

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر مصرف رزوراترول بر پروفایل متابولیکی سرمی بیماران دیابتی نوع ۱ با استفاده از روش طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته (1H NMR)

سید حمید رضا هدایی^۱، صمد اکبرزاده^۲، محمد ارجمند^۳، زیبا اکبری^۴، نجمه حاجیان^۱، اعظم امینی^۴، علی موحد^{۲*}

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، بوشهر، ایران

۲- گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، بوشهر، ایران

۳- گروه بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، بوشهر، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۶/۲۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۸/۰۵

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۱ موجب آسیب به سلول‌های بتای لوزالمعده و کاهش انسولین و هیپرگلیسمی می‌شود. هدف از این مطالعه کاربرد روش طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته جهت بررسی تأثیر مصرف رزوراترول بر مسیرهای متابولیکی درون سلولی بیماران دیابتی نوع ۱ است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی باهدف طراحی قبل و بعد جستجوگر، بر روی ۱۳ بیمار دیابتی نوع ۱ انجام شد. تمامی شرکت‌کننده‌ها طی مدت دو ماه، روزانه دو نوبت کپسول رزوراترول ۵۰۰ میلی گرمی دریافت نمودند. خون‌گیری از بیماران در سه نوبت، قبل از مصرف رزوراترول، بعد از ۳۰ روز و نهایتاً ۶۰ روز پس از مصرف دارو انجام شد. طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته (HNMR) بر روی تمامی نمونه‌ها صورت گرفت و داده‌های خام حاصل از HNMR، به کمک روش حداقل مربعات جزئی چند متغیره (PLSDA) مورد آنالیز، مقایسه و تغییرات متابولیت‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: عمده‌ترین تغییرات در مسیر متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و بلند، مسیر متابولیسم تری گلیسیرید، ۱-پروپانول، بوتانولیک اسید می‌باشند که با افزایش متابولیت‌های بوتیرآلدهید و ۱-بوتانول همراه است.

نتیجه‌گیری: نتایج کاهش بیوسنتز پالِمیتات را نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که رزوراترول ممکن است به واسطه‌ی اثرات مستقیم بر روی مسیرهای متابولیکی گوناگون درون سلول به‌ویژه آدیپوژنز، القای آپوپتوز در آدیپوسیت‌ها، تغییرات مهمی روی توده‌های چربی داشته باشد و همچنین در بهبود تولید و اثر انسولین و کاهش قند خون نقش ایفا نماید.

کلمات کلیدی: رزوراترول، دیابت نوع ۱، متابولومیکس، HNMR، PLSDA

مقدمه

دیابت نوع یک، نوعی بیماری خود ایمنی است که در آن آسیب رسیدن به سلول‌های بتای لانگرهانس سبب کمبود انسولین و هیپرگلیسمی شده است، این عارضه عموماً به دلایل ژنتیکی نظیر اختلال در واسطه‌های ایمنی رخ می‌دهد (۱، ۲). شروع علائم کلینیکی در این بیماران درست زمانی اتفاق می‌افتد که کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در عملکرد سلول‌های بتای لانگرهانس به دلیل آسیب و یا تخریب سیستماتیک این سلول‌ها به وجود می‌آید. این

بیماری اغلب در کودکان و نوجوانان بروز می‌کند و علائمی همچون پر خوری، پرنوشی، پرادراری و نیز قند خون بسیار بالا را در بر دارد. این بیماران جهت تنظیم قند خون و متابولیسم گلوکز نیازمند به انسولین تزریقی مادام‌العمر می‌باشند (۳). بر اساس شواهد متعدد، بیماری دیابت در قرن جدید یکی از اساسی‌ترین چالش‌های بهداشت در منطقه‌ی مدیترانه‌ی شرقی است. بیماری‌زایی این عارضه چه از نظر هزینه‌های درمانی و چه از کارافتادگی بسیار بالا بوده که البته بار مالی آن بر دوش دولت‌ها و نظام بهداشتی در کشورهای مختلف خواهد بود و یکی از عمده‌ترین مسائل بهداشتی و درمانی انسانی در حوزه‌ی کلان

*نویسنده مسئول: علی موحد، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، بوشهر، ایران
Email: amovahed58@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1988-4091

علاوه بر این، شواهدی دال بر نقش اسیدهای آمینه شاخه‌دار، آسیل کارنیتین و اسیدهای آمینه عطری در ایجاد مقاومت انسولینی وجود دارد که منجر به آشکار شدن نقایص متابولیسم اسیدهای آمینه، بتا-اکسیداسیون چربی‌ها و چرخه کربس می‌شود که می‌توان این مکانیسم‌ها را از طریق مطالعات متابولومیکسی با کمترین زمان و به‌طور دقیق شناسایی نمود؛ بنابراین، مطالعات متابولومیکسی یک رویکرد امیدوارکننده‌ای است برای شناسایی ترکیبات شیمیایی که در روند ردیابی زودهنگام، تشخیص، پیش‌بینی پاسخ‌های درمانی و به‌طور کلی پیش‌بینی بیماری نقش ایفا می‌کنند (۱۵).

همچنین ادرار، پلاسما و سرم خون متداول‌ترین مایعات زیستی در مطالعات متابولومیکس می‌باشند (۱۴). قبلاً مطالعات متابولومیکس در مورد بیماری دیابت نوع ۲ انجام پذیرفته و نشان‌دهنده‌ی افزایش آستانه تشخیص و پیش‌بینی این بیماری بوده است (۱۵). درنهایت، جهت بهبودی دوره بالینی بیماری‌ها، روش‌های تشخیصی و ارزیابی‌های دقیق‌تری هر چه زودتر موردنیاز است؛ بنابراین، به‌منظور دستیابی به این مهم علم متابولومیکس فرصت‌های جدیدی ایجاد نموده است برای کشف بیومارکرها در بیماری‌های پیچیده و مزمن و ممکن است در آینده کمک کند به فهم بیشتر از آسیب‌زایی بیماری‌ها در مقایسه با روش‌های سنتی (۱۶) بر همین اساس، هدف این مطالعه بر این بوده است که به کمک طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی، تغییرات متابولیتی ناشی از مصرف رزوراترول را در خون بیماران دیابتی نوع یک، در سه بازه‌ی زمانی قبل از مصرف، حین و بعد از مصرف گزارش گردد تا به کمک اطلاعات کلیدی حاصله، بتوانیم راه‌حل‌های بهینه و کاربردی‌تری را در راستای پیشگیری و درمان این بیماران ارائه نماییم.

مواد و روش‌ها

گروه تحت درمان با رزوراترول

جامعه مورد مطالعه در این بررسی، ۱۳ بیمار از هر دو جنس زن و مرد دیابت نوع یک در محدوده‌ی سنی ۱۲ تا ۴۰ سال از بیمارستان تأمین اجتماعی بوشهر بوده است. پروتکل این مطالعه با کد اخلاق IRCT201710108129N11 در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی ایران به ثبت رسیده است و کلیه مراحل این تحقیق با رعایت این کد اخلاق صورت پذیرفته است.

