مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۸؛ دوره ۹ (شماره ۲) ۱۷۷-۱۶۹

# بررسی تاثیر عصاره چای سبز بر شاخص‌های واگردش استخوان با کارآزمایی بالینی دو سوکور کنترل شده با دارونما در بیماران دیابتی

آرش حسین نژاد[۱]، خدیجه میرزایی[۱و۲]، محمدجواد حسین‌زاده[۲]، مهرداد کریمی[۳]، نازیلا جعفری[٤]، اعظم نجم‌افشار[۱]، مظاهر رحمانی[۱]، باقر لاریجانی[۱*]

## چکیده

**مقدمه:** این مطالعه به منظور ارزیابی تاثیر عصاره چای سبز بر شاخص‌های واگردش استخوان در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه کار آزمایی بالینی دو سوکور کنترل شده با دارونما، ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بر اساس روش تصادفی Stratified به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. به گروه‌های مورد بررسی به مدت ۸ هفته کپسول‌های حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم عصاره چای سبز و کپسول‌های دارونما تجویز شد. تست‌های آزمایشگاهی و ارزیابی‌های تن‌سنجی شامل قند ناشتا، قند خون ۲ ساعته، HbA1C، پروفایل چربی، استئوکلسین، کراس لپس، انسولین ناشتا، نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به باسن بودند که قبل و پس از مدت مداخله در تمام شرکت کنندگان اندازه‌گیری و ثبت شدند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغییرات سطح سرمی استئوکلسین و لگاریتم آن در گروه دریافت کننده عصاره چای سبز به ترتیب نزدیک معنادار و معنادار بود. نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به باسن، قند ناشتا، قند خون ۲ ساعته، HbA1C و نیز سطوح کراس لپس و انسولین ناشتا در گروه مداخله با چای سبز تغییر معناداری نداشتند. کاهش سطح کراس لپس در گروه مداخله با عصاره چای سبز ۱۰ برابر گروه کنترل بود. همچنین یافته‌های مطالعه حاضر در بیمارانی که سطوح قند ناشتا و HbA1C پایین‌تر و نیز سطح انسولین ناشتای بالاتر داشتند، بهبود وضعیت شاخص‌های استخوانی را نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** شواهد حاصل از بررسی حاضر، کاهش شاخص‌های باز جذب استخوان در بیماران دیابتی دریافت کننده چای سبز نسبت به گروه دارونما را پیشنهاد می‌کند که ممکن است باعث بهبود وضعیت واگردش استخوانی در این بیماران گردد.

**واژگان کلیدی:** عصاره چای سبز، واگردش استخوان، دیابت نوع ۲، کراس لپس، استئوکلسین

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- دپارتمان تغذیه و بیوشیمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- دپارتمان طب سنتی دانشکده طب سنتی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران
٤- متخصص داخلی سازمان تامین اجتماعی
۵- دپارتمان داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ – ۰۲۱، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ – ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

**تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۲۰** **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۱۰/۲۶** **تاریخ دریافت:۸۸/۱۱/۲۸**

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

## مقدمه

اختلالاتی از قبیل نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی، ماکروواسکولار، میکروواسکولار و نیز اختلالات استخوانی و تغییرات متابولیسم املاح از جمله مشکلات عمده افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند [۱]. استئوپنی ناشی از بیماری دیابت، منجر به افزایش شکستگی‌های استخوانی [۲] و تاخیر در بهبود آن [۳] می‌شود که باعث کاهش کیفیت افراد بیمار می‌گردد. بازسازی استخوان، روندی فعال است که با ۲ فرایند همزمان بازجذب استخوان از طریق استئوکلاست و رسوب ماتریکس جدید توسط استئوبلاست‌ها مشخص می‌شود. این فرایندها تا حدودی توسط مارکرهای بیوشیمیایی واگردش استخوان قابل ارزیابی هستند. اگر چه پیشرفت بیماری‌های استخوانی دیابتیک با تغییرات واگردش استخوان همراه است، اما سازوکارهای ایجاد کننده آنها پیچیده‌اند [٤]. نتایج حاصل از مطالعات پیشین در بررسی نشانگرهای واگردش استخوانی در بیماران دیابتی، گزارش‌های ضد و نقیضی ارائه نموده‌اند [۵] . شواهد حاکی از آن است که فاکتورهای مشتق از استئوبلاست‌ها [٦،۷] و استئوکلاست‌ها [۸] ممکن است در بررسی متابولیسم استخوان بیماران دیابتی مفید باشند. سطح استئوکلسین سرم، شاخص بیولوژیک عملکرد استئوبلاست می‌باشد [۹]. شواهدی مبنی بر کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها با پیشرفت بیماری دیابت یافت شده است. بررسی‌های پیشین در مدل‌های حیوانی دیابتیک، کاهش سطح استئوکلسین را نشان داده‌اند [۱۰،۱۱]. از سوی دیگر تاکنون نتایج آشکاری در زمینه تغییرات عمکرد استئوکلاست‌ها در بیماران دیابت یافت نشده است [۱۱،۱۲] . کراس لپس[1] به عنوان شاخص بیولوژیک عملکرد استئوکلاست‌ها شناخته شده است [۱۲]. اخیراً گزارش‌هایی در مورد افزایش عملکرد استئوکلاست‌ها در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ ارائه شده است [۱۲].

