

اثر استرس هیپوگلیسمی بر سیتوکین های پیش التهابی و نشانگرهای قلبی عروقی

محمد رضا مهاجری تهرانی^{۱*}، مهرانوش محسنی^۱، فاطمه محمدزاده^۱، پرویز حسینی^۱، محمد حسین گذشتی^۲، لاله رضوی نعمت الهی^۳، محمد حسن فروزانفر^۱، کبری امیدفر^۱، مریم اعلا^۱، عباس کتابچی^۲، باقر لاریجانی^۱

چکیده

مقدمه: دیابت به عنوان فرایندی التهابی و مزمن، یکی از علل مهم ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی به شمار می رود و نقش هیپرگلیسمی از طریق برخی از سازوکارهای بیوشیمیایی در ایجاد عوارض میکرو و ماکروواسکولار مشخص شده است. هیپوگلیسمی نیز یکی از عوارض ناخواسته درمان های دارویی در بیماران دیابتی است و ارتباط آن با اختلالات قلبی عروقی نشان داده شده؛ حال آن که تاثیر آن بر نشانگرهای التهابی تاثیر گذار بر روی بیماری های قلبی عروقی، شناخته شده نیست. این مطالعه به منظور بررسی تاثیر هیپوگلیسمی به عنوان یک استرس بر نشانگرهای التهابی موثر بر بیماری های قلبی عروقی در افراد سالم انجام شده است.

روش ها: مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی با تزریق $0.1-0.15 \text{ u/kg}$ انسولین رگولار به صورت داخل وریدی جهت ایجاد هیپوگلیسمی (قند کمتر یا مساوی 39 mg/dl) در ۱۵ داوطلب سالم انجام شد. کل زمان آزمایش ۲۴۰ دقیقه برای هر فرد بود و سطوح سرمی گلوکز، کورتیزول، ACTH، اپی نفرین، نوراپی نفرین، هورمون رشد و سیتوکین های پیش التهابی (CRP, $\text{TNF-}\alpha$, IL-8, IL-6, IL-1 β) در زمان های پایه و ۲۴۰، ۱۲۰، ۶۰، ۴۵،۳۰ دقیقه بعد از تزریق انسولین اندازه گیری شد.

یافته ها: سطح سرمی هورمون های کورتیزول، هورمون رشد، اپی نفرین، نوراپی نفرین و ACTH در زمان هیپوگلیسمی افزایش یافته بود ($P < 0.05$). افزایش سطوح سرمی عوامل پیش التهابی $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-1 β در زمان هیپوگلیسمی کاملاً معنی دار بودند ($P < 0.05$) اما در مورد دو مارکر CRP و IL-8، رابطه معنی داری بین زمان هیپوگلیسمی و میانگین تغییرات دیده نشد.

نتیجه گیری: هیپوگلیسمی به عنوان یک استرس غیر اختصاصی مانند هیپرگلیسمی می تواند با فعال کردن سیستم اتونوم و ترشح کاتکول آمین ها، سبب افزایش برخی از نشانگرهای قلبی عروقی و سیتوکین های التهابی موثر در بیماری های قلبی عروقی می گردد.

واژگان کلیدی: استرس، هیپوگلیسمی، بیماری های قلبی عروقی، سیتوکین های پیش التهابی، نشانگرهای قلبی عروقی

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- بخش غدد، دانشگاه تنسی آمریکا

* **نشانی:** تهران خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کد پستی ۱۴۱۱۴، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۲۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲

پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

دیابت به عنوان یک فرآیند التهابی مزمن مرتبط با مقاومت به انسولین یا کاهش ترشح آن شناخته شده است [۱]، به طوری که در جریان این بیماری، نقش برخی از عوامل التهابی و سیتوکین ها مانند اثر IL-6 در متابولیسم گلوکز از طریق تغییر در حساسیت به انسولین [۲ و ۳] و ارتباط-TNF α با نقص عملکرد انسولین در بافت های محیطی [۴ و ۵] ثابت شده است. از طرفی دیابت یکی از علل مهم ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی به شمار می رود و نقش هیپرگلیسمی از طریق برخی از سازوکارهای بیوشیمیایی در ایجاد عوارض میکرو و ماکروواسکولار مشخص شده است. بسیاری از مطالعات نقش سازوکارهای التهابی در فرآیند بیماری های قلبی-عروقی را نشان داده اند [۸-۶] و حتی آترواسکلروز به عنوان یک بیماری التهابی، شناخته شده است [۹]. این موضوع در بیماران دیابتی که به عوارض قلبی عروقی دچار می گردند نیز به طور واضح نشان داده شده است [۹-۱۲].

