



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

# تحلیل مس سرم خون و ادرار در جمعیت شمال شرقی چین با مشکل پیش دیابت یا

## دیابت یا بدون عوارض دیگر

این مطالعه به بررسی رابطه ی سطح روی و مس در سرم و یا ادرار بیماران ساکن در شمال شرقی چین را با پیش دیابت یا دیابت مورد بررسی قرار داد. از ژانویه ی ۲۰۱۰ تا اکتبر ۲۰۱۱، بیماران مبتلا به نوع ۱ دیابت ( $T1D, n = 25$ )، نوع ۲ دیابت ( $T2D, n = 137$ )، مشکل گلوکز ناشتایی معیوب ( $IFG, n = 12$ ) و یا سطح تغییرات معیوب گلوکز ( $IGT, n = 15$ ) و گروه های مطابق کنترلی بر اساس سن/جنسیت ( $n=50$ ) در این مطالعه ثبت نام کردند. در گروه T2D، ۲۴ بیمار با مشکل نفروپاتی، ۳۴ مورد با مشکل رتینوپاتی (مشکلات التهاب قرنیه)، و ۵۰ مورد نیز نفروپاتی محیطی قرار داشتند. سطح مس سرم خونی به صورت محسوس در گروه های IFG، IGT و T2D بیشتر بود. سطح روی در سرم خونی به صورت محسوس پایین تر بود و سطح روی در ادرار نیز در هر دو گروه T1D و T2D در مقایسه با گروه های کنترل، بیشتر بود. نسبت روی/مس سرم خونی در تمام بیماران مبتلا به IFG، IGT، T1D و T2D بیشتر بود. سطح مس سرم به صورت مثبت مرتبط با HbA1c در بیماران گروه T2D بود. درمان های سیمواستاتین در بیماران T2D هیچ تاثیر محسوسی بر روی مس سرم خونی و ادرار و روی، نداشت. این نتایج نشان میدهد که باید تاثیر پتانسیل سطح روی و مس در سرم و ادرار به صورت نامتعادل بر روی سندرم های متابولیک، دیابت، و عوارض دیابتی، مورد بررسی قرار بگیرد.

### ۱. مقدمه

دیابت تبدیل به یکی از بیماری های همه گیر شده است. بر اساس مجمع جهانی دیابت، حداقل ۲۸۵ میلیون نفر در دنیا به دیابت مبتلا هستند و احتمال این عدد تا سال ۲۰۳۰ به ۴۳۸ میلیون نفر میرسد. تعداد افراد بالغ با سطح گلوکز غیر عادی از ۳۴۴ میلیون نفر در ۲۰۱۰ به مقدار تخمینی ۴۷۲ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ میرسد. شیوع دیابت در چین نیز در

دهه های اخیر، به صورت محسوسی افزایش داشته است. در سال ۱۹۸۰، کمتر از ۱٪ از افراد بالغ در چین این بیماری را داشتند. تا سال ۲۰۰۸، شیوع این بیماری به تقریباً مقدار ۱۰٪ رسید. تخمین زده شده است که بیشتر از ۹۲ میلیون چینی بالغ مبتلا به دیابت هستند و تعداد ۱۴۸ میلیون نفر دیگر نیز شرایط پیش دیابت را دارند. تاثیرات تهدید کننده ی دیابت برای این بیماران، افزایش قند خون به صورت مزمن و عواقب ایجاد شده در اثر آن مانند رتینوپاتی های دیابتی، نوروپاتی و نفروپاتی میباشد.

استفاده ی زیاد از کالری و کیفیت رژیم های غذایی با انرژی بالا، مهم ترین عواملی هستند که منجر به توسعه ی دیابت و توسعه ی جهانی آن شده است. به عنوان یکی از بخش های اصلی مواد غذایی روزانه، المان های ردگیری نیز برای تمام عوامل آسیب دیابت و عوارض دیابت، ضروری میباشد. اختلال ها در وضعیت المان های ردگیری و افزایش تنش های اکسیداتیو در دیابت نیز میتواند منجر به مقاومت نسبت به انسولین و توسعه ی دیابت و عوارض مرتبط با آن بشود. در طرف دیگر، پیشرفت دیابت همچنین ممکن است منجر به اختلال در متابولیسم المان های ردگیری و هم ایستایی فیزیولوژیک شود. مس (Cu) و روی (Zn) نقش بسیار مهمی در مکانیزم های اکسیدان/آنتی اکسیدان دارند. عدم تعادل در این روند ها میتواند منجر به آسیب پذیری بالا نسبت به آسیب های اکسیداتیو در بافت ها و در نهایت توسعه ی دیابت و مشکلات دیابتی شود.

Cu یک اکسایار ( پروکسیدان) است که در شکل گیری کاتالیز های فلزی از رادیکال های آزاد نقش دارد. Zn و Cu همچنین به عنوان بخش های ساختاری و کاتالیز کننده ی بعضی از آنزیم های فلزی نیز نقش دارند. به عنوان مثال، Cu برای فعالیت کاتالیزی سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) که در محافظت سلول ها نسبت به رادیکال های سوپر اکسید نقش مهمی دارد، بسیار ضروری است. Zn به عنوان یک آنتی اکسیدان فعالیت میکند و از گروه های سولفو هیدریل پروتئین ها و آنزیم ها نسبت به آسیب رادیکال های آزاد در بدن، محافظت میکند. اثرات محافظت کننده و سمی این فلزات در آسیب شناسی دیابت و عوارض دیابتی، به صورت مستند مشخص شده است.

بیشتر مطالعه های قبلی بر روی مقایسه ی سطح Cu در سرم خونی در سوژه های دیابتی با افراد غیر دیابتی پرداخته اند. تقریباً اطلاعات کمی در مورد تاثیر سطح Cu در سرم خونی بر روی شیوع بیماران دیابتی و پیش دیابتی همراه با عوارض

دیابتی و یا بدون آن ، در میان جمعیت چین، وجود دارد. ازین رو، ما در این مطالعه به بررسی سطح Cu و Zn در سرم خونی و ادرار جمعیت شمال شرقی چین پرداخته ایم و زیر گروه های مختلف سوژه های مطالعه را از نظر حساسیت نسبت به انسولین و حضور عوارض دیابتی، بررسی کردیم.

## ۲. روش ها و طراحی تحقیق

### ۲.۱ بیانیه ی اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته ی سازمان اخلاقی بیمارستان دانشگاه جیلین، تایید شده است. رضایت نامه های کتبی از تمام افراد به دست آمد. برای بیمارانی که از ۱۸ سال جوان تر بودند، والدین آن ها رضایت نامه ی کتبی آگاهانه را ارائه کردند و در شرایطی که ممکن بود، خود بچه هایی که مورد مطالعه قرار گرفته بودند، رضایت نامه ی کتبی را ارائه کردند.

### ۲.۲ بیماران و اطلاعات عمومی آن ها

توصیف این جمعیت مطالعه در یک نشریه ی مجزا، گزارش شده است اما در این قسمت به صورت خلاصه آن را بیان میکنیم. از ژانویه ی سال ۲۰۱۰ تا اکتبر ۲۰۱۱، ۱۸۹ بیمار با دیابت یا پیش دیابت به اضافه ی ۵۰ سوژه ی سالم، مورد بررسی قرار گرفتند. سن این افراد بین ۲۰ تا ۶۵ سال بوده و میانه ی سنی آن ها نیز ۵۵ سال میباشد. مشخصات بیماران بر اساس دسته ی بیماری ها به صورت زیر میباشد :

گلوکز ناشتایی معیوب ( IFG، n=12، ۸ مرد و ۴ زن، سن بین ۳۱ تا ۵۳ سال)، سطح معیوب گلوکز (IGT، n=15، ۹ مرد و ۶ زن، با میانگین سنی ۴۵ تا ۵۶) نوع ۱ دیابت ( T1D، n=25، ۸ مرد و ۱۷ زن با سن بین ۹ تا ۳۳ سال) و T2D ( n=137، ۸۵ مرد و ۵۲ زن، با سن بین ۴۲ تا ۶۵ با سن میانه سنی ۵۶ سال). مشخصه های بیماران با عوارض دیابت نیز به این صورت میباشد : بیماران با نوروپاتی ( DN، n= 14، ۱۹ مرد و ۵ زن، با میانه سنی ۶۰ از ۲۸ تا ۸۴ سال)، بیماران با رتینوپاتی (DR، n= ۳۴، ۱۵ مرد و ۱۹ زن، سن از ۲۹ تا ۷۴ با میانه سنی ۶۰ سال)، و نوروپاتی محیطی ( DPN، n= 50، ۲۹ مرد و ۲۱ زن، سن از ۲۷ تا ۷۹ با میانه سنی ۵۶ سال).