ازجمله اهمیت نشانگرهای استخوانی، سنجش و ارزیابی تغییرات آنها در مطالعات بالینی مداخله‌ای بر فرایندهای متابولیسم استخوان می‌باشد. نتایج مطالعات مداخله‌ای پیشین نشان داده که پیش‌بینی تغییرات تراکم استخوان منطبق با تغییرات نشانگرهای استخوانی است [۱۳،۱٤] و ارزیابی این شاخص‌ها در پیگیری کارایی درمان مفید می‌باشد.

چای سبز و ترکیبات آن، اثرات فارماکولوژیکی بسیاری از جمله ضد چاقی و آنتی دیابتیک دارد که تا حدودی سازوکارهای آن آشکار شده است. یافته‌های اندکی در خصوص تأثیر ترکیبات چای سبز بر متابولیسم استخوان وجود دارند. شواهد موجود بیانگر تاثیر ترکیبات چای سبز بر بازجذب استخوان [۱۵]، آپوپتوز استئوکلاست [ ۱٦،۱۷] و مهار تمایز این سلول‌ها [۱۸] می‌باشد. نتایج مطالعات جدیدتر نیز تحریک ساخت استئوبلاست‌ها را با افزایش بیان ژن‌های استئوژنیک و مینرالیزاسیون [۱۹] و نیز تحریک مرگ سلول‌های استئوکلاست [۲۰،۲۱] و مهار ساخت این سلول‌ها [۲۲] را با دریافت ترکیبات چای سبز نشان می‌دهند. مطالعات اپیدمیولوژیک مقطعی نیز اثرات مفید چای سبز را بر سلامت استخوان نشان داده‌اند [۲۳]. به تازگی مطالعه‌ای تاثیر ترکیبات چای سبز را به عنوان عامل محافظ در پیشگیری از کاهش توده استخوان در زنان گزارش نموده است [۲٤]. در مطالعه‌ای تجربی نیز تاثیر ترکیبات چای سبز بر روی بیان mRNA استئوکلسین در رده سلول‌های بنیادی مزنشیمال مغز استخوان نشان داده شده است [۲۵]. تاکنون اطلاعات کاملی در مورد نقش احتمالی ترکیبات چای سبز در واگردش استخوان یافت نشده است و مطالعه‌ای در زمینه ارزیابی تاثیر ترکیبات چای سبز بر سطوح استئوکلسین و کراس لپس در بیماران دیابتی منتشر نشده است. هدف از این مطالعه بررسی دو پارامتر واگردش استخوان و تاثیر احتمالی ترکیبات چای سبز بر تغییرات آنها پس از مداخله در بیماران دیابتی می‌باشد.

## روش‌ها

### جمعیت مورد مطالعه و ارزیابی‌های تن‌سنجی

این مطالعه به صورت بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما بر روی ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی انجام گردید (بهمن سال ۱۳۸٦ تا خرداد سال ۱۳۸۷). تشخیص دیابت در این بیماران

1- C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی (WHO[1]) بود [۲۶]. معیار ورود به مطالعه شامل سن بیش از ۴۰ سال، نمایه توده بدنی (BMI) مساوی یا بالاتر از ۲۵ $kg/m^2$ و حداقل گذشت ۲ سال از زمان تشخیص دیابت بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل سابقه ابتلا به دیابت نوع ۱، انسولین درمانی و ابتلا به هر نوع بیماری مزمن دیگر (قلبی- عروقی، کبدی، کلیوی و سوءجذب) و نیز حساسیت به چای سبز بود. پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم تصویب گردید. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از تمام افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. بیماران طبق روش تصادفی Stratified به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته کپسول‌های عصاره چای سبز و یا دارونما به آنها تجویز گردید. برای هر یک از افراد شرکت کننده در مطالعه، پرسشنامه مربوط به ارزیابی‌های تن‌سنجی قبل و پس از مداخله تکمیل گردید. متغیرهای مورد ارزیابی شامل وزن (با دقت نزدیک به ۰/۱ kg)، قد، محیط دور کمر و باسن (با دقت ۰/۱ cm) بود. این ارزیابی‌ها در زمان ناشتایی افراد و در حالتی که لباس سبک بر تن داشتند و بدون کفش بودند انجام شد. با متر نواری نرم دور کمر افراد بین پایین‌ترین دنده و ستیغ ایلیاک و دور باسن در پهن‌ترین قسمت ناحیه گلوتئال اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن افراد مورد مطالعه محاسبه گردید.

