مقایسه رابطه آنزیم سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی با لیپوپروتیین با دانسیتهٔ کم اکسیده در بیماران دیابتی نوع دو ماکروآلبومینوریک و نورموآلبومینوریک

فیروزه عسگرانی، لیلا خواجه علی فاطمه اصفهانیان، محمد حسین وثوق علیرضا استقامتی، منوچهر نخجوانی*

گروه غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۵/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: شواهد موجود مؤید افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی و بروز عوارض میکروواسکولار است. در مقابل تولید رادیکال‌های آزاد، دفاع آنتی‌اکسیدان، که شامل تعدادی از اجزاء آنزیماتیک چون Superoxide Dismutase (SOD) است، وارد عمل می‌گردند. این مطالعه به بررسی تعامل این دو سیستم در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی می‌پردازد. ***روش بررسی:*** ۱۳۳ بیمار (۷۴ زن و ۵۹ مرد) مبتلا به دیابت نوع دو، مورد بررسی قرار گرفتند. براساس میزان پروتیین ادراری، بیماران به دو گروه با دفع طبیعی پروتیین (پروتیین ادراری کمتر از ۳۰ میلی‌گرم) و گروه با افزایش دفع پروتیین (پروتیین ادراری بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه) تقسیم گردیدند. در هر گروه سطح سرمی oxidized- LDL و آنزیم سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی (Extracellular-Superoxide Dismutase, EC-SOD) تعیین و ارتباط این عوامل از طریق آنالیز رگرسیون بررسی شدند. ***یافته‌ها:*** سطح پلاسمایی لیپوپروتیین با دانسیتهٔ کم اکسیده (oxidized- LDL) و آنزیم سوپر اکسید دیس موتاز خارج سلولی (EC- SOD) در گروه ماکروآلبومینوریک به‌طور واضح بالاتر از گروه نورموآلبومینوریک بود (۸۸/۵۷±۳۳/۳۶ در مقابل ۷۸/۲۴±۲۷/۵۹u/l با p=۰/۰۳۹ برای oxidized- LDL و ۸۷/۶۰±۲۱/۱۸ در مقابل ۷۶/۲۵±۱۶/۵۲u/ml با p<۰/۰۰۱ برای EC- SOD). ارتباط قابل توجه بین oxidized- LDL و EC- SOD در گروه ماکروآلبومینوریک وجود داشت (r=۰/۴۲۸ و p<۰/۰۰۰۱). ***نتیجه‌گیری:*** بالا بودن قابل توجه oxidized- LDL در بیماران ماکروآلبومینوریک، از نقش این عامل در بروز نفروپاتی دیابتی حمایت می‌کند. افزایش EC-SOD در گروه ماکروآلبومینوریک، می‌تواند مکانیسم جبرانی برای پیشگیری از آسیب بافتی باشد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع‌دو، لیپوپروتیین با دانسیتهٔ کم اکسیده، سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی، پروتیینوری.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره)، مرکز تحقیقات غدد متابولیسم تلفن: ۹-۶۶۹۳۱۱۱۵
email: nakhjavanim@tums.ac.ir

مقدمه

استرس اکسیداتیو (oxidative stress) مسیر مشترک بسیاری از مکانیسم‌های معیوبی است که به‌عوارض دیابت می‌انجامد. سوپراکسید (O_2^-) و سایر رده‌های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) به‌دنبال ایجاد اختلال در عملکرد سلول آندوتلیال به بروز و تکامل آنژیوپاتی دیابتی کمک می‌کنند.[۱و۲] از این میان می‌توان به شکل‌گیری نفروپاتی دیابتی به‌دنبال آغاز آبشار استرس اکسیداتیو اشاره نمود.[۳-۵] در مقابل تولید رادیکال‌های آزاد و پیشرفت استرس اکسیداتیو، مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدان که شامل تعدادی از اجزاء آنزیماتیک چون Superoxide Dismutase (SOD) است، وارد عمل می‌گردند.[۶-۸] آنزیم سوپراکسید دیس موتاز (SOD) به عنوان مهمترین جزء آنزیمی دفاع آنتی‌اکسیدان، توانایی اکتشاف و خنثی‌سازی یون سوپراکسید و سایر رده‌های فعال اکسیژن را دارد.[۹و۱۰] شکل خارج سلولی این آنزیم Extracellular Superoxide Dismutase (EC- SOD)، یک تترامر، ۱۳۵ کیلودالتونی است، که هر ساب یونیت آن یک اتم مس (Cu) و یک اتم روی (Zn) دارد. این آنزیم به مقدار کم در ادرار ترشح شده، از غشاء دیالیز عبور نمی‌کند[۱۱] و به‌طور عمده به پروتئوگلیکن هپاران سولفات سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماممبران بازال گلومرولی در کلیه متصل می‌گردد.[۹] در میان ایزوآنزیم‌های SOD، سوپر اکسید دیس موتاز میتوکندریایی (MnSOD, Sod1) اولین و مهمترین قدم در مبارزه با یون سوپراکسید توکسیک می‌باشد.[۱۲-۱۴] دومین مرحله در دفاع آنتی‌اکسیدانی فعالیت ایزوآنزیم CuZn (sod2)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

