

# I ویتامین و دیابت ملیتوس نوع A

مهشید آقاسی

کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران

## ■ دیابت ملیتوس نوع A

### □ معرفی دیابت ملیتوس نوع A

دیابت ملیتوس نوع A، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در دوران کودکی و نوجوانی است. این بیماری متابولیک با تخریب پیشرونده سلول‌های بتا جزایر لانگرهاس لوزالمعده با واسطه سلول‌های ایمنی همراه است که با ژن‌هایی در کمپلکس HLA بر روی کروموزوم 6p21 مرتبط می‌باشد. دیابت نوع A، نتیجه ارتباط‌های متقابل محیطی (برخی ترکیبات شیمیایی دارویی یا سمی عوامل غذایی و یا ویروس‌ها)، عوامل ژنتیک و ایمنولوژیک می‌باشد. در برخی شرایط دیابت نوع A

با عوامل روانی - اجتماعی مرتبط می‌باشد که تمام عوامل بالا با کاهش یا توقف تولید و ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا جزایر لانگرهاس لوزالمعده در افراد مستعد زمینه را برای آسیب طولانی مدت به اعضا و عملکرد ناقص بسیاری از اندام‌ها به خصوص چشم، کلیه‌ها، اعصاب و عروق قلبی و خونی فراهم می‌سازند.

به محض پیشرفت بیماری و بی‌کفایتی تولید انسولین، علائم و نشانه‌های بیماری مانند پرنوشی پرادراری، هیپرگلیسمی، از دست دادن وزن و کتواسیدوز متابولیک آشکار و تشدید خواهد شد. نکته‌ای که امروزه در تحقیقات سلولی مولکولی

جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است، اثر میکرونوترینت‌ها بر بیان ژن‌ها می‌باشد. برخی میکرونوترینت‌ها می‌توانند از طریق اتصال به گیرنده‌های سلولی خود به داخل هسته راه پیدا کنند و از این طریق بر بیان ژن‌های ویژه اثرات تحریک کننده یا بازدارنده داشته باشند که به‌عنوان مثال، می‌توان به اثر آن‌ها بر ترشح انسولین اشاره کرد. بنابراین یافتن این میکرونوترینت‌ها و استفاده از آن‌ها احتمالاً خواهد توانست راه‌های جدیدی در درمان و کاهش عوارض این بیماری مزمن پیش راه پزشکی قرار دهد.

#### □ شیوع دیابت ملیتوس نوع ۱

اختلالات جغرافیایی در شیوع دیابت نوع ۱ به خوبی مشهود است به‌طوری که 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 داده‌اند.

بر اساس آخرین پیش‌بینی‌ها، شمار مبتلایان به دیابت ملیتوس تا سال ۲۰۱۰ میلادی به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید. دیابت نوع ۱ حدود ۵ تا ۱۰ درصد مجموع موارد ابتلا به دیابت را به خود اختصاص می‌دهد. اغلب موارد آن در سنین پایین‌تر از ۳۰ سالگی بروز می‌کند. حداکثر میزان بروز بیماری در دختران در حدود ۱۰ تا ۱۲ سالگی و در پسران ۱۲ تا ۱۴ سالگی گزارش شده است.

شیوع دیابت نوع ۱ در ایران با فرض وجود جمعیت ۴ میلیونی مبتلایان به دیابت و سهم ۱۰ درصدی دیابت نوع ۱ از این تعداد، در حدود ۴۰۰ - ۲۰۰

هزار نفر قابل برآورد خواهد بود.

#### □ آشفستگی‌های متابولیک اصلی در دیابت ملیتوس

دیابت به ویژه از نظر پاسخ کبد، سلول‌های ماهیچه‌ای و بافت چربی مانند روزه‌داری است. با این همه، با وجود این شبیه‌سازی متابولیک، باید به خاطر داشت که مقدار اندک و غیر طبیعی انسولین طی دیابت، موجب افت قابل توجه کارایی می‌شود که در روزه‌داری مشهود است.

