



میزان سلنو پروتئین S و وضعیت استرس اکسیداتیو در پلاسمای خون بیماران مبتلابه دیابت تیپ ۲ و همبستگی آنها با سطح خونی گلوکز و شاخص‌های لیپیدی

مریم کمال‌الدینی^{۱*}، محسن فیروززای^۲

۱- گروه پزشکی - دانشکده پزشکی - دانشگاه آزاد اسلامی - شاهرود - ایران.

۲- گروه بیوشیمی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ایران - تهران - ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۰۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۱۷

چکیده

مقدمه: Sels یکی از اعضای خانواده سلنو پروتئین‌هاست که بر اساس مطالعات ممکن است در هموستاز گلوکز و متابولیسم لیپید و اثرات آنتی‌اکسیداتیو دخالت داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان سلنو پروتئین S و استرس اکسیداتیو در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ و تعیین میزان همبستگی آنها با سطح خونی گلوکز و شاخص‌های لیپیدی انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع مورد - شاهد و شامل مراجعه‌کنندگان به کلینیک دیابت بیمارستان امام رضا علیه‌السلام مشهد می‌باشد. از افراد مورد مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد و پس از جداسازی سرم، سطح سرمی Sels با استفاده از کیت الیزا اندازه‌گیری گردید. میزان سطح سرمی HbA1c، FBS و پروفایل لیپیدی به وسیله اتوآنالایزر بررسی گردید.

نتایج: تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که سطح سرمی Sels در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود ($P=0/016$). همچنین سطح سرمی TAC و MDA در گروه بیماران در مقایسه با گروه کنترل به‌ترتیب کاهش و افزایش معناداری نشان داد ($P=0/000$) و ($P=0/000$). همچنین مشاهده شد در افراد مورد مطالعه ارتباط معنادار و مستقیمی بین غلظت سرمی Sels و سطح HbA1c ($r=-0/279$ و $P=0/049$) وجود دارد.

نتیجه‌گیری: افزایش سطح سرمی Sels در افراد سالم نسبت به بیماران دیابتی و وجود رابطه معنادار بیومارکرهای دیابت همچون HbA1c می‌تواند نشان‌دهنده نقش و اهمیت Sels به‌عنوان یک استراتژی جدید در پیشگیری و بهبود عوارض ماکروواسکولار دیابت باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، سلنو پروتئین S، استرس اکسیداتیو، گلوکز بالا، شاخص‌های لیپیدی.

نویسنده مسئول: مشهد خیلان فلسطین، فلسطین ۱۷، پلاک ۷۶ تلفن: ۰۹۱۵۵۰۱۸۷۷۲، شماره: ۰۵۱۳۸۵۹۶۰۲۰، Email: maryam.kamaledini555@gmail.com

ارجاع: کمال‌الدینی مریم، فیروززای محسن. میزان سلنو پروتئین S و وضعیت استرس اکسیداتیو در پلاسمای خون بیماران مبتلابه دیابت تیپ ۲ و همبستگی آنها با سطح خونی گلوکز و شاخص‌های لیپیدی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۹؛ ۱۵(۱): ۲۴-۳۱.

مقدمه

در دو دهه‌ی گذشته دیابت میلیتوس نوع دو مشکل عمده‌ی بهداشتی حدود ۳۶۶ میلیون نفر در سراسر جهان بود و پیش‌بینی‌ها حاکی از آن است که این تعداد به حدود ۵۵۲ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ برسد (۱). در ایران، تخمین زده شده است که حدود ۸ درصد بزرگسالان به این بیماری مبتلا هستند (۲).

مبتلایان به دیابت تیپ ۲ در معرض خطر بالایی از عوارض عروقی، نفروپاتی و نوروپاتی هستند. این خطر افزایش یافته تنها تا حدودی به‌وسیله شاخص‌های خطر شایع نظیر مصرف سیگار، فشار خون بالا و دیس لیپیدی قابل توجه است. از این رو پیشنهاد شده است که استرس اکسیداتیو می‌تواند در روند سرعت بخشیدن به بروز عوارض بالینی در مبتلایان به دیابت نوع ۲ نقش داشته باشد (۳).

برای ادامه حیات، تمامی سلول‌های بدن انسان، تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها را حفظ می‌کنند. از بین رفتن این تعادل باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. افزایش قند خون یا هیپرگلاسمی در دیابت، تولید رادیکال‌های آزاد و گلیکوزیلاسیون آنزیم‌های مهارکننده رادیکال آزاد را تحریک می‌کند؛ در حالی که آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین‌های A و E، با بروز موارد گفته شده مقابله می‌کنند. ماکرومولکول‌های مهم سلولی مثل DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها در اثر تجمع محصولات استرس اکسیداتیو، آسیب‌های جدی را متحمل می‌شوند (۴).

