

## تأثیر مصرف اسید فولیک بر شاخص‌های کنترل قند خون، مقاومت

### انسولینی و پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی نوع ۲

وحیده آقامحمدی خیایوی<sup>۱</sup>، دکتر بهرام پورقاسم گرگری<sup>۱</sup>، دکتر اکبر علی عسگرزاده<sup>۲</sup>

۱) گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۲) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، گروه تغذیه و بیوشیمی، مرکز تحقیقات تغذیه، دکتر بهرام پور قاسم گرگری؛ e-mail: bahrampg@yahoo.com

#### چکیده

مقدمه: پژوهش حاضر برای تعیین اثرات مصرف اسید فولیک بر شاخص‌های کنترل قند خون، مقاومت انسولینی و پروفایل لیپیدی در مردان دیابتی نوع ۲ مصرف‌کننده‌ی داروی متفورمین (کمینه ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز) انجام گرفت. مواد و روش‌ها: این پژوهش به روش کارآزمایی بالینی دو سوکور انجام شد. ۶۸ بیمار مرد دیابتی نوع ۲ مورد درمان با متفورمین، به طور داوطلبانه وارد پژوهش شدند. افراد به طور تصادفی به مدت ۸ هفته مکمل اسید فولیک ۵ میلی‌گرم در روز و یا دارونما دریافت کردند. پرسش‌نامه‌ی ویژگی‌های تن‌سنجی و بررسی مصرف برای بیماران تکمیل شد. قبل و بعد مداخله گلوکز خون ناشتا، هموگلوبین A1C، انسولین سرم، مقاومت انسولینی، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول - LDL، کلسترول - HDL، فولات و هموسیستئین پلاسما در بیماران بررسی گردید. یافته‌ها: مصرف اسید فولیک به مدت ۸ هفته منجر به کاهش HbA1C (P=۰/۰۱۹)، ۹/۵٪ کاهش گلوکز خون ناشتا (P=۰/۰۰۶)، ۱۵/۱٪ کاهش انسولین سرم (P=۰/۰۲۸)، ۱۷/۲٪ کاهش مقاومت انسولینی (P=۰/۰۲۳)، ۲۰٪ کاهش هموسیستئین پلاسما (P<۰/۰۰۱)، و ۱۸/۴٪ افزایش فولات (P<۰/۰۰۱) گردید. در گروه دارونما تغییرات معنی‌داری در این متغیرها مشاهده نشد (P>۰/۰۵). نتیجه‌گیری: مصرف اسید فولیک در دوز دارویی منجر به کاهش هموسیستئین پلاسما گردید و کنترل قند خون، مقاومت انسولینی و سطح فولات نیز در بیماران بهبود یافت. این یافته‌ها، استفاده از اسید فولیک را به عنوان یک روش ارزان، سالم و مفید برای کاهش سطح هموسیستئین و بهبود کنترل بیماران دیابتی پیشنهاد می‌کند.

واژگان کلیدی: اسید فولیک، دیابت نوع ۲، کنترل قند خون، مقاومت انسولینی، متفورمین

دریافت مقاله: ۸۹/۹/۲۰ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۲/۲۶ - پذیرش مقاله: ۹۰/۴/۱۱

#### مقدمه

علاوه بر این اثرات مطلوب، دارای عوارضی مانند اختلال در جذب ویتامین‌های گروه B و فولات در طول درمان هستند. این امر ممکن است منجر به افزایش سطح هموسیستئین پلاسما و کاهش سطح خونی B12 و فولات گردد.<sup>۳-۶</sup> در پژوهش شاهین و همکاران، متفورمین در طول ۶ هفته موجب افزایش هموسیستئین، کاهش فولات و B12 در سرم گردید.<sup>۴</sup> افزایش هموسیستئین در نتیجه‌ی مصرف این دارو در دیگر پژوهش‌ها نیز تایید شده است.<sup>۵-۷</sup>

دیابت ملیتوس نوع ۲ به علت مقاومت انسولینی و همراه با کمبود نسبی انسولین به وجود می‌آید. شیوع این بیماری در ایران، در افراد بالاتر از ۴۰ سال، ۲/۴٪ برآورد شده است.<sup>۱</sup> متفورمین (از دسته‌ی بیگوانید) به علت افزایش ندادن وزن بیماران و ایجاد نکردن هیپوگلیسمی، به طور معمول به عنوان اولین داروی درمانی به کار می‌رود.<sup>۲</sup> ولی بیگوانیدها

براساس معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، وارد پژوهش گردیدند.

