

آرسنیک و دیابت

دکتر محسن رضایی، عنایت الله صیدی

گروه سمسانسی و فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

خلاصه

طی مطالعات اپیدمیولوژیک به عمل آمده در تایوان، سوئد و بنگالادش دیابت‌زایی آرسنیک به اثبات رسیده است. این مطالعات بر پایه مواجه با منابع محیطی و صنعتی آرسنیک بنا شده‌اند. در تایوان و بنگالادش در اثر مواجه با آب اشامیدنی آلوده به آرسنیک و در سوئد به دلیل مواجه کارگران صنایع مس و شیشه سازی با آرسنیک به طور استنشاقی بروز دیابت افزایش چند برابری داشته است. در این مقاله، به مکانیسم‌های دیابت زایی آرسنیک اشاره شده، از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS)، استرس اکسیداتیو، مداخله با عوامل رونویسی، سایتوکاین‌های التهابی از جمله انترلوکین-۶ (IL-6)، عامل نکروز بافتی (TNF- α)، مداخله با ناقل‌های گلوکز (GLUT) در مواجهه با آرسنیک و ایجاد دیابت اشاره کرد.

■ مقدمه

آرسنیک شبه فلزی سمی است که به شکل های آلی و غیرآلی در محیط یافت می شود. آرسنیک غیرآلی شکل عمدۀ در آب های سطحی و آب های زیرزمینی می باشد. نوشیدن آب آلوده به مقادیر بالا آرسنیک غیرآلی و آلودگی صنایع عمدۀ ترین منابع مواجه با این شکل آرسنیک برای میلیون ها نفر در سرتاسر جهان می باشد. کشورهایی که سطح آرسنیک آب نوشیدنی آن ها بالاتر از معیار سازمان جهانی بهداشت ($10 \mu\text{g/L}$) گزارش شده شامل آرژانتین، استرالیا، بنگلادش، شیلی، مکزیک پرو و تایوان می باشند. مواجه انسان با آرسنیک به خصوص شکل غیرآلی آن با چندین مشکل بهداشتی از قبیل سرطان در اعضایی مانند پوست کلیه، کبد و مثانه، دیابت ملیتوس نوع ۲ و نقص در سیستم اعصاب مرکزی همراه می باشد. آرسنیک همچنین اولین شبه فلزی است که سرطان زایی آن به اثبات رسیده است.

■ دیابت ملیتوس

مطالعات آزمایشگاهی نقش مواجه با آرسنیک غیرآلی و ایجاد دیابت در ساکنان مناطقی که مطالعه بر روی آن ها انجام گرفته را نشان می دهد. دیابت به گروهی از بیماری های متابولیک با ویژگی هایی چون نقص سیستمیک در هموستاز گلوکز همراه می باشد اطلاق می شود. براساس طبقه بندی پیشنهاد شده توسط انجمن دیابتی های آمریکا، دیابت ملیتوس را می توان به نوع ۱، نوع ۲، دیابت حاملگی و دیگر انواع ویژه طبقه بندی کرد. دیابت نوع ۱ همواره در کودکی و نوجوانی رخ داده و این نوع دیابت با ظهور کتواسیدوز

همراه می باشد. در افراد مبتلا، انسولین از سلول های بتای پانکراس به طور کامل ترشح نمی شود و باید از انسولین تزریقی استفاده نمایند.

دیابت ملیتوس نوع ۲ با ویژگی هایی مانند هیبر گلیسمی^۱ مقاومت به انسولین در بافت های پیرامونی و تغییر ظرفیت ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس همراه می باشد. این نوع دیابت در حدود ۹۵-۹۰ درصد بیماران دیابتی را به خود اختصاص داده و یک مشکل عمدۀ بهداشت عمومی به شمار می رود. تشخیص دیابت در افراد مواجه یافته با آرسنیک غیرآلی به طور عمدۀ بر پایه اندازه گیری قند خون ناشتا^۲، قند در ادرار^۳ همو گلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C})، آزمون تحمل گلوکز خوراکی گلوکز^۴، سابقه بیماری یا مرگ و میر در ارتباط با دیابت می باشد.