به واسطه نسبت پایین انسولین به گلوکاگون و غلظت بالای اسیدهای چرب در خون، کبد به ساخت گلوکز ادامه می‌دهد. در همین حال، سایر بافت‌ها از اسیدهای چرب و اجسام ستونی به جای گلوکز استفاده به عمل می‌آورند. با کاهش غلظت انسولین، فعالیت آنزیم‌های گلیکولیتیک کاهش می‌یابد. استفاده از گلوکز به سطحی بسیار پایین‌تر از آن‌چه در روزه‌داری به چشم می‌خورد تنزل پیدا می‌کند. در مقابل، فعالیت آنزیم‌های گلوکونئوزنیک افزایش یافته و به تبع آن، میزان گلوکونئوزن زیاد می‌شود. با هجوم اسیدهای چرب، کبد گلوکونئوزن را تشدید کرده و در نتیجه میزان تولید ذرات VLDL<sup>۱</sup> افزایش پیدا می‌کند. در واقع، یکی از اثرات سوء بلند مدت در دیابت تجمع لیپیدها به میزان تقریبی ۲۵ درصد بیش‌تر از حالت طبیعی است.

یاخته‌های عضلانی و بافت چربی نیز در دیابت متحمل تغییرات قابل توجه متابولیک خواهند شد. گلیکوژن عضلانی تقریباً به‌طور کامل ناپدید شده و پروتئین این بافت برای حمایت از گلوکونئوزن شکسته شده و به مصرف می‌رسد. عضلات اسکلتی

## ■ ویتامین A و دیابت ملیتوس نوع I

### □ نقش ویتامین A در تغذیه انسان

ویتامین A عنوانی برای گروهی از ترکیبات غذایی محلول در چربی ضروری است که به طور ساختمانی برای رتینول به کار می‌رود. رتینوئیدها به رتینول، متابولیت‌های درون‌زاد و تعداد زیادی از آنالوگ‌های سنتتیک آن برمی‌گردد که اغلب این ترکیبات در مقایسه با فعالیت‌های بیولوژیک ویتامین A از فعالیت اندکی برخوردار هستند. در واقع، امروزه می‌دانیم که تقریباً تمام کارکرد این ویتامین در بدن، در مورد بینایی، به شکل شیمیایی رتینوئیک اسید، و نه رتینول، مربوط می‌شود. مفهوم ویتامین A در بردارنده آن دسته از ترکیبات کارتنوئیدی است که می‌توانند به‌عنوان پیش‌ساز غذایی رتینول در بدن عمل کنند. از میان بیش از ۶۰۰ نوع کارتنوئیدی که تا کنون در طبیعت شناسایی شده است، معدودی (حدود ۵۰ نوع) قادر به ایفای نقش ویتامین A در بدن هستند. در این بین، بتا - کاروتن از بقیه مهم‌تر می‌باشد. در عین حال، قابلیت آنتی‌اکسیدانی کارتنوئیدی غیر پیش‌ساز ویتامین A، آن‌ها را به‌عنوان ترکیباتی ضروری در تغذیه انسان درآورده است.

### □ جذب و فراهمی زیستی ویتامین A

پروتئولیز در معده موجب آزادسازی ویتامین A پیش ساخته و کارتنوئیدها از پروتئین‌های غذایی متصل به آن‌ها می‌شود. ترکیبات مذکور پس از ورود به بخش بالایی مجرای روده باریک همراه با انواع مختلف لیپیدها در ساختمان میسل‌ها جای می‌گیرند. آزادسازی اجزای موجود در این ذرات به واسطه هیدرولیز رتینیل‌استرها توسط لیپاز

و قلبی، نیاز خود به انرژی را از اجسام ستونی و اسیدهای چرب تامین خواهند کرد. سلول‌های بافت چربی نیز در اثر تحریک لیپولیتیک گلوکاکون، کاتکول‌آمین‌ها و کمبود انسولین به‌طور فعالانه به آزادسازی اسیدهای چرب می‌پردازند. غلظت بالای اسیدهای چرب آزاد به نوبه خود، موجب کاهش تعداد گیرنده‌های انسولینی در بافت‌های مختلف شده و از طرق مختلف اثر انسولین را مهار می‌کند.

پاسخ بافت‌های غیر وابسته به انسولین به دیابت کاملاً متفاوت است. پژوهش‌های انجام گرفته در حیوانات نشان داده که غلظت هگزوکیناز، به‌عنوان محرک اصلی برای استفاده از گلوکز، در مخاط ژوژنوم، قشر کلیه و اعصاب محیطی افزایش می‌یابد. در حالت افزایش قند خون، مصرف این سوخت افزایش یافته و قندهای ساده تجمع پیدا می‌کنند. تجمع اضافی گلوکز به آسیب بافتی منجر می‌شود. نشان داده شده که در اثر چنین حالتی، گلیکوژن تا ۵۰ برابر بیشتر از وضعیت غیر دیابتی در توبول‌های کلیوی موش صحرائی انباشته می‌شود. امکان دارد که این تجمع توبولی گلیکوژن در اختلال کارکرد کلیوی نقش داشته باشد. ورود مهار نشده گلوکز به بسیاری از بافت‌ها موجب ازدیاد غلظت درون سلولی این قند می‌شود و امکان برقراری پیوند میان گلوکز و پروتئین‌ها (گلیکوزیلاسیون) را افزایش می‌دهد. در کل، وضعیت دیابتی می‌تواند به بافت‌های غیر وابسته به انسولین شامل گلومرول‌ها، مویرگ‌های کلیوی، اعصاب و گلبول‌های خون آسیب برساند.