در مطالعه ای که کتابچی و همکارانش [۱۳] بر روی بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی (DKA) و کمای هیپراسمولار انجام داده اند، ثابت گردید که در جریان DKA و کمای هیپراسمولار سطوح سیتوکین های پیش التهابی^۲ (IL-8, IL-1B, TNF- α , IL-6)، نشانگرهای التهابی (CRP)، عوامل خطر قلبی (هموسیستین) و همچنین هورمون های تنظیم کننده (کورتیزول، هورمون رشد، اپی نفرین و نور اپی نفرین) بدون وجود عفونت واضح و بیماری ایسکمی حاد قلبی افزایش می یابند و پس از درمان با انسولین، به سطوح طبیعی یا نزدیک به نرمال (به جز هموسیستین) باز می گردند.

هیپوگلیسمی یکی از عوارض نا خواسته درمان های دارویی در بیماران دیابتی می باشد و ارتباط آن با اختلالات قلبی عروقی نشان داده شده است [۱۴]. اما نقش آن بر روی نشانگرهای التهابی تاثیر گذار بر روی بیماری های قلبی عروقی شناخته شده نیست. بر این اساس این مطالعه با هدف بررسی تاثیر استرس هیپوگلیسمی به عنوان یک

استرس بر روی سطوح سیتوکین ها و نشانگرهای التهابی موثر در بیماری های قلبی عروقی در افراد سالم انجام شد.

روش ها

این بررسی به صورت یک مطالعه مداخله ای بر روی ۱۵ داوطلب سالم بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام شد. جمعیت مورد مطالعه ۱۵ مرد داوطلب سالم بودند که بر اساس یک اعلان عمومی و نصب دعوتنامه در تابلوهای بیمارستان شریعتی و مراجعه به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران بر اساس معیارهای ذکر شده وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود شامل محدوده سنی ۱۹ - ۴۰ سال و BMI حدود $19-30 \text{ kg/m}^2$ بودند. معیارهای خروج شامل: آنمی ($<30\%$ هماتوکریت) سابقه بیماری مزمن (بیماری قلبی عروقی، بیماری کبدی، بیماری کلیوی)، سابقه بیماری نورولوژیک (مانند تشنج)، سابقه دیابت ملیتوس، سابقه پرفشاری خون، ابتلای به عفونت فعال، قند ناشتای $<126 \text{ mg/dl}$ (با استفاده از گلوکومتر) و عدم سابقه مصرف سیگار.

همچنین در ابتدا آزمایش های زیر برای همه داوطلبان شرکت کننده در طرح شامل AST, Cr, BUN, CBC diff, ALT, ALK-Ph انجام شد.

پس از انتخاب بر اساس معیارهای ورود و خروج، مطالعه با تجویز وریدی $0.1-0.15 \text{ u/kg}$ انسولین رگولار درحالی که فرد در حالت خوابیده قرار داشت، انجام شد و قند توسط گلوکومتر (Accu-Check ساخت کشور آلمان) هر ۱۰ - ۵ دقیقه تا ۴۵ دقیقه اول و بعد به فواصل بیشتر توسط گلوکومتر بررسی گردید. معیار رسیدن به هیپوگلیسمی در این مطالعه قند کمتر یا مساوی 39 mg/dl و یا علامتدار شدن فرد شامل تائیکاردی، رنگ پریدگی، احساس گرسنگی، پارستزی و تعریق در نظر گرفته شد (در صورتی که قند خون در حین اجرای طرح به کمتر از 30 mg/dl می رسید. به دلیل عوارض احتمالی و خطرناک قند کمتر از 30 mg/dl ، از مطالعه خارج شده و بلافاصله دکستروز 50% برای وی شروع و در صورت نیاز انفوزیون گلوکز هیپرتونیک 10% با سرعت 100 cc/h ادامه داشت و هر ۵

1 - Diabetic ketoacidosis

2 - Proinflammatory cytokines

تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا گردید.

یافته‌ها

میانگین سنی ۱۵ داوطلب شرکت کننده 34 ± 4 سال و BMI 27 تا 24 kg/m^2 بود. تمامی داوطلبان بین زمان‌های ۳۰ و ۴۵ دقیقه دچار علائم کاهش قند خون یا هیپوگلیسمی بین 30 mg/dl تا 39 شدند. علاوه بر این که نتایج به دست آمده برای هر فرد در زمان‌های متفاوت با یکدیگر مقایسه شدند، میانگین نتایج هر عامل التهابی به تفکیک زمانی مورد مقایسه قرار گرفت. سطح سرمی هورمون‌های تنظیم کننده^۱ شامل کورتیزول، هورمون رشد، اپی نفرین، نوراپی نفرین و ACTH در زمان هیپوگلیسمی (دقایق ۳۰ و ۴۵) و دقیقه ۶۰ افزایش یافته بود ($P < 0.05$) (جدول ۱).