است. شایان‌ذکر است در ایالات متحده رتینوپاتی دیابتی علت اصلی کوری و نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه در سن ۲۰ تا ۷۴ سالگی و نیز علت اصلی تقریباً ۶۰ درصد از موارد قطع عضو بدون تروما گزارش شده است (۴). یکی از راهکارها در جهت پیشگیری و بهبود درمان بیماران دیابتی، تشویق بیماران به مصرف مکمل‌های طبیعی و خصوصاً موادی است که حاوی ترکیبات آنتی‌اکسیدان هستند. ازجمله این محصولات، پلی فنل‌های فلاوونویدی در چای سبز، کورستین در سیب و پلی فنل‌های غیرفلاوونویدی از قبیل کورکومین در زردچوبه و رزوراترول در انگور است (۵، ۶). رزوراترول (۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۰، ۶۱، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۶، ۶۷، ۶۸، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۲، ۸۳، ۸۴، ۸۵، ۸۶، ۸۷، ۸۸، ۸۹، ۹۰، ۹۱، ۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۰۴، ۱۰۵، ۱۰۶، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۲۷، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۳۰، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۵، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱، ۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۳، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱، ۱۷۲، ۱۷۳، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶، ۱۷۷، ۱۷۸، ۱۷۹، ۱۸۰، ۱۸۱، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۸۴، ۱۸۵، ۱۸۶، ۱۸۷، ۱۸۸، ۱۸۹، ۱۹۰، ۱۹۱، ۱۹۲، ۱۹۳، ۱۹۴، ۱۹۵، ۱۹۶، ۱۹۷، ۱۹۸، ۱۹۹، ۲۰۰، ۲۰۱، ۲۰۲، ۲۰۳، ۲۰۴، ۲۰۵، ۲۰۶، ۲۰۷، ۲۰۸، ۲۰۹، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۲، ۲۱۳، ۲۱۴، ۲۱۵، ۲۱۶، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۲، ۲۲۳، ۲۲۴، ۲۲۵، ۲۲۶، ۲۲۷، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۳۱، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۳۴، ۲۳۵، ۲۳۶، ۲۳۷، ۲۳۸، ۲۳۹، ۲۴۰، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۴، ۲۴۵، ۲۴۶، ۲۴۷، ۲۴۸، ۲۴۹، ۲۵۰، ۲۵۱، ۲۵۲، ۲۵۳، ۲۵۴، ۲۵۵، ۲۵۶، ۲۵۷، ۲۵۸، ۲۵۹، ۲۶۰، ۲۶۱، ۲۶۲، ۲۶۳، ۲۶۴، ۲۶۵، ۲۶۶، ۲۶۷، ۲۶۸، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۳، ۲۷۴، ۲۷۵، ۲۷۶، ۲۷۷، ۲۷۸، ۲۷۹، ۲۸۰، ۲۸۱، ۲۸۲، ۲۸۳، ۲۸۴، ۲۸۵، ۲۸۶، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۲، ۲۹۳، ۲۹۴، ۲۹۵، ۲۹۶، ۲۹۷، ۲۹۸، ۲۹۹، ۳۰۰، ۳۰۱، ۳۰۲، ۳۰۳، ۳۰۴، ۳۰۵، ۳۰۶، ۳۰۷، ۳۰۸، ۳۰۹، ۳۱۰، ۳۱۱، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۴، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۸، ۳۱۹، ۳۲۰، ۳۲۱، ۳۲۲، ۳۲۳، ۳۲۴، ۳۲۵، ۳۲۶، ۳۲۷، ۳۲۸، ۳۲۹، ۳۳۰، ۳۳۱، ۳۳۲، ۳۳۳، ۳۳۴، ۳۳۵، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۳۸، ۳۳۹، ۳۴۰، ۳۴۱، ۳۴۲، ۳۴۳، ۳۴۴، ۳۴۵، ۳۴۶، ۳۴۷، ۳۴۸، ۳۴۹، ۳۵۰، ۳۵۱، ۳۵۲، ۳۵۳، ۳۵۴، ۳۵۵، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۶۱، ۳۶۲، ۳۶۳، ۳۶۴، ۳۶۵، ۳۶۶، ۳۶۷، ۳۶۸، ۳۶۹، ۳۷۰، ۳۷۱، ۳۷۲، ۳۷۳، ۳۷۴، ۳۷۵، ۳۷۶، ۳۷۷، ۳۷۸، ۳۷۹، ۳۸۰، ۳۸۱، ۳۸۲، ۳۸۳، ۳۸۴، ۳۸۵، ۳۸۶، ۳۸۷، ۳۸۸، ۳۸۹، ۳۹۰، ۳۹۱، ۳۹۲، ۳۹۳، ۳۹۴، ۳۹۵، ۳۹۶، ۳۹۷، ۳۹۸، ۳۹۹، ۴۰۰، ۴۰۱، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۴، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۰۷، ۴۰۸، ۴۰۹، ۴۱۰، ۴۱۱، ۴۱۲، ۴۱۳، ۴۱۴، ۴۱۵، ۴۱۶، ۴۱۷، ۴۱۸، ۴۱۹، ۴۲۰، ۴۲۱، ۴۲۲، ۴۲۳، ۴۲۴، ۴۲۵، ۴۲۶، ۴۲۷، ۴۲۸، ۴۲۹، ۴۳۰، ۴۳۱، ۴۳۲، ۴۳۳، ۴۳۴، ۴۳۵، ۴۳۶، ۴۳۷، ۴۳۸، ۴۳۹، ۴۴۰، ۴۴۱، ۴۴۲، ۴۴۳، ۴۴۴، ۴۴۵، ۴۴۶، ۴۴۷، ۴۴۸، ۴۴۹، ۴۵۰، ۴۵۱، ۴۵۲، ۴۵۳، ۴۵۴، ۴۵۵، ۴۵۶، ۴۵۷، ۴۵۸، ۴۵۹، ۴۶۰، ۴۶۱، ۴۶۲، ۴۶۳، ۴۶۴، ۴۶۵، ۴۶۶، ۴۶۷، ۴۶۸، ۴۶۹، ۴۷۰، ۴۷۱، ۴۷۲، ۴۷۳، ۴۷۴، ۴۷۵، ۴۷۶، ۴۷۷، ۴۷۸، ۴۷۹، ۴۸۰، ۴۸۱، ۴۸۲، ۴۸۳، ۴۸۴، ۴۸۵، ۴۸۶، ۴۸۷، ۴۸۸، ۴۸۹، ۴۹۰، ۴۹۱، ۴۹۲، ۴۹۳، ۴۹۴، ۴۹۵، ۴۹۶، ۴۹۷، ۴۹۸، ۴۹۹، ۵۰۰، ۵۰۱، ۵۰۲، ۵۰۳، ۵۰۴، ۵۰۵، ۵۰۶، ۵۰۷، ۵۰۸، ۵۰۹، ۵۱۰، ۵۱۱، ۵۱۲، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۵، ۵۱۶، ۵۱۷، ۵۱۸، ۵۱۹، ۵۲۰، ۵۲۱، ۵۲۲، ۵۲۳، ۵۲۴، ۵۲۵، ۵۲۶، ۵۲۷، ۵۲۸، ۵۲۹، ۵۳۰، ۵۳۱، ۵۳۲، ۵۳۳، ۵۳۴، ۵۳۵، ۵۳۶، ۵۳۷، ۵۳۸، ۵۳۹، ۵۴۰، ۵۴۱، ۵۴۲، ۵۴۳، ۵۴۴، ۵۴۵، ۵۴۶، ۵۴۷، ۵۴۸، ۵۴۹، ۵۵۰، ۵۵۱، ۵۵۲، ۵۵۳، ۵۵۴، ۵۵۵، ۵۵۶، ۵۵۷، ۵۵۸، ۵۵۹، ۵۶۰، ۵۶۱، ۵۶۲، ۵۶۳، ۵۶۴، ۵۶۵، ۵۶۶، ۵۶۷، ۵۶۸، ۵۶۹، ۵۷۰، ۵۷۱، ۵۷۲، ۵۷۳، ۵۷۴، ۵۷۵، ۵۷۶، ۵۷۷، ۵۷۸، ۵۷۹، ۵۸۰، ۵۸۱، ۵۸۲، ۵۸۳، ۵۸۴، ۵۸۵، ۵۸۶، ۵۸۷، ۵۸۸، ۵۸۹، ۵۹۰، ۵۹۱، ۵۹۲، ۵۹۳، ۵۹۴، ۵۹۵، ۵۹۶، ۵۹۷، ۵۹۸، ۵۹۹، ۶۰۰، ۶۰۱، ۶۰۲، ۶۰۳، ۶۰۴، ۶۰۵، ۶۰۶، ۶۰۷، ۶۰۸، ۶۰۹، ۶۱۰، ۶۱۱، ۶۱۲، ۶۱۳، ۶۱۴، ۶۱۵، ۶۱۶، ۶۱۷، ۶۱۸، ۶۱۹، ۶۲۰، ۶۲۱، ۶۲۲، ۶۲۳، ۶۲۴، ۶۲۵، ۶۲۶، ۶۲۷، ۶۲۸، ۶۲۹، ۶۳۰، ۶۳۱، ۶۳۲، ۶۳۳، ۶۳۴، ۶۳۵، ۶۳۶، ۶۳