لوزالمعده و سایر استرازاها امکان ورود رتینول به داخل آنتروسیتها را فراهم می‌سازد.

از سوی دیگر، کاروتنوئیدهای پیش‌ساز ویتامین A بدون هیچ گونه تغییری وارد آنتروسیتها شده و بخشی از آنها بدون تغییر وارد لنف و سپس گردش خون می‌گردد. بقیه نیز توسط نوعی از آنزیم دی‌اکسیژناز موجود در سلول روده‌ای شکسته شده و مولکول رتینول از آن آزاد می‌گردد. امکان انجام واکنش اخیر در کبد و برخی از اندامهای دیگر هم وجود دارد. رتینول ایجاد شده همراه با ویتامین A پیش‌ساخته موجود مجدداً در داخل آنتروسیتها به شکل استری درآمده و در ساختمان کیلومیکرونها وارد می‌شوند. بدین منظور، نوع خاصی از پروتئین درون سلولی متصل شونده به رتینول (CRBP II) وارد عمل گردیده و رتینول محلول در چربی را با گذر از محیط آبی درون آنتروسیتها، در مجاورت آنزیم لسیتین رتینول‌آسیل‌ترانسفراز (LRAT)، که اصلی‌ترین آنزیم روده‌ای استری‌کننده رتینول است، قرار می‌دهد. با تولید رتینیل‌استر، امکان ورود به داخل ذرات کیلومیکرون مهیا خواهد شد.

ذرات کیلومیکرون با عبور از مجاری لنفاوی به جریان خون می‌ریزند. رتینیل‌استرها در زمره ترکیباتی هستند که تقریباً به تمامی در داخل «بقایای کیلومیکرونی» باقی مانده و پاک‌سازی آنها توسط کبد و معدودی از اندامهای دیگر مانند ریه صورت خواهد گرفت. رتینوئیک‌اسید می‌تواند به‌طور مستقیم از دیواره سلول روده‌ای عبور کرده و وارد ورید باب شود. انتقال رتینوئیک‌اسید در خون با واسطه اتصال به آلبومین صورت می‌پذیرد.

فراهمی زیستی کارتنوئیدها به عوامل چندی بستگی دارد که از مهم‌ترین آنها می‌توان به شکل ایزومری مولکول، پیوندهای شیمیایی داخل ماده غذایی، مقدار مصرف کاروتنوئید ماتریس غذایی، حضور عوامل بهبوددهنده جذب یا حافظ ویتامین A (مانند چربی و ویتامین E) حضور عوامل مهارکننده جذب (مانند فیبرهای غذایی، کلروفیل و سایر کاروتنوئیدها)، وضعیت ویتامین A فرد، عوامل وراثتی و عوامل فردی اشاره کرد.

#### □ ویتامین A در کبد

بخش اعظم ویتامین A موجود در بقایای کیلومیکرون به شکل رتینول‌استری شده توسط سلولهای پارانشیمی کبد (هیپاتوسیتها) برداشت می‌شود. در داخل این سلولها، استرها هیدرولیز شده و پس از فرآوری در اندوزومها، رتینول آزاد به شبکه داخل سیتوپلاسمی منتقل می‌گردد. در این اندامک، رتینول به پروتئین متصل شونده به رتینول (RBP) اتصال یافته و پس از انتقال به دستگاه گلژی، از سلول به بیرون ترشح می‌گردد. در نبود رتینول، RBP در کبد باقی مانده و تجمع می‌یابد.

۵۰ تا ۸۰ درصد ویتامین A بدن در کبد است. ۹۸ درصد از موجودی ویتامین A کبد به شکل رتینول‌استری شده، به ویژه با پالمیتات است. به هنگام کمبود ذخایر ویتامین A، سلولهای پارانشیمی محل اصلی ذخیره‌سازی این ویتامین به شمار خواهد آمد. اخیراً نشان داده‌اند که بافت چربی نیز مکان عمده‌ای برای ذخیره‌سازی رتینول و بتاکاروتن است.