مطالعات در این زمینه نشان می‌دهد که افزایش پروفایل‌های متابولیک، فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به پیشرفت دیابت نوع ۲ شود. افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتیک می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز عروق کوچک و بزرگ داشته باشد (۵).

علاوه بر این، دیابت با ناهنجاری‌هایی در آنژیوژنز نیز همراه است، به گونه‌ای که علت بسیاری از تظاهرات بالینی در افراد دیابتی مثل نقص در ترمیم زخم، افزایش خطر رد پیوند، ناهنجاری‌های جنینی در مادران دیابتی، تشکیل ناقص عروق جانبی کرونری و... با اختلال در آنژیوژنز ارتباط دارد (۶). اختلال و آسیب اندوتلیال از مراحل اولیه بیماری‌های عروقی در بیماران دیابتی است. آپوپتوز اندوتلیال عروق با بیماری پاتوژنز و بیماری‌های مغز و اعصاب دیابتی همراه است (۷).

سلنوپروتئین S یک پروتئین غشایی، عضله اسکلتی، بافت چربی، جزایر پانکراس، کلیه و رگ‌های خونی است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سطح سرمی سلنوپروتئین S با دیابت نوع دو، دیس لیپیدی و عوارض مکرر عروقی ارتباط داشته است (۸). همچنین سلنوپروتئین S در تنظیم التهاب، استرس اکسیداتیو و استرس اندوتلیال رتیکولوم (ER) دخیل است (۹). پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی سلنوپروتئین S با بیماری‌های قلبی

عروقی در ارتباط است (۹). همچنین نتایج مطالعات حاکی از آن است که سلنوپروتئین S در حفاظت از سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف در مقابل استرس اکسیداتیو و آسیب ناشی از استرس تناسلی اندوپلاسمی مشارکت می‌کند (۱۰). یافته‌های تحقیق یو (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که سلنوپروتئین S از طریق پروتئین PKC β II/JNK/Bcl-2 در برابر آپوپتوز اندوتلیال عروقی ناشی از گلوکز بالا مقاومت می‌کند (۱۰).

مرو مطالعات پیشین نشان می‌دهد گرچه در زمینه استرس اکسیداتیو در افراد دیابتی مطالعات زیادی انجام شده است، اما در مورد سلنوپروتئین S در افراد دیابتی مطالعه‌ای انجام نشده و یا بسیار محدود است.

از این رو هدف مطالعه حاضر بررسی میزان سلنوپروتئین S و استرس اکسیداتیو (با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالون‌دی‌آلدئید) در بیماران دیابتی تیپ ۲ و تعیین میزان همبستگی آنها با سطح خونی گلوکز و شاخص‌های لیپیدی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مقطعی و مورد - شاهدی می‌باشد. جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر شامل کلیه بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد که پس از تشخیص دیابت توسط پزشک، در یک دوره زمانی سه ماهه به کلینیک دیابت بیمارستان امام رضا علیه السلام مشهد مراجعه کرده‌اند. موضوع تحقیق در دانشگاه آزاد اسلامی - واحد شاهرود بررسی و با شناسه اخلاق تحقیق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1398.058 مصوب گردید. بدین ترتیب ۵۰ بیمار دیابتی نوع دو به‌عنوان گروه مورد انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه برای گروه مورد شامل موارد زیر بوده است: ۱- افراد بین ۴۰ تا ۶۰ سال، ۲- عدم سابقه بیماری‌های اندوکراین از قبیل پرکاری یا کم کاری تیروئید، ۳- عدم سابقه بیماری‌های کبدی از قبیل هپاتیت، ۴- عدم دریافت انسولین، ۵- عدم ابتلا به دیابت نوع ۱، ۶- مدت دارا بودن دیابت کمتر از ده سال، ۷- عدم ابتلا به بیماری‌های عفونی و التهابی، ۸- ابتلاء به دیابت حاملگی، ۹- عدم استفاده از هر دارویی بیشتر از ۶۰ روز و BMI بین ۲۵ الی ۳۰. همچنین ۵۰ نفر سالم (نداشتن فاکتورهای FBS و HbA1C دیابتی) با دامنه سنی مشابه با گروه بیمار، به‌عنوان گروه شاهد با استفاده از روش نمونه‌گیری غیراحتمالی آسان انتخاب شد. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه شاهد شامل موارد زیر بوده است: ۱- افراد سالم در محدوده‌ی سنی ۴۰ سال به بالا، ۲- گلوکز ناشتای پایین‌تر از ۱۰۰ mg/dl.