۷، ۶۳۸، ۶۳۹، ۶۴۰، ۶۴۱، ۶۴۲، ۶۴۳، ۶۴۴، ۶۴۵، ۶۴۶، ۶۴۷، ۶۴۸، ۶۴۹، ۶۵۰، ۶۵۱، ۶۵۲، ۶۵۳، ۶۵۴، ۶۵۵، ۶۵۶، ۶۵۷، ۶۵۸، ۶۵۹، ۶۶۰، ۶۶۱، ۶۶۲، ۶۶۳، ۶۶۴، ۶۶۵، ۶۶۶، ۶۶۷، ۶۶۸، ۶۶۹، ۶۷۰، ۶۷۱، ۶۷۲، ۶۷۳، ۶۷۴، ۶۷۵، ۶۷۶، ۶۷۷، ۶۷۸، ۶۷۹، ۶۸۰، ۶۸۱، ۶۸۲، ۶۸۳، ۶۸۴، ۶۸۵، ۶۸۶، ۶۸۷، ۶۸۸، ۶۸۹، ۶۹۰، ۶۹۱، ۶۹۲، ۶۹۳، ۶۹۴، ۶۹۵، ۶۹۶، ۶۹۷، ۶۹۸، ۶۹۹، ۷۰۰، ۷۰۱، ۷۰۲، ۷۰۳، ۷۰۴، ۷۰۵، ۷۰۶، ۷۰۷، ۷۰۸، ۷۰۹، ۷۱۰، ۷۱۱، ۷۱۲، ۷۱۳، ۷۱۴، ۷۱۵، ۷۱۶، ۷۱۷، ۷۱۸، ۷۱۹، ۷۲۰، ۷۲۱، ۷۲۲، ۷۲۳، ۷۲۴، ۷۲۵، ۷۲۶، ۷۲۷، ۷۲۸، ۷۲۹، ۷۳۰، ۷۳۱، ۷۳۲، ۷۳۳، ۷۳۴، ۷۳۵، ۷۳۶، ۷۳۷، ۷۳۸، ۷۳۹، ۷۴۰، ۷۴۱، ۷۴۲، ۷۴۳، ۷۴۴، ۷۴۵، ۷۴۶، ۷۴۷، ۷۴۸، ۷۴۹، ۷۵۰، ۷۵۱، ۷۵۲، ۷۵۳، ۷۵۴، ۷۵۵، ۷۵۶، ۷۵۷، ۷۵۸، ۷۵۹، ۷۶۰، ۷۶۱، ۷۶۲، ۷۶۳، ۷۶۴، ۷۶۵، ۷۶۶، ۷۶۷، ۷۶۸، ۷۶۹، ۷۷۰، ۷۷۱، ۷۷۲، ۷۷۳، ۷۷۴، ۷۷۵، ۷۷۶، ۷۷۷، ۷۷۸، ۷۷۹، ۷۸۰، ۷۸۱، ۷۸۲، ۷۸۳، ۷۸۴، ۷۸۵، ۷۸۶، ۷۸۷، ۷۸۸، ۷۸۹، ۷۹۰، ۷۹۱، ۷۹۲، ۷۹۳، ۷۹۴، ۷۹۵، ۷۹۶، ۷۹۷، ۷۹۸، ۷۹۹، ۸۰۰، ۸۰۱، ۸۰۲، ۸۰۳، ۸۰۴، ۸۰۵، ۸۰۶، ۸۰۷، ۸۰۸، ۸۰۹، ۸۱۰، ۸۱۱، ۸۱۲، ۸۱۳، ۸۱۴، ۸۱۵، ۸۱۶، ۸۱۷، ۸۱۸، ۸۱۹، ۸۲۰، ۸۲۱، ۸۲۲، ۸۲۳، ۸۲۴، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۲۷، ۸۲۸، ۸۲۹، ۸۳۰، ۸۳۱، ۸۳۲، ۸۳۳، ۸۳۴، ۸۳۵، ۸۳۶، ۸۳۷، ۸۳۸، ۸۳۹، ۸۴۰، ۸۴۱، ۸۴۲، ۸۴۳، ۸۴۴، ۸۴۵، ۸۴۶، ۸۴۷، ۸۴۸، ۸۴۹، ۸۵۰، ۸۵۱، ۸۵۲، ۸۵۳، ۸۵۴، ۸۵۵، ۸۵۶، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۵۹، ۸۶۰، ۸۶۱، ۸۶۲، ۸۶۳، ۸۶۴، ۸۶۵، ۸۶۶، ۸۶۷، ۸۶۸، ۸۶۹، ۸۷۰، ۸۷۱، ۸۷۲، ۸۷۳، ۸۷۴، ۸۷۵، ۸۷۶، ۸۷۷، ۸۷۸، ۸۷۹، ۸۸۰، ۸۸۱، ۸۸۲، ۸۸۳، ۸۸۴، ۸۸۵، ۸۸۶، ۸۸۷، ۸۸۸، ۸۸۹، ۸۹۰، ۸۹۱، ۸۹۲، ۸۹۳، ۸۹۴، ۸۹۵، ۸۹۶، ۸۹۷، ۸۹۸، ۸۹۹، ۹۰۰، ۹۰۱، ۹۰۲، ۹۰۳، ۹۰۴، ۹۰۵، ۹۰۶، ۹۰۷، ۹۰۸، ۹۰۹، ۹۱۰، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۳، ۹۱۴، ۹۱۵، ۹۱۶، ۹۱۷، ۹۱۸، ۹۱۹، ۹۲۰، ۹۲۱، ۹۲۲، ۹۲۳، ۹۲۴، ۹۲۵، ۹۲۶، ۹۲۷، ۹۲۸، ۹۲۹، ۹۳۰، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۳، ۹۳۴، ۹۳۵، ۹۳۶، ۹۳۷، ۹۳۸، ۹۳۹، ۹۴۰، ۹۴۱، ۹۴۲، ۹۴۳، ۹۴۴، ۹۴۵، ۹۴۶، ۹۴۷، ۹۴۸، ۹۴۹، ۹۵۰، ۹۵۱، ۹۵۲، ۹۵۳، ۹۵۴، ۹۵۵، ۹۵۶، ۹۵۷، ۹۵۸، ۹۵۹، ۹۶۰، ۹۶۱، ۹۶۲، ۹۶۳، ۹۶۴، ۹۶۵، ۹۶۶، ۹۶۷، ۹۶۸، ۹۶۹، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۲، ۹۷۳، ۹۷۴، ۹۷۵، ۹۷۶، ۹۷۷، ۹۷۸، ۹۷۹، ۹۸۰، ۹۸۱، ۹۸۲، ۹۸۳، ۹۸۴، ۹۸۵، ۹۸۶، ۹۸۷، ۹۸۸، ۹۸۹، ۹۹۰، ۹۹۱، ۹۹۲، ۹۹۳، ۹۹۴، ۹۹۵، ۹۹۶، ۹۹۷، ۹۹۸، ۹۹۹، ۱۰۰۰، ۱۰۰۱، ۱۰۰۲، ۱۰۰۳، ۱۰۰۴، ۱۰۰۵، ۱۰۰۶، ۱۰۰۷، ۱۰۰۸، ۱۰۰۹، ۱۰۱۰، ۱۰۱۱، ۱۰۱۲، ۱۰۱۳، ۱۰۱۴، ۱۰۱۵، ۱۰۱۶، ۱۰۱۷، ۱۰۱۸، ۱۰۱۹، ۱۰۲۰، ۱۰۲۱، ۱۰۲۲، ۱۰۲۳، ۱۰۲۴، ۱۰۲۵، ۱۰۲۶، ۱۰۲۷، ۱۰۲۸، ۱۰۲۹، ۱۰۳۰، ۱۰۳۱، ۱۰۳۲، ۱۰۳۳، ۱۰۳۴، ۱۰۳۵، ۱۰۳۶، ۱۰۳۷، ۱۰۳۸، ۱۰۳۹، ۱۰۴۰، ۱۰۴۱، ۱۰۴۲، ۱۰۴۳، ۱۰۴۴، ۱۰۴۵، ۱۰۴۶، ۱۰۴۷، ۱۰۴۸، ۱۰۴۹، ۱۰۵۰، ۱۰۵۱، ۱۰۵۲، ۱۰۵۳، ۱۰۵۴، ۱۰۵۵، ۱۰۵۶، ۱۰۵۷، ۱۰۵۸، ۱۰۵۹، ۱۰۶۰، ۱۰۶۱، ۱۰۶۲، ۱۰۶۳، ۱۰۶۴، ۱۰۶۵، ۱۰۶۶، ۱۰۶۷، ۱۰۶۸، ۱۰۶۹، ۱۰۷۰، ۱۰۷۱، ۱۰۷۲، ۱۰۷۳، ۱۰۷۴، ۱۰۷۵، ۱۰۷۶، ۱۰۷۷، ۱۰۷۸، ۱۰۷۹، ۱۰۸۰، ۱۰۸۱، ۱۰۸۲، ۱۰۸۳، ۱۰۸۴، ۱۰۸۵، ۱۰۸۶، ۱۰۸۷، ۱۰۸۸، ۱۰۸۹، ۱۰۹۰، ۱۰۹۱، ۱۰۹۲، ۱۰۹۳، ۱۰۹۴، ۱۰۹۵، ۱۰۹۶، ۱۰۹۷، ۱۰۹۸، ۱۰۹۹، ۱۱۰۰، ۱۱۰۱، ۱۱۰۲، ۱۱۰۳، ۱۱۰۴، ۱۱۰۵، ۱۱۰۶، ۱۱۰۷، ۱۱۰۸، ۱۱۰۹، ۱۱۱۰، ۱۱۱۱، ۱۱۱۲، ۱۱۱۳، ۱۱۱۴، ۱۱۱۵، ۱۱۱۶، ۱۱۱۷، ۱۱۱۸، ۱۱۱۹، ۱۱۲۰، ۱۱۲۱، ۱۱۲۲، ۱۱۲۳، ۱۱۲۴، ۱۱۲۵، ۱۱۲۶، ۱۱۲۷، ۱۱۲۸، ۱۱۲۹، ۱۱۳۰، ۱۱۳۱، ۱۱۳۲، ۱۱۳۳، ۱۱۳۴، ۱۱۳۵، ۱۱۳۶، ۱۱۳۷، ۱۱۳۸، ۱۱۳۹، ۱۱۴۰، ۱۱۴۱، ۱۱۴۲، ۱۱۴۳، ۱۱۴۴، ۱۱۴۵، ۱۱۴۶، ۱۱۴۷، ۱۱۴۸، ۱۱۴۹، ۱۱۵۰، ۱۱۵۱، ۱۱۵۲، ۱۱۵۳، ۱۱۵۴، ۱۱۵۵، ۱۱۵۶، ۱۱۵۷، ۱۱۵۸، ۱۱۵۹، ۱۱۶۰، ۱۱۶۱، ۱۱۶۲، ۱۱۶۳، ۱۱۶۴، ۱۱۶۵، ۱۱۶۶، ۱۱۶۷، ۱۱۶۸، ۱۱۶۹، ۱۱۷۰، ۱۱۷۱، ۱۱۷۲، ۱۱۷۳، ۱۱۷۴، ۱۱۷۵، ۱۱۷۶، ۱۱۷۷، ۱۱۷۸، ۱۱۷۹، ۱۱۸۰، ۱۱۸۱، ۱۱۸۲، ۱۱۸۳، ۱۱۸۴، ۱۱۸۵، ۱۱۸۶، ۱۱۸۷، ۱۱۸۸، ۱۱۸۹، ۱۱۹۰، ۱۱۹۱، ۱۱۹۲، ۱۱۹۳، ۱۱۹۴، ۱۱۹۵، ۱۱۹۶، ۱۱۹۷، ۱۱۹۸، ۱۱۹۹، ۱۲۰۰، ۱۲۰۱، ۱۲۰۲، ۱۲۰۳، ۱۲۰۴، ۱۲۰۵، ۱۲۰۶، ۱۲۰۷، ۱۲۰۸، ۱۲۰۹، ۱۲۱۰، ۱۲۱۱، ۱۲۱۲، ۱۲۱۳، ۱۲۱۴، ۱۲۱۵، ۱۲۱۶، ۱۲۱۷، ۱۲۱۸، ۱۲۱۹، ۱۲۲۰، ۱۲۲۱، ۱۲۲۲، ۱۲۲۳، ۱۲۲۴، ۱۲۲۵، ۱۲۲۶، ۱۲۲۷، ۱۲۲۸، ۱۲۲۹، ۱۲۳۰، ۱۲۳۱، ۱۲۳۲، ۱۲۳۳، ۱۲۳۴، ۱۲۳۵، ۱۲۳۶، ۱۲۳۷، ۱۲۳۸، ۱۲۳۹، ۱۲۴۰، ۱۲۴۱، ۱۲۴۲، ۱۲۴۳، ۱۲۴۴، ۱۲۴۵، ۱۲۴۶، ۱۲۴۷، ۱۲۴۸، ۱۲۴۹، ۱۲۵۰، ۱۲۵۱، ۱۲۵۲، ۱۲۵۳، ۱۲۵۴، ۱۲۵۵، ۱۲۵۶، ۱۲۵۷، ۱۲۵۸، ۱۲۵۹، ۱۲۶۰، ۱۲۶۱، ۱۲۶۲، ۱۲۶۳، ۱۲۶۴، ۱۲۶۵، ۱۲۶۶، ۱۲۶۷، ۱۲۶۸، ۱۲۶۹، ۱۲۷۰، ۱۲۷۱، ۱۲۷۲، ۱۲۷۳، ۱۲۷۴، ۱۲۷۵، ۱۲۷۶، ۱۲۷۷، ۱۲۷۸، ۱۲۷۹، ۱۲۸۰، ۱۲۸۱، ۱۲۸۲، ۱۲۸۳، ۱۲۸۴، ۱۲۸۵، ۱۲۸۶، ۱۲۸۷، ۱۲۸۸، ۱۲۸۹، ۱۲۹۰، ۱۲۹۱، ۱۲۹۲، ۱۲۹۳، ۱۲۹۴، ۱۲۹۵، ۱۲۹۶، ۱۲۹۷، ۱۲۹۸، ۱۲۹۹، ۱۳۰۰، ۱۳۰۱، ۱۳۰۲، ۱۳۰۳، ۱۳۰۴، ۱۳۰۵، ۱۳۰۶، ۱۳۰۷، ۱۳۰۸، ۱۳۰۹، ۱۳۱۰، ۱۳۱۱، ۱۳۱۲، ۱۳۱۳، ۱۳۱۴، ۱۳۱۵، ۱۳۱۶، ۱۳۱۷، ۱۳۱۸، ۱۳۱۹، ۱۳۲۰، ۱۳۲۱، ۱۳۲۲، ۱۳۲۳، ۱۳۲۴، ۱۳۲۵، ۱۳۲۶، ۱۳۲۷، ۱۳۲۸، ۱۳۲۹، ۱۳۳۰، ۱۳۳۱، ۱۳۳۲، ۱۳۳۳، ۱۳۳۴، ۱۳۳۵، ۱۳۳۶، ۱۳۳۷، ۱۳۳۸، ۱۳۳۹، ۱۳۴۰، ۱۳۴