## □ جابجایی ویتامین A در خون

جابجایی رتینول استری شده و کارتنوئیدها در خون پس از جذب از روده توسط کیلومیکرون و بقایای آن‌ها صورت می‌گیرد. البته برای حمل رتینول آزاد شده از ذخایر کبدی، ذرات LDL<sup>۲</sup> و VLDL نقش مختصری را ایفا می‌کنند. در واقع برای این منظور، سازوکار جابجایی اختصاصی توسط RBP به وجود آمده است. به همین دلیل نیز غلظت رتینول و RBP تناسب قابل توجهی با یکدیگر دارد.

RBP، یک زنجیره پلی‌پپتیدی منفرد متشکل از ۱۸۳ آمینواسید با وزن مولکولی تقریبی ۲۱ هزار دالتون است. در ساختمان سه بعدی این پروتئین یک محفظه هیدروفوب برای جای‌گیری رتینول محلول در چربی تعبیه شده است. تصور می‌شود که RBP عمدتاً توسط سلول‌های پارانشیمی کبد ساخته می‌شود. البته مشخص گردید که اندام‌های دیگر هم قادر به سنتز این پروتئین هستند. مثلاً می‌توان به ساخت RBP توسط بافت چربی، کلیه ریه، قلب، عضلات اسکلتی، طحال، چشم و بیضه اشاره کرد.

رتینول متصل به RBP در خون تقریباً همواره در اتصال به پروتئین دیگری به نام ترانس‌تایرتین (TTR<sup>۴</sup>) که قبلاً به پره آلبومین موسوم بود، دیده می‌شود. تصور می‌گردد که تشکیل کمپلکس «رتینول - RBP-TTR» در اصل برای افزایش اندازه مولکولی و در نتیجه، کاهش دفع رتینول از طریق فیلتراسیون گلومرولی در کلیه‌ها صورت می‌گیرد. مهم‌ترین عامل کلیدی در آزادسازی RBP از کبد، فراهمی رتینول در داخل، سلول پارانشیمی

است. حضور رتینول یا رتینوبیک اسید می‌تواند به افزایش سطح RBP و در نتیجه، تولید بیشتر این پروتئین نیز بیانجامد. حضور هم‌زمان TTR هم برای تسهیل ترشح RBP حائز اهمیت است. بر اساس نتایج تحقیقات اخیر، کمپلکس RBP-TTR در داخل شبکه درون سیتوپلاسمی هپاتوسیت‌ها تشکیل شده و به بیرون ترشح می‌شود.

برای جابجایی کارتنوئیدها در خون، سازوکار اختصاصی وجود نداشته و حمل این مولکول‌ها توسط همان لیپوپروتئین‌های حامل چربی‌ها صورت می‌گیرد.

برای جابجایی کارتنوئیدها در خون، سازوکار اختصاصی وجود نداشته و حمل این مولکول‌ها توسط همان لیپوپروتئین‌های حامل چربی‌ها صورت می‌گیرد.

## □ کارکردهای ویتامین A در بدن

نقش ویتامین A در بینایی به دلیل حضور در مولکول ردوپسین موجود در سلول‌های استوانه‌ای شبکیه برای دید در نور کم، و نیز در مولکول‌های یدوپسین موجود در سلول‌های مخروطی شبکیه برای دید رنگی و دید در نور شدید، از شناخته شده‌ترین وظایف ویتامین A است.

فرایند تمایز سلولی در بدن از دیگر وقایعی است که نیازمند ویتامین A می‌باشد. در این رابطه، جایگزینی سلول‌های ترشح‌کننده موسین با سلول‌های تولیدکننده کراتین در بسیاری از بافت‌های پوششی بدن متعاقب کمبود ویتامین A به دلیل بروز وقفه در این کارکرد به شمار می‌آید. علامت خشکی (گزروز) حاصل این جایگزینی است.

سریع 5cAMP و ترشح هورمون رشد به عنوان سازوکار پیشنهاد شده است.

از کارکردهای دیگر ویتامین A در بدن می توان به تنظیم بیان ژن کنترل کننده یکی از آنزیم های موجود در میتوکندری های چربی قهوه ای دخیل در حرارت زایی (ترموژنز) و تنظیم تکامل دستگاه عصبی مرکزی در جنین از طریق کنترل بیان گیرنده های دوپامینی در مغز اشاره کرد. البته ویژگی آنتی اکسیدانی کارتنوئیدها و نقش آن ها در جلوگیری از بیماری های مزمن را نباید فراموش کرد.