پژوهش حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز تایید و در سایت irct.ir ثبت گردید (کد ثبت: IRCT138811033140N1). معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: ابتدا به بیماری دیابت نوع ۲ بر اساس تشخیص پزشک (گلوکز ناشتای خون بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، گلوکز غیر ناشتای خون بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)، تمایل به همکاری در پژوهش و مصرف داروی متفورمین (کمینه به مقدار ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز) به مدت بیش از ۶ ماه. معیارهای خروج از پژوهش شامل این موارد بود: مصرف مکمل مولتی - ویتامین مینرال طی ۶ ماه قبل از پژوهش، سیگاری بودن و اعتیاد به مواد مخدر و الکل، تزریق انسولین، ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، قلبی - عروقی، گوارشی، روماتولوژی و غدد درون‌ریز، لوسمی و اختلالات تیروئیدی، اختلالات مادرزادی در سوخت و ساز هموسیستئین و مصرف داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها، ضدتشنج‌ها و ایزونیازید. این شرایط بر اساس پرونده‌ی پزشکی و پرسش از بیمار بررسی شدند. در این پژوهش از تمام بیماران رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت گردید. نمونه‌گیری در پژوهش حاضر به روش Convenience (در دسترس) و قرار گرفتن افراد در هر گروه اسید فولیک و دارونما به روش تصادفی صورت گرفت. هر گروه از نظر سنی و وزنی کنترل شدند و در هر گروه ۳۵ نفر قرار گرفتند، گروه اسیدفولیک، قرص ۵ میلی‌گرمی و گروه دارونما قرص دارونما را به مدت ۸ هفته دریافت کردند، در پایان، ۶۸ بیمار پژوهش را تکمیل کردند و از هر گروه ۱ نفر به علت عدم مراجعه از پژوهش حذف شدند. قرص دارونما از نظر شکل، رنگ و اندازه مشابه قرص اسید فولیک بود که توسط کارخانه روز دارو ساخته شد. در اولین مراجعه‌ی بیمار، هدف از مصرف مکمل و انجام آزمایش‌ها، طول مدت پژوهش، اهمیت مصرف مداوم و مرتب برای بیمار توضیح داده شد. همچنین توصیه شد از مصرف هر نوع مکمل ویتامینی پرهیز نموده، رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی خود را تغییر ندهند. داده‌ها با استفاده از روش‌های مصاحبه (برای پرسش‌نامه‌ی یادآمد غذایی و ویژگی‌های فردی) و مشاهده (برای داده‌های تن‌سنجی و نمونه‌های خونی) جمع‌آوری گردید.

البته عنوان گردیده راه افزایش هموسیستئین به وسیله‌ی متفورمین مبهم است و افزایش سطح هموسیستئین پلاسما وابسته به طول مدت درمان و مقدار دوز مصرفی متفورمین می‌باشد.<sup>۵۶</sup>

از آنجا که فولات در انتقال گروه‌های تک کربنه و ساخت متیونین از هموسیستئین نقش دارد، بنابراین کاهش فولات سرم منجر به پیشرفت هیپومتیلاسیون می‌شود که آن هم به مشکلات و عوارض دیابت منجر می‌گردد.<sup>۸</sup> هموسیستئین یک اسیدآمین‌ه‌ی سولفور ه می‌باشد که رابطه‌ی نزدیکی با اسیدآمین‌ه‌ی متیونین و سیستئین دارد. این ماده اولین بار در سال ۱۹۲۲ توسط باتس و ویگنواد توصیف شد و در سال ۱۹۶۲ به وسیله‌ی کارسون و نیل برای اولین بار ارتباط افزایش سطح سرمی آن با بیماری در انسان کشف گردید.<sup>۹</sup>

افزایش هموسیستئین پلاسما در بیماری دیابت با عملکرد نامطلوب اندوتلیال، مقاومت انسولینی، دیس‌لیپیدمی، کنترل کلی ضعیف بیماری، نفروپاتی، ماکروآنژیوپاتی و استرس اکسیداتیو مرتبط می‌باشد.<sup>۱۱-۱۲</sup> افزایش هموسیستئین خطر مرگ یا حوادث کرونری را در این بیماران افزایش می‌دهد، به طوری‌که با افزایش هر میکرومول هموسیستئین، خطر بروز مشکلات کرونری ۲۸٪ افزایش می‌یابد.<sup>۱۳</sup>

به تازگی چند پژوهش نشان داده‌اند افزایش هموسیستئین با گلوکز خون و حساسیت انسولینی مرتبط می‌باشد.<sup>۱۲،۱۴</sup> در پژوهشی نیز افراد دارای هیپرگلیسمی نسبت به افراد با قند خون طبیعی، سطح هموسیستئین بالاتری داشتند.<sup>۱۵</sup>

به دلیل این‌که پژوهش‌های انجام گرفته در زمینه‌ی تاثیر مصرف اسیدفولیک بر کنترل قند خون، مقاومت انسولینی و پروفایل لیپیدی دیابتی نوع ۲ کم می‌باشد، در این کارآزمایی بالینی تاثیر مصرف اسیدفولیک بر شاخص‌های کنترل قند خون، مقاومت انسولینی، پروفایل لیپیدی و هموسیستئین در مردان دیابتی نوع ۲ مصرف کننده‌ی داروی متفورمین (کمینه ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز) بررسی گردید.

## مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی دو سوکور انجام شد. نمونه‌گیری بیماران از اواخر مهر ماه تا پایان اسفند ماه ۱۳۸۸ صورت گرفت. ۷۰ بیمار مرد دیابتی نوع ۲ مراجعه‌کننده به کلینیک غدد بیمارستان امام رضا (ع) تبریز که مایل به همکاری بوده و شرایط لازم

انسولین کامل، موارد ۲/۵-۳/۹ به عنوان مقاومت نسبی و موارد کمتر از ۲/۵ به عنوان مقاومت به انسولین طبیعی در نظر گرفته شدند.<sup>۱۶</sup>

اندازه‌گیری میزان تری‌گلیسرید، کلسترول تام، کلسترول - HDL سرم و گلوکز خون ناشتا بر پایه‌ی روش آنزیمی، با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و توسط دستگاه اتوآنالایزر 300 Aclyon انجام گرفت. غلظت کلسترول - LDL پس از اندازه‌گیری کلسترول تام، تری‌گلیسرید، کلسترول - HDL و با استفاده از فرمول فرید والد:

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/5$$

(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)

محاسبه گردید. سنجش هموسیستئین پلازما به روش آنزیم ایموناسی و با استفاده از کیت هموسیستئین (Axis-Sheld Diagnostic, Uk) صورت پذیرفت. در این پژوهش، هموسیستئین کمتر از ۱۵ میکرومول در لیتر، طبیعی در نظر گرفته شد.<sup>۱۷</sup> اندازه‌گیری فولات سرم به روش رادیواسی و با کیت Simul TRAC-SNB انجام گرفت.

داده‌ها پس از گردآوری به برنامه‌ی SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ وارد شد و برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف، برای مقایسه‌ی تغییرات متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله در هر گروه از آزمون تی جفت شده، برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی مستقل، برای بررسی تفاوت متغیرهای کیفی در دو گروه مورد پژوهش از آزمون مجذور خی و به منظور تعیین همبستگی میان متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها از آزمون جایگزین (ناپارامتری) استفاده گردید.

هم‌چنین برای نمایش داده‌ها از میانگین به همراه انحراف معیار استفاده شد. در این پژوهش مقدار  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود بین دو گروه مورد پژوهش تفاوت معنی‌داری در این متغیرها وجود ندارد.

برای هر آزمودنی، پرسش‌نامه‌ی یادآمد ۳ روزه‌ی غذایی شامل ۲ روز معمول هفته و ۱ روز تعطیل، در مراحل قبل و حین مصرف از راه مصاحبه با افراد تکمیل گردید (یک روز از راه مصاحبه‌ی حضوری و دو روز از راه مصاحبه‌ی تلفنی برای راحتی بیمار). در مرحله‌ی بعد برای هر ماده‌ی غذایی مصرف فرد بر حسب گرم و پس از تبدیل خام به پخته به صورت دستی محاسبه گردید، سپس با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist III میزان انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، چربی تام، ریپوفلاوین، پیریدوکسین، فولات، کوبالامین و کافئین، درصد کالری به دست آمده از پروتئین، کربوهیدرات و چربی در یک روز استخراج شد. به منظور ارزیابی نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) وزن و قد افراد اندازه‌گیری شد. قد با استفاده از قدسنج درجه‌بندی شده با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و وزن با استفاده از ترازوی سکا با دقت ۰/۵ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. این اندازه‌گیری‌ها با کمینگی لباس و بدون کفش صورت پذیرفت و نمایه‌ی توده‌ی بدن با استفاده از فرمول:

وزن (کیلوگرم)

$$\text{BMI} = \frac{\text{وزن (کیلوگرم)}}{\text{قد (متر)}^2}$$

محاسبه گردید.