مولکولی ۱۵۰۰ دالتون مورد آنالیز قرار گرفتند. لذا جهت انجام طیف‌سنجی، مقدار مشخصی از نمونه سرم به همراه دوتریم داخل پروب قرار گرفت و فرکانس اسپکترومتر روی رزونانس دوتریم که ناشی از حلال NMR است قرار گرفت. TSP^۲ به عنوان ماده شاهد در طیف‌سنجی مورد استفاده قرار گرفت و از ایمیدازول به عنوان ماده شاهد pH در نمونه‌ها استفاده گردید. نمونه‌ها به میزان ۵۱۲ بار اسکن شده و تأخیر اولیه روی ۱/۵ ثانیه و تأخیر دوم روی ۰/۰۳ ثانیه تنظیم شد. پیک آب سرکوب شد و طیف حاصله به کمک نرم‌افزار دست‌نویس پرومیت (ProMetab) در محیط متلب (MATLAB) جهت انجام آنالیز آماری پردازش و آماده گردید. در این راستا داده‌ها اول نرمال‌سازی شده و پیک آب در جابجایی شیمیایی ۴/۷ حذف گردید. طیف‌ها به باکت‌های ۰/۰۵ تقسیم و در نهایت به ماتریس عددی تبدیل شدند.

آنالیز داده‌های حاصله از طیف‌سنجی

جهت انجام آنالیز داده‌ها از روش طبقه‌بندی آنالیز مربعات جزئی PLS-DA در محیط نرم‌افزاری متلب استفاده گردید. پلات‌های اسکور و لودینگ پلات‌ها تهیه شدند و بر اساس متغیرهای متمایز شده، جابجایی‌های شیمیایی آن‌ها در سه گروه مورد مطالعه به دست آمد. جابجایی‌های شیمیایی به کمک بانک متابولیتی، با یکدیگر مقایسه و مسیرهای متابولیکی و تغییرات متابولیتی صورت گرفته در این بررسی مشخص گردید.

نتایج

یافته‌های تحقیق حاکی از جداسازی مسیرهای بیوسنتز اسیدهای چرب به همراه مسیر متابولیکی گلیسرولیپید و مسیرهای متابولیسم بوتانوئیک اسید است. در این راستا داده‌ها قبل و بعد از نرمال‌سازی در شکل ۱ نشان داده شده‌اند. همچنین اسکور پلات داده‌ها در شکل ۲ قابل مشاهده است که در این پلات به خوبی نمایانگر تفاوت میان گروه اول بیماران با گروه ۲ و ۳ است.

شکل ۲ اسکور پلات که نمودار یک جزء از نمودار بالا را به نمایش می‌گذارد. تفکیک گروه‌ها بر اساس رنگ صورت پذیرفته و بیانگر این است که جابه‌جایی‌های شیمیایی در گروه‌های یک و دو بسیار به یکدیگر مشابه و نزدیک بوده است همچنین نشان می‌دهد که حداقل تغییرات در جابه‌جایی‌های شیمیایی بوده

در طی مدت مطالعه، بیماران تحت مراقبت‌های پزشکی و مشاوره رایگان خصوصاً در برابر هرگونه عوارض و واکنش نامطلوب ناشی از مصرف رزوراترول قرار گرفتند و بر اساس نحوه اثر مداخله‌گر درمانی یا همان مکمل رزوراترول، به سه گروه قبل از تجویز (نوبت یک)، یک ماه بعد از تجویز (نوبت ۲) و دو ماه بعد از تجویز (نوبت ۳) تقسیم‌بندی شدند.