داده های جمعیت شناسی برای این بیماران، شامل سن، جنسیت، شاخص جرم بدن ( BMI) حضور یا عدم حضور دیابت، فشار خون بالا، چربی خون بالا، و استفاده یا عدم استفاده از دارو ( سیمواستاتین)، از پیشینه ی پزشکی بیماران به دست

آمد. BMI به صورت وزن بدن (kg) تقسیم بر مربع قد (m) به دست آمد. فشار خون بالا نیز به عنوان فشار خون سیستولی بیشتر از 140mmHg و یا فشار خون دیاستولی بیشتر از 90mmHg در نظر گرفته شده ؛ IFG نیز به عنوان غلظت گلوکز ناشتایی 6.1–6.9 mmol/L و یا غلظت گلوکز غیر ناشتایی  $>7.8 \text{ mmol/L}$  در نظر گرفته شد ؛ حالت تلورانس معیوب گلوکز (IGT) نیز به عنوان گلوکز ناشتایی  $<7.0 \text{ mmol/L}$  اما گلوکز غیر ناشتایی  $7.8-11.0 \text{ mmol/L}$ ؛ تعریف شد ؛ دیابت نیز به صورت غلظت گلوکز ناشتایی  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ، و گلوکز غیر ناشتایی  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ، و مقدار هموگلوبین A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  و یا تشخیص قبلی دیابت، در نظر گرفته شده ؛ چربی خون نیز به عنوان سطح تری گلیسیرید بیشتر از  $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ ، میزان کلی کلسترول  $\geq 5.18 \text{ mmol/L}$ ، لیپوپروتئین کم تراکم (LDL)  $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$  و یا تشخیص قبلی چربی خون، در نظر گرفته شد ؛ نرخ فیلتراسیون گلومری تخمینی (eGFR) به عنوان معیاری برای بررسی عملکرد کلیه ها مورد استفاده قرار گرفت.

## ۲,۲ دیگر اندازه گیری ها

داده های آزمایشگاهی شامل گلوکز خون، HbA1c، سلول های قرمز خونی (RBC)، هموگلوبین، نیتروژن اوره (BUN)، کراتینین، میزان کلی کلسترول (CHO)، تری گلیسیرید (TG)، لیپوپروتئین های اشباع (HDL) و لیپوپروتئین های غیر اشباع (LDL) نیز از اولین نمونه های خونی بعد از پذیرش، به دست آمد. مقدار کلی Cu و Zn در سرم خونی و ادرار نیز اندازه گیری شد که شامل بخش های آزاد/فعال یا بخش های ترکیب شده از این عناصر بود که با استفاده از طیف سنج های پلاسمای ی القایی تزویج شده ( ICP-MS, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., ) (CT, USA) به دست آمد.

نمونه های خونی از سوژه ها بعد از ناشتای یک شبه در لوله های تجاری برای تحلیل آزمایشگاهی گرفته شد و سپس در لوله های بدون فلز برای بررسی Cu و Zn قرار گرفت. بعد از سانتریفیوژ کردن خون، این سوم ها همراه با آب در لوله های تست بدون فلز اپندروف قرار گرفته، منجمد شده و سپس برای تحلیل های بعدی در دمای  $-80$  درجه ی سانتی گراد، قرار داده شد.

یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته بعد از پذیرش برای اندازه گیری eGFR بر اساس معادله ی کاکرافت - گالت برای افراد چینی، به دست آمد. دفع کراتینین (Ccr) = (140 - سن) x (وزن بدن) / (کراتینین سرم خونی x ۷۲ x ۰,۸۵)، در صورتی که سوژه خانم است).

### ۲,۴ مقایسه ی سطح Cu در سرم در بیماران T2D قبل و بعد از یک ماه درمان با استفاده از سیمواستاتین

بیست و چهار بیمار با T2D که دارو های کاهش چربی خون را دریافت نکرده بودند، در این قسمت مورد استفاده قرار گرفتند. معیار شمول نیز  $LDL > 4.14\text{mmol/L}$  و  $CHO > 6.22\text{mmol/L}$  بود. معیار عدم شمول نیز شامل دریافت کردن هر گونه درمان کاهش چربی شامل روغن های ماهی، ویتامین E، هورمون های استروئیدی، بازدارنده های سیستم ایمنی، پروبوکل، آنتاسید های شامل آلومینیوم، و اریترومایسین، کتوکونازول و یا دارو های مشابه، بود. بیمارانی که انتخاب شده بودند، یک ماه تحت درمان سیمواستاتین به مقدار ۱۰ میلی گرم در روز قرار گرفتند. نمونه های خونی از بیماران در شروع و پایان این دوره ی یک ماهه ی درمانی در حالت ناشتایی، دریافت شد.

### ۲,۵ تحلیل های آماری

متغیر های پیوسته به صورت میانه ( گستره ی درون مستطیلی) و متغیر های دسته ای نیز به عنوان تعداد ( درصد) ارائه شدند. تست های U من - ویتنی نیز برای مقایسه کردن بین گروه های مختلف، مبتنی بر توزیع، مورد استفاده قرار گرفت. تفاوت های در تکرار متغیر های دسته ای نیز بر اساس تست مربع کای و یا تست دقیق فیشر در صورت امکان، مورد ارزیابی قرار گرفت. تحلیل های همبستگی مرتبه ی اسپرمن نیز برای ارزیابی کردن همبستگی های بین سطح Cu در سرم خونی و یا ادرار، به عنوان یک متغیر پیوسته و پارامتر های آزمایشگاهی، مورد استفاده قرار گرفت. مشخصه های خط مبنا نیز برای سن، جنسیت، BMI، فشار خون بالا، و چربی خون بر اساس تحلیل کواریانس با استفاده از مدل های خطی، مشخص شد. تمام مقادیر گزارش شده ی P دو طرفه بوده، و مقادیر  $P < 0.05$  نیز از نظر آماری، محسوس در نظر گرفته شدند. تحلیل های آماری نیز با استفاده از SPSS 17.0 انجام شد.

### ۳. نتایج

### ۳,۱ جمعیت مورد مطالعه و مشخصه های خط مبنا

مشخصه های خط مبنا در این سوژه ها به صورت خلاصه در جدول ۱ نشان داده شده است. به صورت عمومی ما متوجه شدیم که سن بیماران T1D به صورت محسوس نسبت به سوژه های کنترل و IFG ، IGT و T2D کمتر است. سن IFG نیز به مقدار اندک اما محسوس نسبت به گروه کنترل و IGT و T2D ، کمتر بود. با در نظر داشتن جنسیت، درصد مردان در گروه T1D به صورت محسوس نسبت به IFG ، IGT و T2D کمتر بود ؛ هیچ تفاوت محسوسی از این نظر بین گروه های IFG ، IGT و T2D وجود نداشت ؛ BMI در گروه های T1D و T2D به صورت محسوس نسبت به گروه های کنترل بیشتر بود. در مقایسه با گروه کنترل، درصد فشار خون بالا و چربی خون بالا و سطح گلوکز خون به صورت محسوس در تمام IFG ، IGT ، T1D ، و T2D بیشتر بود اما در گروه IGT این دو پارامتر در مقایسه با گروه کنترل، به صورت محسوس بیشتر نبود. سطح eGFR نیز به صورت محسوس در گروه IFG پایین تر بود و در هر دو گروه T1D و T2D به صورت محسوس بیشتر بود، اما در گروه IGT در مقایسه با گروه کنترل این پارامتر به صورت محسوس بیشتر نبود.