از هر بیمار ۲ بار خونگیری در ابتدا و انتهای پژوهش صورت گرفت. به این ترتیب که در هر مرحله، از تمام آزمودنی‌ها به صورت ناشتا و در حالت نشسته، با استفاده از سرنگ یکبار مصرف نمونه‌ی خون وریدی از ورید سفالیک به حجم ۱۰ سی‌سی گرفته شد. بلافاصله بعد از خونگیری ۲ سی‌سی خون تام به لوله‌های دارای EDTA منتقل شد. سپس نمونه‌های خونی در ۱۵۰۰ دور و به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردیدند. باقیمانده‌ی خون نیز پس از جداسازی سرم مورد استفاده قرار گرفت. لازم به یادآوری است به دلیل حساس بودن اسیدفولیک به نور، تمام نمونه‌ها بلافاصله بعد از دریافت تا آخرین مرحله‌ی آزمایش در شرایط دور از نور نگهداری گردید.

مقدار HbA1c به روش Ion exchange HPLC و به صورت اتوماتیک سنجیده شد. غلظت انسولین ناشتای سرم با روش کمی لومینسانت ایموناسی (CLIA) و براساس دستور سازنده، با آنالایزر LIAISON اندازه‌گیری گردید. موارد HOMA-IR<sup>ii</sup> بیش از ۳/۹ به عنوان مقاومت به

i - Body mass index

ii-Homeostasis model assessment – insulin resistance

جدول ۱- ویژگی‌های عمومی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه‌های مورد پژوهش در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه اسیدفولیک (۳۴=تعداد)	گروه دارونما (۳۴=تعداد)
سن (سال)	۵۸/۷±۷/۲*	۵۵/۶±۹/۳
وزن (کیلوگرم)	۷۷/۳±۱۱/۰	۸۰/۲±۱۲/۳
قد (متر)	۱/۷±۰/۰۸	۱/۷±۰
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۷/۴±۳/۲	۲۷/۸±۴/۰
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	۶/۲±۴/۱	۶/۱±۳/۶
دوز مصرفی متفورمین (میلی گرم)	۱۷۲۰/۶±۳۷۳/۱	۱۶۳۲/۳±۴۶۵/۷
قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر)	۱۳۹/۴±۳۷/۰	۱۳۱/۹±۳۲/۹
هموگلوبین A1C (درصد)	۷/۵±۱/۵	۷/۶±۱/۴

\* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

در پژوهش حاضر، در ابتدای پژوهش B12 سرم در تمام بیماران و فولات سرم در بیشتر افراد در محدوده‌ی طبیعی بود (فولات سرم بیشتر از ۴/۸۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و B12 سرم بیشتر از ۲۵۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر). فقط در سه بیمار فولات در مرز قرار داشت. ۵۵/۲٪ آزمودنی‌ها در ابتدای پژوهش افزایش هموسیستئین در خون (بالای ۱۵ میکرومول در لیتر) داشتند.

در جدول ۲ متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه مورد پژوهش در دوره‌های قبل و بعد از مداخله آورده شده است. مصرف اسیدفولیک در طول ۸ هفته، موجب کاهش معنی‌دار HbA1C در گروه اسیدفولیک شد ( $P < 0.05$ ). همچنین در این گروه گلوکز خون ناشتا، انسولین، شاخص HOMA-IR به طور معنی‌داری کاهش یافت. اما در گروه دارونما تغییر معنی‌داری در این متغیرها مشاهده نشد.

براساس آزمون مجذور خی، دو گروه مورد پژوهش از نظر سطح تحصیلات، شغل و وضعیت تاهل به هم شبیه بودند. در دو گروه تفاوت معنی‌داری در دریافت انرژی، درشت مغذی‌ها، ویتامین‌های گروه B، کافئین و درصد کالری از کربوهیدرات، پروتئین و چربی در ابتدا و انتهای پژوهش وجود نداشت. در ابتدای پژوهش ۴۲/۶٪ بیماران، دارای مقاومت انسولینی ( $HOMA-IR > 3/8$ ) و ۶۶/۲٪ بیماران کنترل ضعیف قند خون داشتند ( $HbA1C > 7$ ). همچنین از لحاظ کنترل چربی خون، ۲۰/۶٪ افراد افزایش کستروول (بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم) و ۵۱/۵٪ بیماران افزایش تری‌گلیسرید (بیشتر از ۱۵۰ میلی‌گرم) داشتند. همچنین ۲۸/۲٪ بیماران دارای کستروول - LDL (بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم) و ۷۹/۴٪ دارای کستروول - HDL (کمتر از ۴۵ میلی‌گرم) بودند.