جهت بررسی اطلاعات بیماران اقدام به طراحی پرسشنامه‌ای جهت ایجاد فایلی مشخص از اطلاعات فردی و بالینی بیماران شد. بعد از بررسی پرسشنامه و نیز انجام آزمایش‌های اولیه مربوط به احراز نوع بیماری و نیز تأییدیه پزشک و نیز توجه به معیارهای ورود و خروج از این طرح، بیماران مورد نظر انتخاب شدند.

محدودیت‌های مطالعه و پذیرش بیماران

معیارهای ورود به مطالعه؛ بیماران دیابتی نوع یک مراجعه‌کننده به بیمارستان تأمین اجتماعی شهر بوشهر در بازه سنی ۴۰-۱۲ و معیارهای خروج از مطالعه، BMI بیشتر از ۳۰ (۱۷) و افراد دیابتی نوع یک دارای هیپو یا هیپرتیروئیدی و نیز دیابت نوع یک بدون شروع درمان دارویی مناسب توسط پزشک بوده است.

نحوه درمان بیماران در گروه تحت درمان

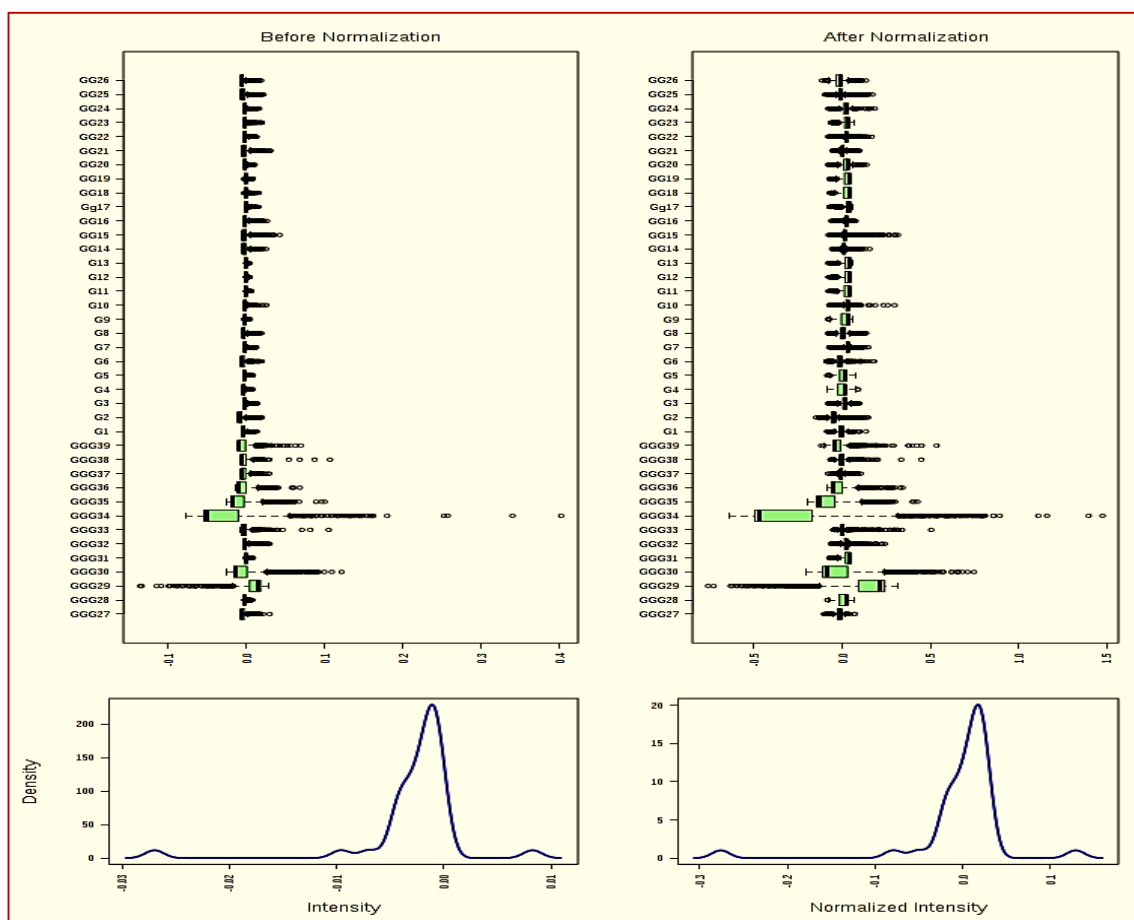
کلیه بیماران (زن و مرد) به مدت دو ماه صبح و شب، روزانه با دو عدد کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی رزوراترول ۹۹ درصد خلوص ساخته شده در شرکت Bolivia, Bioceuticals (International Srl, Italy دریافت نمودند. همچنین مشخصات فردی و سلامت عمومی شامل قد، عادات اجتماعی (سیگار کشیدن، بی‌حرکی و غیره)، فشارخون و شاخص توده بدنی و اطلاعات کلینیکال برای هر فرد ثبت گردید. در این پژوهش بیماران به مراکز درمانی از پیش تعیین شده مراجعه نمودند. نحوه نمونه‌گیری خون مجموعاً در سه مرحله قبل از مصرف دارو، یک ماه بعد از مصرف دارو، دو ماه بعد از مصرف دارو صورت گرفته است و سرم خون تهیه شده و در ویال‌های استریل، در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد جهت انجام طیف‌سنجی نگهداری شدند.

طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته

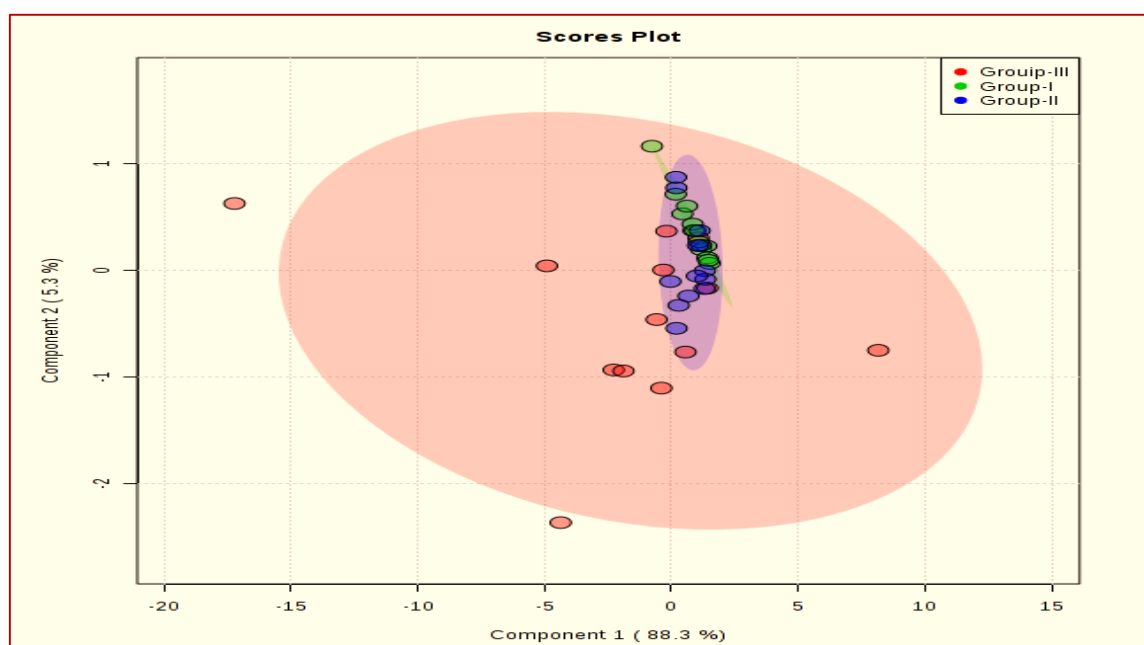
طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته با دستگاه بروکر ۴۰۰ مگاهرتز و به کمک پروتکل CPMG^۱ در دانشگاه اصفهان انجام گرفت. در روش CPMG، کلیه‌ی طیف‌های ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین و غیره حذف گردیده و متابولیت‌هایی با حداکثر وزن

