

پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی و دیابت نوع ۲

مریم رضایی اول^۱، علیرضا استقامتی^۱، اعظم علمداری^۱، افسانه مرتضی^۱، علی پاشا میثمی^۲، منوچهر نخبجوانی^{۳*}

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲، یک وضعیت التهابی است که انتظار می‌رود افزایش سایتوکاین‌ها و تشکیل زیاد رادیکال‌های آزاد و افزایش اکسیداسیون در این بیماری؛ همگی باعث القای پاسخ پروتئین‌های شوک حرارتی شوند. در حقیقت نقش حیاتی پروتئین‌های شوک حرارتی در دیابت با توانایی آنها برای خنثی کردن و دناتوره شدن پروتئین‌های بافتی و تسهیل ترمیم سلولی و سازوکارهای دفاعی پررنگ شده است. از طرفی در مطالعات invitro و invivo در مورد سطح پروتئین شوک حرارتی ۷۰ در دیابت، نتایج متفاوتی ارائه شده است. با توجه به مطالعات محدودی که بر روی سطح سرمی پروتئین‌های شوک حرارتی در بیماران دیابتی نوع ۲ انجام شده است، جهت بررسی تأثیر وجود یا عدم وجود دیابت بر سطح سرمی HSP70، در این مطالعه به بررسی رابطه فوق پرداخته می‌شود.

روش: این مطالعه به صورت Stratified cross-sectional و بر روی ۳۶ بیمار دیابتی نوع ۲ بتازگی تشخیص داده شده و ۳۶ فرد سالم غیر دیابتی که از نظر سن و جنس با گروه دیابتی همسان‌سازی شده بودند، به عنوان گروه کنترل انجام شد. فشار خون، قند، وزن و آزمایش‌های بیوشیمیایی شامل سطح سرمی FBS، HbA1C و پروفایل لیپید و سطح سرمی HSP70 (به روش الایزا) در هر گروه اندازه‌گیری شد. ارتباط متغیرهای مستقل با سطح سرمی HSP70 توسط ضریب همبستگی پیرسون و آنالیز ANCOVA بررسی شد.

یافته‌ها: سطح سرمی HSP70 در گروه بیماران دیابتی با میانگین سنی 49 ± 9 سال به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از گروه کنترل با میانگین سنی 47 ± 7 سال بود. (0.05 ± 0.03 ng/ml در مقایسه با 0.02 ± 1 ng/ml، $P < 0.001$). با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون ارتباط معنی‌دار بین HSP70 و متغیرهای مستقل به دست نیامد و بعد از آنالیز ANCOVA تنها بیماری دیابت با سطح سرمی HSP70 رابطه معنی‌دار داشت ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نخستین شواهدی است که نشان می‌دهد سطح سرمی HSP70 در بیماران دیابتی نوع ۲ بالاتر از افراد سالم می‌باشد و شاید این سطح سرمی بالا را بتوان به عنوان نشانگری از شدت التهاب و استرس اکسیداتیو در دیابت محسوب کرد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی، هموگلوبین گلیکوزیله

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تهران

* **نشانی:** تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران،

تلفن: ۰۹-۶۶۹۳۰۰۴۰-۰۲۱، پست الکترونیک: nakhjavanim@sina.tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۲/۲۰

تاریخ درخواست اصلاح: ۸۹/۰۱/۱۸

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۱۵

مقدمه

T و B، سلول‌های مایع آمنیوتیک و ماکروفاژ آزاد می‌شود [۶].

در مطالعاتی که در مورد دیابت و سطح سلولی HSP70 انجام شده، نشان داده شده است که پروتئین‌های چاپرونی قادر به محافظت در برابر مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی در سلول‌های جوندگان از طریق محدود کردن استرس‌های سلولی هستند [۸ و ۷] و القای HSF1/HSPs یک راهبرد درمانی مهیج برای دیابت و سندرم متابولیک است، زیرا افزایش پاسخ به استرس‌ها، باعث کاهش التهاب مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین می‌شود [۹]. در بیماران دارای مقاومت به انسولین و بستگان درجه اول آنها، به طور قابل توجهی سطح HSP70 در عضلات اسکلتی کاهش می‌یابد [۸، ۱۰ و ۱۱]. همچنین در مطالعات *Invitro* پیشنهاد شده است که بازیابی سطوح HSPs در بافت‌های حساس به انسولین می‌تواند باعث کاهش مقاومت به انسولین و التهاب شود [۱۲].

