

شوگر متابالانس

Nature knows the best



Sugar
Meta
Balance

تهیه شده در

دپارتمان علمی شرکت دایاژن فارمد



 GreenNature

دایاژن فارمد

DAYAGEN
PHARMED



برگرفته از طبیعت، برای
ارتقای سلامت

فهرست

- دیابت و مقاومت به انسولین: پاتوفیزیولوژی، تشخیص و مدیریت ۱۱
- تاریخچه دیابت؛ سفر شگفت‌انگیز از ناآگاهی تا درمان ۱۲
- نسل اول: انسولین و سولفونیل اورها ۱۴
- نسل دوم: رویکردی جامع‌تر ۱۵
- نسل سوم: هدف‌گیری دقیق‌تر ۱۵
- نسل چهارم: شبیه‌سازی هورمون‌های طبیعی ۱۶
- نسل پنجم: درمان‌های چند هدفی ۱۶
- مقاومت به انسولین: یک اپیدمی در حال افزایش ۱۷
- شیوع جهانی مقاومت به انسولین ۱۸
- شیوع مقاومت به انسولین در ایران: نیاز به یک دیدگاه ملی ۲۱
- مسیرهای سلولی و مولکولی انتقال پیام انسولین ۲۳
- گیرنده انسولین و رویدادهای اولیه سیگنال‌دهی ۲۴
- مسیر PI3K/AKT و متابولیسم گلوکز ۲۴
- تنظیم متابولیسم چربی ۲۶
- مکانیسم‌های بازخورد و تعدیل ۲۶
- پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین و ارتباط آن با اختلالات متابولیکی ۲۸

۲۸	نقص در سیگنال‌دهی انسولین
۲۹	مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی
۲۹	مقاومت به انسولین در کبد و بافت چربی
۳۲	نقش آدیپوکین‌ها در بروز مقاومت به انسولین
۳۴	نقش اختلال عملکرد میتوکندری در بروز مقاومت به انسولین
۳۴	نقش التهاب در بروز مقاومت به انسولین
۳۵	نقش ناترازی میکروبیوم روده در بروز مقاومت به انسولین
۳۶	تأثیر سایر عوامل ژنتیکی و محیطی بر مقاومت به انسولین
۴۱	بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین در انسان
۴۱	چاقی و مقاومت به انسولین: مکانیسم‌های پیچیده یک بیماری فراگیر
۴۳	بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک (MASLD)
۴۴	سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)
۴۴	مقاومت به انسولین و بیماری‌های عروقی
۴۷	بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)
۴۸	بیماری آلزایمر (AD)
۴۸	بیماری مزمن کلیوی (CKD)

۴۹	سرطان
۵۱	تشخیص مقاومت به انسولین
۵۴	مروری بر دستورالعمل‌های مدیریت مقاومت به انسولین
۵۸	معرفی شوگر متابالانس (SMB)
۶۰	ویتامین D3 (کوله‌کلسیفرول) و نقش آن در تنظیم گلوکز
۶۰	نقش ویتامین D در سلامت بدن
۶۲	راهنمای بالینی مصرف ویتامین D: معیارهای مرجع تغذیه‌ای
	مکانیسم‌های مولکولی ویتامین D در تنظیم حساسیت به انسولین: مروری
۶۴	بر یافته‌های اخیر
۶۶	نقش ویتامین D در مدیریت دیابت نوع ۲: یافته‌های بالینی
۷۰	نقش ویتامین D در سلامت قلب و عروق
۷۳	نقش ویتامین D در سندرم متابولیک
۷۴	ارتباط بین ویتامین D، کاهش وزن و ترکیب بدن
۷۶	ویتامین B12؛ ساختار، عملکرد و فرآیند جذب در بدن
۷۹	موارد مصرف سیانوکوبالامین
۷۹	موارد مصرف تأییدشده سیانوکوبالامین توسط FDA
۸۰	موارد مصرف خارج از برچسب سیانوکوبالامین
۸۰	فارماکوکینتیک سیانوکوبالامین
۸۱	مصرف سیانوکوبالامین در گروه‌های خاص بیماران
۸۲	عوارض جانبی سیانوکوبالامین

- موارد منع مصرف سیانوکوبالامین ۸۳
- نقش سیانوکوبالامین در مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک ۸۵
- اثرات ویتامین B12 بر هموسیستئین و خطر بیماری‌های قلبی عروقی و
سکته مغزی ۸۷
- نقش ویتامین E در سلامت بدن ۷۲
- اثر ویتامین E بر شاخص‌های گلیسمی و مقاومت به انسولین در بزرگسالان
مبتلا به دیابت ۹۱
- نقش ویتامین E در بیماری‌های قلبی عروقی ۹۲
- نیاسین (ویتامین B3) در سلامت بدن ۹۷
- نقش نیاسین در بیماری‌های قلبی عروقی ۱۰۰
- ویتامین C (اسید آسکوربیک) در سلامت بدن ۱۰۵
- عوارض جانبی ویتامین C ۱۰۷
- موارد منع مصرف ویتامین C ۱۰۷
- نقش اسید اسکوربیک در مقاومت به انسولین ۱۰۸
- ویتامین C در بیماری‌های قلبی عروقی ۱۰۹
- اسید فولیک (ویتامین B9) ۱۱۳
- میزان مصرف توصیه‌شده فولات ۱۱۵
- اثرات اسید فولیک بر سلامت ۱۱۶
- نقش اسید فولیک در دیابت، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک ۱۱۷
- نقش فولات در بیماری‌های قلبی عروقی و سکته مغزی ۱۱۸

نقش کروم در تنظیم متابولیسم گلوکز و بهبود حساسیت به انسولین	۱۲۲
مصرف مکمل کروم	۱۲۶
جذب و دفع کروم	۱۲۷
تشخیص افتراقی کمبود کروم	۱۲۷
عوارض مصرف مکمل‌های کروم سه ظرفیتی	۱۲۸
سمیت کروم در گروه‌های خاص	۱۲۸
تأثیر مکمل‌های کروم بر عدم تحمل گلوکز و دیابت	۱۲۹
نقش مکمل‌های کروم در مدیریت سندرم متابولیک: بررسی شواهد موجود	۱۳۲
اثر بخشی مکمل‌های کروم در مدیریت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)	۱۳۴
تأثیر مکمل‌های کروم بر پروفایل لیپیدی و سایر پارامترهای متابولیکی در بیماران مبتلا به بیماری قلبی کرونر	۱۳۷
اثرات ضدالتهابی مکمل کروم: یک بررسی جامع	۱۳۹
نقش کروم در کنترل چاقی و مدیریت اختلالات متابولیکی مرتبط	۱۴۱
تناقضات در نتایج کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی کروم	۱۴۴
دیدگاه سازمان‌های معتبر	۱۴۵
نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه اثربخشی مکمل‌های کروم	۱۴۶
زینک	۱۴۷
مکانیسم‌های جذب و ذخیره زینک	۱۴۷
عوارض جانبی و موارد منع مصرف مکمل‌های زینک	۱۴۹
موارد منع مصرف زینک	۱۴۹

۱۵۰	نقش زینک در دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی
۱۵۴	منیزیم و نقش آن در سلامت
۱۵۵	اهمیت منیزیم در بدن
۱۵۶	اهمیت ارزیابی دقیق وضعیت منیزیم
۱۵۶	تنظیم هموستاز منیزیم
۱۵۶	عوامل خطر هیپومنیزیمی
۱۵۷	درمان هیپومنیزیمی
۱۵۸	عوارض جانبی منیزیم
۱۵۹	موارد منع مصرف منیزیم
۱۶۳	نقش منیزیم در دیابت نوع ۲
۱۶۶	تأثیر منیزیم بر فشار خون
۱۶۷	ارتباط منیزیم با بیماری‌های قلبی عروقی در مطالعات آینده‌نگر
۱۷۰	مروری بر مکمل‌های غذایی و وضعیت نظارتی آنها
۱۷۲	نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها
۱۷۲	ارزیابی کیفیت
۱۷۳	ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)
۱۷۴	فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو
۱۷۵	همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت
۱۷۶	گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

دیابت و مقاومت به انسولین: پاتوفیزیولوژی، تشخیص و مدیریت

مقاومت به انسولین^۱ (IR) به عنوان یک چالش جهانی در حوزه سلامت، به طور فزاینده‌ای توجه جامعه پزشکی را به خود معطوف کرده است. این وضعیت متابولیکی که با کاهش پاسخ‌دهی سلول‌ها به انسولین مشخص می‌شود، نقشی کلیدی در بروز و پیشرفت مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک، از جمله دیابت نوع ۲ (T2DM)، چاقی، سندرم متابولیک، بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) ایفا می‌کند.

پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین فرایندی پیچیده است که شامل عواملی همچون التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو، اختلال در سیگنال‌دهی گیرنده انسولین و نقص در انتقال گلوکز به سلول‌ها می‌شود. این عوامل به صورت همزمان موجب کاهش کارایی انسولین در تسهیل ورود گلوکز به سلول‌ها و در نتیجه افزایش قند خون می‌گردند.

اصلاح سبک زندگی، از جمله تغییر در رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی، اساس پیشگیری و مدیریت مقاومت به انسولین را تشکیل می‌دهند. رویکردهای تغذیه‌ای با تأکید بر رژیم‌های کم‌کالری و کم‌چربی به منظور کاهش فشار بر ترشح انسولین و همچنین، فعالیت بدنی که مصرف انرژی را

1. Insulin resistance



افزایش داده و حساسیت عضلات به انسولین را بهبود می‌بخشد، از جمله این اصلاحات هستند.

با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه در درمان‌های دارویی، نیاز به رویکردهای مکمل و جامع برای مدیریت مؤثر این بیماری همچنان احساس می‌شود. در این راستا، مکمل **شوگر متابالانس (SMB)** به‌عنوان یک مداخله تغذیه‌ای نوین طراحی شده تا با بهره‌گیری از اثرات هم‌افزای ریزمغذی‌های ضروری، به بهبود حساسیت به انسولین و کنترل بهتر گلوکز خون کمک کند. فرمولاسیون این مکمل بر اساس شواهد علمی معتبر و با هدف تأثیرگذاری بر مکانیسم‌های مولکولی مقاومت به انسولین طراحی شده است. هدف اصلی این کتاب ارائه یک دیدگاه جامع و علمی درباره مکانیسم عمل، اثربخشی و کاربرد بالینی مکمل شوگر متابالانس در مدیریت مقاومت به انسولین است. با مرور جدیدترین یافته‌های پژوهشی و مطالعات بالینی، این کتاب به پزشکان، پژوهشگران و متخصصان کمک می‌کند تا درکی عمیق از این مکمل و نقش آن در درمان‌های پیشرفته دیابت و سایر اختلالات متابولیک به دست آورند.

تاریخچه دیابت؛ سفر شگفت‌انگیز از ناآگاهی تا درمان

تاریخچه دیابت، سفری پرفراز و نشیب در دل پیچیدگی‌های بدن انسان است. از نخستین توصیف‌های مبهم و ترسناک این بیماری تا عصر طلایی درمان با انسولین، این سفر پر از کشفیات شگرف و نوآوری‌های پزشکی بوده است.

ردپای دیابت را می‌توان در متون پزشکی تمدن‌های باستانی یافت. مصریان باستان در پاپیروس اِپرس، از بیماری‌ای سخن می‌گفتند که با تشنگی مفرط و لاغری همراه بود. هندیان باستان نیز بیماری «مادهومها» را توصیف می‌کردند

که در آن ادرار بیماران طعم شیرینی داشت. یونانیان و رومیان نیز به نوبه خود به این بیماری عجیب و غریب اشاره کرده بودند. در قرن اول میلادی، آرتئوس از کاپادوکیه، پزشک یونانی، برای اولین بار از واژه «دیابت» استفاده کرد. در قرن هفدهم، توماس ویلیس انگلیسی، با افزودن واژه «ملتوس» به این بیماری، آن را از نوع دیگری از دیابت که با تشنگی شدید، اما بدون ادرار شیرین همراه بود، متمایز کرد.

قرن نوزدهم، عصری طلایی برای درک دیابت بود. دانشمندان با کشف نقش پانکراس در تنظیم قند خون، گام بزرگی در این مسیر برداشتند. لانگرهانس، دانشجوی پزشکی آلمانی، سلول‌های ویژه‌ای در پانکراس کشف کرد که بعدها به افتخار او جزایر لانگرهانس نامیده شدند. مینکوفسکی و مرینگ نیز با آزمایشی بر روی سگ‌ها، ارتباط مستقیم بین پانکراس و دیابت را اثبات کردند. در اوایل قرن بیستم، شفر، فیزیولوژیست انگلیسی، وجود هورمونی به نام انسولین را در پانکراس پیش‌بینی کرد که مسئول تنظیم قند خون است. این فرضیه، جرقه‌ای بود که به یکی از بزرگترین اکتشافات پزشکی منجر شد. در سال ۱۹۲۱، بانتینگ، بست، کولیپ و مک لود، با جداسازی عصاره پانکراس، انسولین را کشف کردند. این کشف انقلابی، امید را به میلیون‌ها بیمار دیابتی هدیه داد. لئونارد تامپسون، نوجوان مبتلا به دیابت، اولین انسانی بود که انسولین دریافت کرد و زندگی او به طرز شگفت‌انگیزی تغییر کرد.

در ابتدا، انسولین از پانکراس خوک و گاو استخراج می‌شد، اما این روش با بروز عوارض جانبی همراه بود. کار پیشگامانه فردریک سنجر در سال ۱۹۵۵ منجر به تعیین توالی دقیق اسید آمینه‌های انسولین گاو شد؛ دستاوردی برجسته که در سال ۱۹۵۸ جایزه نوبل شیمی را برای او به ارمغان آورد. این دستاورد، راه را برای تولید انسولین انسانی از طریق فناوری DNA نوترکیب هموار ساخت و زمینه را برای درمان‌های مدرن انسولین فراهم کرد. با پیشرفت فناوری، در



سال ۱۹۷۸ برای نخستین بار انسولین انسانی به صورت نوترکیب تولید شد. در ادامه، آنالوگ‌های انسولین با ویژگی‌ها و عملکردهای متنوع معرفی شدند که تحولی اساسی در درمان دیابت به وجود آوردند.

تاریخچه درمان دیابت با کشف انسولین به نقطه پایان نرسید، بلکه این دستاورد همچون طلوعی نویدبخش بر آسمان تاریخ دیابت درخشید و زمینه را برای توسعه نسل‌های جدید داروهای هدفمند فراهم کرد. این مسیر، سرشار از نوآوری و امید، با ظهور داروهای پیشرفته سرعت بیشتری گرفت. مرور نسل‌های مختلف داروهای درمان دیابت، دیدگاه عمیق‌تری از این سفر پرماجرا و پیشرفت‌های مستمر در مدیریت این بیماری ارائه می‌دهد:

🩸 نسل اول: انسولین و سولفونیل اوره‌ها

● انسولین: کلید طلایی قفل سلول‌ها

کشف انسولین نقطه عطفی در درمان دیابت بود که انقلابی در مدیریت این بیماری ایجاد کرد. این هورمون حیاتی، مانند کلیدی عمل می‌کند که قفل سلول‌ها را باز کرده و گلوکز را برای تبدیل به انرژی به درون آنها هدایت می‌کند. درحالی‌که انسولین ابتدا از پانکراس حیوانات استخراج می‌شد، پیشرفت‌های علمی تولید انسولین انسانی را ممکن ساخت و زندگی میلیون‌ها بیمار دیابتی را دگرگون کرد.

● سولفونیل اوره‌ها: تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین

سولفونیل اوره‌ها به‌عنوان نخستین نسل داروهای خوراکی ضد دیابت، با تحریک سلول‌های پانکراس برای ترشح انسولین، نقش مؤثری در کاهش قند خون ایفا کردند. این داروها مانند یک رهبر ارکستر عمل می‌کردند و سلول‌های پانکراس را به تولید بیشتر انسولین وادار می‌کردند. بااین‌حال، گاهی این

رهربر بیش از حد فعال می‌شد و منجر به افت شدید قند خون یا هیپوگلیسمی می‌گردید.

📌 نسل دوم: رویکردی جامع‌تر

● سولفونیل اوره‌های نسل دوم: قدرتمندتر، اما با احتیاط

نسل دوم سولفونیل اوره‌ها، قوی‌تر و ایمن‌تر از نسل قبلی بودند، اما همچنان خطر هیپوگلیسمی و افزایش وزن را به همراه داشتند.

● متفورمین: سپر محافظتی کبد

متفورمین، همانند یک سپر محافظ، از تولید بیش از حد گلوکز در کبد جلوگیری می‌کند و حساسیت سلول‌ها به انسولین را افزایش می‌دهد. این دارو به دلیل ایمنی بالا، اثربخشی در کاهش مقاومت به انسولین و کمک به کنترل قند خون، به یکی از ارکان اصلی درمان دیابت تبدیل شده است.

📌 نسل سوم: هدفگیری دقیق‌تر

● تیازولیدین دیونها (TZDs): افزایش حساسیت به انسولین

TZDها با افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین، عملکرد این هورمون را بهبود می‌بخشند، درست مانند روغن‌کاری یک ماشین زنگ‌زده که دوباره روان و کارآمد می‌شود. با این حال، عوارض جانبی نظیر افزایش وزن و افزایش خطر ابتلا به برخی بیماری‌ها، محدودیت‌هایی برای استفاده از آن‌ها ایجاد کرده است.

● مهارکننده‌های آلفا-گلوکوزیداز: کنترل قند خون پس از غذا

این داروها با کاهش جذب کربوهیدرات از روده، مانع از افزایش ناگهانی قند



خون پس از غذا می‌شوند. آن‌ها همانند یک ترمز، سرعت ورود گلوکز به خون را کاهش می‌دهند.

🔪 نسل چهارم: شبیه‌سازی هورمون‌های طبیعی

🔪 آگونیست‌های GLP-1؛ تقویت‌کننده‌های طبیعی

این داروها با تقلید از هورمون‌های طبیعی بدن، ترشح انسولین را افزایش و تولید گلوکاگون را کاهش می‌دهند. علاوه بر کاهش قند خون، این داروها به کاهش وزن و بهبود سلامت قلب نیز کمک می‌کنند.

🔪 مهارکننده‌های DPP-4؛ محافظت از هورمون‌های طبیعی

این داروها با محافظت از هورمون‌های طبیعی بدن، به تقویت اثر آن‌ها کمک کرده و به کاهش قند خون منجر می‌شوند.

🔪 نسل پنجم: درمان‌های چند هدفی

🔪 مهارکننده‌های SGLT2؛ دفع قند اضافی از طریق ادرار

این داروها با کاهش بازجذب گلوکز در کلیه‌ها، موجب دفع قند اضافی از طریق ادرار می‌شوند. علاوه بر کاهش قند خون، این داروها مزایای قلبی-عروقی و کلیوی نیز دارند.

🔪 درمان‌های ترکیبی: قدرت در اتحاد

ترکیب چندین نوع دارو، مانند متفورمین و مهارکننده‌های SGLT2، به ایجاد یک رویکرد درمانی جامع و مؤثر کمک می‌کند.

تاریخچه دیابت، حکایت تلاش بی‌وقفه انسان برای درک و درمان یکی از پیچیده‌ترین بیماری‌های مزمن است. از کشف اولیه این بیماری تا معرفی

درمان‌های پیشرفته امروزی، این مسیر پر از چالش‌ها و موفقیت‌ها بوده است. با ظهور نسل‌های جدید داروها، امکان درمان شخصی‌سازی شده و بهبود کیفیت زندگی بیماران دیابتی فراهم آمده است. با این حال، این سفر ادامه دارد و دانشمندان همچنان در تلاش‌اند تا درمان‌های ایمن‌تر، مؤثرتر و با عوارض جانبی کمتری برای بیماران دیابتی ارائه دهند.

منابع

Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, Hanmei Xu. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.

مقاومت به انسولین: یک اپیدمی در حال افزایش

مقاومت به انسولین (IR) علت اصلی پیش‌دیابت^۱ است، وضعیتی که با افزایش سطح گلوکز خون مشخص می‌شود، اما هنوز به آستانه تشخیص دیابت نرسیده است، هرچند خطر پیشرفت به دیابت را افزایش می‌دهد. پیش‌دیابت شامل دو فنوتیپ اصلی است: **اختلال تحمل گلوکز^۲ (IGT)** و **اختلال گلوکز ناشتا^۳ (IFG)**. بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت

1. Prediabetes
2. Impaired Glucose Tolerance
3. Impaired Glucose Tolerance



(WHO)، IGT به‌عنوان سطح گلوکز ۲ ساعته بین ۸٫۷ تا ۱۱ میلی‌مول در لیتر (۱۹۹-۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در طول تست تحمل گلوکز خوراکی تعریف می‌شود، درحالی‌که IFG به سطوح گلوکز ناشتا بین ۶٫۱ تا ۶٫۹ میلی‌مول در لیتر (۱۲۵-۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) اشاره دارد.

این دو وضعیت، اگرچه گاهی همپوشانی دارند، اما نمایانگر مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متمایزی هستند. IGT معمولاً با مقاومت به انسولین در عضلات و کاهش جذب گلوکز همراه است، درحالی‌که IFG عمدتاً به دلیل مقاومت به انسولین در کبد و تولید بیش‌ازحد گلوکز رخ می‌دهد. درک شیوع جهانی این شرایط نقش مهمی در مقابله با بار مقاومت به انسولین، تدوین رویکردهای پیشگیرانه و هدایت سیاست‌های بهداشت عمومی ایفا می‌کند. این بخش به بررسی شیوع IGT و IFG در سراسر جهان، روندهای پیش‌بینی‌شده تا سال ۲۰۴۵ و همچنین، پیامدهای آنها برای سیستم‌های بهداشتی جهانی می‌پردازد.

شیوع جهانی مقاومت به انسولین

فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) به‌طور جامع شیوع جهانی پیش‌دیابت، شامل IGT و IFG را پایش می‌کند. بر اساس آمار سال ۲۰۲۱، شیوع جهانی IGT در بزرگسالان ۲۰ تا ۷۹ ساله حدود ۹٫۱ درصد برآورد شده است که معادل تقریباً ۴۶۴ میلیون نفر است. پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهند که تا سال ۲۰۴۵، این شیوع به ۱۰ درصد افزایش یافته و حدود ۶۳۸ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار خواهد داد.

IFG به‌عنوان شاخص دیگری از پیش‌دیابت، در سال ۲۰۲۱ در ۸٫۵ درصد از جمعیت جهان، معادل حدود ۲۹۸ میلیون بزرگسال، مشاهده شد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۵ به ۶٫۵ درصد (۴۱۴ میلیون نفر) افزایش یابد (شکل ۱).

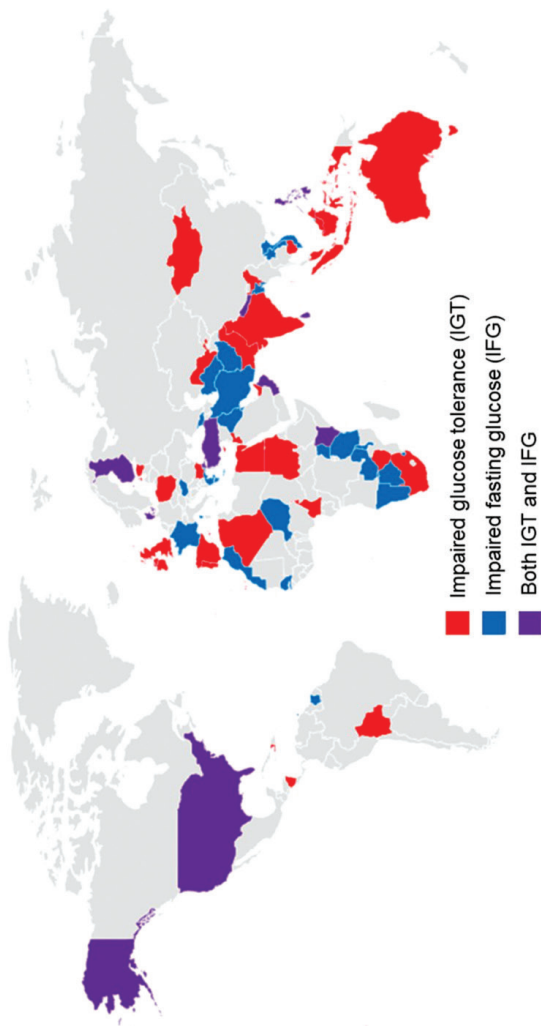
شیوع IGT و IFG به طور قابل توجهی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی قرار داشته و تفاوت‌های منطقه‌ای چشمگیری نشان می‌دهد. در سال ۲۰۲۱، مناطقی از IDF با بالاترین شیوع IGT عبارت بودند از:

- آمریکای شمالی و کارائیب: ۱۳/۱ درصد، شامل ۴۷ میلیون نفر،
- آمریکای جنوبی و مرکزی: ۱۱/۶ درصد، شامل ۴۰ میلیون نفر،
- غرب اقیانوس آرام: ۱۱/۱ درصد، شامل ۱۹۳ میلیون نفر.

مناطقى مانند آفریقا و خاورمیانه و شمال آفریقا نیز نرخ شیوع قابل توجهی از پیش‌دیابت را نشان دادند که بیانگر افزایش بار این بیماری در کشورهای کم‌درآمد و با درآمد متوسط است. در مورد IFG، الگوی توزیع جهانی اندکی متفاوت بود؛ عواملی همچون شهرنشینی، تغییرات رژیم غذایی و سبک زندگی کم‌تحرک در برخی مناطق، نقش مهمی در افزایش نرخ شیوع ایفا کرده‌اند. این الگوها نشان‌دهنده ضرورت اقدامات پیشگیرانه و سیاست‌های بهداشتی هدفمند در این مناطق است.

پیش‌بینی‌ها برای سال ۲۰۴۵ حاکی از افزایش چشمگیر شیوع IGT و IFG در نتیجه رشد جمعیت سالمندان، شهرنشینی و تغییرات سبک زندگی است. برای مهار این روند، تحقیقات بیشتری برای درک مکانیسم‌های زیربنایی IR، توسعه رویکردهای درمانی نوآورانه و ارزیابی اثربخشی مداخلات بهداشت عمومی ضروری است.

در مجموع، شیوع جهانی شرایط مرتبط با IR مانند IGT و IFG بر نیاز فوری به رویکردهای پیشگیری و درمان هدفمند تأکید دارد. با پرداختن فعالانه به این چالش‌ها، سیستم‌های بهداشتی می‌توانند بار بلندمدت دیابت و عوارض مرتبط با آن را کاهش دهند.



شکل (۱) شیوع جهانی TGI و GFI.

Global Prevalence of Prediabetes. Mary R. Rooney; Michael Fang; Katherine Ogurtsova; Bige Ozkan; Justin B. Echouffo-Tcheugui; Edward J. Boyko; Dianna J. Magliano; Elizabeth Selvin. Diabetes Care 2023;46(7):1388–1394.

شیوع مقاومت به انسولین در ایران: نیاز به یک دیدگاه ملی

شیوع مقاومت به انسولین (IR) در ایران به‌عنوان یک مسئله فزاینده مطرح است، زیرا ارتباط نزدیکی با افزایش دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک در جمعیت دارد. یک فراتحلیل^۱ از مطالعات انجام‌شده بین سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۲۳ نشان داد که حدود ۱۰٫۸ درصد از بزرگسالان ۲۵ ساله و بالاتر در ایران به دیابت نوع ۲ مبتلا هستند و در این بازه زمانی، افزایش چشمگیری در شیوع این بیماری مشاهده شده است. این روند افزایشی به تغییرات سبک زندگی مانند افزایش نرخ چاقی، کاهش فعالیت بدنی و عادات غذایی ناسالم نسبت داده می‌شود که از مهم‌ترین عوامل خطر مقاومت به انسولین بشمار می‌روند. از نظر جغرافیایی، شیوع دیابت و به تبع آن، مقاومت به انسولین در استان‌های مختلف ایران متفاوت است. به‌عنوان مثال، بالاترین شیوع دیابت نوع ۲ با ۱۵٫۳ درصد در خوزستان گزارش شده است، درحالی‌که استان‌های مازندران، فارس و تهران نرخ نسبتاً پایین‌تری را نشان می‌دهند. تفاوت‌های منطقه‌ای در شیوع IR ممکن است بازتاب‌دهنده عواملی مانند سبک زندگی، شرایط اجتماعی اقتصادی و دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی باشد که می‌توانند بر میزان شیوع این بیماری در مناطق مختلف تأثیر بگذارند.

1. Meta-analysis



مطالعات نشان می‌دهند که چاقی، به‌ویژه چاقی شکمی، به‌طور قابل‌توجهی خطر ابتلا به مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد. شیوع چاقی در ایران که حدود ۲۴/۹ درصد تخمین زده می‌شود، همراه با افزایش نرخ بی‌حرکی (۳۱/۹ درصد)، خطر IR را تشدید می‌کند.

از نظر سنی، گروه سنی ۴۵ تا ۶۵ سال بالاترین میزان شیوع IR را نشان می‌دهد. در این گروه، شیوع دیابت از ۱۴/۴ درصد به ۲۱/۷ درصد افزایش یافته است. با توجه به روند پیر شدن جمعیت در ایران، انتظار می‌رود شیوع IR و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن همچنان افزایش یابد. این روند نیازمند برنامه‌ریزی دقیق در حوزه پیشگیری، ارتقای سلامت و مدیریت بیماری‌های مزمن است.

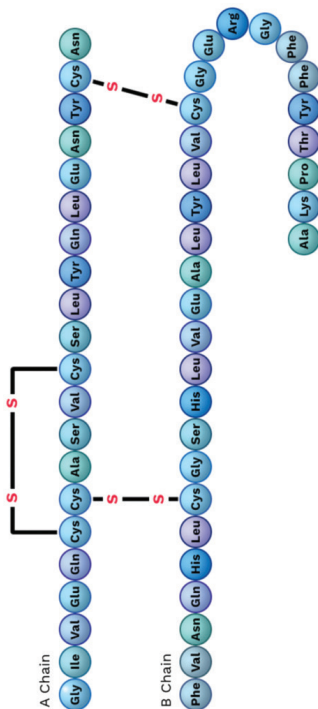
دولت چندین برنامه بهداشت عمومی، از جمله «برنامه ملی غربالگری دیابت» را برای مقابله با این اپیدمی در حال گسترش آغاز کرده است. این اقدامات، همراه با افزایش آگاهی عمومی و پیشرفت در روش‌های تشخیص دیابت، به کاهش موارد تشخیص‌داده‌نشده کمک کرده‌اند. با این حال، افزایش شیوع عوامل خطر مرتبط با مقاومت به انسولین، مانند چاقی و سبک زندگی کم‌تحرک، نشان می‌دهد که مداخلات هدفمندتر و گسترده‌تری برای کنترل روند روبه‌رشد دیابت و IR در سراسر کشور ضروری است.

منابع

An updated systematic review and Meta-analysis of the prevalence of type 2 diabetes in Iran, 1996-2023 Narjes Hazar, Mohammad Jokar, Negin Namavari, Saeed Hosseini, Vahid Rahmanian. Front Public Health. 2024 Apr 4;12:1322072. doi: 10.3389/fpubh.2024.1322072.

مسیرهای سلولی و مولکولی انتقال پیام انسولین

انسولین، یک هورمون پپتیدی حیاتی است که توسط سلول‌های بتای پانکراس تولید و ترشح می‌شود. این هورمون از ۵۱ اسید آمینه تشکیل شده و شامل دو زنجیره پلی‌پپتیدی آلفا و بتا است که توسط دو پل دی‌سولفید به یکدیگر متصل شده‌اند. همچنین، یک پیوند دی‌سولفید اضافی نیز در زنجیره آلفا وجود دارد. این ساختار ویژه به انسولین اجازه می‌دهد تا عملکرد زیستی خود را در حفظ هموستاز گلوکز انجام دهد (شکل ۲).



شکل ۲ ساختار پروتئین انسولین.



گیرنده انسولین و رویدادهای اولیه سیگنال دهی

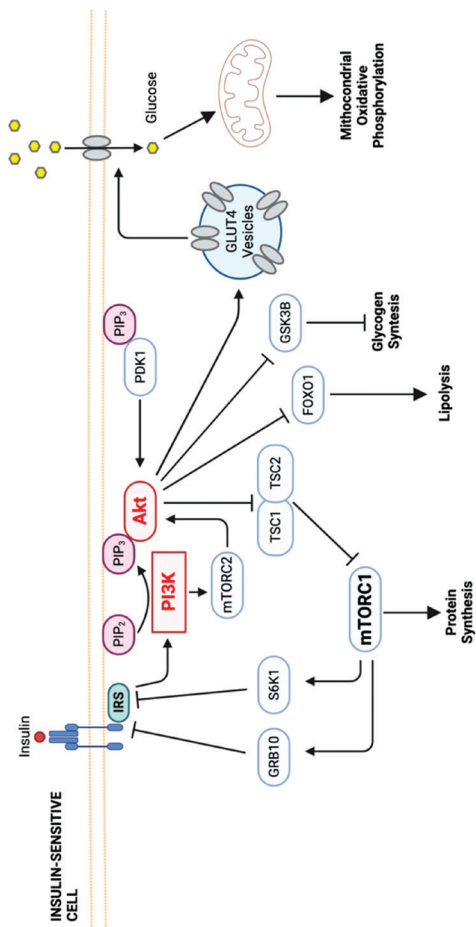
انسولین به دامنه خارج سلولی گیرنده انسولین (INSR) که یک گیرنده تیروزین کینازی است، متصل می‌شود. این اتصال موجب خودفسفریلاسیون زیرواحد بتای داخل سلولی گیرنده می‌شود که به نوبه خود، پروتئین‌های کلیدی پایین دست، از جمله سوبستراهای گیرنده انسولین شامل IRS-1 و IRS-2 را فعال می‌کند. این پروتئین‌ها فراخوانی فسفوانیزیتول ۳-کیناز (PI3K) را تسهیل کرده که موجب تولید فسفاتیدیل اینوزیتول ۳،۴،۵-تری فسفات (PIP3) می‌شود (شکل‌های ۳ و ۴).

مسیر PI3K/AKT و متابولیسم گلوکز

فعال سازی PIP3، پروتئین کیناز B (AKT) را فعال می‌کند که به نوبه خود، چندین فرآیند متابولیک را تنظیم می‌کند (شکل ۳ را ببینید):

- **انتقال GLUT4 به غشای سلولی:** این عمل جذب گلوکز توسط عضله اسکلتی و بافت چربی را ممکن می‌سازد.
- **تولید گلیکوژن:** AKT سوبستراهایی مانند گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ (GSK3) را فسفریله و غیرفعال می‌کند که به افزایش تولید گلیکوژن در کبد و عضله منجر می‌شود.
- **مهار گلوکونئوژنز:** AKT با فسفریلاسیون فاکتور رونویسی FOXO1، بیان آنزیم‌های گلوکونئوژنیک را کاهش داده و تولید گلوکز کبدی را سرکوب می‌کند.
- **تولید پروتئین و آدیپوژنز:** AKT بر کمپلکس توبروز اسکروز ۱/۲ (TSC1/2) و سوبسترای غنی از پرولین ۴۰ AKT (PRAS40) اثر می‌گذارد که هر دو مهارکننده mTORC1 هستند. فعال سازی mTORC1

موجب تحریک تولید پروتئین و آدیپوژنز می‌شود و به متابولیسم آنابولیک کمک می‌کند.



شکل ۳) آیشمار انتقال پیام انسولین.



تنظیم متابولیسم چربی

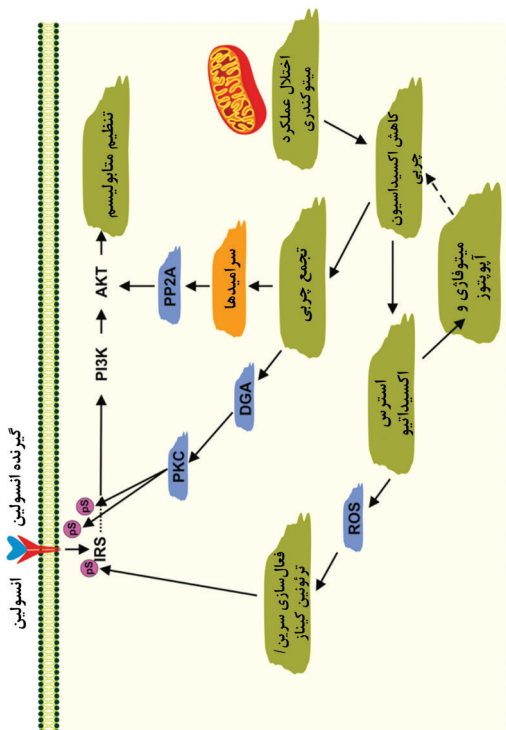
سیگنال‌دهی انسولین با افزایش بیان پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیم‌کننده استرول 1-c (SREBP-1c) و مهار پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK)، ACC1/2 را دفسفریله و استیل‌سیترات لیاز (ACLY) را فسفریله می‌کند. این اقدامات به تقویت لیپوژنز جدید^۱ (DNL) کمک می‌کنند. از طرف دیگر، انسولین با فعال‌سازی فسفودی‌استراز 3B (PDE3B) و ABHD15 که فعالیت تری‌گلیسیرید آدیپوز لیپاز (ATGL) و لیپاز حساس به هورمون (HSL) را مهار می‌کنند، لیپولیز را در آدیپوسیت‌ها کاهش می‌دهد (شکل ۳).