سپس اهداف مطالعه برای کلیه شرکت‌کنندگان توضیح داده و رضایت آنها برای ادامه کار، کسب شد. با رعایت شرایط ناشتای ۱۲ ساعته، میزان ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی برای اندازه‌گیری قند خون و اجزای لیپیدی (توتال کلسترول (Total-C)، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C)، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL-C)، کلسترول

جهت اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام از روش Ferric (FRAP) (reducing ability of plasma) (ضریب تغییرات برون سنجش و درون سنجش به ترتیب ۳/۳٪ و ۱/۸٪) که توسط بنزیک و همکاران ارائه شده، استفاده گردید. در این روش توانایی پلازما در احیای یون‌های فریک (Fe^{+3}) اندازه‌گیری می‌شود. با احیای یون‌های فریک و تبدیل آن به یون‌های فرو (Fe^{+2}) در pH اسیدی و با حضور معرف‌های اختصاصی، کمپلکس آبی رنگی ایجاد می‌شود که در طول موج ۵۹۳ نانومتر و به صورت اسپکتروفوتومتریک قابل اندازه‌گیری است. این واکنش غیراختصاصی است و هر مولکولی که در شرایط فوق قابلیت احیای یون فریک را داشته باشد، در این واکنش شرکت می‌نماید.

جهت ارزیابی میزان پراکسیداسیون لیپیدها، مولکول مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدها و بر اساس روش چیرکو (ضریب تغییرات برون سنجش و درون سنجش به ترتیب ۷/۴٪ و ۵/۸٪) با تکنیک HPLC تجزیه و تحلیل شد. مولکول‌های MDA در شرایط اسیدی و دمای بالا با تیوباربتوریک اسید (TBA) واکنش داده و مجموعه‌ای (MDA-TBA₂) با رنگ ارغوانی تشکیل می‌دهد که شدت رنگ در طول موج ۵۳۲ نانومتر قابل اندازه‌گیری است.

نتایج

گروه شاهد شامل ۲۴ مرد و ۲۶ زن (میانگین سن $41/8 \pm 5/7$) و گروه بیماران دیابتی نوع دو از ۲۵ مرد و ۲۵ زن (میانگین سن $52/4 \pm 5/2$) تشکیل شده بود. میانگین BMI در گروه شاهد $26/8 \pm 1/5$ و در گروه بیماران $27 \pm 1/5$ بوده است. با توجه به این که دو گروه به لحاظ سن، شاخص توده بدنی و... هم‌سازی شده بودند، تفاوت دو گروه در این متغیرها به لحاظ آماری نیز معنادار نبوده است.

سطح سرمی گلوکز در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری بالاتر است ($P=0/000$) همین‌طور میانگین هموگلوبین A1c در گروه کنترل در مقایسه با گروه دیابتی به طور معناداری پایین‌تر است. ($P=0/000$) از میان شاخص‌های لیپیدی دو شاخص VLDL-C و TG در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری (به ترتیب با $P=0/000$ و $P=0/000$) بالاتر است (جدول ۱).

جدول ۱- سطح گلوکز، HbA1c و شاخص‌های لیپیدی در گروه سالم و بیمار

P	میانگین و انحراف استاندارد		متغیر
	بیمار (۵۰ نفر)	شاهد (۵۰ نفر)	
0/000	215±51	82/8±7/4	گلوکز (mg/dl)
0/000	10/18±1/83	4/4±0/52	HbA1c (%) (mmol/mol)
0/000	36/2±9/1	28/8±10/7	VLDL-C (mg/dl)
0/077	45/6±6/9	48/4±8/8	HDL-C (mg/dl)
0/757	81/6±17/8	80/7±12/5	LDL-C (mg/dl)
0/305	161/8±23/6	157/6±15/7	Total-C (mg/dl)
0/000	147/8±40/6	115/4±42/9	TG (mg/dl)

لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پایین (VLDL-C) و تری‌گلیسیرید (TG) از آنها گرفته شد که مقداری از آن (حدود ۳ میلی‌لیتر) در لوله فالتکون حاوی EDTA برای اندازه‌گیری HbA1c ریخته شد و باقیمانده برای جدا کردن سرم (سنجش سایر فاکتورها) در لوله آزمایش فاقد ضد انعقاد ریخته شد و به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ شد. برای اندازه‌گیری گلوکز (FBS)، (Total-C)، (HDL-C)، (LDL-C)، (VLDL-C)، (TG)، سلنو پروتئین S و شاخص استرس اکسیداتیو از نمونه سرم استفاده شد. جهت تعیین میزان گلوکز خون ناشتا ابتدا سرم از خون کامل جدا گردیده و در طی ۲-۳ ساعت پس از انجام نمونه‌گیری اندازه‌گیری سرم به روش گلوکز اکسیداز به عمل آمد.

اندازه‌گیری کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا و تری‌گلیسیرید به روش آنزیماتیک انجام و جهت تعیین میزان کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پایین در مواردی که بیماران میزان تری‌گلیسیرید کمتر از ۴۰۰ mg/dl داشتند از فرمول فریدوال (Fried wald) استفاده گردید. HbA1c با دستگاه آدیکوم به روش Ion Exchange Chromatography اندازه‌گیری و به صورت درصد گزارش شد.