HSP70 یک پروتئین قابل القا توسط استرس است و افزایش سطح HSP70 القا شده توسط شوک حرارتی، حساسیت سلول‌های جزیره‌ای را به سمیت نیتریک اکساید کاهش می‌دهد و در نتیجه پیشنهاد شده است که نقش محافظتی در برابر استرس‌های اکسیداتیو بازی می‌کند [۱۳]. در مطالعات حیوانی نشان داده شده است که سطح سرمی HSP70 در رت‌های دیابتی کاهش می‌یابد [۱۴]، همچنین سطح سرمی HSP70 در میمون‌های دیابتی پایین‌تر از میمون‌های سالم گزارش شد [۱۲]. بالعکس مطالعات انسانی نشان داده‌اند که سطح HSP70 در سلول‌های تک هسته‌ای افراد دیابتی به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است [۱۵]. همچنین مکمل اسید فولیک باعث کاهش سطح سرمی HSP70 و هموسیستین و افزایش گلوپتاتون و به طور کلی بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی نوع ۲ که تحت درمان با انسولین نبودند، می‌شود [۱۶].

دیابت، بیماری است که در آن سازوکار دفاعی بافت‌ها معیوب شده و آسیب‌پذیری بافت‌ها به استرس‌ها افزایش می‌یابد. همچنین در دیابت، هیپرگلیسمی و افزایش پروتئین‌های گلیکوزیله می‌تواند منشأ تولید رادیکال‌های

پروتئین‌های شوک حرارتی، خانواده بزرگی از پروتئین‌ها می‌باشند که ساختمان شدیداً محافظت شده آنها نشان دهنده این مطلب است که نقش مهمی را در فرآیندهای اصلی سلول بازی کرده و به عنوان ملازم مولکولی سایر پروتئین‌ها عمل می‌کنند [۱].

پروتئین‌های شوک حرارتی اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارند و در تاخوردگی اولیه و مجدد پروتئین‌ها کمک می‌کنند و باعث محافظت هسته سلول‌ها و غشای لیپیدی در مقابل آسیب می‌شوند و از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند [۲]. خانواده HSP70، حساس‌ترین گروه این پروتئین‌ها به دما بوده و محافظت شده‌ترین ساختار را دارا هستند. HSP70 پروتئین‌هایی هستند که به ATP باند می‌شوند و در ۶۰-۸۰٪ سلول‌های یوکاریوتیک یافت شده‌اند [۱]. HSP70، هم برای عملکرد و هم برای بقای سلول بعد از استرس‌ها؛ حیاتی و مهم می‌باشند. علاوه بر شوک گرمایی محرک‌های متعددی از جمله هیپوکسی، اسیدوز، رده‌های فعال اکسیژن، رده‌های فعال نیتروژن، عفونت‌های ویرال، بدخیمی‌ها، بیماری‌های اتوایمیون و ... باعث القای رونویسی HSP70 می‌شوند [۳].