در جدول ۲ میانگین تغییرات سطح سرمی عوامل التهابی IL-1B, IL-6, IL-8, TNF- α و CRP در زمان‌های مختلف آورده شده است، همان طور که ملاحظه می‌شود، تغییرات سطح سرمی عوامل التهابی TNF- α , IL-6, IL-1 β در زمان هیپوگلیسمی کاملاً معنی دار بودند ($P < 0.05$) (نمودار ۱). اما در مورد دو نشانگر CRP و IL-8، رابطه معنی داری بین زمان هیپوگلیسمی و میانگین تغییرات دیده نشد ($P < 0.05$) (نمودارهای ۲ و ۳). سطح سرمی عامل التهابی TNF- α در مقایسه زمان ۴۵ با زمان‌های ۳۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ اختلاف معنی داری داشت. در واقع افزایش معنی دار TNF- α ، ۱۵ دقیقه پس از هیپوگلیسمی اتفاق افتاد. سطح سرمی عامل التهابی IL-6، در مقایسه زمان ۱۲۰ دقیقه با زمان‌های ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه به طور بارزی افزایش داشت ($P < 0.05$). سطح سرمی عامل التهابی IL-1 β در مقایسه زمان ۳۰ دقیقه با زمان ۲۴۰ دقیقه با $P = 0.029$ افزایش یافت. این فاکتور التهابی در زمان هیپوگلیسمی (دقیقه ۳۰) دچار کاهش شد.

دقیقه قند خون تا رسیدن به بالای ۷۰ و پایدار ماندن آن با گلوکومتر چک گردید). ۲ نفر از داوطلبان قند خون کمتر از 30 mg/dl پیدا کردند که با رعایت موارد فوق بدون هیچ عارضه‌ای از مطالعه حذف شدند. همه داوطلبان بین زمان‌های ۳۰-۴۵ دقیقه، دچار علائم هیپوگلیسمی و افت قند خون بین 30 - 44 mg/dl شدند.

کل مدت آزمایش ۲۴۰ دقیقه برای هر فرد بود و سطوح کورتیزول، هورمون رشد، اپی نفرین، نوراپی نفرین، ACTH، IL-1B, IL-6, IL-8, TNF- α ، CRP، گلوکز در زمان ۰ و زمان‌های ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۱۲۰، ۲۴۰ دقیقه بعد از تزریق انسولین اندازه گیری شد. در طی زمان اجرای طرح، به منظور پیشگیری از ایجاد هر گونه عارضه احتمالی برای فرد، کلیه امکانات احیاء فراهم شده و تیم متخصصان آنکال در دسترس بودند.

داوطلبان تا ۳ ساعت پس از اتمام طرح از نظر وجود هر گونه عارضه احتمالی تحت نظر گرفته شدند. نمونه‌های گرفته شده از داوطلبان در لوله‌های EDTA جمع آوری گردید و سرم آنها توسط دستگاه سانتریفیوژ Jouan مدل B 3.11 با سرعت 3000 rpm جداسازی و در دمای 80 - درجه سانتی گراد تا هنگام اندازه گیری آزمایش‌های ذکر شده، نگهداری شد. برای اندازه گیری نشانگرهای التهابی از روش ELISA و کیت Promokine، هورمون رشد (پلازما) از روش ELISA و کیت Mono Baid (USA)، اپی نفرین و نوراپی نفرین از روش EIA و کیت LDN (Germany)، کورتیزول از روش RIA و کیت Specteria، برای اندازه گیری ACTH از روش IRMA با استفاده از کیت IRA Immunotech در مقیاس آزمایشگاه استفاده شد.

اطلاعات بدست آمده توسط روش آنالیز واریانس ANOVA با استفاده از برنامه آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ تجزیه و تحلیل گردید و مقادیر P برای تعدد آزمون آماری، به روش finners adjusted P value تصحیح گردید و در مقایسه زمان‌های متوالی با وضعیت پایه (زمان صفر) P کمتر از ۰/۰۵، معنی دار در نظر گرفته شد. مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کسب رضایت نامه از داوطلبان شرکت کننده، در مرکز

جدول ۱- تغییرات سطح سرمی هورمون های تنظیم کننده در زمان های ۰، ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه

شاخص زمان	صفر	۳۰	۴۵	۶۰	۱۲۰	۲۴۰
(µg/dL)Cortisol	۱۱/۴۴ ± ۴/۶۴	*۹/۷۹ ± ۳/۰۸	۱۳/۶۱ ± ۵/۰۱	*۱۴/۸۸ ± ۵/۴۰	۲۰/۶۷ ± ۲۷/۷۵	*۷/۹۶ ± ۳/۱۱
(ng/mL) GH	۴/۷۶ ± ۱۲/۶۳	۴/۴۴ ± ۱۳/۲۵	*۲۱/۷۰ ± ۲۲/۱۴	*۲۸/۳۱ ± ۲۰/۶۶	*۲۲/۶۲ ± ۱۴/۳۸	۲/۹۳ ± ۵/۹۰
(pg/mL) ACTH	۱۰/۰۶ ± ۹/۳۹	*۱۹/۶۹ ± ۱۹/۴۵	*۷۱/۳۱ ± ۷۷/۱۸	*۵۳/۰۲ ± ۶۷/۲۷	۲۹/۲۸ ± ۴۷/۵۷	۵/۶۱ ± ۳/۹۵
(nmol/L)Adrenalin	۷۰/۲۱ ± ۳۰/۳۷	۵۴۱/۶۴ ± ۸۷۲/۴۵	*۱۲۶۷/۷۱ ± ۱۰۵۵/۵۵	*۹۸۰/۶۴ ± ۱۰۵۱/۳۷	*۱۳۷/۶۴ ± ۶۸/۳۰	*۹۲/۷۱ ± ۳۴/۲۸
(pg/mL)Noradrenalin	۵۵۷/۴۰ ± ۴۳۳/۱۱	*۷۶۲/۷۳ ± ۳۵۵/۵۹	۷۵۸/۸۶ ± ۴۲۵/۷۵	*۷۹۲/۸۶ ± ۳۳۷/۵۹	۶۴۳/۰۰ ± ۳۶۳/۷۶	*۸۲۲/۹۳ ± ۳۷۷/۹۸
(mg/dl)BS	۱۰۱/۴	۳۹	۶۰	۶۲	۸۴	۹۸

GH: Growth Hormone, ACTH: Adrenocorticotropin Hormone, BS: Blood Sugar

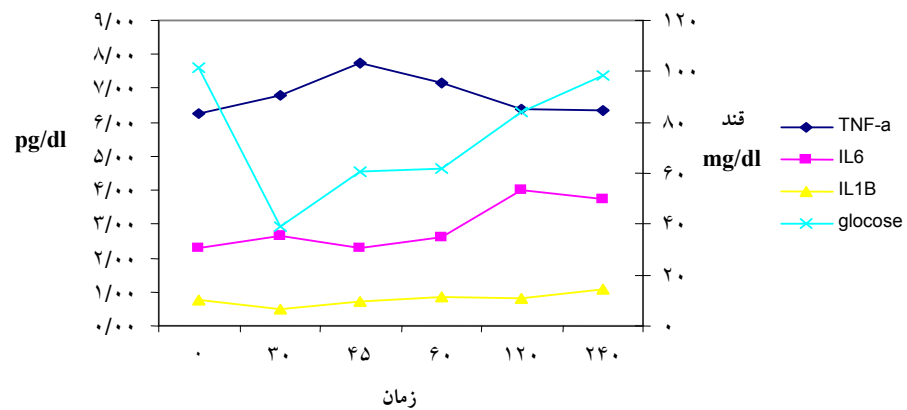
† مقادیر ± نشانگر Mean±SD است
*مقادیر P معنی دار می باشد (P<۰/۰۵).

جدول ۲- تغییرات سطح سرمی عوامل IL-8, IL-1β, IL-6, TNF-α و CRP ۱۵ داوطلب در زمان های ۰، ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه

شاخص زمان	صفر	۳۰	۴۵	۶۰	۱۲۰	۲۴۰
(pg/mL) TNF-α	۶/۲۴ ± ۰/۶۲	۶/۶۵ ± ۰/۷۰	*۷/۴۷ ± ۰/۷۵	۷/۱۰۰ ± ۰/۷۶	۶/۴۵ ± ۰/۶۶	۶/۳۰ ± ۰/۷۶
(pg/mL) IL-6	۲/۳۰ ± ۰/۲۶	۲/۵۲ ± ۰/۲۶	۲/۱۷ ± ۰/۱۷	۲/۴۷ ± ۰/۲۳	*۳/۸۷ ± ۰/۲۹	۳/۸۲ ± ۰/۴۴
(pg/mL) IL-1B	۰/۷۹ ± ۰/۲۸	*۰/۴۵ ± ۰/۱۱	۰/۶۳ ± ۰/۱۸	۰/۷۹ ± ۰/۳۱	۰/۷۹ ± ۰/۱۶	۱/۰۳ ± ۰/۲۴
(pg/mL) IL-8	۹/۵۴ ± ۱/۹	۱۰/۱۰ ± ۲/۰۶	۱۰/۵۵ ± ۲/۰۶	۱۲/۸۸ ± ۲/۰۷	۹/۵۴ ± ۱/۷۴	۹/۵۲ ± ۱/۵۴
(mg/dl)CRP	۰/۲۳ ± ۰/۰۷	۰/۲۱ ± ۰/۰۶	۰/۲۳ ± ۰/۰۷	۰/۲۳ ± ۰/۰۷	۰/۲۲ ± ۰/۰۶	۰/۲۱ ± ۰/۰۶
(mg/dl)BS	۱۰۱/۴ ± ۲/۵	۳۹/۱ ± ۵/۳	۶۰/۴ ± ۴/۲	۶۱/۶ ± ۴/۷	۸۳/۹ ± ۴/۶	۹۸/۲ ± ۳/۳