■ مطالعات اپیدمیولوژیک

ارتباط بین مواجه با آرسنیک غیرآلی به واسطه نوشیدن آب و افزایش خطر ظهور دیابت ملیتوس برای اولین بار توسط Lai^۵ در تایوان گزارش شد. در مطالعه که توسط Lai انجام گرفت، به یک ارتباط بین شیوع دیابت ملیتوس در میان ساکنان مناطقی که از نظر مواجه با آرسنیک آندمیک بودند در مقایسه با ساکنان مناطقی در مواجه با آرسنیک نبودند، افزایش دو برابر داشته است. گذشته از این، به یک رابطه دوز - پاسخ معنی داری بین مواجه مزمن با آرسنیک معدنی و شیوع بیماری دیابت دست یافتند.

در تایوان Tseng^۶ و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در پی یک بررسی گسترده به دنبال مطالعات گذشته نگر

آرسنیک بودند، به طور معنی‌داری بالاتر از افرادی است که در معرض این فلز نبودند. در سال ۱۹۹۸ Rahman و همکاران مطالعه گسترده‌تری را در بنگلادش شکل دادند که خلاصه آن به قرار زیر می‌باشد:

یکی از مهمترین علل عنوان شده در خصوص آلودگی آب‌های آشامیدنی دیابت در بنگلادش پایین رفتن سطح ذخایر آب‌های زیرزمینی است که در پی آن اکسیژن به عمق زمین نفوذ کرده و در نتیجه املاح آرسنیک موجود در خاک اکسید شده و انتشار می‌یابند که این امر موجب آلودگی آب‌های زیرزمینی با اکسیدهای آرسنیک می‌گردد (پدیده‌ای که به احتمال زیاد در مناطق متعددی از کشور ما نیز به وجود پیوسته است).

با توجه به شواهد مبنی بر افزایش شیوع دیابت ملیتوس در میان افرادی که در معرض آلودگی آب‌های آشامیدنی با آرسنیک هستند، در سال ۱۹۹۶ نویسنده‌گان مقاله بر آن شدند تا میزان شیوع این بیماری را در مناطق آلوده کشور بنگلادش بررسی کنند. این مطالعه همچنین براساس مقایسه شیوع دیابت در میان افراد ساکن در مناطق آلوده و افرادی که تماسی با آلودگی نداشتند، بنا شده بود. از آنجایی که اندازه‌گیری آرسنیک در همه آب‌های آشامیدنی و در تمام موقع امکان پذیر نیست، افرادی که مبتلا به کراتوزیس (علایم پوستی مرتبط با مواجه مزمن با آرسنیک) بودند، به عنوان موارد در معرض آلودگی شرکت داده شدند. بررسی‌ها بر روی افراد شرکت‌کننده در طرح با یک پرسشنامه آغاز می‌شد. در مواردی که فرد مشکوک به دیابت بود آزمون گلوکز ادراری و در صورت دو بار مثبت

در مناطق آلوده به آرسنیک کشور تایوان مقاله‌ای منتشر کردند. در تحقیق نخست که برای بررسی تاثیر آلودگی آب آشامیدنی به آرسنیک بر روی میزان شیوع دیابت در این کشور انجام گرفت. نمونه‌هایی از میان ساکنان سه روستا در ساحل جنوب غربی این کشور و از بین کسانی که حداقل ۵ روز در هفته در این روستاهای اقامت داشتند، انتخاب گشت. در نهایت طی ژانویه و فوریه ۱۹۸۹، تعداد ۳۸۱ مرد و ۵۱۰ زن مورد آزمایش تحمل گلوکز قرار گرفتند. پس از بررسی نتایج مشخص شد بین میزان آرسنیک دریافتی و شیوع دیابت ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

در مطالعه بعدی که به صورت آینده‌نگر انجام گرفت، به مدت دو سال آزمون تحمل گلوکز بر روی کسانی که در طول چهار سال پیش از مطالعه مبتلا به دیابت نبودند، صورت پذیرفت. بدین ترتیب که از مطالعه پیشین افرادی که مبتلا به دیابت بودند و همچنین تمام افرادی که میزان دقیق دریافت آرسنیک آن‌ها مشخص نبود، حذف شدند و سایر افراد برای بررسی تاثیر مواجه با آرسنیک روی بروز دیابت در نظر گرفتند.