#### □ ارتباط ویتامین A با انسولین / دیابت ملیتوس

در میان مجموعه آشفستگی های متابولیک در دیابت نوع ۱، کاهش دسترسی متابولیک به ویتامین A توسط کاهش رتینول و RBP سرم کاهش فراوانی mRNA RBP و کاهش فعالیت REH کبدی و افزایش دفع ادراری RBP گزارش شده است. از طرفی، نتایج مطالعات حاکی از اثرات قابل توجه ویتامین A در هموستاز گلوکز در بدن است. بخشی از این اثرات به نقش ویتامین A در آزادسازی دو هورمون انسولین و گلوکاگون از لوزالمعده مربوط می شود. بر اساس تحقیقات صورت پذیرفته، سلول های جزایر لانگرهانس حاوی مقدار فراوانی از پروتئین های متصل شونده به رتینوبیک اسید هستند. این یافته می تواند به عنوان دلیلی برای ضرورت ویتامین A از نظر کارکرد مطلوب سلول های جزیره ای قلمداد شود. در واقع به نظر می رسد که رتینوبیک اسید موجب تنظیم بیان ژن هایی می شود که تولید هورمون های مذکور را

تکامل جنینی نیازمند توالی دقیق بیان ژن، تکثیر و مرگ سلولی است. تحقیقات به عمل آمده در دهه های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ نشان دادند که کمبود ویتامین A منجر به نقایص هنگام تولد و مرگ جنین می شود.

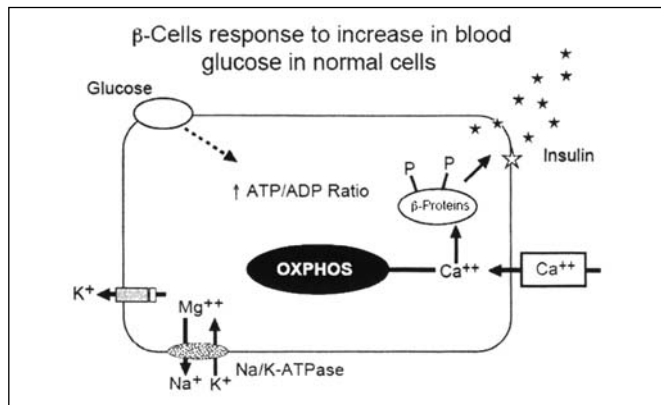
بیان ژن کنترل کننده آنزیم های درگیر در تولید برخی گلیکوپروتئین ها و گلیکوزآمینوگلیکان ها نیز توسط مشتقات ویتامین A تنظیم می شود. نقص در انجام درست فرایند تولید ترکیبات مذکور می تواند در توقف ترشح موسین و همین طور ذوب شدن قرنیه (درگزرورفالمی) ایفای نقش کند.

دستگاه ایمنی موثر و سودمند به ارتباط متقابل پیچیده گونه های سلولی نیاز دارد. ویتامین A در تمامیت دستگاه ایمنی، در هر دو زمینه ایمنی سلولی و هومورال نقش دارد.

در دستگاه تولید مثل هم وظیفه ویتامین A در پشتیبانی از تولید هورمون تستوسترون و فرآیند اسپرماتوژنز در جانور نر و پیشگیری از نکروز جفت و جذب جنین در جانور ماده (موش صحرائی) نشان داده شده است.

کمبود ویتامین A با ایجاد کم خونی از نوع ناشی از فقر آهن همراه است. به کرات مشاهده گردیده که تجویز توامان مکمل آهن و ویتامین A می تواند موردی از کم خونی با نشانه های فقر آهن را بهبود بخشد. در این رابطه، دخالت ویتامین A در واکنش های مربوط به جذب، انتقال و ذخیره سازی آهن مطرح شده است.

کارکرد شبه هورمونی رتینوبیک اسید در تنظیم رشد و تکامل بافت های عضلانی - اسکلتی یکی دیگر از موارد وظایف ویتامین A است. آزادسازی



شکل ۱- انسولین توسط سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس آزاد می‌شود. اهمیت تولید ATP توسط میتوکنندری به دلیل نیاز فراوان به انرژی برای سنتز انسولین و تولید سوخت برای مبادله الکترولیت‌ها که بخشی از مکانیسم آزادسازی انسولین است، می‌باشد.