در مقایسه با سوژه های کنترل، سطح Cu در سرم به صورت محسوس در گروه های IFG ، IGT و T2D بیشتر بود اما در گروه T1D تفاوت محسوسی وجود نداشت (جدول ۱). هیچ تفاوت محسوسی برای سطح Cu در ادرار برای گروه های IFG ، ITG ، T1D و T2D در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت (جدول ۱). سطح Zn در سرم خونی به صورت محسوس پایین تر بود و سطح Zn در ادرار نیز در هر دو گروه T1D و T2D در مقایسه با گروه کنترل بسیار بالاتر بود، در حالی که هیچ تفاوت محسوسی در سوژه های IFG و IGT وجود نداشت. نسبت Zn به Cu نیز به صورت گسترده به عنوان شاخص کمبود Zn در نظر گرفته و مورد استفاده قرار گرفت. در مقایسه با گروه کنترل، ما متوجه شدیم که نسبت Zn/Cu به صورت محسوس در تمام بیماران در گروه های IFG ، ITG ، T1D و T2D کمتر میباشد.

هیچ تفاوت محسوسی بین گروه های مبتلا به بیماری و گروه های کنترل سالم برای پارامتر های آزمایشگاهی زیر وجود نداشت : HDL ، RBC, Hb, BUN, Cre, CHO, TG, LDL . سطح LDL سرم خونی به صورت محسوس در گروه IGT و T2D در مقایسه با گروه کنترل، بالاتر بود.

۳,۱ تحلیل های مشخصه های خط مبنا در گروه T2D همراه با عوارض و بدون عوارض

در میان بیماران مبتلا به T2D ، ما مشخصه های خط مبنا را بین بیماران مبتلا به عوارض مانند DN ، DR ، و یا DPN و بیمارانی که هیچ کدام از این عوارض را نداشتند، مقایسه کردیم (جدول ۲).

ما متوجه شدیم که سن بیماران T2D با یکی از عوارض بیان شده، به صورت محسوس نسبت به بیماران T2D بدون این عوارض بیشتر میباشد. به غیر از T2D با DR که درصد مردان به صورت محسوس برای این دسته کمتر است، هیچ تفاوت جنسیتی محسوسی در بیماران T2D با DN یا DPN در مقایسه با گروه بدون عوارض، وجود ندارد. BMI در بیماران T2D با DN به صورت محسوس نسبت به بیماران T2D بدون عوارض بیشتر بود. هیچ تفاوت محسوسی برای BMI در میان دیگر بیماران وجود نداشت. تمام بیماران T2D با هر کدام از عوارض بیان شده ، نرخ محسوس بالایی از فشار خون بالا در مقایسه با بیماران T2D بدون عوارض داشتند. هیچ تفاوت محسوسی برای بخشی از سوژه ها با چربی خون و یا معیار گلوکز خونی، HbA1c و Hb ، بین گروه های دارای عوارض دیابت و یا بدون آن، وجود نداشت. سطح eGFR نیز در گروه IFG به صورت محسوس پایین تر و در گروه های T1D و T2D به صورت محسوس بالاتر بود اما هیچ تفاوت محسوسی بین گروه IGT در مقایسه با گروه کنترل وجود نداشت. با در نظر داشتن معیار های مرتبط با عملکرد کلیه ها مانند BUN ، Cre ، و eGFR ، بیماران T2D با مشکل DN ، معیار های بالاتری در مقایسه با بیماران T2D بدون عوارض، داشتند.

سطح Cu در سرم خونی به صورت محسوس در میان بیماران T2D با DN بیشتر بود ( جدول ۲). سطح Cu ادرار در تمام بیماران T2D همراه با عوارض و یا بدون آن، تفاوت محسوسی نداشت ( جدول ۲). سطح Zn در سرم خونی به صورت محسوس در بیماران T2D با DR پایین تر بود، و سطح Zn نیز به صورت محسوس در بیماران T2D با DPN در مقایسه با بیماران T2D بدون عوارض، بالاتر بود. نسبت Zn/Cu سرم خونی نیز در بیماران T2D با DN و DR در مقایسه با گروه کنترل بدون عوارض، پایین تر بود. هیچ تفاوت محسوسی در سطح سرم CHO ، TG و LDL در هیچ کدام از گروه های T2D دیده نشد. سطح HDL سرم نیز به صورت محسوس در بیماران T2D با DN ، بیشتر بود.

۳,۲ ارتباط سطح Cu ادرار یا سرم با پارامترهای آزمایشگاهی در سوژه ها



ما ارتباط های سطح Cu در سرم و یا ادرار را با دیگر پارامتر های آزمایشگاهی در تمام سوژه ها را بررسی کردیم ( جدول ۳). در گروه کنترل، سطح Zn سرم های خونی به صورت مثبت مرتبط با Cu در سرم خونی بودند. در بیماران IFG، سطح Cu در ادرار به صورت مثبت مرتبط با سطح Zn ادرار بود. در بیماران IGT، سطح Cu در سرم به صورت مثبت مرتبط با HDL در سرم خونی بود.

در بیماران T1D سطح Cu در سرم خونی به صورت منفی مرتبط با سطح گلوکز خونی و به صورت مثبت مرتبط با سطح Zn سرم خونی بود. سطح های Ci ادرار به صورت منفی مرتبط با CHO سرم، HDL و سطح LDL بود. برای بیماران T2D، سطح Cu در سرم به صورت مثبت مرتبط با HbA1c، BUN سرم، و Cu ادرار بود؛ سطح Cu در ادرار به صورت مثبت مرتبط با Zn ادرار و BUN سرم خونی و سطح های Cre بود اما با سطح eFGR به صورت منفی رابطه داشت.

۳،۴ ارتباط سطح Cu ادرار یا سرم خونی با پارامتر های آزمایشگاهی در T2D همراه با عوارض دیابت یا بدون آن ما ارتباط سطح Cu خونی یا ادرار را با پارامتر های آزمایشگاهی در سوژه های T2D همراه با عوارض دیابت و یا بدون آن ها را بررسی کردیم ( جدول ۴). سطح سرم Cu به صورت مثبت مرتبط با سطح HbA1c در تمام بیماران T2D همراه با عوارض دیابت و یا بدون عوارض دیابت بود ( شکل ۱). در مقابل، سطح Cu سرم خون به صورت مثبت مرتبط با سطح گلوکز خونی تنها در بیماران T2D با DPN بود ( جدول ۴).

سطح Zn در سرم خونی نیز به صورت منفی مرتبط با سطح Cu در ادرار در بیماران با DN بود. Zn در ادرار نیز به صورت منفی مرتبط با Cu سرم خونی در بیماران مبتلا به DN و به صورت مثبت مرتبط با Cu در ادرار و سرم خونی در بیماران DPN، بود.