Axelson و Rahman در سال ۱۹۹۵ مطالعه‌ای را بر روی آمار مرگ و میر کارکنان صنایع مس انجام دادند. در این بررسی مشخص شد با افزایش مواجه با آرسنیک فوت ناشی از بیماری دیابت افزایش می‌باید.

Rahman در سال ۱۹۹۶ و همکارانش مقاله‌ای در خصوص آمار مرگ و میر در کارگران شیشه‌سازی منتشر کردند. در این مطالعه مشخص شد که خطر مرگ و میر در اثر بیماری دیابت، میان کارگران صنعت شیشه‌سازی که در معرض مواجه با

که توسط روش جذب اتمی اندازه‌گیری می‌شد. در این مطالعه مشخص گردید که در افرادی با غلظت متواتر آرسنیک در ادرار، خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع دو برابر می‌باشد و در افرادی با غلظت بالاتر آرسنیک این خطر به سه برابر می‌رسد.

■ مکانیسم‌هایی برای آرسنیک در ارتباط با دیابت

سمیت حاد آرسنیک (فرم سه ظرفیتی)^۵، شامل تاثیر آن بر متابولیسم گلوکز و معمولاً به تمایل بالای آن به گروههای تیول (SH) نسبت داده می‌شود. طی سمیت حاد، آرسنیت پیروات و α -کتوگلوتارات دهیدروژناز آنزیم‌های ضروری در فرآیند گلوکوتونثروز و گلیکولیز را مهار می‌کند. از طرفی دیگر آرسنات (فرم پنج ظرفیتی)^۶ می‌تواند جایگزین فسفات در بسیاری از ترکیبات فسفاته بدن از جمله ATP و همچنین جداسازی فسفریلاسیون اکسیداتیو از هم شود. با این حال غلظتی از آرسنیت و آرسنات که می‌تواند چنین اثراتی داشته باشد، بالاتر از حد فیزیولوژیک بوده با مقادیری که به صورت مزمن باعث مسمومیت می‌شود، مناسب نیست و فقط شاید در شرایط حاد بتوان چنین اثری را مشاهده کرد. مواجهه با آرسنیک همچنین بر عوامل بیان ژن تاثیر داشته است. آرسنیت همچنین در غلظت‌های فیزیولوژیک نیز می‌تواند باعث مهار بروز PPAR^۷ (یک گیرنده هورمون داخل هسته‌ای که برای فعال‌سازی عمل انسولین اهمیت دارد) می‌شود. امکان‌بزیرترین مکانیسم دیابت‌زاوی آرسنیک القای استرس اکسیداتیو می‌باشد. مواجهه با آرسنیک همچنین ممکن است سبب تولید گونه‌های

شنن این آزمون، آزمایش قند ناشتا و آزمون تحمل گلوکز برای وی انجام می‌شد. همچنین برای تمام افراد BMI محاسبه می‌گردید. پس از بررسی آماری نتایج به دست آمده از آزمایش‌ها مشاهده شد که تفاوت معنی‌داری در شیوع دیابت بین افراد گروه نمونه (در معرض آلودگی) و گروه شاهد وجود دارد. همچنین معلوم شد در میان افراد گروه نمونه آن‌هایی که در معرض آلودگی بیشتری بودند (غلظت بالاتر آرسنیک آب آشامیدنی و یا زمان مواجه طولانی تر) شیوع دیابت بالاتر است.

Meliker و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بررسی اپیدمیولوژیک خود را روی بیماری‌های متفاوت مرتبط با آرسنیک از جمله دیابت در ایالت میشیگان امریکا انجام دادند. تفاوت این مطالعه با موارد مشابه قبل در این بود که اکثر مطالعات گذشته در مناطق آلوده با آلودگی آب بالای $1\text{ }\mu\text{g/l}$ انجام شده بود و مطالعات زیادی در خصوص تاثیر آرسنیک در غلظت‌های کم تا متواتر وجود نداشت اما مطالعه اخیر در مناطق با آلودگی کم تا متواتر ($1\text{--}100\text{ }\mu\text{g/l}$) صورت پذیرفته است. در این مطالعه نیز تاثیر آرسنیک بر بروز بیماری‌های مختلف از جمله دیابت مورد تایید قرار گرفت.

