنان	در صد تغییرات مس سرم در زنان	میزان قند بر حسب mg/dl در مردان	میزان مس سرم Mean ± SD در مردان	در صد تغییرات مس سرم در مردان
۲۵ نفر	گروه کنترل	۷۳ - ۸۱	۹۱ ± ۶/۵	-	۸۲ - ۹۲	۹۳ ± ۷/۴	-
۲۵ "	گروه اول	۱۳۰ - ۱۸۰	۱۰۲* ± ۹/۵	۱۰/۲	۱۴۰ - ۱۹۰	۱۰۴* ± ۱۰/۲	۱۱/۲
۲۵ "	گروه دوم	۱۸۰ - ۲۵۰	۱۰۸* ± ۱۱/۲	۱۶/۵	۱۹۰ - ۲۵۰	۱۰۹* ± ۱۲/۵	۱۷/۲
۲۵ "	گروه سوم	بیش از ۲۵۰	۱۱۳* ± ۱۰/۵	۱۹/۱	بیش از ۲۵۰	۱۱۲* ± ۱۱/۵	۲۰/۴

با ارقام حاصل در گروههای دوم و سوم معنی دار بود ($p < ۰/۰۵$). در صد اشباع ترانسفرین در کلیه گروههای مرد و زن مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت و در هر مورد افزایشی معنی دار نشان داد. میزان هموگلوبین و هماتوکریت مورد ارزیابی دقیق قرار گرفت اما تغییرات آنها معنی دار نبود.

با بررسی جدول شماره ۳ می توان به میزان صحیح آهن سرم در زنان دیابتی پی برد. به طوری که مشاهده می شود در این بیماران آهن سرم به ترتیب : ۸/۹ ، ۱۲/۸ و ۱۷/۷ در صد افزایش دارد اما در مردان دیابتی که در همان جدول مورد ارزیابی دقیق قرار گرفته است افزایش آهن سرم به ترتیب : ۷/۸ ، ۱۴/۵ و ۱۷/۶ در صد می باشد که

جدول ۳، بررسی تغییرات غلظت آهن سرم در زنان و مردان دیابتی

گروهها	تعداد افراد	میزان قند بر حسب mg/dl در زنان	میزان آهن سرم Mean ± SD در زنان	در صد تغییرات غلظت آهن سرم در زنان	میزان قند بر حسب mg/dl در مردان	میزان آهن سرم Mean ± SD در مردان	در صد تغییرات آهن سرم در مردان
گروه کنترل	۲۵ نفر	۷۳ - ۸۱	۱۰۰ ± ۸/۵	-	۸۲ - ۹۲	۲۰۱ ± ۹	-
گروه اول	" ۲۵	۱۳۰ - ۱۸۰	۱۱۰ ± ۱۳/۵	۸/۹	۱۴۰ - ۱۹۰	۱۱۱ ± ۱۰/۲	۷/۸
گروه دوم	" ۲۵	۱۸۰ - ۲۵۰	۱۱۵* ± ۱۴/۳	۱۳/۸	۱۹۰ - ۲۵۰	۱۱۷* ± ۱۱/۵	۱۴/۵
گروه سوم	" ۲۵	بیش از ۲۵۰	۱۱۹* ± ۱۶/۵	۱۷/۷	بیش از ۲۵۰	۱۲۰* ± ۱۲/۲	۱۷/۶

بحث

یکی از مسائلی که بیماران دیابتی با آن مواجه هستند کمپلکس بودن این بیماری است که به علت گلیکوزیلاسیون آرام و غیر آنزیمی پروتئینها مخصوصاً "آلبومین و گلوبولینها می باشد.

پروتئینهای گلیکوزیله با انجام واکنشهای اکسیداتیو یک سری مواد واسطه رادیکالی بسیار فعال آزاد می کنند که در اثر حمله به زنجیره های جانبی اسیدهای چرب موجب افزایش لیپید پراکسیدهای پلاسما می گردند (۸).

مطالعات انجام شده توسط inouye و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان داده است که در بیماران دیابتی میزان سرولوپلاسمین و Hb A_{1c} افزایش می یابد و پراکسیداسیون لیپیدها به وسیله آهن کاتالیز شده و سرولوپلاسمین با تبدیل آهن II به آهن III اثر خود را در این سیستم اعمال کرده است (۹). نتایج حاصل از این پروژه در راستای همین موضوع است، یعنی افزایش میزان سرولوپلاسمین را در بیماران دیابتی نشان می دهد و این تغییرات بتدریج با افزایش شدت هیپر گلیسمی محسوستر می شود. جدول یک این تغییرات را نشان می دهد. در ضمن سرولوپلاسمین به عنوان یک پروتئین Acute-phase-Reactant محسوب می شود که در دیابت افزایش می یابد (۱۰).

با توجه به یافته های پروژه فوق میزان مس سرم افزایش نشان می دهد. با در نظر گرفتن این موضوع که در انتقال مس متالوتیونین دخالت دارد و از طرفی هورمون گلوکاگن موجب القای

سنتز درون سلولی آن می شود و در بیماران دیابتی نسبت گلوکاگن به انسولین افزایش می یابد به این ترتیب غلظت متالوتیونین در کبد، کلیه و روده ها بیشتر شده و جذب کاتیون مس به علت افزایش این پروتئین در مخاط روده افزایش می یابد که در جدول دو به آنها اشاره شده است.