جدول ۱: مشخصات مبنای سوژه ها

TABLE 1: Baseline characteristics of subjects

	CON (n = 50)	IFG (n = 12)	P	IGT (n = 15)	P	T1D (n = 25)	P	T2D (n = 137)	P
Age (years)	55.0 (45.0-63.0)	50.5 (41.0-51.8)	0.038*	53.0 (49.0-55.0)	0.285	25.0 (19.0-30.5)	<0.001*	56.0 (46.0-63.0)	0.521
Sex, male (%)	31 (62.0)	8 (66.7)	0.764	9 (60.0)	0.889	8 (32.0)	0.014*	85 (62.0)	0.996
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 (18.5-22.9)	22.4 (20.5-27.6)	0.110	22.1 (20.4-24.0)	0.055	22.9 (20.3-27.5)	0.002*	25.4 (23.3-27.6)	<0.001*
Hypertension (%)	0	3 (25.0)	<0.001*	4 (26.7)	<0.001*	15 (60.0)	<0.001*	58 (42.3)	<0.001*
Dyslipidemia (%)	0	4 (33.3)	<0.001*	5 (33.3)	<0.001*	22 (88.0)	<0.001*	77 (56.2)	<0.001*
Glu (mmol/L)	4.8 (4.1-5.6)	6.4 (6.3-6.7)	<0.001*	5.9 (5.6-6.1)	0.019*	11.9 (8.5-14.8)	<0.001*	8.8 (7.5-11.5)	<0.001*
HbA1c (%)	5.1 (4.2-6.0)	6.1 (5.9-6.2)	0.017*	5.5 (5.4-5.7)	0.278	11.8 (10.3-14.2)	<0.001*	8.4 (7.8-8.9)	<0.001*
RBC (×10 <sup>12</sup> )	4.8 (4.3-5.0)	4.9 (4.3-5.0)	0.830	4.8 (4.4-5.0)	0.604	5.0 (4.6-5.2)	0.229	4.7 (4.3-5.1)	0.344
Hb (g/L)	133.2 (128.1-133.7)	133.5 (131.3-148.0)	0.837	142.0 (132.0-148.0)	0.578	146.0 (135.0-135.0)	0.324	141.0 (129.0-154.0)	0.791
BUN (mmol/L)	5.5 (4.2-6.4)	6.5 (5.4-7.2)	0.389	4.5 (3.6-5.4)	0.400	5.7 (4.3-6.6)	0.063	6.2 (5.2-8.3)	0.938
Cre (μmol/L)	73.9 (63.1-80.9)	66.7 (60.3-70.2)	0.951	64.5 (56.9-74.1)	0.138	71.5 (61.6-88.1)	0.286	77.5 (64.6-113.6)	0.657
eGFR (mL/min)	24.6 (22.7-26.4)	21.9 (20.2-25.2)	0.009*	25.4 (22.8-27.0)	0.487	115.7 (83.8-143.5)	<0.001*	87.4 (54.0-112.7)	<0.001*
Cu (mg/L)	0.80 (0.70-0.99)	1.13 (1.02-1.29)	0.001*	1.15 (1.03-1.24)	<0.001*	0.94 (0.75-1.19)	0.352	1.07 (0.95-1.33)	<0.001*
UCu (μg/L)	25.0 (22.0-40.0)	32.0 (28.3-42.5)	0.293	26.0 (24.0-28.0)	0.306	25.0 (23.0-27.5)	0.387	30.0 (25.5-40.5)	0.408
Zn (mg/L)	0.81 (0.67-0.93)	0.75 (0.70-0.84)	0.462	0.77 (0.67-0.87)	0.834	0.59 (0.53-0.75)	0.056	0.61 (0.51-0.75)	<0.001*
UZn (mg/L)	0.20 (0.14-0.32)	0.32 (0.26-0.37)	0.745	0.27 (0.19-0.41)	0.836	0.86 (0.67-0.91)	<0.001*	0.48 (0.38-0.57)	<0.001*
Zn/Cu	0.92 (0.84-1.07)	0.68 (0.62-0.73)	0.009*	0.65 (0.62-0.77)	0.002*	0.64 (0.57-0.77)	0.018*	0.56 (0.43-0.68)	<0.001*
CHO (mmol/L)	4.5 (3.2-5.1)	4.8 (4.5-5.1)	0.228	4.7 (4.2-5.0)	0.169	5.4 (4.4-5.7)	0.548	5.0 (4.4-6.0)	0.994
TG (mmol/L)	1.2 (1.0-1.4)	1.4 (1.3-1.6)	0.893	1.3 (1.2-1.4)	0.079	1.8 (1.1-2.8)	0.346	1.6 (1.1-2.7)	0.490
HDL (mmol/L)	1.2 (1.1-1.3)	1.1 (0.9-1.2)	0.981	1.1 (1.0-1.2)	0.619	1.1 (1.0-1.5)	0.095	1.2 (1.0-1.5)	0.665
LDL (mmol/L)	2.4 (2.0-2.9)	3.0 (2.5-3.2)	0.464	2.9 (2.6-3.1)	0.002*	3.5 (2.8-4.2)	0.763	3.4 (2.7-3.8)	0.044*

Data are presented as number (%) or median (interquartile range). Baseline characteristics were adjusted for age, sex, BMI, hypertension and dyslipidemia by analysis of covariance using general linear model. \*P < 0.05 versus control group. BMI: body mass index, Glu: serum glucose, HbA1c: glycated hemoglobin, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, BUN: blood urea nitrogen, Cre: serum creatinine, eGFR: estimated GFR, Cu: serum copper, UCu: urinary copper, Zn: serum zinc, UZn: urinary zinc, CHO: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol.

## جدول ۲ مشخصات خط مبنا برای بیماران T2D

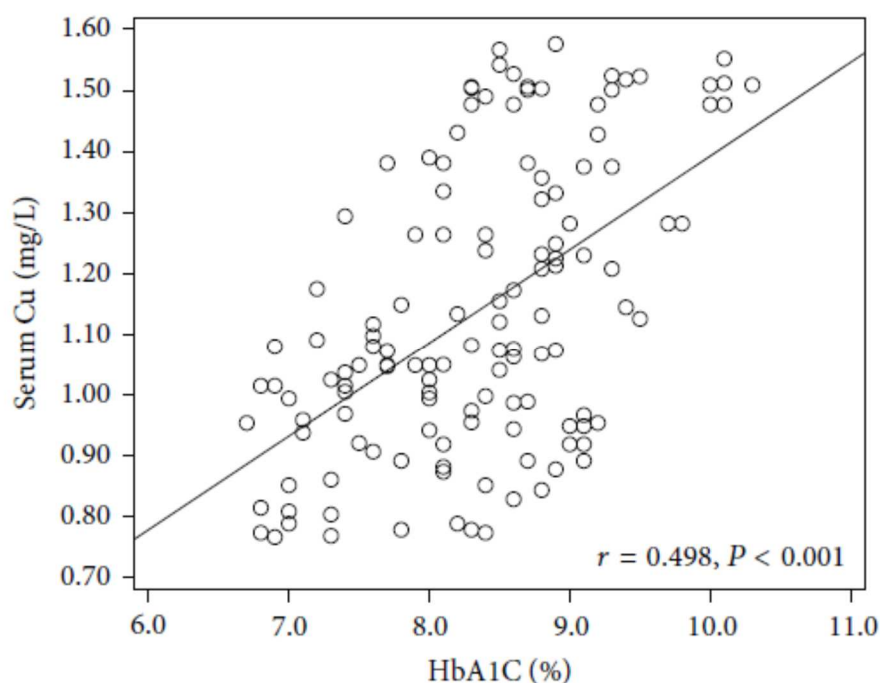
	T2D Con (n = 29)	DN (n = 24)	P	DR (n = 34)	P	DPN (n = 50)	P
Age (years)	46.0 (39.0-60.0)	60.0 (46.8-65.0)	0.007*	59.5 (46.8-67.3)	0.003*	55.5 (46.8-62.3)	0.007*
Sex, male (%)	22 (75.9)	19 (79.2)	0.775	15 (44.1)	0.011*	29 (58.0)	0.110
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 (23.0-27.3)	27.1 (24.9-30.4)	0.026*	24.8 (22.4-27.4)	0.539	25.1 (23.0-26.5)	0.618
Hypertension (%)	0	21 (87.5)	<0.001*	17 (50.0)	<0.001*	20 (40.0)	<0.001*
Dyslipidemia (%)	20 (69.0)	11 (45.8)	0.089	16 (47.1)	0.080	27 (54.0)	0.192
Glu (mmol/L)	9.8 (8.3-12.8)	8.2 (7.5-9.5)	0.248	9.2 (7.7-11.4)	0.182	8.8 (7.6-11.1)	0.413
HbA1c (%)	8.5 (7.7-8.9)	8.5 (8.0-8.8)	0.380	8.6 (8.0-8.9)	0.849	8.2 (7.2-8.8)	0.421
RBC (×10 <sup>12</sup> )	5.1 (4.6-5.4)	4.8 (4.0-5.1)	0.224	4.6 (4.2-4.9)	0.395	4.7 (4.3-4.9)	0.027*
Hb (g/L)	154.0 (137.0-161.5)	144 (129.8-159.5)	0.076	138.0 (125.8-151.0)	0.760	140.0 (128.5-150.0)	0.067
BUN (mmol/L)	5.6 (4.7-6.5)	17.5 (13.2-19.1)	<0.001*	5.9 (5.2-7.4)	0.430	5.9 (4.2-6.9)	0.525
Cre (μmol/L)	70.2 (58.6-85.6)	287.0 (233.9-386.3)	<0.001*	79.0 (65.0-107.0)	0.095	71.0 (61.4-87.6)	0.824
eGFR (mL/min)	102.8 (87.4-166.2)	25.7 (16.8-34.9)	<0.001*	85.5 (58.2-120.0)	0.182	98.0 (72.8-112.6)	0.530
Cu (mg/L)	1.00 (0.94-1.15)	1.26 (1.07-1.42)	0.015*	1.05 (0.92-1.48)	0.717	1.08 (0.92-1.38)	0.298
UCu (μg/L)	29.0 (24.5-36.5)	37.0 (28.3-49.0)	0.947	28.5 (26.8-36.0)	0.274	32.0 (22.8-43.0)	0.815
Zn (mg/L)	0.73 (0.55-0.79)	0.59 (0.48-0.76)	0.157	0.58 (0.46-0.63)	0.002*	0.63 (0.59-0.75)	0.080
UZn (mg/L)	0.47 (0.28-0.53)	0.44 (0.30-0.52)	0.685	0.45 (0.25-0.52)	0.824	0.52 (0.44-0.63)	<0.001*
Zn/Cu	0.66 (0.55-0.76)	0.50 (0.36-0.56)	0.006*	0.48 (0.40-0.64)	0.012*	0.58 (0.46-0.68)	0.111
CHO (mmol/L)	5.0 (4.4-5.5)	5.7 (4.6-6.5)	0.858	4.9 (4.5-6.3)	0.379	4.9 (4.3-6.0)	0.961
TG (mmol/L)	1.7 (1.1-2.5)	2.0 (1.2-3.3)	0.457	1.4 (1.1-2.8)	0.734	1.3 (1.0-2.6)	0.726
HDL (mmol/L)	1.2 (0.9-1.9)	1.1 (1.0-1.5)	0.014*	1.2 (1.1-1.6)	0.616	1.1 (1.1-1.4)	0.700
LDL (mmol/L)	3.3 (2.4-3.7)	3.5 (2.9-4.1)	0.919	3.4 (2.7-3.8)	0.335	3.3 (2.6-3.9)	0.703