مکانیسم‌های بازخورد و تعدیل

سیگنال‌دهی انسولین از طریق مکانیسم‌های بازخورد مثبت و منفی به دقت تنظیم می‌شود. بازخورد مثبت از طریق پروتئین‌هایی مانند GIV تقویت می‌شود، درحالی‌که بازخورد منفی شامل فسفریلاسیون مهاری پروتئین‌های IRS توسط کینازهایی مانند S6K1 است.

شکل ۴) مکانیسم‌های مقاومت به انسولین در مسیر سیگنال‌دهی انسولین. اتصال انسولین به گیرنده خود (INSR) موجب خودفسفریلاسیون و جذب و فسفریلاسیون سوبستراهای گیرنده انسولین (IRS) می‌گردد. این فرآیند، آبخار سیگنال‌دهی PI3K-AKT را تقویت می‌کند که نقش مهمی در متابولیسم گلوکز ایفا می‌کند. این مسیر با تقویت گلیکولیز و مهار گلوکونئوژنز، جذب گلوکز را افزایش می‌دهد. فعالیت AKT توسط پروتئین فسفاتاز 2A (PP2A) تنظیم می‌شود که توسط سرامیدها فعال می‌گردد. سرامیدها در نتیجه اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش اکسیداسیون

لیپیدها و تجمع آن‌ها افزایش می‌یابند. این شرایط، همچنین موجب استرس اکسیداتیو و تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌گردد که بر آبشار انسولین تأثیر منفی داشته و منجر به میتوفاژی و آپوپتوز می‌گردند. افزایش لیپیدها نیز سطح دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) را بالا می‌برد که به نوبه خود موجب فعال‌سازی بیش‌ازحد پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود. این فعال‌سازی، سیگنال‌دهی انسولین را مهار کرده و در نهایت به مقاومت به انسولین منجر می‌شود.



شکل ۴



Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, Hanmei Xu. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.

Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. Preethi Chandrasekaran, Ralf Weiskirchen. Current Tissue Microenvironment Reports. 2024. Vol 5, pages 79–90.

پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین و ارتباط آن با اختلالات متابولیکی

مقاومت به انسولین (IR) یک اختلال پاتولوژیک است که در آن سلول‌های بدن به اثرات انسولین پاسخ ضعیف‌تری می‌دهند و این موضوع موجب اختلال در تعادل گلوکز می‌شود. این وضعیت نه تنها خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد، بلکه با مجموعه‌ای از بیماری‌های مزمن دیگر، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، کبد چرب غیر الکلی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و برخی انواع سرطان نیز ارتباط دارد. مقاومت به انسولین به‌عنوان یک اختلال متابولیک پیچیده شناخته می‌شود که نتیجه تعامل عواملی است که در سطوح مختلف بدن تأثیر می‌گذارند. در ادامه، به این عوامل و مکانیسم اثر آنها در بروز مقاومت به انسولین می‌پردازیم.

نقص در سیگنال‌دهی انسولین

مقاومت به انسولین ممکن است در سطح گیرنده یا پس از اتصال انسولین به گیرنده آغاز شود. جهش‌هایی در ژن گیرنده انسولین (INSR)، مانند جهش‌های

نوع A در INSR، می‌توانند با کاهش فسفریلاسیون تیروزین زیرواحد بتا پس از اتصال انسولین، عملکرد انسولین را مختل کرده و حساسیت به انسولین را کاهش دهند. علاوه‌براین، گلیکاسیون پروتئین‌ها در نتیجه هایپرگلیسمی و تولید گلوکوزآمین می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را مختل کرده و مقاومت به انسولین را تشدید کند. همچنین، اختلال در فعالیت PI3-کیناز و پروتئین کیناز B (AKT) که برای جذب گلوکز ضروری هستند، موجب تقویت مقاومت به انسولین می‌شود.

مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی

عضله اسکلتی محل اصلی جذب گلوکز تحریک‌شده توسط انسولین است؛ از این رو اختلال عملکرد انسولین در این بافت می‌تواند اثرات متابولیکی وسیعی به همراه داشته باشد. در افراد چاق یا دیابتی، کاهش تعداد گیرنده‌های انسولین در سلول‌های عضلانی و اختلال در انتقال GLUT4 (ناقل گلوکز) به داخل سلول‌ها، مقاومت به انسولین اختصاصی عضله را تشدید می‌کند. علاوه‌براین، همان‌طور که فرضیه چرخه گلوکز-اسید چرب راندل پیشنهاد کرده است، تجمع چربی در سلول‌های عضلانی، به‌ویژه از طریق افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، جذب گلوکز را کاهش می‌دهد و موجب بروز مقاومت به انسولین می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که اکسیداسیون بیش‌ازحد اسیدهای چرب موجب کاهش مصرف گلوکز توسط عضله شده و در نتیجه سبب افزایش گلوکز داخل سلولی و کاهش جذب گلوکز می‌شود.

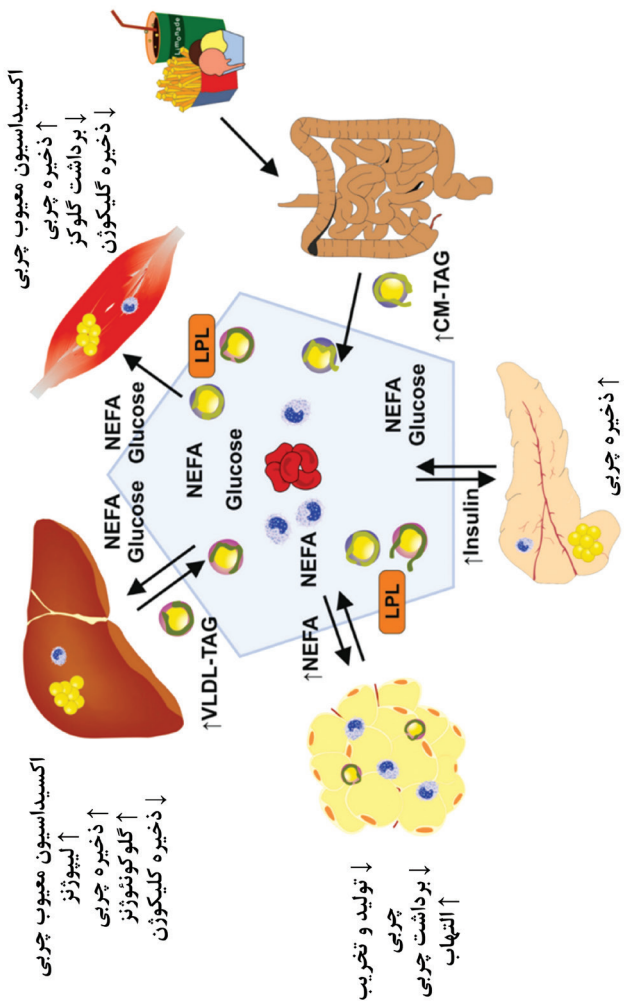
مقاومت به انسولین در کبد و بافت چربی

در کبد، مقاومت به انسولین از طریق افزایش گلوکونئوژنز (ساخت گلوکز از منابع غیرکربوهیدراتی)، موجب افزایش سطح گلوکز خون ناشتا می‌شود. این



اختلال عملکرد معمولاً با لیپولیز مختل در بافت چربی و ناتوانی در سرکوب فاکتورهای رونویسی کبدی مانند FOXO1 همراه است. در بافت چربی، کاهش فعالیت گیرنده انسولین و کاهش فعالیت تیروزین کیناز به مقاومت بیشتر به انسولین کمک می‌کند. همچنین، مقاومت به انسولین کبدی توانایی کبد را در تولید گلیکوژن کاهش داده و هایپرگلیسمی را تشدید می‌کند. ارتباط بین اندام‌ها در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی در شکل ۵ نشان داده شده است.

شکل ۵) ارتباط بین اندام‌ها در مقاومت به انسولین ناشی از چاقی. در چاقی، بار بیش‌ازحد چربی و پرخوری موجب افزایش جذب تری‌گلیسرید (TAG) از طریق ذرات شیلومیکرون (CM-TAG) از روده می‌شود. هنگامی که ظرفیت جذب و ذخیره‌سازی بافت چربی اشباع می‌شود، TAG اضافی از طریق لیپوپروتئین‌های بسیار کم‌چگالی (VLDL) و با کمک آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) به اندام‌های مختلف مانند کبد، عضلات و پانکراس منتقل می‌گردد. این فرآیند منجر به افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد (NEFA) و تری‌گلیسرید در گردش خون می‌شود. در طولانی‌مدت، اختلال در اکسیداسیون چربی‌ها موجب تجمع چربی در اندام‌های مختلف شده و در نتیجه مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود. این تغییرات سبب افزایش قابل‌توجه سطح گلوکز خون می‌گردند.



شکل ۵

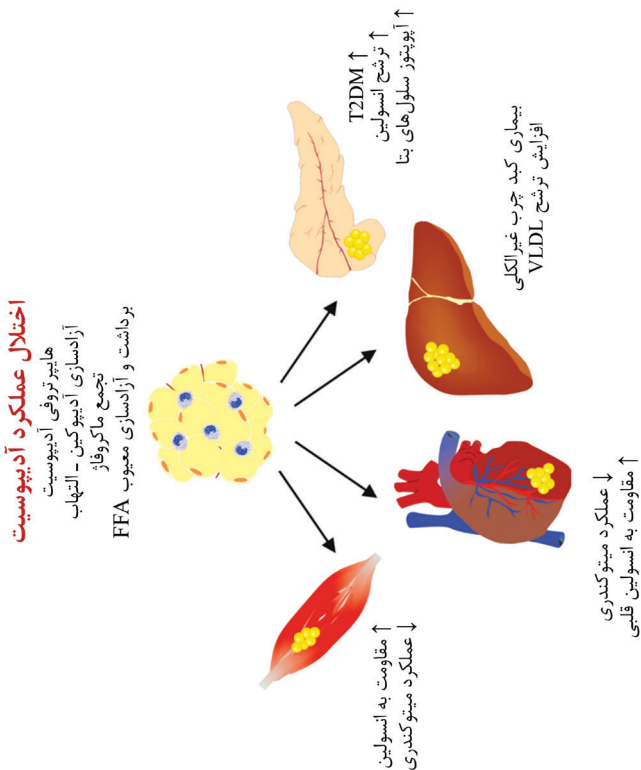


نقش آدیپوکتین‌ها در بروز مقاومت به انسولین

آدیپوکتین‌هایی مانند آدیپونکتین و لپتین که از آدیپوسیت‌ها ترشح می‌شوند، نقش‌های مهمی در تنظیم حساسیت به انسولین دارند. آدیپونکتین با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و جذب گلوکز در عضلات و همچنین سرکوب تولید گلوکز کبدی، از مقاومت به انسولین محافظت می‌کند. باین‌حال، در افراد چاق و مقاوم به انسولین، سطح آدیپونکتین معمولاً کاهش می‌یابد. در مقابل، لپتین که در چاقی افزایش می‌یابد، می‌تواند موجب مقاومت به انسولین شود و اثرات مثبت خود بر حساسیت به انسولین را از دست دهد. تعامل لپتین با مسیر JAK/STAT به تقویت اثر انسولین کمک می‌کند، اما در شرایط مقاومت به انسولین، سطوح بالای لپتین می‌تواند منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی و تشدید بیشتر مقاومت به انسولین شود. اثرات اختلال عملکرد آدیپوسیت‌ها بر مقاومت به انسولین در شکل ۶ نشان داده شده است.

شکل ۶) پیامدهای اختلال عملکرد آدیپوسیت و تجمع چربی اکتویپیک. در چاقی، افزایش جذب چربی موجب بزرگ شدن غیرطبیعی آدیپوسیت‌ها (هایپرتروفی) می‌شود که به نوبه خود منجر به افزایش نفوذ ماکروفاژها به بافت چربی و ترشح سایتوکاین‌های التهابی از آن‌ها می‌گردد. در بلندمدت، این اختلال در عملکرد بافت چربی سبب کاهش جذب اسیدهای چرب آزاد (FFA) می‌شود. به همین دلیل، کبد، عضلات، قلب و پانکراس ناگزیر به جذب مقادیر بیشتری از FFA می‌شوند. تجمع چربی در این اندام‌ها که به نام چربی اکتویپیک شناخته می‌شود، با مقاومت به انسولین، اختلال در عملکرد میتوکندری و ویژگی‌های اصلی دیابت نوع ۲ مانند افزایش تولید

VLDL، استئاتوز کبدی (تجمع چربی در کبد) و بروز بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) مرتبط است.



شکل ۶



🩹 نقش اختلال عملکرد میتوکندری در بروز مقاومت به انسولین

اختلال عملکرد میتوکندری یکی از عوامل کلیدی در مقاومت به انسولین، به‌ویژه در عضله اسکلتی، محسوب می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که پیری و چاقی به اختلال در عملکرد میتوکندری منجر می‌شوند؛ فرآیندی که به تجمع متابولیت‌های چربی مانند آسیل‌کارنیتین‌ها منجر شده و سیگنال‌دهی انسولین را مختل می‌کند. ناتوانی میتوکندری در متابولیسم صحیح اسیدهای چرب موجب اکسیداسیون ناقص و تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که عملکرد انسولین را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهند. همچنین، اختلال در بیوژنز میتوکندری، کاهش فعالیت PGC1 α و کاهش سطح کوآنزیم Q به پاتوژنز مقاومت به انسولین کمک کرده و بر نقش حیاتی میتوکندری در حفظ حساسیت به انسولین تأکید می‌کنند.

🩹 نقش التهاب در بروز مقاومت به انسولین

التهاب مزمن خفیف، به‌ویژه در زمینه چاقی، نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین ایفا می‌کند. افزایش اندازه آدیپوسیت‌ها و نفوذ ماکروفاژها به بافت چربی منجر به تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و MCP-1 می‌شود که همه آنها به‌طور مستقیم با سیگنال‌دهی انسولین تداخل می‌کنند. به‌عنوان مثال، TNF- α با القای فسفریلاسیون سرین در IRS1، عملکرد آن را در سیگنال‌دهی انسولین مختل می‌کند. به‌طور مشابه، JNK1 که یک میانجی سیگنال‌دهی التهابی است و در افراد چاق فعال می‌شود، IRS1 را در موقعیت سرین ۳۰۷ فسفریله کرده و حساسیت به انسولین را بیشتر مختل می‌کند. همچنین، میکروRNAهای خاصی مانند miR-210-3p در تقویت تولید سایتوکاین‌های التهابی نقش دارند و از این‌رو، به بروز مقاومت به انسولین کمک می‌کنند.

نقش ناترازی میکروبیوم روده در بروز مقاومت به انسولین

روده انسان میزبان تریلیون‌ها میکروارگانیسم است که به طور جمعی به عنوان میکروبیوتا شناخته می‌شوند. این اکوسیستم پیچیده در حفظ سلامت نقش حیاتی دارد. با این حال، اختلال در تعادل میکروبیوتا یا دیس‌بیوزیس، با بسیاری از بیماری‌های مزمن، از جمله مقاومت به انسولین مرتبط است. دیس‌بیوزیس از طریق چندین مکانیسم در بروز مقاومت به انسولین مشارکت می‌کند:

- **اختلال در سد روده:** در دیس‌بیوزیس، نفوذپذیری روده افزایش یافته و آنتی‌ژن‌های بیگانه از روده وارد جریان خون می‌شوند. این مواد، سیستم ایمنی را تحریک کرده و منجر به التهاب مزمن می‌شوند.
- **تغییر در تولید متابولیت‌ها:** میکروبیوتای سالم، ترکیبات مفیدی مانند اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره تولید می‌کند که به تنظیم متابولیسم گلوکز کمک می‌کنند. در دیس‌بیوزیس، تولید این ترکیبات کاهش یافته و به مقاومت به انسولین دامن می‌زند.
- **فعال‌سازی سیستم ایمنی:** مواد سمی ناشی از دیس‌بیوزیس، سیستم ایمنی را بیش‌ازحد فعال کرده و منجر به التهاب مزمن می‌شوند. این التهاب مزمن، به نوبه خود، از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی، اختلال در عملکرد گیرنده‌های انسولین و افزایش استرس اکسیداتیو، به مقاومت به انسولین کمک می‌کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که افراد مبتلا به مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، تنوع میکروبیوم کمتری دارند. علاوه بر این، انتقال میکروبیوتای افراد چاق به موش‌های آزمایشگاهی سالم، منجر به بروز مقاومت به انسولین در این موش‌ها شده است. مداخلاتی مانند مصرف پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها می‌توانند به بهبود ترکیب میکروبیوتا و کاهش مقاومت به انسولین کمک کنند.



تأثیر سایر عوامل ژنتیکی و محیطی بر مقاومت به انسولین

- **سن و جنس:** به طور کلی، با افزایش سن، حساسیت به انسولین کاهش یافته و احتمال بروز مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. همچنین، جنسیت نیز نقش مهمی دارد، زیرا زنان معمولاً در دوران یائسگی با تغییرات هورمونی، بیشتر در معرض خطر مقاومت به انسولین قرار می‌گیرند. در مقابل، مردان ممکن است به طور اولیه در سنین پایین‌تر تحت تأثیر این اختلال قرار گیرند.
- **قومیت:** برخی گروه‌های قومی مانند آسیایی-جنوبی‌ها و آفریقایی-آمریکایی‌ها به طور ویژه مستعد مقاومت به انسولین هستند.
- **ناهنجاری‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی:** مطالعات ژنومی نشان داده‌اند که برخی ژن‌ها، مانند HLA، در ایجاد این مقاومت نقش دارند. تنظیم ناکارآمد انسولین و متابولیسم لیپید با تغییرات اپی‌ژنتیکی، مانند افزایش متیلاسیون DNA در ژن‌های مرتبط با سیگنال‌دهی انسولین و متابولیسم لیپید، از جمله ژن‌های INS، PPARA و PPARG، تشدید می‌شود. این تغییرات اپی‌ژنتیکی منجر به کاهش حساسیت به انسولین، اختلال در تنظیم لیپید و افزایش پاسخ‌های التهابی می‌شوند. تغییرات هیستونی و RNAهای غیرکدکننده در تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با سیگنال‌دهی انسولین نقش مهمی دارند. فرآیندهای اصلاح هیستون مانند استیلاسیون و متیلاسیون هیستون‌ها می‌توانند بیان ژن‌ها را فعال یا سرکوب کنند. برای مثال، کاهش استیلاسون هیستون‌ها در ژن PPARG، موجب کاهش بیان این ژن و در نتیجه افزایش مقاومت به انسولین می‌گردد. علاوه بر این، RNAهای غیرکدکننده مانند miRNAها، RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) و RNAهای حلقوی (circRNA) نیز نقش‌های مهمی در مقاومت به

انسولین ایفا می‌کنند. برای نمونه، miR-124a2 و miR-375 در تنظیم عملکرد سلول‌های بتا و ترشح انسولین مشارکت دارند. هرگونه اختلال در این مسیرها می‌تواند به اختلال عملکرد سلول‌های بتا و همچنین، مشکلات سیگنال‌دهی انسولین منجر شود.

- **چاقی:** به‌ویژه چاقی شکمی، یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای بروز مقاومت به انسولین است. تجمع چربی در نواحی مرکزی بدن موجب ترشح انواع آدیپوکین‌ها و مواد التهابی می‌شود که عملکرد انسولین را مختل کرده و سبب کاهش حساسیت سلول‌ها به این هورمون می‌گردند. به‌طور کلی، چاقی موجب تغییرات متابولیک قابل‌توجهی می‌شود که به‌طور مستقیم با مقاومت به انسولین و بروز دیابت نوع ۲ مرتبط است.

- **رژیم غذایی:** رژیم غذایی نقش حیاتی در بروز و مدیریت مقاومت به انسولین دارد. مصرف غذاهای پرکالری، سرشار از چربی‌های اشباع‌شده و قندهای ساده، می‌تواند منجر به افزایش چربی خون، التهاب مزمن و اختلال در عملکرد انسولین شود. غذاهای فرآوری‌شده و فاقد فیبر که موجب افزایش سریع سطح گلوکز خون می‌شوند، نیز مقاومت به انسولین را تشدید می‌کنند. در مقابل، رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالای فیبر، سبزیجات، میوه‌ها و چربی‌های غیراشباع، به‌ویژه در کنار فعالیت بدنی منظم، می‌توانند حساسیت به انسولین را بهبود دهند و از بروز دیابت نوع ۲ و بیماری‌های متابولیک مرتبط با آن جلوگیری کنند.

- **سبک زندگی کم‌تحرک:** کمبود فعالیت بدنی سبب کاهش مصرف گلوکز توسط عضلات و کاهش حساسیت سلول‌ها به انسولین می‌شود. در حالت کم‌تحرکی، بدن قادر به استفاده مؤثر از انسولین برای جذب



گلوکز از خون به داخل سلول‌ها نیست و در نتیجه گلوکز خون به طور مزمّن بالا می‌ماند. علاوه‌براین، عدم فعالیت بدنی می‌تواند موجب افزایش چربی‌های شکمی و اختلال در عملکرد میتوکندری شود که هر دو به مقاومت به انسولین کمک می‌کنند. از این‌رو، ورزش منظم، به‌ویژه تمرینات مقاومتی و هوازی، می‌تواند حساسیت به انسولین را بهبود بخشد و عملکرد متابولیک را در بدن بهینه کند.

- **وضعیت اجتماعی اقتصادی:** افراد با وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین‌تر معمولاً دسترسی محدودتری به خدمات بهداشتی، تغذیه سالم و فعالیت‌های بدنی دارند که می‌تواند به افزایش خطر مقاومت به انسولین منجر شود. همچنین، استرس‌های روانی و شرایط زندگی نامساعد در این گروه‌ها می‌تواند تأثیرات منفی بر متابولیسم و عملکرد انسولین داشته باشد. از سوی دیگر، در افراد با وضعیت اقتصادی بالاتر، دسترسی به مراقبت‌های پزشکی مناسب و سبک زندگی سالم‌تر می‌تواند به کاهش خطر ابتلا به مقاومت به انسولین کمک کند.

- **عوامل زیست‌محیطی:** آلودگی هوا، به‌ویژه ذرات معلق و گازهای سمی مانند دی‌اکسید نیتروژن و اوزون، با افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو، عملکرد انسولین را مختل می‌کنند. این فرآیندها می‌توانند موجب کاهش حساسیت سلول‌ها به انسولین و تشدید مقاومت به انسولین شوند. همچنین، مواد شیمیایی محیطی مانند فتالات‌ها، بیس‌فنول A (BPA) و برخی آفت‌کش‌ها، به‌عنوان مداخله‌گر غدد درون‌ریز شناخته شده و ممکن است با تغییر در متابولیسم چربی و عملکرد هورمون‌ها، به مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیک مرتبط با آن کمک کنند. قرار گرفتن در معرض این مواد شیمیایی، به‌ویژه در دوران جنینی یا اوایل زندگی، می‌تواند خطر ابتلا به دیابت

نوع ۲ و سایر بیماری‌های متابولیک را در سال‌های بعدی زندگی افزایش دهد.

- **خواب:** خواب کافی و با کیفیت تأثیر قابل‌توجهی بر حساسیت به انسولین دارد. کمبود خواب یا خواب بی‌کیفیت می‌تواند موجب اختلال در عملکرد هورمون‌ها و افزایش سطح استرس اکسیداتیو شود که در نهایت به کاهش حساسیت به انسولین و افزایش مقاومت به انسولین منجر می‌شود. در افراد کم‌خواب، سطح هورمون‌های مرتبط با گرسنگی مانند گرلین افزایش می‌یابد و موجب مصرف بیش‌ازحد غذا می‌شود که این نیز به چاقی و بروز مقاومت به انسولین کمک می‌کند. علاوه‌براین، خواب ناکافی بر متابولیسم گلوکز تأثیر منفی گذاشته و کنترل قند خون را مختل می‌کند.

- **استرس:** استرس مزمن می‌تواند تأثیر منفی زیادی بر حساسیت به انسولین داشته باشد و به بروز مقاومت به انسولین کمک کند. در هنگام استرس، بدن هورمون‌های استرس مانند کورتیزول و آدرنالین را آزاد می‌کند که موجب افزایش سطح قند خون می‌شوند. کورتیزول، به‌ویژه می‌تواند از طریق تحریک تولید گلوکز در کبد و کاهش حساسیت سلول‌ها به انسولین، به مقاومت به انسولین دامن بزند. همچنین، استرس مزمن سبب افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود که این عوامل نیز به اختلال در عملکرد انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می‌انجامند.

- **کمبود ریزمغذی‌ها:** ویتامین‌ها و مواد معدنی به‌عنوان اجزای ضروری رژیم غذایی، نقشی مهم در تنظیم حساسیت به انسولین ایفا می‌کنند. این فاکتورهای تغذیه‌ای از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله کاهش التهاب، افزایش فعالیت آنزیم‌های متابولیک و محافظت از سلول‌ها



در برابر استرس اکسیداتیو، بر مقاومت به انسولین اثر می‌گذارند. در فصول بعدی، به‌طور جامع‌تر به بررسی شواهد پیش‌بالینی و بالینی در رابطه با مکانیسم‌ها و اثرات ریزمغذی‌ها در پاتوژنز و درمان مقاومت به انسولین و بیماری‌های مرتبط با آن خواهیم پرداخت.

منابع

- Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: where we are and where to go? *J Nutr Biochem*. 2019 Jan;63:101-108. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.003. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30366260.
- Sen P, Fan Y, Schlezinger JJ, Ehrlich SD, Webster TF, Hyötyläinen T, Pedersen O, Orešič M. Exposure to environmental toxicants is associated with gut microbiome dysbiosis, insulin resistance and obesity. *Environ Int*. 2024 Apr;186:108569. doi: 10.1016/j.envint.2024.108569. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38522229.
- Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0. PMID: 35794109; PMCID: PMC9259665.
- Chandrasekaran, P., Weiskirchen, R. Cellular and Molecular Mechanisms of Insulin Resistance. *Curr. Tissue Microenviron. Rep.* 5, 79–90 (2024). <https://doi.org/10.1007/s43152-024-00056-3>

بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین در انسان

مقاومت به انسولین یک اختلال متابولیک است که با کاهش پاسخ سلول‌ها به انسولین مشخص می‌شود و موجب نیاز به غلظت‌های بالاتر انسولین برای حفظ فرآیندهای فیزیولوژیک می‌گردد. این وضعیت منجر به هایپرانسولینمی و اختلال در تحمل گلوکز می‌شود. مقاومت به انسولین محدود به یک اندام یا بافت خاص نیست، بلکه با طیف گسترده‌ای از شرایط و بیماری‌های سیستمیک مرتبط است که به سندرم متابولیک کمک می‌کنند. در اینجا، چند بیماری کلیدی مرتبط با مقاومت به انسولین را بررسی می‌کنیم (شکل ۷).

چاقی و مقاومت به انسولین: مکانیسم‌های پیچیده یک بیماری فراگیر

در دهه‌های اخیر، درک ما از چاقی به‌عنوان یک بیماری پیچیده و چندعاملی به‌طور قابل‌توجهی تکامل یافته است. امروزه چاقی به‌عنوان یک بیماری مزمن و سیستماتیک شناخته می‌شود که با تجمع بیش‌ازحد چربی در بدن مشخص می‌گردد و می‌تواند عملکرد طبیعی بافت‌ها، اندام‌ها و سیستم‌های مختلف بدن را مختل کند. اگرچه شاخص توده بدن (BMI) به‌عنوان یک ابزار غربالگری اولیه برای شناسایی چاقی بکار می‌رود، اما این شاخص به‌تنهایی قادر به پوشش تمام ابعاد و پیچیدگی‌های این بیماری نیست. به همین دلیل، «کمیسون دیابت و غدد درون ریز لانست»^۱ در ابتدای سال ۲۰۲۵، تعریف جدیدی از چاقی ارائه کرده است. در این تعریف، چاقی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شود:

۱. **چاقی بالینی:** در این نوع چاقی، فرد علائم بالینی مشخصی مانند اختلال در عملکرد اندام‌ها، محدودیت در انجام فعالیت‌های روزانه یا ابتلا به بیماری‌های مرتبط با چاقی را تجربه می‌کند.

1. The Lancet Diabetes & Endocrinology Commission



۲. چاقی پیش‌بالینی: در این وضعیت، فرد علی‌رغم عدم وجود علائم بالینی آشکار، دارای تجمع چربی اضافی است که او را در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های مرتبط با چاقی قرار می‌دهد.

برای تشخیص دقیق چاقی، علاوه بر BMI، از سایر معیارهای آنتروپومتریک مانند دور کمر و نسبت دور کمر به باسن نیز بهره گرفته می‌شود. ارتباط پیچیده‌ای بین چاقی و مقاومت به انسولین وجود دارد که می‌توان آن را در سه محور اصلی خلاصه کرد: التهاب، لیپوتوکسیسیتی (سمیت ناشی از چربی‌های اضافی) و اختلال عملکرد میتوکندری.

بافت چربی در افراد چاق در نتیجه عوامل متعددی، از جمله هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها، کاهش اکسیژن‌رسانی (هیپوکسی) و مرگ سلولی، به یک محیط التهابی مزمن تبدیل می‌شود. سلول‌های چربی آسیب‌دیده و ماکروفاژهای تجمع‌یافته در بافت چربی، مقادیر زیادی سایتوکاین التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و IL-1 β آزاد می‌کنند. این سایتوکاین‌ها از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی شامل NF- κ B و MAPK، فرآیندهای التهابی را تشدید کرده و موجب اختلال در سیگنال‌دهی انسولین می‌شوند که در نهایت به مقاومت به انسولین منجر می‌گردد.

تجمع چربی‌های اضافی در بافت‌هایی غیر از بافت چربی، مانند کبد، عضله و پانکراس، تحت عنوان لیپوتوکسیسیتی شناخته می‌شود. در این وضعیت، اسیدهای چرب آزاد که از بافت چربی رها می‌شوند، در این بافت‌ها تجمع کرده و ترکیبات سمی مانند سرامیدها و دی‌آسیل گلیسرول تولید می‌کنند. این ترکیبات از یک سو عملکرد میتوکندری را مختل کرده و از سوی دیگر، با فعال‌سازی مسیرهای التهابی، مانند NF- κ B و JNK، سیگنال‌دهی انسولین را مختل می‌کنند. در نتیجه، لیپوتوکسیسیتی نقش محوری در بروز و پیشرفت مقاومت به انسولین ایفا می‌کند.

اختلال عملکرد میتوکندری به افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش تولید انرژی سلولی منجر می‌شود. ROS با آسیب‌رسانی به پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA، نه تنها موجب تخریب ساختاری سلول‌ها می‌شود، بلکه التهاب مزمن را نیز تشدید می‌کند. این اختلال عملکرد در بافت‌های کلیدی مانند کبد، عضله و پانکراس نقش مهمی در بروز مقاومت به انسولین دارد. علاوه بر این، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب و لیپوتوکسیسیتی در یک چرخه معیوب با یکدیگر تعامل دارند، به طوری که هر یک از این عوامل با تشدید دیگری، مقاومت به انسولین را تقویت کرده و به پیشرفت این اختلال متابولیک دامن می‌زند.

بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک¹ (MASLD)

این بیماری که پیش از این با نام بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شناخته می‌شد، شامل مجموعه‌ای از اختلالات کبدی مانند استئاتوز کبدی، استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)، فیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولار است. مقاومت به انسولین در پاتوژنز MASLD نقش اساسی دارد و موجب تجمع اسیدهای چرب آزاد در هپاتوسیت‌ها می‌شود، که این امر موجب تشدید لیپوتوکسیسیتی، آسیب اکسیداتیو و التهاب می‌گردد. این فرآیندها سیگنال‌دهی انسولین را مختل کرده و فیروز کبدی را تقویت می‌کنند که عامل اصلی انتقال از استئاتوز ساده به NASH و در نهایت احتمال بروز سرطان کبد است. افزایش اسیدهای چرب آزاد ناشی از لیپولیز مرتبط با مقاومت به انسولین و اختلال در سیگنال‌دهی آدیپونکتین، نقش کلیدی در پاتوژنز MASLD دارند. علاوه بر این، افزایش لیپوژنز جدید که توسط فاکتورهای رونویسی مانند SREBP-1c تنظیم می‌شود، مقاومت به انسولین کبدی و استئاتوز را تشدید کرده و مهار این مسیر می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه مطرح شود.

1. Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease



سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

PCOS یک اختلال غدد درون ریز است که ۱۰-۵ درصد از زنان در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و اغلب با مقاومت به انسولین همراه است. زنان مبتلا به PCOS معمولاً هائپرانسولینمی، چاقی، دیس لیپیدمی و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را تجربه می‌کنند. مقاومت به انسولین در PCOS، به عدم تعادل هورمون‌های جنسی کمک کرده و به افزایش سطح آندروژن و اختلال در عملکرد تخمدان منجر می‌شود. این عدم تعادل هورمونی موجب افزایش تولید آندروژن تخمدانی و اختلال در تخمک‌گذاری می‌گردد. علاوه بر این، آندروژن‌ها با تقویت لیپولیز، افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون و تغییر در ترکیب فیبرهای عضلانی به نفع نوعی که حساسیت کمتری به انسولین دارد، مقاومت به انسولین را تشدید می‌کنند. افزایش نشانگرهای التهابی مانند TNF- α و IL-6 نیز با تقویت التهاب و اختلال بیشتر در سیگنال‌دهی انسولین، در پاتوژنز PCOS مشارکت می‌کند.

مقاومت به انسولین و بیماری‌های عروقی

مقاومت به انسولین نقش مرکزی در پیدایش عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار ایفا می‌کند. این عوارض عروقی، شامل رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی، سکتة مغزی، بیماری شریان‌های محیطی^۱ (PAD) و بیماری عروق کرونر قلب^۲ (CAD)، از عوامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین و T2DM هستند.

بیماری‌های میکروواسکولار مانند رتینوپاتی دیابتی با آسیب تدریجی رگ‌های خونی شبکه شناخته می‌شوند. کاهش سیگنال‌دهی انسولین موجب کاهش

-
1. Peripheral Artery Disease
 2. Coronary Artery Disease

فعالیت نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال (eNOS) می‌شود که در نتیجه آن، سطح نیتریک اکسید (NO) کاهش و انقباض عروق افزایش می‌یابد. علاوه بر این، سطوح بالای سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-1 β ، موجب اختلال در عملکرد سد خونی شبکیه‌ای می‌گردند. همچنین، هایپرگلیسمی و مقاومت به انسولین سبب افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شوند که این امر منجر به رگ‌زایی پاتولوژیک در رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو می‌گردد. بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی ممکن است در مراحل غیرپرولیفراتیو با مشکلاتی همچون میکروآنوریسم، خونریزی‌های شبکیه و ادم ماکولا مواجه شوند، درحالی‌که در مراحل پرولیفراتیو ممکن است مشکلاتی مانند خونریزی داخل زجاجیه و جدا شدن شبکیه رخ دهد.

مقاومت به انسولین از طریق ایسکمی میکروواسکولار به بروز نوروپاتی دیابتی کمک می‌کند. اختلال در سیگنال‌دهی انسولین موجب کاهش جریان خون اندونوریال شده و در نتیجه ایسکمی آکسونی ایجاد می‌شود. همچنین، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به اعصاب محیطی آسیب می‌زند. در نهایت، هایپرگلیسمی سبب تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) می‌شود که منجر به اختلال در یکپارچگی عصبی و عروقی می‌گردد. بیماران مبتلا به این وضعیت اغلب دچار پلی‌نورپاتی متقارن دیستال می‌شوند که با علائمی همچون کاهش حس، پارسازی و درد نوروپاتیک همراه است. نوروپاتی خودمختار نیز ممکن است ایجاد شود که بر سیستم‌های قلبی عروقی، گوارشی و ادراری تأثیر می‌گذارد.