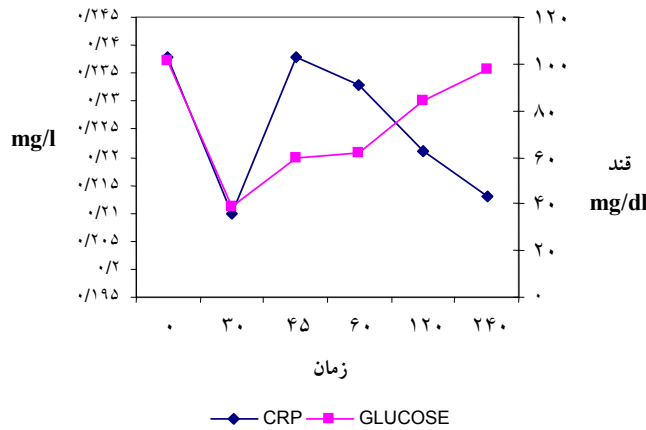
IL-6: Interleukin-6 , IL-1B: Interleukin-1B, CRP: c Reactive Protein, BS: Blood Sugar

† مقادیر ± نشانگر Mean±SD است
*مقادیر P معنی دار می باشد (P<۰/۰۵).

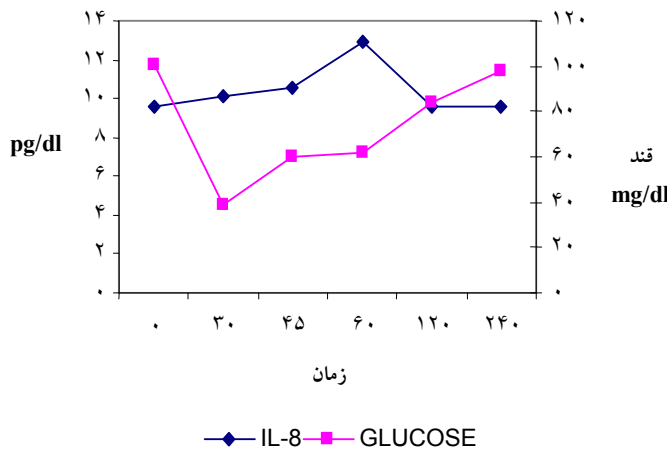


نمودار ۱- تغییرات میانگین سطح سرمی عوامل التهابی IL-1β و IL-6, TNF-α در زمان های ۰، ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه متعاقب هیپوگلیسمی در ۱۵ داوطلب سالم

IL-6: Interleukin-6, IL-1B: Interleukin-1B, TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α



نمودار ۲- تغییرات میانگین سطح سرمی عامل التهابی CRP در زمان‌های ۰ و ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه متعاقب هیپوگلیسمی در ۱۵ داوطلب سالم



نمودار ۳- تغییرات میانگین سطح سرمی عامل التهابی IL-8 در زمان‌های ۰ و ۳۰ و ۴۵ و ۶۰ و ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه متعاقب هیپوگلیسمی در ۱۵ داوطلب سالم

CRP: C Reactive Protein
IL-8: Interleukin-8

کردن سیستم سمپاتیک، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و محور رنین-آنژیوتانسین، باعث آزاد شدن هورمون‌های کنترل‌کننده فرآیند استرس در بدن شامل اپی نفرین، نوراپی نفرین، کورتیزول، هورمون رشد، گلوکاگون و رنین و همچنین هموسیستین می‌گردد [۱۵]. از طرفی استرس سبب برانگیخته شدن پاسخ به فاز حاد شبیه آنچه در التهاب رخ می‌دهد به صورت افزایش فعالیت ماکروفاژها و Mast cell ها، ترشح سیتوکین‌ها از لنفوسیت‌ها و سایر مارکرهای التهابی و پروتیین‌های فاز حاد می‌گردد [۱۵]

بحث

در این مطالعه تغییرات سطوح سیتوکین‌ها و نشانگرهای التهابی موثر در بیماری‌های قلبی عروقی متعاقب استرس هیپوگلیسمی مورد بررسی قرار گرفت.

در نتایج به دست آمده از این تحقیق، تغییرات سطح سرمی عوامل التهابی $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و $IL6$ به دنبال استرس هیپوگلیسمی القا شده معنی‌دار بوده و نشان‌دهنده افزایش سطح خونی عوامل التهابی نامبرده است. استرس با فعال

با شرایط سنی مشابه، سطح CRP ۴ ساعت پس از تزریق انسولین در هر دو گروه تغییر معنی داری نداشت، اما پس از ۲۴ ساعت از تزریق انسولین، افزایش سطح CRP در هر دو گروه معنی دار بود [۲۶]. در این مطالعه فقط به مدت ۴ ساعت نمونه گیری صورت گرفت و از تغییرات احتمالی CRP بعد از ۴ ساعت از وقوع و جبران هیپوگلیسمی، شواهدی در دست نمی باشد. اثر IL-8 به عنوان یک سیتوکین مستقل از سایر سیتوکین ها در بیماری های قلبی عروقی شناخته شده است [۲۷]. در این مطالعه تغییر سطح سرمی IL-8 متعاقب استرس هیپوگلیسمی معنی دار نبود گرچه در زمان ۶۰ که تقریباً در تمامی داوطلبان زمان جبران هیپوگلیسمی می باشد افزایشی در سطح سرمی آن دیده می شود ولی این تغییر معنی دار نبود.

