Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

بررسی رابطه سطح سرمی لیپوپروتئین با دانسیته کم اکسیده (Oxidized-LDL) با پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی (HSP_{70}) در بیماران دیابتی نوع ۲

لیلا خواجه علی[۱]، منوچهر نخجوانی[۱*]، فاطمه اصفهانیان[۱]، جواد بهجتی[۱]، علیرضا استقامتی[۱]، فیروزه عسگرانی[۱]

چکیده

مقدمه: شواهد موجود موید نقش استرس اکسیداتیو در بروز عوارض دیابت است. پراکسیداسیون LDL خواص آتروژنیسیتی این عامل را افزایش می‌دهد. در مقابل، پروتئین‌های شوک حرارتی، چون پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی (HSP_{70})، از عملکرد و بقای سلول در مقابل استرس اکسیداتیو حمایت می‌کنند. بر طبق مطالعات In vitro، oxidized-LDL(ox-LDL) توانایی القای ترشح HSP_{70} از سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف و ماکروفاژهای انسانی را دارد. در این مطالعه به بررسی رابطه سطح سرمی ox-LDL و HSP_{70} در افراد دیابتی پرداختیم.

روش‌ها: این مطالعه به صورت «Stratified cross-sectional» و بر روی ۷۳ بیمار دیابتی نوع دو[۳۷ بیمار با سابقه ابتلای ۵ ساله و یا بیشتر به بیماری دیابت (گروه A) و ۳۶ بیمار دیابتی تازه تشخیص داده شده (گروه B)] که در طی سال ۱۳۸۷ به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی(ره) تهران مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. ۳۶ فرد غیر دیابتی سالم که از نظر سن و جنس با بیماران دیابتی همسان‌سازی شده بودند، به عنوان گروه کنترل (گروه C) انتخاب گردیدند. افراد با نارسایی قلبی کلاس III و IV، بیماری‌های عفونی و التهابی، مصرف کننده‌های داروهای ضد التهابی، گلوکوکورتیکوییدها و سیگار، افراد مبتلا به نارسایی کلیه (۱/۵ mg/dl ≤ کراتینین) و زنان حامله وارد مطالعه نشدند. در هر گروه، سطح سرمی قند ناشتا، HbA1C، پروفایل لیپید، ox- LDL و HSP_{70} اندازه‌گیری و ارتباط این عوامل از طریق آنالیز رگرسیون مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: سطح سرمی ox-LDL در بیماران با سابقه ابتلای ۵ ساله و یا بیشتر به دیابت، بیشتر از بیماران تازه تشخیص داده شده و افراد سالم بود (به ترتیب ۴۵/۵۰±۸۱/۴۳ u/l، ۸/۹۶±۴۵/۵۰ u/l و ۸/۹۰±۴۲/۴۱ u/l؛ P<۰/۰۰۱). سطح سرمی HSP_{70} نیز در بیماران با سابقه ابتلای ۵ ساله و یا بیشتر به دیابت، از بیماران تازه تشخیص داده شده و افراد سالم بیشتر بود (به ترتیب ۰/۵۱±۰/۸۷ng/ml، ۰/۳۳±۰/۵۲ ng/ml و ۰/۱۲± ۰/۲۶ ng/ml؛ P<۰/۰۰۱). پس از آنالیز کوواریانس (ANCOVA)، از بین متغیرهای مستقل، تنها سن (r=۰/۰۹، P=۰/۰۰۱) و بیماری دیابت (r=۰/۸۸، P=۰/۰۰۳) با سطح سرمی HSP_{70} رابطه معنی‌دار داشتند.

نتیجه‌گیری: HSP_{70} با سن و بیماری دیابت ارتباط مستقیم دارد. سطح سرمی ox-LDL وHSP_{70} در افراد دیابتی، بالاتر از افراد سالم و در بیماران دیابتی با ابتلای طولانی، بیشتر از افراد تازه تشخیص داده شده می‌باشد. "ازمان دیابت"، خود محرک کافی برای تولید ox-LDL و HSP_{70} است.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، لیپوپروتئین با دانسیته کم اکسیده، پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلو دالتونی

۱- گروه غدد و متابولیسم، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بیمارستان ولیعصر، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۴۸۶۷۱، پست الکترونیک: nakhjavanim@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۴/۱۰ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۸۸/۸/۲۵ **تاریخ پذیرش:** ۸۸/۱۰/۲۰

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

مقدمه

دیابت، عامل خطرساز مستقل برای آترواسکلروز زودرس می‌باشد و استرس اکسیداتیو در بروز این عارضه نقش اثبات شده‌ای دارد [۲، ۱]. لیپوپروتئین با دانسیتهٔ کم اکسیده (ox- LDL)، به عنوان یکی از محصولات استرس اکسیداتیو در پلاسما و شرایین آترواسکلروتیک بیماران مبتلا به دیابت یافت شده است [۳]. مطالعات متعدد، موید بالاتر بودن سطح ox-LDL در افراد دیابتی هستند [۷-٤] بر طبق شواهد اخیر، سطح این عامل در بیماران دیابتی با بیماری ماکرواسکولار، بیش از افراد دیابتی بدون این عارضه می‌باشد [۸].