نوروپاتی دیابتی نتیجه تعامل میان مقاومت به انسولین و آسیب میکروواسکولار کلیوی است. در مراحل ابتدایی، اختلال در اتساع عروقی وابسته به انسولین موجب افزایش فشار مویرگی گلوامرولی می‌شود. در پی

1. Advanced Glycation End Products



آن، التهاب مزمن به تجمع ماتریکس خارج سلولی منجر شده که در نهایت سبب گلوومرواسکلروز می‌شود. علاوه‌براین، مقاومت به انسولین عملکرد پودوسیت‌ها را مختل کرده و این امر به بروز پروتئینوری کمک می‌کند. در ابتدا، بیماران معمولاً با میکروآلبومینوری شروع می‌کنند که در مراحل بعدی به ماکروآلبومینوری تبدیل شده و در نهایت به بیماری کلیوی مرحله نهایی^۱ (ESRD) پیشرفت می‌کند.

مقاومت به انسولین از طریق مکانیسم‌های مختلف موجب تسریع در بروز آترواسکلروز و بیماری‌های ماکروواسکلوز مانند CAD می‌شود. به‌ویژه، دیسلیپیدمی، افزایش اسیدهای چرب آزاد و کاهش سطح HDL-C به تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک کمک می‌کنند. علاوه‌براین، التهاب مزمن و تجمع ماکروفاژها موجب کاهش پایداری پلاک‌ها می‌شود. همچنین، کاهش تولید NO منجر به انقباض عروق و افزایش احتمال ترومبوز می‌گردد. تظاهرات بالینی بیماری ممکن است به‌صورت آنژین صدری پایدار، سندرم‌های حاد کرونری (ACS) یا انفارکتوس میوکارد بروز کند. در مراحل پیشرفته، ممکن است نارسایی قلبی نیز ایجاد شود.

خطر سکتة مغزی در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد. در این بیماران، ضخامت انتیما مدیای شریان کاروتید مشترک افزایش می‌یابد. از طرفی افزایش مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1) و فیبرینوژن، خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد. همچنین، مقاومت به انسولین، فشار خون بالا را تشدید می‌کند که یک عامل خطر اصلی برای سکتة مغزی است. در این بیماران، سکتة‌های ایسکمیک غالب‌اند، اگرچه سکتة‌های خونریزی‌دهنده نیز ممکن است رخ دهند. بیماران اغلب با علائم عصبی ناگهانی مانند همیبازی، دیس‌آرتزی و آفازیا مواجه می‌شوند.

1. End-Stage Renal Disease

مقاومت به انسولین از طریق چندین مکانیسم به بروز PAD کمک می‌کند. کاهش دسترسی به NO موجب اختلال در جریان خون شریانی می‌شود. علاوه بر این، سایتوکاین‌های التهابی موجب تشدید تنگ شدن عروق می‌گردند. این فرآیندها منجر به تشکیل پلاک و کاهش خون‌رسانی به اندام‌های تحتانی می‌شود. بیماران معمولاً با علائمی مانند لنگش متناوب، درد در زمان استراحت و زخم‌هایی که به‌سختی بهبود می‌یابند، مواجه می‌شوند. در موارد شدیدتر، ممکن است به بازسازی عروقی یا قطع عضو نیاز باشد.

بیماری‌های قلبی عروقی^۱ (CVDs)

CVDها علت اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند و مقاومت به انسولین یک عامل خطر مهم برای این بیماری‌ها محسوب می‌شود. مقاومت به انسولین موجب ایجاد مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک می‌شود که احتمال بروز وقایع قلبی عروقی را افزایش می‌دهند. این اختلالات شامل هایپرگلیسمی مزمن، دیس‌لیپیدمی و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شوند. سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد ناشی از مقاومت به انسولین در بافت چربی، موجب تجمع چربی و لیپوتوکسیسیتی در رگ‌های خونی می‌شود که ساختار و عملکرد قلب را تحت تأثیر قرار می‌دهند. همچنین، مقاومت به انسولین سبب تقویت پاسخ‌های التهابی، کاهش تولید NO، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. دیس‌لیپیدمی مرتبط با مقاومت به انسولین، شامل افزایش تری‌گلیسیرید و LDL-C و کاهش HDL-C، خطر CVD را بیشتر افزایش می‌دهد. فشار خون بالا و افزایش تشکیل ترومبوز ناشی از مقاومت به انسولین، به‌عنوان عوامل خطر اضافی برای CVD عمل می‌کنند و احتمال بروز وقایع قلبی عروقی نامطلوب را افزایش می‌دهند.

1. Cardiovascular diseases



بیماری آلزایمر (AD)

مطالعات جدید نشان می‌دهند که ارتباط نزدیکی بین مقاومت به انسولین و بیماری آلزایمر (AD) وجود دارد. گیرنده‌های انسولین در مغز نقش حیاتی در حفظ عملکرد شناختی دارند و هر گونه اختلال در سیگنال‌دهی انسولین می‌تواند به پیشرفت بیماری آلزایمر کمک کند. مقاومت به انسولین در مغز که با کاهش کارکرد گیرنده‌های انسولین و کاهش مولکول‌های پیام‌رسان نظیر IRS1، AKT و GSK3 β همراه است، موجب نورودژنراسیون و بروز علائم آلزایمر می‌شود. همچنین، افزایش سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-6 و اختلال در متابولیسم لیپید، موجب تشدید مقاومت به انسولین شده و به تجمع پلاک‌های آمیلوئید و گره‌های تائو، که از ویژگی‌های برجسته آلزایمر هستند، می‌انجامد. التهاب مزمن همراه با تولید افزایش‌یافته ROS و فعالیت NF- κ B، بیماری آلزایمر را بدتر کرده و با تشدید میانجی‌های التهابی، روند کاهش شناختی را تسریع می‌کند.

بیماری مزمن کلیوی (CKD)

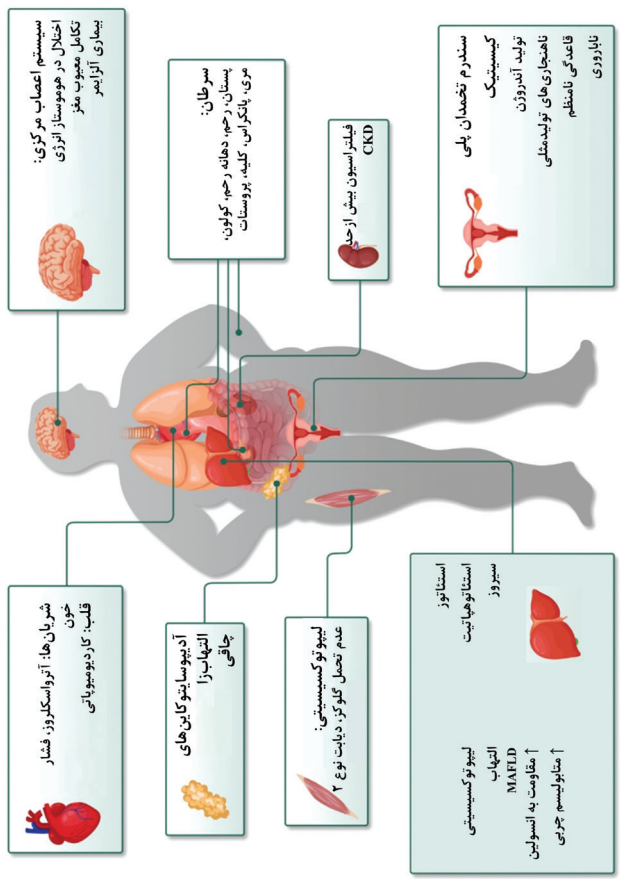
بیماری مزمن کلیوی (CKD) به کاهش تدریجی عملکرد کلیه اشاره دارد و اغلب با مقاومت به انسولین همراه است. ارتباط بین مقاومت به انسولین و CKD شامل مکانیسم‌های پیچیده‌ای است که شامل ناهنجاری‌های متابولیک نظیر چاقی شکمی، هایپرگلیسمی و دیس‌لیپیدمی می‌شوند که در بیماران CKD شایع‌اند. مقاومت به انسولین موجب تشدید التهاب سیستمیک می‌شود، چراکه سطوح بالای سایتوکاین‌های التهابی مانند CRP، TNF- α و IL-6 در CKD رایج است.

علاوه‌براین، تغییر در پروفایل آدیپوکین، با افزایش لپتین و کاهش آدیپونکتین، به مقاومت به انسولین بیشتر می‌انجامد. این عدم تعادل سبب تقویت اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب کلیوی می‌شود و پیشرفت CKD را تسریع می‌کند. مدیریت مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به CKD می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی مؤثر برای پیشگیری از پیشرفت بیماری و بهبود نتایج طولانی‌مدت مطرح باشد.

سرطان

مقاومت به انسولین (IR) با افزایش خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان، از جمله سرطان روده بزرگ، کبد، پانکراس، پستان، اندومتر، تیروئید و معده مرتبط است. مکانیسم‌های زیربنایی که مقاومت به انسولین را با سرطان مرتبط می‌کنند، شامل نقش انسولین در رشد و تکثیر سلولی می‌شود. هایپرانسولینمی ناشی از مقاومت به انسولین موجب فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی رشد مانند MAPK و PI3K/Akt می‌شود که در تکثیر سلول‌های سرطانی نقش کلیدی ایفا می‌کنند. علاوه‌براین، سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد در گردش خون و اختلال در متابولیسم لیپید می‌تواند با تأمین سوبستراهای انرژی ضروری، از رشد تومورها حمایت کند. میانجی‌های التهابی مرتبط با IR، مانند TNF- α ، IL-6 و CRP می‌توانند محیطی ایجاد کنند که بقای سلول‌های سرطانی و متاستاز را تقویت کنند.

در مجموع، مقاومت به انسولین، نه‌تنها پیش‌زمینه‌ای برای دیابت نوع ۲ است، بلکه نقش مرکزی در ایجاد و پیشرفت سایر بیماری‌های متابولیک و قلبی عروقی ایفا می‌کند. درک مسیرهای مولکولی ارتباط IR با این بیماری‌ها، برای توسعه رویکردهای درمانی که هدف آنها کاهش IR و خطرات مرتبط با آن باشد، ضروری است.



شکل ۷) بیماری های مرتبط با مقاومت به انسولین.

Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, Hanmei Xu. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.

Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Rubino F, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025. PMID: 39824205 Review.

Adipose tissue and insulin resistance in obese. Bulbul Ahmed, Rifat Sultana, Michael W. Greene. 2021. Biomedicine & Pharmacotherapy. Volume 137, 111315

تشخیص مقاومت به انسولین

تشخیص دقیق مقاومت به انسولین برای مداخله زودهنگام و مدیریت مؤثر این شرایط ضروری است. به این منظور آزمایش‌های مختلفی در دسترس هستند که هر کدام سطوح متفاوتی از حساسیت، پیچیدگی و نیازهای فنی را دارند (شکل ۸):

- **تست تحمل گلوکز (GTT):** این آزمایش سرعت پاکسازی گلوکز اگزوزن از جریان خون را پس از تجویز ارزیابی می‌کند. به طور معمول برای تشخیص دیابت ملیتوس، از جمله دیابت نوع ۱ (T1DM)، دیابت نوع ۲ (T2DM) و دیابت بارداری (GDM) بکار می‌رود.

1. Glucose Tolerance Test



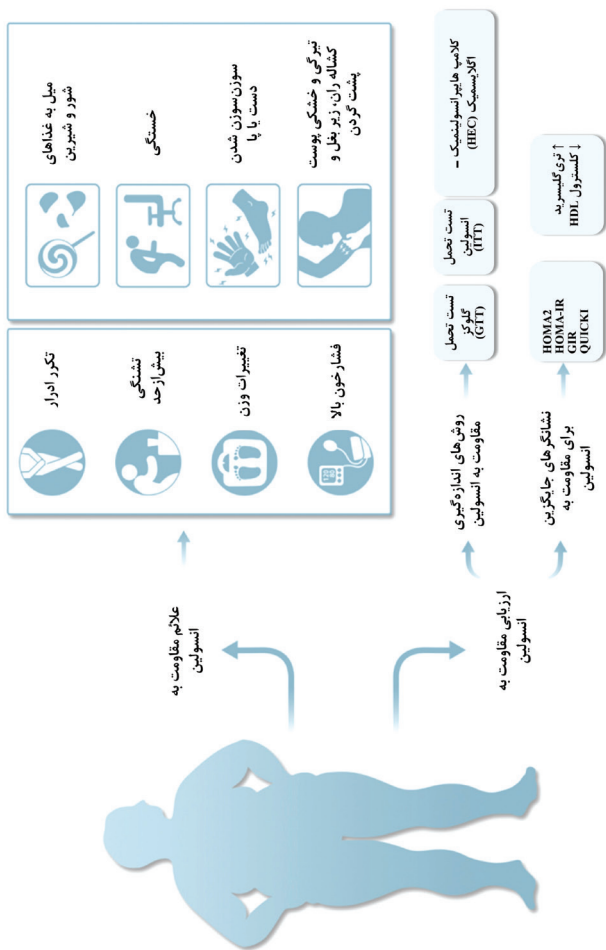
- **تست تحمل انسولین^۱ (ITT):** حساسیت سیستمیک گیرنده‌های انسولین را با اندازه‌گیری نوسانات گلوکز خون، قبل و بعد از تجویز داخل‌وریدی انسولین، ارزیابی می‌کند. با توجه به این‌که ITT می‌تواند سبب هیپوگلیسمی شدید و هیپوکالمی شود، استفاده گسترده از آن را در بالین محدود می‌کند.

- **کلامپ هایپرانسولینمیک اگلاپسمیک^۲ (HEC):** این روش به‌عنوان استاندارد طلایی برای ارزیابی حساسیت به انسولین در شرایط درون‌تنی شناخته می‌شود. تکنیک HEC اندازه‌گیری دقیقی از واکنش بدن به انسولین ارائه می‌دهد که در پیش‌بینی و مدیریت مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک بسیار اهمیت دارد.

- **سایر شاخص‌های ارزیابی:** شاخص‌های مختلفی مانند مدل ارزیابی هموستاز برای مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، شاخص حساسیت به انسولین گلوکز خوراکی (OGSI) و سایر شاخص‌های مبتنی بر سطوح گلوکز یا انسولین ناشتا برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین توسعه یافته‌اند. این روش‌ها معمولاً در تحقیقات بالینی بکار می‌روند و می‌توانند اطلاعات ارزشمندی در مراحل اولیه مقاومت به انسولین ارائه دهند.

با اینکه روش‌های تشخیصی مذکور اطلاعات ارزشمندی ارائه می‌دهند، بسیاری از افراد تا زمان پیشرفت بیماری علائم واضحی نشان نمی‌دهند. بنابراین، استفاده از ترکیب چندین رویکرد به تشخیص دقیق‌تر مقاومت به انسولین کمک می‌کند.

1. Insulin Tolerance Test
2. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp



شکل ۸. نشانه ها و روش های تشخیص برون تنی مقاومت به انسولین.



Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, Hanmei Xu. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.

مروری بر دستورالعمل‌های مدیریت مقاومت به انسولین

در حال حاضر، هیچ دارویی به‌طور اختصاصی برای درمان مقاومت به انسولین (IR) تأیید نشده است، اما رویکردهای مؤثری برای مدیریت این وضعیت وجود دارند که عمدتاً بر تغییر سبک زندگی، اصلاح رژیم غذایی و مداخلات دارویی متمرکز هستند.

۱. تغییر سبک زندگی

- **مداخلات تغذیه‌ای:** رژیم غذایی سالم نقش مهمی در بهبود حساسیت به انسولین دارد. توصیه‌های عمومی شامل کاهش مصرف کالری، اجتناب از غذاهای پرکربوهیدرات و مصرف غذاهایی با شاخص گلیسمی پایین مانند سبزیجات، میوه‌ها، غلات کامل، آجیل، گوشت‌های بدون چربی و حبوبات است. این مواد غذایی سرشار از فیبر، ویتامین‌ها، چربی‌های سالم و پروتئین هستند که همگی به بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کنند.
- **فعالیت بدنی:** ورزش منظم یکی از مؤثرترین درمان‌ها برای IR است. انجام حداقل ۳۰ دقیقه ورزش، پنج روز در هفته، فعالیت سلول‌های

عضلانی را افزایش داده، فعالیت AMPK را تحریک کرده و ناقل گلوکز GLUT4 را به غشای سلولی منتقل می‌کند. این فرآیند جذب گلوکز را افزایش داده و واکنش انسولین را بهبود می‌بخشد.

۲. درمان‌های دارویی

درحالی‌که هیچ دارویی به‌طور اختصاصی برای درمان IR تأیید نشده، برخی داروها که برای درمان T2DM استفاده می‌شوند، می‌توانند حساسیت به انسولین را بهبود بخشند (شکل ۹):

- **متفورمین:** این دارو که به‌عنوان درمان اول توصیه می‌شود، به‌واسطه افزایش فعالیت گیرنده انسولین، تقویت تولید گلیکوژن و تسهیل جذب GLUT4، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. متفورمین، همچنین با کاهش لیپوتوکسیسیتی در بافت چربی، می‌تواند به افزایش بیشتر حساسیت به انسولین کمک کند.
- **آگونیست‌های گیرنده پپتید شبه‌گلوکاگون-۱ (GLP-1):** داروهایی مانند لیراگلوتید، سماگلوتید و اگزاناتید، ترشح انسولین را به‌صورت وابسته به گلوکز تقویت کرده و به کاهش التهاب کمک می‌کنند؛ از این‌رو به بهبود IR کمک می‌کنند.
- **مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4):** داروهایی نظیر سیتاگلیپتین و ویلداگلیپتین، DPP-4 را مهار می‌کنند، پروتئینی که GLP-1 را تجزیه می‌کند. با مهار این آنزیم، این داروها به بهبود حساسیت به انسولین و کاهش IR کمک می‌کنند.
- **مهارکننده‌های ناقل مشترک سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2):** داروهایی مانند کاناگلیفلوزین و داپاگلیفلوزین با مهار بازجذب گلوکز در کلیه‌ها، به کاهش سطح گلوکز خون کمک می‌کنند. علاوه‌براین، این داروها اثرات



مثبتی بر کاهش مقاومت به انسولین و حفظ عملکرد سلول‌های بتای پانکراس نیز دارند.

• آگونیست‌های گیرنده پرولیفراتور فعال‌شده توسط پراکسیزوم گاما (PPAR- γ): داروهای تیازولیدین‌دیون که PPAR- γ را در آدیپوسیت‌ها فعال می‌کنند، می‌توانند با افزایش بیان GLUT4 و کاهش التهاب، حساسیت به انسولین را بهبود بخشند. با این حال، به دلیل عوارض جانبی مانند افزایش وزن و شکستگی استخوان، استفاده از آنها محدود است.

با وجود دسترسی به این درمان‌ها، تحقیق و توسعه روش‌های نوین درمانی که بتوانند به‌طور مؤثرتر مقاومت به انسولین و اختلالات مرتبط با آن را مدیریت و درمان کنند، همچنان ضروری است. این موضوع، به‌ویژه به دلیل پیچیدگی مقاومت به انسولین و ارتباط نزدیک آن با سندرم متابولیک اهمیت ویژه‌ای دارد.

منابع

Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. Mengwei Li, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, Hanmei Xu. Signal Transduct Target Ther. 2022 Jul 6;7(1):216. doi: 10.1038/s41392-022-01073-0.



معرفی شوگر متابالانس (SMB)

مکمل‌ها، به‌عنوان بخش جدایی‌ناپذیر مراقبت‌های بهداشتی مدرن، نقش مهمی در تأمین مواد مغذی ضروری ایفا می‌کنند، به‌ویژه آن دسته از مواد مغذی که ممکن است در رژیم غذایی روزانه افراد به میزان کافی موجود نباشند. این مکمل‌ها با حمایت از عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی بدن، در حفظ سلامت متابولیک مؤثر بوده و نقشی کلیدی در مدیریت شرایطی مانند مقاومت به انسولین دارند.

شوگر متابالانس (SMB) یک مکمل تغذیه‌ای پیشرفته است که با ترکیبی متعادل از ویتامین‌ها، مواد معدنی و آنتی‌اکسیدان‌ها، به‌منظور کمک به تنظیم سطح قند خون، بهبود متابولیسم گلوکز و چربی و همچنین، کاهش استرس اکسیداتیو طراحی شده است. این فرمول، به‌ویژه برای افرادی که به‌دلیل محدودیت‌های غذایی یا عوامل دیگر ممکن است دچار کمبود مواد مغذی باشند، ایده‌آل است. تمام ترکیبات این محصول بر پایه شواهد علمی و مطالعات بالینی انتخاب شده‌اند تا با ایجاد اثرات هم‌افزایی، سلامت متابولیک را بهبود بخشند. مواد تشکیل‌دهنده SMB با تکیه بر نقش‌های اثبات‌شده و اثرات هم‌افزایی، طیف گسترده‌ای از مزایای فیزیولوژیکی را فراهم می‌کنند. این اثرات هم‌افزا، نه‌تنها دسترسی زیستی مواد مغذی را افزایش می‌دهند، بلکه اثربخشی کلی محصول را نیز تقویت می‌کنند؛ به‌عنوان مثال:

ترکیب ویتامین‌ها و عناصر کمیاب به بهبود متابولیسم گلوکز کمک می‌کند. برخی مواد معدنی، نظیر کروم و منیزیم، با یکدیگر عمل کرده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهند.

آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر ویتامین C و E، با کاهش استرس اکسیداتیو، از سلول‌های بدن محافظت می‌کنند.

ترکیبات اصلی این محصول و مقادیر بهینه آن‌ها در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱) ترکیبات اصلی شوگر متابالانس

مقدار	ترکیب	ردیف
۷ میلی‌گرم	تیامین نیترات (ویتامین B1)	۱
۸ میلی‌گرم	ریبوفلاوین (ویتامین B2)	۲
۳۵ میلی‌گرم	نیکوتین آمید (ویتامین B3)	۳
۷٫۱ میلی‌گرم	کلسیم پانتوتنات (ویتامین B۵)	۴
معادل ۶٫۵۸ میلی‌گرم پیریدوکسین؛ ۸ میلی‌گرم	پیریدوکسین هیدروکلری (ویتامین B6)	۵
۷۰ میکروگرم	اسید فولیک (ویتامین B9)	۶
۱۷ میکروگرم	سیانوکوبالامین (ویتامین B12)	۷
۳۰ میلی‌گرم	ویتامین C (اسید آسکوربیک)	۸
۳۵٫۳ میکروگرم	کوله‌کلسیفرول (ویتامین D)	۹
۲۰ میلی‌گرم	زینک (شلات آمینواسیدی)	۱۰
۷ میلی‌گرم	منگنز (شلات آمینواسیدی)	۱۱
۱۶۵٫۸۴ میلی‌گرم	منیزیم اکسید (منیزیم)	۱۲
معادل ۱۶٫۶ میکروگرم کروم؛ ۱۳۳٫۵ میکروگرم	پیکولینات کروم	۱۳
۲۵۶ میکروگرم	کرومیک کلرید هگزا هیدرات	۱۴



ویتامین D3 (کوله کلسیفرول) و نقش آن در تنظیم گلوکز

نقش ویتامین D در سلامت بدن

ویتامین D، یک ویتامین محلول در چربی است که عمدتاً در پاسخ به تابش اشعه ماوراء بنفش B (UVB) در پوست تولید می‌شود یا از منابع غذایی تأمین می‌گردد. کبد نقش حیاتی در متابولیسم این ویتامین ایفا کرده و با انجام اولین مرحله هیدروکسیلاسیون، آن را به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D [25(OH)D] یا کلسی دیول تبدیل می‌کند. این متابولیت در کلیه‌ها به شکل فعال خود یعنی ۱،۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D [1,25(OH)2D] یا کلسی‌تریول تبدیل می‌شود. کلسی‌تریول نقش مهمی در تنظیم هموستاز کلسیم، معدنی‌سازی استخوان و پیشگیری از اختلالات اسکلتی مانند راشیتیس و استئومالاسی دارد. علاوه بر نقش‌های اسکلتی، ویتامین D در تعدیل التهاب، پاسخ‌های ایمنی، متابولیسم گلوکز و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با تکثیر و آپوپتوز سلولی نیز مؤثر است.

سطوح سرمی 25(OH)D به‌عنوان شاخص اصلی وضعیت ویتامین D شناخته می‌شود، اما ارتباط دقیق بین این سطوح و پیامدهای بالینی همچنان موضوع بررسی است. کمیسیون غذا و تغذیه (FNB)، سطوح سرمی کمتر از ۳۰ نانومول بر لیتر را به‌عنوان نشانگر کمبود ویتامین D معرفی کرده که با اختلالاتی نظیر راشیتیس و استئومالاسی مرتبط است. سطوح بین ۳۰ تا ۵۰ نانومول بر لیتر نشان‌دهنده وضعیت ناکافی ویتامین D و غلظت‌های بالاتر از ۵۰ نانومول بر لیتر برای حفظ سلامت استخوان کافی تلقی می‌شوند. با این حال، سطوح بیش از ۱۲۵ نانومول بر لیتر می‌تواند با عوارض جانبی همراه باشد.

عوامل مختلفی نظیر سن، نژاد و شرایط فیزیولوژیکی می‌توانند بر سطح بهینه ویتامین D تأثیرگذار باشند. علاوه بر این، پاسخ غیرخطی سرمی 25(OH)D

به مکمل‌های ویتامین D، مدیریت این ویتامین را پیچیده‌تر می‌سازد. با توجه به نقش کلیدی کبد در تبدیل ویتامین D به 25(OH)D، اختلالات کبدی می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی سطح این متابولیت را تحت تأثیر قرار داده و عواقب نامطلوبی برای سلامت ایجاد کنند. از این‌رو، پایش دقیق سطح 25(OH)D در افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی ضروری است. ارتباط میان سطوح مختلف ویتامین D و پیامدهای سلامت در جدول ۲ فهرست شده است.

جدول ۲) وضعیت سلامت مرتبط با ویتامین D.

وضعیت سلامت	سطح سرمی (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	سطح سرمی (نانومول بر لیتر)
مرتبط با کمبود ویتامین D که می‌تواند به راشیتیس در نوزادان و کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان منجر شود	$12 >$	$30 >$
عموماً در افراد سالم برای سلامت استخوان و سلامت کلی ناکافی در نظر گرفته می‌شود	$12 > \text{ تا } 20 >$	$50 > \text{ تا } 30 >$
عموماً برای سلامت استخوان و سلامت کلی در افراد سالم کافی در نظر گرفته می‌شود	$20 \leq$	$50 \leq$
مرتبط با اثرات جانبی احتمالی، به‌ویژه در مقادیر بیش از ۱۵۰ نانومول بر لیتر (بیش از ۶۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)	$50 <$	$125 <$



راهنمای بالینی مصرف ویتامین D: معیارهای مرجع تغذیه‌ای

توصیه‌های بالینی برای مصرف ویتامین D به صورت مشخص در «مصارف مرجع غذایی»^۱ (DRI) توسط کمیته‌های تخصصی مؤسسه پزشکی ملی (NASEM) تعیین شده‌اند. DRI مجموعه‌ای جامع از معیارهای مرجع است که برای برنامه‌ریزی و ارزیابی مصرف مواد مغذی در افراد سالم استفاده می‌شود. این مقادیر، با توجه به سن، جنسیت و سایر عوامل فردی، به صورت زیر تعریف می‌شوند:

- **مقدار مصرف توصیه شده روزانه (RDA):** میانگین سطح مصرف روزانه‌ای که برای تأمین نیازهای تقریباً تمام (۹۷-۹۸ درصد) افراد سالم کافی است. RDA معمولاً برای برنامه‌ریزی رژیم‌های غذایی افراد بکار می‌رود.
- **مصرف کافی^۲ (AI):** در مواقعی که شواهد کافی برای تعیین RDA وجود ندارد، از AI استفاده می‌شود. فرض بر این است که مصرف در این سطح نیازهای تغذیه‌ای را برآورده می‌کند.
- **نیاز متوسط تخمینی^۳ (EAR):** میانگین سطح مصرف روزانه‌ای که برای تأمین نیازهای ۵۰ درصد از افراد سالم کفایت می‌کند. EAR بیشتر برای ارزیابی مصرف مواد مغذی در گروه‌های جمعیتی و برنامه‌ریزی رژیم‌های غذایی آنان بکار می‌رود.
- **حد بالای مصرف قابل تحمل^۴ (UL):** حداکثر میزان مصرف روزانه‌ای که بعید است عوارض جانبی ایجاد کند.

-
1. Dietary Reference Intakes
 2. Adequate Intake
 3. Estimated Average Requirement
 4. Tolerable Upper Intake Level

کمپسیون غذا و تغذیه، RDAهای ویتامین D را به منظور حفظ سلامت استخوان‌ها و تنظیم متابولیسم طبیعی کلسیم در افراد سالم تعیین کرده است (جدول ۳). این مقادیر به صورت میکروگرم (mcg) و واحد بین‌المللی (IU) بیان می‌شوند، به طوری که هر ۱ میکروگرم ویتامین D معادل ۴۰ IU است. با وجود اینکه نور خورشید محرک اصلی ساخت ویتامین D برای بسیاری از افراد محسوب می‌شود، RDAها بر اساس فرض قرارگیری حداقلی در معرض نور خورشید تنظیم شده‌اند. برای نوزادان، مقدار کافی (AI) بر اساس نیاز ویتامین D جهت حفظ سطح سرمی 25(OH)D بالاتر از ۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر (۵۰ نانومول در لیتر) و حمایت از رشد استخوان تعیین شده است.

جدول ۳) مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) برای ویتامین D.
*مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۱۰ mcg (۴۰۰ IU)	۱۰ mcg (۴۰۰ IU)	۰-۱۲ ماه*
		۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱-۱۳ سال
۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۴-۱۸ سال
۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۹-۵۰ سال
		۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۱۵ mcg (۶۰۰ IU)	۵۱-۷۰ سال
		۲۰ mcg (۸۰۰ IU)	۲۰ mcg (۸۰۰ IU)	بالای ۷۰ سال



مکانیسم‌های مولکولی ویتامین D در تنظیم حساسیت به انسولین: مروری بر یافته‌های اخیر

ویتامین D به‌عنوان یک هورمون تنظیم‌کننده، نقش مهمی در متابولیسم گلوکز ایفا می‌کند. این ویتامین با تحریک ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس و کاهش مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی مانند کبد و عضلات، به حفظ تعادل قند خون کمک می‌کند. علاوه‌براین، ویتامین D ممکن است از طریق اثرات ضدالتهابی و بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، در پیشگیری و کنترل دیابت نوع ۲ نیز دخیل باشد. شواهد روزافزون نشان می‌دهند که این ویتامین محلول در چربی از طریق مکانیسم‌های مولکولی متنوعی، به بهبود عملکرد انسولین و کاهش مقاومت به انسولین کمک می‌کند.

۱. تعدیل سیگنال‌دهی انسولین در سطح سلولی

- تنظیم بیان گیرنده انسولین: ویتامین D با افزایش بیان گیرنده‌های انسولین در بافت‌های هدف، حساسیت به انسولین را تقویت می‌کند.
- فعال‌سازی مسیرهای پایین‌دستی: این ویتامین از طریق فعال‌سازی گیرنده هسته‌ای ویتامین D (VDR) و میانکنش با فاکتورهای رونویسی، به تنظیم بیان ژن‌های دخیل در مسیرهای انتقال پیام انسولین، مانند PI3K/Akt، کمک می‌کند.

۲. تنظیم هموستاز کلسیم و بهبود عملکرد سلول‌های بتا

- تأثیر بر کانال‌های کلسیمی: ویتامین D با تنظیم کانال‌های کلسیمی، ورود کلسیم به سلول‌های بتای پانکراس را تسهیل کرده و در نتیجه، ترشح انسولین را تقویت می‌کند.
- حفاظت از سلول‌های بتا: این ویتامین با خواص آنتی‌اکسیدانی و

ضدالتهابی خود، از سلول‌های بتا در برابر آسیب محافظت کرده و عملکرد آن‌ها را بهبود می‌بخشد.

۳. کاهش التهاب و بهبود عملکرد متابولیک

- مهار پاسخ التهابی: ویتامین D با مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی و تقویت پاسخ ضدالتهابی، به کاهش التهاب مزمن و بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کند.
- تنظیم متابولیسم لیپیدها: این ویتامین با فعال‌سازی PPAR- γ ، به بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش مقاومت به انسولین در بافت چربی کمک می‌کند.

۴. تعامل با سایر هورمون‌ها

- هورمون پاراتیروئید (PTH): ویتامین D با مهار ترشح PTH، به کاهش اثرات مخرب این هورمون بر حساسیت به انسولین کمک می‌کند.
- هورمون رشد: ویتامین D از طریق تعامل با هورمون رشد، بر رشد و تکامل بافت‌های مختلف و متابولیسم گلوکز تأثیر می‌گذارد.

۵. مشارکت در سلامت استخوان و عضله

- سلامت استخوان: ویتامین D نقشی حیاتی در حفظ سلامت و استحکام استخوان‌ها ایفا می‌کند و کمبود آن می‌تواند خطر ابتلا به پوکی استخوان و شکستگی را افزایش دهد.
- توده عضلانی: ویتامین D در حفظ و تقویت توده عضلانی و عملکرد آن مؤثر است. کاهش توده عضلانی نیز با بروز مقاومت به انسولین ارتباط مستقیم دارد.

یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که ویتامین D از طریق مکانیسم‌های مولکولی متنوعی، در تنظیم حساسیت به انسولین نقش دارد. این ویتامین با تعدیل



سیگنال‌دهی انسولین، تنظیم هموستاز کلسیم، کاهش التهاب، بهبود عملکرد سلول‌های بتا و تعامل با سایر هورمون‌ها، به حفظ متابولیسم گلوکز کمک می‌کند. بنابراین، ارزیابی و درمان کمبود ویتامین D به‌عنوان بخشی از رویکرد جامع مدیریت دیابت و اختلالات متابولیک، از اهمیت بالایی برخوردار است.

📌 نقش ویتامین D در مدیریت دیابت نوع ۲: یافته‌های بالینی

مطالعات مشاهده‌ای متعدد، ارتباط مستقیمی بین سطوح پایین ویتامین D در خون و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده‌اند. بااین‌حال، تفسیر نتایج این مطالعات به دلیل وجود عوامل هم‌پوشان مانند چاقی و اضافه وزن که هم با کمبود ویتامین D و هم با افزایش خطر دیابت مرتبط‌اند، با چالش‌هایی همراه است.

یک بررسی جامع از ۷۱ مطالعه مشاهده‌ای در بزرگسالان با و بدون دیابت نوع ۲، ارتباط معکوس معنی‌داری بین وضعیت ویتامین D و سطح قند خون را تأیید کرده است. علی‌رغم شواهد اپیدمیولوژیک مبنی بر ارتباط بین کمبود ویتامین D و اختلال در هموستاز گلوکز، مطالعات بالینی اخیر در خصوص اثربخشی مکمل ویتامین D در مدیریت مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند. درحالی‌که برخی مطالعات از بهبود کنترل گلوکز پس از مکمل‌سازی ویتامین D خبر می‌دهند، مطالعات دیگر تأثیر قابل‌توجهی گزارش نکرده‌اند. این تناقض، پیچیدگی نقش ویتامین D در متابولیسم گلوکز را نشان می‌دهد.

مطالعه فراتحلیلی که در مجله Disorders Endocrine BMC منتشر شد، نشان داد که مکمل‌سازی ویتامین D می‌تواند به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با کمبود ویتامین D، منجر به بهبود کنترل گلوکز، کاهش سطح HbA1c و بهبود شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) شود. بااین‌حال،

مطالعه‌ای که در مجله پزشکی نیوانگلند (NEJM) منتشر گردید، با بررسی اثر مکمل‌سازی ویتامین D3 به میزان ۴۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز برای پیشگیری از دیابت نوع ۲ در افراد مبتلا به پیش‌دیابت، نتوانست کاهش معنی‌داری در خطر ابتلا به دیابت نسبت به گروه دارونما نشان دهد.