^۲ Trimethylsilylpropanoic acid

^۱ The Carr-Purcell-Meiboom-Gill sequence



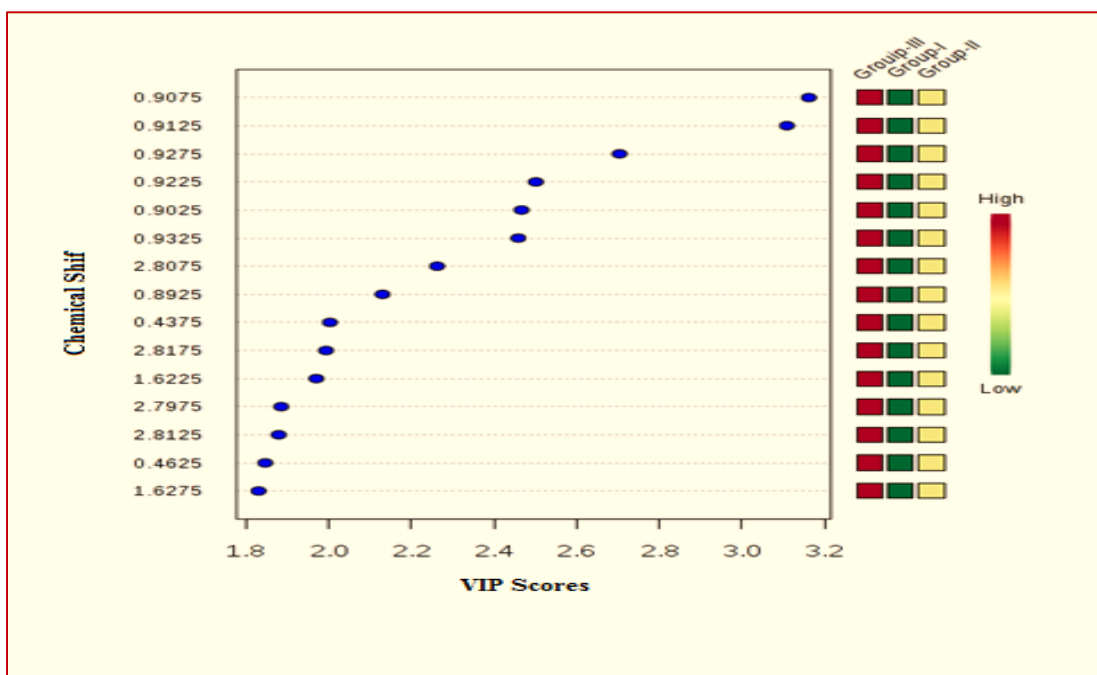
شکل ۱- داده‌های قبل از نرمال‌سازی در پلات سمت چپ و بعد نرمال‌سازی در پلات سمت راست



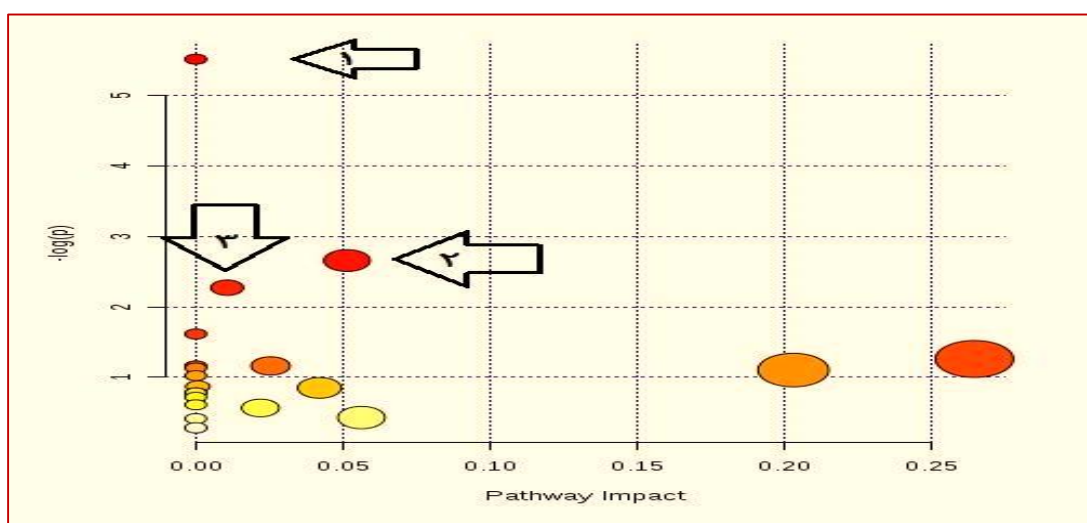
شکل ۲- اسکور پلات متابولیت‌ها

رزوراترول را مصرف کردند) دیده شده است. مهم‌ترین جابجایی‌های شیمیایی مربوط به داده‌ها در شکل ۴ نشان داده شده است. مهم‌ترین جابجایی‌های شیمیایی این پژوهش شامل طیف‌های محدوده سرم خون بوده است که منحصراً در ناحیه متابولیت‌های سرم خون قرار دارند. در این شکل افزایش غلظت متابولیت‌ها و رنگ زرد ابتدای شروع افزایشی غلظت متابولیت‌ها و رنگ سبز عدم‌تغییر در غلظت متابولیت‌ها را نشان می‌دهد.

است؛ اما در گروه ۳ این جابه‌جایی‌ها متمایز شده و تغییرات متابولیت‌ها بر اساس میزان فاصله از مرکز، قابل‌بررسی می‌باشند. شکل ۳ بیانگر ارتباط میان متابولیت‌ها است. نقاطی که از صفر فاصله دارند درواقع، متابولیت‌هایی هستند که تغییر نداشته‌اند و از آن‌ها می‌توان شیف‌های شیمیایی موردنظر را به دست آورد. در این نمودار هر سه گروه به‌خوبی تفکیک شده‌اند و میزان تغییرات در هر سه گروه، کاملاً مشخص شده است. بیشترین تغییرات معنادار، در گروه سوم (بیمارانی که دو ماه



شکل ۳- VIP Scores نشانگر میزان اهمیت جابجایی‌های شیمیایی و متابولیت‌ها



شکل ۴- توپوگرافی مسیرهای بیوشیمیایی تغییر یافته



مسیرهایی جدول ۲ که دارای مقدار P Value کمتر از ۰/۰۰۵ و مقدار FDR (میزان خطای مثبت) کوچک‌تر باشند، بیانگر نتایج معنادار می‌باشند.

در جدول ۱ میزان نرخ کشف خطای مثبت به همراه میزان خطای انطباق مسیر و مشخصات مسیرهای تغییر یافته ارائه گردیده است.

جدول ۱- نتایج حاصل از استخراج مسیر و چرخه‌ی متابولیت‌های تغییر یافته

نرخ کشف خطای مثبت	میزان خطای انطباق مسیر	تعداد متابولیت‌های تغییر یافته	نسبت متابولیت‌های تغییر یافته مورد انتظار	تعداد کل ترکیبات مسیر	مسیرهای متابولیسمی
۳/۲۲E-۰۱	۰/۰۰۴۰۱۹	۴	۰/۶۷۱۷۹	۴۹	Fatty acid biosynthesis
۱/۰۰E+۰۰	۰/۰۷۰۰۲۴	۲	۰/۴۳۸۷۲	۳۲	Glycerolipid metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۱۰۲۹۷	۲	۰/۵۴۸۴	۴۰	Butanoate metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۱۹۸۷۴	۱	۰/۲۱۹۳۶	۱۶	Cyanoamino acid metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۲۸۳۱۷	۱	۰/۳۲۹۰۴	۲۴	Alanine, aspartate and glutamate metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۳۱۲۵۵	۱	۰/۳۷۰۱۷	۲۷	Pantothenate and CoA biosynthesis
۱/۰۰E+۰۰	۰/۳۱۲۵۵	۱	۰/۳۷۰۱۷	۲۷	Valine, leucine and isoleucine biosynthesis
۱/۰۰E+۰۰	۰/۳۲۲۰۹	۱	۰/۳۸۳۸۸	۲۸	beta-Alanine metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۳۳۱۴۹	۱	۰/۳۹۷۵۹	۲۹	alpha-Linolenic acid metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۳۵۸۹۵	۱	۰/۴۳۸۷۲	۳۲	Lysine biosynthesis
۱/۰۰E+۰۰	۰/۴۱۸۸۳	۱	۰/۵۳۴۶۹	۳۹	Nitrogen metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۴۲۶۹۳	۱	۰/۵۴۸۴	۴۰	Valine, leucine and isoleucine degradation
۱/۰۰E+۰۰	۰/۴۵۸۲۵	۱	۰/۶۰۳۲۴	۴۴	Histidine metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۴۵۸۲۵	۱	۰/۶۰۳۲۴	۴۴	Nicotinate and nicotinamide metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۴۸۷۹	۱	۰/۶۵۸۰۸	۴۸	Glycine, serine and threonine metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۵۴۲۵۶	۱	۰/۷۶۷۷۶	۵۶	Cysteine and methionine metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۵۶۷۷۲	۱	۰/۸۲۲۶	۶۰	Pyrimidine metabolism
۱/۰۰E+۰۰	۰/۶۵۰۶۷	۱	۱/۰۲۸۳	۷۵	Aminoacyl-tRNA biosynthesis
۱/۰۰E+۰۰	۰/۶۶۰۴۹	۱	۱/۰۵۵۷	۷۷	Arginine and proline metabolism
۱/۰۰E+۰۰00	۰/۷۵۲۲۹	۱	۱/۳۵۷۳	۹۹	Steroid hormone biosynthesis

