

بررسی اثرات متابولیک سولفات و انادیل بر بیماران دیابتیک نوع دو

دکتر رادینا اشتیاقی، دکتر غلامحسین عمرانی، دکتر غلامعباس دهقانی

چکیده: مطالعات وسیعی در زمینه اثرات متابولیک نمکهای وانادیوم در دیابت تجربی - حیوانی انجام شده است. این مطالعات ترکیبات وانادیوم را به عنوان مقلد انسولین معرفی می‌نمایند.^۱ اثرات مفید این ترکیبات بر کنترل گلیسمیک و پروفیل لیپیدها در طی مطالعات گروه مک نیل و سایر مراکز مشخص شده است.^{۳-۵} به دنبال اثبات عدم وجود عوارض جانبی سولفات و انادیل بر دستگاههای مختلف بدن در حیوانات، مطالعات محدود انسانی در این زمینه برنامه‌ریزی شد.^{۶،۷} اثرات درمانی نمکهای وانادیم بر دیابت ملیتوس نوع ۱ و ۲ به مدت سه هفته بر ۱۰ بیمار در کلینیک جاسلین مورد تأیید قرار گرفت. مطالعه ما در جهت بررسی اثرات طولانی مدت سولفات و انادیل بر دیابت ۲ پی‌ریزی شده است. ۴۵ بیمار دیابتیک تیپ دو در دو گروه مونوتراپی (۳۵ بیمار) و درمان ترکیبی با سولفونیل اوره (۱۰ بیمار)، تحت درمان با سولفات و انادیل (۵۴ میلی‌گرم وانادیوم المتال) به مدت ۳-۴ ماه قرار گرفتند. کاهش BMI (از $27.3 \pm 3/6$ به $25/3 \pm 3$ kg/m^2) در گروه مونوتراپی مشاهده شد ($P < 0/05$). کنترل گلیسمیک نشان‌دهنده کاهش قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا به میزان ۱۷٪ در عرض ۶ هفته می‌باشد ($P < 0/01$). مصرف دارو به مدت ۴ ماه با کاهشی به میزان ۲۷٪ همراه بوده است. بهبود قابل ملاحظه در HbA1c ($1/34$ ٪) پتانسیل این دارو را در کاهش عوارض دیابت نشان می‌دهد ($P < 0/05$). از این پژوهش نتیجه‌گیری می‌شود که درمان بیماران دیابتیک با سولفات و انادیل موجب بهبود قابل ارزش در کنترل گلیسمیک می‌گردد ($P < 0/05$).

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، سولفات و انادیل، وانادیوم

مقدمه

بالا ۲-۱۷ mg/kg یافت می‌شود.^۹ در حیوانات میزان ضروری وانادیوم ۱-۱۰ μg/gr رژیم روزانه تخمین زده شده است.^{۱۰} نتایج مطالعات، مؤید اثرات ترکیبات وانادیوم مشابه با انسولین در بافتها است. این ماده از طریق پروتئین تیروزین کیناز سیتوزولی که مجزا از تیروزین کیناز رسپتور انسولین است، عمل می‌نماید.^۲ مطالعات حیوانی نشان دهنده اثرات مثبت این مواد بر دیابت نوع ۱ و ۲

وانادیوم به عنوان یک عنصر فوق کمیاب (Ultra-trace element) در سال ۱۸۱۳ توسط مینرالوژیست اسپانیایی بنام دلریو کشف شد. این ماده با عدد اتمی ۲۳ جزو فلزات حد واسط می‌باشد. وانادیوم در میوه‌هایی از قبیل انگور قرمز با مقادیر

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ارومیه

تستهای اولیه شامل FBS، 2hPPG، HbA1c و آزمایش ادرار و پروفیل لیپیدها بوده، انسولین سرم ناشتا و دو ساعت بعد از غذا اندازه گیری شده است. بیماران تحت پیگیری به فواصل ۲-۳ هفته از نظر معاینه بالینی، کنترل وزن و فشار خون و اندازه گیری گلوکز سرم بودند. ۳۵ نفر از بیماران در گروه درمانی مونوتراپی و ۱۰ نفر در گروه درمان ترکیبی با سولفونیل اوره با مقدار مصرفی قبلی قرار گرفتند. میزان سولفات و انادیل ۵۴ میلی گرم و انادیل المنتال بوده است. جدول (۱) خصوصیات اولیه بیماران را نشان می دهد.

آنالیز آماری: آزمونهای آماری در مورد مقایسه پارامترهای مورد نظر قبل و بعد از درمان بصورت Paired T test و مقایسه پارامترها در گروهها توسط روش ANOVA انجام شده است.