اگرچه پروتئین‌های شوک حرارتی به طور عمده مولکول‌های داخل سلولی هستند، هنگامی که در پاسخ به استرس‌ها بیش از حد بیان شوند، می‌توانند نقل مکان کرده و در غشای سلولی قرار گیرند و توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند و به عنوان یک اتو آنتی‌ژن عمل کنند. آنها همچنین می‌توانند از سلول‌ها به داخل خون آزاد شوند و فعالیت بیولوژیک داشته باشند [۴]. مطالعات نشان داده است که HSP70 خارج سلولی، فعالیت دوگانه‌ای را هم به عنوان سیتوکاین و هم به عنوان چاپرون (ملازم) ایفا می‌کند [۵]. منشأ HSP70 خارج سلولی، هنوز به روشنی مشخص نشده است اما یافته‌های قبلی حاکی از آن است که HSP70 در سرم افراد سالم، در بیماری‌های عروق کلیوی و عروق محیطی، آترواسکلروز، دیابت نوع ۱ و ۲ و بعد از جراحی در سرم یافت می‌شود و از سلول‌های تومورال، سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی، لنفوسیت

از این افراد که به مدت ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودند، cc ۱۰ نمونه خون وریدی گرفته شد و بعد از سانتریفوژ، نمونه لخته خون سرم آن جدا شده و در 70°C تا زمان اندازه‌گیری آزمایش‌ها نگهداری شد. قند خون ناشتا (FBS) از طریق روش آنزیمی الایزا (کیت پارس آزمون - تهران- ایران)، پروفایل لیپید شامل تری‌گلیسیرید و کلسترول تام و لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) همگی به روش آنزیمی الایزا (کیت پارس آزمون- تهران- ایران) و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش کروماتوگرافی (HPLC) اندازه‌گیری شدند. HSP70 به روش ELISA (کیت USA و EKS-700B) اندازه‌گیری شد و ضریب تغییرات درون و برون سنجش به ترتیب $< 5\%$ و $< 13\%$ بود. منحنی استاندارد طیفی از $50-0.78\text{ ng/ml}$ است.

اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر میانگین و انحراف معیارها برای کلیه متغیرهای کمی و درصد و نسبت برای متغیرهای کیفی به طور جداگانه محاسبه شد. از آزمون آماری T test جهت مقایسه میانگین متغیرها در دو گروه و برای بررسی ارتباط متغیرهای مستقل با سطح سرمی HSP70 از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

جهت بررسی ارتباط HSP70 و هر کدام از متغیرهای مستقل، با حذف تأثیر سایر متغیرها از آنالیز ANCOVA استفاده شد. تفاوت رابطه‌ها با احتمال خطای نوع اول کمتر از 5% ($P < 0.05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و سطح سرمی پارامترهای آزمایشگاهی در دو گروه بیمار و کنترل در جدول ۱ مقایسه شده‌اند. برای ارزیابی رابطه متغیرهای مستقل (سن، BMI، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، FBS و پروفایل لیپید) در هر گروه با HSP70 از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد که بین HSP70 و متغیرهای مستقل در دو گروه رابطه معنی‌داری وجود نداشت [جدول ۲ و ۳]. جهت بررسی ارتباط احتمالی متغیرهای مخدوش کننده با

آزاد باشد. با توجه به نقش مهم HSP70 در سیستم دفاعی بدن و اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن و با توجه به شیوع بالای عوارض دیابت که همگی در ارتباط با استرس‌های اکسیداتیو هستند برآن شدیم تا در مطالعه‌ای سطح سرمی HSP70 را در بیماران تازه تشخیص داده شده دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم اندازه‌گیری کنیم تا مقدمه‌ای برای مطالعات بعدی از جهت راهکارهای درمانی برای تقویت نقش چابرونی HSP70 در کاهش استرس‌های اکسیداتیو و جلوگیری از عوارض دیابت از طریق ملازم‌های شیمیایی از جمله آسپرین یا گرما درمانی باشد.

روش‌ها

۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که کمتر از ۶ ماه از تشخیص دیابت آنها می‌گذشت (۱۸ زن و ۱۸ مرد با میانگین سنی 49 ± 9 سال) مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) در طی سال ۱۳۸۷-۱۳۸۸ و ۳۶ فرد سالم (۱۸ مرد و ۱۸ زن با میانگین سنی 47 ± 7 سال) از میان کارکنان داوطلب بیمارستان انتخاب و بعد از اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه وارد مطالعه شدند.