جدول ۲- مسیرهای متابولیسمی و متابولیت‌های تغییر یافته در آن‌ها

مسیرهای متابولیسمی	متابولیت‌های تغییر یافته
مسیر متابولیسم فنی اسید بیوسینتاز	اسیدهای چرب
مسیر متابولیسم گلیسرولیپید	تری گلیسرید و ۱- پروپانول
مسیر متابولیسم بوتانولیک اسید	بوتیرآلدهید و ۱- Butanol

بحث

با اثر رزوراترول در مدت کوتاه سی دقیقه روی بیوسنتز اسید چرب تا چهارده کربنه در هیپاتوسیت‌های موش، محققین دریافتند که رزوراترول باعث کاهش بیوسنتز اسیدهای چرب که مهم‌ترین آن بیوسنتز پالمیتات بود، گردیده و محققین بر این باور بودند که این مهم احتمالاً از طریق تأثیر رزوراترول روی آنزیم‌های مسیر سنتز اسیدهای چرب دی‌نووو حاصل می‌گردد. همچنین رزوراترول باعث کاهش تجمع اسیدهای چرب نیز شده بود (۱۸). نتایج این تحقیق حاکی از کاهش بیوسنتز پالمیتات بوده و با احراز افزایش غلظت اسیدهای چرب زنجیره متوسط ما از قبیل اسید کاپریک، لوریک اسید و مریستیک اسید در نتایج NMR با مصرف رزوراترول می‌توان اظهار داشت؛ پالمیتات به‌عنوان محصول اسید چرب بیوسینتاز با کاهش معناداری روبه‌رو شده است. فعالیت آدیپوژنیک رزوراترول منجر به کاهش تجمع چربی‌ها خواهد شد.

رزوراترول باعث فرو تنظیمی ژن‌هایی همچون $PPAR\gamma$, FAS , HSL , $LPL1$, $C/EBP\alpha$, $SREBP-1c$ ژن‌های تنظیم‌کننده‌ی فعالیت میتوکندریایی همچون $SRIT-3$, $UCP-2$, $Mfn-1$ می‌گردد. این نتایج نشان می‌دهد که رزوراترول ممکن است به‌واسطه‌ی اثرات مستقیم در توانایی سلولی و آدیپوژنز در بلوغ پره آدیپوسیت‌ها و القای آپوپتوز در آدیپوسیت‌ها، تغییرات مهمی روی توده‌های چربی داشته باشد و به‌عنوان یک روش درمانی کاربردی در چاقی مورد استفاده قرار گیرد (۱۹). متابولیت‌های تغییر یافته در اسید چرب بیو سینتاز دکانوئیک اسید: N-کاپریک اسید (10c)، دودکانوئیک اسید: لوریک اسید (12c)، تترادکانوئیک اسید: مریستیک اسید (14c) بودند. با توجه به تغییرات در افزایش غلظت اسیدهای چرب ۱۰ تا ۱۴ کربن که به سنتز پالمیتات منجر نمی‌شوند و از ACP آزاد می‌شوند می‌توان ادعان داشت سنتز زنجیره‌ی اسید چرب کوتاه‌تر توسط همان کمپلکس اسید چرب سنتازی صورت می‌پذیرد که مسئول سنتز پالمیتات است (۱۹). این اعتقاد وجود دارد که وجود تیواسترازهای محلولی سیتوزولی، سبب آزادسازی زنجیره‌های آسیل چرب با طول کوتاه‌تر از ACP می‌شوند.

در یک مطالعه توسط مارک گارفینکل و همکاران اثرات انواع مختلف اسید چرب زنجیره متوسط بر انتشار انسولین در خون بررسی شد. دوزهای مختلف اسیدهای چرب متوسط و اسید چرب ضروری اسید لینولئیک مورد آزمایش و مقایسه قرار

گرفتند. امکان اثر انسولینوتروپیک اسید چرب زنجیره متوسط و لینولئات زمانی که هر دو باهم استفاده می‌شوند نیز مورد بررسی قرار گرفتند. مشخص شد که توانایی یک اسید چرب زنجیره متوسط اختصاصی برای تحریک ترشح انسولین به طول زنجیره آن بستگی دارد. کاپریک اسید و لوریک اسید (۱۰C) دارای اثرات بسیار قوی و به‌اندازه اثر لینولئات بر ترشح انسولین بودند این در حالی بود که اسیدهای چرب ۶ کربنه بی‌اثر بودند و اسید چرب ۸ کربنه کاپریلیک اسید اثر ناچیزی داشت که از نظر آماری بی‌معنی بود (۲۰).

بنابراین با توجه به این موضوع می‌توان به تحلیل بهتر افزایش غلظت اسیدهای چرب ۱۰ کربنه در نتایج NMR پی برد (۲۰). اثرات انسولینوتروپیک این ترکیبات نشان از اثر مطلوب آن‌ها بر ترشح انسولین و بهبود نوسانات قند در بیماران دیابتیک را نشان می‌دهد که آنچه ما در علائم بیماران در حال دریافت انسولین و مصرف رزوراترول، از بیان خود شرکت‌کننده در حین مطالعه می‌شنیدیم بر این مستند صحه می‌گذارد. زمانی که سلول‌های کبدی با اسید $Oleic$ و اسید $Palmitic$ تحت درمان قرار گرفتند هم‌زمان با فعال شدن ژن‌های $PPAR\gamma$ و $SREBP-1$ میزان استئاتوز در استفاده از پالمیتیک اسید بزرگ‌تر بود. اسید چرب دوم یعنی پالمیتیک با افزایش بیان $PPAR\alpha$ همراه بود. آپوپتوز سلول به‌طور معکوس متناسب با رسوب استئاتوز است. علاوه بر این، اسید $palmitic$ ، اما نه $oleic$ اسید، موجب کاهش سیگنالینگ انسولین می‌شود. علیرغم مقدار بالای چربی ناشی از انکوباسیون دو ترکیب اسیدهای چرب، میزان آپوپتوز و ضعف سیگنالینگ انسولین در سلول‌های درمان شده با اسید پالمیتیک به‌تنهایی بود، کمتر بود که نشان‌دهنده اثر محافظتی اسید اولئیک است (۲۱). می‌توان استنتاج کرد زمانی که میزان اولئیک اسید در نتایج NMR با افزایش غلظت مورد توجه واقع شد درواقع نشان از اثر مثبت اولئیک اسید در آپوپتوز سلول‌های چربی و جلوگیری از تجمع آن‌ها و کمک به بهبود سیگنالینگ انسولین بوده که می‌توان گفت اثرات مثبت مکمل رزوراترول را در بهبود کاهش قند خون در افراد دیابتی تأیید کرد. حال رزوراترول بیان ژن $ATGL$ و بیان پروتئین آن را افزایش می‌دهد ولی اثر آن روی HSL مشاهده نشد. شواهد جدید رزوراترول مبنی بر تنظیم فعالیت لیپولیتیک در انسان، مورین آدیپوسیت‌ها و همچنین در بافت چربی سفید در موش، تأثیر اصلی آن روی $ATGL$ در سطح ترنس کریپشن و پست ترنس کریپشن است. فعالیت آنزیمی

وضعیت افزایش قند خون و کاهش عوارض صدمات ناشی از بیماری دیابت نوع ۱ به لوزالمعده و دیگر اعضا حساس باشد. همچنین، استفاده از روش متابولومیکس در افزایش آستانه تشخیص و پیش‌بینی زودهنگام و دقیق‌تر بیماری با توجه به شناسایی اختلالات در متابولیسم سه‌گانه در درون سلول در مقایسه با روش‌های سنتی مفید باشد.

از محدودیت‌های این طرح می‌توان از تعداد کم بیماران شرکت‌کننده در مطالعه نام برد، همچنین عدم پیگیری وضعیت بیماران پس از اتمام مطالعه است.

در پایان، به‌طور کلی شناسایی متابولیت‌های ناشناخته در درون سلول‌ها، چالش‌های عمده در علوم پزشکی بوده است. گرچه پیشرفت‌های زیادی در دهه‌ی اخیر انجام گرفته است (۲۶)، اما اطلاعات و داده‌های عمومی و تجاری متابولیت‌ها هنوز محدود و ناکافی مانده است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف رزوراترول یکی از پلی‌فل‌های مهم در انگور به مدت دو ماه در بیماران دیابتی نوع ۱ می‌تواند به مسیرهای متابولیسمی من‌جمله اسید چرب بیوسینتاز، گلیسرولیپیدها و بوتانویک اسید، از طریق ایجاد تغییرات به ترتیب در متابولیت‌های اسیدهای چرب، تری‌گلیسیرید، ۱- پروپانول، بوتیرالدهید و ۱- بوتانول اثر بگذارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و همچنین خانم رحیمه رحیمی که در اجرای این طرح همکاری لازم داشته‌اند کمال تشکر دارند.