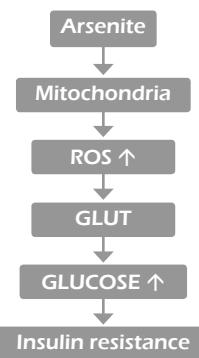
در سال ۲۰۰۶ Gonzalez و همکارانش با روش دیگری به مطالعه ارتباط آرسنیک و دیابت پرداختند. آن‌ها با در نظر گرفتن معیارهای انجمن دیابت آمریکا و براساس مطالعات انجام شده قبلی دو گروه ۲۰۰ نفری از افراد دیابتی و افراد غیردیابتی ساکن یکی از استان‌های شمال مکزیک را در مطالعه شرکت دادند. در این تحقیق مبنای مواجه افراد با آرسنیک میزان این عنصر در ادرار افراد بود

■ بحث و نتیجه‌گیری

ارتباط بین مواجه مزمن با آرسنیک و دیابت سبب شد تا مطالعات و تحقیقات بسیاری در این مورد انجام شود. میلیون‌ها نفر از مردم در سرتاسر جهان با سطوح متواتر یا بالایی از آرسنیک در آب آشامیدنی مواجه می‌باشند. دیابت یکی از مهمترین مشکلات بهداشت عمومی به شمار می‌رود. یکی از مهمترین علل عنوان شده در خصوص آلودگی آب‌های آشامیدنی در برخی نقاط پایین رفتن سطح ذخایر آب‌های زیر زمینی می‌باشد که این عامل می‌تواند سبب آلودگی آب‌های زیرزمینی با اکسیدهای آرسنیک می‌گردد. این پدیده به احتمال زیاد در مناطق متعددی از کشور ما نیز به وقوع پیوسته است.

- زیرنویس‌ها**
1. hyperglycemia
 2. fasting blood glucose
 3. glucosuria
 4. oral glucose tolerance tests
 5. Arsenite
 6. Arsenate
 7. Peroxisome proliferator-activated receptor

- منابع**
1. David SP. Aracell HZ. Felecia SW. Blakelly MA. Examination of the effect arsenic on glucose homeostasis in cell culture and animal studies: Development of a mouse model for arsenic-induced diabetes. *Toxicol App Pharmacol* 2007; 222: 305-314.
 2. Flora SJS. Bhaduria S. Pant SC. Dhaked RK. Arsenic induced blood and brain oxidative stress and response to some thiol chelators in rat. *Life Sci* 2005;77:2324-2337.
 3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabet Care* 2004; 27:S5-S10.



شکل ۱ - مکانیسم احتمالی دیابت زایی آرسنیک

ROS:Reactive oxygen species,

GLUT:Glucose transport

فعال اکسیژن (شکل ۱) مداخله با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کلیدی از قبیل گلوتاتیون ردوکتاز گلوتاتیون - ۵ - ترانسفراز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز و همچنین لیپید پراکسیداسیون شود. در تایوان، افزایش سطح آرسنیک با افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن در خون و کاهش سطح آنتی‌اکسیدانی پلاسما همراه بوده است. آرسنیک همچنین ممکن است سبب افزایش فعالیت انترلوکین-۶ و دیگر سایتوکین‌های التهابی و آزادسازی TNF- α از سلول‌ها گردد. برای بررسی دیگر مکانیسم‌های آرسنیک در ارتباط با دیابت نیاز به مطالعات بیشتر و بررسی در محیط کشت و انجام کارهای مولکولی می‌باشد. برای مثال، مداخله با رسپتور گلوکوکورتیکوپید از دیگر مکانیسم‌های احتمالی برای آرسنیک در ارتباط با دیابت بوده که نیازمند بیشتر در آینده می‌باشد. رسپتور گلوکوکورتیکوپید یک عضو بزرگ گیرنده‌ها استروپیدی بوده طی فرآیندهای متابولیک تنظیم‌کننده گلوکونئوژن می‌باشد.