جدول ۱- مشخصات اولیه، دموگرافیک و بالینی بیماران دیابتی نوع ۲

پارامترها	مونوتراپی	درمان ترکیبی
تعداد	۳۵	۱۰
زن (%)	۱۹ (۵۴٪)	۷ (۷۰٪)
مرد (%)	۱۶ (۴۶٪)	۳ (۳۰٪)
میانگین سنی (سال)	۴۶/۸±۱۱/۳	۴۲/۷±۱۰/۱
مدت دیابت (ماه)	۵۱/۳±۳۵/۲	۵۹/۶±۳۶/۷
BMI (kg/m ²)	۲۷/۶±۲/۶	۲۵/۳±۳/۰۷
W/H	۰/۹۳±۰/۰۸	۰/۹۳±۰/۰۴
قندخون ناشتا (mg/dl)	۲۵۵/۸±۱۲/۲	۲۶۰/۸±۱۹/۹
قندخون ۲ ساعت بعد از غذا	۳۶۶/۵±۲۱/۲	۳۹۵/۱±۳۶/۶
HbA1c (%)	۱۰/۴±۱/۹	۱۲/۶±۲/۰۶
انسولین سرم ناشتا (u/ml)	۱۸/۰۱±۱۰/۱	۱۶/۲±۵/۴
“ دو ساعت بعد از غذا	۴۳/۵±۸/۱	۳۳/۱±۱۳/۰
تری گلیسیرید (mg/dl)	۲۵۷/۹±۷۴/۳	۲۲۹/۶±۳۵/۷
کلسترول (mg/dl)	۲۲۳/۶±۱۰/۶	۲۲۰/۴±۱۲/۵
HDL (mg/dl)	۳۷/۸±۱/۹	-

بوده و عوارضی از این دارو در مطالعات طولانی مدت بر بافتهای مختلف مشاهده نشده است.^۷ اولین گزارشها در مورد اثرات مثبت ترکیبات و انادیوم در دیابت انسانی توسط لیونه در سال ۱۸۹۹ بوده است. کوهن و همکاران بهبود کنترل گلیسمیک را در دیابت نوع ۲ با سه هفته مصرف سولفات و انادیل گزارش نمود.^{۱۱} مطالعه انسانی کلینیک جاسلین افزایش متابولیسم غیر اکسیداتیو گلوکز به میزان ۳۰-۴۰٪ در دیابت تیپ دو و کاهش مقدار انسولین مورد نیاز در دیابت نوع ۱ را نشان داد.^۸ اولین مطالعه در این زمینه در ایران توسط دهقانی و همکاران بر دیابت تجربی در موشهای صحرائی علاوه بر بهبود کنترل گلیسمیک، نشان دهنده اثرات تروفیک این ماده بر سلولهای بتای پانکراس بوده است.^{۱۲}

این مطالعه در راستای بررسی اثرات متابولیک این دارو به مدت بیش از سه ماه در بیماران دیابتیک تیپ دو می باشد که بعد از کسب مجوزهای لازم از مراکز ذی صلاح طرح ریزی شده است.

روش مطالعه

جمعیت مورد مطالعه: معیار انتخاب، گروه افراد دیابتیک بالای ۳۰ سال بدون عوارض بالینی قلبی - عروقی، کلیوی و چشمی بود که در سال ۱۳۷۷ به درمانگاه تخصصی غدد مراجعه داشته اند. روش مطالعه نیمه تجربی می باشد. بعد از کسب رضایت نامه کتبی از بیماران، ۴۵ تن از کل ۷۰ بیمار، به مدت ۳-۴ ماه در ادامه درمان و پیگیری منظم همکاری نمودند. این بیماران در دو گروه مونوتراپی و درمان ترکیبی با سولفونیل اوره قرار گرفتند.

نتایج:

الف - گروه مونو تراپی

بیماران در طی سه ماه تغییرات قابل ملاحظه در وزن داشتند. BMI از $27/6 \pm 3/6$ به $26/3 \pm 3/3$ رسید ($P < 0/01$). نسبت W/H به عنوان معیار چاقی مرکزی کاهش نشان داد، ولی این تغییر از نظر آماری قابل ارزش نبود. در پیگیری به مدت ۶ هفته با تعداد ۴۷ بیمار، گلوکز سرم ناشتا از $255/8 \pm 12/2$ mg/dl به $224 \pm 88/7$ mg/dl ($P < 0/01$) کاهش یافته و سطح گلوکز دو ساعت بعد از غذا نیز از $380/3 \pm 18/7$ mg/dl به $293/9 \pm 14/9$ mg/dl ($P < 0/01$) رسید. در پیگیری بیماران بمدت ۴ ماه گلوکز ناشتا به میزان ۲۷٪ بهبود یافت (از $260/9 \pm 14/8$ به $190/6 \pm 14/73$ mg/dl ($P < 0/01$)). کاهش گلوکز سرم در دو ساعت بعد از غذا نیز از میزان $366/5 \pm 21/2$ mg/dl به $267/3 \pm 16$ mg/dl ($P < 0/01$) تقلیل یافت (نمودار ۱ و ۲). میزان HbA1c از $10/4 \pm 1/9$ به $9/06 \pm 2/6$ درصد رسید ($P < 0/01$) (نمودار ۳).