اندازه‌گیری میزان سلنو پروتئین S به روش لایزای ساندویچی با استفاده از کیت TAC شرکت ZellBio آلمان (Zellbio GmbH, Deutschland) و شماره کاتالوگ: ZB13306C_H9648 بود. برای این کار از پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای استفاده شد. در الیزا ساندویچی از دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن برای گرفتن یا "ساندویچ" آنتی‌ژن در چاهک برای تشخیص استفاده می‌شود. سنجش‌های ایمونومتریک ارتباط مستقیمی بین غلظت آنتی‌ژن و پاسخ سوبسترا دارند، در این روش یک آنتی‌بادی در سطح چاهک‌های میکروپلاته کوت می‌شود و ابتدا آنتی‌ژن و سپس آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌بادی هدف که با آنزیم کوئزوگه شده، اضافه می‌گردد، انکوباسیون انجام می‌شود و پس از شستشو، هنگامی که بستر کروموزونیک برای توسعه رنگ به سنجش اضافه می‌شود، نمونه‌هایی با غلظت آنتی‌ژن بالا سیگنال بیشتری را نسبت به آن‌هایی که غلظت آنتی‌ژن پایین دارند، تولید می‌کنند. آنتی‌بادی بی‌حرکت (نارنجی) و آنتی‌بادی دارای آنزیم (سبز) باید اپی‌تیوپ‌های مختلف آنتی‌ژن هدف را تشخیص دهند. در نهایت فعالیت آنزیم ریزپلاته خوب با الیزاریدر اندازه‌گیری می‌شود. در این تحقیق پدیده هوک کاملاً در نظر گرفته شده است. از آنجایی که اعداد به دست آمده تقریباً همگی در دامنه طبیعی بودند و هیچ کدام از نمونه‌ها شرایط نامتعارفی نداشتند که به رقیق کردن نمونه نیاز باشد پدیده هوک مشکلی در انجام آزمایشات ایجاد نکرد. میزان طبیعی فعالیت سلنو پروتئین S برای خانم‌ها بین ۱۲۳-۵۵٪ و برای آقایان بین ۱۴۳-۷۷٪ در نظر گرفته شد.

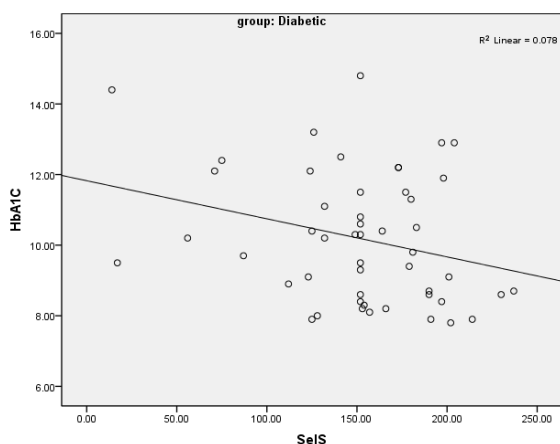
سطح سرمی مالون دی آلدئید در گروه کنترل $141/3 \mu\text{M}$ و در گروه دیابتی $231/5 \mu\text{M}$ می باشد که نشان دهنده بالاتر بودن سطح مالون دی آلدئید در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل است ($P=0/000$).

میانگین سطح سرمی سلنو پروتئین S در گروه کنترل $182/2 \text{ ng/mL}$ و در گروه دیابتی $151/9 \text{ ng/mL}$ می باشد. این تفاوت میانگین در دو گروه به لحاظ آماری نیز معنادار می باشد ($P=0/016$).

میانگین سطح سرمی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه کنترل در مقایسه با گروه دیابتی به طور معناداری بالاتر است. همچنین میانگین

جدول ۲- سطح سرمی سلنو پروتئین S، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام و مالون دی آلدئید در گروه سالم و بیمار

P	میانگین و انحراف معیار استاندارد		متغیر
	شاهد (۵۰ نفر)	بیمار (۵۰ نفر)	
0/016	$182/2 \pm 73/2$	$151/9 \pm 47/5$	SelS (ng/mL)
0/000	$1380/8 \pm 358/4$	$920 \pm 377/4$	ظرفیت آنتی اکسیدانی تام ($\mu\text{mol/l}$)
0/000	$141/3 \pm 24/2$	$231/5 \pm 46/9$	مالون دی آلدئید (μM)



نمودار ۲- همبستگی بین سطح سرمی SelS و هموگلوبین A1c در گروه دیابتی ($P=0/049$)

بین سطح سرمی SelS و هیچ یک از شاخص های لیپیدی رابطه معناداری مشاهده نشد. همچنین بین سطح سرمی مالون دی آلدئید و میزان گلوکز و میزان مالون دی آلدئید و هموگلوبین A1c رابطه معناداری مشاهده نشد اما در کل نمونه همبستگی معناداری وجود داشت ($P=0/000$). بین سطح سرمی مالون دی آلدئید و هیچ یکی از شاخص های لیپیدی در گروه دیابتی رابطه معناداری مشاهده نشد.