جدول ۲- متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه مورد پژوهش در دوره‌های قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه اسیدفولیک (۳۴=تعداد)		گروه دارونما (۳۴=تعداد)	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر صد میلی‌لیتر)	۱۳۹/۴±۳۷/۱*	۱۲۶/۲±۳۰/۴†	۱۳۱/۹±۳۲/۹	۱۳۸/۷±۳۵/۴
هموگلوبین A1C (درصد)	۷/۵±۱/۵	۷±۱/۱†	۷/۶±۱/۴	۷/۷±۱/۴
انسولین سرم (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	۱۰/۱±۵/۹	۸/۵±۴/۶†	۱۲±۷/۵	۱۱/۷±۶/۵
HOMA-IR	۳/۴±۲/۲	۲/۸±۱/۷†	۴/۲±۲/۶	۳/۹±۲/۲
کستروول (میلی‌گرم)	۱۵۷/۷±۳۷/۶	۱۵۴/۵±۴۴/۷	۱۶۸±۴۲/۴	۱۶۷/۱±۴۲/۳
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم)	۱۵۲/۴±۶۳/۳	۱۵۵/۳±۵۷/۳	۱۶۸±۴±۶۲/۴	۱۷۷±۷۷/۳
کستروول - LDL (میلی‌گرم)	۸۷/۸±۲۷/۷	۸۶/۷±۳۹/۲	۹۴/۵±۳۸/۹	۹۲/۶±۳۴/۶
کستروول - HDL (میلی‌گرم)	۳۹/۴±۱۰	۳۶/۸±۷/۸	۳۹/۸±۹	۳۹/۱±۸/۵
فولات سرم (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۵/۸±۰/۵	۶/۹±۰/۹‡	۶/۱±۰/۹	۶/۲±۰/۹
هموسیستئین (میکرومول در لیتر)	۱۵/۱±۳/۲	۱۲/۱±۳/۱‡	۱۵/۸±۵/۱	۱۶/۳±۵/۴

\* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، † اختلاف معنی‌دار آماری ( $P < 0.05$ ) با استفاده از آزمون تی جفت شده، ‡ اختلاف معنی‌دار آماری ( $P < 0.001$ ) با استفاده از آزمون تی جفت شده.

در طول ۸ هفته مداخله، تغییرات معنی‌دار در کلسترول، تری‌گلیسرید، کلسترول - LDL و کلسترول - HDL در گروه اسیدفولیک ایجاد نشد، همچنین در گروه دارونما نیز تغییرات معنی‌داری مشاهده نگردید.

بعد از ۸ هفته، میانگین هموسیستئین در گروه اسیدفولیک به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/001$ ). همچنین مصرف اسیدفولیک در طول ۸ هفته موجب افزایش معنی‌داری در غلظت فولات در سرم این گروه گردید ( $P < 0/001$ )، اما در گروه دارونما تغییر معنی‌داری در میزان هموسیستئین و فولات مشاهده نشد.

## بحث

مصرف اسیدفولیک به مدت ۸ هفته موجب بهبود کنترل قند خون، کاهش انسولین، مقاومت انسولینی، هموسیستئین پلاسما، و افزایش فولات در گروه دریافت‌کننده‌ی اسیدفولیک گردید. ارتباط کاهش HbA1c با کاهش هموسیستئین نزدیک به معنی‌دار شدن بود. اسیدفولیک پس از جذب در داخل سلول‌های مخاط روده احیا شده و با تبدیل به تتراهیدروفولات به عنوان حامل بنیان‌های تک‌کربنی به کار می‌رود. با انتقال بنیان تک‌کربنی از سرین، تتراهیدروفولات به ۵ و ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات تبدیل می‌شود که این ماده می‌تواند دوباره احیا شده و تبدیل به ۵ متیل تتراهیدروفولات گردد. این فرآورده در یک سری از واکنش‌های انتقال‌گروه متیل به هموسیستئین همراه با ویتامین B12 برای سنتز متیونین شرکت می‌نماید.<sup>۱۸</sup> پژوهش حاضر نشان داد مصرف اسیدفولیک در دوز ۵ میلی‌گرم در روز به مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنی‌دار هموسیستئین پلاسما گردید، این کاهش با یافته‌های پژوهش‌های دیگر همخوانی دارد، اگرچه درصد کاهش هموسیستئین در این پژوهش‌ها متفاوت است، که می‌تواند به دلیل تفاوت در طول مدت مداخله و دوز مصرف باشد.<sup>۱۸-۲۱</sup> کمینه‌ی دوز و زمان لازم مصرف دهانی اسیدفولیک برای کاهش هموسیستئین پلاسما به ترتیب ۱ میلی‌گرم در روز و ۶-۴ هفته می‌باشد.<sup>۱۸،۱۹</sup>