SOD موجود در سیتوزول سلولی می‌باشد. این ایزوآنزیم از عملکرد دفاعی sod1 حمایت کرده و به خنثی‌سازی O_2^- ایجاد شده در سیتوزول و میتوکندری می‌پردازد.[۱۵] در مقابل دو ایزوآنزیم نامبرده، فرم خارج سلولی این آنزیم (EC-SOD)، O_2^- را بر سطح خارج سلولی شناسایی کرده و بدین‌وسیله با برداشت O_2^- به محافظت سلول‌ها می‌پردازد. همچنین این آنزیم در حفظ حیات بیولوژیک اکسیدنیترو (No) در بافت اندوتلیال نقش اساسی دارد.[۱۶] محققین معتقدند فرم خارج سلولی این آنزیم بین برداشت O_2^- و تولید H2O2 توازن ایجاد نموده و در اغلب روندهای حیاتی مهم چون پرولیفراسیون و آپوپتوزیس شرکت می‌کند.[۱۷] به‌نظر می‌رسد توانایی مبارزه سیستم آنتی‌اکسیدان با عوامل استرس اکسیداتیو پس از حدود دو تا سه ماه درمان ناکافی دیابت به ناکارآمدی این سیستم منجر می‌شود.[۱۸و۱۹] کاهش فعالیت این آنزیم به گلیکاسیون غیر آنزیمی وابسته بوده و مطالعات مؤید گلیکاسیون حدود ۵۰ درصد از SOD در اریتروسیت‌های افراد دیابتی است.[۱۰] براین اساس اکثر محققین معتقدند، فعالیت آنزیم SOD در بیماران دیابتی نوع دو مبتلا به انواعی از عوارض میکرو و ماکروواسکولار کاهش می‌یابد و کاهش میزان این آنزیم با مدت ابتلاء به دیابت و عوارض آن مرتبط است.[۱۰و۲۰-۲۲]

در مقابل نظریات یاد شده، تعداد دیگری از محققین به‌دلیل مجموعه‌ای از عوامل از جمله تاثیر شرایط هیپرگلیسمیک بر کاهش تمایل اتصال EC-SOD گلیکوزیله به هپارین سولفات سطح اندوتلیال، کاهش توانایی جذب این عامل توسط سلول اندوتلیال و متعاقباً ورود به جریان خون و همچنین کاهش کلیرانس آن، که خود به افزایش سطح سرمی این آنزیم (EC-SOD) در بیماران دیابتی نوع دو مبتلا به نفروپاتی منجر می‌شود، معتقد هستند.[۱۱و۲۳] با توجه به نتایج متفاوت در مورد توازن عوامل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان در بیماران دیابتی مبتلا به عوارض میکروواسکولار، برآن شدیم به بررسی تعامل بین این دو سیستم در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بپردازیم. از oxidized-LDL با توجه به گزارشات اخیر که از نقش آن در بروز نفروپاتی دیابتی حمایت می‌کند، به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو و از اندازه‌گیری سطح خارج سلولی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز (EC-SOD) به‌عنوان نماینده دفاع آنتی‌اکسیدان استفاده و به مقایسهٔ این دو در گروه بیماران مبتلا به ماکرو و نورموآلبومینوریا پرداختیم. بدون شک افزایش اطلاعات در زمینه استرس اکسیداتیو و مکانیسم‌های دفاعی در بیماران دیابتی نوع دو، امکان دستیابی به‌عوامل درمانی که آسیب ناشی از گلیکاسیون و واکنش‌های اکسیداتیو را، به‌خصوص در افراد مبتلا به نفروپاتی محدود می‌سازند، امکان‌پذیر می‌کند.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی طبقه‌بندی شده (stratified cross sectional)، ۱۳۳ بیمار دیابتی نوع دو که از ابتدای سال ۱۳۸۵ تا انتهای فروردین ۱۳۸۶ جهت پی‌گیری وضعیت بیماری به درمانگاه دیابت مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه اطلاعات حاصل از شرح حال، معاینات و آزمایشات بیماران در پرسشنامه‌های مخصوص وارد شده و از کلیه بیماران رضایت‌نامه کتبی جهت معاینات، آزمایشات مربوطه و ورود به مطالعه گرفته شد. به کلیه بیماران توضیح کافی مبنی بر عدم تاثیر نتایج آزمایشگاهی بر روی روند بیماری و درمان ایشان داده شد. از آنجا که تنها مسئله خون‌گیری از بیمار مطرح بود و مداخله‌ای در درمان آنها صورت نمی‌گرفت، ملاحظه اخلاقی خاصی در این مطالعه وجود نداشت. بیماران مبتلا به دیابت نوع دو شناخته شده که محدوده سنی بین ۳۵ تا ۷۰ سال داشته، در شش ماه اخیر از ترکیبات آنتی‌اکسیدان و پایین آورنده چربی، به‌خصوص استاتین استفاده نکرده، در سه ماه قبل از ورود به مطالعه در بیمارستان بستری نگردیده، مبتلا به نارسایی قلبی (کلاس IV, III)، کم کاری و پر کاری تیروئید و بیماری التهابی و حاد کلیوی نبودند، وارد این مطالعه شدند. همچنین افراد مبتلا به پای دیابتی از مطالعه خارج گردیدند. آزمایشات اولیه شامل اندازه‌گیری قند خون ناشتا، HbA1c، تری گلیسرید، لیپوپروتیین با دانسیته کم، لیپوپروتیین با دانسیتهٔ بالا و کراتی‌نین انجام گرفت. میزان GFR بر حسب میلی‌لیتر در دقیقه و براساس فرمول Cockcroft-Gault و میزان پروتیین ادراری با توجه به‌میزان آلبومین ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شد. سطح سرمی oxidized- LDL توسط کیت‌های Mercodia کشور سوئد براساس دو آنتی‌بادی مونوکلونال و به‌روش ELISA اندازه‌گیری شد. Intra assay coefficient of variation (cv) و Inter assay cv به‌ترتیب ۴/۵٪ و ۷٪ بود. اندازه‌گیری میزان سرمی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی (EC-SOD) به‌روش ELISA و توسط کیت chemicals Cayman انجام پذیرفت. Intra assay cv و Inter assay cv به‌ترتیب