در یک مطالعه دیده شد که سطح IL-8 پس از مصرف گلوکز با هدف انجام تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)، در افرادی که تست تحمل گلوکزشان مختل بوده بالاتر از گروه با تست تحمل طبیعی است. به عبارتی با افزایش قند خون، سطح IL-8 نیز بالاتر بوده است [۲۸].

در مطالعه دیگری که اثر هیپوگلیسمی را در افراد سالم و افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ بر روی ظرفیت تولید سیتوکین ها (IL-1 β , IL-6, TNF- α) به روش Hyperinsulinemic stepped hypoglycemic glucose clamps بررسی کرده، دیده شد که هیپوگلیسمی به طور اختصاصی باعث کاهش ظرفیت تولید TNF- α در افراد سالم و در افراد دیابت نوع ۱ می شود. این کاهش تولید در مورد سایر سیتوکین ها وجود نداشت و همچنین کاهش فوق غیر وابسته به سطح انسولین و آدرنالین و IL-10 (سیتوکین دارای خواص ضد التهابی) بوده است. به عبارتی در این مطالعه آمده است که هیپوگلیسمی ممکن است به عنوان یک عامل استرس زای سیستمیک باعث Down regulation سیتوکین های التهابی شود و اثرات متناقض هیپوگلیسمی روی سیتوکین ها می تواند مربوط به تأثیر خود گلوکز باشد، چون در مطالعات *in vitro* آمده که تولید TNF- α همراه با افزایش گلوکز افزایش می یابد (این موضوع در مورد IL-1 β صدق نمی کند)، پس شاید کاهش گلوکز باعث کاهش تولید TNF- α شود [۲۹].

[آزاد شدن سیتوکین ها و پروتئین های فاز حاد در خون به دنبال استرس حتی در افراد بدون علامت هم به عنوان یک عامل پیش بینی کننده در ابتلا به بیماری های قلبی عروقی می باشد] [۱۶ و ۱۷]. در مطالعات بسیاری به تغییرات و نقش این عوامل التهابی متعاقب استرس های فیزیولوژیک و سایکولوژیک در بروز بیماری های قلبی به ویژه دو عامل التهابی IL-6 و TNF- α اشاره شده است [۱۷]. این پدیده در بیماران دیابتی بیشتر حایز اهمیت است به طوری که سطح IL-6 و TNF- α در بیماران دیابتی و بدون علائم درگیری قلبی عروقی بالا گزارش شده است [۱۸]. در بیماران جوان مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز که از کنترل مناسب قند برخوردار بودند و علامتی دال بر درگیری قلبی عروقی نداشتند، سطح سرمی IL-6 نسبت به گروه کنترل غیر دیابتی با شرایط یکسان بیشتر از حد طبیعی و شروع فرایند آترواسکلروز در آنها زودتر از جمعیت سالم بود [۱۹].

در این مطالعه بر خلاف انتظار، سطح سرمی CRP متعاقب استرس هیپوگلیسمی تغییرات معنی داری نداشت و حتی در زمان هیپوگلیسمی به کمتر از زمان پایه نیز رسیده بود. بدین صورت که از زمان تزریق انسولین، به موازات نمودار هیپوگلیسمی کاهش داشته (از زمان ۰ تا زمان ۳۰) و پس از آن با جبران هیپوگلیسمی و افزایش قندخون (از زمان ۳۰ تا ۴۵) به مقدار پایه برگشته است و باز از مقدار سطح پایه نیز کمتر شده است. از آنجایی که مقدار CRP با BMI و سطح لیپیدهای خون و همچنین با قند ناشتا در ارتباط است و از طرفی دو عامل TNF- α و IL-6 در ترشح پروتئین های فاز حاد از کبد موثرند [۲۰]، شاید بتوان این پدیده را به نقش ضد التهابی انسولین نسبت داد [۲۱] به طوری که دیده شده در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد [۲۲] و بیماران بد حال دچار سوختگی [۲۳ و ۲۴]، به دنبال تزریق انسولین و اثر ضد التهابی آن در کاهش سطح سرمی CRP، این بیماران زودتر از گروه کنترل دچار بهبود شده اند. همچنین در بیماران دیابتی نوع ۲ با عدم کنترل مناسب قند خون، درمان با انسولین به مدت ۶ هفته سطح سرمی CRP را کاهش داده است [۲۵].