عدم کنترل بیماران دیابتی افزایش رادیکالهای آزاد را همراه داشته که منجر به انجام واکنشهای فاز حاد در بدن بیمار می شود و در پاسخ به آن متالوتیونین کبد افزایش یافته و به این ترتیب میزان مس پلاسما افزایش می یابد (۱۱).

مطالعات Vushobove, culebras نشان از احتمال افزایش آهن در بیماران دیابتی می دهد (۱۲) که با یافته های این بررسی تطابق کامل دارد یعنی هم میزان آهن سرم و هم در صد اشباع ترانسفرین افزایش یافته است.

با توجه به اینکه در بیماران دیابتی جابجایی تریس المنتها وجود داشته و میزان عناصر اکسید کننده مانند Fe⁺⁺⁺, Cu⁺⁺ افزایش یافته است و این تغییرات در راستای اهداف این بررسی است به نظر می رسد اگر در کنترل این بیماران علاوه بر نظارت دقیق در تنظیم متابولیسم مواد سه گانه کنترل عناصر حیاتی مس و آهن و فاکتورهای مربوط به آنها در نظر گرفته شود و اثرات جانبی آنها مد نظر قرار گیرد مداوای آنها سریعتر و رضایت بخشتر خواهد بود.

References:

1. Dominguez C , Ruiz E , Gussinye M , Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type I diabetes in children and adolescents. *Diabetes-Care* 1998; 21(10): 1736-42
2. Davidson MB. *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. London, New York, Toronto Churchill Livingstone, Tokyo 1991; P:246
3. Gyton A. *Textbook of Medical Physiology*, 8 th ed. Philadelphia WB Saunders Co. 1991; P: 856-866
4. Graf RJ. Nerve conduction abnormalities in untreated maturity onset diabetes: Relation to levels of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 52-63
5. Rice Evans CA, Burdon RM. Free radical damage and its control. *Amsterdam Elsevier* 1994; 113:46-49
6. Geng TL. Protective action of seven natural phenolic compounds against peroxidative damage to biomembranes. *Biochemical Pharmacology* 1992; 143(2): 122-152
7. Tau AI, Failla ML. Urinary extraction of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *J Nutr* 1984; 114:224-233
8. Wegmann R. Maill ARD reaction and glycation. *Cell Mol Biol* 1998; 44(1): 1013-1163
9. Inouye M , Hashimoto H , Mio T , Samino K. Level of lipid peroxidation product and glycated Hb A₁C in the erythrocytes of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 1998; 28-276(2): 163-72
10. McMillan DE. Increased levels of acute-phase serum proteins in diabetes. *Metabolism* 1989; 38(11): 1042-1046
11. Murphy P , Wadiwala L . Copper and zinc levels in healthy and sick elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:849-97
12. Vusubora AM, Shevchenk AN. Serum iron content in children with diabetes mellitus. *Azerb Me Zh* 1978; 565): 19-22

EVALUATION OF PARAMETERS RELATED TO IRON METABOLISM IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

Author(s): TAHER M.*, MOSHTAGHI A.A., EMAMI A., AMINI MASOUD, PAKSERESHT F.

* Department of Clinical Biochemistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan

Abstract:

Background and Objectives: Diabetes mellitus is a disease with multiclinical features caused by relative or absolute insufficiency of insulin secretion. Hyperglycemia, hyperlipidemia and disorder in protein metabolism have been reported in these patients. In addition, there may be non-enzymatic glycosylation of hemoglobin and lipid peroxidation. Secretion of pancreatic hormones might be effected by trace elements. The major aim of this study was to investigate changes in parameters related to iron metabolism.

Materials and Methods: The study was carried out in 100 males and the same number of female diabetic patients referred to Isfahan Diabetic Center. These patients were classified according to their fasting blood glucose (FBS) into three groups: first group with FBS within the range of the 140-190 mg/dl, second group with FBS ranging from 190-250 mg/dl and third group with FBS higher than 250 mg/dl. Female patients were divided as follows: first group with FBS within the range of 130-180 mg/dl, second group with FBS ranging from 180-250 mg/dl and the last group having FBS more than 250 mg/dl. Hemoglobin was measured by cyanomethemoglobin, Iron and TIBC by Iron rapid test, ceruloplasmin by ferroxidase activity using paraphenyldiamine-hydrochloride as substrate and copper by atomic absorption spectrophotometry.

Results: Plasma iron concentration was increased by 8.9, 13.8 and 17.8% respectively in the three groups of female patients and in male groups by 7.8, 14.5 and 17.6% respectively as compared to controls. TIBC was elevated in both the cases. Serum copper level in female groups was elevated by 10.2, 16.5 and 19.1% and in male patients by 11.2, 17.2 and 20.4% respectively. Serum ceruloplasmin level in female patients was elevated by 16.5, 22 and 26.8% and in male by 13, 21 and 25% respectively. There was a positive correlation between copper and ceruloplasmin ($r=0.89$).

Conclusion: It can be concluded that serum parameters related to iron metabolism could be disturbed in patients with high serum level of glucose and thus, these parameters should be monitored regularly in these patients.

Keyword(s): HYPERGLYCEMIA, HEMOGLOBIN, CERULOPLASMIN, COPPER, IRON