Data presentation and abbreviations spell out for are the same as the description for Table 1. \*P < 0.05 versus T2D control group.

## جدول ۳ ارتباط بین سطح Cu در ادرار یا سرم خونی با پارامترهای پیوسته ی آزمایشگاهی در سوژه ها

	CON (n = 50)				IFG (n = 12)				IGT (n = 15)				T1D (n = 25)				T2D (n = 137)			
	Cu		UCu		Cu		UCu		Cu		UCu		Cu		UCu		Cu		UCu	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Glu	-0.157	0.214	-0.186	0.196	-0.004	0.991	-0.071	0.826	0.011	0.970	-0.047	0.867	-0.530	0.006*	0.225	0.279	0.109	0.206	0.018	0.838
HbA1c	-0.060	0.681	-0.109	0.451	0.569	0.054	-0.066	0.838	0.135	0.631	0.120	0.671	-0.035	0.867	-0.109	0.603	0.498	<0.001*	0.046	0.591
RBC	0.125	0.389	-0.231	0.106	0.241	0.450	-0.240	0.452	-0.054	0.849	0.092	0.746	0.059	0.781	0.136	0.516	-0.098	0.255	0.073	0.395
Hb	-0.007	0.959	-0.151	0.295	0.308	0.330	-0.131	0.685	-0.011	0.970	0.085	0.763	0.228	0.273	0.256	0.216	-0.036	0.673	0.039	0.650
UCu	-0.204	0.154	—	—	0.237	0.459	—	—	0.284	0.305	—	—	0.096	0.649	—	—	0.184	0.032*	—	—
Zn	0.298	0.036*	-0.121	0.402	0.116	0.720	0.057	0.861	0.118	0.676	-0.186	0.506	0.403	0.046*	0.140	0.506	0.158	0.065	-0.048	0.581
UZn	-0.017	0.906	-0.043	0.767	0.193	0.543	0.673	0.017*	0.118	0.676	0.063	0.823	0.060	0.775	0.202	0.333	0.048	0.577	0.204	0.017*
BUN	0.025	0.866	-0.059	0.685	-0.179	0.579	0.189	0.556	-0.203	0.469	0.113	0.690	-0.186	0.374	0.130	0.536	0.248	0.001*	0.248	0.003*
Cre	-0.090	0.533	0.040	0.781	-0.427	0.166	-0.347	0.269	0.143	0.611	0.302	0.273	0.092	0.663	0.329	0.109	0.125	0.145	0.357	<0.001*
eGFR	0.108	0.457	-0.003	0.983	0.329	0.296	0.366	0.241	0.077	0.785	-0.332	0.226	-0.025	0.904	-0.034	0.873	-0.146	0.090	-0.337	<0.001*
CHO	0.044	0.762	0.152	0.292	0.193	0.548	0.179	0.578	-0.349	0.202	-0.221	0.428	0.198	0.342	-0.490	0.013*	0.119	0.165	0.032	0.708
TG	0.092	0.526	0.151	0.295	0.199	0.536	0.322	0.082	-0.116	0.681	-0.270	0.330	-0.023	0.911	0.268	0.196	0.076	0.379	-0.046	0.597
HDL	-0.148	0.307	-0.053	0.717	-0.046	0.887	-0.159	0.620	0.556	0.032	0.015	0.958	-0.151	0.472	-0.476	0.016*	0.132	0.124	-0.017	0.845
LDL	-0.007	0.963	-0.032	0.827	0.359	0.252	0.103	0.750	0.120	0.670	0.180	0.520	0.101	0.630	-0.540	0.005*	0.128	0.137	0.151	0.079

Data presentation and abbreviations split out forms are the same as the description for Table 1. \*P < 0.05 for the association.



شکل ۱ همبستگی بین Cu با HbA1c در بیماران T2D. همبستگی بین Cu سرم خونی و HbA1c در بیماران

( $r=0.498, p<0.001$ ) T2D

سطح Cu سرم خونی نیز به صورت منفی مرتبط با LDL سرم خونی در بیماران T2D بدون عوارض دیابت، بود. سطح

Cu ادرار نیز به صورت مثبت مرتبط با Cre سرم خونی در بیماران مبتلا به DPN و همچنین HDL سرم خونی در گروه

DN بود اما با eGFR و سطح Cu سرم خونی در بیماران T2D بدون عوارض دیابت، رابطه ی منفی داشت.

### ۳.۵. تاثیر درمان سیمواستاتین بر روی سطح Cu و دیگر متغیر ها در بیماران T2D

به دلیل این که بیماران T2D معمولاً با استفاده از استاتین ها درمان میشوند تا مشخصات چربی خون آن ها کاهش پیدا کند، ما تاثیر درمان یک ماهه ی سیمواستاتین را بر روی سطح Zn و Cu ادرار و خون این بیماران بررسی کردیم ( جدول ۵). درمان با استفاده از سیمواستاتین برای یک ماه به صورت محسوس موجب کاهش CHO و LDL مطابق با انتظار شد. یک ماه درمان سیمواستاتین هیچ تاثیر محسوسی بر روی سطح Zn در سرم خونی و ادرار ، Cu و نسبت Zn/Cu در میان بیماران T2D نداشت.