یافته ها نشان می دهد اگرچه با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در گروه دیابتی از میزان Total C- و LDL C- کاسته شده و بر میزان HDL C- افزوده می شود اما این روابط به لحاظ آماری معنادار نبودند.

بحث

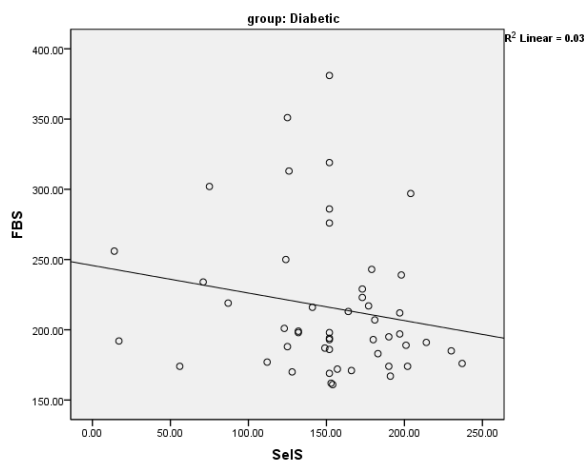
دیابت ملیتوس نوع دو یک نوع اختلال متابولیکی پیچیده است که مشخصه آن مقاومت به انسولین و نقص تدریجی عملکرد سلول های بتا می باشد. یکی از مهمترین نظریه ها در ایجاد عوارض دیابت، استرس اکسیداتیو است. هیپرگلیسمی می تواند استرس اکسیداتیو را از طریق هر دو فرآیند آنزیمی و غیر آنزیمی افزایش دهد. ضعف عملکرد سیستم

بین سلنوپروتئین S و گلوکز رابطه منفی ضعیفی وجود دارد. بدین معنا که با افزایش میزان سلنوپروتئین S میزان گلوکز خون کاهش یافته است و بالعکس. اما این رابطه در گروه افراد بیمار به لحاظ آماری معنادار نیست ($P=0/204$).

جدول ۳- همبستگی بین سطح سرمی SelS و گلوکز در گروه سالم و بیمار

افراد بیمار	مقدار ضریب همبستگی	متغیر
-0/183		SelS (ng/mL) , FBS
0/204	P	

** .Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



نمودار ۱- همبستگی بین سطح سرمی SelS و گلوکز در گروه دیابتی ($P=0/204$).

بین سطح سرمی سلنوپروتئین S و سطح هموگلوبین A1c در گروه دیابتی رابطه منفی و معناداری وجود دارد. بدین معنی که با افزایش سطح سرمی سلنوپروتئین S، سطح هموگلوبین A1c کاهش یافته است ($P=0/049$).

جدول ۴- همبستگی بین سطح سرمی SelS و HbA1c در گروه سالم و بیمار

افراد بیمار	مقدار ضریب همبستگی	متغیر
-0/279 *		SelS (ng/mL) , HbA1c
0/049	P	

** .Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و دارویی افراد مورد مطالعه، سن و تفاوت در حجم نمونه باشد.

یافته‌های تحقیق نشان داد بین میزان سلنوپروتئین S و سطح خونی گلوکز در هر دو گروه افراد سالم ($r=-0/153$) و بیمار ($r=-0/183$) رابطه منفی ضعیفی وجود دارد. اما این رابطه به لحاظ آماری معنادار نیست که احتمالاً به علت پایین بودن حجم نمونه است زیرا در کل نمونه ($r=-0/266$) این رابطه معنادار بوده است. همچنین رابطه منفی ضعیفی بین میزان سلنوپروتئین S و سطح هموگلوبین گلیکوزیله در هر دو گروه افراد سالم ($r=-0/233$) و بیمار ($r=-0/279$) و کل نمونه ($r=-0/281$) وجود دارد اما این رابطه در هر دو گروه افراد سالم به لحاظ آماری معنادار نبوده است. بنابراین می‌توان گفت با افزایش میزان سلنوپروتئین S، سطح خونی گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله کاهش می‌یابد. نتایج تحقیق یو نیز نشان می‌دهد بیان بیش از حد سلنوپروتئین S باعث سرکوب و فرونشاندن آپوپتوز ناشی از گلوکز بالا می‌شود و کم شدن میزان سلنوپروتئین S با افزایش بیش از حد آپوپتوز ناشی از گلوکز بالا همراه است (۱۰). بنابراین یافته‌های مطالعات قبلی در این زمینه، نتایج تحقیق حاضر را تأیید می‌نماید.