در مطالعه ای دیگر دیده شد که در هیپوگلیسمی القا شده به دنبال تزریق انسولین در افراد دیابتی نوع ۱ و افراد سالم

هیپوگلیسمی به طور معنی داری بالاتر بوده است؛ اما وقوع حوادث قلبی-عروقی در این بیماران تفاوت معنی داری با گروه مصرف کننده سایر داروها نداشته است [۳۲]. با وجود این با توجه به نتایج مطالعه اخیر و مطالعات قبلی، احتمالاً استرس صرف نظراً عامل بوجود آورنده آن می تواند همراه با افزایش عوامل خطر قلبی-عروقی باشد و شاید بتوان با درمان یا پیشگیری از وضعیت های توأم با استرس (مثل هیپوگلیسمی) کاهش وقوع حوادث قلبی-عروقی را سبب شد. از طرفی استرس می تواند همراه با افزایش سطح سیتوکین ها باشد و نقش سیتوکین ها در مطالعات مختلف در پیدایش عوارض میکروواسکولار دیابت قویاً مطرح شده است. پس جلوگیری از هیپوگلیسمی و درمان آن، ممکن است در کاهش عوارض میکروواسکولار دیابت نیز نقش داشته باشد.

در واقع می توان گفت که برآیند نوسانات سطوح سیتوکین های التهابی، تعیین کننده وقوع حوادث قلبی-عروقی خواهد بود.

برای اجتناب از عوارض دیررس دیابت، کنترل مناسب قند خون اجتناب ناپذیر است و در بیماران دیابتی نوع ۱ از ابتدای تشخیص بیماری و در دیابت نوع ۲ با گذشت چندین سال از تشخیص بیماری و افزایش سال های ابتلا به این بیماری، ضرورت شروع انسولین برای کنترل مناسب تر قندخون چه به تنهایی و چه در ترکیب با داروهای خوراکی افزایش می یابد و درمان با انسولین خطر هیپوگلیسمی را در این بیماران افزایش می دهد [۳۳]. هیپوگلیسمی تکرار شونده در بیماران دیابتی به ویژه بیماران دیابتی نوع ۱ استرس فیزیولوژیک بوده و در صورت تداوم و تکرار این استرس میتواند سبب محدودیت در دسترسی به درمان مناسب گردد و از طرفی با فعال کردن سیستم اتونوم و ترشح کاتکول آمین ها [۱۴] و احتمالاً مارکرها های قلبی-عروقی و سیتوکین های التهابی نام برده شده [۱۵] و در ایجاد عوارض قلبی-عروقی و میکروواسکولار در بیماران دیابتی مؤثر باشد.

محدودیت های طرح حاضر شامل حجم نمونه پایین و عدم انجام خون گیری تاخیری و عدم اندازه گیری سیتوکین های غیر التهابی می باشد. تقابل اثر سیتوکین ها با یکدیگر شامل سطح سیتوکین های ضد التهابی مثل IL-10

نتایج مطالعه فوق در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر از نظر کاهش تولید TNF- α با نتایج ما همخوانی ندارد، از طرفی هیپوگلیسمی ایجاد شده در این مطالعه در حد قند خون های ۴۵ mg/dl و بالاتر بوده است که نسبت به مطالعه ما هیپوگلیسمی خفیف تری است.

از طرف دیگر سیتوکین ها تحت تأثیر اثرات متقابل عوامل التهابی دیگر و عوامل قلبی-عروقی دیگر هستند. مثلاً آدیپونکتین، سنتز TNF- α و IL-8 را مهار و سطوح خونی آنها را کاهش می دهد [۳۰] همچنین IL-13 و IL-4 روی ترشح سیتوکین های پیش التهابی اثر مهاری دارند [۳۱].

با توجه به مطالعات فوق این احتمال وجود دارد که اولاً عدم افزایش IL-8 ناشی از اثر مهاری سیتوکین های پیش التهابی IL-4 و IL-10 و IL-13 باشد و همچنین از طرفی کاهش گلوکز بتواند باعث Down regulation تولید IL-8 شود.

طبق مطالعه کتابچی و همکاران [۱۳]، حملات هیپرگلیسمی چه به صورت کتواسیدوز دیابتی (DKA) و چه به صورت کمای هیپراسمولار، باعث افزایش معنی دار سیتوکین های التهابی و نشانگرهای قلبی-عروقی می شوند. مطالعه حاضر نشان داد که در جریان استرس هیپوگلیسمیک مشابه استرس هیپرگلیسمی، سطح برخی از این عوامل در پاسخ به استرس غیر اختصاصی افزایش می یابند. به عبارت دیگر نشان می دهد که این عوامل در حضور استرس غیر اختصاصی اعم از هیپر یا هیپوگلیسمی یا هر وضعیت استرس زای دیگری که بتواند تعادل متابولیک بدن را بهم بزند، (Decompensated metabolic stat) افزایش می یابد. نقش ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها در بسیاری از مطالعات ثابت شده است، اما در مطالعه حاضر با وجود افزایش کورتیزول، سطوح سرمی برخی از سیتوکین های التهابی افزایش یافته است.