گونه وقفه در تولید ATP، مثلاً اختلال در عمل میتوکنندری‌ها به علت بی‌کفایتی یک یا چند آنزیم یا بروز جهش ژنی، به معنای توقف ترشح انسولین خواهد بود. دانشمندان نشان داده‌اند که رتینویک اسید واسطه بیان چندین ژن در میتوکنندری است. همچنین دیده شده در برخی از نژادهای موش صحرایی که مستعد ابتلا به دیابت هستند، به‌طور هم‌زمان نیاز سه برابر به ویتامین A، در مقایسه با سایر نژادها، نیز وجود دارد. با توجه به نقش کلیدی رتینویک اسید در تراپیدمیتوکنندری‌ها، پیشنهاد شده که این نیاز افزایش یافته به ویتامین A می‌تواند به دلیل ضرورت تکثیر میتوکنندری‌ها به منظور جبران افت کارکرد میتوکنندری‌های موجود ناشی از بروز جهش در گونه‌های مستعد موش صحرایی به ابتلا به دیابت باشد.

همچنین وابستگی بیان سه آنزیم محدود کننده

برعهده 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. از سوی دیگر، ترشح انسولین در پاسخ به تحریک گلوکز فرایند پیچیده‌ای است که به‌طور هم‌زمان مستلزم کاتابولیسم درون سلولی تولید مقدار زیاد ATP، و فعالیت درست آنزیم گلوکوکیناز می‌باشد (شکل ۱). دو مورد آخر از سه پیش نیاز فوق به‌عنوان عوامل کلیدی برای تولید و ترشح انسولین به‌شمار می‌آیند.

همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، با تجزیه گلوکز در مسیر سیتوپلاسمی گلیکولیز و بعد چرخه کربس در میتوکنندری‌ها، مقدار زیادی ATP تولید شده که موجب ورود یون کلسیم به داخل سلول و در نتیجه، آزادسازی انسولین به خارج سلول بتای لوزالمعده می‌شود. به عبارت دیگر، بروز هر

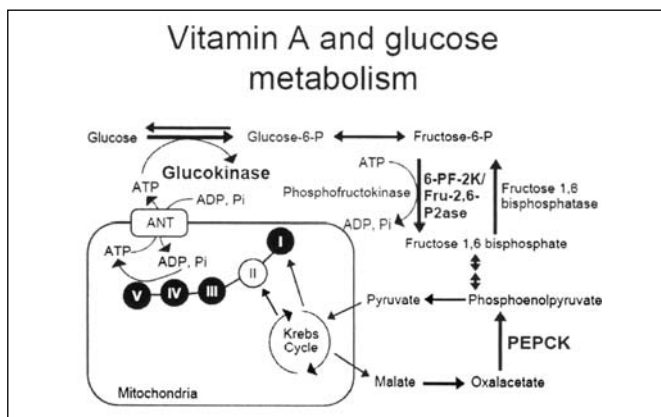
□ مقادیر توصیه شده برای دریافت غذایی

**ویتامین A**

محتوای ویتامین A غذاها به صورت معادل فعالیت رتینول (RAE) اندازه گیری می شود. یک RAE برابر با فعالیت یک میکروگرم رتینول است. از آنجا که داده های جدید نشان می دهد که بازدهی جذب بتاکاروتن کمتر از آنچه قبلاً تصور می شد، می باشد، ۱۲ میکروگرم بتاکاروتن برابر یک RAE و ۲۴ میکروگرم کاروتنوئیدهای دیگر برابر یک RAE می باشد. DRI<sup>۱</sup> برای ویتامین A مشخص شده است و به صورت میکروگرم در روز بیان می گردد. دریافت کافی (AI)<sup>۲</sup> برای شیرخواران بر اساس مقدار رتینول موجود در شیر مادر می باشد. AI برای شیرخواران و کودکان بر RAE/day ۴۰۰ - ۵۰۰ است. DRI بزرگسالان بر

سرعت در متابولیسم گلوکز (یعنی گلوکوکیناز ۶ - فسفوفروکتوز - ۲ کیناز/ فروکتوز - ۶، ۲ - بیس فسفاتاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز) به رتینویک اسید (شکل ۲) مبین این واقعیت است که در کمبود ویتامین A درون سلولی، تولید ATP از گلوکز مختل شده و در نتیجه، تولید و ترشح انسولین دچار کاستی می شود.