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

معادل ۳/۲ و ۳/۷ درصد و محدوده قابل قبول ۰/۲۵u/ml–۰/۰۲۵ بود. کل بیماران براساس میزان پروتیین ادرار به دو گروه نورموآلبومینو- ریک و ماکروآلبومینوریک تقسیم شدند. در گروه نورمو و ماکرو- آلبومینوریک، به‌ترتیب ۷۰ و ۷۵ بیمار، جای گرفتند. اطلاعات پس از کامل شدن پرسشنامه‌ها در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۵ ثبت و داده‌ها با استفاده از جداول و نمودارها توصیف شدند. مقادیر داده‌های کمی با میانگین± انحراف معیار (SD) و داده‌های کیفی با میزان فراوانی (شیوع)، به‌صورت نسبی و مطلق گزارش گردید. سطح oxidized- LDL و میزان فعالیت EC-SOD در دو گروه ماکروآلبومینوریک و نورموآلبومینوریک به‌کمک student's t-test مقایسه گردیدند. رابطه این دو عامل در هر گروه از طریق آنالیز رگرسیون و محاسبه ضریب همبستگی r به نمایش گذاشته شد. پس از احتساب آلبومینوری به‌عنوان متغیر وابسته، میزان همبستگی این عامل با سایر متغیرها توسط multivariate logistic regression analysis محاسبه گردید. p<۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