در مقابل روند استرس اکسیداتیو، عواملی چون پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs)، از عملکرد و بقای سلول حفاظت می‌کنند [۱۰، ۹]. در شرایطی چون هیپرترمی، کمبود انرژی، هیپوکسی، اسیدوز، ایسکمی-پرفیوژن مجدد، رده‌های فعال اکسیژن، رده‌های فعال نیتروژن و عفونت‌های ویروسی، رونویسی این عامل القا می‌گردد [۱۱]. HSP_{70} به اشکال ناپایدار پروتئین‌ها، ثبات می‌بخشد [۱۲]. این پروتئین‌ها عمدتاً داخل سلولی بوده، ولی در خارج سلول و همچنین در خون به وفور یافت شده‌اند [۱۳]. اگرچه تولید این پروتئین‌ها در پاسخ به استرس افزایش می‌یابد، انتقال این عوامل به غشای سلول، سیستم ایمنی ذاتی را فعال کرده و از آن پس به عنوان «اتو آنتی ژن» عمل می‌نمایند [١٤]. جالب آن که تیتر بالای آنتی بادی‌های ضد پروتئین‌های شوک حرارتی و همچنین لنفوسیت‌های T اختصاصی بر علیه HSPs در پلاک‌های آترواسکلروتیک یافت شده‌اند. چنین پاسخ‌های پیش التهابی و واکنش‌های اتوایمیون به HSPs در دیواره عروق می‌توانند در شروع و تثبیت آترواسکلروز سهیم باشند [۱۵].

بر طبق مطالعات In vitro، ox-LDL قادر به تحریک ترشح و افزایش بیان HSP_{70} از سلول‌های اندوتلیال [١٦]، سلول‌های عضله صاف [۱۷] و سلول‌های ماکروفاژ انسانی [۱۸] می‌باشد. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در بروز و پیشرفت عوارض ماکرو و میکرو واسکولار دیابت [۲۰، ۱۹] و شواهد اخیر مبنی بر نقش HSP_{70} خارج سلولی در شروع فرآیندهای التهابی، شکل‌گیری پلاک آترواسکلروز و همچنین آزاد شدن HSP_{70} ثانوی به تحریک ox-LDL در محیط کشت سلولی، بر آن شدیم تا به بررسی ارتباط این دو عامل در بیماران دیابتی نوع ۲ بپردازیم. درصورت اثبات نقش ox-LDL در بروز HSP_{70}، مداخلات درمانی با کاهش ox-LDL، به کاهش خطرسازی اختلالات کاردیو واسکولار در بیماران دیابتی نوع ۲ کمک خواهد کرد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت «Stratified Cross Sectional» در بیمارستان امام خمینی(ره) تهران و در طی سال ۱۳۸۷ انجام گرفت. در این مطالعه، ۷۳ بیمار دیابتی نوع ۲ [۳۷ مورد دیابتی با سابقه ابتلای ۵ ساله و بیشتر به بیماری دیابت (گروه A) و ۳٦ مورد دیابتی تازه تشخیص داده شده (گروه B)] که به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند و ۳٦ فرد سالم غیر دیابتی (گروه C) از بین کارکنان بیمارستان به عنوان گروه کنترل، انتخاب شدند. گروه B شامل بیمارانی بود که به تازگی تشخیص دیابت (بر اساس دو نوبت FBS ≥ ۱۲٦ mg/dl) مسجل و تا زمان نمونه‌گیری، دارویی مصرف نکرده بودند. گروه A، بیماران دیابتی شناخته شده و تحت درمان را شامل می‌شد. افراد با نارسایی قلبی کلاسIII و IV، بیماری‌های عفونی و التهابی، مصرف داروهای ضد التهابی و گلوکوکورتیکوییدها، نارسائی کلیه (۱/۵ mg/dl ≤ کراتینین)، مصرف سیگار و خانم‌های حامله از مطالعه حذف شدند. برای هر بیمار اطلاعات اولیه شامل: سن، مدت زمان ابتلا به دیابت، سابقه بستری در CCU، بیماری ایسکمیک قلبی اثبات شده، سابقه پرفشاری خون، سابقه فامیلی دیابت و داروهای مصرفی و همچنین میزان قد، وزن، دور کمر، فشار خون و نتیجه معاینات کلی در پرسش نامه ثبت گردید. بیماران و گروه کنترل از نظر سن و جنس همسان‌سازی و از کلیه افرادی که وارد مطالعه شدند در وضعیت ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی، ۱۰cc خون گرفته شد. پس از انجام خون‌گیری، بیماران تازه تشخیص داده شده تحت درمان مناسب جهت کنترل قندخون قرار گرفتند. همچنین سرم نمونه تهیه شده، پس از سانتریفوژ مجزا و در