بیماران دیابتی مواردی بودند که حداقل در ۲ نوبت FBS $\leq 126\text{ mg/dl}$ داشتند و تا زمان نمونه‌گیری، هیچ دارویی اعم از انسولین یا داروهای کاهنده قند خون مصرف نکرده بودند. گروه کنترل، افراد سالم با $FBS < 100\text{ mg/dl}$ بودند. افراد با سابقه مصرف سیگار و داروهای پایین آورنده چربی خون و آسپرین، مبتلایان به بیماری‌های عفونی و التهابی و بدخیمی و نارسایی کلیه ($Cr \geq 2\text{ mg/dl}$) و سابقه انفارکتوس حاد میوکارد یا آنژین ناپایدار قلبی در طی ۶ ماه اخیر و زنان حامله در مطالعه وارد نشدند. اندازه‌گیری قد، وزن، BMI از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) و فشار خون برای کلیه بیماران و افراد گروه کنترل صورت گرفت. اطلاعات اولیه بیماران از جمله سن، سابقه بیماری‌های ایسکمیک قلبی اثبات شده، سابقه فامیلی دیابت و فشار خون و هیپرلیپیدمی، سابقه عفونت حاد یا مزمن اخیر و سابقه مصرف سیگار سؤال و در پرسشنامه‌هایی ثبت شد.

HSP70 از آنالیز ANCOVA استفاده شد که هیچ کدام از متغیرها ارتباط معنی دار با HSP70 نداشتند، در نتیجه احتمال مخدوش کنندگی سایر متغیرها رد می شود و تنها بیماری دیابت با HSP70 در آنالیز ANCOVA به طور مستقل ارتباط معنی دار داشت ($P < 0.001$).

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و مقادیر سرمی پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده و افراد سالم گروه کنترل

متغیر	کنترل سالم	بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده
	زن ۱۸، مرد ۱۸	زن ۱۸، مرد ۱۸
سن (سال)	۴۷±۷	۴۹±۹
نمایه توده بدنی (kgm^2)*	۲۶/۴±۳/۱	۲۸/۳±۴/۴
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۲۰±۱۱	۱۲۵±۱۶
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۸±۷	۸۰±۱۰
قند خون ناشتا (mgdl)*	۹۰±۷	۱۸۷±۴۵
تری گلیسرید (mgdl)*	۱۴۵±۵۸	۲۱۳±۱۴۴
کلسترول تام (mgdl)	۲۰۰±۴۴	۲۰۱±۳۸
HDL (mgdl)	۴۵±۱۲	۴۲±۹
LDL (mgdl)	۱۰۶±۲۵	۱۱۶±۲۵
پروتئین شوک حرارتی ۷۰ کیلودالتونی (ngml)	۰/۲±۰/۱	۰/۵±۰/۳

تعداد افراد مورد مطالعه: ۳۶ بیمار دیابتی نوع دو تازه تشخیص داده شده و ۳۶ فرد سالم در گروه کنترل.

*در مقایسه میان گروه کنترل و گروه دیابتی مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

†مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند؛ †† آزمون آماری مورد استفاده: t-test مستقل.

جدول ۲- ضریب همبستگی HSP70 با متغیرهای مستقل در گروه کنترل

HSP70	متغیر	R
	سن *	-۰/۱۱
	نمایه توده بدنی *	۰/۲۵
	فشار خون سیستولیک *	-۰/۰۲
	فشار خون دیاستولیک *	۰/۰۰۳
	قند خون ناشتا *	۰/۲۴
	تری گلیسرید *	-۰/۰۵
	کلسترول تام *	-۰/۱
	لیپوپروتئین با دانسیته بالا *	-۰/۲۴
	لیپوپروتئین با دانسیته کم *	-۰/۰۵

تعداد گروه کنترل: ۳۶ فرد سالم؛ * ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$)

† آنالیز آماری استفاده شده: ضریب همبستگی پیرسون

جدول ۳- ضریب همبستگی HSP70 با متغیرهای مستقل در بیماران دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده

HSP70	
R	متغیر
۰/۱۱	سن*
۰/۸	نمایه توده بدنی*
۰/۲۶	فشار خون سیستولیک*
۰/۱۶	فشار خون دیاستولیک*
۰/۱۳	قند خون ناشتا*
-۰/۱۶	هموگلوبین گلیکوزیله*
-۰/۱۷	تری گلیسیرید*
۰/۰۳	کلسترول تام*
-۰/۰۷	لیپوپروتئین با دانسیته بالا*
۰/۰۶	لیپوپروتئین با دانسیته کم*

تعداد بیماران: ۳۶ بیمار دیابتی نوع ۲ تازه تشخیص داده شده؛

* ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود ($P > ۰/۰۵$).

† آنالیز آماری استفاده شده: ضریب همبستگی پیرسون

بحث

می‌شود که این یافته‌ها همگی مطرح کننده کاهش استرس اکسیداتیو در این بیماران بود که می‌تواند توجیه کننده کاهش سطح سرمی HSP70 در بیماران تحت درمان با اسید فولیک باشد، در نتیجه Lavin مطرح نمود که HSP70 سرمی می‌تواند یک نشانگر حساس برای ارزیابی شدت بیماری در دیابت نوع ۲ باشد [۱۶].

در مطالعات بر روی حیوانات تجربی و انسان‌ها که بر روی بیان ژن HSP70 در سطح سلول انجام شده، بیان HSP70 در سلول به طور پارادوکس در بیماران دیابتی کاهش یافته است، به عنوان مثال می‌توان به مطالعات Bruce Kurucz و Chung اشاره کرد که نشان دادند HSP70 داخل عضلانی در عضلات اسکلتی بیماران دیابتی نوع ۲ و شرایط مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۱۱ و ۱۰ و ۸]. در مورد سطح سرمی HSP70 در مدل‌های انسانی دیابت، ما موفق به یافتن مطالعه‌ای مشابه با مطالعه حاضر نشدیم. در مورد منبع HSP70 سرمی و نقش محافظتی یا مضر آن هنوز ابهامات زیادی وجود دارد.

Pockley نشان داد که HSP70 سرمی می‌تواند پیشرفت آترواسکلروز در بیمارانی که پرفشاری خون تثبیت شده دارند را پیش‌بینی کند و سطح سرمی بالای HSP70 با شیوع کمتری از افزایش ضخامت اینتیما-مدیا در عروق

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی HSP70 در بیماران دیابتی نوع ۲ به طور معنی‌دار بالاتر از افراد سالم است و تنها بین HSP70 با خود بیماری دیابت ارتباط معنی‌دار از نظر آماری وجود دارد. یادآوری این نکته الزامی است که غلظت HSP70 سرمی توسط فاکتورهای استرس‌زای زیادی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. Oglesbec و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که کتواسیدوز دیابتی باعث افزایش سطح HSP70 خارج سلولی می‌شود و این افزایش بخشی از پاسخ به استرس سیستمیک می‌باشد و HSP70 خارج سلولی به موازات تغییرات گلوکز خون در کتواسیدوز دیابتی افزایش می‌یابد [۱۷]. همچنین R. Njemini و همکاران نشان دادند که رابطه مثبتی بین سطح سرمی HSP70 و نشانگرهای مختلف التهابی از جمله تعداد مونوسیت، سطح سرمی $TNF-\alpha$ ، غلظت پلاسمایی CRP و فیبرینوژن در پاتولوژی‌های مختلف وجود دارد و سطح سرمی HSP70 رابطه مستقیمی با شرایط التهابی دارد [۱۸]. مطالعه Lavin نیز نشان داد که تجویز مکمل اسید فولیک باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح سرمی HSP70 و کاهش سطح پلاسمایی هموسیستین و افزایش گلوپروتئین در بیماران دیابتی نوع ۲ که تحت درمان با انسولین نیستند

مطالعه دکتر جعفرنژاد که بر روی رت‌های دیابتی انجام شد، نشان داد که در حضور غلظت‌های بالای گلوکز، HSP70 گلیکیم می‌شود و عملکرد چارپرونی خود را از دست می‌دهد که این خود زمینه‌ساز آسیب‌پذیر بودن بیماران دیابتی در برابر استرس‌ها و شروع مشکلات ثانویه در آنها می‌باشد [۱۴].