## تست‌های بیوشیمیایی

نمونه‌های خون وریدی بعد از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی گرفته شد و پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم، در دمای $-80^{0C}$ نگهداری شد. سطح گلوکز سرم با روش GOD/PAP، تری‌گلیسرید با روش GPO-PAP، کلسترول تام با روش آنزیماتیک Endpoint، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) با ارزیابی کلرینس آنزیماتیک انجام شد. تمام مواد فوق با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی Randox انجام گردید (Hitachi 902).

آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) بر طبق استاندارد سازمان بهداشت جهانی [۲۷] انجام گردید. بر طبق آن به بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۷۵ گرم گلوکز محلول در ۲۵۰میلی‌لیتر آب داده شد و نمونه‌گیری پس از ۱۲۰ دقیقه به منظور تعیین غلظت سرمی گلوکز با استفاده از روش GOD/PAP (روش آزمایشگاهی رندوکس) انجام شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 Ingland اندازه‌گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. استئوکلسین به عنوان شاخص تشکیل استخوان، با استفاده از کیت ایمونواسی Bioscience (Nortic Bioscience Diagnostic A/S (Denmark, انجام گردید . ضریب تغیرات۲ (CV) ارزیابی درون گروهی۳ و بین گروهی٤ به ترتیب ۲/٦٪ و٤/۷ ٪ بود. کراس لپس به عنوان شاخص مربوط به بازجذب استخوان با استفاده از کیت ایمونواسی Bioscience (Nortic Bioscience Diagnostic A/S ,Denmark) و به ترتیب با ضریب تغیرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۵/۱ ٪ و ٦/٦ ٪ ارزیابی شد.

سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی۵ ٤/۳ ٪ و ۷/۵ ٪ تعیین گردید (Human visfatin ELISA kit ,AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul Korea).

سطح سرمی آدیپونکتین با روش ELISA با حساسیت ۱۰۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۵/۱۵٪ و ۳/۸۲٪ تعیین گردید (Human Adiponectin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals , Belmont Seoul , Korea).

## روش تهیه و تجویز کپسول‌های عصاره چای سبز و دارونما

برگ‌های گیاه چای سبز (Camellia sinensis) در تیر ماه سال ۱۳۸٦ از لاهیجان جمع‌آوری گردید. نمونه این گیاه با شماره F.P.28 در هرباریوم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران ثبت گردید. گروه کنترل

1- World Health Organization

2- Coefficient of variation
3- Inter-assay
4- Intra-assay
5- Intra-assay

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

کپسول‌های تهیه شده از سلولز میکروکریستالین[1] خالص را دریافت نمودند. به گروه مداخله کپسول‌های عصاره چای سبز ۵۰۰ میلی‌گرمی (۵۰ میلی‌گرم کافئین و ۸۰ میلی‌گرم پلی فنول‌ها) تجویز شد. نحوه تجویز کپسول‌ها به صورت یک کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی عصاره چای سبز و یا سلولز بعد از هر وعده غذای اصلی به مدت ۸ هفته بود.

## آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. از نرم‌افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۵ برای آنالیز آماری استفاده شد. آزمون Paired t-test برای مقایسه گروه مداخله و کنترل قبل و بعد از درمان به کار گرفته شد. آزمون t-test برای مقایسه متغیرهای کمی به کار گرفته شد. آنالیز تمام متغیرهای کیفی با آزمون Chi-square انجام گردید. سطح معناداری تمام آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر، ۷۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت نمودند که از این تعداد ۱۶ نفر مرد (۱۹.۵٪) و ٦٦ نفر زن (۸۰.۵٪) بودند. میانگین ± انحراف معیار سن، نمایه توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن در جمعیت مورد بررسی به ترتیب ۱۱±٥٤ سال، ٤/۱۹±۲۹/۹۰ $kg/m^2$ و ۰/۰٦±۰/۹ بود. توزیع سن، جنس، نمایه توده بدن و مدت ابتلا به دیابت بین دو گروه مشابه بود. در گروه‌های مداخله و کنترل به ترتیب ۲٦ و ٤٦ بیمار به مدت ۸ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. خصوصیات دموگرافیک و بیوشیمیایی شرکت کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. ارزیابی تاثیر عصاره چای سبز بر شاخص‌های واگردش استخوان تغییر معنادار را در سطح استئوکلسین(P=۰/۰۷) و لگاریتم آن (P= ۰/۰۰٤) در گروه مداخله داشت که در جدول ۲ نیز نشان داده شده است. نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به باسن، قند ناشتا، قند خون ۲ ساعته، HbA1C و نیز سطوح کراس لپس و انسولین ناشتا در گروه مداخله با چای سبز تغییر معناداری نداشتند. کاهش سطح کراس لپس در گروه مداخله با عصاره چای سبز ۱۰ برابر گروه کنترل بود (۰/۱۱- در گروه مداخله با چای سبز در مقابل ۰/۰۱- در گروه دارونما). نتایج حاصل از آنالیز یافته‌ها نشان داد که سطح کراس لپس در ۲۲/۲ ٪ گروه مداخله با عصاره چای سبز کاهش یافت که این مقدار در گروه کنترل ٤/۳٪ بود (P=۰/۰۱۹). بیمارانی را که پس از مداخله افزایش سطح استئوکلسین و کاهش کراس لپس و یا کاهش هر دو نشانگر را داشتند؛ بر اساس تعریف واگردش استخوان به عنوان گروه با وضعیت بهبود واگردش استخوان و سایر بیماران را با وضعیت عدم بهبود واگردش استخوانی طبقه‌بندی شد. بر طبق این تقسیم‌بندی، بیماران مورد مداخله با عصاره چای سبز با میانگین سطوح قند ناشتا و HbA1C پایین‌تر [به ترتیب ۱٤۲/۵±۵۷/۱ در مقابل ۱۸۹/۵±٦۳/۷ (P =۰/۰۲) و ۵/۹± ۰/۵ در مقابل ۷/۷±۱/۵ (P=۰/۰۱)] و نیز سطح انسولین ناشتای بالاتر (۸/٦ ±۱۸/۳ در مقابل ۱۲/٤±۲/۹ (P=۰/۰۱)، بهبود وضعیت واگردش استخوانی را نشان داد. تغییرات وضعیت واگردش استخوانی در گروه کنترل معنادار نبود. همچنین آنالیز وضعیت واگردش استخوان بر اساس وضعیت کنترل خوب و کنترل ضعیف بیماری بر طبق سطوح Hb1Ac (٪۷ ≥ Hb1AC به عنوان کنترل خوب و ۷٪ < Hb1Ac به عنوان کنترل ضعیف) نشان داد که ۷۵٪ بیماران مورد مداخله با عصاره چای سبز، در وضعیت خوب کنترل قرار داشتند و تنها ۳۳/۳٪ گروه کنترل چنین وضعیتی را داشتند (P= ۰/۰۱۵). در مورد بیماران با وضعیت کنترل ضعیف، اختلاف معناداری بین دو گروه وجود نداشت.

1- Microcrystalline cellulose

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

**جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد مورد بررسی قبل از مداخله**

| | |
|---|---|
| **سن (سال)** | ۱۱ ± ٥٤ |
| **مدت ابتلا به دیابت (ماه)** | ٥۳±٦۸ |
| **نمایه توده بدن (kg/m2)** | ٤/۱±۲۹/۹ |
| **قند خون ناشتا (mg/dl)** | ٦۲±۱۷۰ |
| **قند خون ۲ ساعته (mg/dl)** | ۸۳±۲۱۷ |
| **(%)Hb A1C** | ۱/۸±۷/٦ |
| **انسولین ناشتا(µlU/ml)** | ٦±۱٤/۷ |
| **آدیپونکتین(µg/ml)** | ۳/۹±٦/۹ |
| **ویسفاتین (ng/ml)** | ۱۱/۸±۱۷/۲ |
| **استئوکلسین (ng/ml)** | ۱۰/٥±۱۷/٤ |
| **کراس لپس (ng/ml)** | ۱±۰/٤ |

HbA1c; glycosylated hemoglobin A1C

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

**جدول ۲- مقادیرمتغیرهای ارزیابی شده قبل و پس از مداخله در گروه دریافت کننده عصاره چای سبز**

| متغیرها | گروه مداخله با چای سبز تعداد=۲٦ | |
|---|---|---|
| | پیش از مداخله | پس از مداخله |
| **نمایه توده بدن(kg/m2)** | ٤/٥±۳۰ | ٤/٦±۲۹/۸ |
| **نسبت دور کمر به دور باسن** | ۰/۰٦±۰/۹۱ | ۰/۰۷±۰/۹۰ |
| **قند خون ناشتا (mg/dl)** | ٦٥±۱٦۲ | ۷۰±۱٦۹ |
| **قند خون ۲ ساعته (mg/dl)** | ۸٥±۲۱۷ | ۷۷±۲۲۰ |
| **(%)HbA1C** | ۱/٦±۷/۲ | ۱/۸±۷/۲ |
| **سطح انسولین ناشتا (µlU/ml)*** | ۷/٤±۱٥/۹ | ۸/۹±۱٦/۷ |
| **آدیپونکتین (µg/ml)** | ۳/۳±٦/۸ | ۲/٦±۸/۳ |
| **ویسفاتین (ng/ml)** | ۸/٥±۱۷/٤ | ۳/٤±۱۷/۸ |
| **کراس لپس (ng/ml)** | ۰/٤±۱/۱ | ۰/٥±۱±۰ |
| **استئوکلسین (ng/ml)** | ۱۰±۱۲/٦ | ۹/۳±۱٥/٤ |
| **لگاریتم کراس لپس** | ۰/۱±۰/۰۱ | ۰/۷±۰/۱- |
| **لگاریتم استئوکلسین*** | ۰/٥±۰/۸ | ۰/۲±۱/۱ |

HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c

* در مقایسه بین پیش و پس از مداخله در گروه چای سبز مقادیر P معنی‌دار بود (P< ۰/۰٥).

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

**جدول ۳- مقادیر متغیرهای ارزیابی شده قبل و پس از مداخله در گروه دارونما**

| متغیرها | گروه دارونما تعداد=٤٦ | |
|---|---|---|
| | پیش از مداخله | پس از مداخله |
| نمایه توده بدن(kg/m2) | ۲۹/۷±٤ | ۲۹/۸±٤ |
| نسبت دور کمر به دور باسن | ۰/۸±۰/۰۵ | ۰/۹±۰/۰۷ |
| قند خون ناشتا (mg/dl) | ۱۷۵±٦۲ | ۱۸۵±۷۲ |
| قند خون ۲ ساعته (mg/dl) | ۲۱٤±۸٤ | ۲۰٦±٦۳ |
| Hb A1C(%) | ۷/٦±۲ | ۸/۱±۲ |
| سطح انسولین ناشتا (µlU/ml) | ۱٤/۱±٤/۳ | ۱۵/۵±۷ |
| آدیپونکتین (µg/ml) | ۷/۱±٤/٤ | ۷/٤±۵/٤ |
| ویسفاتین (ng/ml) | ۱۸/٦±۵/٦ | ۱٦/٤±٤/۹ |
| کراس لپس (ng/ml) | ۰/۹±۰/۳ | ۰/۹±۰/٤ |
| استئوکلسین (ng/ml) | ۱۵±۱۰/٤ | ۱۵/۱±۱۰/۲ |
| لگاریتم کراس لپس | −۰/۱±۰/٦ | −۰/۱±۰/۳ |
| لگاریتم استئوکلسین | ۱/۱±۰/۳ | ۱/۱±۰/٤ |

HbA1c; glycosylated hemoglobin A1C

*در مقایسه بین پیش و پس از مداخله در گروه دارونما مقادیر P در همه موارد معنی‌دار نبود (P> ۰/۰۵).

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

## بحث

با افزایش شیوع چاقی و سایر عوامل خطر متابولیک، میزان ابتلا به دیابت نوع ۲ در حال افزایش است [۲۸]. ارتباط بین دیابت و اختلالات استخوانی پیچیده بوده و تاکنون به طور کامل شناخته نشده است. بیماری دیابت با سازوکارهای پیچیده‌ای با تغییرات واگردش استخوان مرتبط است [۲۹]. شواهد آشکاری از مطالعات پیشین تأثیر ترکیبات چای سبز را در چاقی و ابتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده‌اند، اما یافته‌های اندکی در مورد نقش احتمالی آن در واگردش استخوان وجود دارد. اطلاعات موجود در مورد تاثیر ترکیبات چای سبز بر سطح قند خون ناشتا نتایج ضد و نقیضی نشان می‌دهند. اگر چه برخی از آنها کاهش معناداری در سطوح گلوکز خون نشان داده‌اند اما سایرین تغییر معنادار نداشته و یا افزایش نشان داده‌اند [۳۰،۳۱]. ارزیابی تاثیر عصاره چای سبز برسطوح قند خون ناشتا، قند دو ساعته، HbA1C و انسولین ناشتا نشان داد که تغییرات پس از مداخله معنادار نبود. نتایج حاصل از مطالعه تصادفی کنترل شده توسط Fukino و همکارانش [۳۲] نشان داد که تغییرات سطوح قند خون، HbA1C و انسولین ناشتا پس از مداخله ۲ ماهه با ترکیبات چای سبز معنادار نبود. یافته‌هایRyu و همکارانش [۳۱] در یک بررسی مداخله‌ای تصادفی ٤ هفته‌ای با چای سبز تغییرات معناداری در سطح قند خون و شاخص‌های مقاومت به انسولین نشان ندادند. همچنین نتایج مطالعه‌ای کاهش HbA1C را با دریافت عصاره چای سبز را نسبت به گروه کنترل نشان داد، اما تغییرات سطوح انسولین و گلوکز ناشتا معنادار نبود [۳۰]. محققین این مطالعه دلیل عمده این نتایج را عدم کنترل نوشیدن چای سبز در گروه کنترل عنوان نمودند که ممکن است اثر بالقوه مداخله بین گروه‌ها را بپوشاند.