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

-۷۰^{oC} تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری گردید. اندازه‌گیری HbA1C همزمان با خون‌گیری انجام گرفت. برای هر فرد شرکت کننده در مطالعه مقادیر HbA1C، HDL-C، LDL-C، کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG)، FBS، ox-LDL و HSP_{70} اندازه‌گیری شد. سنجش ox-LDL به روش ELISA (Mercodia kit, Sweden) انجام پذیرفت. ضریب تغییرات درون و برون سنجش به ترتیب ۶/۷٪ و ۶/۹٪ بود. HSP_{70} به روش ELISA (EKS-700B-USA) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون سنجش به ترتیب ۵٪> و ۱۳٪> بودند.

آنالیز آماری

داده‌های حاصل با استفاده از ویرایش ۱۶ نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند. در این مطالعه داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار (mean± SD) نمایش داده شد. اختلاف این داده‌ها بین دو گروه با آزمون T-test و بین سه گروه از طریقANOVA مورد سنجش قرار گرفت. درآنالیز تحلیلی، جهت بررسی ارتباط متغیرهای کمی از رگرسیون خطی و برای متغیرهای غیر کمی از آنالیز ANCOVA استفاده گردید. P<0.05 به لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۶ بیمار دیابتی با مدت زمان ابتلای به دیابت ۵ ساله و یا بیشتر [گروه A (۱۹ زن و ۱۸مرد)]، ۳۷ بیمار دیابتی تازه تشخیص داده شده [گروه B (۱۸ زن و ۱۸مرد)] و ۳۶ فرد سالم [گروه C(۱۸ زن و ۱۸مرد)] مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه A، ۳۰ نفر (۸۱٪) تحت درمان با داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون (گلی‌بن‌کلامید و متفورمین) و ۷ نفر (۱۹٪) تحت درمان با انسولین بودند. ۱۲ نفر (۳۲٪) استاتین و ۱۰ نفر (۲۷٪) مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)) و یا بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (Angiotensin Receptor Blockers) (ARBs) جهت کنترل فشار خون دریافت می‌کردند. سه گروه نامبرده از نظر سن، نمایه توده بدنی، فشار خون سیستول و دیاستول، کلسترول تام و لیپوپروتئین با دانسیته بالا به لحاظ آماری تفاوت قابل توجه نداشتند (جدول ۱). میانگین سطح سرمی ox-LDL (نمودار ۱) و نسبت ox-LDL/LDL (نمودار ۲) در گروه A به طور قابل توجهی بالاتر از گروه B و گروه C بود. سطح سرمی HSP_{70} در گروه‌های دیابتی A و B به شکل معنی‌داری بالاتر از گروه C و در گروه A بالاتر از گروه B بود (نمودار ۳). در گروه A، HSP_{70} با سن (r=۰/۵۱، P=۰/۰۰۱) و قند ناشتا (r=۰/۴۱، P=۰/۰۱) رابطه معنی‌دار داشت. پس از انجام آنالیز رگرسیون خطی، در گروه دیابتی با سابقه ابتلای ۵ ساله و یا بیشتر، رابطه معنی‌دار HSP_{70} با سن (P=۰/۰۰۳) و قند ناشتا (P=۰/۰۱) حفظ شد. پس از فرض دیابت به عنوان یک متغیر مستقل و آنالیز ANCOVA، در کل افراد دیابتی تحت مطالعه، ارتباط HSP_{70} تنها با سن (r=۰/۹۰، P=۰/۰۰۱) و دیابت (r=۰/۸۸، P=۰/۰۰۳) معنی‌دار بود. بین HSP_{70} با سایر متغیرها در گروه C و B ارتباط معنی‌داری به لحاظ آماری یافت نشد. در هیچ یک از گروه‌ها ارتباط HSP_{70} با ox-LDL، به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و مقادیر سرمی پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران و در گروه کنترل