همچنین، یک کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل‌شده بر روی ۶۵ بزرگسال با اضافه وزن یا چاقی و کمبود ویتامین D نشان داد که مکمل‌سازی با دوز بالای ویتامین D3 به مدت ۱۶ هفته، منجر به بهبود حساسیت به انسولین یا افزایش ترشح انسولین نشده است. یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل جامع از ۳۵ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۴۳،۴۰۷ بزرگسال مبتلا به تحمل گلوکز طبیعی، پیش‌دیابت یا دیابت نوع ۲ نیز نتایج مشابهی را نشان داد. این مطالعه نشان داد که مکمل‌سازی با میانگین دوز ۸۳ میکروگرم ویتامین D در روز به مدت متوسط ۱۶ هفته، تأثیر معنی‌داری بر هموستاز گلوکز، ترشح انسولین، مقاومت به انسولین یا سطح هموگلوبین A1c نداشته است. همچنین، یک کارآزمایی بالینی در نروژ بر روی ۵۱۱ بزرگسال مبتلا به پیش‌دیابت با سطح متوسط ویتامین D (۶۰ نانومول بر لیتر) نشان داد که مکمل‌سازی با دوز بالای ویتامین D3 به مدت ۵ سال، هیچ تفاوت معنی‌داری در بروز دیابت، سطح گلوکز خون، حساسیت به انسولین یا سایر نشانه‌های کنترل قند خون ایجاد نکرد.

بزرگترین کارآزمایی بالینی در این زمینه، با مشارکت ۲۴۲۳ بزرگسال مبتلا به پیش‌دیابت و اضافه وزن یا چاقی، نیز نتایج مشابهی را نشان داد. در این مطالعه، اغلب شرکت‌کنندگان دارای سطوح کافی ویتامین D در ابتدای مطالعه بودند. اگرچه تحلیل‌های پس از مطالعه نشان داد که مکمل‌سازی ویتامین D ممکن است در افراد با کمبود شدید ویتامین D (کمتر از ۳۰ نانومول بر لیتر) از بروز دیابت پیشگیری کند، اما این یافته در کل جمعیت مورد مطالعه قابل تعمیم نبود. یک فراتحلیل جامع از ۲۰ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۲۷۰۳ فرد مبتلا به



دیابت نشان داد که مکمل‌سازی با دوزهای مختلف ویتامین D (بین ۵/۰ تا ۱۲۵۰ میکروگرم در روز) به مدت ۲ تا ۶ ماه، منجر به کاهش اندک، اما معنی‌داری در مقاومت به انسولین شده است. این اثر بیشتر در افرادی مشاهده شد که در ابتدای مطالعه دارای کمبود ویتامین D بودند و دوزهای بالاتر ویتامین D را دریافت می‌کردند. با این حال، مکمل‌سازی ویتامین D تأثیر قابل‌توجهی بر کاهش سطح گلوکز خون ناشتا، هموگلوبین A1c یا افزایش سطح انسولین نداشت.

منابع

Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients*. 2021 Oct 1;13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491. PMID: 34684492; PMCID: PMC8539968.

Trimarco V, Manzi MV, Mancusi C, Strisciuglio T, Fucile I, Fiordelisi A, Pilato E, Izzo R, Barbato E, Lembo M, Morisco C. Insulin Resistance and Vitamin D Deficiency: A Link Beyond the Appearances. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Mar 17;9:859793. doi: 10.3389/fcvm.2022.859793. PMID: 35369303; PMCID: PMC8968037.

Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22988423; PMCID: PMC3440067.

Farahmand MA, Daneshzad E, Fung TT, Zahidi F, Muhammadi

- M, Bellissimo N, Azadbakht L. What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *BMC Endocr Disord.* 2023 Jan 16;23(1):15. doi: 10.1186/s12902-022-01209-x. PMID: 36647067; PMCID: PMC9841647.
- Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 2021 Oct 1;13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491. PMID: 34684492; PMCID: PMC8539968.
- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195. Epub 2012 Sep 3. PMID: 22988423; PMCID: PMC3440067.
- Xu Z, Gong R, Luo G, Wang M, Li D, Chen Y, Shen X, Wei X, Feng N, Wang S. Association between vitamin D3 levels and insulin resistance: a large sample cross-sectional study. *Sci Rep.* 2022 Jan 7;12(1):119. doi: 10.1038/s41598-021-04109-7. PMID: 34997087; PMCID: PMC8741779.
- Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 11;21(18):6644. doi: 10.3390/ijms21186644. PMID: 32932777; PMCID: PMC7554927.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Feb 26;5(1):8. doi: 10.1186/1758-5996-5-8. PMID: 23443033; PMCID: PMC3586569.
- Krisnamurti DGB, Louisa M, Poerwaningsih EH, Tarigan



TJE, Soetikno V, Wibowo H, Nugroho CMH. Vitamin D supplementation alleviates insulin resistance in prediabetic rats by modifying IRS-1 and PPAR γ /NF- κ B expressions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 31;14:1089298. doi: 10.3389/fendo.2023.1089298. PMID: 37324274; PMCID: PMC10266204.

Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, van Baak MA. The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1659-1669. doi: 10.2337/dc19-2265. PMID: 33534727.

نقش ویتامین D در سلامت قلب و عروق

ویتامین D به‌عنوان یک هورمون تنظیم‌کننده، نقش محوری در حفظ سلامت قلب و عروق ایفا می‌کند. این ویتامین از طریق تأثیر بر سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون (RAAS) و تنظیم فشار خون، کنترل رشد سلول‌های اندوتلیال و تعدیل فرآیندهای التهابی و فیبروتیک، بر سیستم قلبی عروقی اثر می‌گذارد.

کامبود ویتامین D با طیف وسیعی از اختلالات قلبی عروقی، از جمله اختلال عملکرد اندوتلیال، آترواسکلروز، هایپرتروفی بطن چپ و دیس‌لیپیدمی مرتبط است. این یافته‌ها حاکی از آن است که ویتامین D می‌تواند به‌عنوان یک عامل محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی¹ (CVDs) عمل کند.

مطالعات مشاهده‌ای متعدد، ارتباط بین سطوح بالاتر ویتامین D در خون و کاهش خطر رخداد‌های قلبی عروقی و مرگ‌ومیر را تأیید کرده‌اند. با این حال،

1. Cardiovascular Diseases

مطالعات بالینی در مورد تأثیر مکمل ویتامین D بر خطر بیماری‌های قلبی عروقی نتایج متناقضی ارائه داده‌اند.

یک فراتحلیل جامع از ۳۴ مطالعه مشاهده‌ای با بیش از ۱۸۰,۰۰۰ شرکت‌کننده به مدت بیش از ۳۲ سال، نشان داد که سطوح پایه 25(OH)D با کاهش خطر رخداد‌های قلبی عروقی، از جمله سکته قلبی، بیماری ایسکمی قلبی، نارسایی قلبی و سکته مغزی مرتبط است. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که به ازای هر ۲۵ نانومول بر لیتر (۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) افزایش در سطح سرمی 25(OH)D، خطر رخداد‌های قلبی عروقی، به‌طور متوسط ۱۰ درصد کاهش می‌یابد.

یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای بزرگ دیگر بر روی ۲۴۷,۵۷۴ بزرگسال دانمارکی به مدت ۰ تا ۷ سال نشان داده است که سطوح بسیار پایین (حدود ۱۲,۵ نانومول بر لیتر یا ۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و بسیار بالا (حدود ۱۲۵ نانومول بر لیتر یا ۵۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) ویتامین D در خون با افزایش خطر مرگ‌ومیر ناشی از CVD، سکته مغزی و سکته قلبی حاد مرتبط است.

فراتحلیل مطالعات آینده‌نگر نیز ارتباط بین کمبود ویتامین D، مصرف مکمل‌های ویتامین D و افزایش خطر سکته ایسکمیک، بیماری ایسکمی قلبی، سکته قلبی و مرگ زود هنگام را تأیید کرده‌اند. برخلاف مطالعات مشاهده‌ای که ارتباط بین کمبود ویتامین D و افزایش خطر CVD را نشان می‌دهند، نتایج مطالعات بالینی در این زمینه تاکنون قطعی نبوده است. به‌عنوان مثال، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل‌شده بر روی ۵,۱۱۰ بزرگسال نیوزلندی با میانگین سنی ۶۵,۹ سال، مکمل‌سازی با ویتامین D3 (یک دوز واحد ۵۰۰۰ میکروگرم ویتامین D3 به دنبال آن ۲۵۰۰ میکروگرم هر ماه) به مدت متوسط ۳,۳ سال، تأثیری بر وقوع رخداد‌های قلبی عروقی مهم مانند سکته قلبی، آنژین، نارسایی قلبی، آریتمی، آترواسکلروز، سکته مغزی، ترومبوز وریدی یا



مرگ ناشی از CVD نداشت. کارآزمایی بالینی بزرگ VITAL نیز نتایج مشابهی را نشان داد و مکمل ویتامین D را با کاهش قابل توجهی در میزان حملات قلبی، سکتته‌ها، یا مرگ‌های ناشی از علل قلبی عروقی مرتبط ندانست. در کارآزمایی بالینی WHI نیز، مکمل‌سازی روزانه با ۱۰ میکروگرم ویتامین D3 و ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم به مدت ۷ سال و همچنین در طول پیگیری طولانی‌مدت متوسط ۲۲/۳ سال، تأثیر قابل توجهی بر خطر کلی بیماری‌های قلبی عروقی نداشت.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که سطوح بالای کلسترول سرم و فشار خون دو عامل خطر اصلی برای CVD هستند. در این میان، نقش ویتامین D در تنظیم سطوح چربی خون نیز مورد توجه قرار گرفته است. یک فراتحلیل جامع از ۴۱ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۳,۴۳۴ نفر با میانگین سنی ۵۵ سال، نشان داده است که مکمل‌سازی با ویتامین D به میزان ۰,۵ تا ۲۱۴ میکروگرم در روز، به مدت ۶ هفته تا ۳ سال، منجر به کاهش معنی‌دار کلسترول کل، کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید در خون می‌شود. با این حال، این مکمل‌ها تأثیر قابل توجهی بر افزایش سطح کلسترول HDL نداشته‌اند.

مطالعات متعدد به بررسی تأثیر مکمل‌سازی ویتامین D بر فشار خون پرداخته‌اند، اما نتایج حاصل از این مطالعات نیز تاکنون قطعی و همسو نبوده است. یک فراتحلیل از ۴۶ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۴۵۴۱ نفر نشان داد که مکمل‌سازی با دوزهای معمول ویتامین D (۴۰ میکروگرم یا کمتر در روز) به مدت حداقل ۴ هفته، تأثیر معنی‌داری بر کاهش فشار خون سیستولیک یا دیاستولیک نداشته است. در مقابل، فراتحلیل دیگری از ۳۰ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۴۷۴۴ نفر نشان داد که مصرف بیش از ۲۰ میکروگرم ویتامین D3 در روز به مدت متوسط ۵,۶ ماه، منجر به کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در افراد با وزن طبیعی و فشار خون بالا می‌شود. با این حال، این مطالعه نشان داد که مصرف بیش از ۲۰ میکروگرم ویتامین D3 همراه با

مکمل‌های کلسیم در افراد دارای اضافه وزن یا چاقی، به جای کاهش، منجر به افزایش فشار خون می‌شود.

مطالعات ژنتیکی نیز به بررسی ارتباط بین وضعیت ویتامین D و فشار خون پرداخته‌اند. یک فراتحلیل از مطالعات ژنتیکی در ۵۸۱,۱۴۶ نفر نشان داد که کمبود ویتامین D و تغییرات ژنتیکی مرتبط با تولید کمتر ویتامین D در بدن، با افزایش فشار خون و خطر ابتلا به فشار خون بالا همراه است.

به‌طور کلی، نتایج کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که مکمل‌سازی ویتامین D به‌تنهایی قادر به کاهش قابل‌توجه خطر ابتلا به CVD نیست، حتی در افرادی که به‌طور اولیه دارای کمبود شدید ویتامین D (با سطح 25(OH)D کمتر از ۲۰ نانومول بر لیتر یا ۱۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر) هستند.

نقش ویتامین D در سندرم متابولیک

ارتباط بین ویتامین D و سندرم متابولیک به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، اما مکانیسم‌های دقیق پاتوفیزیولوژیکی آن هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. چاقی که یکی از اجزای اصلی سندرم متابولیک است، با سطوح پایین ویتامین D ارتباط دارد. ویتامین D تمایل زیادی برای اتصال به بافت چربی دارد و در افراد چاق ممکن است در این بافت انباشته شده و سطح آن در جریان خون کاهش یابد.

عادات نادرست مانند ممانعت از قرارگیری در معرض آفتاب و رژیم غذایی نامناسب می‌توانند کمبود ویتامین D را تشدید کرده و نقش مهمی در بروز سندرم متابولیک ایفا کنند. علاوه‌براین، تغییرات ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده ویتامین D نیز ممکن است موجب کاهش عملکرد و دسترسی زیستی آن شوند.

تحقیقات نشان داده‌اند که سطوح پایین ویتامین D با ابعاد مختلف



سندرم متابولیک مانند چاقی، مقاومت به انسولین و فشار خون بالا مرتبط است. در مطالعات انجام شده در جمعیت‌های مختلف، از جمله بزرگسالان کراهی و جمعیت اسپانیایی، سطوح پایین 25(OH)D با افزایش شیوع سندرم متابولیک، مشخص شده با دور کمر بالا، افزایش تری‌گلیسیرید و سطوح بالاتر LDL-C ارتباط داشته است. با این حال، رابطه دقیق علت و معلولی بین کمبود ویتامین D و سندرم متابولیک هنوز نامشخص است، با این وجود مطالعات طولی نشان داده‌اند که نظارت بر سطوح ویتامین D در افراد در معرض خطر سندرم متابولیک می‌تواند به شناسایی و مداخله زودهنگام کمک کند.

تحقیقات نشان می‌دهند که مکمل ویتامین D ممکن است برخی از اجزای سندرم متابولیک، به‌ویژه در افراد چاق و دارای کمبود ویتامین D را بهبود بخشد. مکمل ویتامین D با بهبود پروفایل چربی، از جمله کاهش تری‌گلیسیرید و VLDL-C و همچنین، بهبود حساسیت به انسولین (HOMA-IR) مرتبط است. این مکمل‌ها، همچنین قابلیت کاهش فشار خون را، به‌ویژه در افراد مبتلا به فشار خون بالا، نشان داده‌اند. با این حال، برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند و نشان داده‌اند که اثربخشی مکمل ویتامین D ممکن است به عواملی مانند دوز، مدت درمان و وضعیت پایه ویتامین D افراد بستگی داشته باشد.

ارتباط بین ویتامین D، کاهش وزن و ترکیب بدن

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که ارتباط معکوسی بین کمبود ویتامین D و چاقی وجود دارد، به طوری که افراد چاق معمولاً سطوح پایین‌تری از ویتامین D دارند. با این حال، مطالعات بالینی که به بررسی تأثیر مستقیم مکمل‌سازی ویتامین D بر کاهش وزن پرداخته‌اند، نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند. یک فراتحلیل نشان داده است که افرادی که موفق به کاهش وزن می‌شوند،

افزایش قابل توجهی در سطح ویتامین D خون خود تجربه می‌کنند. این یافته نشان می‌دهد که کاهش وزن می‌تواند به بهبود وضعیت ویتامین D کمک کند، اما لزوماً به معنای آن نیست که مکمل‌سازی ویتامین D به‌تنهایی موجب کاهش وزن شود. در یک مطالعه دیگر، مکمل‌سازی با ویتامین D و کلسیم در زنان یائسه منجر به کاهش جزئی وزن شد، به‌ویژه در افرادی که مصرف کلسیم پایینی داشتند. با این حال، یک فراتحلیل جامع‌تر نشان داد که مکمل‌سازی ویتامین D به‌تنهایی (بدون محدودیت کالری) تأثیر معنی‌داری بر کاهش وزن یا کاهش توده چربی ندارد.

منابع

- Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D supplementation and body weight status: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2014;15:528-37.
- Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, Papavassiliou AG. Role of vitamin D in atherosclerosis. *Circulation* 2013;128:2517-31.
- Mheid IA, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: Controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:89-100.
- Zhang R, Li B, Gao X, Tian R, Pan Y, Jiang Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: Dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:810-9.
- Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Tjonnlund A, Olsen A, Halkjaer J, et al. A reverse J-shaped association between



serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: The CopD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2339-46.

Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: Population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2794-802.

Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10, 277;doi:10.3390/nu10030277.

Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:608-16.

ویتامین B12؛ ساختار، عملکرد و فرآیند جذب در بدن

ویتامین B12 یک ویتامین محلول در آب است که به طور طبیعی در برخی غذاها یافت می‌شود و به‌عنوان مکمل غذایی و داروی تجویزی نیز در دسترس است. از آنجایی‌که این ویتامین حاوی عنصر معدنی کبالت است، ترکیباتی که دارای فعالیت ویتامین B12 هستند معمولاً با نام کوبالامین شناخته می‌شوند. دو شکل فعال متابولیکی ویتامین B12، متیل‌کوبالامین و ۵-دئوکسی‌آدنوزیل‌کوبالامین، به‌طور مستقیم فعالیت زیستی دارند. با این حال، دو شکل دیگر، هیدروکسی‌کوبالامین و سیانوکوبالامین، پس از تبدیل شدن به

متیل کوبالامین یا ۵-دئوکسی آدنوزیل کوبالامین، به اشکال فعال زیستی تبدیل می‌شوند.

ویتامین B12 برای تولید DNA و تأمین انرژی، به‌ویژه در سلول‌های پیش‌ساز اریترئوئید، ضروری است. این ویتامین به‌عنوان کوفاکتور برای دو آنزیم حیاتی در بدن عمل می‌کند: متیل‌مالونیل CoA موتاز و متیونین سنتاز. واکنش‌های متیلاسیون که توسط این آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند، برای اتصال قطعات اوکازاکی در حین تولید DNA ضروری هستند. در واقع، متیونین سنتاز تبدیل هموسیستئین به آمینواسید ضروری متیونین را کاتالیز می‌کند. متیونین برای تشکیل 5-آدنوزیل‌متیونین ضروری است که یک دهنده عمومی متیل برای تولید تقریباً ۱۰۰ نوع سوبسترای مختلف، از جمله DNA، RNA، پروتئین‌ها و لیپیدها بشمار می‌رود. L متیل‌مالونیل CoA موتاز نیز در متابولیسم پروبیونات، L متیل‌مالونیل CoA را به اسید چرب کوتاه‌زنجیره سوکسینیل CoA تبدیل می‌کند. ویتامین B12 برای رشد، میلین‌سازی و عملکرد سیستم عصبی مرکزی نیز ضروریست.

ویتامین B12 در غذا به پروتئین‌ها متصل است و برای جذب باید از آن‌ها جدا شود. این فرآیند، زمانی که غذا در دهان با بزاق مخلوط می‌شود، آغاز می‌گردد. ویتامین B12 آزادشده در براق، با یک پروتئین متصل‌شونده به کوبالامین به نام هاپتوکورین ترکیب می‌شود. در معده، ویتامین B12 بیشتری توسط اسید هیدروکلریک و پروتئین‌های معده از ماتریکس غذایی خود آزاد می‌شود و پس از آن به هاپتوکورین متصل می‌گردد. در دوازدهه، آنزیم‌های گوارشی، ویتامین B12 را از هاپتوکورین آزاد می‌کنند تا با فاکتور داخلی، پروتئینی که توسط سلول‌های جداری معده ترشح می‌شود و وظیفه حمل و نقل ویتامین را بر عهده دارد، ترکیب شود. کمپلکس حاصل در ایلئوم دیستال از طریق اندوسیتوز وابسته به گیرنده جذب می‌شود.



چنانچه ویتامین B12 به غذاهای غنی شده و مکمل‌های غذایی افزوده شود، از پیش به صورت آزاد است و نیازی به مرحله جداسازی ندارد. هنگام تجویز از طریق مسیر پارانترال نیز، ویتامین بلافاصله وارد جریان خون می‌شود. در خون، ویتامین B12 به پروتئین‌های پلازما متصل می‌شود. بافت‌ها ویتامین B12 را از طریق پروتئین‌های اختصاصی متصل‌شونده به B12 شامل ترانس کوبالامین I و II جذب می‌کنند. بیشتر ویتامین B12 در کبد ذخیره می‌شود. مقادیر RDA فعلی برای ویتامین B12 در جدول ۴ فهرست شده‌اند. برای بزرگسالان، معیار اصلی برای تعیین RDA، مقدار مورد نیاز برای حفظ وضعیت خون‌سازی سالم و سطوح سرمی ویتامین B12 بوده است. برای نوزادان ۰ تا ۱۲ ماهه، مقدار مصرف کافی (AI) تعیین شده که معادل میانگین مصرف ویتامین B12 در نوزادان سالم شیرخوار است.

جدول ۴) مقادیر مجاز توصیه‌شده (RDA) برای ویتامین B12 بر حسب میکروگرم (mcg). *مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۰/۴ mcg	۰/۴ mcg	تولد تا ۶ ماه*
		۰/۵ mcg	۰/۵ mcg	۷-۱۲ ماه*
		۰/۹ mcg	۰/۹ mcg	۱-۳ سال
		۱/۲ mcg	۱/۲ mcg	۴-۸ سال
		۱/۸ mcg	۱/۸ mcg	۹-۱۳ سال
۲/۸ mcg	۲/۶ mcg	۲/۴ mcg	۲/۴ mcg	۱۴-۱۸ سال
۲/۸ mcg	۲/۶ mcg	۲/۴ mcg	۲/۴ mcg	۱۹ سال به بالا

موارد مصرف سیانوکوبالامین

سیانوکوبالامین یک ترکیب مصنوعی ویتامین B12 است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان کمبود ویتامین B12 تأیید شده است. از نظر شیمیایی، سیانوکوبالامین به عنوان یک «کورینوئید» طبقه‌بندی می‌شود که نشان‌دهنده یک کمپلکس کبالت بلوری است. نام «سیانوکوبالامین» از گنجاندن یک گروه سیانید در داخل مولکول گرفته شده است.

موارد مصرف تأییدشده سیانوکوبالامین توسط FDA

عوامل مختلفی عوامل می‌توانند سبب کمبود ویتامین B12 شوند که در این شرایط، مصرف سیانوکوبالامین توصیه می‌شود:

- آنمی پرنیسیوز، اختلالی که در آن جذب ویتامین B12 به دلیل کمبود فاکتور داخلی در گاستریت آتروفیک دچار اختلال می‌شود. این وضعیت موجب کاهش جذب ویتامین B12 در بدن می‌گردد.
- مصرف طولانی‌مدت متفورمین و داروهای کاهش‌دهنده اسید معده که می‌توانند جذب این ویتامین را کاهش دهند.
- تکثیر بیش‌ازحد باکتری‌های روده کوچک که می‌تواند از طریق رقابت برای ویتامین B12، به کمبود آن منجر شود.
- گاسترکتومی کامل یا جزئی که منجر به حذف بافت تولیدکننده فاکتور داخلی و اختلال در جذب ویتامین B12 می‌شود.
- عفونت‌هایی مانند دیفلوبوتریوم لاتوم و هلیکوباکتر پیلوری
- نارسایی پانکراس که در آن توانایی غیرفعال‌سازی پروتئین‌های متصل‌کننده کوبالامین از دست می‌رود.
- بدخیمی‌های پانکراس یا روده



- رژیم‌های غذایی کاملاً گیاهی فاقد منابع حیوانی
- کمبود ترانس کوبالامین II.

موارد مصرف خارج از برچسب سیانوکوبالامین

موارد مصرف خارج از برچسب سیانوکوبالامین شامل موارد زیر می‌شود:

- استنشاق دود،
- مسمومیت با سیانید،
- واسکولوپاتی مرتبط با جراحی،
- شوک اتساع عروقی،
- کمبود اسید فولیک،
- اختلال شناختی و زوال عقل برگشت‌پذیر (نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه وجود دارد)،
- میلوپاتی ناشی از اکسید نیترو.

فارماکوکینتیک سیانوکوبالامین

- **جذب:** سیانوکوبالامین به سرعت از محل‌های تزریق جذب می‌شود و حداکثر ۱ ساعت پس از تزریق عضلانی به اوج خود می‌رسد.
- **توزیع:** ویتامین B12 جذب شده از طریق ترانس کوبالامین I و II، حمل می‌شود.
- **متابولیسم:** سیانوکوبالامین در بافت‌ها به یک کوفاکتور برای فرآیندهای متابولیکی مختلف تبدیل می‌شود.
- **دفع:** تقریباً ۵۰ تا ۹۸ درصد از سیانوکوبالامین تزریق شده در ادرار دفع

می‌شود و بخش قابل‌توجهی از آن طی ۸ ساعت اول دفع می‌گردد. همچنین، حدود ۳ تا ۸ میکروگرم سیانوکوبالامین به‌طور روزانه از طریق صفرها به دستگاه گوارش ترشح می‌شود که بخش عمده آن بازجذب می‌شود.

مصرف سیانوکوبالامین در گروه‌های خاص بیماران

- **اختلال کبدی:** درمان با ویتامین B12 هیچ ارتباطی با افزایش ترانس‌آمینازها یا آسیب حاد کبدی بالینی ندارد. ضمن اینکه، در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی مانند سیروز یا هپاتیت مزمن، ممکن است تجویز سیانوکوبالامین برای جلوگیری از کمبود ویتامین B12 ضروری باشد، زیرا این بیماری‌ها می‌توانند جذب ویتامین B12 را کاهش دهند یا موجب اختلال در ذخیره‌سازی آن در کبد شوند.
- **اختلال کلیوی:** بر اساس دستورالعمل‌های KDIGO، مکمل‌سازی با ویتامین B12 می‌تواند در بیماران مبتلا به کم‌خونی و بیماری مزمن کلیوی مفید باشد. با این حال، باید توجه داشت که سیانوکوبالامین ممکن است حاوی آلومینیوم باشد و تجمع آلومینیوم در این بیماران می‌تواند به سمیت سیستم عصبی مرکزی و استخوانی منجر شود. از این رو، اختلال عملکرد کلیوی به‌عنوان یک منع مصرف نسبی برای سیانوکوبالامین در نظر گرفته می‌شود.
- **ملاحظات بارداری:** کمبود ویتامین B12 می‌تواند خطر پیامدهای نامطلوب بارداری را افزایش دهد. بنابراین، مکمل‌سازی پیشگیرانه با ویتامین B12، به‌ویژه در مادران گیاهخوار، ضروری است.
- **ملاحظات شیردهی:** ویتامین B12 در شیر مادر وجود دارد. با این حال، عوامل خطر کمبود ویتامین B12 در نوزادان، شامل شیردهی انحصاری



توسط مادرانی است که به دلیل مصرف کم محصولات حیوانی یا سوءجذب، دچار کمبود ویتامین B12 هستند. پیامدهای نامطلوب سلامتی در نوزادان مبتلا به کمبود ویتامین B12، شامل کم‌خونی، عدم رشد و عوارض عصبی است. بنابراین، بهبود وضعیت ویتامین B12 در نوزادان از طریق مکمل‌سازی مادر در دوران شیردهی ضروری است.

عوارض جانبی سیانوکوبالامین

اگرچه سیانوکوبالامین یک ویتامین است، اما می‌تواند سبب بروز چندین عارضه جانبی، از جمله واکنش‌های آلرژیک مانند خارش، اریتما و کهیر شود. سایر عوارض جانبی پوستی، شامل آکنه، روزاسه و آنافیلاکسی ناشی از تزریق سیانوکوبالامین هستند. کبات که یکی از اجزای تشکیل‌دهنده کوبالامین است، ممکن است در بیمارانی که به آن حساسیت دارند، واکنش آلرژیک ایجاد کند. سایر عوارض جانبی شایع عبارت‌اند از:

- تنگی نفس (حتی با ورزش خفیف)،
- تورم و افزایش سریع وزن ادم ریوی،
- نارسایی احتقانی قلب،
- ضربان قلب نامنظم،
- ترومبوز عروقی محیطی،
- هیپوکالمی،
- گرفتگی عضلات پا،
- سوزن سوزن شدن/بی‌حسی،
- ضعف عضلانی یا احساس سستی،

- درد مفاصل،
- تب،
- زبان متورم،
- خارش یا بثورات پوستی،
- پلی‌سایتمی (سیانوکوبالامین ممکن است پلی‌سایتمی زمینه‌ای را آشکار کند).

موارد منع مصرف سیانوکوبالامین

موارد منع مصرف سیانوکوبالامین عبارت‌اند از:

- حساسیت به کبالت یا ویتامین B12 به دلیل خطر آنافیلاکسی،
- گزارش‌های محدودی از بیماری لبر اولیه با پیامدهای نامطلوب مانند آتروفی عصب بینایی در هنگام درمان با سیانوکوبالامین وجود دارد؛ در چنین مواردی، به دلیل محدودیت داده‌ها، استفاده با احتیاط توصیه می‌شود.
- اختلال عملکرد کلیوی: سیانوکوبالامین ممکن است حاوی آلومینیوم باشد. تجمع آلومینیوم می‌تواند منجر به سمیت سیستم عصبی مرکزی و استخوانی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیوی شود، بنابراین اختلال عملکرد کلیوی به‌عنوان یک منع مصرف نسبی در نظر گرفته می‌شود.
- فرمولاسیون سیانوکوبالامین حاوی الکل بنزیل است که با سندرم نفس‌زدن کشنده^۱ در نوزادان نارس مرتبط است.

1. Fatal Gasping Syndrome



- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
- Carmel R. Cobalamin (vitamin B12). In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:369-89.
- Allen LH. Vitamin B12. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, et al., eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. London and New York: Informa Healthcare; 2010:812-20.
- Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr 2012;3:54-5.
- Stabler SP. Vitamin B12. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition. 11th ed. Washington, DC: Elsevier; 2020:257-71.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):149-60.
- Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. J Inher Metab Dis. 2019 Jul;42(4):673-685.
- Kräutler B. Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. Subcell Biochem. 2012;56:323-46.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprowa MG, White NH, Crandall JP., Diabetes Prevention Program

ResearchGroup. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1754-61.

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):706-715.

Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007 Nov;232(10):1266-74.

Fortin JL, Waroux S, Giocanti JP, Capellier G, Ruttimann M, Kowalski JJ. Hydroxocobalamin for poisoning caused by ingestion of potassium cyanide: a case study. *J Emerg Med.* 2010 Sep;39(3):320-4.

Charles FG, Murray LJ, Giordano C, Spiess BD. Vitamin B12 for the treatment of vasoplegia in cardiac surgery and liver transplantation: a narrative review of cases and potential biochemical mechanisms. *Can J Anaesth.* 2019 Dec;66(12):1501-1513.

نقش سیانوکوبالامین در مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک

شواهد روزافزون بر نقش ریزمغذی‌ها، از جمله ویتامین‌های گروه B، در تنظیم مسیرهای متابولیک تأکید دارند. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط Zhen Li و همکاران (۲۰۱۸) انجام شد، ارتباط بین ویتامین B12، اسید فولیک و شاخص‌های مقاومت به انسولین مانند HOMA-IR در ۲۷۸ بیمار مبتلا به چاقی مفرط مورد بررسی قرار گرفت. سطوح بالای اسید فولیک در گلبول‌های قرمز و کاهش سطح پلاسمایی ویتامین B12، به‌طور مستقل با مقادیر بالاتر



HOMA-IR مرتبط بودند. علاوه بر این، متیل مالونیک اسید (MMA)، به عنوان نشانگر کمبود ویتامین B12، ارتباط مثبتی با HOMA-IR نشان داد. جمشیدی و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای به بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین B12، شاخص‌های قند خون و BMI در ۹۰ فرد سالمند پرداختند. نتایج نشان داد که ۵۸ درصد از شرکت‌کنندگان دارای سطح نامطلوب ویتامین B12 بودند که با افزایش قند خون ناشتا و BMI ارتباط داشت. همچنین، ارتباط معناداری بین دریافت رژیم ویتامین B12 (عمدتاً از منابع غذایی مانند گوشت و تخم‌مرغ) و سطوح سرمی این ویتامین مشاهده شد. شواهد طولی در خصوص ویتامین‌های گروه B و خطر سندرم متابولیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. Jie Zhu و همکاران، در یک پایش ۳۰ ساله، ارتباط بین دریافت رژیم و غلظت سرمی فولیک اسید، ویتامین B6 و ویتامین B12 را با بروز سندرم متابولیک در ۴۴۱۴ بزرگسال مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه که در سال ۲۰۲۳ منتشر شد، نشان داد ارتباط معکوسی بین سطوح بالاتر دریافت ویتامین‌های گروه B و خطر سندرم متابولیک وجود دارد. روند مشابهی برای سطوح سرمی این ویتامین‌ها مشاهده شد، به طوری که خطر سندرم متابولیک در سطوح بالاتر فولیک اسید، ویتامین B6 و ویتامین B12 به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دریافت کافی ویتامین‌های گروه B می‌تواند اثر محافظتی در برابر توسعه سندرم متابولیک داشته باشد.

در مجموع نتایج پژوهش‌های بالینی نشان می‌دهند که ویتامین‌های گروه B، به ویژه ویتامین B12، فولیک اسید و ویتامین B6، نقش مهمی در تنظیم مقاومت به انسولین و کاهش خطر سندرم متابولیک ایفا می‌کنند. درک تعاملات متابولیکی آن‌ها، امکان مداخلات هدفمند برای رفع کمبودها و بهینه‌سازی نتایج متابولیک را فراهم می‌کند.

Li Z, Gueant-Rodriguez RM, Quilliot D, Sirveaux MA, Meyre D, Gueant JL, Brunaud L. Folate and vitamin B12 status is associated with insulin resistance and metabolic syndrome in morbid obesity. Clin Nutr. 2018 Oct; 37(5):1700-1706. doi: 10.1016/j.clnu.2017.07.008. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28780990.

Jamshidi, S., Ahmadi, A., Nasimi, N., Razmjoui, N., Bagheri, S., Esmaeilinezhad, Z. The Relationship between Serum Vitamin B12 and Glycemic Indices, BMI, and Dietary Components in Elderly. International Journal of Nutrition Sciences, 2020; 5(4): 167-173. doi: 10.30476/ijns.2020.88377.1098.

Zhu J, Chen C, Lu L, Shikany JM, D'Alton ME, Kahe K. Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Status in Association With Metabolic Syndrome Incidence. JAMA Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2250621. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50621. PMID: 36630134; PMCID: PMC9856626.

اثرات ویتامین B12 بر هموسیستئین و خطر بیماری‌های قلبی عروقی و سکته مغزی

همان‌طور که در فصل‌های پیش اشاره شد، سطوح بالای هموسیستئین با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) مرتبط است. ویتامین B12 و سایر ویتامین‌های گروه B در متابولیسم هموسیستئین نقش دارند؛ از این رو تصور می‌شود مکمل‌سازی با این ریزمغذی‌ها می‌تواند با کاهش سطح



هموسیستئین، خطر CVD را کاهش دهد. با این حال، مطالعات بررسی ارتباط بین مصرف ویتامین B12 و خطر CVD نتایج منفی نشان داده‌اند. دو فراتحلیل، یکی شامل ۱۱ مطالعه گروهی آینده‌نگر با ۳۶۹,۷۴۶ شرکت‌کننده و گزارش ۵,۱۳۳ مورد بیماری کرونر قلب و دیگری شامل ۱۲ مطالعه آینده‌نگر با ۳۸۹,۹۳۸ شرکت‌کننده و ثبت ۱۰,۷۴۹ مورد سکته مغزی در طول ۴,۲ تا ۱۹ سال (شامل ۱۰ مطالعه که مصرف ویتامین B12 از رژیم غذایی و خطر سکته مغزی را بررسی کردند)، هیچ ارتباط معنی‌داری بین مصرف ویتامین B12 و خطر بیماری کرونر قلب یا سکته مغزی نشان ندادند.

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی نشان داده‌اند که مکمل‌های ویتامین B12 (و اسید فولیک) سطح هموسیستئین را کاهش می‌دهند، اما در کاهش خطر CVD مؤثر نیستند. در یک مرور سیستماتیک کوکیرین که اثر مداخلات کاهش‌دهنده هموسیستئین بر رخدادهای قلبی عروقی را بر اساس ۱۵ مطالعه با ۷۱,۴۲۲ شرکت‌کننده بررسی کرد، مشخص شد که مکمل‌های ویتامین B12، چه به تنهایی و چه همراه با سایر ویتامین‌های گروه B، از بروز حملات قلبی یا کاهش نرخ مرگ‌ومیر در افراد در معرض خطر یا مبتلا به CVD جلوگیری نمی‌کنند.

همچنین، پایش طولانی‌مدت کارآزمایی B-PROOF که در آن ۱,۲۹۸ شرکت‌کننده به مدت ۵۴ ماه تحت مقایسه روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک و ۵۰۰ میکروگرم ویتامین B12 با دارونما قرار گرفتند، نشان داد که این مداخله تأثیری بر کاهش خطر CVD نداشته است.

به‌طور کلی، شواهد موجود حاکی از آن است که مکمل‌سازی با ویتامین B12، چه به تنهایی و چه همراه با سایر ویتامین‌های گروه B، خطر CVD یا مرگ‌ومیر ناشی از آن را کاهش نمی‌دهد.

- Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96: 991-1003.
- Debreceni B, Debreceni L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther* 2014;32:130-8.
- Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B12 and risk of coronary heart disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:2697-707.
- Chen L, Li Q, Fang X, Wang X, Min J, Wang F. Dietary Intake of Homocysteine Metabolism-Related B-Vitamins and the Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr.* 2020 Nov 16;11(6): 1510-1528. doi: 10.1093/advances/nmaa061. PMID: 32503038; PMCID: PMC7666912.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine -lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD006612.
- Oliai Araghi S, Kieft-de Jong JC, van Dijk SC, Swart KMA, Ploegmakers KJ, Zillikens MC, et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. *Clin Nutr* 2021;40:1199-1206.



نقش ویتامین E در سلامت بدن

ویتامین E، به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی برجسته خود، نقشی اساسی در محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد ایفا می‌کند. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌توانند به بروز بیماری‌های مزمنی همچون بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان کمک کنند. ویتامین E که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی عمل می‌کند، از اکسیداسیون لیپیدها و تولید ROS جلوگیری می‌کند.

از میان هشت شکل ویتامین E، آلفا-توکوفرول بیشترین فعالیت زیستی را دارد و ترجیحاً توسط کبد حفظ و منتقل می‌شود تا دسترسی کافی برای عملکردهای حیاتی سلولی فراهم شود. علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانی، این ویتامین تأثیرات مهمی بر تقویت سیستم ایمنی، سلامت اندوتلیوم و تنظیم بیان ژن دارد. همچنین، با مهار پروتئین کیناز C که در تکثیر و تمایز سلولی نقش دارد، سیگنال‌دهی سلولی را تعدیل کرده و عملکرد اندوتلیال را از طریق افزایش آزادسازی پروستاگلاندین‌ها بهبود می‌بخشد.

با توجه به عملکردهای متنوعی که دارد، ویتامین E یک ریزمغذی ضروری محسوب می‌شود و مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) آن بر اساس توصیه‌های تغذیه‌ای، به‌ویژه با تأکید بر شکل فعال زیستی آن یعنی RRR-آلفا-توکوفرول، تنظیم شده است (جدول ۵).

جدول ۵) مقادیر مجاز توصیه شده (RDA) برای ویتامین E بر حسب میلی‌گرم (mg). *مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۴ mg	۴ mg	۰-۶ ماه*
		۵ mg	۵ mg	۷-۱۲ ماه*
		۶ mg	۶ mg	۱-۳ سال
		۷ mg	۷ mg	۴-۸ سال
		۱۱ mg	۱۱ mg	۹-۱۳ سال
۱۹ mg	۱۵ mg	۱۵ mg	۱۵ mg	۱۴ سال و بالاتر

اثر ویتامین E بر شاخص‌های گلیسمی و مقاومت به انسولین در بزرگسالان مبتلا به دیابت

چندین کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده (RCT) اثر مصرف ویتامین E بر شاخص‌های گلیسمی و مقاومت به انسولین را در بزرگسالان مبتلا به دیابت بررسی کرده و به نتایج متناقضی رسیده‌اند. در فراتحلیل به‌روزشده اسبغی و همکاران در سال ۲۰۲۳، ۳۸ RCT با ۲۱۷۱ بیمار مبتلا به دیابت (۱۱۱۰ نفر در گروه ویتامین E و ۱۰۶۱ نفر در گروه کنترل) تحلیل شدند. نتایج نشان داد ویتامین E به‌طور معنی‌داری سطوح HbA1c، انسولین ناشتا و HOMA-IR را کاهش می‌دهد، اما اثری بر گلوکز خون ناشتا ندارد. باین‌حال، در مطالعات با مدت مداخله کمتر از ۱۰ هفته، مصرف ویتامین E گلوکز خون ناشتا را نیز کاهش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ویتامین E در بهبود HbA1c و مقاومت به



انسولین در بیماران مبتلا به دیابت مفید است و مداخلات کوتاه‌مدت آن گلوکز خون ناشتا را کاهش می‌دهد.

در سال ۲۰۲۴، یک مرور سیستماتیک و فراتحلیل بر روی ۲۵ مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر و ۱۵ کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده (RCT) به‌منظور بررسی ارتباط آنتی‌اکسیدان‌های غذایی ویتامین E و ویتامین C با دیابت نوع ۲ (T2D) و ویژگی‌های مرتبط انجام شد. نتایج مطالعات مشاهده‌ای نشان داد که مصرف آنتی‌اکسیدان‌های غذایی و سطح گردش آن‌ها با کاهش خطر T2D مرتبط است. پایین‌ترین خطر در مصرف روزانه ۷۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۱۲ میلی‌گرم ویتامین E مشاهده شد. بااین‌حال، در RCTها، مکمل‌سازی با ویتامین E اثر حفاظتی بر T2D نشان نداد، اما مصرف بیشتر ویتامین C غذایی و مکمل‌سازی ویتامین E با کاهش مقاومت به انسولین همراه بود. شواهد قوی‌تری برای ارتباط بین ویتامین E غذایی و T2D وجود داشت، درحالی‌که سایر ارتباطات از قطعیت کمتری برخوردار بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مصرف متعادل ویتامین‌های C و E ممکن است با کاهش مقاومت به انسولین، خطر T2D را کاهش دهد. بااین‌حال، عدم مشاهده تأثیر مثبت مکمل‌ها در RCTها نشان می‌دهد که مصرف کافی و طبیعی این ویتامین‌ها، نه مقادیر زیاد، در پیشگیری از T2D اهمیت بیشتری دارد.

🩺 نقش ویتامین E در بیماری‌های قلبی عروقی

شواهد موجود نشان می‌دهند که ویتامین E ممکن است در پیشگیری یا تأخیر در بروز بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) نقش داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که این ویتامین قادر است از اکسیداسیون کلسترول LDL جلوگیری کند؛ فرایندی که به‌عنوان یک مرحله آغازین مهم در بروز آترواسکلروز شناخته می‌شود. ویتامین E، همچنین ممکن است از تشکیل

لخته‌های خون که می‌توانند منجر به حمله قلبی یا ترومبوآمبولی وریدی شوند، پیشگیری کند.

چندین مطالعه مشاهده‌ای نیز ارتباط بین مصرف بالاتر ویتامین E و کاهش میزان بیماری‌های قلبی را گزارش کرده‌اند. به‌عنوان مثال، یک مطالعه بر روی حدود ۹۰,۰۰۰ پرستار نشان داد که بروز بیماری‌های قلبی در افرادی که بیشترین میزان مصرف ویتامین E، عمدتاً از طریق مکمل‌ها، را داشتند، ۳۰ تا ۴۰ درصد کمتر بود.

در یک مطالعه بر روی ۵,۱۳۳ مرد و زن فنلاندی که به مدت متوسط ۱۴ سال پیگیری شدند، مصرف بالاتر ویتامین E از طریق غذا با کاهش مرگ‌ومیر ناشی از CVD همراه بود. با این حال، نتایج کارآزمایی‌های بالینی تصادفی اثربخشی مکمل‌های ویتامین E را در پیشگیری از CVD زیر سؤال می‌برند. به‌عنوان مثال، مطالعه «ارزیابی پیشگیری از پیامدهای قلبی یا HOPE» که تقریباً ۱۰,۰۰۰ بیمار با خطر بالای حمله قلبی یا سکته مغزی را به مدت ۴/۵ سال پیگیری کرد، نشان داد که شرکت‌کنندگانی که روزانه ۴۰۰ IU ویتامین E طبیعی (معادل ۲۶۸ میلی‌گرم) دریافت می‌کردند، کاهش قابل توجهی در بروز رخداد‌های قلبی عروقی یا بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی یا درد قفسه سینه نسبت به گروه دارونما نداشتند.

در مطالعه پیگیری TOO-HOPE، تقریباً ۴۰۰۰ نفر از شرکت‌کنندگان به مدت ۵/۲ سال دیگر به مصرف ویتامین E یا دارونما ادامه دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که ویتامین E پس از ۷ سال درمان، محافظت قابل توجهی در برابر حملات قلبی، سکته‌ها، آنژین ناپایدار یا مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی یا دیگر علل ارائه نمی‌دهد.

کارآزمایی‌های HOPE و HOPE-TOO شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه داده‌اند که نشان می‌دهند دوزهای متوسط تا بالای مکمل‌های ویتامین E خطر وقوع



رخدادهای قلبی عروقی جدی را در مردان و زنان بالای ۵۰ سال با بیماری قلبی عروقی شناخته شده یا دیابت کاهش نمی‌دهند.

همچنین در مطالعه ویتامین و استروژن آنژیوگرافی زنان نشان داد که در بین ۴۲۳ زن یائسه با درجات مختلف تنگی عروق کرونر که به مدت بیش از ۴ سال، روزانه مکمل‌های حاوی ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E و ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C یا دارونما دریافت کردند، شواهدی از تأثیر مثبت مکمل‌ها بر پیشگیری از وقایع قلبی عروقی به دست نیامد.

در کارآزمایی دیگری که اثرات ویتامین E بر سلامت قلب و عروق را بررسی کرد، حدود ۴۰,۰۰۰ زن سالم بالای ۴۵ سال به صورت تصادفی برای دریافت ۶۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E یا دارونما انتخاب و به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند. این مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری در رخدادهای قلبی عروقی کلی یا مرگ‌ومیر کلی بین گروه‌ها نشان نداد. با این حال، مصرف‌کنندگان ویتامین E کاهش ۲۴ درصدی در مرگ‌ومیر قلبی عروقی داشتند و زنان بالای ۶۵ سال کاهش چشمگیری در حمله قلبی غیر کشنده (۲۶ درصد) و مرگ‌ومیر قلبی عروقی (۴۹ درصد) را تجربه کردند.

کارآزمایی بالینی منتشر شده دیگری در مورد ویتامین E و سلامت قلبی عروقی مردان شامل حدود ۱۵,۰۰۰ پزشک سالم بالای ۵۰ سال بود که به طور تصادفی روزانه ۴۰۰ واحد آلفا-توکوفرول مصنوعی همراه با ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C یا دارونما دریافت کردند. طی ۸ سال پیگیری، مصرف ویتامین E یا C تأثیری بر وقایع قلبی عروقی، سکته قلبی، سکته مغزی یا مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی نداشت.

به طور کلی، کارآزمایی‌های بالینی شواهدی مبنی بر پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی یا کاهش مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری‌ها با استفاده معمول از مکمل‌های ویتامین E ارائه نکرده‌اند. با این حال، شرکت‌کنندگان در این

مطالعات عمدتاً افراد میانسال یا مسن با بیماری قلبی عروقی شناخته شده یا عوامل خطر این بیماری بودند. برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که برای درک بهتر سودمندی بالقوه ویتامین E در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی، ممکن است به مطالعات طولانی‌مدت در شرکت‌کنندگان جوان‌تر که دوزهای بالاتری از مکمل را مصرف می‌کنند، نیاز باشد. بنابراین، تحقیقات بیشتر برای تعیین اینکه آیا مکمل ویتامین E ارزش محافظتی برای افراد جوان‌تر و سالم‌تر که در معرض خطر واضح بیماری‌های قلبی عروقی نیستند، دارد، ضروری است.

همچنین، نتایج پژوهش‌های اخیر نشان داده است که استفاده از ترکیبی از انواع مختلف ویتامین E ممکن است نسبت به استفاده از یک نوع خاص، اثرات مؤثرتری داشته باشد. به عبارت دیگر، استفاده از توکوفرول‌های ترکیبی (آلفا، بتا، گاما و دلتا) یا توکوترینول‌ها ممکن است در پیشگیری و درمان بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌هایی که با التهاب و آسیب سلولی مرتبط هستند، مؤثرتر باشد. با این حال، برای تأیید این یافته‌ها و تعیین بهترین دوز و ترکیب ویتامین E، به تحقیقات بیشتری نیاز است.

منابع

Asbaghi, O., Nazarian, B., Yousefi, M. et al. Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J* 22, 10 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00840-1>.

Lampousi AM, Lundberg T, Löfvenborg JE, Carlsson S. Vitamins C, E, and β -Carotene and Risk of Type 2



Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2024 May;15(5):100211. doi: 10.1016/j.advnut.2024.100211. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38493875; PMCID: PMC11002795.

Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. *Circulation* 2007;116:1497-1503.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993;328:1444-9.

Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180-9.

Traber MG. Heart disease and single-vitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2007;85:293S-9S.

Jialal I, Devaraj S. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al.; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.

Brown BG, Crowley J. Is there any hope for vitamin E? *JAMA* 2005;293:1387-90.

Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy

and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002;288:2432-40.

نیاسین (ویتامین B3) در سلامت بدن

نیاسین (ویتامین B3)، شامل اسید نیکوتینیک، نیکوتین‌آمید و مشتقات آن‌ها، نقش اساسی در متابولیسم سلولی ایفا می‌کند. این ویتامین با تبدیل شدن به کوآنزیم‌های نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADP) در بیش از ۴۰۰ واکنش آنزیمی شرکت می‌کند که عمدتاً در تولید انرژی و فرآیندهای سلولی، از جمله حفظ یکپارچگی ژنوم، تنظیم بیان ژن و دفاع آنتی‌اکسیدانی نقش دارند.

NAD برای واکنش‌های کاتابولیک ضروری است و تبدیل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها به ATP را تسهیل می‌کند، درحالی‌که NADP از مسیرهای آنابولیک، از جمله تولید کلاسترول و اسیدهای چرب، پشتیبانی می‌کند. نیاسین، همچنین در فرآیند سم‌زدایی دخیل است و مقادیر بیش‌ازحد آن توسط کبد متابولیزه و دفع می‌شود.

توانایی بدن در تولید نیاسین از تریپتوفان، سطوح کافی نیاسین را تضمین می‌کند. کمبود نیاسین منجر به اختلال در تولید NAD و اختلال عملکرد سلولی می‌شود. مقادیر توصیه‌شده روزانه (RDA) برای نیاسین بر اساس نیازهای متابولیکی تعیین و بسته به سن، جنس و وضعیت فیزیولوژیکی تنظیم می‌شود. مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) برای نیاسین در جدول ۶ فهرست شده‌اند.



جدول ۶) مقادیر مصرف توصیه شده روزانه (RDA) برای نیاسین بر حسب میلی گرم (mg). *مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۲ mg	۲ mg	تولد تا ۶ ماه*
		۴ mg	۴ mg	۷-۱۲ ماه*
		۶ mg	۶ mg	۱-۳ سال
		۸ mg	۸ mg	۴-۸ سال
		۱۲ mg	۱۲ mg	۹-۱۳ سال
۱۷ mg	۱۸ mg	۱۴ mg	۱۶ mg	۱۴-۱۸ سال
۱۷ mg	۱۸ mg	۱۴ mg	۱۶ mg	۱۹ سال به بالا

● تأثیر نیاسین بر متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین

نیاسین، به دلیل توانایی خود در بهبود پروفایل چربی خون، از جمله افزایش HDL-C و کاهش LDL-C و تری گلیسیریدها، به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال، اثرات آن بر متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین، به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت یا افراد در معرض خطر، نگرانی‌هایی ایجاد کرده است.

شواهد موجود نشان می‌دهد که نیاسین می‌تواند بر متابولیسم گلوکز تأثیر منفی داشته باشد. به عنوان مثال، یک مطالعه در سال ۲۰۱۴، با بررسی اثرات نیاسین طولانی‌مدت (۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) در زنان یائسه غیر دیابتی نشان داد که نیاسین سطوح گلوکز پلازما را ۱۰/۶ درصد، انسولین را ۶۱/۸ درصد و

پیتید C را ۴۶٪ درصد افزایش می‌دهد. این تغییرات حتی با وجود مداخلات ورزشی نیز مشاهده شدند. بر اساس این یافته‌ها، محققان تأکید کردند که نظارت دقیق بر بیماران تحت درمان با نیاسین، به دلیل اثرات بالقوه آن بر متابولیسم گلوکز، ضروری است.

علاوه بر این، در یک فراتحلیل شامل ۲۶,۳۴۰ شرکت‌کننده غیر دیابتی، بررسی‌ها نشان داد که نیاسین خطر دیابت جدید را تا ۳۴ درصد افزایش می‌دهد. این یافته‌ها به اثرات بالقوه دیابت‌زایی نیاسین اشاره دارند و بر اهمیت ارزیابی دقیق نسبت خطر به فایده تأکید می‌کنند. در مطالعه‌ای دیگر، اثرات نیاسین بر لیپیدها و قند خون در بیماران دیابتی مبتلا به بیماری شریانی محیطی بررسی شد. نتایج نشان داد که نیاسین موجب بهبود قابل‌توجه پروفایل لیپیدی شد، اما میانگین سطوح گلوکز ناشتا را به میزان ۸/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش داد. همچنین، در یک کارآزمایی دیگر، اثرات نیاسین با رهایش طولانی‌مدت بر HbA1c و گلوکز ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت که نتایج اولیه نشان‌دهنده تأثیر نیاسین بر HbA1c و گلوکز ناشتا است.

● مکانیسم‌های تغییرات متابولیکی ناشی از نیاسین

اثرات دیابت‌زایی نیاسین عمدتاً به واسطه مهار لیپولیز در بافت چربی و کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد (FFA) توضیح داده می‌شود. کاهش مزمن FFA ممکن است منجر به مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی شود. علاوه بر این، نیاسین می‌تواند جذب گلوکز در عضلات اسکلتی را مختل کرده و سبب بروز هایپرگلیسمی گردد. بر همین اساس، پایش منظم گلوکز ناشتا، HbA1c و انسولین در بیماران تحت درمان با نیاسین ضروری است.

تجویز نیاسین باید با احتیاط در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک یا دیابت صورت گیرد. در موارد دیس‌لیپیدمی، استفاده از داروهای جایگزین



مانند فیبرات‌ها یا استاتین‌ها می‌تواند گزینه‌های مناسب‌تری باشد. همچنین، مصرف دوزهای پایین‌تر نیاسین یا فرمولاسیون‌های جدید ممکن است خطر عوارض جانبی را کاهش دهد، اما همچنان به بررسی‌های بیشتری نیاز است. در فرمولاسیون شوگر متابالانس، این یافته‌ها مدنظر قرار گرفته و از مقادیر پایین‌تر نیاسین استفاده شده است تا عوارض احتمالی به حداقل برسد. در مجموع، اگرچه نیاسین یک درمان مؤثر برای دیس‌لیپیدمی محسوب می‌شود، اثرات آن بر متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین باید با دقت ارزیابی شود. پزشکان باید درمان را متناسب با شرایط خاص هر بیمار تنظیم کرده و نظارت دقیقی بر وضعیت متابولیکی بیمار داشته باشند تا خطرات احتمالی کاهش یابد.

نقش نیاسین در بیماری‌های قلبی عروقی

دوزهای بسیار بالای اسید نیکوتینیک که بیش از ۱۰۰ برابر مقدار توصیه‌شده روزانه (RDA) هستند و به مدت ماه‌ها یا سال‌ها مصرف می‌شوند، به‌عنوان درمان‌های مؤثری برای اختلالات لیپیدی شناخته شده‌اند. نیکوتین‌آمید این اثر را ندارد، زیرا برخلاف اسید نیکوتینیک، به گیرنده‌هایی که واسطه اثرات اسید نیکوتینیک بر پروفایل‌های لیپیدی هستند، متصل نمی‌شود. مطالعاتی که از اواخر دهه ۱۹۵۰ انجام شده‌اند، نشان می‌دهند که دوزهای بالای اسید نیکوتینیک می‌توانند سطح HDL را ۱۰ تا ۳۰ درصد، سطح LDL را ۱۰ تا ۲۵ درصد، سطح تری‌گلیسیریدها را ۲۰ تا ۵۰ درصد و سطح لیپوپروتئین (a) را ۱۰ تا ۳۰ درصد کاهش دهند.

در مجموع، این تغییرات در پارامترهای لیپیدی می‌توانند خطر رخدادهای قلبی عروقی اولیه یا بعدی، مانند حملات قلبی و سکته مغزی را در بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروزی کاهش دهند. بااین‌حال،

علی‌رغم ده‌ها کارآزمایی بالینی منتشرشده، متخصصان در خصوص ارزش اسید نیکوتینیک برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی، به‌ویژه با توجه به عوارض جانبی، نگرانی‌های ایمنی و رعایت ضعیف رژیم درمانی توسط بیماران، توافق نظر ندارند.

در یک کارآزمایی بالینی بزرگ که در دهه ۱۹۷۰ انجام شد، ۸,۳۴۱ شرکت‌کننده ۳۰ تا ۶۴ ساله که سابقه یک یا چند حمله قلبی داشتند، به‌طور تصادفی برای دریافت یکی از پنج داروی کاهش‌دهنده چربی خون، از جمله ۳۰۰۰ میلی‌گرم در روز اسید نیکوتینیک یا دارونما برای مدت متوسط ۶/۲ سال انتخاب شدند. افرادی که اسید نیکوتینیک مصرف می‌کردند، در طول پنج سال درمان، به‌طور متوسط سطح کلسترول سرم خود را ۹/۹ درصد و سطح تری‌گلیسیرید را ۱/۲۶ درصد کاهش دادند. در طول ۵ تا ۸/۵ سال پیگیری، گروهی که اسید نیکوتینیک مصرف می‌کردند، کاهش قابل‌توجهی در سگته‌های قلبی غیرکشنده داشتند، اما تعداد بیشتری از آریتمی‌های قلبی را تجربه کردند. با این حال، نرخ کلی مرگ‌ومیر یا مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های خاص مانند بیماری کرونر قلب کاهش نیافت. جالب این‌که ۹ سال پس از پایان مطالعه، افرادی که اسید نیکوتینیک مصرف کرده بودند، کاهش ۱۱ درصدی در مرگ‌ومیر کلی در مقایسه با گروه دارونما نشان دادند.

داروهای استاتین به‌عنوان درمان اصلی برای هایپرلیپیدمی و کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروزی شناخته می‌شوند. از این رو، طی چند دهه گذشته، کارآزمایی‌های بالینی به بررسی این موضوع پرداخته‌اند که آیا این ماده می‌تواند حفاظت اضافی قلبی عروقی برای افرادی که استاتین مصرف می‌کنند، فراهم کند یا خیر.

در بزرگ‌ترین کارآزمایی بالینی بین‌المللی و چندمرکزی اسید نیکوتینیک که تاکنون انجام شده است، ۲۵,۶۷۳ بزرگسال ۵۰ تا ۸۰ ساله مبتلا به بیماری



قلبی عروقی که استاتین مصرف می‌کردند، به طور تصادفی برای دریافت ۲ گرم در روز اسید نیکوتینیک پیوسته‌رزش همراه با دارویی برای کاهش اثر گرگرفتگی اسید نیکوتینیک یا دارونما به مدت متوسط ۴ سال انتخاب شدند. گروه دریافت‌کننده اسید نیکوتینیک کاهش متوسط ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در سطح LDL، ۳۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در سطح تری‌گلیسیرید و افزایش ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در سطح HDL را تجربه کردند. با این حال، این گروه کاهش معنی‌داری در میزان زخدهای عروقی عمده نسبت به گروه دارونما (که تنها استاتین مصرف می‌کرد) نشان ندادند. علاوه‌براین، مصرف اسید نیکوتینیک با افزایش قابل‌توجه خطر ابتلا به دیابت، مشکلات گوارشی نظیر دیس‌پپسی، اسهال، زخم، خونریزی‌های روده‌ای و مغزی، بثورات پوستی و زخم‌ها همراه بود.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی شامل ۳۴۱۴ بیمار مبتلا به بیماری قلبی عروقی، پس از ۳ سال متوقف شد. محققان متوجه شدند بیمارانی که علاوه‌بر داروهای کاهش‌دهنده کلسترول، نیاسین مصرف می‌کردند، نسبت به افرادی که تنها دارو مصرف می‌کردند، هیچ تفاوتی در کاهش رخدهای قلبی عروقی نداشتند. با این حال، نیاسین به‌طور مؤثری تری‌گلیسیرید و LDL را کاهش و سطح HDL را افزایش داد. علاوه‌براین، نتایج نشان داد که مصرف نیاسین توسط بیماران خطر ابتلا به سکته مغزی ایسکمیک را افزایش می‌دهد.

دو بررسی سیستماتیک در سال ۲۰۱۷ نشان دادند که درمان با اسید نیکوتینیک، با وجود بهبود پروفایل لیپیدی، محافظت قلبی عروقی معناداری ارائه نمی‌دهد. یکی از بررسی‌ها شامل ۲۳ کارآزمایی با ۳۹،۱۹۵ شرکت‌کننده (اغلب استفاده‌کننده از استاتین)، نشان داد اسید نیکوتینیک تأثیری بر کاهش مرگ‌ومیر کلی، قلبی عروقی یا سکته نداشته است. بررسی دوم شامل ۱۳ کارآزمایی با ۳۵،۲۰۶ شرکت‌کننده مبتلا یا در معرض خطر بیماری‌های قلبی بود

و به نتیجه مشابهی رسید. مصرف اسید نیکوتینیک، همچنین با افزایش خطر عوارض جانبی گوارشی، اسکلتی عضلانی و دیابت همراه بود. در گزارش سال ۲۰۱۸ کالج قلب آمریکا و انجمن قلب آمریکا اعلام کردند که اگرچه نیاسین ممکن است در برخی موارد هایپرتری گلیسیریدمی شدید مفید باشد، اثرات کاهش‌دهنده LDL آن اندک است. بنابراین، این مجمع استفاده از آن را به‌عنوان داروی افزودنی به درمان با استاتین توصیه نمی‌کند. به‌طور کلی، شواهد نشان می‌دهند که مکمل‌سازی با اسید نیکوتینیک پروفایل‌های لیپید خون را بهبود می‌بخشد، اما تأثیر معنی‌داری بر کاهش خطر رخداد‌های قلبی عروقی ندارد.

منابع

Penberthy WT, Kirkland JB. Niacin. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition, 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:293-306.

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998.

Kirkland JB. Niacin. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2014:331-40.

Bourgeois C, Moss J. Niacin. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. Encyclopedia of Dietary Supplements, 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:562-9.



Schandelmaier S, Briel M, Saccilotto R, Olu KK, Arpagaus A, Hemkens LG, Nordmann AJ. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.:CD009744.

The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360-81.

Berge KG, Canner PL. Coronary drug project: Experience with niacin. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:549-51.

Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986;8:1245-55.

Stone et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934.

HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. New Engl J Med 2014;371:203-12.

Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol—time to face facts. N Engl J Med 2014;371:271-3.

The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. E Engl J Med 2011;365:2255-67.

Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, et al. Role of niacin in current clinical practice: A systematic review. The American Journal of Medicine 2017;130:173-87.

Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim Y, Josse R, Vieth R, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71:2570-84.

Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAP/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*. Published November 10, 2018.

ویتامین C (اسید آسکوربیک) در سلامت بدن

برخلاف اکثر حیوانات، انسان قادر به تولید ویتامین C نیست، بنابراین این ویتامین یک جزء ضروری رژیم غذایی بشمار می‌رود. ویتامین C برای تولید کلاژن، L-کارنیتین و برخی از ناقلین عصبی ضروری است و در متابولیسم پروتئین نقش دارد. کلاژن یک جزء حیاتی بافت همبند است و نقشی اساسی در ترمیم زخم‌ها ایفا می‌کند. ویتامین C، همچنین یک آنتی‌اکسیدان فیزیولوژیک مهم است و می‌تواند سایر آنتی‌اکسیدان‌ها، از جمله آلفا-توکوفرول (ویتامین E) را در بدن بازسازی کند.

مصرف ناکافی ویتامین C به بیماری آسکوربوت منجر می‌شود که با خستگی، ضعف گسترده بافت همبند و شکنندگی مویرگی مشخص می‌گردد. جذب روده‌ای ویتامین C توسط حداقل یک ناقل فعال اختصاصی به صورت وابسته به دوز تنظیم می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که ویتامین C اکسیدشده یا اسید دهیدروآسکوربیک، از طریق برخی ناقلین گلوکز وارد سلول‌ها می‌شود و سپس در داخل سلول به اسید آسکوربیک احیا می‌گردد. اهمیت فیزیولوژیکی جذب اسید دهیدروآسکوربیک و نقش آن در محتوای کل



ویتامین C به طور کامل مشخص نشده است. مدل سازی فارماکوکینتیک پیش بینی می کند که حتی دوزهای بالایی مانند ۳ گرم اسید آسکوربیک که هر ۴ ساعت یک بار مصرف می شود، غلظت های اوج پلاسمایی را تنها به ۲۲۰ میکرومول در لیتر می رساند. محتوای کل ویتامین C در بدن از ۳۰۰ میلی گرم تا حدود ۲ گرم متغیر است. سطوح بالای ویتامین C (غلظت های میلی مولار) در سلول ها و بافت ها حفظ می شود و در لکوسیت ها، چشم ها، غدد فوق کلیوی، غده هیپوفیز و مغز بالاترین میزان را دارد. در حالی که سطوح نسبتاً پایین تری از ویتامین C (غلظت های میکرومولار) در مایعات خارج سلولی مانند پلاسما و بزاق یافت می شود.

مقادیر مصرف روزانه توصیه شده (RDA) برای ویتامین C، در جدول ۷ فهرست شده اند. این مقادیر بر اساس عملکردهای فیزیولوژیکی و آنتی اکسیدانی شناخته شده ویتامین C در گلبول های سفید خون تعیین شده اند و به طور قابل توجهی بالاتر از مقدار مورد نیاز برای پیشگیری از کمبود این ویتامین هستند. برای نوزادان از بدو تولد تا ۱۲ ماهگی، مقدار مصرف کافی (AI) ویتامین C تعیین شده است که معادل میانگین مصرف ویتامین C در شیرخواران سالم است.

جدول ۷) مقادیر مجاز توصیه شده (RDA) برای ویتامین C بر حسب میلی گرم (mg). * مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۴۰ mg	۴۰ mg	تولد تا ۶ ماهگی*
		۵۰ mg	۵۰ mg	۷-۱۲ ماهگی*

Sugar Meta Balance

		۱۵ mg	۱۵ mg	۱-۳ سال
		۲۵ mg	۲۵ mg	۴-۸ سال
		۴۵ mg	۴۵ mg	۹-۱۳ سال
۱۱۵ mg	۸۰ mg	۶۵ mg	۷۵ mg	۱۴-۱۸ سال
۱۲۰ mg	۸۵ mg	۷۵ mg	۹۰ mg	۱۹ سال به بالا
			افراد سیگاری باید روزانه ۳۵ میلی‌گرم بیشتر از افراد غیر سیگاری ویتامین C مصرف کنند	افراد سیگاری

عوارض جانبی ویتامین C

عوارض جانبی ویتامین C شامل سردرد، گرگرفتگی، تهوع یا استفراغ و سرگیجه (در مصرف داخل وریدی) می‌شوند. همچنین، گزارش‌هایی از سردردهای میگرنی در دوزهای روزانه ۶ گرم وجود دارد.

موارد منع مصرف ویتامین C

مصرف مقادیر بسیار زیاد ویتامین C ممکن است خطر تشکیل سنگ کلیه را افزایش داده و منجر به افزایش اسید اوریک و اگزالات شود، زیرا موجب اسیدی شدن ادرار می‌گردد. استفاده از مکمل‌های ویتامین C در بیماری‌های خونی مانند تالاسمی، کمبود G6PD، بیماری سلول داسی‌شکل و هموکروماتوز ممنوع است. همچنین، مصرف این مکمل‌ها بلافاصله قبل یا بعد از آنژیوپلاستی توصیه نمی‌شود. افراد دیابتی باید با احتیاط ویتامین C مصرف کنند، زیرا ممکن است سطح قند خون را افزایش دهد. در افراد مبتلا



به نفروپاتی اگزالات یا نفرولیتاز نیز ویتامین C باید با احتیاط استفاده شود، زیرا اسیدی شدن ادرار می‌تواند احتمال تشکیل سنگ‌های سیستئین، اورات و اگزالات را افزایش دهد.

نقش اسید اسکوربیک در مقاومت به انسولین

نقش آنتی‌اکسیدان‌ها، به‌ویژه ویتامین C، در مدیریت دیابت نوع ۲ (T2DM) به دلیل کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود پیامدهای متابولیک، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. بررسی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مکمل اسید اسکوربیک می‌تواند در این زمینه مؤثر باشد.

یک مطالعه در سال ۲۰۱۶ نشان داد که مصرف روزانه ۱ گرم اسید اسکوربیک حساسیت به انسولین عضلات اسکلتی و استرس اکسیداتیو را در بیماران مبتلا به T2DM بهبود می‌بخشد. همچنین، یک فراتحلیلی با بررسی نتایج ۲۸ کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده (RCT)، بهبود معناداری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و کاهش سطح HbA1c گزارش کرد. با این حال، کیفیت شواهد به دلیل ناهمگونی مطالعات و مدت زمان کوتاه پیگیری، متوسط تا پایین ارزیابی شد. با وجود این محدودیت‌ها، یافته‌ها نشان‌دهنده نقش امیدبخش اسید اسکوربیک در مدیریت جامع T2DM است.

در یک فراتحلیل از ۲۸ مطالعه مشاهده‌ای، ارتباط معکوس بین سطوح بالای ویتامین C در رژیم غذایی و سرم با شیوع سندرم متابولیک شناسایی شد. این نتایج نشان‌دهنده نقش ویتامین C در تعدیل عوامل خطر متابولیک است. با توجه به همپوشانی میان سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲، این یافته‌ها پتانسیل‌های اسید اسکوربیک را فراتر از کنترل گلیسمی نشان می‌دهند. شواهد موجود اثرات مثبت اسید اسکوربیک در کنترل گلیسمی، حساسیت به انسولین و سلامت قلبی عروقی را تأیید می‌کنند، اما محدودیت‌هایی نیز

وجود دارد. بیشتر مطالعات کوتاه‌مدت و نمونه‌های مورد بررسی کوچک هستند که این امر تعمیم‌پذیری نتایج را محدود می‌کند. همچنین، تفاوت در دوزهای مصرفی و ویژگی‌های جمعیت‌ها، مقایسه نتایج را پیچیده‌تر می‌کند. برای ارائه توصیه‌های بالینی دقیق، انجام کارآزمایی‌های تصادفی‌شده بلندمدت با پروتکل‌های استاندارد ضروری است.

ویتامین C در بیماری‌های قلبی عروقی

علاوه بر خواص آنتی‌اکسیدانی، ویتامین C می‌تواند چسبندگی مونوسیت‌ها به اندوتلیوم را کاهش دهد، تولید نیتریک اکسید وابسته به اندوتلیوم را بهبود بخشد و اتساع عروق را تسهیل کند. همچنین، ویتامین C از آپوپتوز سلول‌های عضلانی صاف عروقی جلوگیری کرده و از ناپایداری پلاک آترواسکلروز پیشگیری می‌کند. با این حال، نتایج مطالعات آینده‌نگر در رابطه با ارتباط مصرف ویتامین C و خطر بیماری‌های قلبی عروقی متناقض است.

یک مطالعه آینده‌نگر ۱۶ ساله شامل ۸۵،۱۱۸ پرستار زن، نشان داد که مصرف کل ویتامین C از هر دو منبع غذایی و مکمل‌ها به‌طور معکوس با خطر بیماری کرونر قلب ارتباط دارد. با این حال، مصرف ویتامین C تنها از طریق رژیم غذایی، ارتباط معنی‌داری با خطر بیماری کرونر قلب نداشت که این امر ممکن است نشان‌دهنده این باشد که مصرف‌کنندگان مکمل ویتامین C خطر کمتری برای ابتلا به بیماری کرونر قلب دارند. در این راستا، یک تحلیل تجمعی از ۹ مطالعه آینده‌نگر شامل ۲۹۳،۱۷۲ فرد بدون بیماری کرونر قلب در ابتدای مطالعه نشان داد افرادی که روزانه ۷۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر ویتامین C مصرف می‌کردند، ۲۵ درصد خطر کمتری برای ابتلا به بیماری کرونر قلب نسبت به افرادی که هیچ مکمل ویتامین C مصرف نمی‌کردند، داشتند. همچنین، نویسندگان یک فراتحلیل در سال ۲۰۰۸ که شامل ۱۴ مطالعه آینده‌نگر بود، نتیجه گرفتند که



مصرف ویتامین C از طریق رژیم غذایی، اما نه مصرف مکمل‌ها، به‌طور معکوس با خطر بیماری کرونر قلب مرتبط است.

در یک مطالعه دوسوکور توسط مولان و همکاران (۲۰۰۲) اثرات عروقی اسید آسکوربیک در بیماران مبتلا به T2DM بررسی شد. مصرف روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم به مدت چهار هفته موجب کاهش قابل‌توجه فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و بهبود آترواسکلروز شد. این نتایج نشان‌دهنده نقش بالقوه اسید آسکوربیک در کاهش عوامل خطر قلبی عروقی است، با این‌حال، بیشتر کارآزمایی‌های بالینی مداخله‌ای اثر سودمندی از مکمل ویتامین C در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی نداشتند.

در یک مطالعه آینده‌نگر که بر روی ۲۰،۶۴۹ بزرگسال بریتانیایی انجام شد، افرادی که در بالاترین چارک غلظت‌های پلاسمایی ویتامین C قرار داشتند، نسبت به افراد پایین‌ترین چارک، ۴۲ درصد خطر کمتری برای ابتلا به سکتة مغزی داشتند.

از طرف دیگر، در یک مطالعه سلامت پزشکان، مصرف مکمل‌های ویتامین C به مدت متوسط ۵/۵ سال هیچ کاهش معنی‌داری در مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی یا بیماری کرونر قلب نداشت. درحالی‌که، یک مطالعه دیگر نشان داد زنان یائسه مبتلا به دیابت که روزانه حداقل ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل ویتامین C مصرف می‌کردند، با افزایش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی مواجه بودند.

همچنین، در مطالعه آنتی‌اکسیدان قلبی عروقی زنان که یک کارآزمایی پیشگیری ثانویه شامل ۸،۱۷۱ زن ۴۰ ساله یا بالاتر با سابقه بیماری قلبی عروقی بود، مکمل‌سازی با ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در روز، به مدت متوسط ۹/۴ سال هیچ تأثیر کلی بر رخداد‌های قلبی عروقی نداشت.

در برخی کارآزمایی‌های بالینی دیگر که اثرات مکمل‌ها بر بیماری‌های قلبی

عروقی بررسی شده‌اند، ویتامین C با سایر آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و بتاکاروتن ترکیب شده است که این ترکیب‌ها تحلیل تأثیر ویتامین C به‌طور مستقل را دشوار می‌کند.

به‌عنوان مثال، مطالعه SU.VI.MAX اثرات ترکیبی ویتامین C، ویتامین E، بتاکاروتن، سلنیوم و زینک را در ۱۳،۰۱۷ بزرگسال فرانسوی از جمعیت عمومی بررسی کرد. پس از میانگین دوره پیگیری ۷/۵ سال، این مکمل‌های ترکیبی هیچ تأثیری بر بیماری ایسکمیک قلبی عروقی در مردان یا زنان نداشتند.

در یک مطالعه شامل ۴۲۳ زن یائسه با حداقل یک تنگی عروق کرونر ۱۵ تا ۷۵ درصدی، مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به همراه ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E دو بار در روز، نه تنها هیچ مزیت قلبی عروقی نداشت، بلکه در مقایسه با دارونما، مرگ‌ومیر کلی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داد. هم‌راستا با این یافته‌ها، یک فراتحلیل در سال ۲۰۰۶ از کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی‌شده نیز نتیجه گرفت که مکمل‌های آنتی‌اکسیدان (ویتامین‌های C و E و بتاکاروتن یا سلنیوم) بر پیشرفت آترواسکلروز تأثیری ندارند.

با این حال، داده‌های پیگیری از کارآزمایی Linxian که در چین اجرا شده، نشان دادند که مصرف روزانه ۱۲۰ میلی‌گرم ویتامین C همراه با ۳۰ میکروگرم مولیبدن به مدت ۵ تا ۶ سال، خطر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عروق مغزی را در طول ۱۰ سال پیگیری پس از پایان مداخله به میزان ۸ درصد کاهش داده است. هرچند این داده‌ها به یک فایده احتمالی اشاره دارند، اما نتایج اغلب کارآزمایی‌های مداخله‌ای شواهد کافی ارائه نمی‌دهند که مکمل‌های ویتامین C بتوانند از بیماری‌های قلبی عروقی محافظت کنند یا میزان ابتلا یا مرگ‌ومیر ناشی از آن را کاهش دهند.



منابع

- Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. J Nutr 2007;137:2171-84.
- Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. Am J Clin Nutr 1999;69:1086-107.
- Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study. Shaun A. Mason et al. Free Radical Biology and Medicine. 2016;93:227-38.
- Effects of Vitamin C Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in People With Type 2 Diabetes: A GRADE-Assessed Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Shaun A. Mason et al. Diabetes Care. 2021;44(2):618-30.
- Ascorbic Acid Reduces Blood Pressure and Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes. Brian A. Mullan et al. Hypertension. 2002;40(6):1-6.
- A Meta-Analysis of Observational Studies. Hongbin Guo et al. Frontiers in Nutrition. 2021;8.
- Ye Z, Song H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:26-34.
- WillcoxBJ, CurbJD, RodriguezBL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. Am J Cardiol 2008;101:75D-86D.

اسید فولیک (ویتامین B9)

اسید فولیک یک ویتامین محلول در آب است که به طور طبیعی در برخی غذاها وجود دارد و به عنوان مکمل غذایی نیز در دسترس است. فولات که قبلاً به عنوان فولاسین و گاهی ویتامین B9 شناخته می‌شد، اصطلاح عمومی برای فولات‌های طبیعی موجود در غذا و فولات‌های موجود در مکمل‌های غذایی و غذاهای غنی‌شده، از جمله اسید فولیک است.

فولات‌های غذایی به شکل تتراهیدروفولات (THF) هستند و معمولاً دارای واحدهای گلوتامات اضافی بوده و به صورت پلی‌گلوتامات در می‌آیند. اسید فولیک، شکل مونوگلوتامات کاملاً اکسیدشده ویتامین است که در غذاهای غنی‌شده و اغلب مکمل‌های غذایی استفاده می‌شود. برخی مکمل‌های غذایی، همچنین حاوی فولات به شکل مونوگلوتامیل، 5-MTHF هستند که به عنوان L-5-MTHF، 5-متیل‌فولات، L-متیل‌فولات و متیل‌فولات نیز شناخته می‌شود.

فولات به عنوان یک کوآنزیم یا کوسوبسترا در انتقال‌های تک‌کربنی در تولید اسیدهای نوکلئیک و متابولیسم آمینواسیدها عمل می‌کند. یکی از مهم‌ترین واکنش‌های وابسته به فولات، تبدیل هموسیستئین به متیونین در تولید 5-آدنوزیل‌متیونین است که یک دهنده متیل مهم است. دیگر واکنش وابسته به فولات، متیلاسیون دئوکسی‌اوریدیل‌ات به تیمیدیل‌ات در تشکیل DNA است که برای تقسیم سلولی ضروری است. اختلال در این واکنش می‌تواند فرآیندی را آغاز کند که به آنمی مگالوبلاستیک، یکی از ویژگی‌های بارز کمبود فولات، منجر می‌شود.

هنگامی که فولات‌های غذایی مصرف می‌شوند، قبل از جذب از طریق انتقال فعال در مخاط روده به شکل مونوگلوتامات هیدرولیز می‌شوند. انتشار غیرفعال نیز زمانی رخ می‌دهد که دوزهای دارویی اسید فولیک مصرف شود. پیش از



ورود به جریان خون، آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز شکل مونوگلوتمات را به THF احیا کرده و آن را به اشکال متیل یا فرمیل تبدیل می‌کند. شکل اصلی فولات در پلاسما 5-MTHF است.

فولات، همچنین توسط میکروبیوتای روده تولید می‌شود و قادر است از طریق روده جذب شود، هرچند میزان مشارکت فولات روده‌ای در وضعیت فولات هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست. برآوردها نشان می‌دهند که محتوای کل فولات در بدن حدود ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم است که نیمی از آن در کبد و باقی در خون و بافت‌های دیگر ذخیره می‌شود. غلظت‌های سرمی فولات معمولاً برای ارزیابی وضعیت فولات بکار می‌روند. مقدار بالاتر از ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر نشان‌دهنده وضعیت کافی فولات است. با این حال، این شاخص به مصرف اخیر غذا حساس است و ممکن است وضعیت طولانی‌مدت را به‌درستی نشان ندهد. غلظت‌های فولات در گلبول‌های قرمز نشان‌دهنده وضعیت طولانی‌مدت‌تری از مصرف فولات هستند؛ غلظت بالاتر از ۱۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر نشان‌دهنده وضعیت کافی فولات است.

غلظت هموسیستئین پلاسما یکی از شاخص‌های متداول عملکردی برای وضعیت فولات است، زیرا سطوح هموسیستئین زمانی افزایش می‌یابد که بدن نتواند آن را به دلیل کمبود 5-MTHF به متیونین تبدیل کند. سطوح هموسیستئین، با این حال، نشانگر اختصاصی برای ارزیابی وضعیت فولات نیست، زیرا تحت تأثیر عواملی نظیر اختلال عملکرد کلیه، کمبود ویتامین B12 و سایر ریزمغذی‌ها نیز قرار می‌گیرد.

مقدار برش (Cut-off) ۱۶ میکرومول در لیتر برای سطوح بالای هموسیستئین پیشنهاد شده است، هرچند مقادیر کمی پایین‌تر، در محدوده ۱۲ تا ۱۴ میکرومول در لیتر، نیز بکار رفته است. علاوه بر این، مقدار برش ۱۰ میکرومول در لیتر برای ارزیابی وضعیت فولات در جمعیت‌های مختلف توصیه شده است.

میزان مصرف توصیه‌شده فولات

مقدار مجاز توصیه‌شده رژیمی (RDA) برای فولات به صورت معادل‌های غذایی فولات^۱ (DFE) بیان می‌شود تا تفاوت‌های موجود در قابلیت دسترسی زیستی فولات طبیعی موجود در مواد غذایی و اسید فولیک مصنوعی موجود در مکمل‌ها و غذاهای غنی‌شده را در نظر بگیرد (جدول ۸). تخمین زده می‌شود که حداقل ۸۵ درصد اسید فولیک هنگام مصرف با غذا در دسترس باشد، درحالی‌که تنها حدود ۵۰ درصد از فولات طبیعی موجود در غذا در دسترس است. بر اساس این مقادیر، DFE به شرح زیر تعریف می‌شود:

- ۱ میکروگرم DFE معادل ۱ میکروگرم فولات غذایی است.
- ۱ میکروگرم DFE معادل ۰.۶ میکروگرم اسید فولیک از غذاهای غنی‌شده یا مکمل‌های غذایی مصرف‌شده همراه با غذاست.
- ۱ میکروگرم DFE معادل ۰.۵ میکروگرم اسید فولیک از مکمل‌های غذایی مصرف‌شده با معده خالی‌ست.
- فاکتورهای تبدیل میکروگرم DFE به میکروگرم مکمل فولات به شکل 5-MTHF به طور رسمی تعیین نشده‌اند. برای نوزادان از بدو تولد تا ۱۲ ماهگی، مقدار مصرف کافی (AI) برای فولات تعیین شده است که معادل میانگین مصرف فولات در نوزادان سالم شیرخوار در ایالات متحده است.

1. Dietary Folate Equivalents



جدول ۸) مقادیر مجاز توصیه شده (RDA) برای معادل‌های غذایی فولات (DFE) بر حسب میکروگرم (mcg). *مقدار مصرف کافی (AI).

شیردهی	بارداری	زنان	مردان	سن
		۶۵ mcg	۶۵ mcg	تولد تا ۶ ماه*
		۸۰ mcg	۸۰ mcg	۷-۱۲ ماه*
		۱۵۰ mcg	۱۵۰ mcg	۱-۳ سال
		۲۰۰ mcg	۲۰۰ mcg	۴-۸ سال
		۳۰۰ mcg	۳۰۰ mcg	۹-۱۳ سال
۵۰۰ mcg	۶۰۰ mcg	۴۰۰ mcg	۴۰۰ mcg	۱۴-۱۸ سال
۵۰۰ mcg	۶۰۰ mcg	۴۰۰ mcg	۴۰۰ mcg	۱۹ سال به بالا

اثرات اسید فولیک بر سلامت

- کمبود اسید فولیک می‌تواند با مشکلات و پیامدهای مختلفی همراه باشد:
- ممکن است ارتباطی بین افزایش سطح هموسیستئین (که نشان‌دهنده افزایش خطر آترواسکلروز است) و کمبود فولات وجود داشته باشد. اصلاح هایپرهوموسیستئینمی از طریق مصرف اسید فولیک می‌تواند خطر سکتة مغزی را کاهش دهد، اما تأثیری بر رویدادهای قلبی عروقی نامطلوب ندارد.
- مصرف مکمل‌های اسید فولیک در دوران بارداری می‌تواند خطر بروز نقایص لوله عصبی را کاهش دهد.

- کمبود اسید فولیک در دوران بارداری ممکن است خطر ناتوانی‌های مادرزادی مرتبط با دیابت و اوتیسم را افزایش دهد.
- مصرف اسید فولیک در دوران بارداری می‌تواند احتمال ابتلا به سرطان خون در دوران کودکی را کاهش دهد.

نقش اسید فولیک در دیابت، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک

شواهد اخیر نشان می‌دهد که مکمل اسید فولیک ممکن است اثرات مثبتی بر نشانگرهای کنترل قند خون و مقاومت به انسولین داشته باشد، اگرچه نتایج مطالعات همچنان متناقض است. مرورهای سیستماتیک و فراتحلیل‌ها نشان داده‌اند که مصرف مکمل اسید فولیک می‌تواند به بهبود کنترل گلیسمیک و کاهش مقاومت به انسولین کمک کند، هرچند تأثیر معناداری بر $HbA1c$ مشاهده نشده است. کاهش انسولین ناشتا و $HOMA-IR$ که در این مطالعات گزارش شده است، ممکن است به تأثیر اسید فولیک بر متابولیسم مرتبط باشد. سطح بالای هوموسیستئین به اختلال عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو و التهاب مرتبط است که همگی از عوامل مؤثر در مقاومت به انسولین محسوب می‌شوند. اسید فولیک با کاهش سطح هوموسیستئین، می‌تواند عملکرد اندوتلیال را بهبود بخشد و التهاب سیستمیک را کاهش دهد و در نهایت حساسیت به انسولین را افزایش دهد.

در یک فراتحلیل جامع شامل ۲۹ کارآزمایی تصادفی‌شده کنترل‌شده (RCT) با ۲۲,۲۵۰ شرکت‌کننده، اثرات مکمل فولات بر نشانگرهای قند خون و پیامدهای دیابت نوع ۲ بررسی شد. نتایج این مطالعه کاهش معناداری در انسولین ناشتا و $HOMA-IR$ نشان داد، درحالی‌که هیچ تأثیری بر FBG یا $HbA1c$ مشاهده نشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات دیگر هم‌خوانی داشته و



نشان می‌دهد که مکمل‌سازی با اسید فولیک ممکن است برخی از نشانگرهای کنترل قند خون و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. با این حال، اهمیت بالینی این اثرات، به‌ویژه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

🔪 نقش فولات در بیماری‌های قلبی عروقی و سکنه مغزی

سطح بالای هموسیستئین با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است. فولات و سایر ویتامین‌های گروه B در متابولیسم هموسیستئین نقش دارند؛ از این رو فرضیه‌ای مطرح است که این ریزمغذی‌ها با کاهش سطح هموسیستئین، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهند. با این حال، شواهد نشان می‌دهند که این مکمل‌ها به‌خودی‌خود، خطر بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش نمی‌دهند، اگرچه به نظر می‌رسد که از سکنه مغزی محافظت می‌کنند.

برای مثال، در یک مطالعه بر روی ۵۴۴۲ زن آمریکایی ۴۲ ساله یا بالاتر که در معرض خطر بالای بیماری‌های قلبی عروقی قرار داشتند، مصرف روزانه مکمل‌های حاوی ۲۵۰۰ میکروگرم اسید فولیک، ۱ میلی‌گرم ویتامین B12 و ۵۰ میلی‌گرم ویتامین B6 به مدت ۷/۳ سال، تأثیری در کاهش خطر رخداد‌های عمده قلبی عروقی نداشت. همچنین، در یک مطالعه که بر روی ۳۰۰ شرکت‌کننده انجام شد، این مکمل‌ها هیچ اثر معنی‌داری بر نشانگرهای زیستی التهاب عروقی نداشتند، اما سطح هموسیستئین را به‌طور متوسط ۱۸/۵ درصد کاهش دادند.

در یک کارآزمایی بالینی دیگر، ۵۵۲۲ بیمار ۵۵ ساله یا بالاتر با بیماری‌های عروقی یا دیابت تحت برنامه غنی‌سازی با اسید فولیک قرار گرفتند. بیماران به مدت متوسط ۵ سال، روزانه ۲۵۰۰ میکروگرم اسید فولیک، بعلاوه ۵۰ میلی‌گرم

ویتامین B6 و ۱ میلی‌گرم ویتامین B12 یا دارونما دریافت کردند. در مقایسه با دارونما، درمان با ویتامین‌های گروه B به‌طور قابل‌توجهی سطح هموسیستئین را کاهش داد، اما خطر مرگ ناشی از علل قلبی عروقی یا سکته قلبی را کاهش نداد. با این حال، مکمل‌سازی خطر سکته مغزی را به‌طور معنی‌دار، ۲۵ درصد کاهش داد.

در یک کارآزمایی بزرگ در مناطقی از چین که غنی‌سازی با اسید فولیک وجود نداشت، در میان ۲۰،۷۰۲ بزرگسال مبتلا به فشار خون بالا و بدون سابقه سکته مغزی یا قلبی، مصرف ۸۰۰ میکروگرم اسید فولیک به همراه ۱۰ میلی‌گرم انالاپریل (برای درمان فشار خون بالا) به مدت متوسط ۴/۵ سال، خطر سکته مغزی را به‌طور معنی‌دار، ۲۱ درصد در مقایسه با انالاپریل تنها کاهش داد. این اثر در شرکت‌کنندگانی که کمترین سطح فولات پلاسما را داشتند، بیشتر مشاهده شد. تحلیل داده‌های ۱۰،۷۸۹ شرکت‌کننده از این کارآزمایی نشان داد که مکمل اسید فولیک خطر سکته مغزی را در افرادی که تعداد پلاکت پایین و سطح هموسیستئین بالا داشتند (این عوامل خطر سکته مغزی را افزایش می‌دهند)، به میزان ۷۳ درصد کاهش داد. با این حال، هیچ اثر معنی‌داری بر شرکت‌کنندگانی که تعداد پلاکت بالا و سطح هموسیستئین پایین داشتند، مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مکمل‌سازی با اسید فولیک ممکن است، به‌ویژه برای افرادی که سطوح فولات کافی ندارند، مفید باشد. این افراد عمدتاً در کشورهای فاقد برنامه غنی‌سازی با اسید فولیک شایع‌ترند. نتایج یک فراتحلیل که در سال ۲۰۱۲ از ۱۹ کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی با ۴۷،۹۲۱ شرکت‌کننده انجام شد، نشان داد که مصرف مکمل‌های ویتامین‌های گروه B تأثیری بر کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد، بیماری کرونر قلب یا مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی ندارد، اگرچه خطر سکته مغزی را ۱۲ درصد کاهش می‌دهد. به همین ترتیب، در سومین



به روزرسانی مروری کوکرین از اثرات مداخلات کاهش دهنده هموسیستئین بر رخدادهای قلبی عروقی، نتیجه گرفته شد که مکمل سازی با اسید فولیک به تنهایی یا در ترکیب با ویتامین B6 و ویتامین B12 تأثیری بر خطر انفارکتوس میوکارد یا مرگ ناشی از هر علتی ندارد، اما خطر سکنه مغزی را کاهش می دهد. سه فراتحلیل دیگر نیز نشان دادند که اسید فولیک در پیشگیری از سکنه مغزی، به ویژه در جمعیت هایی که در معرض غنی سازی با اسید فولیک به میزان صفر یا جزئی هستند، مؤثر است.

به طور کلی، شواهد موجود نشان می دهد که مکمل سازی با اسید فولیک به تنهایی یا در ترکیب با سایر ویتامین های گروه B خطر سکنه مغزی را، به ویژه در جمعیت هایی با وضعیت فولات پایین، کاهش می دهد، اما بر سایر پیامدهای قلبی عروقی تأثیر نمی گذارد.

منابع

Bailey LB, Caudill MA. Folate. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:321-42.

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.

Stover PJ. Folic acid. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:358-68.

Asbaghi, O., et al. (2021). Folic Acid Supplementation Improves Glycemic Control for Diabetes Prevention

- and Management: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13(7):2355. doi: 10.3390/nu13072355.
- Lind, M. V., et al. (2019). Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 109(1): 29-42. doi: 10.1093/ajcn/nqy234.
- Bello, C. T., & Duarte, J. S. (2021). Association Between Folate Status and Insulin Resistance in Obesity. *Clinical Nutrition Insights*, 116(Suppl 1):54567.
- Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
- Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr* 2012;31:448-54.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-75.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027-36.



Christen WG, Cook NR, Van Denburgh M, et al. Effect of combined treatment with folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc* 2018;7.

Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1325-35.

Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:544-51. 2. Kong X, Huang

X, Zhao M, et al. Platelet count affects efficacy of folic acid in preventing first stroke. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 2136-46.

Stampfer M, Willett W. Folate supplements for stroke prevention: targeted trial trumps the rest. *JAMA* 2015;313:1321-2. 4. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD006612.

نقش کروم در تنظیم متابولیسم گلوکز و بهبود حساسیت به انسولین

کروم، به‌ویژه در شکل سه‌ظرفیتی آن (Cr^{3+})، یکی از عناصر کمیاب ضروری است که نقش مهمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها ایفا می‌کند. این عنصر از طریق بهبود عملکرد انسولین، به تنظیم قند خون و مدیریت مقاومت به انسولین کمک می‌کند. اثرات کروم به‌واسطه تعامل آن

با مسیرهای کلیدی سیگنال‌دهی انسولین اعمال می‌گردد که در ادامه بررسی می‌شوند (شکل ۱۰).

۱. افزایش حساسیت به انسولین

کروم، به‌ویژه در شکل کرومومودولین، پروتئینی که به گیرنده‌های انسولین متصل می‌شود، اثر خود را نشان می‌دهد. هنگامی که کروم به این پروتئین متصل می‌شود، توانایی گیرنده‌های انسولین برای جذب انسولین و انتقال سیگنال‌های مربوط به استفاده از گلوکز را تقویت می‌کند. این فرآیند به افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین کمک کرده و در نتیجه، سبب بهبود متابولیسم گلوکز و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود.

۲. تقویت سیگنال‌دهی گیرنده انسولین

کروم از طریق ترکیباتی مانند کرومات پتاسیم و پیکولینات کروم، فعالیت تیروزین‌کینازی گیرنده انسولین را تحریک کرده که به فسفریلاسیون پروتئین‌های IRS-1 و IRS-2 منجر می‌شود. این فرآیند پیام‌رسانی پایین‌دست انسولین را تقویت کرده و فعال‌سازی مولکول‌های کلیدی مانند Akt و PI3K را به دنبال دارد. همچنین، افزایش گذرای فعالیت پروتئین کیناز AMPK در پاسخ به کروم، به بهبود حساسیت به انسولین و افزایش جذب گلوکز کمک می‌کند. نتیجه این فعالیت‌ها، تسهیل انتقال حامل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) به غشای سلولی و افزایش جذب گلوکز به داخل سلول‌ها است. مطالعات نشان داده‌اند که الیگوپپتید اتصال‌دهنده کروم با جرم مولکولی پایین (LMWCr) می‌تواند متابولیسم گلوکز را در آدیپوسیت‌های موش بهبود بخشد. علاوه‌براین، در موش‌های مقاوم به انسولین، پیکولینات کروم توانسته بدون تغییر در سطح کل پروتئین‌ها، فسفریلاسیون IRS-1 و Akt و همچنین، فعالیت PI3K-کیناز را افزایش دهد. در آدیپوسیت‌های تیمارشده با کروم نیز، افزایش جذب گلوکز از طریق فسفریلاسیون Akt مشاهده شده است.



۴. افزایش بیان و انتقال ناقلین گلوکز

همان‌طور که اشاره شد، کروم با افزایش بیان و انتقال ناقلین گلوکز مانند $Glut4$ و $Glut2$ ، جذب گلوکز را در شرایط مقاوم به انسولین بهبود می‌بخشد. برای مثال، ترکیب $Cr(phe)3$ توانست انتقال غشایی $Glut4$ را در موش‌های مقاوم به انسولین به سطوح طبیعی بازگرداند. این اثر در بافت‌های میوکارد و کبد موش‌های دیابتی نیز مشاهده شد.

۵. تعدیل کلسترول غشایی

کروم می‌تواند به‌طور مستقیم بر غشای سلولی تأثیر بگذارد و با تغییر ترکیب لیپیدی آن، عملکرد غشا را تنظیم کند. این تغییرات در ترکیب چربی‌های غشایی می‌تواند موجب بهبود ساختار گیرنده‌ها و پروتئین‌های غشایی شود که در فرآیندهای متابولیک نظیر سیگنال‌دهی انسولین و انتقال مواد از طریق غشای سلولی دخالت دارند. بعلاوه، کروم می‌تواند از طریق تعدیل سطح کلسترول، به‌ویژه کاهش سطح کلسترول LDL و افزایش سطح HDL ، اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی نیز داشته باشد.

۶. مهار تنظیم‌کننده‌های منفی سیگنال‌دهی انسولین

$PTP-1B$ یک فسفاتاز است که با فسفریلاسیون $IRS-1$ ، سیگنال‌دهی انسولین را مهار می‌کند. کروم قادر است فعالیت این فسفاتاز را در بافت‌هایی مانند کبد و عضله اسکلتی کاهش دهد. با کاهش فسفریلاسیون سرین 307 در $IRS-1$ ، کروم اثرات منفی بر انتقال پیام انسولین را محدود کرده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. علاوه‌براین، کروم می‌تواند با کاهش استرس شبکه اندوپلاسمی (ER)، IRS را از فسفریلاسیون سرین توسط پروتئین کیناز فعال‌شده توسط استرس (JNK) و یوبی‌کویتیناسیون نجات دهد که منجر به حفظ عملکرد طبیعی IRS و تقویت سیگنال‌دهی انسولین می‌شود.



مصرف مکمل کروم

با اینکه نقش کروم در کنترل قند خون به خوبی شناخته شده، همچنان در مورد ضروری بودن آن به عنوان یک ماده مغذی، اختلاف نظر وجود دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مقادیر بالای کروم (در حد چند صد میکروگرم) می‌تواند به بهبود تحمل گلوکز و کاهش سطح هموگلوبین A1c (HbA1c) در بیماران دیابتی کمک کند. با این حال، نتایج تحقیقات در این زمینه یکسان نیست. در جدول ۹ مقادیر توصیه شده روزانه کروم بر اساس سن و جنس فهرست شده است.

جدول ۹) مقادیر توصیه شده روزانه (RDA) برای کروم
بر حسب میکروگرم (mcg).

شیردهی	بارداری	مرد	زن	سن
		۰.۲ mcg	۰.۲ mcg	تولد تا ۶ ماه
		۵.۵ mcg	۵.۵ mcg	۷-۱۲ ماه
		۱۱ mcg	۱۱ mcg	۱-۳ سال
		۱۵ mcg	۱۵ mcg	۴-۸ سال
		۲۵ mcg	۲۱ mcg	۹-۱۳ سال
۴۴ mcg	۲۹ mcg	۳۵ mcg	۲۴ mcg	۱۴-۱۸ سال
۴۵ mcg	۳۰ mcg	۳۵ mcg	۲۵ mcg	۱۹-۵۰
		۳۰ mcg	۲۰ mcg	بالای ۵۰ سال

🔗 جذب و دفع کروم

تنها ۰.۴ تا ۲.۵ درصد از کروم موجود در رژیم غذایی از روده کوچک جذب می‌شود. این فرآیند که به میزان کروم موجود در بدن وابسته است، به صورت انتشار غیرفعال انجام می‌گیرد. در جریان خون، کروم به پروتئین‌هایی مانند ترانسفرین و آلبومین متصل شده و به نظر می‌رسد از طریق اندوستیتوز وارد سلول‌ها می‌شود. کروم عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌گردد و میزان طبیعی دفع آن بین ۳ تا ۵۰ میکروگرم در روز است. عواملی مانند استرس متابولیک و عدم تحمل گلوکز می‌توانند دفع کروم را افزایش دهند. بخشی از کروم از طریق صفرآ وارد روده شده و دفع می‌شود، اما بخش عمده کروم دفع‌شده در مدفوع مربوط به کرومی است که جذب نشده است. ترکیبات آلی کروم نسبت به اشکال معدنی آن جذب بهتری دارند و عواملی مانند مصرف مصرف اسید آسکوربیک می‌تواند جذب کروم را افزایش دهد، اما کمبود زینک و آهن ممکن است جذب آن را کاهش دهند.

🔗 تشخیص افتراقی کمبود کروم

کمبود کروم معمولاً با بیماری‌هایی مانند مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز همراه است. در افرادی با علائم مشابه کمبود کروم، باید به بیماری‌هایی مانند چاقی بالینی، سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و لیپودیستروپی مشکوک شد. بارداری و مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نیز می‌توانند با کمبود کروم مرتبط باشند. همچنین، اختلالات پانکراس مانند انسداد یا مشکلات عملکردی می‌توانند علائمی مشابه کمبود کروم ایجاد کنند. هرچند ارتباط بین کمبود کروم و بیماری‌هایی مانند سندرم متابولیک مشاهده شده است، شواهد کافی برای اثبات رابطه علت و معلولی وجود ندارد. مطالعات انجام‌شده در این زمینه اغلب کوچک بوده و نتایج متفاوتی داشته‌اند. به همین دلیل، مؤسسه ملی



بهداشت ایالات متحده اعلام کرده است که شواهد کافی برای توصیه مکمل کروم در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک وجود ندارد.

❗ عوارض مصرف مکمل‌های کروم سه ظرفیتی

عوارض جانبی مصرف مکمل‌های کروم سه ظرفیتی به ندرت گزارش شده است، زیرا تبدیل کروم سه ظرفیتی به شکل سمی (شش ظرفیتی) آن نیازمند انرژی بالایی است که انجام آن در سیستم‌های زیستی به‌طور طبیعی بسیار دشوار است. با این حال، در موارد نادر، مصرف دوزهای بالای کروم خوراکی (بین ۶۰۰ تا ۲۴۰۰ میکروگرم در روز) با مشکلاتی مانند نارسایی کلیوی و کبدی همراه بوده است. به دلیل جذب پایین کروم در روده، احتمال بروز سمیت در اثر مصرف خوراکی آن کمتر است. تاکنون حد مشخصی برای مصرف بی‌خطر کروم سه ظرفیتی تعیین نشده است، زیرا گزارش‌های اندکی درباره عوارض جانبی آن وجود دارد.

❗ سمیت کروم در گروه‌های خاص

- **بزرگسالان:** در بزرگسالانی که تحت تغذیه وریدی طولانی‌مدت با دوزهای توصیه‌شده مکمل کروم قرار گرفته‌اند، تاکنون موردی از سمیت گزارش نشده است.
- **کودکان:** کودکان ممکن است نسبت به بزرگسالان حساسیت بیشتری به اثرات سمی کروم داشته باشند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که بین سطح کروم خون و عملکرد کلیوی در کودکان رابطه معکوس وجود دارد. به همین دلیل، مصرف مکمل کروم در کودکان باید با احتیاط انجام شود یا به‌طور کامل از آن اجتناب گردد.

● **جنین:** اگرچه مطالعات کافی در انسان انجام نشده، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کروم سه ظرفیتی می‌تواند در مراحل اولیه رشد جنین مضر باشد.

در مجموع، درحالی‌که مصرف مکمل کروم در دوزهای مناسب و برای مدت کوتاه معمولاً ایمن است، مصرف بیش‌ازحد و طولانی‌مدت آن ممکن است عوارض جانبی ایجاد کند. به‌ویژه در کودکان، زنان باردار و افرادی با مشکلات کلیوی یا کبدی، مصرف این مکمل باید با احتیاط و تحت نظر پزشک صورت گیرد.

تأثیر مکمل‌های کروم بر عدم تحمل گلوکز و دیابت

تحقیقات نشان داده‌اند که کروم نقش مهمی در بهبود عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز دارد؛ از این‌رو، اثر مکمل‌های کروم در پیشگیری و مدیریت دیابت نوع ۲ به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است.

در یک کارآزمایی بالینی مهم در سال ۱۹۹۷، ۱۸۰ بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول روزانه ۲۰۰ میکروگرم مکمل کروم، گروه دوم روزانه ۱۰۰۰ میکروگرم و گروه سوم دارونما دریافت کردند. شرکت‌کنندگان به مدت ۴ ماه تحت درمان قرار گرفتند و تغییرات سطح قند خون و سایر شاخص‌های مرتبط با دیابت در آن‌ها بررسی شد. نتایج نشان داد که در ماه‌های دوم و چهارم، افرادی که روزانه ۱۰۰۰ میکروگرم کروم مصرف می‌کردند، سطح قند خون ناشتای آن‌ها به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر از گروه‌هایی بود که دارونما یا دوز پایین‌تر کروم دریافت کرده بودند. به‌عنوان مثال، در ماه چهارم، میانگین قند خون ناشتا در گروه دریافت‌کننده ۱۰۰۰ میکروگرم کروم، ۷/۱ میلی‌مول بر لیتر بود، درحالی‌که این مقدار در گروه دارونما ۸،۸ میلی‌مول بر لیتر بود. علاوه‌براین، پس از انجام آزمایش تحمل گلوکز، سطح قند خون



در افرادی که دوز بالای کروم دریافت می‌کردند، به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه دارونما بود.

این نتایج نشان می‌دهد که مکمل کروم، نه‌تنها بر سطح قند خون ناشتا، بلکه بر پاسخ بدن به افزایش قند خون نیز تأثیر داشته است. همچنین، افرادی که مکمل کروم مصرف کردند، چه ۲۰۰ میکروگرم و چه ۱۰۰۰ میکروگرم در روز، کاهش قابل‌توجهی در سطوح انسولین ناشتا و انسولین پس از مصرف گلوکز داشتند. سطح HbA1c نیز در گروه‌هایی که مکمل کروم دریافت کردند، به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر بود. به‌عنوان مثال، میانگین HbA1c در گروه دریافت‌کننده ۱۰۰۰ میکروگرم کروم، ۶٫۶ درصد بود، درحالی‌که در گروه دارونما، این مقدار ۵٫۸ درصد گزارش شد.

یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل جامع منتشرشده در سال ۲۰۲۰، به بررسی اثرات مکمل‌های کروم بر شاخص‌های مختلف کنترل گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است. این مطالعه با تجزیه و تحلیل داده‌های ۲۸ کارآزمایی بالینی تصادفی، نشان می‌دهد که مصرف مکمل‌های کروم می‌تواند به‌طور چشمگیری سطح گلوکز خون ناشتا (FPG)، HbA1c و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) را کاهش دهد. به عبارت دیگر، بیماران مبتلا به دیابت که از مکمل‌های کروم استفاده کرده‌اند، توانسته‌اند کنترل بهتری بر سطح قند خون خود داشته باشند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل‌های کروم می‌توانند به‌عنوان یک درمان مکمل در کنار درمان‌های استاندارد دیابت، به بهبود کنترل گلوکز کمک کنند. با این حال، وجود ناهمگنی قابل‌توجه در نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که عوامل متعددی، از جمله دوز مصرفی کروم، مدت زمان مصرف، شکل شیمیایی کروم و ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه می‌توانند بر اثربخشی این مکمل‌ها تأثیرگذار باشند. بنابراین، برای ارائه توصیه‌های دقیق و استاندارد در مورد مصرف مکمل‌های

کروم در بیماران دیابتی، نیاز به انجام مطالعات بالینی بیشتر با طراحی بهتری و کنترل دقیق‌تر عوامل مداخله‌گر وجود دارد.

در سال ۲۰۲۳، یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل با هدف ارزیابی تأثیر مکمل‌های ویتامین‌ها و مواد معدنی بر کنترل دیابت نوع ۲ انجام شد. این مطالعه شامل ۱۷۰ کارآزمایی بالینی تصادفی با مشارکت ۱۴,۲۲۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. نتایج نشان داد که مصرف مکمل‌های کروم، زینک و ویتامین D می‌تواند به کاهش سطح FPG کمک کند. با این حال، کیفیت شواهد در بسیاری از مطالعات پایین گزارش شده و تأثیر برخی مکمل‌ها ناپایدار بود. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌های دقیق اثر این مکمل‌ها احساس می‌شود.

یک مرور جامع در سال ۲۰۱۹ داده‌های ۵۸ کارآزمایی بالینی را بررسی کرد. نتایج نشان داد که مصرف کروم به‌طور کلی کاهش اندکی در سطح FPG و HbA1c ایجاد کرده است و این کاهش از نظر بالینی قابل توجه نبود. این نتایج با مرور دیگری در سال ۲۰۱۶ همخوانی داشت که نشان می‌داد شواهد کافی برای توصیه مصرف کروم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود ندارد. در مجموع به نظر می‌رسد شواهد موجود همگن نیستند و برای ارائه توصیه‌های بالینی دقیق‌تر، انجام مطالعات بیشتری با کیفیت بالا ضروری است.

منابع

Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1786-91.

Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E,



Behzad N, Damoon AL, Amirmansour AN. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105098. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105098. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32730903.

Xia J, Yu J, Xu H, Zhou Y, Li H, Yin S, Xu D, Wang Y, Xia H, Liao W, Wang S, Sun G. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2023 Feb;188:106647. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106647. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36638933.

نقش مکمل‌های کروم در مدیریت سندرم متابولیک: بررسی شواهد موجود

مقاومت به انسولین یکی از عوامل کلیدی در پاتوژنز سندرم متابولیک بشمار می‌رود. از این رو، مداخلات درمانی متمرکز بر بهبود حساسیت به انسولین، به‌عنوان راهکاری مؤثر در مدیریت این سندرم مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این زمینه، کبد به‌عنوان اندامی محوری در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها، نقش اساسی در پیشرفت یا کنترل سندرم متابولیک دارد. بنابراین، بررسی تأثیر کروم در بهبود بیماری‌های متابولیک و عملکرد کبد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که سطح کروم در بدن با خطر ابتلا به سندرم متابولیک رابطه معکوسی دارد. به‌عنوان نمونه، یک مطالعه آینده‌نگر که روی ۳۶۴۸ بزرگسال جوان انجام شد، نشان داد افرادی که غلظت‌های بالاتری از کروم در ناخن پای خود داشتند، طی یک دوره ۲۳ ساله

کمتر به سندرم متابولیک مبتلا شدند. این یافته‌ها، همراه با نتایج مشابه سایر پژوهش‌ها، توجه‌ها را به سمت استفاده از مکمل‌های کروم به‌عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه برای بهبود وضعیت متابولیک در افراد مبتلا به سندرم متابولیک جلب کرده است.

چندین کارآزمایی بالینی به بررسی تأثیر مکمل‌های کروم بر نشانگرهای متابولیک پرداخته‌اند. در یکی از این مطالعات، ۶۳ شرکت‌کننده به مدت ۱۶ هفته مکمل کروم یا دارونما دریافت کردند. نتایج نشان داد که مکمل کروم سبب بهبود پاسخ حاد انسولین به گلوکز شد، اما تغییر معناداری در سایر متغیرهای متابولیک مانند HbA1c، حساسیت به انسولین، وزن بدن و پروفایل لیپیدی مشاهده نشد. به‌طور مشابه، یک مطالعه بالینی در سال ۲۰۱۸ با مشارکت ۷۰ بزرگسال مبتلا به سندرم متابولیک نشان داد که مصرف روزانه ۳۰۰ میکروگرم کروم به مدت ۲۴ هفته تأثیر قابل‌توجهی بر شاخص‌های متابولیک نداشته است.

برای دستیابی به یک دیدگاه جامع‌تر، یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل با هدف ارزیابی تأثیر مکمل‌های کروم بر پارامترهای متابولیکی و کبدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. این تحلیل شامل ۱۵ کارآزمایی بالینی با مجموع ۸۰۶ بیمار بود که در بازه زمانی ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۰ صورت گرفته بودند. پیامدهای اصلی مورد بررسی شامل فشار خون، BMI، آنزیم‌های کبدی و سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA) به‌عنوان نشانگر استرس اکسیداتیو بودند. نتایج فراتحلیل نشان داد که مصرف مکمل‌های کروم با دوز ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم در روز می‌تواند فشار خون دیاستولیک و سطح MDA را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش دهد.

به‌طور کلی، نتایج مطالعات بالینی درباره تأثیر کروم در مدیریت سندرم متابولیک متناقض بوده‌اند. تحقیقات آینده باید با طراحی‌های دقیق‌تر،



نمونه‌های بزرگ‌تر و دوره‌های طولانی‌تر انجام شوند تا اثرات بالقوه کروم بر بهبود این سندرم و سازوکارهای مرتبط با آن به‌طور شفاف‌تری روشن شوند.

منابع

Asbaghi O, Naeini F, Ashtary-Larky D, Kaviani M, Rezaei Kelishadi M, Eslampour E, Moradi S, Mirzadeh E, Clark CCT, Naeini AA. Effects of chromium supplementation on blood pressure, body mass index, liver function enzymes and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2021 Aug;60:102755. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102755. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34237387.

Bai J, Xun P, Morris S, Jacobs DR, Jr., Liu K, He K. Chromium exposure and incidence of metabolic syndrome among American young adults over a 23-year follow-up: the CARDIA Trace Element Study. *Sci Rep* 2015;5:15606.

Nussbaumerova B, Rosolova H, Krizek M, Sefrna F, Racek J, Muller L, et al. Chromium supplementation reduces resting heart rate in patients with metabolic syndrome and impaired glucose tolerance. *Biol Trace Elem Res* 2018;183:192-199.

اثر بخشی مکمل‌های کروم در مدیریت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از اختلالات شایع غدد درون‌ریز

است که عمدتاً زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این سندرم با طیف وسیعی از علائم از جمله ناباروری، چاقی، اختلالات چربی خون، هایپراندرژیسم و افزایش خطر دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. مقاومت به انسولین که نقش محوری در پاتوفیزیولوژی PCOS ایفا می‌کند، انگیزه‌ای برای انجام تحقیقات گسترده در زمینه اثرات مکمل‌های کروم بر بهبود کنترل قند خون، کاهش سطوح چربی و ارتقای وضعیت متابولیک در افراد مبتلا به PCOS بوده است.

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما، ۴۰ زن نابارور مبتلا به PCOS که کاندیدای لقاح آزمایشگاهی بودند، به‌طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده مکمل کروم و گروه دریافت‌کننده دارونما تقسیم شدند. مدت زمان مطالعه ۸ هفته بود. نتایج نشان داد که مکمل کروم به‌طور قابل‌توجهی موجب بهبود حساسیت به انسولین و کاهش سطح گلوکز خون ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) شد. علاوه‌براین، مکمل کروم سبب افزایش شاخص QUICKI (شاخص بررسی حساسیت انسولین کمی) و بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در شرکت‌کنندگان گردید. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهند که مکمل کروم می‌تواند در بهبود وضعیت متابولیکی زنان مبتلا به PCOS مؤثر باشد.

چندین بررسی سیستماتیک و فراتحلیل اخیر روی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی، تأثیر مکمل‌های کروم بر علائم PCOS را مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در یکی از این تحلیل‌ها که شامل هفت مطالعه با ۳۵۱ شرکت‌کننده بود، مشخص شد که مصرف روزانه ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم پیکولینات کروم به مدت ۸ تا ۲۴ هفته موجب کاهش BMI و سطح تستوسترون آزاد نسبت به گروه دارونما شده است. علاوه‌براین، مکمل کروم به‌طور قابل‌توجهی سطح انسولین ناشتا را کاهش داد، اما تأثیر معناداری بر گلوکز خون ناشتا،



تستوسترون کل، FSH یا LH مشاهده نشد. در فراتحلیلی دیگر که شامل پنج کارآزمایی با مجموع ۲۶۸ شرکت‌کننده بود، اثرات مکمل کروم با دارونما یا متفورمین مقایسه شد. نتایج این تحلیل نشان داد که مکمل کروم تأثیر معناداری بر سطح انسولین ناشتا یا حساسیت به انسولین ندارد. با این حال، در برخی از مطالعات، کاهش مقاومت به انسولین و بهبود عملکرد سلول‌های بتا گزارش شده بود. با این وجود، نویسندگان این تحقیق به این نتیجه رسیدند که اثرات کلی مکمل کروم اندک بوده و از نظر بالینی اهمیت قابل توجهی ندارد. به طور کلی، شواهد موجود درباره اثربخشی مکمل‌های کروم در مدیریت PCOS همچنان قطعی نیست و نتایج متفاوتی ارائه می‌دهد. برای دستیابی به نتایج دقیق‌تر و قابل اعتمادتر، انجام مطالعات بالینی با طراحی دقیق‌تر، حجم نمونه بیشتر و دوره‌های طولانی‌تر ضروری است.

منابع

Jamilian M, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, Karimi M, Mafi A, Ostadmohammadi V, Asemi Z. The Influences of Chromium Supplementation on Glycemic Control, Markers of Cardio-Metabolic Risk, and Oxidative Stress in Infertile Polycystic ovary Syndrome Women Candidate for In vitro Fertilization: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Sep;185(1):48-55. doi: 10.1007/s12011-017-1236-3. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29307112.

تأثیر مکمل‌های کروم بر پروفایل لیپیدی و سایر پارامترهای متابولیکی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) به‌عنوان یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان شناخته می‌شوند. عوامل خطر متعددی مانند دیابت، هیپرلیپیدمی، فشار خون بالا و التهاب مزمن در پاتوژنز این بیماری‌ها نقش دارند. نقش عناصر کمیاب مانند کروم در مدیریت این عوامل خطر به‌طور فزاینده‌ای موردتوجه پژوهشگران قرار گرفته است.

کروم به‌عنوان یک ریزمغذی ضروری، نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید ایفا می‌کند. در این بخش، شواهد علمی پیرامون اثرات مکمل‌های کروم بر پروفایل لیپیدی، مقاومت به انسولین، نشانگرهای التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مطالعات نشان داده‌اند که کروم از طریق تنظیم فعالیت آنزیم‌های کلیدی مانند HMG-CoA ردوکتاز و افزایش حساسیت به انسولین می‌تواند بر متابولیسم لیپیدها تأثیرگذار باشد. مقاومت به انسولین که معمولاً با افزایش سطح تری‌گلیسیرید و کاهش HDL همراه است، از مهم‌ترین عوامل دخیل در پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی بشمار می‌رود. شواهد اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که کمبود کروم می‌تواند با هیپرلیپیدمی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی مرتبط باشد.

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما که در سال ۲۰۱۸ در دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد، ۶۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت‌کنندگان به دو گروه دریافت‌کننده ۲۰۰ میکروگرم پیکولینات کروم و دارونما تقسیم شدند.



نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل کروم بهبود قابل توجهی در حساسیت به انسولین ایجاد کرد که این اثر با کاهش شاخص HOMA-IR، کاهش سطح انسولین و افزایش شاخص QUICKI همراه بود. علاوه بر این، مکمل کروم به طور معناداری التهاب و استرس اکسیداتیو را کاهش داد. این اثرات از طریق کاهش سطح hs-CRP، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی کل (TAC) و کاهش سطح مالون دی آلدئید (MDA) قابل مشاهده بود. همچنین، مصرف مکمل کروم منجر به کاهش وزن، کاهش BMI و کاهش فشار خون دیاستولیک در بیماران شد. این یافته‌ها نقش بالقوه کروم در بهبود شاخص‌های متابولیک و قلبی عروقی را نشان می‌دهد.

با این حال، مطالعات فراتحلیل نتایج متناقضی درباره اثرات مکمل‌های کروم بر پارامترهای لیپیدی گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال، فراتحلیل Suksomboon و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که مکمل کروم می‌تواند سطح HDL را به طور متوسط افزایش داده و تری‌گلیسیرید را کاهش دهد، هرچند تأثیر معناداری بر کاهش LDL مشاهده نشد. همچنین، بررسی Huang و همکاران (۲۰۱۸) نیز نتایج مشابهی را نشان داد و تأثیرات مثبت مکمل کروم بر بهبود پروفایل لیپیدی، به ویژه در بیماران مبتلا به مقاومت به انسولین، گزارش کرد.

با این وجود، شواهد کنونی نشان می‌دهد که مکمل کروم می‌تواند به عنوان یک مداخله کمکی در بهبود پروفایل لیپیدی، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش نشانگرهای التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی کرونر مؤثر باشد، هرچند تحقیقات بیشتری برای تعیین دوز بهینه، مدت زمان مناسب و اثرات طولانی مدت این مکمل‌ها ضروری است. با در نظر گرفتن شواهد موجود، پزشکان و متخصصان تغذیه می‌توانند مکمل کروم را به عنوان یک رویکرد کمکی در کنار مداخلات استاندارد برای مدیریت بیماران قلبی عروقی و دیابتی توصیه کنند.

Sala M, Breithaupt L, Bulik CM, Hamer RM, La Via MC, Brownley KA. A Double-Blind, Randomized Pilot Trial of Chromium Picolinate for Overweight Individuals with Binge-Eating Disorder: Effects on Glucose Regulation. *J Diet Suppl.* 2017 Mar 4;14(2):191-199. doi: 10.1080/19390211.2016.1207124. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27835050.

Farrokhian A, Mahmoodian M, Bahmani F, Amirani E, Shafabakhsh R, Asemi Z. The Influences of Chromium Supplementation on Metabolic Status in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Apr;194(2):313-320. doi: 10.1007/s12011-019-01783-7. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243685.

Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J lin Pharm Ther* 2014;39:292-306

Huang H, Chen G, Dong Y, Zhu Y, Chen H. Chromium supplementation for adjuvant treatment of type 2 diabetes mellitus: Results from a pooled analysis. *Mol Nutr Food Res* 2018;62.

اثرات ضدالتهابی مکمل کروم: یک بررسی جامع

مکمل‌های کروم به دلیل توانایی آن‌ها در کاهش التهاب، به‌ویژه از طریق کاهش نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنش‌گر C حساس (hs-CRP)،



فاکتور نکروزدهنده نومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین ۶ (IL-6)، توجه بسیاری از پژوهشگران را جلب کرده‌اند. در این زمینه، یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل جامع، شامل ۱۱ کارآزمایی بالینی تصادفی، نشان داد که مصرف مکمل کروم به‌طور قابل‌توجهی سبب کاهش سطح hs-CRP و TNF- α در خون می‌شود. این اثرات، به‌ویژه در بیماران مبتلا به PCOS و در مداخلات کوتاه‌مدت (۱۲ هفته یا کمتر) با دوزهای پایین‌تر کروم (۴۰۰ میکروگرم یا کمتر) برجسته‌تر بوده است. با این حال، نتایج این بررسی در مورد تأثیر مکمل کروم بر سطح IL-6 قطعی نبوده و به تحقیقات بیشتر نیاز دارد.

علاوه‌براین، ناهمگنی مشاهده‌شده در نتایج مطالعات مختلف و وجود رابطه غیرخطی بین دوز کروم و کاهش سطح hs-CRP نشان می‌دهد که مکانیسم‌های اثر کروم بر التهاب می‌توانند پیچیده‌تر از آن باشند که پیش‌تر تصور می‌شد. این امر تأکید می‌کند که عوامل متعددی، از جمله دوز مصرفی، مدت زمان مصرف و ویژگی‌های فردی بیماران، می‌توانند در نتایج تأثیر داشته باشند. به همین دلیل، بررسی‌های دقیق‌تر و تحقیقات عمیق‌تری برای درک بهتر این مکانیسم‌ها ضروری است.

منابع

Zhang X, Cui L, Chen B, Xiong Q, Zhan Y, Ye J, Yin Q. Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF- α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized-controlled trials. Complement Ther Clin Pract. 2021 Feb;42:101291. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101291. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33321447.

نقش کروم در کنترل چاقی و مدیریت اختلالات متابولیسمی مرتبط

چاقی به‌عنوان یکی از مشکلات اصلی سلامت عمومی، با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک همراه است. کروم از طریق تقویت عملکرد انسولین و بهبود حساسیت سلول‌ها به این هورمون، می‌تواند در مدیریت چاقی نقش ایفا کند. این عنصر با افزایش برداشت گلوکز توسط سلول‌ها و کاهش تبدیل گلوکز به چربی، ذخیره‌سازی چربی در بدن را کاهش می‌دهد. همچنین، مطالعات اولیه نشان داده‌اند که مکمل‌های کروم ممکن است اشتها، به‌ویژه برای غذاهای پرچرب و پرکالری را کاهش دهند. از سوی دیگر، کروم می‌تواند در تقویت توده عضلانی نقش داشته باشد که خود به افزایش مصرف انرژی پایه و کاهش وزن کمک می‌کند.

یک فراتحلیل در سال ۲۰۱۹ که شامل ۲۱ کارآزمایی بالینی تصادفی با مجموع ۱۳۱۶ شرکت‌کننده بود، نشان داد که مصرف پیکولینات کروم به مدت ۹ تا ۲۴ هفته موجب کاهش متوسط وزن (۷۵٪/کیلوگرم)، شاخص توده بدنی (۴٪/کیلوگرم بر متر مربع)، و درصد چربی بدن (۶۸٪/درصد) شده است. با این حال، تأثیر این مکمل بر سایر شاخص‌های مرتبط با چاقی، مانند اندازه دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن، از نظر آماری معنی‌دار نبود. این نتایج نشان می‌دهد که اثرات کروم بر کاهش وزن و بهبود شاخص‌های چاقی ممکن است محدود باشد و نیاز به تحقیقات بیشتری برای تأیید اثربخشی آن وجود دارد. یک مرور سیستماتیک در سال ۲۰۱۳ نیز تأثیر جزئی مکمل‌های کروم بر کاهش وزن را تأیید کرد. با این حال، نویسندگان این مطالعه تأکید کردند که کیفیت شواهد موجود پایین بوده و کاهش وزن مشاهده‌شده ممکن است از نظر بالینی کم‌اهمیت باشد. نتایج برخی مطالعات نشان داده‌اند که کروم ممکن است با کاهش اشتها و کنترل رفتارهای غذایی، به‌ویژه در افراد مبتلا



به اختلالات خوردن مانند پرخوری عصبی¹ (BED)، به بهبود وزن کمک کند. در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و کنترل شده با دارونما، ۲۸ فرد مبتلا به BED به سه گروه تقسیم شدند تا اثرات دوزهای مختلف پیکولینات کروم (CrPic) بر متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین بررسی شود. نتایج نشان داد که گروه دریافت کننده دوز متوسط CrPic (۶۰۰ میکروگرم در روز) کاهش ۱۰/۱ درصدی در سطح زیر منحنی گلوکز (AUC) و افزایش ۱۳/۶ درصدی در شاخص حساسیت به انسولین (ISI) داشتند، درحالی که گروه دارونما افزایش AUC گلوکز و کاهش ISI را تجربه کردند. علاوه بر اثرات احتمالی کروم در کاهش وزن، این عنصر از طریق کاهش نشانگرهای استرس اکسیداتیو و التهاب، از جمله کاهش سطح MDA و hs-CRP، می تواند به بهبود وضعیت متابولیسمی بیماران چاق کمک کند.

اگرچه مطالعات متعددی به بررسی تأثیر کروم بر کاهش وزن و بهبود متابولیسم پرداخته اند، اختلاف در طراحی مطالعات، دوز مصرفی، مدت زمان مصرف و جمعیت نمونه، تفسیر نتایج را پیچیده کرده است. علاوه بر این، کیفیت پایین برخی از شواهد موجود و حجم نمونه کوچک مطالعات، نتایج را محدود می سازد.

در مجموع باید گفت که مصرف مکمل های کروم، به ویژه پیکولینات کروم، می تواند به طور جزئی در کاهش وزن، بهبود حساسیت به انسولین و کنترل برخی شاخص های متابولیسمی در افراد چاق مؤثر باشد. با این حال، تأثیرات بالینی این مکمل ها محدود بوده و نمی توانند جایگزین رویکردهای اصلی مدیریت چاقی مانند تغییر سبک زندگی و رژیم غذایی شوند. انجام تحقیقات با طراحی قوی تر، جمعیت نمونه بزرگ تر و مدت زمان طولانی تر برای بررسی اثرات واقعی و مکانیسم های کروم در مدیریت چاقی ضروری است.

1. Binge Eating Disorder

- Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, Martin CK, Coulon S, Geiselman P, et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:405-12.
- Manore MM. Dietary supplements for improving body composition and reducing body weight: where is the evidence? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2012;22:139-54.
- Tian H, Guo X, Wang X, He Z, Sun R, Ge S, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd010063.
- Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body composition changes in weight loss: strategies and supplementation for maintaining lean body mass, a brief review. *Nutrients* 2018;10.
- Lukaski HC. Effects of chromium (III) as a nutritional supplement. In: Vincent JB, ed. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)*. Cambridge, MA: Elsevier; 2019:61-77.
- Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E, Asemi Z, Jafarnejad S. A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity. *Clin Obes* 2019;9:e12313.
- Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Rev* 2013;14:496-507.
- Pittler MH, Stevinson C, Ernst E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:522-9.



🩹 تناقضات در نتایج کار آزمایی‌های بالینی اثر بخشی کروم

مطالعات بالینی متعدد، اثرات بالقوه کروم بر بهبود متابولیسم گلوکز و حساسیت به انسولین را بررسی کرده‌اند، اما نتایج به دست آمده گاهی متناقض و پراکنده بوده‌اند. این تناقضات به دلیل عوامل متعددی، از جمله تفاوت در طراحی مطالعه، دوز مصرفی، مدت زمان مداخله و ویژگی‌های جمعیتی نمونه، پیچیدگی خاصی به تحلیل داده‌ها و استنتاج‌های علمی بخشیده‌اند. در این بخش، دلایل احتمالی این تفاوت‌ها و محدودیت‌های موجود در تحقیقات مرتبط با مکمل‌های کروم مورد بحث قرار می‌گیرد.

۱. ویژگی‌های فردی شرکت‌کنندگان

پاسخ به مکمل‌های کروم در بین افراد مختلف متغیر است و به عوامل متعددی بستگی دارد:

- سطح مقاومت به انسولین: مطالعات نشان داده‌اند که افراد مبتلا به مقاومت به انسولین شدیدتر ممکن است پاسخ بهتری به مصرف مکمل کروم داشته باشند. به عنوان مثال، در یک مطالعه که روی ۱۳۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، افرادی که حساسیت به انسولین پایین‌تر و قند خون ناشتا و HbA1c بالاتری داشتند، به‌طور معناداری به مکمل کروم پاسخ مثبت نشان دادند، در حالی که افرادی با مقاومت کمتر به انسولین یا کنترل قند خون بهتر، تغییرات معنی‌داری تجربه نکردند.
- وضعیت تغذیه‌ای و سطح پایه کروم در بدن: افرادی که کمبود کروم دارند، ممکن است بیشترین بهره را از مکمل‌ها ببرند، در حالی که در افراد با سطح کروم طبیعی یا بالا، اثرات مکمل ممکن است ناچیز باشد.

۲. طراحی مطالعات و کیفیت شواهد

- دوز مصرفی و نوع ترکیب کروم: نوع مکمل کروم (مانند پیکولینات کروم یا کلرید کروم) و دوز مصرفی می‌تواند به شدت بر نتایج تأثیر بگذارد. برخی مطالعات از دوزهای پایین‌تر از ۲۰۰ میکروگرم در روز استفاده کرده‌اند، درحالی‌که مطالعات دیگر دوزهایی تا ۱۰۰۰ میکروگرم در روز را مورد بررسی قرار داده‌اند. این تفاوت‌ها تفسیر نتایج را دشوار می‌سازد.
- مدت زمان مداخله: بسیاری از مطالعات، تأثیر کروم را در مدت زمان‌های کوتاه (کمتر از سه ماه) بررسی کرده‌اند، درحالی‌که اثرات متابولیکی مکمل‌ها ممکن است در بازه‌های زمانی طولانی‌تر آشکار شوند.
- ویژگی‌های جمعیت نمونه: تفاوت در سن، جنس، وضعیت سلامت و بیماری‌های همراه در شرکت‌کنندگان می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد.

۳. نتایج متناقض در شاخص‌های بالینی

درحالی‌که برخی مطالعات کاهش قابل‌توجهی در HbA1c، سطح قند خون ناشتا یا حساسیت به انسولین گزارش کرده‌اند، بسیاری از کارآزمایی‌ها نشان داده‌اند که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نیستند یا از نظر بالینی تأثیر محدودی دارند. به‌عنوان مثال، یک فراتحلیل در سال ۲۰۱۹ کاهش متوسط وزن و درصد چربی بدن را با مصرف مکمل‌های کروم نشان داد، اما اثر قابل‌توجهی بر اندازه دور کمر مشاهده نکرد.

دیدگاه سازمان‌های معتبر

۱. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)

FDA از تأیید قطعی اثرات مکمل‌های کروم بر دیابت یا کاهش وزن خودداری کرده و تأکید دارد که شواهد موجود برای این ادعاها کافی نیست.



۲. انجمن دیابت آمریکا (ADA)

ADA نیز به دلیل نتایج متناقض و کیفیت پایین برخی مطالعات، مکمل‌های کروم را به‌عنوان یک درمان عمومی برای بیماران دیابتی توصیه نمی‌کند. این انجمن تأکید دارد که استفاده از این مکمل‌ها باید با احتیاط و تنها در شرایط خاص و با نظارت دقیق پزشک انجام شود.

نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه اثربخشی مکمل‌های کروم

با توجه به تناقضات موجود در نتایج مطالعات در زمینه اثربخشی مکمل‌های کروم بر مدیریت مقاومت به انسولین و دیابت، انجام تحقیقات با طراحی‌های دقیق‌تر و قوی‌تر ضروری به نظر می‌رسد. برای بهبود کیفیت و دقت این مطالعات، موارد زیر باید مدنظر قرار گیرند:

۱. **تعیین ویژگی‌های بهینه شرکت‌کنندگان:** شناسایی گروه‌هایی از بیماران، مانند افراد دارای مقاومت به انسولین شدید یا کمبود کروم که احتمالاً بیشترین بهره را از مکمل‌های کروم خواهند برد.

۲. **تعیین دوز بهینه و زمان مناسب مصرف مکمل برای دستیابی به حداکثر اثربخشی درمانی.**

۳. **مطالعات طولانی‌مدت:** ارزیابی اثرات بلندمدت مکمل‌های کروم بر متابولیسم، عوارض جانبی احتمالی و تأثیر آنها بر پیشگیری از عوارض مزمن دیابت.

۴. **اندازه‌گیری دقیق‌تر شاخص‌های متابولیکی:** استفاده از روش‌های استاندارد و پیشرفته برای بررسی تغییرات در حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز و سایر شاخص‌های متابولیکی به‌منظور افزایش دقت نتایج. این اقدامات می‌توانند به درک بهتر مکانیسم‌های اثر کروم و تأثیر آن در

مدیریت دیابت و مقاومت به انسولین کمک کنند و راه را برای استفاده بهینه از این مکمل‌ها هموار سازند.

زینک

زینک، یک عنصر کمیاب ضروری، در فرآیندهای زیستی مختلفی، از جمله متابولیسم سلولی، عملکرد سیستم ایمنی، تولید پروتئین و DNA و ترمیم بافت نقش دارد. به‌عنوان یک کوفاکتور برای صدها آنزیم، زینک در بسیاری از واکنش‌های بیوشیمیایی حیاتی، به‌ویژه در کبد، نقشی اساسی ایفا می‌کند. به‌عنوان اندامی مرکزی در متابولیسم، برای انجام عملکردهای پیچیده‌ای مانند سم‌زدایی، تولید پروتئین و تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی به زینک نیاز دارد. سلول‌های کبدی برای حفظ یکپارچگی ساختاری، انجام تقسیم سلولی و سیگنال‌دهی به این عنصر وابسته‌اند. بنابراین، کمبود زینک می‌تواند به‌شدت عملکرد کبد را مختل کرده و منجر به اختلال در بازسازی کبدی، کاهش پاسخ ایمنی و تغییر در متابولیسم پروتئین شود.

بیش از ۳۰۰ متالوآنزیم و بیش از ۲۰۰۰ فاکتور رونویسی وابسته به زینک شناسایی شده‌اند که در بیان ژن‌های مختلف دخیل‌اند. علاوه‌براین، زینک با القای تولید لیگاندهای متصل‌شونده به مس در سلول‌های مخاطی، به کاهش غلظت مس در محیط سلولی کمک می‌کند. این مکانیسم موجب می‌شود مس از دسترس برای جذب در دستگاه گوارش خارج شده و از تجمع آن جلوگیری گردد.

مکانیسم‌های جذب و ذخیره زینک

جذب و بازجذب زینک عمدتاً در دستگاه گوارش صورت می‌گیرد. سطوح سرمی زینک معمولاً برای ارزیابی وضعیت زینک در بدن استفاده می‌شود، اما این



اندازه‌گیری‌ها تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند نوسانات هورمونی، عفونت‌ها و اختلال عملکرد کبد قرار دارند. کمبود زینک می‌تواند در افرادی که از سوء تغذیه، بیماری‌های مزمن کبدی یا مصرف مزمن الکل رنج می‌برند، رخ دهد. علائم کمبود زینک در کبد شامل اختلال در بازسازی کبدی، کاهش پاسخ ایمنی و تغییر در متابولیسم پروتئین است. حفظ سطوح کافی زینک برای عملکرد بهینه کبد ضروری است. در برخی موارد، مکمل‌سازی با زینک ممکن است برای افرادی که در معرض خطر کمبود زینک هستند، مفید باشد. با این حال، تصمیم‌گیری در مورد مکمل‌سازی باید تحت نظر پزشک و با توجه به شرایط فردی هر بیمار صورت گیرد. مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) زینک در جدول ۱۰ فهرست شده‌اند.

جدول ۱۰) مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) برای زینک بر حسب میلی‌گرم (mg). *مقدار مصرف کافی (AI)، معادل با میانگین مصرف زینک در نوزادان سالم که با شیر مادر تغذیه می‌شوند.

شیردهی	بارداری	مرد	زن	سن
		۲ mg	۲ mg	تولد تا ۶ ماه*
		۳ mg	۳ mg	۷-۱۲ ماه*
		۳ mg	۳ mg	۱-۳ سال
		۵ mg	۵ mg	۴-۸ سال
		۸ mg	۸ mg	۹-۱۳ سال
۱۳ mg	۱۲ mg	۹ mg	۱۱ mg	۱۴-۱۸ سال
۱۱ mg	۱۱ mg	۸ mg	۱۱ mg	۱۹ سال و بالاتر

عوارض جانبی و موارد منع مصرف مکمل‌های زینک

مصرف بیش‌ازحد مکمل‌های زینک می‌تواند منجر به عوارض جانبی ناخواسته شود که شایع‌ترین آنها شامل اسهال، گرفتگی شکم و استفراغ هستند. این عوارض معمولاً ظرف ۳ تا ۱۰ ساعت پس از مصرف مکمل بروز کرده و به‌سرعت برطرف می‌شوند. همچنین، مصرف مزمن دوزهای بالای زینک می‌تواند موجب اختلال در جذب سایر مواد معدنی ضروری مانند مس و آهن شود که ممکن است به کم‌خونی یا کمبود مس منجر گردد. علاوه‌براین، استفاده از اسپری‌ها و ژل‌های بینی حاوی زینک می‌تواند سبب از دست دادن موقت حس بویایی شود.

موارد منع مصرف زینک

مصرف مکمل‌های زینک با دوز بالاتر از حد مجاز روزانه (۴۰ میلی‌گرم زینک عنصری در روز برای بزرگسالان) در زنان باردار و زنانی که کودک شیرخوار دارند، توصیه نمی‌شود.

منابع

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Ryu M-S, Aydemir TB. Zinc. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition. 11th ed. Cambridge, Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020:393-408.



King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:189-205.

MacDonald RS. The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation. The Journal of Nutrition 2000;130:1500S-8S.

نقش زینک در دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی

غلظت زینک در خون افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) اغلب پایین‌تر از حد طبیعی است. این امر محققان را بر آن داشته است تا نقش احتمالی کمبود زینک را در پیشرفت این بیماری بررسی کنند. مطالعات مشاهده‌ای متعدد، ارتباط معناداری بین مصرف کافی زینک و کاهش خطر ابتلا به T2D نشان داده‌اند.

یک فراتحلیل جامع از ۱۶ مطالعه مشاهده‌ای در کشورهای مختلف نشان داد که افرادی که بیشترین میزان مصرف زینک را دارند، نسبت به افرادی که کمترین میزان زینک را مصرف می‌کنند، ۱۳ درصد کمتر در معرض ابتلا به T2D قرار دارند. جالب است که این ارتباط بیشتر در مناطق روستایی مشاهده شده و در مطالعات شهری کمتر دیده شده است.

کارآزمایی‌های بالینی متعددی تأثیر مکمل‌های زینک را بر کاهش خطر ابتلا به T2D و مدیریت عوارض آن بررسی کرده‌اند. با این حال، یک مرور جامع (کوکرین) در سال ۲۰۱۵ نشان داد که شواهد موجود برای حمایت از این ادعا بسیار محدود است. این مرور تنها سه کارآزمایی را شامل می‌شد که تعداد شرکت‌کنندگان آن‌ها بسیار کم بود. با این حال، مطالعات جدیدتر که پس از این بررسی منتشر شده‌اند، نتایج امیدوارکننده‌تری ارائه کرده‌اند.

یک فراتحلیل جامع بر روی ۹ کارآزمایی بالینی، اثر مکمل‌سازی زینک (با دوز ۷ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در روز) را بر پروفایل لیپیدی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ارزیابی کرده است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل‌های زینک می‌توانند به‌طور مؤثری سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول کل خون را کاهش دهند، اما تأثیر معناداری بر سطح LDL یا HDL ندارند.

همچنین، در یک فراتحلیل جامع از ۲۷ کارآزمایی بالینی، اثرات مکمل‌های زینک با دوزهای مختلف (کمتر از ۲۵ میلی‌گرم در روز و ۲۵ تا ۷۵ میلی‌گرم در روز) بر عوامل خطر دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی عروقی بررسی شده است. این مطالعات شامل شرکت‌کنندگانی از گروه‌های سنی مختلف (عمدتاً بزرگسالان) بود که به مدت ۴ هفته تا ۱۲ ماه مکمل‌های زینک یا دارونما دریافت کرده بودند. نتایج نشان دادند که هر دو دوز پایین و بالای مکمل‌های زینک اثرات مثبتی بر برخی عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ داشته‌اند. مطالعات طولانی‌مدت‌تر (بیش از ۱۲ هفته) اثرات گسترده‌تری بر بهبود عوامل خطر، از جمله گلوکز ناشتا، هموگلوبین A1c، تری‌گلیسیرید، کلسترول کل و LDL داشتند. با این حال، تجزیه و تحلیل حساسیت نشان داد که دوز مصرفی زینک به‌تنهایی تأثیر چشمگیری بر این نتایج ندارد.

در یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل که شامل ۳۲ کارآزمایی با ۱۷۰۰ شرکت‌کننده مبتلا به T2D بود، اثر مکمل‌های زینک بر پیشگیری و مدیریت این بیماری مورد بررسی قرار گرفت. شرکت‌کنندگان، به مدت ۱ تا ۱۲ ماه، مکمل زینک را با دوز ۴ تا ۲۴۰ میلی‌گرم در روز (میانگین ۳۵ میلی‌گرم در روز) یا دارونما دریافت کرده بودند. نتایج نشان داد که مکمل زینک می‌تواند به کاهش سطوح گلوکز ناشتا، گلوکز دو ساعته پس از غذا، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله و CRP کمک کند. جالب اینکه، تأثیرات مثبت زینک بر شاخص‌های گلیسمی تحت تأثیر دوز مصرفی (کمتر از



۳۰ میلی‌گرم در روز یا حداقل ۳۰ میلی‌گرم در روز) یا مدت زمان مصرف مکمل (۱ ماه یا بیشتر از ۱ ماه) قرار نگرفت.

تحقیقات، همچنین به بررسی مزایای بالقوه مکمل زینک در افراد مبتلا به دیابت بارداری پرداخته‌اند. در یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل شامل پنج کارآزمایی کنترل‌شده با دارونما با حضور ۲۶۳ شرکت‌کننده مبتلا به دیابت بارداری، اثرات مکمل‌سازی با زینک (۴ تا ۳۰ میلی‌گرم در روز، به‌تنهایی یا همراه با ویتامین E، منیزیم، کلسیم، ویتامین D یا ترکیبی از آن‌ها) بر وضعیت متابولیسی ارزیابی شد. نتایج نشان داد که مکمل‌ها تأثیر مثبتی بر کاهش گلوکز پلاسما ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین داشتند، اما تأثیری بر سطوح LDL یا کلسترول کل نشان ندادند. با این حال، به دلیل استفاده هم‌زمان از سایر مواد مغذی در برخی از این مطالعات، نمی‌توان سهم دقیق زینک را به‌تنهایی مشخص کرد.

زخم پای دیابتی یکی از عوارض شایع و جدی T2D است که در برخی موارد می‌تواند به قطع عضو منجر شود. مطالعات نشان داده‌اند که تا ۲۵ درصد از افراد مبتلا به T2D به این عارضه دچار می‌شوند. یک بررسی جامع (کوکرین) در مورد مداخلات تغذیه‌ای برای درمان زخم‌های پای دیابتی، به یک کارآزمایی بالینی اشاره دارد که طی آن ۶۰ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی به مدت ۱۲ هفته با ۵۰ میلی‌گرم سولفات زینک یا دارونما درمان شدند. با این حال، نتایج این مطالعه از قوت کافی برخوردار نبود تا بتوان تأثیر مکمل‌های زینک را بر بهبود زخم پای دیابتی با قطعیت تأیید کرد.

منابع

Ryu M-S, Aydemir TB. Zinc. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. Present Knowledge in Nutrition. 11th ed. Cambridge, Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020:393-408.

- King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:189-205.
- Fernandez-Cao JC, Warthon-Medina M, VHM, Arijia V, Doepking C, Serra-Majem L, et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11.
- El Dib R, Gameiro OL, Ogata MS, Modolo NS, Braz LG, Jorge EC, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: Cd005525.
- Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Khodadost M, et al. Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1260-71.
- Pompano LM, Boy E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2021;12:141-60.
- Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019;110:76-90.
- Li X, Zhao J. The influence of zinc supplementation on metabolic status in gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:2140-5.



Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen* 2017;25:512-20.

Moore ZE, Corcoran MA, Patton D. Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:Cd011378.

منیزیم و نقش آن در سلامت

منیزیم، به‌عنوان یک کاتیون دو ظرفیتی، در طیف وسیعی از فرآیندهای زیستی نقش کلیدی ایفا می‌کند. این ماده معدنی در بیش از ۳۰۰ واکنش آنزیمی دخیل است و در حفظ هموستاز سلولی، به‌ویژه در اندام‌هایی مانند کبد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

کبد به‌عنوان اندامی حیاتی در بدن، نقش مرکزی در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها ایفا می‌کند. منیزیم نیز به‌عنوان یک کوفاکتور آنزیمی در بسیاری از واکنش‌های متابولیکی کبدی دخیل است. برخی از نقش‌های حیاتی منیزیم در عملکرد کبد عبارت‌اند از:

- **تولید پروتئین:** منیزیم در فرآیند ترجمه mRNA به پروتئین و تشکیل پیوندهای پپتیدی نقش اساسی دارد.
- **متابولیسم کربوهیدرات‌ها:** منیزیم در واکنش‌های گلیکولیز و چرخه کربس که برای تولید انرژی در سلول‌های کبدی ضروری هستند، نقش کاتالیزوری دارد.
- **فسفوریلاسیون اکسیداتیو:** منیزیم به‌عنوان یک کوفاکتور برای آنزیم

ATP سنتاز عمل می‌کند که مسئول تولید ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو است.

- **تولید اسیدهای نوکلئیک:** منیزیم در تولید DNA و RNA نقش دارد و در فرآیند تکثیر و ترمیم سلول‌های کبدی دخیل است.
- **تنظیم تعادل یونی:** منیزیم در حفظ تعادل کلسیم و پتاسیم در سلول‌های کبدی نقش دارد که برای حفظ پتانسیل غشایی و انتقال مواد ضروری است.

اهمیت منیزیم در بدن

منیزیم، به‌عنوان چهارمین کاتیون فراوان در بدن، عمدتاً درون سلول‌ها متمرکز است و نقش حیاتی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی ایفا می‌کند، از جمله:

- **انقباض عضلانی:** منیزیم برای عملکرد صحیح پروتئین‌های انقباضی عضلات ضروری است.
- **انتقال عصبی:** منیزیم در آزادسازی ناقلین عصبی و انتقال تکانه‌های عصبی نقش دارد.
- **تنظیم فشار خون:** منیزیم در تنظیم فشار خون از طریق تأثیر بر رگ‌های خونی نقش دارد.
- **حفظ سلامت استخوان:** منیزیم در کنار کلسیم برای حفظ سلامت استخوان‌ها ضروری است.

کمبود منیزیم می‌تواند به دلیل رژیم غذایی نامناسب، اختلالات جذب، مصرف برخی داروها و بیماری‌های مزمن رخ دهد. علائم کمبود منیزیم شامل خستگی، ضعف عضلانی، بی‌حسی، تشنج، تغییر در ضربان قلب و اختلالات خلقی است. کمبود مزمن منیزیم می‌تواند به اختلال در عملکرد کبد و سایر اندام‌ها منجر شود.



اهمیت ارزیابی دقیق وضعیت منیزیم

ارزیابی دقیق وضعیت منیزیم در بیماران با اختلال عملکرد کبدی از اهمیت بالایی برخوردار است. با این حال، به دلیل توزیع گسترده منیزیم در بدن و عوامل متعددی که بر سطوح سرمی آن تأثیر می‌گذارند، ارزیابی وضعیت منیزیم به‌سادگی با اندازه‌گیری سطح سرمی آن امکان‌پذیر نیست. بخش قابل توجهی از منیزیم بدن در استخوان‌ها، عضلات و بافت‌های نرم ذخیره می‌شود و تنها بخش کوچکی از آن در سرم قابل اندازه‌گیری است. بنابراین، برای ارزیابی دقیق وضعیت منیزیم، ممکن است به ترکیبی از ارزیابی بالینی، آزمایش‌های تخصصی‌تر مانند اندازه‌گیری منیزیم داخل سلولی و ارزیابی عوامل خطر هیپومنیزیمی نیاز باشد.

تنظیم هموستاز منیزیم

روده، کلیه و استخوان در حفظ هموستاز منیزیم نقش دارند. جذب منیزیم در روده تحت تأثیر عوامل مختلفی، از جمله رژیم غذایی، ویتامین D و وضعیت هورمونی قرار دارد. کلیه‌ها نقش مهمی در دفع منیزیم اضافی و حفظ تعادل آن در بدن ایفا می‌کنند. استخوان‌ها نیز به‌عنوان یک مخزن برای منیزیم عمل می‌کنند که در صورت نیاز، آن را به گردش خون آزاد می‌کنند.

عوامل خطر هیپومنیزیمی

عوامل متعددی می‌توانند خطر ابتلا به هیپومنیزیمی را افزایش دهند، از جمله:

- رژیم غذایی نامناسب: مصرف ناکافی منابع غنی از منیزیم مانند سبزیجات برگ‌سبز، غلات کامل، آجیل و دانه‌ها، همراه با مصرف زیاد غذاهای فرآوری‌شده، الکل، کافئین و نمک می‌تواند جذب منیزیم را

کاهش داده یا دفع آن را افزایش دهد. سوءتغذیه یا رژیم‌های بسیار محدود نیز این وضعیت را تشدید می‌کنند.

- **سوء جذب:** بیماری‌های گوارشی مانند بیماری‌های التهابی روده، سندرم روده کوتاه یا بیماری سلیاک می‌توانند مانع جذب مناسب منیزیم شوند. همچنین، جراحی‌های دستگاه گوارش که به کاهش سطح جذب مواد مغذی منجر می‌شوند، نیز می‌توانند خطر هیپومنیزیمی را افزایش دهند.

- **مصرف برخی داروها:** برخی داروها، مانند دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)، آنتی‌بیوتیک‌های تتراسیکلینی و داروهای شیمی‌درمانی، ممکن است موجب کاهش جذب منیزیم از دستگاه گوارش یا افزایش دفع آن از طریق کلیه‌ها شوند.

- **بیماری‌های مزمن:** شرایطی مانند بیماری‌های کلیوی مزمن، دیابت نوع ۲، اختلالات گوارشی (مانند بیماری کرون و سلیاک)، و بیماری‌های کبدی ممکن است موجب کاهش جذب منیزیم یا افزایش دفع آن شوند. در بیماری‌های کلیوی، کاهش عملکرد کلیه‌ها منجر به دفع بیشتر منیزیم از طریق ادرار می‌شود. در دیابت نوع ۲ و بیماری‌های گوارشی، جذب منیزیم از دستگاه گوارش به‌طور مؤثری کاهش می‌یابد.

درمان هیپومنیزیمی

درمان هیپومنیزیمی به شدت کمبود منیزیم و علت زمینه‌ای آن بستگی دارد. درمان معمولاً شامل مکمل‌های منیزیم خوراکی یا وریدی است. با این حال، قبل از شروع هرگونه درمان، ارزیابی دقیق وضعیت بیمار و تعیین علت کمبود منیزیم ضروری است. مقادیر مصرف توصیه‌شده روزانه (RDA) منیزیم در جدول ۱۱ فهرست شده‌اند.



جدول ۱۱) مقادیر مصرف توصیه شده روزانه (RDA) برای منیزیم بر حسب میلی‌گرم (mg) * مصرف کافی (AI). معادل با میانگین مصرف روی در نوزادان سالم که با شیر مادر تغذیه می‌شوند.

شیردهی	بارداری	مرد	زن	سن
		۳۰ mg	۳۰ mg	تولد تا ۶ ماه*
		۷۵ mg	۷۵ mg	۷-۱۲ ماه*
		۸۰ mg	۸۰ mg	۱-۳ سال
		۱۳۰ mg	۱۳۰ mg	۴-۸ سال
		۲۴۰ mg	۲۴۰ mg	۹-۱۳ سال
۳۶۰ mg	۴۰۰ mg	۳۶۰ mg	۴۱۰ mg	۱۴-۱۸ سال
۳۱۰ mg	۳۵۰ mg	۳۱۰ mg	۴۰۰ mg	۱۹-۳۰ سال
۳۲۰ mg	۳۶۰ mg	۳۲۰ mg	۴۲۰ mg	۳۱-۵۰ سال
		۳۲۰ mg	۴۲۰ mg	۵۰ سال و بالاتر

عوارض جانبی منیزیم

عوارض جانبی مرتبط با هایپرمنیزیمی عمدتاً بر سیستم‌های عصبی عضلانی و قلبی عروقی تأثیر می‌گذارند و ممکن است بسته به نوع فرمولاسیون متفاوت باشند. این عوارض به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱. عوارض جانبی جدی

- کلاپس قلبی عروقی،
- ضعف عملکرد قلبی،

- فلج تنفسی،
- هیپوترمی،
- ادم ریوی.

۲) عوارض جانبی شایع

- گرگرفتگی،
- افت فشار خون،
- اتساع عروق،
- اختلال در رفلکس‌ها،
- درد شکمی،
- اسهال،
- نفخ شکم،
- تهوع یا استفراغ،
- اختلال تنفسی،
- اختلالات الکترولیتی (هیپوکلسمی، هایپرکالمی).

موارد منع مصرف منیزیم

هنگام تجویز منیزیم، لازم است شرایطی مانند عملکرد کلیه، بارداری و بیماری‌های عصبی عضلانی مدنظر قرار گیرند:

- **عملکرد کلیه:** ارزیابی دقیق عملکرد کلیه پیش از تجویز منیزیم ضروری است. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، دفع منیزیم کاهش می‌یابد که ممکن است به مسمومیت منجر شود. سطح منیزیم در این بیماران باید به دقت پایش شود.



- **بیماری‌های عصبی عضلانی:** در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی عضلانی مانند میاستنی گراویس، تجویز منیزیم باید با احتیاط انجام شود، زیرا آزاد شدن استیل‌کولین را مهار می‌کند و می‌تواند علائم بیماری را تشدید کند.
- **بارداری:** منیزیم در دوران بارداری به‌عنوان کلاس D در نظر گرفته می‌شود. استفاده طولانی‌مدت (بیش از ۵ تا ۷ روز) برای درمان زایمان زودرس ممکن است با عوارضی مانند دمینرالیزاسیون اسکلتی، هیپوکلسمی و هایپرمنیزیمی همراه باشد.
- **شیردهی:** استفاده از منیزیم در دوران شیردهی، بر اساس داده‌های محدود انسانی، با خطر قابل‌توجهی برای نوزاد همراه نیست. با این‌حال، نظارت پزشکی توصیه می‌شود.
- **تداخلات دارویی:** هیچ منع مصرف مشخصی برای مکمل‌های منیزیم همراه با سایر داروهای تجویزی وجود ندارد، اما منیزیم می‌تواند غلظت داروی تجویز شده یا غلظت خود را تحت تأثیر قرار دهد.

منابع

Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.

Rude RK. Magnesium. In: Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, White JD, eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:527-37.

- Rude RK. Magnesium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Baltimore, Mass: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:159-75.
- Volpe SL. Magnesium. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames, Iowa; John Wiley & Sons, 2012:459-74.
- Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010;23:1-5.
- Gibson, RS. *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2005.
- Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 18;20(6)
- Xiong J, He T, Wang M, Nie L, Zhang Y, Wang Y, Huang Y, Feng B, Zhang J, Zhao J. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2019 Oct;32(5):791-802.
- Moslehi M, Arab A, Shadnoush M, Hajianfar H. The Association Between Serum Magnesium and Premenstrual Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Dec;192(2):145-152.
- Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG, Wahls TL. Nutrient Composition Comparison between the Low Saturated Fat Swank Diet for Multiple Sclerosis and Healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients*. 2019 Mar 13;11(3)



- Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003 May;24(2):47-66.
- Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, Wallace EM. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Apr;20(6):701-712.
- Guess J, Hubel K, Wiggins A, Madigan CG, Bunin J. Recurrent Torsades with Refractory QT Prolongation in a 54-Year-Old Man. *Am J Case Rep.* 2018 Dec 20;19:1515-1518.
- Karimi N, Razian A, Heidari M. The efficacy of magnesium oxide and sodium valproate in prevention of migraine headache: a randomized, controlled, double-blind, crossover study. *Acta Neurol Belg.* 2021 Feb;121(1):167-173.
- Veronese N, Demurtas J, Pesolillo G, Celotto S, Barnini T, Calusi G, Caruso MG, Notarnicola M, Reddavid R, Stubbs B, Solmi M, Maggi S, Vaona A, Firth J, Smith L, Koyanagi A, Dominguez L, Barbagallo M. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr.* 2020 Feb;59(1):263-272.
- Garber A, Rao PM, Rajakumar C, Dumitrascu GA, Rousseau G, Posner GD. Postpartum Magnesium Sulfate Overdose: A Multidisciplinary and Interprofessional Simulation Scenario. *Cureus.* 2018 Apr 07;10(4):e2446.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central, 2019.
- U.S. Food and Drug Administration. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. 2016.
- Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345-57.

نقش منیزیم در دیابت نوع ۲

رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالای منیزیم به‌طور قابل‌توجهی با کاهش خطر ابتلا به دیابت مرتبط هستند. این ارتباط احتمالاً به دلیل نقش حیاتی منیزیم در متابولیسم گلوکز است. هیپومنیزیمی ممکن است مقاومت به انسولین را که اغلب پیش از بروز دیابت رخ می‌دهد، تشدید کند یا خود نتیجه‌ای از مقاومت به انسولین باشد. در بیماران مبتلا به دیابت، افزایش دفع ادراری منیزیم مشاهده می‌شود. کمبود منیزیم حاصل از این فرآیند می‌تواند ترشح و عملکرد انسولین را مختل کرده و در نهایت به کنترل ضعیف‌تر دیابت منجر شود. اغلب مطالعات درباره ارتباط مصرف منیزیم و خطر دیابت نوع ۲ از نوع مطالعات گروهی آینده‌نگر هستند.

در یک فراتحلیل از هفت مطالعه شامل ۲۸۶،۶۶۸ شرکت‌کننده و ۱۰،۹۱۲ مورد دیابت که طی ۶ تا ۱۷ سال انجام شده بود، مشخص شد که افزایش مصرف روزانه منیزیم به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم، خطر ابتلا به دیابت را به‌طور معنی‌داری تا ۱۵ درصد کاهش می‌دهد.

یک فراتحلیل دیگر شامل هشت مطالعه گروهی آینده‌نگر با ۲۷۱،۸۶۹ مرد و زن که طی ۴ تا ۱۸ سال پیگیری شدند، ارتباط معکوس معنی‌داری بین مصرف منیزیم غذایی و خطر دیابت نوع ۲ نشان داد. بر اساس این مطالعه، افرادی که بالاترین میزان مصرف منیزیم را داشتند، در مقایسه با افرادی که کمترین میزان را مصرف کرده بودند، ۲۳ درصد کاهش نسبی در خطر ابتلا به دیابت را تجربه کردند. همچنین یک فراتحلیل در سال ۲۰۱۱ که شامل ۱۳ مطالعه گروهی آینده‌نگر با مجموع ۵۳۶،۳۱۸ شرکت‌کننده و ۲۴،۵۱۶ مورد دیابت بود، نشان داد که مصرف منیزیم ارتباط معکوسی با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ دارد. میانگین طول مدت پیگیری در این مطالعات بین ۴ تا ۲۰ سال متغیر بود. نتایج حاکی از وجود ارتباط دوز پاسخ بود، اما این ارتباط تنها در افراد دارای اضافه‌وزن از نظر آماری



معنی‌دار بود و در افراد با وزن طبیعی مشاهده نشد. یکی از محدودیت‌های این مطالعات مشاهده‌ای، احتمال وجود عوامل مخدوش‌کننده ناشی از سایر اجزای رژیم غذایی، متغیرهای سبک زندگی یا عوامل محیطی مرتبط با مصرف منیزیم است.

تنها تعداد محدودی از کارآزمایی‌های بالینی کوچک و کوتاه‌مدت، اثرات مکمل‌سازی با منیزیم را بر کنترل دیابت نوع ۲ ارزیابی کرده‌اند که نتایج متناقضی به همراه داشته است. به‌عنوان نمونه، در یک کارآزمایی بالینی در برزیل، ۱۲۸ بیمار مبتلا به دیابت کنترل‌نشده به‌صورت تصادفی دارونما یا مکمل حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم اکسید منیزیم در روز (معادل ۳۰۰ یا ۶۰۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری) دریافت کردند. پس از ۳۰ روز، در بیمارانی که دوز بالاتر منیزیم دریافت کرده بودند، سطوح منیزیم در پلاسما، سلول‌ها و ادرار افزایش یافت و کنترل گلیسمی آن‌ها بهبود پیدا کرد.

همچنین، در یک کارآزمایی کوچک دیگر در مکزیک، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و هیپومنیزیمی که ۳۰۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری به‌صورت مایع کلرید منیزیم به مدت ۱۶ هفته دریافت کردند، کاهش معنی‌داری در غلظت گلوکز ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله، در مقایسه با افرادی که دارونما دریافت کرده بودند، نشان دادند. بعلاوه، سطح سرمی منیزیم در این بیماران به محدوده طبیعی بازگشت. در مقابل، در مطالعه‌ای دیگر که شامل ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ وابسته به انسولین بود، مصرف مکمل آسپارتات منیزیم (۳۶۹ میلی‌گرم در روز منیزیم عنصری) یا دارونما به مدت سه ماه، هیچ تأثیری بر کنترل گلیسمی نشان نداد.

انجمن دیابت آمریکا اعلام کرده است که شواهد کافی برای توصیه به استفاده منظم از منیزیم به‌منظور بهبود کنترل گلیسمی در افراد مبتلا به دیابت وجود ندارد.

- Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med* 2007;262:208-14.
- Rodriguez-Moran M, Simental Mendia LE, Zambrano Galvan G, Guerrero-Romero F. The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review. *Magnes Res* 2011;24:156-62.
- Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:261-6.
- Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:956-65.
- Dong J-Y, Xun P, He K, Qin L-Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011;34:2116-22.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer -Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821-42.
- Lima MDL, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguco V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:682-6.
- Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:1147-52.



de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients. Diabet Med 1998;15:503-7.

تأثیر منیزیم بر فشار خون

فشار خون بالا یکی از عوامل خطر اصلی در بروز بیماری‌های قلبی و سکتة مغزی است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند که تأثیر مکمل‌سازی با منیزیم در کاهش فشار خون، حتی در بهترین شرایط، محدود است.

یک فراتحلیل شامل ۱۲ کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف مکمل‌های منیزیم به مدت ۸ تا ۲۶ هفته در ۵۴۵ شرکت‌کننده مبتلا به فشار خون بالا، منجر به کاهش اندکی در فشار خون دیاستولیک (۲/۲ میلی‌متر جیوه) شد. میزان مصرف منیزیم در این مطالعات از ۲۴۳ تا ۹۷۳ میلی‌گرم در روز متغیر بود. علاوه بر این، یک فراتحلیل دیگر شامل ۲۲ مطالعه با حضور ۱۱۷۳ فرد بزرگسال نشان داد که مصرف مکمل‌های منیزیم به مدت ۳ تا ۲۴ هفته می‌تواند فشار خون سیستولیک را بین ۳ تا ۴ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک را بین ۲ تا ۳ میلی‌متر جیوه کاهش دهد.

در مطالعاتی که مصرف روزانه منیزیم شرکت‌کنندگان از ۳۷۰ میلی‌گرم تجاوز می‌کرد، اثرات کاهش فشار خون تا حدودی بیشتر بود. علاوه بر این، رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالاتر منیزیم که معمولاً شامل میوه‌ها و سبزیجات بیشتر، محصولات لبنی کم‌چرب یا بدون چربی، و چربی کلی کمتر بودند، به‌طور میانگین فشار خون سیستولیک را ۵/۵ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک را ۳ میلی‌متر جیوه کاهش دادند. با این حال، رژیم غذایی DASH (روش‌های تغذیه‌ای برای توقف فشار خون بالا) علاوه بر افزایش منیزیم، موجب افزایش

دریافت مواد مغذی دیگری مانند پتاسیم و کلسیم می‌شود که آن‌ها نیز به کاهش فشار خون کمک می‌کنند. بنابراین، تعیین سهم مستقل منیزیم در این اثرات امکان‌پذیر نیست.

در سال ۲۰۲۲، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید کرد که مکمل‌های منیزیم می‌توانند به کاهش خطر ابتلا به فشار خون بالا کمک کنند.

ارتباط منیزیم با بیماری‌های قلبی عروقی در مطالعات آینده‌نگر

مطالعات آینده‌نگر متعددی ارتباط مصرف منیزیم با بیماری‌های قلبی عروقی را بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ای با عنوان «خطر آترواسکلروز در جوامع»، سطوح سرمی منیزیم و عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در ۱۴،۲۳۲ مرد و زن سفیدپوست و آفریقایی آمریکایی ۴۵ تا ۶۴ ساله بررسی شد. طی ۱۲ سال پیگیری، خطر مرگ ناگهانی قلبی در افرادی که در بالاترین چارک منیزیم سرمی (حداقل ۰/۸۸ میلی‌مول در لیتر) قرار داشتند، نسبت به افراد در پایین‌ترین چارک (۰/۷۵ میلی‌مول در لیتر یا کمتر)، ۳۷ درصد کاهش داشت. با این حال، مصرف منیزیم از طریق رژیم غذایی با کاهش خطر مرگ ناگهانی قلبی ارتباط نداشت.

در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۸۸،۳۷۵ پرستار زن در ایالات متحده، ارتباط بین سطوح سرمی منیزیم در ابتدای مطالعه و مصرف منیزیم از غذا و مکمل‌ها با مرگ ناگهانی قلبی طی ۲۶ سال بررسی شد. نتایج نشان داد زنانی که در بالاترین چارک مصرف منیزیم از غذا و مکمل‌ها و همچنین غلظت‌های پلاسما قرار داشتند، به ترتیب ۳۴ درصد و ۷۷ درصد کاهش خطر مرگ ناگهانی قلبی را نسبت به زنانی در پایین‌ترین چارک داشتند.

یک مطالعه آینده‌نگر در هلند بر روی ۷۶۶۴ بزرگسال ۲۰ تا ۷۵ ساله، بدون



سابقه بیماری قلبی عروقی، نشان داد که سطوح پایین دفع ادراری منیزیم (نشانه‌ای از مصرف پایین منیزیم) با افزایش خطر بیماری ایسکمی قلبی در دوره پیگیری ۵/۱۰ ساله مرتبط است، درحالی‌که غلظت‌های پلاسما منیزیم چنین ارتباطی نداشتند. همچنین، یک بررسی سیستماتیک و فراتحلیل مطالعات آینده‌نگر نشان داد که سطوح بالاتر سرمی منیزیم با کاهش معنی‌دار خطر بیماری‌های قلبی عروقی و مصرف بالاتر منیزیم رژیمی (حدود ۲۵۰ میلی‌گرم در روز) با کاهش خطر بیماری ایسکمی قلبی مرتبط است.

مصرف بالای منیزیم ممکن است خطر سکته مغزی را کاهش دهد. در یک فراتحلیل از هفت مطالعه آینده‌نگر با ۲۴۱،۳۷۸ شرکت‌کننده، دریافت روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم منیزیم اضافی با کاهش ۸ درصدی خطر سکته مغزی کلی، به‌ویژه سکته ایسکمیک، همراه بود. با این حال، این مطالعات مشاهده‌ای ممکن است تحت تأثیر عوامل مخدوش‌کننده مرتبط با سایر مواد مغذی یا اجزای رژیم غذایی قرار گرفته باشند. برای درک دقیق‌تر نقش منیزیم در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی و سکته مغزی، نیاز به کارآزمایی‌های بالینی بزرگ با طراحی مناسب وجود دارد که تأثیر منیزیم دریافتی از غذا و مکمل‌ها را ارزیابی کنند.

منابع

Dickinson HO, Nicolson D, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: CD004640.

Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr 2012;66:411-8.

- Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006;64:S53-6.
- U.S. Food and Drug Administration. RE: Petition for a qualified health claim for magnesium and reduced risk of high blood pressure (hypertension) (docket No. FDA-2016-Q-3770). January 10, 2022.
- Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2010;160:464-70.
- Chiuve SE, Korngold EC, Januzzi Jr JL, Gantzer ML, Albert CM. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93:253-60.
- Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJM, Navis G, Bakker SJL. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1299-306.
- Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY, Otto MCdO, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:160-73.
- Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95:362-6.
- Song Y, Liu S. Magnesium for cardiovascular health: time for intervention. *Am J Clin Nutr* 2012;95:269-70.

مروری بر مکمل‌های غذایی و وضعیت نظارتی آنها

مکمل‌های غذایی مجموعه‌ای گسترده از محصولات حاوی ویتامین‌ها، مواد معدنی، گیاهان دارویی، اسیدهای آمینه و سایر مواد مغذی هستند. این مکمل‌ها به منظور تکمیل رژیم غذایی و تأمین حمایت تغذیه‌ای مصرف می‌شوند. این محصولات معمولاً در اشکال مختلف مانند قرص، کپسول، پودر و مایع در دسترس هستند.

وضعیت نظارتی مکمل‌های غذایی در کشورهای مختلف متفاوت است. به‌عنوان مثال، در ایالات متحده، مکمل‌ها تحت نظارت سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و بر اساس قانون سلامت و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA) سال ۱۹۹۴ قرار دارند. طبق این مقررات، تولیدکنندگان مسئول اطمینان از ایمنی و برجسب‌گذاری صحیح محصولات خود هستند، اما FDA پیش از عرضه مکمل‌ها به بازار، آن‌ها را تأیید نمی‌کند؛ به این معنا که مسئولیت اثبات ایمنی و اثربخشی مکمل‌ها بر عهده تولیدکننده و جامعه علمی است، نه نهادهای نظارتی.

در مقابل، برخی مناطق مانند اروپا مقررات سخت‌گیرانه‌تری دارند، جایی که مکمل‌ها به‌عنوان محصولات غذایی شناخته می‌شوند و تحت نظارت دقیق‌تری، از جمله تأییدیه ادعاهای بهداشتی قرار می‌گیرند. این مقررات به منظور تضمین ایمنی مصرف‌کننده و در عین حال، تسهیل دسترسی به مکمل‌هایی

که می‌توانند از سلامت و تندرستی پشتیبانی کنند، طراحی شده‌اند. با این حال، مقررات نسبتاً کم در برخی کشورها نگرانی‌هایی را در خصوص کنترل کیفیت، برچسب‌گذاری نادرست و فقدان شواهد علمی برای مزایای ادعایی برخی مکمل‌ها به همراه داشته است.

با وجود تفاوت‌های موجود در استانداردهای نظارتی، بازار جهانی مکمل‌های غذایی به دلیل افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و رشد تقاضا برای محصولاتی که از سلامت عمومی و شرایط خاصی مانند اختلالات متابولیکی پشتیبانی می‌کنند، همچنان در حال گسترش است.



نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها

مکمل دارویی شوگر متابالانس توسط شرکت استرالیایی مک بوبن (MCBOBEN) تحت برند گرین نیچر در استرالیا تولید می‌شود. این محصول، تمام مراحل تولید خود را، از انتخاب مواد اولیه تا کنترل کیفیت نهایی، بر اساس استانداردهای سخت‌گیرانه TGA طی می‌کند. رعایت این الزامات تضمین می‌کند که مصرف‌کنندگان با اطمینان کامل، از ایمنی و کارایی شوگر متابالانس بهره‌مند شوند. در ادامه، جنبه‌های اصلی نقش TGA در ارزیابی کیفیت و ایمنی داروها عنوان شده است.

ارزیابی کیفیت

اداره کالاهای درمانی^۱ (TGA)، به‌عنوان نهاد نظارتی اصلی در استرالیا، نقش حیاتی در تأمین سلامت عمومی از طریق نظارت بر کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها ایفا می‌کند. این سازمان با بهره‌گیری از استانداردهای بین‌المللی و علمی و با استفاده از روش‌های دقیق برای ارزیابی کیفیت اطمینان حاصل می‌کند که محصولات دارویی مورد استفاده در استرالیا طبق مشخصات دقیق تولید و فرمول‌بندی شده و از بالاترین معیارهای ممکن برخوردار هستند. اجزای اصلی ارزیابی کیفیت شامل این موارد است:

1. Therapeutic Goods Administration

- **استانداردهای تولید:** داروها باید با استانداردهای مندرج در دستورالعمل‌های عملکرد تولید خوب^۱ (GMP) تطابق داشته باشند. این استانداردها تمام جنبه‌های تولید، از تهیه مواد اولیه تا بسته‌بندی محصول نهایی را پوشش می‌دهند. TGA به‌طور منظم از تأسیسات تولیدی، هم در داخل کشور و هم در سطح بین‌المللی، بازدید می‌کند تا از رعایت استانداردها اطمینان حاصل کند.
- **بررسی ترکیبات:** TGA ترکیب داروها را بررسی می‌کند تا دقت غلظت جزء فعال دارویی^۲ (API) و عدم وجود ناخالصی‌های مضر را تضمین کند. این امر اطمینان می‌دهد که هر دوز دارو سازگار و عاری از آلودگی است.
- **آزمایش پایداری:** مطالعات پایداری بخش مهمی از فرایند ارزیابی TGA هستند. این مطالعات بررسی می‌کنند که چگونه داروها قدرت، ایمنی و خواص فیزیکی خود را تحت شرایط مختلف نگهداری حفظ می‌کنند.
- **برچسب‌گذاری و بسته‌بندی محصول:** برچسب‌گذاری دقیق یکی از ارکان کیفیت دارو است. TGA برچسب‌ها را ارزیابی می‌کند تا اطمینان حاصل کند که اطلاعات جامع، از جمله دوز مصرفی، دستورالعمل مصرف و خطرات احتمالی را ارائه می‌دهند و به این ترتیب، به متخصصان بهداشت و درمان و بیماران کمک می‌کند تا داروها را به‌طور ایمن و مؤثر مصرف کنند.

ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)

تمرکز TGA بر ایمنی بسیار حائز اهمیت بوده و شامل ارزیابی پیش از عرضه و نظارت پس از عرضه برای حفاظت از سلامت عمومی است:

1. Good Manufacturing Practice
2. Active pharmaceutical ingredient



- **ارزیابی ایمنی پیش از عرضه:** پیش از تأیید، TGA داده‌های گسترده غیربالینی و بالینی ارائه‌شده توسط ذی‌نفعان را بررسی می‌کند که شامل موارد زیر است:

- **مطالعات سم‌شناسی:** مطالعات غیربالینی پتانسیل اثرات مضر در دوزهای مختلف را ارزیابی می‌کنند.

- **داده‌های آزمایش بالینی:** TGA داده‌های کارآزمایی‌های انسانی را تحلیل می‌کند تا اثرات جانبی رایج و نادر، منع مصرف‌ها و هرگونه خطرات احتمالی برای گروه‌های خاص مانند کودکان یا زنان باردار را شناسایی کند.

- **نظارت پس از عرضه:** پس از تأیید یک دارو، TGA از طریق سیستم‌هایی مانند سیستم پایش عوارض جانبی^۱ (AEMS) بر ایمنی آن نظارت می‌کند. این ارزیابی مستمر به TGA این امکان را می‌دهد که اثرات جانبی نادر یا پیش‌بینی‌نشده‌ای را که ممکن است تنها پس از استفاده گسترده ظاهر شوند، شناسایی کرده و پاسخ دهد.

- **برنامه‌های مدیریت خطر^۲ (RMP):** برای داروهای با خطر بالا یا داروهای نوآورانه، ذی‌نفعان باید یک برنامه مدیریت خطر (RMP) ارائه دهند که نحوه مدیریت خطرات احتمالی پس از عرضه را مشخص کند. TGA این برنامه‌ها را بررسی کرده و اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مؤثر اجرا می‌شوند.

فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو

TGA داروها را از طریق یک فرایند چندمرحله‌ای ارزیابی کرده و از بررسی دقیق در هر مرحله اطمینان حاصل می‌کند:

1. Adverse Event Monitoring System
2. Risk Management Plans

ارسال درخواست: ذی‌نفعان داده‌های دقیقی شامل فرایند تولید دارو، اقدامات کنترل کیفیت و نتایج آزمایش‌های بالینی را ارائه می‌دهند.

ارزیابی علمی: کارشناسان متخصص داده‌های ارائه‌شده را با استانداردهای استرالیا و بین‌المللی مقایسه می‌کنند. ارزیابی بر روی پروفایل فایده خطر^۱ تمرکز دارد و اطمینان حاصل می‌شود که مزیت دارو بر خطرات بالقوه آن غلبه دارد.

کمیته‌های مشورتی: TGA از نهادهای مشورتی مستقل مانند کمیته مشورتی داروها^۲ (ACM) برای ارزیابی بیشتر در موارد پیچیده مشورت می‌گیرد.

تصمیم‌گیری و تأیید: تنها داروهایی که استانداردهای سخت‌گیرانه TGA برای کیفیت، ایمنی و کارآیی را رعایت می‌کنند، در فهرست داروهای درمانی استرالیا^۳ (ARTG) ثبت می‌شوند.

همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت

TGA به‌طور فعال با نهادهای نظارتی بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا، EMA اتحادیه اروپا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) همکاری می‌کند تا استانداردهای کیفیت و ایمنی را به‌طور جهانی هماهنگ کند. این همکاری‌ها، همچنین تبادل داده‌های ایمنی حیاتی را تسهیل می‌کنند. برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد محصول شوگرمتابالانس در وب‌سایت TGA، بارکد روبه‌رو را اسکن کنید.



1. Benefit-risk profile
2. Advisory Committee on Medicines
3. Australian Register of Therapeutic Goods



گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

برند گرین نیچر با الهام از قدرت شفابخش طبیعت، راهکاری نوین برای ارتقای سلامت و بهبود کیفیت زندگی ارائه می‌دهد. این برند با ترکیب دانش سنتی طب گیاهی و بهره‌گیری از فناوری‌های مدرن، مجموعه‌ای گسترده از مکمل‌های طبیعی و باکیفیت تولید می‌کند. محصولات گرین نیچر که عمدتاً از ترکیبات گیاهی و مواد معدنی تهیه شده‌اند، با هدف تقویت سیستم ایمنی، بهبود عملکرد دستگاه گوارش، تقویت استخوان‌ها و کاهش درد و التهاب طراحی شده‌اند.

اثربخشی بسیاری از این محصولات از طریق مطالعات بالینی به اثبات رسیده که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در درمان و بهبود برخی از بیماری‌ها است. گرین نیچر با تأکید بر کیفیت و طبیعی بودن محصولات خود، در تلاش است تا به حفظ تعادل طبیعی بدن کمک کرده و راهی برای دستیابی به سلامت و تندرستی پایدار ارائه دهد.

این محصولات در ایران به‌صورت انحصاری توسط شرکت **دایاژن فارمد** عرضه می‌شوند.