### ۴. مباحث

#### ۴. Zn و Cu در بیماران دیابتی و پیش دیابتی

ارتباط سطح Cu و Zn با دیابت به صورت گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه های قبلی نشان داده است که سطح Cu در سرم خونی به صورت محسوس افزایش یافته است و سطح Zn نیز در بیماران بالغ مبتلا به T2D به صورت محسوس کاهش یافته است. در میان مطالعه های انجام شده بر روی افراد بالغ جوان تر ( با سن  $6.2 \pm 27$  ) مبتلا به T2D ، سطح Cu و Zn هر دو به صورت محسوس کاهش پیدا کردند. بر اساس دانش ما، این مقاله، اولین مطالعه ای است که تحلیل در مورد Cu و Zn را در میان بیماران مبتلا به دیابت و پیش دیابت برای جمعیت در شمال شرقی چین انجام داده است. ما به صورت مستقیم غلظت های Cu در سرم خونی را با استفاده از طیف سنج های جذب اتمی اندازه گیری کرده و بعضی از ناسازگاری ها را با مطالعه های منتشر شده، مشخص کردیم. ما مشاهده کردیم که غلظت سرم های خونی در Cu به صورت محسوس بالاتر و غلظت Zn به صورت محسوس در بیماران T2D در مقایسه با گروه کنترل پایین تر میباشد که این موضوع مطابق با یافته های دیگر مطالعه ها در مورد بیماران بالغ T2D میباشد. مقالات مرتبط با سطح Cu سرم خونی در بیماران مبتلا به T1D بسیار محدود میباشد. در این مطالعه، ما نشان دادیم که سطح Cu سرم خونی در بیماران مبتلا به T1D به صورت محسوس نسبت به سوژه های کنترلی تطبیق یافته بدون دیابت متفاوت نیست اما Zn سرم خونی به صورت محسوس ( $P = 0.056$ ) در مقایسه با سوژه های کنترل، کاهش یافته است. این یافته با گزارش های قبلی تناقض دارد، زیرا در گزارش قبلی محققان نشان دادند که غلظت Cu سرم خونی در

بیماران مبتلا به T2D به صورت محسوس نسبت به گروه کنترل بیشتر میباشد. این موضوع میتواند نشان دهد که مشخصات مختلف در میان جمعیت های مختلف وجود دارد که در کشور های مختلف زندگی میکنند، و شاید مرتبط با تغییرات محسوس در ترکیب رژیم های غذایی مطابق با ویژگی های جغرافیایی، میباشد. تغییرات سطح Zn در سرم در T1D به صورت ناسازگار ثبت شده است. بعضی از مطالعه ها نشان داده است که سطح Zn در سرم خونی به صورت محسوس کاهش پیدا میکند در حالی که دیگر مطالعه ها نشان داده است که هیچ تفاوت محسوسی وجود ندارد.

در این مطالعه، ما برای اولین بار نشان دادیم که سوژه های پیش دیابتی شامل IFG و IGT سطح Cu در سرم های خونی شان به صورت محسوس افزایش پیدا کرده است اما هیچ تغییر محسوسی برای سطح Zn سرم خونی در مقایسه با گروه های کنترل وجود ندارد. این نتایج نشان میدهد که افزایش Cu در سرم خونی میتواند موجب افزایش تنش های اکسیداتیو و التهاب های بعد از آن شود، که منجر به مقاومت نسبت به انسولین و در نهایت توسعه ی دیابت شود.

سطح Cu در ادرار به صورت محسوس در هیچ کدام از بیماران IGF و IGT و یا بیمارانی که به بیماری های T1D و یا T2D مبتلا شده بودند، متفاوت نبود. سطح Zn در ادرار به تنها در بیماران T1D و T2D افزایش یافته بود که این موضوع نشان میدهد که سطح پایین Zn در سرم خونی بیماران T2D ممکن است به دلیل ترشح زیاد ادرار باشد.

باید به این نکته اشاره کرد که نسبت Zn به Cu در سرم خونی، به عنوان یک شاخص کمبود Zn، در بیماران نوع یک دیابت، بسیار کاهش پیدا میکند؛ این موضوع در مطالعه ی فعلی برای IFG، IGT، T2D و T1D نشان داده شده است. این موضوع نشان میدهد که نسبت سطح Zn در سرم خونی به Cu، میتواند یکی از پیش بینی کننده های دقیق تر نسبت به سطح مطلق Zn یا Cu در سرم خونی باشد. با در نظر داشتن تفکیک Zn و یا Cu، ممکن است نتایج غیر دقیقی را ایجاد کند زیرا ارزیابی منفرد هر کدام از این عناصر به صورت جداگانه ممکن است منجر به تغییرات زیادی شود که از تفاوت های فردی مرتبط با رژیم های فردی، ایجاد میشود.

مطالعه های مختلفی، ارتباط های مختلفی بین سطح Cu سرم و یا ادرار و خطر عوارض مختلف دیابت را نشان داده اند. به غیر از سطوح بالاتر از Cu مشاهده شده در سوژه های مبتلا به DN، ما هیچ تفاوت محسوسی برای Cu در سرم و یا ادرار در میان بیماران T2D و یا بیماران T2D با عوارض DR و یا DPN، یافت نکردیم. یکی از مطالعه های قبلی گزارش داد که هیچ تفاوت محسوسی برای سطح Zn یا Cu، و همچنین نسبت Zn/Cu در بیماران دیابتی با عوارض و بدون عوارض، وجود ندارد. یکی دیگر از مطالعه های مشترک که سطح Cu ۲۴ ساعته را در بیماران T2D بررسی کرده بود (n=42) که از این میان افرادی به DN مبتلا بودند و افرادی نیز (n=40) به این عارضه دچار نبودند. در این مطالعه گزارش شد که بیماران دیابتی با DN، ترشح Cu بیشتری در ادرار شان داشتند.

#### جدول ۴ رابطه بین سطح خونی یا ادرار Cu به عنوان یک متغیر پیوسته با پارامترهای آزمایشگاهی بیماران T2D

	T2D Con (n = 29)				DN (n = 24)				DR (n = 34)				DPN (n = 50)			
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Glu	0.095	0.624	-0.180	0.351	0.289	0.171	0.321	0.127	0.016	0.929	0.129	0.468	0.296	0.037*	0.046	0.753
HbA1c	0.382	0.041*	-0.307	0.106	0.440	0.032*	0.194	0.365	0.406	0.017*	0.031	0.863	0.630	<0.001*	0.161	0.264
RBC	-0.138	0.477	-0.080	0.679	-0.136	0.525	0.134	0.532	-0.039	0.828	-0.093	0.601	0.017	0.906	0.127	0.381
Hb	0.093	0.63	-0.133	0.491	-0.145	0.500	0.084	0.697	0.125	0.483	-0.006	0.971	-0.031	0.833	0.073	0.612
UCu	-0.210	0.273	—	—	-0.067	0.755	—	—	0.116	0.514	—	—	0.258	0.071	—	—
Zn	0.342	0.069	0.117	0.168	0.281	0.184	-0.493	0.014*	0.105	0.553	-0.195	0.270	0.219	0.127	0.136	0.347
UZn	0.224	0.243	0.545	0.382	-0.481	0.017*	0.179	0.403	-0.048	0.786	0.028	0.873	0.327	0.021*	0.319	0.024*
BUN	0.042	0.828	0.350	0.062	0.087	0.687	0.152	0.479	0.033	0.854	-0.146	0.411	0.200	0.164	0.148	0.305
Cre	-0.322	0.089	0.283	0.137	-0.164	0.445	0.053	0.807	0.020	0.912	0.261	0.137	-0.099	0.492	0.320	0.023*
eGFR	0.083	0.670	-0.372	0.047*	0.040	0.852	-0.115	0.591	0.086	0.630	-0.109	0.539	0.068	0.641	-0.276	0.052
CHO	-0.321	0.090	0.075	0.699	0.154	0.472	-0.117	0.586	0.010	0.955	-0.173	0.329	0.192	0.181	0.077	0.595
TG	-0.152	0.433	0.061	0.752	0.080	0.711	-0.278	0.189	0.016	0.930	-0.092	0.607	0.148	0.307	-0.058	0.689
HDL	0.147	0.446	-0.049	0.799	-0.090	0.675	0.420	0.041*	0.189	0.286	-0.273	0.118	0.107	0.459	-0.038	0.795
LDL	-0.397	0.033*	0.049	0.800	0.198	0.353	0.197	0.357	0.132	0.457	0.003	0.986	0.198	0.168	0.156	0.281

Data presentation and abbreviations spell out for ms are the same as the description for Table 1. \* P < 0.05 for the association.