پروتکل این مطالعه با کد اخلاق IRCT201710108129N11 در مرکز ثبت کار آزمایشی بالینی ایران به ثبت رسیده است و کلیه مراحل این تحقیق با رعایت این کد اخلاق صورت پذیرفته است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

القاشده به نظر می‌رسد به‌واسطه‌ی القای آنزیم AMP فعال‌شده با پروتئین کیناز است (۲۲). الکل‌های آلیفاتیک مانند پروپانول و ایزوپروپانول باعث تجمع تری‌آسیل‌گلیسرول TAG در کبد می‌شوند. در یک مطالعه پس از تجویز آن- پروپانول یا ایزوپروپانول، جذب کبدی پالمیتات افزایش پیدا کرد، درحالی‌که اکسیداسیون پالمیتات کبدی کاهش یافت و استری شدن پالمیتات در TAG افزایش یافت. اتانول و N-پروپانول در دوز مشخصی، پیش‌سازهای TAG را در خون افزایش می‌دهد، ایزوپروپانول این پیش‌سازها را مهار می‌کند (۲۳). درواقع از این مطالعه می‌توان استنتاج کرد که در افزایش غلظت پروپانول در نتایج NMR که در اثر مصرف رزوراترول و در متابولیسم ناشی از تری‌گلیسیرید مشاهده می‌شود، احتمالاً پروپانول به‌صورت یک فیدبک مثبت برای تولید تری‌آسیل‌گلیسرول عمل می‌کند. ارتباط سطوح لیپوپولی ساکاریدها و توکسین‌های اورمیک در بیماری‌های مزمن کلیه در یک مطالعه روی موش‌ها می‌تواند منجر به اختلالاتی در فلور میکروبی روده شوند (۲۲). اختلال در انتقال‌دهنده‌های روده‌ای در بیماری‌های کلیوی مزمن منجر به کمبود لیپوپولی ساکاریدهای روده‌ای و متعاقباً کاهش حساسیت به انسولین می‌شود. درمان با بوتیرات منجر به بهبودی در عملکرد انتقال‌دهنده‌های روده‌ای با افزایش میوسین در کولون روده‌ای و نیز افزایش پروتئین‌های با اتصال محکم گردید. این مدل منجر به بهبود عملکرد متابولیک در حساسیت به انسولین و نیز بهبود اختلال کلیوی گردیده است (۲۴).

در مطالعه‌ای دیگر نقش اسید بوتیریک، اسید چرب با زنجیره کوتاه ایجادشده توسط تخمیر در روده بزرگ، در تنظیم حساسیت به انسولین در موش‌هایی که دارای رژیم غذایی با چربی بالا بودند مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). در رژیم غذایی با چربی زیاد مکمل بوتیرات مانع از مقاومت به انسولین و چاقی در موش‌های C57BL/6 گردید. افزایش عملکرد و فعالیت بیولوژیکی میتوکندری در عضلات اسکلتی و چربی قهوه‌ای مشاهده شد. در موش‌های چاق، مکمل butyrate منجر به افزایش حساسیت به انسولین و کاهش چربی می‌شود (۲۵). از نقاط قوت این مطالعه تأثیر رزوراترول به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی بر مسیرهای متابولیکی است که می‌تواند منجر به بهبود

References

1. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition research*. 2012;32(7):537-41.
2. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39(3):625-40.
3. Group DPTTDS. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(22):1685-91.
4. Kent D, Campochiaro P. Diabetic retinopathy ophthalmopathy. Sperling MA Type I diabetes; etiology and treatment 1st ed New Jersey: Humana press. 2003;1:393-404.
5. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, et al. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PloS one*. 2011;6(6):e19881.
6. Chan V, Fenning A, Iyer A, Hoey A, Brown L. Resveratrol improves cardiovascular function in DOCA-salt hypertensive rats. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2011;12(3):429-36.
7. Bastin J, Lopes-Costa A, Djouadi F. Exposure to resveratrol triggers pharmacological correction of fatty acid utilization in human fatty acid oxidation-deficient fibroblasts. *Human molecular genetics*. 2011;20(10):2048-57.
8. Imaizumi A, Nishikata N, Yoshida H, Yoneda J, Takahena S, Takahashi M, et al. Clinical implementation of metabolomics. *Metabolomics: InTech*; 2012 ISBN 978-953-51-0046-1 Hard cover, 364 pages.
9. Daviss B. Growing pains for metabolomics: the newest'omic science is producing results-and more data than researchers know what to do with. *The Scientist*. 2005;19(8):25-9.
10. Detchokul S, Frauman AG. Recent developments in prostate cancer biomarker research: therapeutic implications. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;71(2):157-74.
11. Balci M. Basic ¹H-and ¹³C-NMR spectroscopy: Elsevier; 2005. ISBN:0-444-51811-8, 430 pages
12. DeFeo EM, Wu C-L, McDougal WS, Cheng LL. A decade in prostate cancer: from NMR to metabolomics. *Nature Reviews Urology*. 2011;8(6):301.
13. Macomber RS. A complete introduction to modern NMR spectroscopy: Wiley New York; 1998.
14. Beckonert O, Keun HC, Ebbels TM, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, et al. Metabolic profiling, metabolomic and 14.metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nature protocols*. 2007;2(11):2692.
15. Pallares-Mendez R, Aguilar-Salinas CA, Cruz-Bautista I, del Bosque-Plata L. Metabolomics in diabetes, a review. *Annals of medicine*. 2016;48(1-2):89-102.
16. Mercier KA, Al-Jazrawe M, Poon R, Acuff Z, Alman B. A metabolomics pilot study on desmoid tumors and novel drug candidates. *Scientific reports*. 2018;8(1).1-12
17. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3· 6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(12):944-5.
18. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *The American journal of cardiology*. 1998;82(12):67U-73U.
19. Devlin TM. *Biochemistry: With Clinical Correlations*: Wiley; 2010.
20. Garfinkel M, Lee S, Opara EC, Akwari OE. Insulinotropic potency of lauric acid :a metabolic rationale for medium chain fatty acids (MCF) in TPN formulation. *Journal of Surgical Research*. 1992;52(4):328-33.
21. Ricchi M, Odoardi MR, Carulli L, Anzivino C, Ballestri S, Pinetti A, et al. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(5):830-40.
22. Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churrua I, Simón E, Zechner R, et al. Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(4):379-84.
23. Beauge F, Clement M, Nordmann J, Nordmann R. Comparative effects of ethanol, n-propanol and isopropanol on lipid disposal by rat liver. *Chemico-biological interactions*. 1979;26(2):155-166
24. Gonzalez A, Krieg R, Massey HD, Carl D, Ghosh S, Gehr TW, et al. Sodium butyrate ameliorates insulin resistance and renal failure in CKD rats by modulating intestinal permeability and mucin expression. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018.



25. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509-17.

26. Shao Y, Le W. Recent advances and perspectives of metabolomics-based investigations in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019;14(1):3.



Original Article

Evaluation of Effects of Resveratrol Consumption on Serum Metabolic Profiles of Diabetes Type 1 Patients, by Using ¹H Nuclear Magnetic Resonance Technique

Hodaei SH¹, Akbarzadeh S², Arjmand M³, Akbari Z³, Hajian N¹, Amini A⁴, Movahed A^{2*}

1. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

2. Department of Biochemistry, The Persian Gulf Infectious & Tropical Medicine Research Center Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

3. Department of Biochemistry, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

4. Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Received: 19 Sep 2020

Accepted: 26 Oct 2020

Abstract

Background & Objective: Diabetes mellitus type 1 is an autoimmune disease in which the B-cells of the pancreas are damaged, leading to insulin deficiency and finally hyperglycemia. The purpose of this study was to investigate the effect of resveratrol consumption on cellular metabolic pathways in type 1 diabetic patients using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Materials & Methods: Thirteen individuals with type 1 diabetes participated in this clinical trial designed as before and after exploratory investigation. All the participants received 500mg capsules of resveratrol twice daily for 60 days. Blood collection was done before resveratrol supplementation, after 30 days, and at the end of 60 days. The data were obtained at three different timings, compared with applying the HNMR spectroscopy. Spectra were processed, and PLS-DA analysis methods were applied to data. Outliers were taken, and the HMDB metabolites databank specified the metabolites and its pathways.

Results: The main variations identified in this investigation were as follows: short and long-chain fatty acid metabolism, the metabolic pathway of triacylglycerol, 1-propanol, and ethanoic acid, leading to an increase in butyraldehyde and 1-butanol metabolites.

Conclusion: The results of this research showed a reduction in palmitic acid biosynthesis. This finding suggests that resveratrol may cause significant changes in adipocyte metabolism by inducing adipogenesis and apoptosis in the adipocyte. It may also play a role in improving the production of insulin, leading to low blood glucose levels.

Keywords: Resveratrol, Type 1 diabetes, Metabolomics, ¹H NMR, PLS-DA

***Corresponding Author:** Movahed Ali, Department of Biochemistry, Persian Gulf Infectious & Tropical Medicine Research Center Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Email: amovahed58@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1988-4091>