با توجه به این که هیپوگلیسمی یک استرس غیر التهابی و غیر اختصاصی است، می توان فرض کرد که شاید منشا تولید سیتوکین ها به دنبال استرس های غیر التهابی با استرس های التهابی تفاوت داشته باشد که اثبات این فرضیه مطالعات بعدی را می طلبد.

اخیراً یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که در بیماران دیابتی تحت درمان با گلیبوراید در مقایسه با مصرف سایر داروهای تحریک کننده ترشح انسولین، با وجود این که حملات

فوق در هیپوگلیسمی ناشی از انسولین باید احتمال وقوع عوارض را در بیماران دیابتی در ارتباط با حملات هیپوگلیسمی دنبال نمود. لذا انجام این مطالعات بر روی بیماران دیابتی برای بررسی دقیق تغییرات سطوح سیتوکین ها و عوامل خطر قلبی عروقی طی استرس هیپوگلیسمی پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

این پروژه با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. جا دارد از زحمات همکاران اتاق معاینه بالینی و آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد که در مراحل مختلف طرح یاریگر ما بودند، سپاسگزاری کنیم.

در این مطالعه اندازه گیری نشده است. به دلیل عدم خون گیری بعد از ۴ ساعت، افزایش تأخیری برخی از مارکرهای قلبی - عروقی مانند CRP به دنبال استرس که سنجش مجدد این مارکرها را حداقل ۲۴ ساعت پس از وقوع استرس می طلبد، در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفته است. از طرف دیگر فقدان گروه کنترل، استرس بستری و خونگیری مکرر نیز می توانند علاوه بر اثرات هیپوگلیسمی به عنوان استرس جداگانه بر سطح سیتوکین ها اثر بگذارند که این مورد نیز از محدودیت های مطالعه محسوب می شود. به طور خلاصه سطوح سرمی $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-1\beta$ و کاتکول آمین ها در هیپوگلیسمی ناشی از انسولین به طور معنی داری بالا بوده و همچنان مطرح کننده نقش احتمالی این پدیده در عوارض ماکرو و میکروواسکولار دیابت می باشد. در واقع برای بررسی تأثیر برآیند تغییرات عوامل

مآخذ

1. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2002; 102(1):42-7.
2. Sandler S, Bendtzen K, Eizirik DL, and Welsh M: Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinology* 1990; 126(2):1288-94.
3. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-214.
4. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91.
5. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ: Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130:43-52.
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-7.
8. Owen N, Steptoe A. Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. *Biol Psychol* 2003; 63: 101-15.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
10. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
11. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42:351-357.
12. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48:1-9.
13. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory Cytokines, Markers of Cardiovascular Risks, Oxidative Stress, and Lipid Peroxidation in Patients with Hyperglycemic Crises. *Diabetes* 2004; 53:2079-2086.
14. Debra A, Robert J, Alicia J, Nader R, JoAnn E. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation* 2005; 111: 2446-2453.
15. Paul H. Black, Lisa D. Garbutt. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 52: 1 - 23

16. Janszky I, Ericson M, Lekander M, Blom K. Inflammatory markers and heart rate variability
17. Ridker PM, Rifai N, Stanpfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101:1767-72.
18. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041-2047
19. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2005; 48: 370-378.
20. Andreas F, Ralph DA, George H. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
21. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45:924-930.
22. Wong V, McLean M, Boyages S. C-reactive protein levels following acute myocardial infarction: effect of insulin infusion and tight glycaemic control. *Diabetes Care* 2004; 27:2971-2973
23. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:2069-2072.
24. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Berghe GV. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1082-1088.
25. Yudkin JS, Panahloo A, Stehouwer C, Emeis JJ, Bulmer K, Mohamed-Ali V, Denver AE. The influence of improved glycaemic control with in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421-428
- insulin and sulphonylureas on acute phase and endothelial markers in Type II diabetic subjects. *Diabetologia* 2000; 43:1099-1106.
26. Peter J, George A, Miles Fisher B. Insulin-induced hypoglycemia induces a rise in C-reactive protein. *Diabetes Care* 2000;23:861
27. Inoue I, Komodaa H, Nonaka M, Kamedaa M, Uchida U, Nodea N. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 124(3):319-25.
28. Haluzik M, Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr opin Investig Drugs* 2005; 6 (10): 988-9.
29. Galan BE, Netea MG, Smits P et al. Hypoglycemia down regulates endotoxin-induced production of TNF- α but does not affect IL-1 β , IL-6 or IL-10. *Cytokine* 2003; 22: 71-76.
30. Rhian M. Touyz. Endothelial cell IL-8, a new target for adiponectin: implications in vascular protection. *Circ Res* 2005; 97: 1216-1219.
31. De Vries JE, Zurawski G. Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 100 (3): 175-9.
32. Gangh A, Goldsmith C, Cukierman T et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes care* 2007; 30(2):389-94.
33. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310: 83-8.