نتایج تحقیق در زمینه میزان سلنوپروتئین S و سطح Total-C نشان می‌دهد رابطه منفی ناچیزی بین این دو متغیر وجود دارد اما این رابطه به لحاظ آماری معنادار نیست. نتایج تحقیق یو نیز نشان می‌دهد با افزایش میزان سلنوپروتئین S، سطح Total-C کاهش می‌یابد و برعکس. در آن مطالعه نیز این رابطه به لحاظ آماری معنادار نیست. بنابراین نتایج تحقیق حاضر تأیید می‌شود.

یافته‌های تحقیق نشان می‌دهد سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید با سطح خونی گلوکز در هر دو گروه بیمار و کل نمونه دارای ارتباط مثبتی است، بدین صورت که با افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو همچون مالون‌دی‌آلدئید، میزان گلوکز خون افراد نیز افزایش یافته است و برعکس. اما این یافته فقط در کل نمونه به لحاظ آماری معنادار بوده است. همچنین رابطه مستقیمی بین میزان مالون‌دی‌آلدئید با سطح هموگلوبین گلیکوزیله وجود دارد و با افزایش هموگلوبین گلیکوزیله در سرم افراد نمونه، میزان مالون‌دی‌آلدئید نیز افزایش یافته است. اما این رابطه فقط در کل نمونه به لحاظ آماری معنادار بوده است که احتمالاً به علت کمی تعداد نمونه در دو گروه مورد و شاهد باشد. نتایج تحقیق افتخاری، ازگلینی و استقامتی نیز یافته‌های تحقیق حاضر را تأیید می‌نماید (۲۱-۲۳).

بین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و سطح گلوکز در دو گروه افراد سالم و بیمار رابطه ناچیز مستقیمی وجود دارد. اما این رابطه به لحاظ آماری قابل اعتنا نیست و رابطه بین این دو متغیر در کل نمونه منفی و به لحاظ آماری نیز معنادار است. نتایج تحقیق رعدی نیز نشان می‌دهد رابطه مستقیمی بین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و سطح گلوکز وجود دارد. در

دفاع آنتی‌اکسیدانی آغازگر مسیرهای منتهی به استرس اکسیداتیو می‌باشد. سلنوپروتئین‌ها دسته‌ای از پروتئین‌های درگیر در دفاع آنتی‌اکسیدانی هستند و اهمیت آنها در پیشگیری و مقابله با استرس اکسیداتیو مشخص شده است. سلنوپروتئین S (SeIS) یکی از اعضای این خانواده بوده که مطالعات نشان داده است در هموستاز گلوکز در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ و نمونه‌های انسانی مبتلابه دیابت و در متابولیسم لیپید دخالت دارد و بیان بیش از حد آن در جزایر پانکراس از سلول‌های بتای جزایر پانکراس در مقابل آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. در مطالعه حاضر سطح سلنوپروتئین S در گروه افراد سالم بالاتر از گروه بیماران دیابتی بود. مطالعه رثوفی مقدم در زمینه سلنیوم نشان می‌دهد میزان سلنیوم در سرم بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم تفاوت معناداری دارد (۱۱) اما نتایج تحقیق اوتمن نشان می‌دهد چنین تفاوتی بین افراد بیمار و افراد سالم وجود ندارد (۱۲). نتایج تحقیق یو که به صورت خاص بر روی تفاوت میزان سلنوپروتئین S در دو گروه بیماران دیابتی و افراد سالم انجام شده است نشان می‌دهد میزان سلنو پروتئین S در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم کمتر بوده است (۱۳) و با یافته‌های تحقیق ما مطابقت دارد. سطح مالون‌دی‌آلدئید سرم بیماران در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بوده است. با توجه به یافته‌های سایر محققان نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر با نتایج مطالعه تعدادی از محققان که سطح پلاسمایی مالون‌دی‌آلدئید بیماران دیابتی نوع دو افزایش می‌یابد مطابقت نشان می‌دهد (۱۴). دلایل احتمالی افزایش رادیکال‌های آزاد در بیماران دیابتی نوع ۲ به دلیل افزایش تولید اکسیژن‌های فعال در نتیجه عمل گلیکوزیله شدن، پراکسیداسیون و اتواکسیداسیون گلوکز، اکسید شدن گلوکز به گلوکز اسیدی و کاهش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. تنظیم قند خون احتمالاً یک عامل بسیار مهم در کاهش پراکسیداسیون لیپید در بیماران دیابتی نوع ۲ است. جلوگیری از تشکیل پراکسیداسیون لیپید ممکن است در به تأخیر افتادن پیشرفت عوارض دیابت کمک‌کننده باشد.