#### جدول ۵ پارامترهای سرم در بیماران T2D که با سیمواستاتین درمان شده اند

	Simvastatin (n = 24)		
	Pretreatment	Posttreatment	P
Cu (mg/L)	1.18 (0.94-1.62)	1.11 (0.99-1.64)	0.765
UCu (μg/L)	24.5 (19.0-31.5)	21.5 (17.3-31.0)	0.445
Zn (mg/L)	0.65 (0.47-0.94)	0.53 (0.43-0.77)	0.108
UZn (mg/L)	0.36 (0.17-0.57)	0.25 (0.13-0.42)	0.097
Zn/Cu	0.58 (0.34-0.96)	0.48 (0.39-0.68)	0.592

این یافته های متناقض بین مطالعه های مختلف که سطح Cu در ادرار یا خون را در میان بیماران دیابتی با عوارض مختلف مقایسه میکنند ممکن است مبتنی بر مرحله ی آسیب برای نرخ مرگ و آسیب دیابت باشد. مشخص شده است که افزایش

Cu میتواند موجب افزایش تنش های پروکسیدان و ضعیف شدن قدرت دفاعی آنتی اکسیدان ها شود که در نتیجه آسیب های گسترده ای به رگ های خونی، قلب، کلیه ها، قرنیه و اعصاب وارد میشود.

برای بیماران دیابتی و مدل های حیوانی، میتوان نشان داد که درمان با استفاده از بسته های خاص Cu، میتواند عوارض دیابتی قلبی و کلیه ای را به صورت محسوس کاهش داد، و همین موضوع نشان میدهد که نقش آسیبی افزایش Cu به صورت سیستمی در توسعه ی عوارض دیابتی، بسیار مهم میباشد.

یکی از مکانیزم های احتمالی که بر اساس آن سطح افزایش یافته ی Cu میتواند به بیماران دیابتی آسیب بزند، میتواند مرتبط با تاثیر این ماده بر روی قندی شدن هموگلوبین ها باشد که به صورت افزایش سطح HbA1c در T2D نشان داده میشود. مطالعه های مختلف نشان داده اند که حداقل کردن این افزایش قند خون، یکی از روش های موثر برای پیش گیری از عوارض دیابت میباشد. ارتباط بین سطح Cu به صورت سیستمی و شرایط کنترل قند خون به ندرت ثبت شده است. ما نشان دادیم که رابطه ی قوی مثبتی بین Cu سرم خونی و HbA1c در بیماران T2D وجود دارد (جدول ۴ و شکل ۱). این نتایج مطابق با مطالعه ی جدیدی است که ارتباط سطح Cu خونی و سطح Cu سرم و قند خون را در ۱۳۲ بیمار T2D بررسی میکند. آن ها نشان دادند که سطح Cu در سرم خونی به صورت مثبت مرتبط با سطح HbA1c میباشد. به علاوه، بعد از کنترل قندی به مدت ۳ ماه، آن ها نشان دادند که مادامی که سطح هموگلوبین HbA1c کاهش پیدا میکند (از ۸٫۷٪ به ۶٫۸٪،  $P < 0.001$ )، سطح Cu تمایل به کاهش دارد (از  $101.8 \text{ mug/dL}$  به  $105.7 \text{ mug/dL}$ )،  $P = 0.069$ ). این که آیا میتوان سطح Cu در سرم خونی در بیماران T2D را به عنوان یک شاخص برای مشخص کردن وجود یا عدم وجود عوارض در این بیماران مشخص کرد یا خیر، خیلی مشخص نیست. ما تفاوت محسوس در HbA1c بین بیماران مبتلا به T2D همراه با عوارض و یا بدون آن را پیدا نکردیم (جدول ۲). ما مشاهده کردیم که سطح Cu در سرم خونی به صورت محسوس مرتبط با HbA1c در بیماران T2D بدون عوارض میباشد (جدول ۴،  $P = 0.041$ ) و سطح Cu در سرم خونی به صورت محسوس مرتبط با HbA1c در بیماران با DN، DR و DPN، به ترتیب ( $P = 0.032$ )، ( $P = 0.017$ )، و ( $P < 0.001$ ) میباشد. ارزیابی های بالینی بیشتر با تعداد بیمار بیشتر، در نواحی جغرافیایی متفاوت میتواند اطلاعات بسیار زیادی را ارائه کند.

## ۴.۲ تاثیر درمان استاتین بر روی Cu در سرم خونی و یا ادرار

گزارش های محدودی در مورد تاثیر درمان استاتین بر روی سطح Cu در سرم خونی و یا ادرار در بیماران مبتلا به دیابت وجود دارد. ما هیچ تفاوت محسوسی در سطح Cu و یا Zn بیماران T2D قبل و بعد از درمان با استفاده از استاتین (جدول ۵) مشاهده نکردیم. استاتین ها به صورت گسترده در مدیریت خطرات کرونری مورد استفاده قرار میگیرند زیرا این دارو ها میتوانند LDL را کاهش داده و در نتیجه میتوانند تاثیرات محافظتی مختلفی را ایجاد کنند. یک مطالعه که به بررسی تاثیر سیمواستاتین بر روی Cu، Zn و نسبت Zn/Cu در سرم خونی و دیگر اندازه گیری ها در بیماران مبتلا به چربی خون پرداخته بود (n=72)، هیچ ارتباط محسوسی برای سطح Cu، Zn و Zn/Cu قبل و بعد از درمان با استفاده از سیمواستاتین، نیافتند. یک مطالعه ی دیگر، که در این مطالعه بیماران از قبل با استفاده از عامل های کاهش دهنده ی چربی مورد درمان قرار نگرفته بودند (n=20)، با سیمواستاتین (n=11) و یا آترواستاتین (n=9) به مدت ۴ ماه درمان شدند و در این مطالعه نشان داده شد که درمان با استفاده از استاتین ها مرتبط با کاهش محسوس در مقدار میانگین Zn و Cu در سرم خونی بوده است. تاثیر درمان استاتین ها بر روی این عناصر سرم خونی ممکن است تحت تاثیر نوع استاتین و همچنین دوز و مدت زان درمان باشد.

به صورت خلاصه، این مطالعه به بررسی ارتباط Cu و Zn در ادرار و خون برای بیماران شمال شرقی چین با مشکلات دیابت و یا پیش دیابت، همراه با عوارض و یا بدون آن پرداخته است. در مقایسه با داده های منتشر شده ی قبلی در دیگر نواحی جغرافیایی، این بیماران دیابتی به صورت غالب مشخصات مشابهی برای این عناصر ردگیری را نشان میدهند اما بعضی از الگو های آن ها ناسازگار میباشد. ما به صورت شفاف نشان دادیم که رابطه ی مثبت بین سطح Cu سرم خونی با سطح Hb1Ac در تمام بیماران T2D وجود دارد؛ اما، این که آیا تاثیر Cu در سرم خونی بر ری Hb1Ac مرتبط با پیشرفت دیابت و توسعه ی عوارض مرتبط با دیابت است یا خیر، هنوز به صورت شفاف مشخص نشده است و نیازمند بررسی بیشتر میباشد.

### References

- [1] F. B. Hu, "Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 6, pp. 1249-1257, 2011.