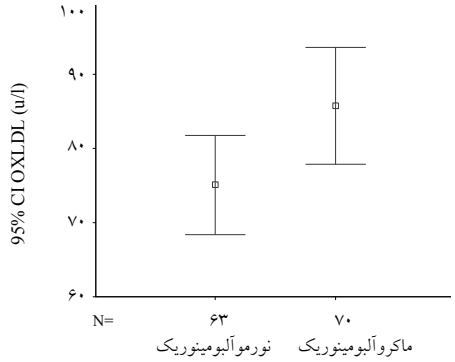
در ایـن مطالعه ۱۳۳ بیمار دیابتی نوع دو (۷۴ زن و ۵۹ مرد) بررسی شدند. متوسط سن بیماران ۵۹/۰±۸/۲۶ سال و متوسط زمان ابتلاء به دیابت ۱۳۷/۹۲±۶۵/۹۱ ماه بود، که در دو گروه نورموآلبومینوریک و ماکروآلبومینوریک تفاوت قابل توجه به‌لحاظ آماری نداشت. ۴٪ بیماران گروه نورموآلبومینوریک و ۵٪ افراد گروه ماکروآلبومینوریک در پنج سال اخیر قبل از مطالعه (البته به استثناء سه ماه قبل از مطالعه)، سابقهٔ بستری در CCU به‌دلیل انفارکتوس قلبی، آنژین صدری و نارسایی احتقانی قلب داشتند که البته بین دو گروه تفاوت قابل توجه از نظر تعدد بستری در CCU به‌دست نیامد (p=۰/۸۵). نکته مهم آنکه دو گروه ماکرو و نورموآلبومینوریک از نظر متوسط اندکس تودهٔ بدنی، فشار خون سیستولی و دیاستولی، میزان HbA1c، قند خون ناشتا، کلسترول، LDL -c، HDL -c و تری گلیسرید، اختلاف معنی‌دار نداشتند (جدول ۱). متوسط سطح سرمی oxidized- LDL در بیماران وارد شده به این مطالعه ۸۰/۳۹±۳۰/۰۴u/l و متوسط سرمی آنزیم SOD، ۸۱/۹۲±۰۲/۱۲u/ml محاسبه گردید. Oxidized- LDL و SOD با مدت ابتلا به دیابت، تعداد بستری در CCU و میزان HbA1c چه در گروه نورموآلبومینوریک و چه در گروه ماکروآلبومینوریک ارتباط قابل توجه نشان ندادند. متوسط مقدار oxidized- LDL به‌ترتیب در گروه نورموآلبومیـنوریک و گـروه ماکروآلبومیـنوریک، ۲۶/۴۶u/L± ۷۵/۰۷

جدول-۱: خلاصه اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه نورموآلبومینوریک و گروه ماکروآلبومینوریک

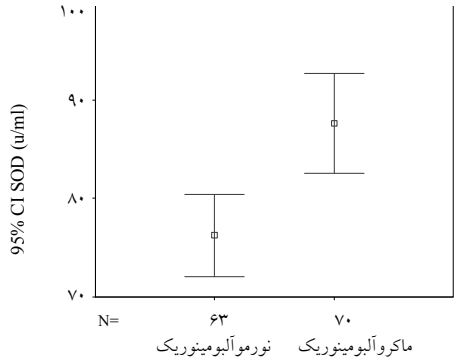
متغیر	گروه الف (نورموآلبومینوریک) n=۶۳	گروه ب (ماکروآلبومینوریک) n=۷۰	p
متوسط سن (سال)	۵۸/۴۸±۸/۲۷	۵۹/۲۹±۸/۳	۰/۵۵
درصد مردان در هر گروه	٪۳۸/۴	٪۵۵/۱	* ۰/۰۴
متوسط مدت ابتلا به دیابت (ماه)	۱۳۸/۹±۷۷/۹۳	۱۴۱/۹۴±۷۰/۴۴	۰/۸۰۱
درصد افراد بستری شده در CCU	٪۵/۵	٪۶/۴	۰/۸۰۹
اندکس توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۶۴±۵/۴۷	۲۵/۴۸±۴/۱۴	۰/۱۴۶
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۳۵/۰۳±۱۷/۵۶	۱۳۸/۶±۱۵/۸۲	۰/۱۹۰
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۸۳/۶۴±۱۰/۵	۸۴/۸۶±۹/۵۲	۰/۴۵۱
کراتی‌نین (گرم در دسی‌لیتر)	۰/۹۳±۰/۲۳	۱/۱۳±۰/۳۳	*** <۰/۰۰۱
میزان فیلتراسیون گلومرولی (میلی‌لیتر در دقیقه)	۷۸/۸۱±۲۲/۸۹	۶۷/۵۷±۲۳/۱۹	** <۰/۰۰۳
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۷۲/۵۲±۶۹/۰۲	۱۷۴/۷۶±۵۳/۹۶	۰/۸۲۶
میزان پروتیین ادرار ۲۴ ساعته (mg/24h)	۹/۳۹±۴/۱۰	۸۵۵±۴۸	*** ۰/۰۰۰۱
HbA1C (٪)	۸/۵۷±۱/۷۰	۹/۷±۱/۷۸	۰/۰۸۴
کلسترول تام (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۹۰/۸۵±۵۰/۵	۱۹۷/۷۱±۵۰/۳۸	۰/۴۰۳
لیپوپروتیین با دانسیته کم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸۵/۸۴±۲۷/۹۴	۹۱/۶۷±۲۷/۳۱	۰/۱۹۸
لیپوپروتیین با دانسیته بالا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۳۲/۲۷±۷/۴۹	۳۱/۲۸±۵/۲۸	۰/۳۳۸
تری گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱۸۹/۳۵±۸۸/۵۹	۱۹۴/۹±۶۷/۷۸	۰/۷۱۲
لیپوپروتیین با دانسیته کم اکسیده (u/L)	۷۸/۲۴±۲۷/۵۹	۸۸/۵۷±۳۳/۳۶	* ۰/۰۳۹
میزان سرمی آنزیم سوپراکسید دیس‌موتاز- خارج سلولی (u/mL)	۶۹/۲۵±۱۶/۵۲	۸۷/۴۴±۲۱/۱۸	*** ۰/۰۰۱