یافته‌های مطالعه حاضر تغییرات معناداری در سطوح استئوکلسین پس از مداخله نشان نداد. تاکنون در مورد سازوکار عمل ترکیبات چای سبز بر تولید استئوکلسین اطلاعات کاملی یافت نشده است. شواهد حاصل از بررسی‌های پیشین کاهش بیان mRNA استئوکلسین را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان می‌دهند [۳۳]. مطالعه

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

In vivo توسط Shen و همکارانش [۳٤] نشان داد که دریافت ترکیبات چای سبز به مدت ۱٦ هفته، باعث افزایش بیان ژن mRNA استئوکلسین می‌شود. همچنین مطالعات In vitro ارتباط بین غلظت گلوکز و سطوح استئوکلسین را گزارش نموده و نشان داده‌اند که میزان بیان استئوکلسین با هیپرگلیسمی مزمن کاهش می‌یابد [۳۵].

مطالعه کارآزمایی بالینی که با هدف بررسی تغییرات سطوح شاخص‌های واگردش استخوان بر روی زنان یائسه طراحی شده بود، تغییرات معناداری در سطوح استئوکلسین و کراس لپس نشان نداد، گرچه سایر پارامترها تغییرات معناداری را نشان دادند [۳٦]. به نظر می‌رسد که مدت زمان مداخله در مطالعه حاضر نیز مشابه با کارآزمایی بالینی پیشین، برای ایجاد تغییرات شاخص‌های مورد بررسی کافی نبوده است.

یافته‌های مطالعه Kanazawa و همکارانش [۳۷]، بین سطح سرمی استئوکلسین و BMI و HbA1C ارتباط منفی نشان داد. نتایج مطالعه حاضر نیز بین سطح استئوکلسین و BMI این ارتباط را نشان داد که در این مورد با یافته‌های Kanazawa همراهی دارد.

نتایج بررسی حاضر نشان داد که سطح سرمی کراس لپس در گروه مداخله با چای سبز نسبت به گروه دارونما ۱۰ برابر کاهش داشت. از جمله یافته‌های مهم مطالعه حاضر کاهش سطح کراس لپس به عنوان شاخص عملکرد استئوکلاست با دریافت عصاره چای سبز در بیماران دیابتی بود. یافته‌های این مطالعه با نتایج مطالعاتی که اثرات ترکیبات چای سبز را از طریق سازوکارهای شناخته شده‌ای مانند تحریک مرگ سلولی از طریق واکنش‌های فنتون[1]، فعال شدن کاسپازها[2] و مهار ساخت سلول‌های استئوکلاست نشان دادند، همخوانی داشت [۳۸،۱٦،۲۲].

نتایج ضد و نقیضی از مطالعاتی که به بررسی تاثیر کنترل قند خون بر شاخص‌های واگردش استخوان پرداخته اند، بدست آمده است. ارزیابی تاثیر کنترل سطح گلوکز خون در بهبود وضعیت واگردش استخوان با دریافت عصاره چای سبز نشان داد که بهبود وضعیت استخوانی در گروه‌های با کنترل خوب و کنترل ضعیف قند خون متفاوت است که بیانگر ارتباط بین سطح استئوکلسین و HbA1C می‌باشد. این یافته با نتایج مطالعات پیشین همخوانی داشت [۳۷،۳۹]. شواهد حاصل از مطالعه Okazaki و همکارانش [٤۰] پیشنهاد نمود که بهبود وضعیت متابولیکی در بیماران با کنترل ضعیف دیابت با کاهش داکسی پیریدینولین[3] و کلسیم ادراری همراه است اما سطح سرمی استئوکلسین افزایش نمی‌یابد. Rosato و همکارانش [٤۱] دریافتند که هر دو شاخص تشکیل و بازجذب استخوانی به تغییرات کنترل قند خون حساسند و سطح سرمی استئوکلسین پس از بهبود کنترل وضعیت گلیسمی در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد که با نتایج مطالعه حاضر همراهی دارد. همچنین در این مطالعه ارتباط بین تغییرات کراس لپس و استئوکلسین با تغییرات میزان HbA1C در گروه مداخله با چای سبز مشاهده گردید که بهبود وضعیت واگردش استخوانی را در بیماران دیابتی با کنترل خوب قند خون نشان داد.

به طور خلاصه، ارزیابی شاخص‌های واگردش استخوان بین گروه‌ها اختلاف معناداری را نشان نداد، با این وجود کاهش کراس لپس در گروه مداخله با چای سبز در مقایسه با گروه دارونما بیشتر بود. تغییرات کراس لپس با شواهد گزارش شده از سایر کارآزمایی‌های بالینی کوتاه مدت هم‌خوانی دارد. این شواهد پیشنهاد می‌کند که تاثیر مداخله بر شاخص‌های بازگردش استخوان سریع‌تر از شاخص‌های تشکیل آن می‌باشد [٤۲].

## سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

1- Fenton reaction
2- Caspase
3- Deoxypyridinoline

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

## مآخذ


1. Räkel, A., Sheehy, O., Rahme, E., LeLorier, J.Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes, *Diabetes Metab* 2008; 34:193–205.
2. Forsen, L., Meyer, H.E., Midthjell, K., Edna, T.H. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:920–925.
3. Herskind, A.M., Christensen, K., Norgaard-Andersen, K., Andersen, J.F. Diabetes mellitus and healing of closed fractures. *Diabetes Metab* 1992; 18:63–64.
4. Hofbauer, L., Brueck, C.C., Singh, S.K., Dobnig, H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1317–1328.
5. Inzerillo, A., Epstein, S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocrine Metab Disord* 2004; 5:261–268.
6. Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S.I., Yano, K., Fujise, N., Sato, Y., Goto, M., Yamaguchi, K., Kuriyama, M., Kanno, T., Murakami, A., Tsuda, E., Morinaga, T., Higashio, K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139:1329–1337.
7. Hakeda, Y., Kobayashi, Y., Yamaguchi, K., Yasuda, H., Tsuda, E., Higashio, K., Miyata, T., Kumegawa, M. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts, Biochem. Biophys. *Res. Commun* 1998; 251: 796–801.
8. Suzuki, K., Kurose, T., Takizawa, M., Maruyama, M., Ushikawa, K., Kikuyama, M. Sugimoto, C., Seino, Y., Nagamatsu, S., Ishida, H. Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclatogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral, Diabetes Res. *Clin. Pract* 2005; 68:117–125.
9. Epstein, S. Bone-derived proteins. *Trends Endocr Metab* 1989; 1:9-14
10. Ishida, H., Seino, Y., Takeshita, N., Kurose, T., Tsuji, K., Okamoto, Y. Someya, Y., Hara, K., Akiyama, Y., Imura, H. Effect of pancreas transplantation on decreased levels of circulating bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein and osteopenia in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Endocrinol* (Copenh.) 1992; 127: 81–85.
11. Suzuki, K., Ishida, H., Takeshita, N., Taguchi, Y., Sugimoto, C., Nosaka, K.Circulating levels of tartrate-resident acid phosphatase in rat models of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications* 1998; 12: 176–180.
12. Suzuki, K., Kurose, T., Takizawa, M., Maruyama, M., Ushikawa, K., Kikuyama, M., Sugimoto, C., Seino, Y., Nagamatsu, S., Ishida, H., Osteoclastic function is accelerated in male patients with type 2 diabetes mellitus: the preventive role of osteoclatogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin (OCIF/OPG) on the decrease of bone mineral, Diabetes Res. *Clin. Pract* 2005; 68: 117–125.
13. Chesnut, C.H. 3rd., Bell, N.H., Clark, G.S., Drinkwater, B.L., English, S.C., Johnson, C.C. Jr., Notelovitz, M., Rosen, C., Cain, D.F., Flessland, K.A., Mallinak, N.J.Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102:29–37.
14. Raisz, L., Smith, J.A., Trahiotis, M., Fall, P., Shoukri, K., Digennaro, J. Sacco-Gibson, N. Short-term risedronate treatment in postmenopausal women: effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000; 11:615–620.
15. Delaisse, J.M., Eeckhout, Y., Vaes, G. Inhibition of bone resorption in culture by (+)-catechin. *Biochemical Pharmacology* 1986; 35:3091–3094.
16. Nakagawa, H., Wachi, M., Woo, J.T., Kato, M., Kasai, S., Takahashi, F., Lee, I.S., Nagai, K. Fenton reaction is primarily involved in a mechanism of (3)-epigallocatechin-3-gallate to induce osteoclastic cell death. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2002; 292:94–101.
17. Yun, J.H., Kim, C.S., Cho, K.S., Chai J.K, Kim C.K, Choi S.H. (-)-Epigallocatechin gallate induces apoptosis, via caspase activation, in osteoclasts differentiated from RAW 264.7 cells. *Journal of Periodontal Research* 2007; 42:212-218.
18. Morinobu, A., Biao, W., Tanaka, S., Horiuchi, M., Jun, L., Tsuji, G., Sakai, Y., Kurosaka, M., Kumagai, S. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses osteoclast differentiation and ameliorates experimental arthritis in mice. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:2012–2018.
19. 19- Vali, B., Rao, L.G., El-Sohemy, A. Epigallocatechin-3-gallate increases the formation of mineralized bone nodules by human osteoblast-like cells. *J Nutr Biochem* 2007; 18:341–347
20. Nakagawa, H., Wachi, M., Woo, J.T, Kato, M., Kasai, S., Takahashi, F., Lee, I.S., Nagai, K. Fenton reaction is primarily involved in a mechanism of (-)-epigallocatechin-3-gallate to induce osteoclastic cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 292:94–101.
21. Islam, S., Islam, N., Kermode, T. Johnstone, B., Mukhtar, H., Moskowitz, R.W., Goldberg, V.M., Malemud, C.J., Haqqi, T.M. Involvement of caspase-3 in epigallocatechin-3-gallate-mediated apoptosis of human chondrosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270:793–797.
22. Yun, J.H., Pang, E.K., Kim, C.S., Choi, S.H. Inhibitory effects of green tea polyphenol (-)-