متقابلاً شواهدی از کاهش غلظت رتینول و RBP<sup>۳</sup> سرم در مبتلایان به دیابت نوع ۱، و افزایش هم زمان سطح رتینیل استر کبدی در دست است که نشان از اختلال در دسترسی متابولیک ویتامین A در دیابت نوع ۱ دارد. بروز این پدیده در مبتلایان به دیابت نوع II دیده نشده است. به همین دلیل نیز رابطه میان نبود انسولین و ایجاد اختلال متابولیک یاد شده تا حد زیادی مورد انتظار است.



**شکل ۲ -** ویتامین A در متابولیسم گلوکز از طریق اثر بر رونویسی آنزیم های محدود کننده سرعت درگیر می شود. در میان آن ها می توان به آنزیم های گلوکو کیناز، ۶ - فسفوفروکتوز - ۲ کیناز/ فروکتوز - ۶، ۲ - بیس فسفاتاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز اشاره کرد. همچنین ویتامین A در بیان ژن های میتوکندریایی نقش دارد. در حقیقت تمام این اعمال بر متابولیسم گلوکز اثر دارد.



بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی نوع I در مقایسه با افراد سالم در حال افزایش است. اختلال در لیپیدهای خون و آترواسکلروز که به‌عنوان عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران دیابتی نوع II شناخته شده است، در افزایش خطر این بیماری در بیماران دیابتی نوع I نیز شرکت می‌کند.

آترواسکلروز یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است. مردان دیابتی دو تا سه برابر بیشتر در معرض بیماری عروق کرونر، سکته و بیماری‌های عروقی جانبی قلب قرار دارند، در حالی که زنان دیابتی سه تا چهار برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی در معرض خطر قرار دارند. برای کاهش خطر بیماری عروق بهبود کنترل گلاسمیک، اجتناب از دود سیگار فشار خون طبیعی و سطوح طبیعی لیپوپروتئین‌های سرم لازم و ضروری است.

اختلال در لیپوپروتئین‌های سرم در آترواسکلروز نقش اساسی دارد. افزایش لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، کاهش سطح لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و افزایش تری‌گلیسیریدهای سرم در تشدید آترواسکلروز در دیابت شرکت می‌نماید. LDL، احتمالاً گلیکوزیله می‌شود یا به روش‌های دیگر دچار تغییر می‌گردد و بر شدت تصلب شریان‌ها در دیابت می‌افزاید. علاوه بر آن افراد دیابتی نسبت به اکسیداسیون LDL حساس‌تر هستند و عدم کارکرد مناسب HDL نیز در آن‌ها دیده می‌شود. LDL اکسید شده نقش مهمی در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروزی دارد. ویتامین‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی در مواد غذایی

اساس میزانی می‌باشد که سطوح کافی از ویتامین را در خون و ذخایر کبدی فراهم کند و برای تفاوت‌هایی در میانگین اندازه بدن تصحیح شده است. برای کودکان بزرگ‌تر و نوجوانان RAE/day، RDA ۶۰۰ - ۹۰۰ و برای بزرگسالان با توجه به جنس RAE/day ۷۰۰ - ۹۰۰ در نظر گرفته شده است.

#### □ مسمومیت ناشی از دریافت اضافی ویتامین A

دریافت مداوم مقادیر بالای ویتامین A (بیش از ۱۰۰۰ برابر مقدار مورد نیاز) که بیش از ظرفیت ذخیره کبدی باشد، سبب مسمومیت می‌گردد و منجر به بیماری‌های کبدی می‌شود. این مسمومیت با سطوح بالای پلاسمایی استرهای رتینیل در لیپوپروتئین‌ها مشخص می‌گردد. هیپرویتامینوز در انسان با تغییرات در پوست و غشاهای مخاطی مشخص می‌گردد. هیپرویتامینوز A با تنها یک دوز رتینول بیش از ۲۰۰mg (۲۰۰۰۰۰RAE) در بزرگسالان یا بیش از ۱۰۰mg (۱۰۰۰۰۰RAE) در کودکان ایجاد می‌شود. هیپرویتامینوز مزمن A ناشی از دریافت طولانی مدت (معمولاً استفاده ناصحیح از مکمل‌ها) بیش از ۱۰ برابر مقدار AI که معادل ۴۰۰۰RAE برای یک شیرخوار یا ۷۰۰۰RAE برای بزرگسالان است، ایجاد می‌گردد.