در پایان از مجموع مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران دیابتی نوع ۲ به علت وجود عوامل استرس‌زای متعدد، افزایش در سطح سرمی HSP70 دیده می‌شود. اما این که آیا هیپرگلاسمی مزمن باعث گلیکیم شدن HSP70 و کاهش عملکرد چارپرونی و محافظتی آن در انسان‌های مبتلا به دیابت می‌شود یا خیر، سؤال است که باید مطالعات در آینده به آن پاسخ دهند.

بنابراین می‌توان این نظریه را مطرح نمود که شاید سطح سرمی بالای HSP70 در دیابت، نه تنها نقش حفاظتی نداشته باشد، بلکه نشانگری از شدت التهاب و استرس اکسیداتیو در این بیماران باشد که باعث پیشرفت واکنش‌های التهابی بعدی و ایجاد عوارض میکرو و اسکولار و ماکرو و اسکولار دیابت شود [۱۵ و ۱۶].

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است. از آن جمله می‌توان به عدم ارزیابی شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی اشاره نمود که اثبات این موضوع را که HSP70 می‌تواند نشانگری از استرس اکسیداتیو و شدت بیماری در دیابت باشد، با مشکل مواجه می‌سازد. به علاوه حجم نمونه بالاتر در مطالعات بعدی با قدرت بیشتر، می‌تواند یافته‌های موجود را تأیید نماید.

در نهایت به نظر می‌رسد کلید حل همه سؤالات فوق، یافتن منبع HSP70 در گردش خون و طرح‌ریزی مطالعه‌ای است که ارتباط سطح HSP70 داخل سلولی را در بافت‌های حساس به انسولین در مقایسه با HSP70 خارج سلولی در مدل‌های انسانی دیابت اندازه‌گیری کند و رابطه آن را با عوارض میکرو و اسکولار و ماکرو و اسکولار دیابت و نشانگرهای التهابی مورد ارزیابی قرار دهد.

کاروتید بیماران همراه است و احتمال دارد که HSP70 سرمی نقش حفاظتی یا تعدیل‌کننده در برابر پیشرفت آترواسکلروز داشته باشد [۱۹]. مطالعه Jianhui Zhu نیز نشان داد که سطح سرمی Hsp70 در افرادی که بیماری کرونر ندارند بالاتر از افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر است که به نظر می‌رسد ناشی از اثر حمایتی HSP70 خارج سلولی علیه آسیب ایسکمیک سلول‌ها باشد [۴]. اما مطالعه دیگر Pockley نشان دهنده سطوح بالای HSP70 سرمی در بیماران با بیماری عروق محیطی و عروق کلیوی در مقایسه با افراد سالم بود که این افزایش را به پاسخ التهابی در نتیجه آترواسکلروز تثبیت شده در این بیماران نسبت داد [۲۰].

از آن جا که بیان HSp70 توسط عوامل محرک زیادی افزایش می‌یابد (از جمله هیپوکسی، رده‌های فعال اکسیژن، عفونت‌ها و اشعه UV، استرس گرمایی و...) و از آن جایی که دیابت بیماری است که با افزایش التهاب و اکسیداسیون و گلیکاسیون ارتباط دارد، پیش‌بینی می‌شود که در پاسخ به این عوامل در بیماری دیابت باید به طور محافظتی سطح HSP بالا باشد، چنان که Yabunaka در مطالعه خویش نشان داد که سطح HSP70 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی در بیماران نوع ۲ دیابت در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته است [۱۵].