در پژوهش یگان آریان و همکاران، بیماران دارای کنترل ضعیف قند خون، هموسیستئین پلاسمایی بالاتری داشتند. وقتی پژوهش‌گران به آزمودنی‌ها داروی پایین‌آورنده‌ی قند خون به همراه اسیدفولیک تجویز کردند، کاهش هموسیستئین خون و کنترل قند خون نیز بهتر شد.<sup>۲۲</sup>

پژوهش‌های انجام شده در زمینه‌ی تاثیر مصرف اسیدفولیک بر کنترل قند خون و بهبود مقاومت انسولینی بیماران دیابتی نوع ۲ کم می‌باشد، از سوی دیگر این پژوهش‌ها دارای محدودیت‌هایی مانند تعداد کم نمونه و طول مدت محدود مداخله می‌باشند. در دو پژوهشی که تاثیر مصرف اسیدفولیک را به مدت ۴ هفته بر کنترل قند خون بررسی کرده بودند، تغییرات معنی‌داری در گلوکز خون ناشتا و HbA1c مشاهده نشد.<sup>۱۹،۲۱</sup> پژوهش‌گران نتیجه گرفتند که ۴ هفته مداخله برای کاهش هموسیستئین کافی است، ولی برای مشاهده‌ی اثرات مثبت در کنترل قند خون بیشتر از ۴ هفته زمان لازم است. در پژوهش‌های انجام گرفته توسط تایتل و همکاران،<sup>۲۳</sup> و تامیرآجا و همکاران<sup>۲۴</sup> نیز تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. این پژوهش‌ها دارای طول مدت و حجم نمونه‌ی کمتری نسبت به پژوهش حاضر بودند. ولی در پژوهش سولینی و همکاران، مصرف اسیدفولیک در دوز ۲/۵ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ ماه در افراد دارای اضافه وزن منجر به کاهش غلظت انسولین پلاسمایی ناشتا و HOMA-IR گردید.<sup>۲۵</sup>

در پژوهش دیگری، مصرف اسیدفولیک (۵ میلی‌گرم در روز) همراه با ویتامین B12 (۰/۵ میلی‌گرم در روز) در افراد دارای سندرم متابولیک به مدت ۱ ماه، غلظت انسولین پلاسمایی ناشتا را به طور معنی‌داری کاهش داد.<sup>۲۶</sup> در پژوهش پیتی و همکاران مصرف اسیدفولیک به مدت ۶ ماه، نه تنها هموسیستئین را کاهش داد، بلکه حساسیت انسولینی و عملکرد اندوتلیوم را نیز بهبود بخشید.<sup>۲۷</sup> در پژوهش دیگری نیز اسیدفولیک (۰/۸ میلی‌گرم در روز) همراه با انالپریل به مدت ۸ هفته منجر به کاهش گلوکز خون ناشتا شد.<sup>۲۸</sup>

البته به طور کامل مشخص نیست اسیدفولیک با چه سازوکاری گلوکز خون ناشتا را کاهش می‌دهد، اما به احتمال زیاد کاهش هموسیستئین با اثر اسیدفولیک ارتباط دارد.<sup>۲۹</sup> هموسیستئین تیولاکتون که فرم فعال هموسیستئین می‌باشد، از فسفریلاسیون تیروزین که جز بتا گیرنده‌ی انسولین بوده و سوبسترای آن می‌باشد، مانعت کرده و P85 که جز تنظیم‌کننده‌ی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز است، کاهش پیدا می‌کند، بنابراین سنتز گلیکوژن در اثر انسولین کاهش می‌یابد.<sup>۳۰</sup> در نتیجه منجر به مقاومت انسولینی و افزایش گلوکز خون می‌گردد. سازوکار احتمالی دیگر این است که اسیدفولیک عملکرد بد اندتلیومی ناشی از افزایش

مصرف دوز بالای اسیدفولیک در افراد دارای کمبود ویتامین B12 (مانند افراد مسن و گیاه خوار)، منجر به کاهش علائم کم‌خونی و کاهش پیشرفت اختلالات عصبی مرکزی و محیطی می‌گردد. در ابتدای پژوهش حاضر همراه با ارزیابی فولات در سرم، سطح ویتامین B12 نیز اندازه‌گیری شد که هیچ‌کدام از آزمودنی‌ها کمبود ویتامین B12 نداشتند.