نمودار ۲- مقایسه قندخون دو ساعت بعد از غذا، قبل و بعد از درمان ۶ هفته: $P < 0/01$ ۴ ماه: $P < 0/01$

نمودار ۳- تغییر درصد HbA1c در طی درمان با سولفات وانادیل $P < 0/05$

نمودار ۱- مقایسه میانگین قندخون ناشتا قبل و بعد از درمان ۶ هفته: $P < 0/01$ ۴ ماه: $P < 0/01$

است.^۶ در ۲۰ سال اخیر شواهدی دال بر اثرات مشابه انسولین و وانادیوم بدست آمده است.^۲ مطالعات انسانی محدود و در زمان کوتاه (۴ هفته) در اغلب مراکز، گویای اثرات مثبت نمکهای وانادیوم در کنترل دیابت بوده است.^۸ مطالعه فعلی با تعداد بیشتر بیماران و در مدت طولانی تری صورت گرفته است (۴ ماه). یافته‌های این مطالعه نقش سولفات وانادیل را در بهبود کنترل گلیسمیک بیماران دیابتیک نوع ۲ نشان می‌دهد.

جدول ۳- مقایسه اثر داروهای OHA در دیابت تیپ دو^۲

میزان کاهش HbA1c	دارو
۰/۵-۱٪	آکاربوز
۱-۲٪	متفورمین
۱-۲٪	سولفونیل اوره
۰/۵-۱/۰۵٪	تروگلیتازون
۱-۲٪	رپاگلینید
۱/۳۴٪	سولفات وانادیل

در این مطالعه کاهش وزن قابل ملاحظه‌ای در گروه مونوتراپی مشاهده شد. این نکته بیانگر اثرات وانادیم بصورت کاهش مصرف غذا و یا افزایش حساسیت محیطی به انسولین است. یوئن و همکاران مطالعه دقیقی را در زمینه تشخیص کردن اثرات وانادیوم در مقابل رژیم غذایی در موشهای صحرایی انجام داده‌اند. در این مطالعه موشهای دیابتیک با گروه Pair-fed مقایسه شده‌اند و بهبود متابولیک فقط در گروه درمانی با وانادیوم مشاهده شده است.^{۱۲} این مطالعه اثرات مستقیم وانادیوم را در کنترل متابولیک نشان می‌دهد. کورن و همکاران اثر درمانی oxytartratovanadate را در هیپرکسترومی نشان داد.^{۱۴} در مطالعه حاضر

با وجود کاهش کلسترول سرم میزان این تغییرات از نظر آماری قابل استناد نبود (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه پروفیل لیپیدها قبل و بعد از مصرف سولفات وانادیل

پارامترها	قبل از درمان	بعد از درمان
تری‌گلیسیرید	۲۵۷/۹±۷۴/۳	۲۰۳/۸±۳۲/۰
کلسترول	۲۳۳/۶±۱۰/۶	۲۱۱/۸±۸/۶
HDL	۳۸/۷±۱/۰۹	۳۷/۴±۲/۴

از نظر عوامل تعیین کننده در پاسخ درمانی، طول مدت بیماری تأثیر با ارزشی نداشته است. سطح سرمی انسولین ناشتا و دو ساعت بعد از غذا نیز نقشی در پاسخ درمانی ایفا نکرده است.

ب- درمان ترکیبی

در این گروه تغییری در وزن بعد از درمان مشاهده نشد. تغییر سطح گلوکز سرم ناشتا از ۲۶۰/۸ ± ۲۱/۸ به ۱۹۴/۲ ± ۱۸/۹ mg/dl (P<۰/۰۱) بوده است که بعد از ۶ هفته درمان در حد ثابت باقی ماند. گلوکز بعد از غذا در عرض ۴ ماه از ۳۹۵/۱ ± ۳۷/۶ به ۲۷۹/۰ ± ۲۱/۸ mg/dl رسید (P<۰/۰۱). نتایج HbA1c به دلیل تعداد کم آزمایش بیماران بعد از درمان قابل توجه نبود. مقایسه دو گروه مونوتراپی و درمان ترکیبی از نظر کنترل گلیسمیک تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌دهد.

بحث

از اواخر قرن نوزدهم کاربرد بالینی ترکیبات وانادیوم در زمینه‌های تغذیه‌ای، دیابت، آترواسکلروز و هیپرلیپیدمی مورد توجه قرار گرفته

کمکننده خواهد بود. در بیماران مورد مطالعه با وجود مصرف طولانی مدت دارو (تعدادی تا ۶ ماه) با کنترل بالینی و آزمایشگاهی هیچ گونه اثر سوء دارویی مشاهده نشد.

بنابراین سولفات وانادیل با دوز ۵۴ میلی‌گرم وانادیم المنتال موجب کنترل گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌گردد. مطالعات آینده بصورت مقایسه این دارو با داروهای متداول می‌تواند جایگاه درمانی این ترکیب را مشخص نماید، در عین حال با افزایش در نمایه درمانی این دارو اثرات بیولوژیک آن با دقت بیشتری قابل ارزیابی است.

اثرات کاهشنده بر کلسترول فاقد ارزش آماری بود که دلیل آن می‌تواند سطح پایین کلسترول اولیه باشد. کاهش ارزشمند در HbA1c نشان دهنده ارزش درمانی این دارو در حد داروهای متداول دیابت است.^{۱۵} بر اساس نتایج UKPDS کاهش میزان HbA1c در حد ۱٪ با کاهش به میزان ۲۰٪ در بروز عوارض میکرووواسکولار در دیابت نوع دو همراه است.^{۱۶} در مطالعه اخیر مصرف سولفات وانادیل به مدت ۴ ماه با نقصان HbA1c به میزان ۱/۳۴٪ پتانسیل این دارو را در جهت کاهش عوارض دیررس دیابت نشان می‌دهد. در این مطالعه سولفات وانادیل با سولفونیل اوره اثر هم‌افزایی نداشته است. مطالعات وسیعتر در این زمینه

References

1. Shisheva A, Shechter Y. Role of cytosolic tyrosine kinase in mediating the insulin-like action of Vanadate in rat adipocytes. *J Biol Chem* 1993; 263:6463-9.
2. Seker N, Li J, Shecher Y. Vanadium salts as insulin: mechanism of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1996; 31339-59.
3. Brichard SM, Okitolonda W, Henquin JC. Longterm improvement of glucose homeostasis by vanadate treatment in diabetic rats. *Endocrinology* 1988; 123: 2048-53.
4. Ramanadham S, Mongold JJ, Browsey RW, Mc Neill JH. Oral vanadyl sulfate in treatment of diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 1989; 257: H 904-H 911.
5. Ramanadham S, Browsey RW, Cros GH, et al. Sustained prevention of myocardial abnormalities in diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 1989; 38: 1022-8.
6. Mongold JJ, Cros GH, Vian L, et al. Toxicological aspects of vanadyl sulfate on diabetic rats: Effects on vanadium levels and pancreatic β -cell morphology. *Pharmac Toxicol* 1990; 67:192-8.
7. Dai S, Thompson KH, Mc Neill JH. One-year treatment of streptozocin-induced diabetic rats with vanadyl sulfate. *Pharmac Toxicol* 1994; 74: 101-9.
8. Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, et al. Metabolic effects of sodium metavanadate in humans with insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus; in vivo and in vitro studies. *J Clin Endo Metab* 1995; 80:3311-9.
9. Teissedre PL, Krosniak M, Portet K, et al. Vanadium levels in French and Californian wines: Influence on Vanadium dietary intake. *Food Addit Contam* 1998; 5:273-91.
10. Poucheret P, Verma S, Grynaps MD, et al. *Mol Biochem* 1998; 188:73-89.
11. Cohen N, Halberstem M, Shilmovich P, et al. Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 95:2501-9.
12. Dehghani GA, Atapour N, Omrani GH. R, et al. Trophic effects of vanadyl sulfate on pancreatic beta cells of chronic partially streptozocin-induced diabetic rats. *Iran J Med Science* 1994; 19:22-26.
13. Yuen VG, Orvig C, Mcneill JH. Effects of bis(matolato) oxovanadium(IV) are distinct from food restriction in STZ-diabetic rats. *Am J Physiol* 1997; 272:E30-E35.
14. Curran GL, Azarnoff DL, Bolinger RE. Effects of vanadium in cholesterol synthesis inhibition in normocholesterolemic young men. *J Clin Invest* 1959; 38:1251-61.
15. Zimmerman BR, Hagen MD. Evaluation of new agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Fam Prac* 1998; 47:537-43.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS). *Lancet* 1998; 352:837-53.