متغیر		بیماران دیابتی با ابتلاء ۵ ساله و یا بیشتر(A)	بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده(B)	کنترل سالم (C)
جنس	زن	۱۹	۱۸	۱۸
	مرد	۱۸	۱۸	۱۸
سن (سال)		۴۹±۹	۴۹±۹	۴۷±۷
نمایه توده بدنی (kg/m^2)		۲۸/۸±۵/۲	۲۸/۳±۴/۴	۲۶/۴±۳/۱
فشار خون سیستول (mmHg)		۱۲۷/۰۲±۲۱/۹	۱۲۵/۲±۱۶/۴	۱۲۰/۱±۱۱/۶
فشار خون دیاستول (mmHg)		۷۸/۳۷±۱۱/۱۲	۸۰/۰۰±۱۰/۷۵	۷۸/۷۵±۷/۳۰
سابقه ابتلا به دیابت (ماه)		۹۸±۶۲	۳±۲	–
قند خون ناشتا (mg/dl)*		۲۰۸/۳±۷۹/۴	۱۸۷/۲±۴۵/۴	۹۰/۶±۷/۲
HbA1C (٪)		۸/۴±۲	۸/۱±۱/۹	–
تری گلیسرید (mg/dl)		۲۳۰±۱۳۰	۲۱۳±۱۴۴	۱۴۵±۵۸
کلسترول تام (mg/dl)		۲۰۲/۴±۴۷/۱	۲۰۱/۷±۳۸/۸	۲۰۰/۳±۴۴/۶
لیپوپروتئین با دانسیته بالا (mg/dl)		۴۲/۴±۱۱/۸	۴۲/۵±۹/۶	۴۵/۷±۱۲
لیپوپروتئین با دانسیته کم (mg/dl)		۹۹/۹±۲۷/۱	۱۱۶/۶±۲۵/۹	۱۰۶/۱±۲۵/۲
پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی(ng/ml)		۰/۸±۰/۵	۰/۵±۰/۳	۰/۲±۰/۱
لیپوپروتئین با دانسیته کم اکسیده (u/L) ‡		۸۱/۴±۴۵/۵	۴۵/۵±۸/۹	۴۲/۴±۸/۹
Ox-LDL/LDL†		۰/۸±۰/۲	۰/۴±۰/۱	۰/۴±۰/۱

تعداد افراد مورد مطالعه: ۷۳ بیمار دیابتی نوع ۲ در گروه بیماران و ۳۶ فرد سالم در گروه کنترل

* تفاوت معنی دار بین گروهC و دو گروه دیابتی وجود داشت. این تفاوت بین گروه کنترل و هر کدام از گروه‌های دیابتی دارای P< ۰/۰۰۱ بود.

** تفاوت معنی دار بین گروه C و گروه A با P< ۰/۰۱ وجود داشت.

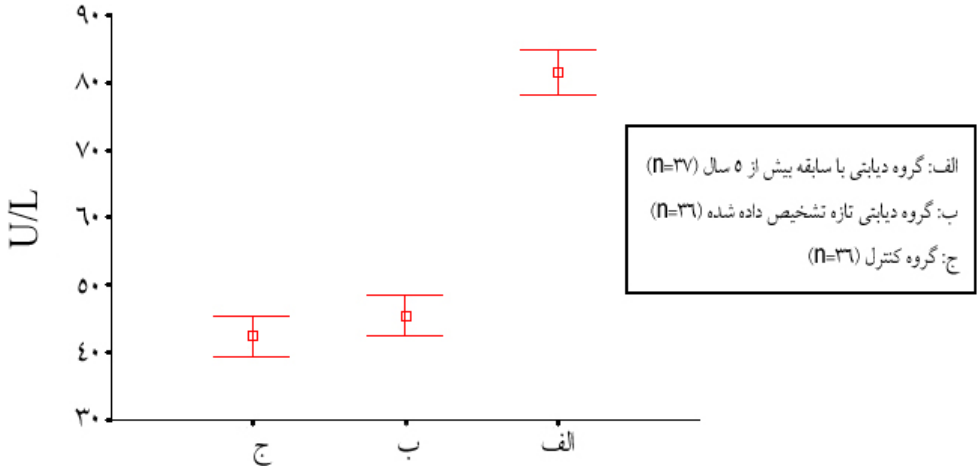
† تفاوت معنی دار بین گروه A,B با P=۰/۰۲ وجود داشت.

‡ تفاوت معنی‌دار از نظر آماری بین گروه C و گروه B با P< ۰/۰۰۱، بین گروه C و گروه A با P< ۰/۰۰۱ و بین گروه B و گروه A با P< ۰/۰۰۱ بدست آمد.

†† تفاوت معنی دار بین گروه C و گروه A با P< ۰/۰۰۱ و بین گروه B و گروه A با P< ۰/۰۰۱ محاسبه شد.