* وجود ارتباط معنی‌دار در سطح p< ۰/۰۵ ** وجود ارتباط معنی‌دار در سطح p< ۰/۰۱ *** وجود ارتباط معنی‌دار در p< ۰/۰۰۱ آزمون آماری مورد استفاده t- test بود.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

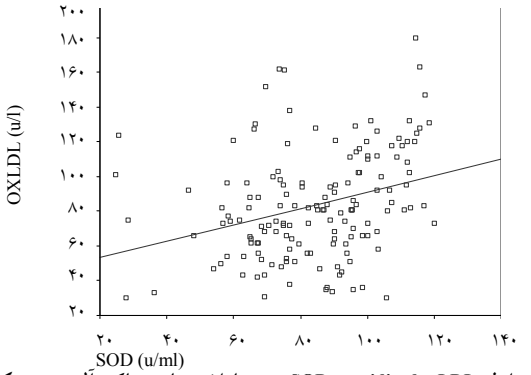


نمودار-۱: مقایسهٔ سطح oxidized-LDL در بیماران نورمو و ماکروآلبومینوریک



نمودار-۲: مقایسه‌سطح SOD خارج‌سلولی در بیماران نورمو و ماکروآلبومینوریک

و ۸۵/۷۲±۳۲/۹۲u/ml بود که با p<۰/۰۴۱ از نظر آماری تفاوت قابل توجه داشتند (نمودار ۱). همچنین میزان سرمی آنزیم SOD در گروه نورموآلبومینوریک ۷۶/۲۵±۱۶/۵۲ و در گروه ماکروآلبومینوریک ۸۷/۶۰±۲۱/۱۸u/mL به‌دست آمد که با p<۰/۰۰۱ تفاوت قابل ملاحظه بین دو گروه وجود داشت (نمودار ۲). ضریب همبستگی oxidized- LDL و SOD در گروه نورموآلبومینوریک و در گروه ماکروآلبومینوریک به‌ترتیب معادل ۰/۱۲- و ۰/۴۲۸ محاسبه گردید، که در گروه ماکروآلبومینوریک با p<۰/۰۰۰۱، ارتباط این دو عامل قابل توجه بود، (نمودار ۳). درصد مردان در گروه ماکروآلبومینوریک بیشتر از گروه نورموآلبومینوریک بود (۳۸/۴٪ در مقابل ۵۵/۱٪، p=۰/۰۴). با این وجود پس از adjustment یافته‌های بیوشیمیایی براساس جنس، سن، مدت ابتلاء به دیابت، درصد بستری در CCU، فشار خون سیستولی و دیاستولی تفاوت معنی‌داری بین یافته‌های بیوشیمیایی به‌دست نیامد. در آنالیز multivariate logistic regression، براساس متغیرهای مرتبط با ماکروآلبومینوریا ارتباط SOD و کراتی‌نین به لحاظ آماری قابل توجه بود (جدول ۲).



نمودار-۳: رابطه oxidized- LDL و SOD در بیماران دیـابتی ماکروآلبومینوریـک (p<۰/۰۰۱ و r=۰/۴۲۸)

جدول-۲: متغیرهای ماکروآلبومینوریا با آنالیز multivariate logistic regression

متغیر	Odds ratio	95% CI	p
کراتی‌نین	۲۱/۵۱۷	۲/۲۱۳-۲۰۹/۲۳۲	۰/۰۰۸ **
SOD	۱/۰۲۶	۱/۰۰۵-۱/۰۴۸	۰/۰۱۷ *

آنالیز رگرسیون چند متغیره: * ارتباط معنی‌دار: p< ۰/۰۵ ** ارتباط معنی‌دار: p< ۰/۰۱