[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]

epigallocatechin gallate on the expression of matrix metalloproteinase-9 and on the formation of osteoclasts. *J Periodontal Res* 2004; 39:300–307.
23. Muraki, S., Yamamoto, S., Ishibashi, H., Oka, H., Yoshimura, N., Kawaguchi, H., Nakamura, K. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 2007; 12:317-320.
24. Shen, C.L., Wang, P., Guerrieri, J., Yeh, J.K., Wang, J.S. Protective effect of green tea polyphenols on bone loss in middle-aged female rats. *Osteoporos Int* 2008; 19: 979-90.
25. Chen, C.H., Ho, M.L., Chang, J.K., Hung, S.H., Wang, G.J. Green tea catechin enhances osteogenesis in a bone marrow mesenchymal stem cell line. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2039-2045.
26. Alberti, K.G., Zimmet, P.Z, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its disorders. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
27. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and _cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
28. Narayan, K.M., Boyle, J.P, Thompson, T.J., Sorensen, S.W., Williamson, D.F. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-1890.
29. Hofbauer, L, Brueck, C.C., Singh, S.K., Dobnig, H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*, 2007; 22: 1317–1328.
30. Fukino, Y., Ikeda, A., Maruyama, K., Aoki, N., Okubo, T., Iso, H.Randomized controlled trial for an effect of green tea-extract powder supplementation on glucose abnormalities. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 953–960.
31. Ryu, O.H., Lee, J., Lee, K.W., Kim, H.Y., J.A. Seo, S.G. Kim, N.H. Kim, S.H. Baik, D.S. Choi and K.M. Choi, Effects of green tea consumption on inflammation, insulin resistance and pulse wave velocity in type 2-diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 356–358.
32. Fukino, Y, Shimbo, M, Aoki, N, Okubo, T, Iso, H. Randomized controlled trial for an effect of green tea consumption on insulin resistance and inflammation markers. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo) 2005; 51: 335–342.
33. Nuche-Berenguer, B., Moreno, P., Esbrit, P., Dapía, S., Caeiro, J.R., Cancelas, J., Haro-Mora, J.J., Villanueva-Peñacarrillo, M.L. Effect of GLP-1 Treatment on Bone Turnover in Normal, Type 2 Diabetic, and Insulin-Resistant States. *Calcif Tissue Int* 2009; 15.
34. Shen, C.L., Wang, P., Guerrieri, J., Yeh, J.K., Wang, J.S. Protective effect of green tea polyphenols on bone loss in middle-aged female rats. *Osteoporos Int* 2008; 19: 979-990.
35. Botolin, S., McCabe, L, R. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 411-424.
36. Manios, Y., Moschonis, G., Panagiotakos, D.B., Farajian, P., Trovas, G., Lyritis, G.P. Changes in biochemical indices of bone metabolism in post-menopausal women following a dietary intervention with fortified dairy products. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 156-165.
37. Kanazawa, I., Yamaguchi, T., Yamamoto, M., Yamauchi, M., Kurioka, S., Yano, S., Sugimoto, T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 45-9.
38. Islam, S, Islam, N, Kermode, T, Johnstone, B, Mukhtar, H, Moskowitz, R.W, Goldberg, V.M, Malemud, C.J, Haqqi, T.M. Involvement of caspase-3 in epigallocatechin-3-gallate-mediated apoptosis of human chondrosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 793-797.
39. Sayinalp, S, Gedik, O, Koray, Z. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 422–425.
40. Okazaki, R., Totsuka, Y., Hamano, K., Ajima, M., Miura, M., Hirota, Y., Hata, K., Fukumoto, S., Matsumoto, T. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2915–2920.
41. Rosato, M.T., Schneider, S.H., Shapses, S.A. Bone turnover and insulin-like growth factor-1 levels increase after improved glycemic control in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 107–111.
42. Palacios, S, Castelo-Branco, C, Cifuentes, I, von Helde, S, Baro, L, Tapia-Ruano, C, Menendez, C, Rueda, C. Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial. *Menopause* 2005; 12: 63–68.

[ Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-20 ]