یافته‌ها نشان داد میزان TAC در سرم بیماران دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم کمتر است. نتایج تحقیق رضایی، رعدی، هنرمند، طاهری و ناظری نیز در زمینه کاهش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در گروه مورد نسبت به گروه کنترل، نتایج تحقیق حاضر را تأیید می‌کند (۱۵-۱۹). افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در بیماری‌های مختلف از جمله دیابت دیده می‌شود. افزایش مقدار رادیکال آزاد منجر به مصرف سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان تام در این بیماران می‌شود. کوتاندو و همکاران در رابطه با سطح آنتی‌اکسیدانی بزاق بیماران دیابتی نوع ۱ مشاهده کردند که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بزاق بیماران افزایش پیدا کرده است (۲۰). نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه کنونی مغایرت دارد و می‌تواند به علت تفاوت در رژیم غذایی و مصرف زیاد

5. Hadi H, Gaeini Aa, Motamedi P, Rajabi H. the effect of aerobic training on cardiac expression of mir-126 in diabetic and healthy rats. *RJMS* 2016;23:44-55.[Persian].
6. Liu H, Peng H, Chen S, Liu Y, Xiang H, Chen R. S1PR2 antagonist protects endothelial cells against high glucose-induced mitochondrial apoptosis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017;490:1119-24. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.189
7. Zhao L, Zheng YY, Chen Y, Ma YT, Yang YN, Li XM, et al. Association of genetic polymorphisms of SelS with Type 2 diabetes in a Chinese population. *Biosci Rep* 2018;38:1-6. doi: 10.1042/BSR20181696
8. Yu SS, Du JL. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy?. *Cardiovascular Diabetology* 2017;16:101. doi: 10.1186/s12933-017-0585-8
9. Cox AJ, Lehtinen AB, Xu J, Langefeld CD, Freedman BI, Carr JJ, et al. Polymorphisms in the selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the diabetes heart study. *Acta Dia Betologica* 2013;50:391-9. doi: 10.1007/s00592-012-0440-z
10. Yu S, Liu X, Men L, Yao J, Xing Q, Du J. Selenoprotein S protects against high glucose-induced vascular endothelial apoptosis through the PKC β II/JNK/Bcl-2 pathway. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019;120:8661-75. doi: 10.1002/jcb.28154
11. Raufi MN. Evaluation of selenium and oxidative stress in blood plasma of diabetic patients in type 2 diabetic patients and determining their correlation with blood glucose level and lipid parameters [dissertation]. Islamic Azad University, Shahrood Branch, Faculty of Medical Sciences;2018.[Persian].
12. Binti Othman F, Bin Jan Mohamed HJ, Sirajudeen KN, Rajab NF. The influence of selenium status on body composition, oxidative DNA damage and total antioxidant capacity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2017;43:106-12. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.12.009
13. Yu SS, Men LL, Wu JL, Huang LW, Xing Q, Yao JJ, et al. The source of circulating selenoprotein S and its association with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: a preliminary study. *Cardiovascular Diabetology* 2016;15:70. doi: 10.1186/s12933-016-0388-3
14. Marjani A. Plasma malondialdehyde level and erythrocyte antioxidant enzyme activity in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2006;6:183-7.[Persian].
15. Rezaei R, Anani Sarb G, Malekaneh M. Evaluation of Total Antioxidant and Homocystein levels in the Type II Diabetic Patients. *J Neyshabur Univ Med Sci* 2018;5:62-70.[Persian].
16. Radi S, Abdolsamadi H, Ranjbar A, Rafieian N, Borzoei S, Roshanaei G, et al. Evaluation of salivary level of paraoxonase and total antioxidant capacity in type II diabetic subjects. *Avicenna Journal of Clinical Medicine* 2015;22:114-21.[Persian].
17. Honarmand M, Nakhaei A, Farhad ML, Abuchenari J. Comparison of total antioxidant capacity of saliva in type2 diabetic patients and healthy persons referring to zahedan Ali Asghar hospital. *Iran South Med J* 2013,16:225-32.[Persian].
18. Taheri E, Djalali M, Saedisomeolia A, Moghadam AM, Djazayeri A, Qorbani M. The relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian type 2 diabetes and healthy subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2012;11:3.[Persian].
19. Nazeri S, Houghighrad L, Golab Ghadaksaz H, Hedayati M. Antioxidant capacity and Super oxide dismutase and Catalase activity in type II diabetic patients. *Kowsar Medical Journal* 2011;16:151-5.[Persian].

این مطالعه که با دو گروه ۴۰ نفری مورد و شاهد انجام شده است نیز رابطه بین این دو متغیر به لحاظ آماری معنادار نمی‌باشد. از این رو نتایج مطالعه حاضر توسط سایر مطالعات انجام شده در این زمینه تأیید می‌شود و با آنها همخوانی دارد.

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلابه دیابت در نتیجه افزایش سطح گلوکز خون و اختلالات متابولیسمی مربوط به آن، حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. وجود اختلاف معنی‌دار در افزایش مالون‌دی‌آلدئید و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بیماران دیابتی ممکن است در پیشرفت عوارض خطرناک در این بیماران نقش مهمی ایفا نماید. زیرا افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید و کاهش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بدن می‌تواند منجر به تخریب سلولی شود. به همین دلیل بیماران دیابتی ممکن است به آنتی‌اکسیدان‌های بیشتری نیاز داشته باشند. استفاده از مکمل‌های دارویی و غیر دارویی مهارکننده رادیکال‌های آزاد مانند ویتامین C، E و ترکیبات حاوی ویتامین C (مرکبات) نقش مهمی در تقویت سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی داشته و می‌تواند در بهبود زندگی بیماران دیابتی بسیار مهم باشد. رابطه معنادار بین میزان سلنوپروتئین S و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی نیز نشان از نقش و اهمیت این متغیر به‌عنوان یک استراتژی جدید در پیشگیری و بهبود در پاتوژنز و عوارض ماکروواسکولار دیابت دارد.

تشکر و قدردانی

سپاسگزاری از لطف بی‌پایان و تلاش استاد گرانقدر جناب آقای دکتر محسن فیروززای که رهنمودهای ایشان جانمایه انجام این مقاله شد. سپاس و تقدیر از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمدتقی گودرزی که با محبت و عاقمندی و ارایه نظرات و توصیه‌های آگاهانه‌شان در امر مشاوره موجبات ارایه هر چه بهتر این مقاله را برای من فراهم نمودند.

References

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International diabetes federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007;24:451-63. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02157
2. Haghdoost AA, Rezazadeh Kermani M, Sadghirad B, Baradaran HR. Prevalence of type 2 diabetes in the islamic republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal* 2009;15:591-9. doi: 10.26719/2009.15.3.591
3. Atigh MB, Ghorbani A, Zarban A, Shayesteh M, Malekaneh M, Hoshyar R. Comparison between oxidative stress (8-OHdG, MDA) and atherogenic risk (AIP) factors in type 2 diabetics and healthy people: a case-control study. *J Birjand Univ Med Sci* 2017;24:42-9.[Persian].
4. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators of Inflammation* 2010;2010. doi: 10.1155/2010/592760

20. Cutando A, Gómez-Moreno G, Villalba J, Ferrera MJ, Escames G, Acuña-Castroviejo D. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *Journal of Pineal Research* 2003;35:239-44. doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.00075.x
21. Eftekhari AH. Evaluation of selenoprotein p and oxidative stress indices in type 2 diabetic patients and their correlations with glucose levels and lipid parameters [dissertation]. Islamic Azad University, Shahroud Branch, Faculty of Medical Sciences;2018.[Persian].
22. Ezlegini F. Evaluation of glutathione peroxidase activity and oxidative stress indicators in serum type 2 diabetic patients and determination of their correlation with blood glucose and lipid parameters [dissertation]. Islamic Azad University, Shahroud Branch, Faculty of Medical Sciences;2018.[Persian].
23. Esteghamati AR, Zarban A, Doosti M. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in type II Diabetes mellitus. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001;3:239-45.[Persian].



The level of Seleno Protein S and Oxidative Stress in Blood Plasma of Type 2 Diabetic Patients and Their Correlation with Blood Glucose Level and Lipid Parameters

Maryam Kamaledini (M.D.)^{1*}, Mohsen Firuzray (Ph.D.)²

1- Dept. of Medicine, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

2- Dept. of Biochemistry, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 28 November 2019, Accepted: 7 July 2020

Abstract:

Introduction: Selenoprotein (SelS) S is a member of the selenoprotein family whose studies have shown that it may be involved in glucose homeostasis and lipid metabolism and antioxidant effects. The aim of study was to determine the level of seleno protein S and oxidative stress in the serum of type 2 diabetic patients and to determine their correlation with blood glucose level and lipid parameters.

Methods: This case-control study was performed on patients referred to the diabetes clinic of Imam Reza Hospital in Mashhad. 10 ml of venous blood were taken from the study subjects and serum level of SelS was measured by ELISA kit. Serum levels of HbA1c, FBS, and lipid profile were evaluated by autoanalysis.

Results: The results showed that the serum level of SelS in patients with type 2 diabetes was significantly lower than the control group ($P=0.016$). Also, serum levels of TAC and MDA decreased ($P=0.000$) and ($P=0.000$) in the patient group compared to the control group, respectively. It was also observed that there was a significant inverse correlation between serum SelS concentration and HbA1c level ($r=0.279$ and $P=0.049$, respectively).

Conclusion: Increased serum level of SelS in healthy subjects compared to diabetic patients and the presence of a significant relationship between diabetes biomarkers such as glycosylated hemoglobin may indicate the role and importance of SelS as a new strategy in prevention and improvement of macrovascular complications of diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Selenoprotein S, Oxidative stress, High glucose, Lipid parameters.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Kamaledini, Email: maryam.kamaledini555@gmail.com

Citation: Kamaledini M, Firuzray M. The level of seleno protein S and oxidative stress in blood plasma of type 2 diabetic patients and their correlation with blood glucose level and lipid parameters. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;15(1):24-31.