SOD= Superoxide Dismutase

بحث

در مطالعه‌ای که گذشت سطح oxidized- LDL در گروه ماکروآلبومینوریک به‌طور واضح بالاتر از گروه نورموآلبومینوریک بود که از نقش استرس اکسیداتیو و از جمله oxidized- LDL در پیشرفت نفروپاتی دیابتی حمایت می‌کند. این نتیجه با ماحصل مطالعات Atchley D ،Wang H ،Sac hie Tsuzura ،Noriko ujihara، Nakhjavani M منطبق بود.[۲۸-۲۴] شواهد در دسترس مؤید نقش oxidized- LDL در بروز نفرواسکلروزیس و آترواسکلروزیس است.[۲۹] به‌عبارت بهتر، در بیماران دیابتی نوع دو، LDL کوچک و متراکم به‌نسبت LDL معمولی به اکسیداسیون حساس‌تر می‌باشد.[۳۰] همچنین وجود LDL اکسیده در گلومرول موش‌های مبتلا به گلومرولواسکلروزیس فوکال سگمنتال اثبات شده است.[۳۲و۳۱] ضمن اینکه تمایل سلول مزانژیال گلومرولی به oxidized- LDL به مراتب بیشتر از native LDL بوده، که خود موید رسپتورهای کاوشگر (Scavenger receptor) بر روی این سلول‌ها و توانایی بالقوه oxidized- LDL در بروز گلومرولواسکلروزیس دیابتی است.[۳۴و۳۳] همچنین بررسی سطح آنزیم سوپراکسید دیس موتاز خارج سلولی (EC-SOD) نتایج قابل توجهی به‌دست داد. سطح این آنزیم در بیماران مبتلا به نفروپاتی واضح به‌مراتب بیشتر از گروه نورموآلبومینوریک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

بود. اگر چه تعدادی از منابع بر تاثیر مدت زمان ابتلاء به دیابت، چگونگی کنترل گلیسمیک، سطح HbA1c و نوع داروی کاهنده گلوکز خون بر روی سطح خارج سلولی SOD تاکید دارند، عدم وجود تغییر معنی‌دار در مقادیر SOD در گروه ماکرو و نورموآلبومینوریک پس از تطابق (adjustment) مدت ابتلاء به دیابت، HbA1c، مصرف انسولین و داروهای خوراکی، بررسی ارتباط سطح این آنزیم با مقدار پروتیین ادراری را به‌شکل صحیح‌تر امکان‌پذیر ساخت. در مورد تغییرات سطح SOD در بیماران با عوارض میکروواسکولار دیابت و از جمله نفروپاتی دو دسته نظریه مجزا وجود دارد: گروه اول: این محققین معتقدند فعالیت نسبی آنزیم SOD در دیابت با عوارض میکرو و ماکروواسکولار کاهش می‌یابد و کاهش میزان فعالیت این آنزیم با مدت ابتلاء و عوارض آن مرتبط است.[۳۶و۳۵و۱۱] استرس اکسیداتیو در اولین هفته بعد از القای هیپرگلیسمی تجربی به افزایش جبرانی ساخت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از جمله SOD منجر می‌شود. ادامه و پیشرفت گلیکوزیلاسیون پروتیین‌های آنزیماتیک چون عوامل دفاع آنتی‌اکسیدان از حد فعالیت جبرانی این سیستم فراتر رفته و به کاهش عملکرد می‌انجامد.[۱۰] در مطالعه Kornelia، ۲۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو با نفروپاتی واضح، ۱۴ بیمار دیابتی بدون نفروپاتی و همچنین ۱۹ فرد سالم بررسی و میزان فعالیت آنزیم SOD در گلبول‌های قرمز این افراد اندازه‌گیری شد.