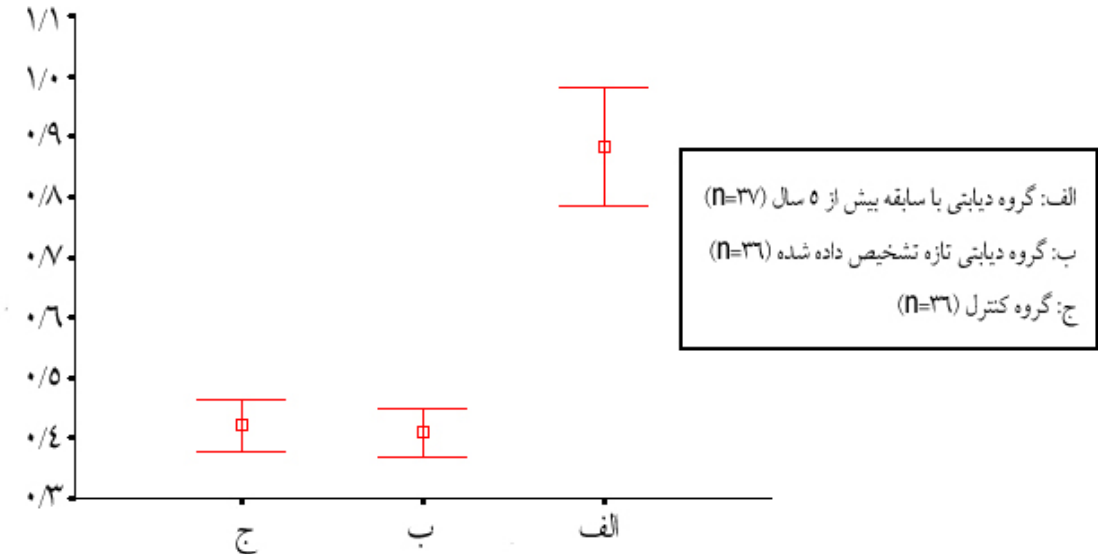
‡‡ تفاوت معنی دار بین گروه C و گروه A با P< ۰/۰۰۱ و بین گروه B و گروه A با P< ۰/۰۰۱ بدست آمد.

† آزمون آماری مورد استفاده T-test و ANOVA بود.

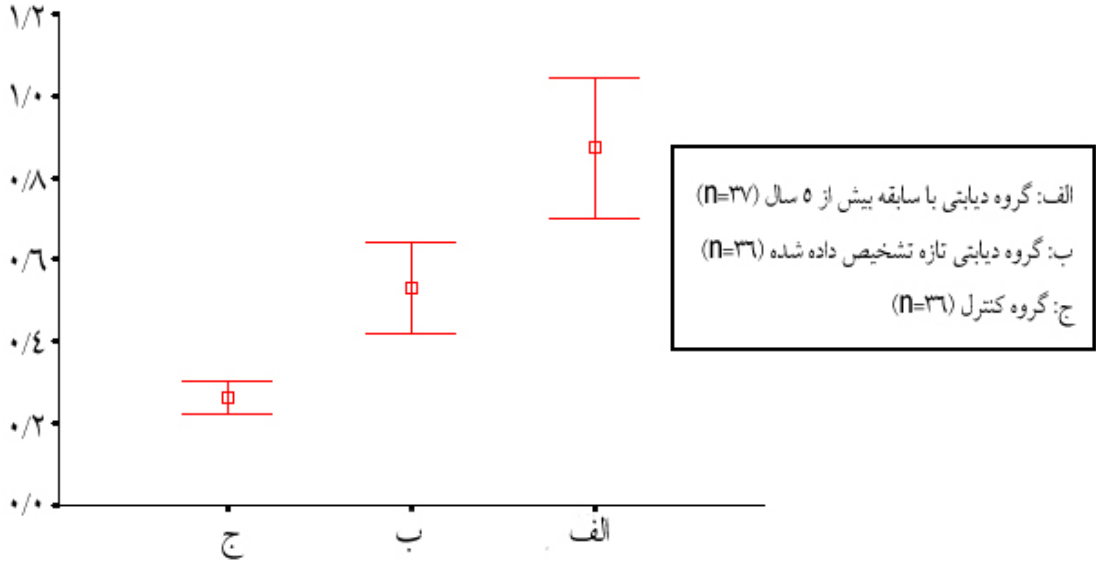


نمودار ۱- مقایسه سطح سرمی ox-LDL در دو گروه از بیماران دیابتی(تازه تشخیص داده شده و ابتلای بیش از ۵ سال) و گروه کنترل سالم (P< ۰/۰۰۱).

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017



نمودار ۲- مقایسه نسبت ox-LDL به LDL در دو گروه از بیماران دیابتی(تازه تشخیص داده شده و ابتلای بیش از ۵ سال) و گروه کنترل سالم (P< ۰/۰۰۱).



نمودار ۳- مقایسه سطح سرمی HSP_{70} در دو گروه از بیماران دیابتی(تازه تشخیص داده شده و ابتلای بیش از ۵ سال) و گروه کنترل سالم (P< ۰/۰۰۱).

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

بحث

این مطالعه نشان داد که سطح سرمی ox-LDL و نسبت oxLDL/LDL در بیماران دیابتی بیشتر از افراد غیر دیابتی می‌باشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات Gokulakrishnen [۲۱]، EL. Bassiouni [٤] و Caparevicz [۲۰] مطابقت دارد. در چندین مطالعه افزایش حساسیت LDL به اکسیداسیون در بیماران دیابتی نشان داده شده است [۲٤-۲۲]. افزایش غلظت اتوآنتی بادی بر ضد LDL گلیکوزیله و اکسیده (LDL گلیکواکسید) در افراد دیابتی، اثبات شده و نشان دهنده افزایش استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ می‌باشد [۲٦، ۲۵]. گلیکوزیله شدن LDL یک واقعه مستعد کننده برای تغییرات اکسیداتیو بعدی می‌باشد [۲].

گرچه ده درصد بیماران دیابتی با مدت ابتلای ۵ ساله و یا بیشتر(گروهA)، تحت درمان استاتین بودند، میزان ox-LDL در این گروه، بیشتر از بیماران تازه تشخیص داده شده (گروهB) بود. گرچه در بعضی از منابع به نقش استاتین در کاهش ox-LDL اشاره شده است [۲۸، ۲۷]، در مورد اثرات کاهنده این دسته از داروها بر روی ox-LDL اتفاق نظر وجود ندارد. نکته مهم آنکه میزان ox-LDL در بیماران گروه A بیش از بیماران تازه تشخیص داده شده (گروهB) بود. این نتیجه به شکل‌گیری فرضیه‌ای جدید مبنی بر تاثیر بالقوه زمان دیابت بر روی تشدید فرآیند استرس اکسیداتیو و تولید افزون ox-LDL کمک کرد، هرچند نویسندگان مقاله به مطالعه مشابه درمنابع برنخوردند.

همچنین این مطالعه نشان داد که سطح سرمی HSP_{70} در بیماران دیابتی بالاتر از افراد غیر دیابتی است و با افزایش زمان ابتلا به بیماری دیابت بر مقدار آن افزوده می‌شود. با توجه به این که مطالعه‌ای که سطح سرمی HSP_{70} را در افراد دیابتی و غیر دیابتی سالم، مقایسه کرده باشد تا کنون به انتشار نرسیده است، مطالعه ما در این زمینه منحصر به فرد است. با این وجود، مقادیر اندازه‌گیری شده در مطالعات مختلف دارای طیف متفاوتی است که بیشتر به ویژگی‌های افراد تحت مطالعه و روش اندازه‌گیری مربوط می‌شود.

از نکات قابل توجه در این مطالعه، ارتباط چشم‌گیر بین سطح سرمی HSP_{70} و سن در بیمارانی بود که سابقه طولانی ابتلا به دیابت داشتند (گروه A). از آنجایی که در این گروه با افزایش سن، مدت ابتلا به دیابت هم بیشتر می‌شود، به نظر می‌رسد که این ارتباط مثبت به دلیل بالاتر بودن مدت ابتلا به بیماری دیابت باشد. در مطالعه Njemini و همکاران [۲۹] که در افراد مسن ۹۷-٦۷ سال انجام گرفت نیز، رابطه مثبت بین سطح سرمی HSP_{70} و سن یافت شد. در مطالعه یاد شده، سطح فاکتورهای التهابی TNF-α هم اندازه‌گیری شد که سطح سرمی HSP_{70} با این عامل رابطه معنی‌داری داشت. با توجه به اینکه مقدار TNF-α با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد و TNF-α هم باعث افزایش بیان Hsp می‌گردد [۳۰]، افزایش سطح HSP_{70} در این مطالعه با افزایش سن قابل توجیه است. در مطالعه Jianhui Zhu و همکاران، اندازه‌گیری سطح HSP_{70} در افرادی که به دلیل درد قفسه سینه تحت آنژیوگرافی قرار می‌گرفتند نیز موید رابطه بین سطح سرمی HSP_{70} و سن بود [١٤].

اگر چه مطالعات In vitro موید آزاد شدن HSP_{70} از سلول‌های ماکروفاژ انسانی [١٦]، سلول‌های عضله صاف [۱۷] و سلول‌های اندوتلیال انسانی [۱۸] به دنبال القای ox-LDL می‌باشند، مطالعه ما چنین ارتباطی را در بیماران دیابتی به اثبات نرساند. از آنجایی که محرک‌های متعدد توانایی افزایش HSP_{70} را دارند، می‌توان فرض کرد که مجموعه‌ای از محصولات استرس اکسیداتیو در طی ابتلا به دیابت در بروز HSP_{70} دخالت دارند، که ox- LDL جزئی از آن است. بی شک طراحی مطالعه‌ای که در آن به بررسی ارتباط بین محصولات متعدد استرس اکسیداتیو و HSP_{70} در بیماران دیابتی بپردازد به مشخص شدن این مهم کمک می‌کند.

همچنین در مطالعه ما، سطح HSP_{70} به طور مستقل با گروه (بیماری دیابت)، ارتباط واضح داشت. این عامل در افراد دیابتی به شکل معنی‌دار بیش از گروه کنترل و در گروه A، بالاتر از گروه B بود. علیرغم این که سطح ox-LDL در گروه B و گروه C تفاوت معنی‌داری نداشت، امّا سطح سرمی HSP_{70} بین دو گروه دیابتی تفاوت قابل توجه داشت و در بیماران با مدت طولانی ابتلا به دیابت، بیش از بیماران تازه تشخیص داده شده بود. بر این اساس می‌توان فرض کرد که حتی در ماه‌ها یا سال‌های اولیه شروع بیماری، عوامل استرس‌زا، به اندازه کافی برای تحریک ترشح HSP_{70} وجود

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

دارند، که شاید ox-LDL یکی از آن عوامل متعدد مؤثر باشد. با توجه به این که بین دو گروه دیابتی، به جز مدت ابتلا به دیابت، در سایر مشخصات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی تفاوت چندانی وجود نداشت؛ می‌توان نتیجه گرفت که **ازمان بیماری دیابت**، به تنهایی با افزایش عوامل استرس‌زا به افزایش سطح HSP_{70} کمک می‌کند.

همچنین تصور می‌شود که بیان بیش از حد و مداوم HSP_{70}، پاسخ به شرایط پُراسترس بعدی را با اختلال روبرو می‌سازد [۳۱]. هیپرگلیسمی مداوم، کاهش ویتامین‌ها و آنزیم‌های آنتی اکسیدان، ممکن است باعث بیان بیش از حد و مزمن HSP_{70}و در نتیجه، کاهش قدرت تطابق با شرایط پُراسترس گردد. در مطالعه Jafar nejad و همکاران [۳۲] که بر روی رت‌های دیابتی انجام گرفت، نشان داده شد که در حضور غلظت‌های بالای گلوکز، HSP_{70} گلیکوزیله شده و عملکرد چاپرونی (ملازمی) خود را از دست می‌دهد. با کاهش کارایی ملازم‌های مولکولی سرم، می‌توان پیش‌بینی کرد که بیشتر پروتئین‌ها و آنزیم‌های موجود در سرم، نسبت به انواع استرس‌ها آسیب‌پذیر شوند و این پدیده می‌تواند دلیلی برای آسیب‌پذیر بودن بیماران دیابتی در برابر استرس‌ها و شروع مشکلات ثانویه در آنها باشد [۳۳].

آنچه از مجموع این مطالعات بر می‌آید آنست که در بیماران دیابتی، محرک‌های متعددی برای افزایش بیان و ترشح HSP_{70}وجود دارند و این محرک‌ها با ایجاد تحریک مداوم، باعث تحریک مزمن سیستم ایمنی و ایجاد واکنش‌های اتوایمیون نسبت به Hsp_s می‌گردند. در این میان گلیکه شدن Hsp_s و شاید تاخوردگی غیرطبیعی آن در محیط هیپرگلیسمیک، از محرک‌های شناخته شده برای سیستم ایمنی می‌باشد. نتیجه نهایی این تغییرات می‌تواند در شروع و پیشرفت آترواسکلروز دخیل باشد. گرچه مطالعه ما فرضیه تاثیر ox-LDL بر روی تولیدHSP_{70} را زیر سئوال برد، ولی به شکل‌گیری فر ضیه‌ای جدید منجر گردید که شاید **ازمان دیابت**، خود محرک کافی برای تولید ox-LDL و HSP_{70}باشد.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم مجتمع درمانی ولیعصر می‌باشد. از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و همکاران مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم مجتمع درمانی ولیعصر قدردانی می‌نماییم.

مأخذ

1. Kuroki T, Isshiki K, King GL. Oxidative stress: The lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 5216-5220.
2. Rahimi R., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 59:365-373 .
3. Mehta JL. The role of Lox-1, a novel lectin- like receptor for oxidized low density lipoprotein, in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 2004; 20 (Suppl B): 32B-36B .
4. EL-Bassiouni EA, Helmy MH, EL-Zoghby S M, EL- Nabi, Kamel MA, Hosny RM. Relationship between level of circulating modified LDL and the extent of coronary artery disease in type 2 diabetic patietns. *Br J Biomed Sci* 2007; 64(3):109-116.
5. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA, Best JD, Chan DC. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function intype 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:612–7.
6. Ujihara N, Sakka Y, Takeda M, et al. Association between plasma oxidized-LDL and diabetic nephropathy. *Diab Res Clin Pract* 2002; 58:109–14.
7. Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, Miller GJ, Cooper JA ,Humphries SE. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart in males with diabetes mellitus and 10-year risk in a prospective sample of males. *Clin Chem* 2006; 52:446–52.
8. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arii K, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 12:47 IRST on Wednesday November 22nd 2017

complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53:297-302.