نگرانی‌هایی پیرامون مصرف دوز بالای اسیدفولیک و افزایش بروز سرطان پروستات یا کولون وجود دارد.<sup>۳۳</sup> در دو پژوهش گزارش شده افزایش خطر سرطان پروستات با دریافت بالای اسیدفولیک ارتباط داشت، البته این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود.<sup>۳۴،۳۵</sup> به نظر می‌رسد دریافت دوز بالای فولات در شروع و ایجاد سرطان نقش نداشته باشد، ولی ممکن است سرعت تکثیر سلول‌های توموری تثبیت شده را افزایش دهد.<sup>۳۶</sup>

با توجه به تاثیر مثبت مصرف اسیدفولیک بر بهبود کنترل قند خون، مقاومت انسولینی و کاهش هموسیستئین، پیشنهاد می‌گردد مصرف اسیدفولیک در کنار سایر اقدامات درمانی برای بیماران با سطح بالای هموسیستئین مورد نظر قرار گیرد. همچنین انجام پژوهش‌هایی در زمینه‌ی تاثیر فولات بر شاخص‌های کنترل قند خون و مقاومت انسولینی در سطح سلولی، مولکولی و مدل‌های حیوانی مورد نیاز می‌باشد تا سازوکارهای اثرات فولات مشخص گردد.

هموسیستئین را توسط تبدیل L- آرژنین به نیتریک اکسید و L-سیترولین، جابجایی گونه‌های فعال اکسیژن مانند سوپراکسید و پراکسی نیتريت و جلوگیری از اختلال عمل آنزیم نیتریک اکسید سنتاز، بهبود می‌بخشد. تمام این موارد ممکن است در سوخت و ساز گلیکوژن مفید باشند.<sup>۲۸</sup> اثرات مثبت مشاهده شده در پژوهش حاضر در زمینه‌ی بهبود کنترل قند خون و مقاومت انسولینی ممکن است به دلیل حجم نمونه‌ی بالا و طول مدت مداخله‌ی بیشتر نسبت به پژوهش انجام گرفته، ایجاد شده باشد.

در پژوهش حاضر مصرف اسیدفولیک تغییرات معنی‌داری در پروفایل لیپیدی سرم ایجاد نکرد. در پژوهش شیدفر و همکاران، مصرف اسیدفولیک در افراد با کلسترول بالای مورد درمان با لووستاتین منجر به افزایش کلسترول - HDL و کاهش کلسترول تام شد. بهبود پروفایل لیپیدی در این پژوهش ممکن است به دلیل تفاوت در جمعیت مورد بررسی باشد. از سوی دیگر، در این پژوهش مقدار کاهش هموسیستئین (۴/۹۲ میکرومول بر لیتر) بیشتر از پژوهش کنونی (۳ میکرومول بر لیتر) بود.<sup>۳۱</sup> همچنین در پژوهش گریگور و همکاران پروفایل لیپیدی بهبود یافت ولی طول مدت مداخله‌ی این پژوهش (۳ ماه) نیز بیشتر از پژوهش کنونی (۸ هفته) بود.<sup>۳۲</sup>

## References

- Haghdoust AA, Rezazadeh-Kermani M, Sadghirad B, Baradaran HR. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2009; 15: 591-9.
- Marion JF. MNT for diabetes mellitus. In: Mahan LK, Escott-Stump S: *Krause's food and nutrition therapy*. 12<sup>th</sup> edition. Pennsylvania; 2008. p 764-804.
- Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Non-insulin antidiabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. *Adv Cardiol* 2008; 45: 154-70.
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 118-23.
- Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385-411.
- Mashavi M, Hanah R, Boaz M, Gavish D, Matas Z, Fux A, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy on arterial elasticity and metabolic parameters in metformin-treated diabetic patients. *Atherosclerosis* 2008; 199: 362-7.
- Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J med Assoc Thai* 2004; 87: 780-7.
- Longnecker DS. Abnormal methyl metabolism in pancreatic toxicity and diabetes. *J Nutr* 2002; 132 Suppl 8: S2373-6.
- Stipanuk MH. Homocysteine, cysteine and taurine in: Shils ME, Caballro B, Cousins RJ, Shilke M, Ross AC: *Modern nutrition in Health and disease*. 10th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2006. p 545-62.
- Signorello MG, Viviani GL, Armani U, Cerone R, Minniti G, Piana A, et al. Homocysteine, reactive oxygen species and nitric oxide in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2007; 120: 607-13.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Koch W, Kölling K, Mehilli J, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 66-73.
- Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-10.
- Agulló-Ortuño MT, Albaladejo MD, Parra S, Rodríguez-Manotas M, Fenollar M, Ruiz-Espejo F, et al. Pla-

- smatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2002; 326: 105-12.
14. Gillum R. Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr J* 2003; 2: 6.
  15. Henderson DC, Copeland PM, Nguyen DD, Borba CP, Cather C, Eden Evins A, et al. Homocysteine levels and glucose metabolism in non-obese, non-diabetic chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 121-5.
  16. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 75-9.
  17. Russo GT, Di Benedetto A, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Ientile R, et al. Correlates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 197-204.
  18. Hunter-Lavin C, Hudson PR, Mukherjee S, Davies GK, Williams CP, Harvey JN, et al. Folate supplementation reduces serum hsp70 levels in patients with type 2 diabetes. *Cell Stress and Chaperones* 2004; 9: 344-9.
  19. Aarsand AK, Carlsen SM. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med* 1998; 244: 169-74.
  20. Child DF, Hudson PR, Jones H, Davies GK, De P, Mukherjee S, et al. The effect of oral folic acid on glutathione, glycaemia and lipids in Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 95-102.
  21. Mangoni AA, Sherwood RA, Asonganyi B, Swift CG, Thomas S, Jackson SH. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005; 18: 220-6.
  22. Yegnanarayan R, Suryavanshi M, Singh M, Desai S. A comparative study of the glycemic control of various antidiabetic agents and the role of homocysteine in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 104-11.
  23. Title LM, Ur E, Giddens K, McQueen MJ, Nassar BA. Folic acid improves endothelial dysfunction in type 2 diabetes--an effect independent of homocysteine-lowering. *Vasc Med* 2006; 11: 101-9.
  24. Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1858-63.
  25. Solini A, Santini E, Ferrannini E. Effect of short-term folic acid supplementation on insulin sensitivity and inflammatory markers in overweight subjects. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 1197-202.
  26. Setola E, Monti LD, Galluccio E, Pallosi A, Fragasso G, Paroni R, et al. Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 483-9.
  27. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, Fragasso G, Sgura F, Caumo A, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with instant restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2003; 108: 2074-81.
  28. Mao G, Hong X, Xing H, Liu P, Liu H, Yu Y, et al. Efficacy of folic acid and enalapril combined therapy on reduction of blood pressure and plasma glucose: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled, clinical trial. *Nutrition* 2008; 24: 1088-96.
  29. Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects. *Atherosclerosis* 2003; 167: 105-9.
  30. Najib S, Sánchez-Margalet V. Homocysteine thiolactone inhibits insulin signaling, and glutathione has a protective effect. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 85-91.
  31. Shidfar F, Homayounfar R, Fereshtehnejad SM, Kalani A. Effect of folate supplementation on serum homocysteine and plasma total antioxidant capacity in hypercholesterolemic adults under lovastatin treatment: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch Med Res* 2009; 40: 380-6.
  32. McGregor D, Shand B, Lynn K. A controlled trial of the effect of folate supplements on homocysteine, lipids and hemorheology in end-stage renal disease. *Nephron* 2000; 85: 215-20.
  33. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-9.
  34. Hultdin J, Van Guelpen B, Bergh A, Hallmans G, Stattin P. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study. *Int J Cancer* 2005; 113: 819-24.
  35. Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 989-96.
  36. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1123-8.

Original Article

## Effect of Folic Acid Supplementation on Indices of Glycemic Control, Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Aghamohammadi khiavi V<sup>1</sup>, Pourghassem Gargari B<sup>1</sup>, Aliasgharzadeh A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry and Nutrition, Faculty of Health and Nutrition, Nutrition Research Center, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran

e-mail: bahrampg@yahoo.com

Received: 11/12/2010 Accepted: 02/07/2011

### Abstract

**Introduction:** This study was performed to determine the effects of supplementation of folate on indices of glycemic control, insulin resistance and lipid profile in men with type 2 diabetes, under metformin (at least 1500mg daily) treatment. **Materials and Methods:** This was a double-blind randomized controlled clinical trial, in which 68 men with type 2 diabetes participated with written consents. Patients were randomly divided in two groups; folic acid 5mg/day and placebo. All the patients received the tablets for 8 weeks. Anthropometric and nutrient intakes data were obtained from each patient, and baseline and 8th week fasting blood glucose, HbA1C, serum insulin, insulin resistance, serum total cholesterol, TG, LDL-C, HDL-C, serum folate and plasma homocysteine were measured. **Results:** Supplementation with folic acid led to 6.3 percent decrease in HbA1C (P=0.019), 9.5 percent decrease in fasting blood glucose (P=0.006), 15.1 percent decrease in serum insulin (P=0.028), 17.2 percent decrease in insulin resistance (P=0.043) and 20 percent decrease in plasma homocysteine (P<0.001), 18.4 percent increase in serum folate (P<0.001). No significant changes occurred in the placebo group (P>0.05). **Conclusion:** A pharmacological dose of folic acid supplementation decreased plasma level of homocysteine and improved glycemic control, insulin resistance and folate levels, a finding which suggests a safe and inexpensive therapy for lowering homocysteine and improving the overall management of diabetic patients.

**Keywords:** Folic acid, Type 2 diabetes, Glycemic control, Insulin resistance, Metformin