[۱۰] استرس اکسیداتیو در گلبول‌های قرمز افراد مبتلا به دیابت نوع دو بالاتر بود و میزان فعالیت آنزیمی دفاع آنتی‌اکسیدان در گروه با نفروپاتی واضحاً کمتر از گروه بدون نفروپاتی و گروه کنترل بود. (۱۳۰۳±۱۳۴u/gHb در گروه نفروپاتی در مقابل ۱۵۰۵±۷۱u/gHb در گروه بدون نفروپاتی و ۱۳۰۳±۱۳۴u/gHb در گروه کنترل سالم، p<۰/۰۰۱). گروه دوم: این محققین به افزایش نسبی سطح آنزیم SOD خارج سلولی در دیابت نوع دو با عوارض میکروواسکولار معتقدند.[۳۹-۳۷و۱۱] توجیه‌این گروه‌در دو مقوله‌می‌گنجد: الف- افزایش سطح و یا فعالیت آنزیم SOD یک مکانیسم جبرانی و حفاظتی در مقابل استرس اکسیداتیو شدید به‌خصوص در مبتلایان به نفروپاتی است. Nakajima، نشان داد کاوشگرهای رادیکال‌های آزاد چون EC-SOD از بروز نفروپاتی شدید در موش‌هایی که به‌دنبال مصرف جنتامایسین دچار کاهش عملکرد کلیوی شدند، جلوگیری کرد.[۳۸] Haurataka به‌نقش حفاظتی EC-SOD در پیشگیری‌از همودیالیز در مبتلایان به بی‌کفایتی کلیه اشاره می‌کند.[۳۷] این نظریه باعث شد اثر مقلدهای دارویی SOD در پیشگیری از نفروپاتی دیابتی مورد آزمون قرار بگیرند. Asaba متوجه شد Tempol (مقلد صناعی آنزیم سوپراکسید دیس موتاز) در موش‌های مبتلا به دیابت، مانع تولید NADPH اکسیداز و پراکسیداز شده و از وسعت‌یافتگی ماتریکس گلومرولار پیشگیری می‌کند.[۳۹] ب- افزایش سطح سرمی EC-SOD می‌تواند نتیجهٔ کاهش تمایل اتصال EC-SOD گلیکوزیله به پروتئو-گلیکان هپاران سولفات آندوتلیوم عروقی باشد که خود حاصل دیابت طول کشیده و کنترل نشده است. همچنین آسیب آندوتلیال عروقی در جریان استرس اکسیداتیو، توانایی جذب EC-SOD را کاهش و باعث انتشار این عامل به جریان خون می‌گردد. کاهش کلیرانس کلیوی و از دست رفتن هپاران سولفات مامبران بازال گلومرولی در جریان پروتیینوری نیز به افزایش سطح EC-SOD کمک می‌کند. در مطالعه ما، بالا بودن سطح SOD و فرآورده مهم استرس اکسیداتیو، یعنی oxidized- LDL در بیماران ماکروآلبومینوریک و همراهی واضح EC-SOD با این عامل، می‌تواند موید شدت استرس اکسیداتیو در این بیماران و افزایش جبرانی دفاع آنتی‌اکسیدان، در پیشگیری از ادامه روند آسیب بافتی باشد. اینکه افزایش EC-SOD توسط دلایل بند الف و یا ب توجیه‌پذیر است‌و یا به‌تلفیقی از این‌دو وابسته است، مشخص نیست. طراحی مطالعات ذیل کمک‌کننده خواهد بود: ۱- مداخله درمانی که در آن عملکرد مقلدهای SOD بر کاهش پروتیین ادراری بیماران ماکروالبومینوریک سنجیده شود، که در صورت تاثیر می‌تواند نظریه «الف» و نقش حفاظتی EC-SOD را تایید کند. ۲- بررسی سطح پروتئوگلیکان هپاران سولفات ادراری و میزان سرمی EC-SOD که در صورت ارتباط مؤیدی بر توضیحات نظریه «ب» می‌باشد.