- [2] W. Yang, J. Lu, J. Weng et al., "Prevalence of diabetes among men and women in China," *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 12, pp. 1090–1101, 2010.
- [3] F. B. Hu, J. E. Manson, M. J. Stampfer et al., "Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women," *The New England Journal of Medicine*, vol. 345, no. 11, pp. 790–797, 2001.
- [4] M. Friederich, P. Hansell, and F. Palm, "Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function," *Current Diabetes Reviews*, vol. 5, no. 2, pp. 120–144, 2009.
- [5] Z. Cheng, Y. Tseng, and M. F. White, "Insulin signaling meets mitochondria in metabolism," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 21, no. 10, pp. 589–598, 2010.
- [6] A. Viktorínová, E. Tošerová, M. Križko, and Z. Ďuračková, "Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus," *Metabolism*, vol. 58, no. 10, pp. 1477–1482, 2009.
- [7] B. Li, Y. Tan, W. Sun, Y. Fu, L. Miao, and L. Cai, "The role of zinc in the prevention of diabetic cardiomyopathy and nephropathy," *Toxicol Mech Methods*, vol. 23, no. 1, pp. 27–33, 2013.
- [8] B. Li, S. Liu, L. Miao, and L. Cai, "Prevention of diabetic complications by activation of Nrf2: diabetic cardiomyopathy and nephropathy," *Experimental Diabetes Research*, vol. 2012, Article ID 216512, 7 pages, 2012.
- [9] Q. Liu, L. Sun, Y. Tan, G. Wang, X. Lin, and L. Cai, "Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 16, no. 1, pp. 113–129, 2009.
- [10] L. Sun, O. H. Franco, F. B. Hu et al., "Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 12, pp. 4690–4696, 2008.
- [11] L. Sun, Y. Yu, T. Huang et al., "Associations between ionic profile and metabolic abnormalities in human population," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 6, Article ID e38845, 2012.
- [12] Y. Zheng, X.-K. Li, Y. Wang, and L. Cai, "The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators," *Hemoglobin*, vol. 32, no. 1-2, pp. 135–145, 2008.
- [13] R. A. DiSilvestro, "Zinc in relation to diabetes and oxidative disease," *Journal of Nutrition*, vol. 130, supplement 5, pp. 109S–151S, 2000.
- [14] J. M. Forbes, M. T. Coughlan, and M. E. Cooper, "Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes," *Diabetes*, vol. 57, no. 6, pp. 1446–1454, 2008.
- [15] R. M. Walter Jr., J. Y. Uriu-Hare, K. L. Olin et al., "Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus," *Diabetes Care*, vol. 14, no. 11, pp. 1050–1056, 1991.
- [16] C. M. Galhardi, Y. S. Diniz, L. A. Faine et al., "Toxicity of copper intake: Lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfunction," *Food and Chemical Toxicology*, vol. 42, no. 12, pp. 2053–2060, 2004.
- [17] J. Xu, W. Xu, H. Yao, W. Sun, Q. Zhou, and L. Cai, "Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 2, Article ID e56750, 2013.
- [18] D. Leibowitz, J. M. Jacobs, I. Stessman-Lande et al., "Cardiac structure and function and dependency in the oldest old," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 59, no. 8, pp. 1429–1434, 2011.
- [19] S. Faber, G. M. Zinn, J. C. Kern II, and H. M. Skip Kingston, "The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders," *Biomarkers*, vol. 14, no. 3, pp. 171–180, 2009.
- [20] J. George, V. N. Bhatia, S. Balakrishnan, and G. Ramu, "Serum zinc/copper ratio in subtypes of leprosy and effect of oral zinc therapy on reactional states," *International Journal of Leprosy*, vol. 59, no. 1, pp. 20–24, 1991.
- [21] T. Naka, H. Kaneto, N. Katakami et al., "Association of serum copper levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes," *Endocrine Journal*, vol. 60, no. 3, pp. 393–396, 2013.
- [22] A. H. Zargar, N. A. Shah, S. R. Masoodi et al., "Copper, zinc, and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus," *Postgraduate Medical Journal*, vol. 74, no. 877, pp. 665–668, 1998.
- [23] M. C. M. Mateo, J. B. Bustamante, and M. A. G. Cantalapiedra, "Serum zinc copper and insulin in diabetes mellitus," *Biomedicine Express*, vol. 29, no. 2, pp. 56–58, 1978.
- [24] M. Basaki, M. Saeb, S. Nazifi, and H. A. Shamsaei, "Zinc, copper, iron, and chromium concentrations in young patients with type 2 diabetes mellitus," *Biological Trace Element Research*, vol. 148, pp. 161–164, 2012.
- [25] S. Ferdousi and A. R. Mia, "Serum levels of copper and zinc in newly diagnosed type-2 diabetic subjects," *Mymensingh Medical Journal*, vol. 21, no. 3, pp. 475–478, 2012.
- [26] T. Isbir, L. Tamer, A. Taylor, and M. Isbir, "Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes," *Diabetes Research*, vol. 26, no. 1, pp. 41–45, 1994.
- [27] M. Estakhri, A. Djazayeri, M. R. Eshraghian et al., "Serum zinc levels in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus," *Iranian Journal of Public Health*, vol. 40, no. 4, pp. 83–88, 2011.
- [28] A. Bideci, M. O. Çamurdan, P. Cinaz, H. Dursun, and F. Demirel, "Serum zinc, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in children with type 1 diabetes mellitus," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 18, no. 10, pp. 1007–1011, 2005.
- [29] C. Terres-Martos, M. Navarro-Alarcon, F. Martin-Lagos et al., "Serum zinc and copper concentrations and Cu/Zn ratios in patients with hepatopathies or diabetes," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 12, no. 1, pp. 44–49, 1998.
- [30] T. Tuvemo and M. Gebre-Medhin, "The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus," *Pediatrician*, vol. 12, no. 4, pp. 213–219, 1983.
- [31] A. Talaei, S. Jabari, M. H. Bigdeli, H. Farahani, and M. Siavash, "Correlation between microalbuminuria and urinary copper in type two diabetic patients," *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 15, no. 4, pp. 516–519, 2011.
- [32] C. R. Flores, M. P. Puga, K. Wrobel, M. E. Garay Sevilla, and K. Wrobel, "Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 91, no. 3, pp. 333–341, 2011.
- [33] S. Caner Karahan, O. Değer, A. Örem et al., "The effects of impaired trace element status on polymorphonuclear leukocyte activation in the development of vascular complications in type 2 diabetes mellitus," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 39, no. 2, pp. 109–115, 2001.
- [34] N. Car, A. Car, M. Granic, Z. Skrabalo, and B. Mornilovic, "Zinc and copper in the serum of diabetic patients," *Biological Trace Element Research*, vol. 32, pp. 325–329, 1992.
- [35] L. Cai, X.-K. Li, Y. Song, and M. G. Cherian, "Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 23, pp. 2753–2763, 2005.

- [36] G. J. Cooper, "Selective divalent copper chelation for the treatment of diabetes mellitus," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 19, no. 17, pp. 2828–2860, 2012.
- [37] G. J. S. Cooper, Y.-K. Chan, A. M. Dissanayake et al., "Demonstration of a hyperglycemia-driven pathogenic abnormality of copper homeostasis in diabetes and its reversibility by selective chelation: quantitative comparisons between the biology of copper and eight other nutritionally essential elements in normal and diabetic individuals," *Diabetes*, vol. 54, no. 5, pp. 1468–1476, 2005.
- [38] J. Lu, D. Gong, S. Y. Choong et al., "Copper(II)-selective chelation improves function and antioxidant defences in cardiovascular tissues of rats as a model of diabetes: comparisons between triethylenetetramine and three less copper-selective transition-metal-targeted treatments," *Diabetologia*, vol. 53, no. 6, pp. 1217–1226, 2010.
- [39] S. J. L. Bakker, G. Navis, and R. O. B. Gans, "Copper chelation as a potential treatment for left-ventricular hypertrophy in type 2 diabetes," *Diabetologia*, vol. 52, no. 10, p. 2244, 2009.
- [40] G. J. S. Cooper, A. R. J. Phillips, S. Y. Choong et al., "Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation," *Diabetes*, vol. 53, no. 9, pp. 2501–2508, 2004.
- [41] J. S. Skyler, "Diabetic complications: the importance of glucose control," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 25, no. 2, pp. 243–254, 1996.
- [42] E. P. O'Sullivan and S. F. Dinneen, "Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years," *Evidence-Based Medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 9–10, 2009.
- [43] T. K. Mattila and A. De Boer, "Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus," *Drugs*, vol. 70, no. 17, pp. 2229–2245, 2010.
- [44] C. H. Zhu, S. S. Zhang, Y. Kong, Y. F. Bi, L. Wang, and Q. Zhang, "Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus," *International Ophthalmology*, vol. 6, no. 2, pp. 141–145, 2013.
- [45] M. Ghayour-Mobarhan, D. J. Lamb, A. Taylor et al., "Effect of statin therapy on serum trace element status in dyslipidaemic subjects," *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 19, no. 1, pp. 61–67, 2005.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی