مجله دیابت و لیپید ایران. ویژه‌نامه عوامل خطرساز دیابت و بیماری‌های قلبی- عروقی، ۱۳۸۸: ۷۱-۶۵

ارتباط سطح سرمی متابولیت‌های اکسید نیتریک و سندرم متابولیک در جامعه شهری ایران: مطالعه قند و لیپید تهران

صالح زاهدی اصل[۱]، اصغر قاسمی[۱*]، لیلا صید مرادی[۱]، پروین سربخش[۱]، فریدون عزیزی[۱]

چکیده

مقدمه: شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تولید بالای اکسید نیتریک با اختلالات متابولیک در ارتباط است. هدف از این مطالعه، تعیین سطح سرمی متابولیت‌های اکسید نیتریک (NO_x) در افراد دارای سندرم متابولیک می‌باشد.

روش‌ها: افراد شرکت کننده در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی، ۳۵۰۵ مرد و زن با دامنه سنی ۲۰ تا ۹٤ سال بودند که بین سال‌های ۸۵ تا ۸٦ در فاز ۳ مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) شرکت کرده بودند. TLGS یک مطالعه آینده نگر به منظور تعیین عوامل خطرساز برای بیماری‌های قلبی- عروقی در تهران است که ۱۵۰۰۵ نفر فرد بالای ۳ سال از ساکنین منطقه ۱۳ تهران در آن مشارکت دارند. سطح سرمی NO_x با استفاده از روش گریس اندازه‌گیری شد و ارتباط آن با سندرم متابولیک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ارتباط مستقیمی بین تعداد عوامل خطرساز متابولیک و سطح سرمی NO_x در هر دو جنس مشاهده شد ($P<۰/۰۱$). سطح سرمی NO_x به طور معنی داری در مبتلایان به سندرم متابولیک (۳۰/۲±۰/۰۱ در برابر ۲٦/۱±۰/۰۲، $P<۰/۰۰۱$) و دیابت نوع ۲ (۳۲/۳±۰/۰۳ در برابر ۲٦/۷±۰/۰۱، $P<۰/۰۰۱$) بالاتر بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه تایید کننده این فرضیه است که ممکن است تولید بیش از حد اکسید نیتریک در سازوکارهای زمینه‌ساز حساسیت به انسولین نقش داشته باشد.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، اکسید نیتریک، دیابت نوع ۲

۱- مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی***: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، صندوق پستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۳، نمابر: ۲۲۴۰۲۴۶۳، پست الکترونیک: ghasemi@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۸/۷/۱۵ **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۶/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۱۰**

مقدمه

اکسیدنیتریک (NO)، از نظر ساختمانی مولکولی ساده است اما نقش مهمی در بسیاری از سامانه‌های بیولوژیک دارد [۲،۱]. تاکنون ۳ ایزوفرم از آنزیم سنتزکننده اکسید نیتریک (NOS) شناسایی شده‌اند که شامل انواع نورونی (nNOS)، اندوتلیالی (eNOS) و القایی (iNOS) هستند و سبب اکسیداسیون اسیدآمینه L–آرژینین و تولید NO می‌شوند [۱]. اکسید نیتریک یک عامل گشادکننده عروقی است و سبب مهار تجمع پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید و مهار مهاجرت و تکثیر سلولی می‌شود. این وقایع در پاتوژنز آترواسکلروز نقش دارند و NO از طریق مهار آنها، بر عملکرد قلب و عروق اثر حفاظتی دارد [۳]. به دلیل نیمه عمر کوتاه، اندازه گیری خود NO مشکل است و فرآورده‌های نهایی آن در خون یعنی نیترات و نیتریت (NO_x) اندازه‌گیری و به عنوان شاخصی از تولید NO بکار می‌روند [٤]. پیشنهاد شده است که اندازه‌گیری متابولیت‌های NO، برای ارزیابی عملکرد اندوتلیوم لازم است [٥]. همبستگی قوی بین تولید NO در بدن و سطح سرمی NO_x گزارش شده[٦] به طوری که تعیین NO_x در خون، مفیدترین روش کمی کردن تولید NO در بدن شناخته شده است [۷]. سندرم متابولیک، مجموعه‌ای از عوامل خطرساز لیپیدی و غیرلیپیدی است که ارتباط قوی با دیابت و بیماری‌های قلبی ـ عروقی دارند [۸]. مقاومت به انسولین با نقص عملکرد اندوتلیوم در ارتباط است و فقدان سنتز یا کاهش فعالیت بیولوژیک NO، سازوکار اصلی در نقص عملکرد اندوتلیالی می‌باشد [۹]. مطالعات مولکولی، سلولی، فیزیولوژیک و بالینی موید این فرضیه هستند که ارتباط معکوس بین مقاومت به انسولین و نقص عملکرد اندوتلیوم، سازوکار پاتوفیزیولوژیکی است که اختلالات متابولیک و هومئوستاز قلبی عروقی را به هم مرتبط می‌کند و به آن سندرم متابولیک گفته می‌شود [۱۰]. شواهدی وجود دارد که تولید بیش از حد NO، سبب ایجاد تغییرات پاتولوژیک در برخی دستگاه‌ها شده [۱۲،۱۱]، منجر به مقاومت به انسولین می‌شود [۱۳]. براساس دانش ما، تاکنون مطالعه اپیدمیولوژیکی که سطح سرمی NO_x را در سندرم متابولیک گزارش کند انجام نشده است. بنابراین هدف این مطالعه، بررسی ارتباط بین سندرم متابولیک و سطوح سرمی NO_x در یک نمونه نسبتاً بزرگ مبتنی بر جمعیت می‌باشد.

روش ها

افراد

افراد شرکت کننده در این مطالعه، ۳۵۰۵ مرد و زن با دامنه سنی ۲۰ تا ۹٤ سال بودند که بین سال‌های ۸۵ تا ۸٦ در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) شرکت کرده بودند. در TLGS، ۱۵۰۰۵ نفر فرد بالای ۳ سال از ساکنین منطقه ۱۳ تهران با روش نمونه گیری تصادفی خوشه‌ای چند مرحله‌ای انتخاب شدند. جزئیات مربوط به طراحی و اهداف این مطالعه قبلاً منتشر شده است [١٤]. پروپوزال مطالعه حاضر بوسیله کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شد و از افراد شرکت کننده رضایت نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه گرفته شد.

اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک و بالینی

افراد به صورت چهره به چهره مصاحبه شدند و با استفاده از پرسشنامه‌های طرح TLGS، اطلاعات آنها جمع آوری گردید. وزن افراد با استفاده از ترازوی دیژیتال با دقت ۱۰۰ گرم در حالیکه پوشش افراد حداقل بود و کفش به پا نداشتند، اندازه‌گیری گردید. قد در حالت ایستاده و بدون کفش اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن بر مجذور قد (برحسب متر) محاسبه شد. اندازه دور کمر (WC) در سطح ناف و دور لگن در پهن‌ترین قسمت و با دقت ۰/۱ سانتی متر اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری فشار خون، افراد ابتدا به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کردند و سپس با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای و استاندارد، فشار خون آنها ۲ بار اندازه‌گیری و میانگین آن محاسبه شد.

اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی

بعد از ۱۲ تا ١٤ ساعت ناشتا بودن، یک نمونه خون از افراد گرفته شد و به مدت ۳۰ تا ٤٥ دقیقه سانتریفوژ گردید. سطح سرمی NOx با استفاده از روش گریس [٦, ۱۵] اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، با اضافه کردن سولفات روی (۱۵mg/ml)، نمونه‌های سرمی پروتئین زدایی شدند و پس از ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور سانتریفوژ شدند. ۱۰۰ میکرولیتر از

فاز بالایی وارد یک چاهک میکروپلیت شد و ۱۰۰ میکرولیتر کلرید وانادیوم (III) (۸ mg/ml) به هر چاهک اضافه شد تا سبب احیای نیترات به نیتریت شود. سپس محلول گریس (مخلوط ۵۰ میکرو لیتر سولفانیل آمید (۲ درصد) و ۵۰ میکرولیتر N- نفتالین اتیلن دی آمین دی‌هیدروکلرید (NEDD) (۰/۱ درصد) به هر چاهک اضافه شد. نمونه ها ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و جذب نوری آنها در ٥٤٠ نانومتر با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا (Sunrise ساخت کمپانی Tecan اتریش) خوانده شد. غلظت نمونه‌های سرمی، بر اساس منحنی استاندارد خطی که از غلظت‌های ۰ تا ۱۰۰ میکرومول در لیتر نیترات سدیم بدست آمده بود محاسبه گردید. ضرایب تغییرات برون و درون سنجش این اندازه‌گیری به ترتیب ۵/۲ و ٤/٤ درصد و بازیافت آن ۱/۵±۹۳ درصد بود.

گلوکز پلاسما با روش رنگ سنجی آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت پارس آزمون (تهران ـ ایران) اندازه گیری شد. ضرایب تغییرات درون و برون سنجش، هر دو ۲/۲ درصد بودند. برای اندازه‌گیری چربی‌های خون، کیت‌های کلسترول تام و تری‌گلیسرید شرکت پارس آزمون (تهران ـ ایران) استفاده شد. اندازه‌گیری لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا بعد از رسوب لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B با استفاده از اسیدفسفوتنگستیک انجام شد. ضریب تغییرات برون و درون سنجش در مورد کلسترول تام به ترتیب ۵ و ۲ و در مورد تری‌گلیسرید به ترتیب ۱/٦ و ۰/٦ درصد بود. سنجش نمونه‌ها با استفاد از اوتوآنالیزر سلکترا ساخت هلند انجام شد.

تعریف متغیرها

سندرم متابولیک براساس معیار ATP III [۸] بر اساس وجود ۳ یا بیشتر از عوامل خطرساز زیر تعریف شد: چاقی شکمی (دور کمر بزرگتر از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و بزرگتر از ۸۸ سانتی‌متر در زنان) ، تری‌گلیسرید بزرگتر یا مساوی mg/dl ۱۵۰، فشار خون بزرگتر یا مساوی ۱۳۵/۸۵ و قند خون بزرگتر یا مساوی mg/dl ۱۱۰. دیابت بر اساس معیار انجمن دیابت آمریکا به صورت قند خون ناشتا بالاتر از mg/dl ۱۲٦ یا قند خون دو ساعته بالاتر از mg/dl ۲۰۰ یا درمان دارویی برای دیابت تعریف شد [۱٦].

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS (ویرایش ۱۵) انجام شد و داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شدند. از آزمون های Kolmogorov-Smirnov و Shapiro-Wilk برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها استفاده شد و به دلیل چولگی توزیع داده‌های NOx و تری‌گلیسرید سرمی، لگاریتم آنها در آنالیز وارد و میانگین هندسی آنها گزارش گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی بین زنان و مردان و تعدیل بر اساس سن، به ترتیب از آزمون‌های تعدیل شده مجذور کای (مانتل- هنسزل) و آنالیز کوواریانس استفاده شد. گرایش خطی بین تعداد عوامل خطرساز متابولیک و سطح سرمی NOx با استفاده از رگرسیون خطی تعیین شد. آزمون t مستقل برای مقایسه سطح NOx بین افراد دارای سندرم متابولیک و بدون آن و دارای دیابت و بدون آن استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها

جدول ۱، میانگین و خطای معیار و شیوع تعدیل شده بر اساس سن را در مورد عوامل خطرساز قلبی ـ عروقی بین زنان و مردان نشان می‌دهد. مردان مسن‌تر بودند و مقادیر فشار خون سیستولی و دیاستولی، تری‌گلیسرید و دور کمر بالاتر، اما مقادیر BMI، HDL و کلسترول تام پایین‌تری نسبت به زنان داشتند (P<۰/۰۰۱). شیوع مصرف سیگار و سابقه بیماری‌های قلبی- عروقی در بین مردان بالاتر از زنان بود (P<۰/۰۰۱).

در جدول ۲، مقادیر NO_x سرمی بر طبق عوامل خطرساز متابولیک نشان داده شده است. ارتباط مستقیم بین تعداد عوامل خطرساز متابولیک و سطح سرمی NO_x در هر دو جنس مشاهده شد. این ارتباط حتی بعد از تعدیل برحسب سن، جنس، کلسترول سرم، وضعیت سیگار کشیدن، سابقه بیماری‌های قلبی ـ عروقی و وضعیت یائسگی (برای زنان) معنی دار بود (P<۰/۰۱).

سطح سرمی NOx در افراد دارای سندرم متابولیک به طور معنی داری بالاتر از افراد فاقد سندرم متابولیک بود (۰/۰۲ ± ۳۰/۲ در مقابل ۰/۰۱ ± ۲۶/۱ µmol/l، P<۰/۰۰۱). همچنین هنگامی که مقایسه به تفکیک جنس انجام شد، سطح سرمی NO_x در مردان دارای سندرم متابولیک ۰/۰۳ ± ۲۹/۵ در مقابل ۰/۰۲ ± ۲۶/۷ µmol/l در مردان فاقد سندرم متابولیک (P<۰/۰۱) و در زنان دارای سندرم متابولیک ۰/۰۲ ± ۳۰/۶ در مقابل ۰/۰۱ ± ۲۵/۸ µmol/l در زنان فاقد سندرم متابولیک (P<۰/۰۰۱) بود. مقایسه سطح سرمی NO_x در افراد با و بدون دیابت نشان دارد که افراد دیابتی در کل (۰/۰۳ ± ۳۲/۳ در مقابل ۰/۰۱ ± ۲۶/۷ µmol/l، P<۰/۰۰۱) و همچنین به تفکیک مرد (۰/۰۴ ± ۳۱/۶ در مقابل ۰/۰۱ ± ۲۹/۹ µmol/l، P<۰/۰۰۱) و زن (۰/۰۴ ± ۳۲/۸ در مقابل ۰/۰۱ ± ۲۶/۶ µmol/l، P<۰/۰۰۱) سطح سرمی NO_x بالاتری داشتند.

جدول ۱- مقادیر تعدیل شده سنی میانگین و درصد شیوع عوامل خطرساز قلبی-عروقی بین ۳۵۰۵ مرد و زن ۲۰ تا ۹۴ ساله در مطالعه قند و لیپید تهران

	مرد	زن
تعداد	۱۴۰۴	۲۱۰۱
سن (سال)	۴۶ ± ۰	۴۳ ± ۰*
سطح سرمی متابولیت‌های اکسید نیتریک (µmol/l)	۲۷/۱ ± ۰/۰۱	۲۷/۳ ± ۰/۰۱
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۶/۶ ± ۰/۱	۲۷/۹ ± ۰/۱*
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۱۹ ± ۰/۴	۱۱۴ ± ۰/۳*
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۷۴/۵ ± ۰/۳	۷۱/۵ ± ۰/۲*
لیپوپروتئین های با چگالی بالا (mg/dl)	۳۸/۳ ± ۰/۳	۴۵/۴ ± ۰/۲*
تری گلیسرید سرمی (mg/dl)	۱۴۲ ± ۰	۱۲۴ ± ۰*
کلسترول تام سرمی (mg/dl)	۱۸۷/۱ ± ۱	۱۹۴/۵ ± ۰/۸*
اندازه دور کمر (cm)	۹۴/۵ ± ۰/۳	۸۸/۷ ± ۰/۳*
سیگاری بودن (درصد آری)	۱۸/۲	۱/۰*
سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی (درصد آری)	۵/۲	۲/۳*

در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی، ۳۵۰۵ مرد و زن مورد بررسی قرار گرفتند.
نوع مطالعه توصیفی ـ مقطعی بوده و داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار یا درصد بیان شده اند، در مورد تری گلیسرید و متابولیت‌های اکسید نیتریک، به دلیلی طبیعی نبودن توزیع داده ها، میانگین هندسی ارائه شده است. برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی بین دو گروه و تعدیل بر اساس سن به ترتیب از آزمون های تعدیل شده مجذور کای (مانتل- هنسزل) و آنالیز کوواریانس استفاده شد.
*: P <۰/۰۵

جدول ۲- میانگین هندسی و خطای معیار سطح سرمی NO_x (میکرومول در لیتر) براساس تعداد عوامل خطرساز متابولیک

	تعداد عوامل خطرساز متابولیک				
	۰	۱	۲	۳	۴-۵
مردان (n=۱۴۰۴)					
تعداد	۲۱۱	۴۱۲	۴۱۰	۲۴۵	۱۲۶
سطح سرمی NO_x	۲۵/۹ ± ۰/۰۳	۲۷/۴ ± ۰/۰۳	۲۶/۶ ± ۰/۰۲	۲۸/۰ ± ۰/۰۳	۳۲/۴ ± ۰/۰۵†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن	۲۶/۲ ± ۰/۰۴	۲۷/۳ ± ۰/۰۳	۲۶/۶ ± ۰/۰۲	۲۷/۸ ± ۰/۰۲	۳۱/۸ ± ۰/۰۵†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن و دیگر متغیرها*	۲۶/۴ ± ۰/۰۴	۲۷/۲ ± ۰/۰۳	۲۶/۷ ± ۰/۰۲	۲۷/۷ ± ۰/۰۳	۳۱/۹ ± ۰/۰۵†
زنان (n=۲۱۰۱)					
تعداد	۳۱۸	۶۵۵	۴۷۶	۳۶۶	۲۸۶
سطح سرمی NO_x	۲۴/۳ ± ۰/۰۳	۲۴/۷ ± ۰/۰۲	۲۸/۵ ± ۰/۰۲	۲۹/۵ ± ۰/۰۳	۳۲/۲ ۰/۰۳†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن	۲۵/۵ ± ۰/۰۳	۲۵/۶ ± ۰/۰۲	۲۸/۲ ± ۰/۰۳	۲۸/۳ ± ۰/۰۳	۳۰/۱ ± ۰/۰۴†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن و دیگر متغیرها*	۲۵/۶ ± ۰/۰۳	۲۵/۷ ± ۰/۰۲	۲۸/۳ ± ۰/۰۳	۲۸/۱ ± ۰/۰۳	۳۰/۰ ± ۰/۰۴†

ادامه جدول۲ در صفحه بعد

ادامه جدول۲

کل جمیت (n=۳۵۰۵)					
تعداد	۵۲۹	۱۰۶۷	۸۸۶	۶۱۱	۴۱۲
سطح سرمی NO_x	۲۴/۹ ± ۰/۰۲	۲۵/۶ ± ۰/۰۲	۲۷/۶ ± ۰/۰۲	۲۸/۹ ± ۰/۰۲	۳۲/۳ ± ۰/۰۳†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن	۲۵/۷ ± ۰/۰۲	۲۶/۱ ± ۰/۰۲	۲۵/۷ ± ۰/۰۲	۲۸/۲ ± ۰/۰۲	۳۰/۹ ± ۰/۰۳†
سطح سرمی NO_x تعدیل شده برای سن و دیگر متغیرها*	۲۵/۹ ± ۰/۰۳	۲۶/۲ ± ۰/۰۲	۲۷/۶ ± ۰/۰۲	۲۸/۰ ± ۰/۰۲	۳۰/۶ ± ۰/۰۳†

در این مطالعه توصیفی ـ مقطعی، ۳۵۰۵ مرد و زن مورد بررسی قرار گرفتند.

* تعدیل برای سن، جنس (برای کل جمعیت)، کلسترول تام سرم، مصرف سیگار، سابقه بیماری‌های قلبی- عروقی و وضعیت یائسگی (در مورد زنان) انجام شده است.

†: P <۰/۰۵ مربوط به روند افزایش سطح سرمی اکسید نیتریک است که با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه محاسبه شده است.

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که افراد دارای سندرم متابولیک، غلظت NO_x سرمی بالاتری دارند. همچنین ارتباط مستقیم بین عوامل خطرساز متابولیک و سطح سرمی NO_x مشاهده شد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که NO_x سرمی شاخص دیگری است که در سندرم متابولیک تغییر می‌کند و ممکن است در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش داشته باشد. بررسی متون نشان می‌دهد که مطالعه مشابهی که سطح سرمی NO_x را در مبتلایان به سندرم متابولیک اندازه‌گیری کرده باشد، وجود ندارد؛ اما نشان داده شده است که انسولین تولید NO از آندوتلیوم را تحریک می‌کند [۱, ۹، ۱۰] که می‌تواند توجیه کننده افزایش سطح سرمی NO_x در این مطالعه باشد. گزارش شده است که بیان eNOS در سندرم مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۳]. از طرف دیگر تولید بیش از حد NO بوسیله iNOS، واسطه آسیب بافتی غیراختصاصی محسوب می‌شود و القای iNOS سبب اختلال در تاثیر انسولین در عضله اسکلتی شده است [۱۲] و نشان می‌دهد که ممکن است iNOS در پاتوژنز اختلالات متابولیک مانند آترواسکلروز [۱۷] و دیابت نوع ۲ [۱۸] نقش داشته باشد. اکسید نیتریک از طریق اتصال به آنزیم سازنده خود، سبب مهار سنتز خود می‌شود اما مهار eNOS و bNOS که مجموعا cNOS (فرم ذاتی آنزیم سنتز کننده اکسید نیتریک) نام دارند، به مقادیر بسیار کمتری از NO (۱۰ µmol/L) در مقایسه با iNOS (۵۰-۱۰۰ µmol/L) نیاز دارد. بنابراین ممکن است در سندرم متابولیک، غلظت‌های بالای NO تولید شده توسط iNOS سبب مهار cNOS شود [۱۹]. اکسید نیتریک از این نظر به یک شمشیر دولبه تشبیه شده است که غلظت‌های پایین آن طبیعی تلقی می‌شود درحالیکه غلظت‌های خیلی کم و خیلی زیاد آن پاتولوژیک است. مقادیر کم NO تولید شده توسط cNOS سبب جلوگیری از بیان iNOS می‌شود و القاءکننده‌های iNOS، سبب کاهش بیان cNOS می‌شوند که با کاهش غلظت NO داخل سرمی، القای iNOS را کاهش می‌دهند [۱۱]. در سندرم مقاومت به انسولین و دیابت نوع۲، یک وضعیت پروآتروژنیک و التهابی ایجاد می‌شود و مقادیر سیتوکاین‌هایی همچون TNF-α و اینترلوکین ـ۱ بالا می‌رود [۹] که خود با نقص عملکرد اندوتلیوم در ارتباطند [۹] و می‌توانند سبب القای iNOS شوند [۱۲]. براین اساس می‌توان چنین نتیجه گرفت که افزایش NO_x سرمی در سندرم متابولیک، ناشی از مهار cNOS و القای iNOS می‌باشد. نشان داده شده است که موش‌هایی که ژن‌های کدکننده eNOS یا bNOS در آنها تخریب شده است مقاومت به انسولین نشان می‌دهند [۲۱, ۲۰] و تخریب ژن کدکننده iNOS، از مقاومت به انسولین جلوگیری می‌کند [۱۲]. این گزارش‌ها و نتایج مطالعه‌ای که افزایش تولید NO در یک مدل حیوانی سندرم متابولیک را به پاسخ جبرانی به افزایش استرس اکسیداتیو نسبت می‌دهد و آن را سبب کاهش فعالیت آنزیم گوانیدیل سیکلاز می‌داند [۲۲]، تایید کننده نتایج این مطالعه هستند. همچنین یافته‌های این مطالعه، با نتایج مطالعه‌ای همخوانی دارد که نشان می‌دهد اجزای سندرم متابولیک، ارتباط معکوس با دفع ادراری cGMP دارند [۲۳].

در این مطالعه، سطوح سرمی NO_x در افراد دیابتی بالاتر بود که تأییدی بر نتایج دیگر مطالعات می‌باشد [۲٤، ۵]. اثر دیابت بر متابولیسم NO مورد اختلاف است. گفته شده است که تولید NO در دیابت زیاد می‌شود؛ اما غیرفعال شدن آن توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن، فراهمی زیستی آن را کم می‌کند [۳]. واکنش NO با رادیکال‌های آزاد اکسیژن، عامل مهمی در تثبیت فراهمی زیستی این مولکول می‌باشد که در بیماران دیابتی حائز اهمیت است [۲۵]. افزایش بیان iNOS در جزایر لانگرهانس موش‌های دیابتی زوکر، نشان دهنده این مطلب است که تولید زیاد NO در این بافت می‌تواند موجب اختلال در ترشح انسولین شود [۲٦].

یکی از محدودیت‌های این مطالعه این است که وضع تغذیه‌ای افراد ثبت نشده است. پیشنهاد شده که NO_x مشتق از غذا در تعیین NO_x سرمی نقش دارد [۲۷]، اما نمونه‌های خونی بعد از ۱٤-۱۲ ساعت ناشتا بودن گرفته شدند و نشان داده شده که این زمان، سبب حذف منبع نیترات غذایی از سرم می‌شود [۲۸] و در طی شرایط ناشتایی، تولید آنزیمی NO توسط NOS، منشأ غالب نیترات موجود در پلاسماست [۲۹]. محدودیت دیگر این مطالعه این است که به سبب طراحی توصیفی ـ مقطعی آن، نمی‌توان روابط علت و معلولی از نتایج آن استنباط کرد.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که بالاتر بودن غلظت سرمی NO_x در سندرم متابولیک و دیابت، از این فرضیه که ممکن است تولید بیش از حد NO اثرات متابولیک انسولین را مهار کند، حمایت می‌کند.

سپاسگزاری

این پژوهش با استفاده از حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (طرح شماره ۱۷۷) انجام شد. از کمک‌های آزمایشگاهی سرکار خانم وجیهه خراسانی قدردانی می‌شود. از زحمات سرکار خانم حسنی در تایپ این نوشتار تشکر می‌گردد.

مآخذ

1. Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 235-76.
2. Yoon S, Moon J, Shin C, Kim E, Jo SA ,Jo I. Smoking status-dependent association of the 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of endothelial nitric oxide synthase gene with plasma nitric oxide concentrations. *Clinica Chimica Acta* 2002; 324: 113-20.
3. Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, Kamanna VS, Roh DD. Effects of simulated hyperglycemia, insulin ,and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E11-7.
4. Moshage H, Kok B, Huizenga JR ,Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 892-6.
5. Maejima K, Nakano S, Himeno M, Tsuda S, Makiishi H, Ito T, et al. Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 135-43.
6. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001; 5: 62-71.
7. Romitelli F, Santini SA, Chierici E, Pitocco D, Tavazzi B, Amorini AM, et al. Comparison of nitrite/nitrate concentration in human plasma and serum samples measured by the enzymatic batch Griess assay, ion-pairing HPLC and ion-trap GC-MS: the importance of a correct removal of proteins in the Griess assay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 851:257-67.
8. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
9. Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2007; 262: 173-83.
10. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
11. Colasanti M, Suzuki H. The dual personality of NO. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21:249-52.

12. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-43.
13. Dallaire P, Marette A. Obesity-linked insulin resistance: is nitric oxide the missing link? *Can J Diabetes* 2004; 28: 59-66.
14. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47: 408-26.
15. Ghasemi A, Hedayati M ,Biabani H. Protein Precipitation Methods Evaluated for Determination of Serum Nitric Oxide End Products by the Griess Assay. *JMSR* 2007; 2: 43-6.
16. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
17. Behr-Roussel D, Rupin A, Simonet S, Bonhomme E, Coumailleau S, Cordi A, et al. Effect of chronic treatment with the inducible nitric oxide synthase inhibitor N-iminoethyl-L-lysine or with L-arginine on progression of coronary and aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000; 102: 1033-8.
18. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1784-9.
19. Schwartz D, Mendonca M, Schwartz I, Xia Y, Satriano J, Wilson CB, et al. Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 439-48.
20. Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 315-23.
21. Shankar RR, Wu Y, Shen HQ, Zhu JS, Baron AD. Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49: 684-7.
22. Kagota S, Yamaguchi Y, Tanaka N, Kubota Y, Kobayashi K, Nejime N, et al. Disturbances in nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome. *Life Sci* 2006; 78: 1187-96.
23. Cui R, Iso H, Pi J, Kumagai Y, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Metabolic syndrome and urinary cGMP excretion in general population. *Atherosclerosis* 2007; 190: 423-8.
24. Chien WY, Yang KD, Eng HL, Hu YH, Lee PY, Wang ST, et al .Increased plasma concentration of nitric oxide in type 2 diabetes but not in nondiabetic individuals with insulin resistance. *Diabetes Metab* 2005; 31: 63-8.
25. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 241-9.
26. Shimabukuro M, Ohneda M, Lee Y, Unger RH. Role of nitric oxide in obesity-induced beta cell disease. *J Clin Invest* 1997; 100: 290-5.
27. Himeno M, Ishibashi T, Nakano S, Furuya K, Kigoshi T, Uchida K, et al. A practical procedure for achieving a steady state of NOx concentration in plasma: with special reference to the NOx content of Japanese daily food. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199: 95-110.
28. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H ,Hori M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 30: 405-8.
29. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 645-57.