در مطالعه حاضر بین سطح سرمی HSP70 و سایر متغیرها هیچ گونه ارتباطی وجود نداشت و تنها دیابت و HSP70 ارتباط مستقل و معنی‌دار داشتند. بنابراین می‌توان این طور برآورد نمود که احتمالاً ماهیت التهابی موجود در بیماری دیابت، باعث افزایش سطح سرمی HSP70 شده است.

از آنجایی که سطوح بالای HSP70 که توسط شوک گرمایی القا شده باشد می‌تواند حساسیت سلول‌های جزیره‌ای را به توکسیسیته نیتریک اکساید کاهش دهد، بدین جهت تصور می‌شود در دفاع علیه آسیب‌های اکسیداتیو مفید باشد [۱۳]. اما اگر بیان بیش از حد HSP70 به علت هیپرگلاسمی مزمن و افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد در دیابت ادامه یابد، ممکن است توانایی HSP70 در مقابله با استرس‌های اکسیداتیو و تطابق با شرایط پر استرس کاهش یابد [۱۵].

سپاسگزاری

هورمون مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان امام خمینی (ره) به ویژه جناب آقای صفری و پرسنل آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر(عج)، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی این نهاد و پرسنل آزمایشگاه

مأخذ

- Juliann G, Kiang, George C, Tsokos. Heat shock protein 70 KDa: Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology. *Pharmacol Ther* 1998; 80(2):183-201.
- Hooper PL, Hooper JJ. Loss of defense against stress: Diabetes and heat shock proteins. *Diabetes Technology & Therapeutic* 2005; 7:204-208.
- Kevin C. Kregel. Invented Review: Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002; 92:2177-2186.
- 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.
- Molvarec A, Rigo J, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Füst G, et al. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology* 2007; 74:163-169.
- 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.
- Özcan U, Yilmaz E, Özcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Görgün CZ et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313:1137-1140.
- Chung J, Nguyen AK, Henstridge DC, Holmes AG, Stanley Chan M.H, Mesa JL et al. HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(5):1739-1744.
- McCarty MF. Induction of heat shock proteins may combat insulin resistance. *Med Hypotheses* 2006; 66:527-534.
- Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidants defense mechanism. *Diabetes* 2003; 52:2338-2345.
- Kurucz I, Morva A, Vaag A, Eriksson KF, Huang X, Groop L, Koranyi L. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51:1102-1109.
- Kavanagh K, Zhang Li, Janice D, Wagner. Tissue-Specific regulation and expression of heat shock proteins in type 2 diabetic monkeys. *Cell stress and chaperones* 2009; 14:291-299.
- Burkat V, Liu H, Bellmann K, Wissing D, Jäättela M, Cavallo MG et al. Natural resistance of human beta cells toward nitric oxide is mediated by heat shock protein 70. *J Biol Chem* 2000; 275 (26):19521-8.
- Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ, Banasadeh S. The improvement effect of L-Lys as a chemical chaperone on STZ-Induced diabetic rats, protein structure and function. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (1):64-73.
- Yabunaka N, Ohtsuka Y, Watanabe I, Noro H, Fujisawa H, Agishi Y. Elevated levels of heat-shock protein 70 (HSP70) in the mononuclear cells of patients with non- insulin – dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and clinical Practice* 1995; 30:143-147.
- Hunter-Lavin C, Hudson PR, Mukherjee S, Davies GK, Williams CP, Harvey JN, et al. Folate supplementation reduces serum HSP70 levels in patients with type 2 diabetes. *Cell stress & Chaperones* 2004; 9(4):344-349.
- Michael J, Oglesbee, Anee V. Herdman, Gregory G. Passmore, William H. Hoffman. Diabetic ketoacidosis increases extracellular levels of the major inducible 70-kDa heat shock protein. *Clinical Biochemistry* 38 (2005) 900-904.
- 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.
- Pockley AG, Georgiades A, Thulin T, Faire UD, Frosteg ard J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension* 2003; 42:235-238.
- Wright BH, Corton JM, El-Nahas AM, Wood RFH, Pockley AG. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (HSP70) in peripheral and renal vascular disease. *Heart Vessels* 2000; 15:18-22.