#### □ دیابت و نقش آنتی‌اکسیدانی ویتامین A

اگر چه دیابت نوع I، ۱۰ - ۵ درصد کل موارد دیابت را شامل می‌شود ولی یک اختلال جدی و مزمن با عوارض مهم طولانی مدت می‌باشد. با وجود تمام تلاش‌ها برای بهبود راهکارهای درمان مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مرگ‌ومیر به علت

سطوح آزاد آن‌ها در خون و بافت‌ها و مقدار آن‌ها در لیپوپروتئین‌ها، احتمالاً استرس اکسیداتیو و اندازه LDL-C و متابولیسم آن‌ها را تغییر می‌دهد. که از آن جمله می‌توان به ویتامین A اشاره کرد. ویتامین A یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی است که از اکسیداسیون مولکول‌های زیستی جلوگیری می‌کند و فعالیت درون‌زای آنزیم‌های نابودکننده<sup>۱۰</sup> را تنظیم می‌کند. به علاوه، دیابت ملیتوس وابسته به انسولین با اختلال در دسترسی متابولیک به ویتامین A همراه می‌باشد و استفاده از انسولین به تنهایی قادر به کاهش استرس اکسیداتیو بافتی و جلوگیری از گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها نمی‌باشد. نتایج یک مطالعه نشان داد که ویتامین A توسط اثر بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درون زاد از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند (۳۹). در مطالعه دیگری نیز عنوان شد، کاهش رتینول سرم در کودکان دیابتی نوع I احتمالاً به علت استفاده از ویتامین A برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد است. بنابراین، مصرف مکمل ویتامین A در کودکان دیابتی نوع I می‌تواند یک راه‌کار درمانی موثر برای کاهش سطح چربی‌های خون، کاهش خطر استرس اکسیداتیو و بیماری‌های قلبی - عروقی در این بیماران باشد.

### ■ نتیجه‌گیری

با نگاهی به افزایش شیوع دیابت می‌توان دریافت که این بیماری مخصوص کشورهای پیشرفته دنیا

نمی‌باشد و گریبانگیر کشورهای در حال توسعه‌ای هم‌چون ایران نیز شده است. بنابراین، لازم است تدابیر و راه‌کارهای ویژه‌ای برای مهار این بیماری متابولیک اندیشید. به خصوص بیماری دیابت نوع I، که معمولاً بیمار را در سنین پایین گرفتار می‌سازد به طوری که بسیاری از بیماران تا سال‌ها از بیماری خود اطلاعی ندارند، از طرفی بار سنگین و هزینه‌های فوق‌العاده زیاد و عوارض دراز مدت ابتلا به بیماری مثل آسیب و اختلال زود هنگام در عملکرد قلب، کلیه، اعصاب و چشم را نیز باید در نظر گرفت.

تنها روشی که برای جلوگیری از افزایش قند خون در این بیماران به کار می‌رود، استفاده از رژیم‌های انسولین است. به نظر می‌رسد مصرف مکمل‌های دارویی مانند مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مثل روی، ویتامین A و E در کنار رژیم انسولینی روش مناسبی است که می‌تواند به کاهش عوارض این بیماری کمک نماید. در کنار آن داشتن رژیم غذایی صحیح و استفاده از تمام گروه‌های مواد غذایی به تمام این بیماران توصیه می‌گردد. در صورتی که قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله بیماران کنترل گردد، خطر جدی سلامتی آن‌ها را تهدید نخواهد کرد. بنابراین، انجام آزمایش‌های بالینی برای بررسی اثر مکمل ویتامین A در بیماران دیابتی نوع I لازم به نظر می‌رسد تا با کاهش عوارض بیماری بتوان زندگی سالم و با آرامشی را برای این بیماران فراهم آورد.

منابع

1. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002; 115: 18-29.
2. Moussa MAA, Alsaied M, Refai TMK, Abdella N, Al-Sheikh N, Gomez JE. Factors associated with type I diabetes in Kuwaiti children. *Acta Diabetol* 2005; 4: 129-137
3. Ball S. Diabetes insipidus. *Medicine* 2005; 33(11): 18-9
4. Anderson JW. Diabetes Mellitus: Medical nutrition therapy. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds). *Modern nutrition in health and disease*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 1048-1058
5. Ross AC. Vitamin A and carotenoids. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds). *Modern nutrition in health and disease*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 351-75.

زیر نویس ها

1. Very Low Density Lipoprotein
2. Cellular Retinol Binding Protein
3. Low Density Lipoprotein
4. Transthyretin
5. Cyclic Adenosin MonoPhosphate
6. Retinol Binding Protein
7. Retinol Activity Equivalents
8. Dietary Reference Intake
9. Adequate Intake
10. Scavenging

**یادآوری:** علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.