9. Kiang, JG, and Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. *Pharmacol Ther1998*; 80: 183-201.
10. Schlesinger, MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem1* 990; 265: 12111-12114 .
11. Kevin C. Kregel. Invented Review: Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2177-2186.
12. Lindquist, S, and Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-677, 1988.
13. Ireland H E,Leoni F, Altaie O, ,Birch CS, Coleman RC,Hunter Lavin C, et al. Measuring the secretion of heat shock proteins from cells. *Methods* 2007; 43:176-183.
14. Zhu J, Quyyumi AA, WU H, sako GC, Rott D, Zalles- Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1055-1059.
15. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(10): 1547-59 .
16. Zhu W, Roma P, Pirillo A, Pellegatta F, Catapano AL. Human edothelial cells exposed to oxidized LDL express hsp70 only when proliferating. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1996; 16:1104-1111.
17. Zhu WM, Roma P, Pirillo A, Pellegatta F, Catapano AL. Oxidized LDL induce hsp70 expression in human smooth muscle cells. *FEBS Letters* 1995; 372:1-5 .
18. Svensson PA, Asea A, Englund MCO, Bausero MA, Jernas M, et al. Major role of HSP70 as a paracrine inducer of cytokine production in human oxidized LDL treated macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 185(1): 32-38.
19. Tatsuya Kuroki, Keiji Isshiki, George L. Oxidative stress: The lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *American journal of kidney Disease* 2000; 16: 134-139.
20. I Jialal, S Devaraj and S.K. oxidative stress, inflammation and diabetic vasculopathies: The role of alpha tocopherol therapy. *Frce Radical Research* 2002; 36: 1331-1336.
21. Gokulokrishanan K, Deepa R, Velmurugan K, Ravikumar R, Karkuzhali K, Mohan V. Oxidized low-density lipoprotein and intimal medial thickness in subjects with glucose intolerance. *Metabolism Clinical and Expreimental* 2007; 56:245-250 .
22. ANN MERTENS AND PAUL HOLVOET .Oxidized LDL and HDL :antagonists in atherohr-ombosis .*The FASEB journal* 2003;15:2073-2084.
23. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13(4):341-90.
24. Heinecke, J. W. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 268–274
25. Soto Y, Conde H, Aroche R, Brito V, Luaces P, Nasiff A, Obregón A, Vázquez López AM. Autoantibodies to oxidized low density lipoprotein in relation with coronary artery disease. *Hum Antibodies* 2009; 18 (3):109-17.
26. Van Bommel EF, van Tits LJ, van den Berg EA, Prins J, Stalenhoef AF. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and lipid profile in patients with chronic periaortitis: case-control study. *Rheumatol Int* 2009 Dec [Epub ahead of print] PMID: 20012624.
27. Philippe Dje N'Guessan; Fabian Riediger; Kremena Vardarova; Stefanie Scharf; Julia Eitel; Bastian Opitz; Hortense Slevogt; Wilko Weichert; Andreas C. Hocke; Bernd Schmeck; Norbert Suttorp; Stefan Hippenstiel. Statins Control Oxidized LDL-Mediated Histone Modifications and Gene Expression in Cultured Human Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2009; 29:380.
28. .۲۸NDREPEPA Gjin; BRAUN Siegmund; VON BECKERATH Nicolas; MEHILLI Julinda; GORCHAKOVA Olga; VOGT Wolfgang; SCHÖMIG Albert; KASTRATI Adnan; Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clinica chimica acta* 2005; 360: 178-186.
29. Njemini R, Demanet C, Mets T. Inflammatory status as an important determinant of heat shock protein 70 serum concentration during aging. *Biogerontology* 2004; 5: 31-38.
30. Nakano M, Knowlton AA, Yokoyama T, Lesslauer W, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha – induced expression of heat shock protein 72 in adult feline cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1999; 270: H 1231-9.
31. Matsumote M, Dimayuga PC, Wang C, Kirzner J, Cersek M, Yano J,et al. Exogenous heat shock protein 70 inhibits cigarette smoke- induced intimal thickening. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295 (4):1320-7.
32. Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ, Banasadegh S. The improvement effect of L-lys as a chemical chaperone on 8TZ- induced diabetic rats, protein structure and function. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(1):64-73.
33. Craig EA, Weissman JS, Horwich AL. Heat shock proteins and molecular chaperones: mediators of protein conformation and turnover in the cell. *Cell* 1994; 78: 365–372.