References

1. Barnett AH. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. *Am J Med* 1991;90(6A):67S-73S.
2. Ha H, Kim KH. Role of oxidative stress in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1995;51:S18-21.
3. Diamond JR. The role of reactive oxygen species in animal models of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1992;19(3):292-300.
4. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications: can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications* 2006;20(4):228-37.
5. Anjaneyulu M, Chopra K. Nordihydroguairetic acid, a lignin, prevents oxidative stress and the development of diabetic nephropathy in rats. *Pharmacology* 2004;72(1):42-50.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

6. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988;5(2):113-24.
7. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Niitsu T, Miyao A, Kato K. Antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in various tissues of diabetic and starved rats. *Diabetes Res* 1989;12(2):85-91.
8. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987;36(9):1014-8.
9. Skrzycki M, Czeczot H. Superoxide dismutase as a potential therapeutic agent. *Adv Clin Exp Med* 2007;16(4):561-68.
10. Kedziora-Kornatowska K, Luciak M, Blaszczyk J, Pawlak W. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(11):2829-32.
11. Shimomura H, Maehata E, Takamiya T, Adachi T, Komoda T. Blood extracellular superoxide dismutase levels in hemodialysis patients pre- and post-hemodialysis and its association with lipoprotein lipase mass and free fatty acid. *Clin Chim Acta* 2003;328(1-2):113-9.
12. Fridovich I. Superoxide anion radical (O2-.), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 1997;272(30):18515-7.
13. Beckman KB, Ames BN. Endogenous oxidative damage of mtDNA. *Mutat Res* 1999;424(1-2):51-8.
14. Superoxide dismutase mutigene family: A comparision of the Cu, ZnSOD (sod 1), Mn-SOD (sod2) and EC-SOD (sod3) gene structures. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33(3):337-49.
15. Isoherranen K, Peltola V, Laurikainen L, Punnonen J, Laihia J, Ahotupa M, et al. Regulation of copper/zinc and manganese superoxide dismutase by UVB irradiation, oxidative stress and cytokines. *J Photochem Photobiol B* 1997;40(3):288-93.
16. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med* 2003;35(3):236-56.
17. Antunes F, Cadenas E. Cellular titration of apoptosis with steady state concentrations of H(2)O(2): submicromolar levels of H(2)O(2) induce apoptosis through Fenton chemistry independent of the cellular thiol state. *Free Radic Biol Med* 2001;30(9):1008-18.
18. Ndahimana J, Dorchy H, Vertongen F. Erythrocyte and plasma antioxidant activity in diabetes mellitus type I. *Presse Med* 1996;25(5):188-92.
19. Wohaieb SA, Godin DV. Alterations in free radical tissue-defense mechanisms in streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. *Diabetes* 1987;36(9):1014-8.
20. Kesavulu MM, Giri R, Kameswara Rao B, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in type 2 diabetics with microvascular complications. *Diabetes Metab* 2000;26(5):387-92.
21. Kratnov AE, Popov SA, Kratnov AA, Dem'iankova IuO. Antioxidative defense in patients with acute coronary syndrome and concomitant type 2 diabetes and its modification by lisinopril. *Kardiologiia* 2005;45(8):23-7.
22. Błaszczak R, Kujawski K, Kedziora-Kornatowska K, Kornatowski T, Kedziora J, Szadujkis-Szadurski L,et al. The total antioxidant capacity and low-molecular antioxidant concentration in plasma of type-2 diabetes patients with different stage of metabolic compensation and concomitant diabetic nephropathy. *Pol Merkur Lekarski* 2005;18(103):29-32.
23. Kostić N, Caparević Z, Ilić S. Antioxidant status in type II diabetes mellitus patients with or without microvascular complications. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(3-4):143-6.
24. Ujihara N, Sakka Y, Takeda M, Hirayama M, Ishii A, Tomonaga O, et al. Association between plasma oxidized low-density lipoprotein and diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2):109-14
25. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Arii K, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004;53(3):297-302.
26. Wang H, Deng H, Liu W. The effects of paraoxonase-1 and oxidized low density lipoprotein on nephropathy in type-2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41(3):179-82.
27. Atchley DH, Lopes-Virella MF, Zheng D, Kenny D, Virella G. Oxidized LDL-anti-oxidized LDL immune complexes and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002;45(11):1562-71.
28. Nakhjavani M, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, Mansournia N, Abbasi M. Association of macroalbuminuria with oxidized LDL and TGF-beta in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Int Urol Nephrol* 2009 Sep 19.
29. Lee HS, Kim YS. Identification of oxidized low density lipoprotein in human renal biopsies. *Kidney Int* 1998;54(3):848-56.
30. Lamarche B, Lemieux I, Després JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25(3):199-211.
31. Magil AB, Frohlich JJ, Innis SM, Steinbrecher UP. Oxidized low-density lipoprotein in experimental focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1993;43(6):1243-50.
32. Lee HS, Jeong JY, Kim BC, Kim YS, Zhang YZ, Chung HK. Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1997;51(4):1151-9.
33. Coritsidis G, Rifici V, Gupta S, Rie J, Shan ZH, Neugarten J, et al. Preferential binding of oxidized LDL to rat glomeruli in vivo and cultured mesangial cells in vitro. *Kidney Int* 1991;39(5):858-66.
34. Schlondorff D. Cellular mechanisms of lipid injury in the glomerulus. *Am J Kidney Dis* 1993;22(1):72-82.
35. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, et al. Serum extracellular superoxide dismutase in patients with type 2 diabetes: relationship to the development of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Care* 2003;26(4):1246-50.
36. Fujita H, Fujishima H, Chida S, Takahashi K, Qi Z, Kanetsuna Y, et al. Reduction of renal superoxide dismutase in progressive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1303-13.
37. Yamada H, Yamada Y, Adachi T, Fukatsu A, Sakuma M, Futenma A, et al. Protective role of extracellular superoxide dismutase in hemodialysis patients. *Nephron* 2000;84(3):218-23.
38. Nakajima T, Hishida A, Kato A. Mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Am J Physiol* 1994;266(3 Pt 2):F425-31.
39. Asaba K, Tojo A, Onozato ML, Goto A, Fujita T. Double-edged action of SOD mimetic in diabetic nephropathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49(1):13-9.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]

Tehran University Medical Journal; Vol. 67, No. 9, Dec 2009: 608-614

The relationship of Extracellular- Superoxide Dismutase enzyme (EC-SOD) with oxidized- low density lipoprotein in type 2 diabetes with macro and normoalbuminuria

Asgarani F.
Khajeali L.
Esfahanian F.
Vosogh M.H.
Esteghamati A.R.
Nakhjavani M.*

Department of Endocrinology and Metabolism

Tehran University of Medical Sciences

Received: May 03, 2009 Accepted: August 12, 2009

Abstract

Background: Increased rate of oxidative stress have important role in diabetic nephropathy. Oxidative stress induces the synthesis of antioxidant enzymes. One of them, Extracellular- SOD (EC–SOD) is a major anti-oxidative enzyme and the only one that neutralizes superoxide ion, a precursor of reactive oxygen species (ROS). The aim of this study was to evaluate the correlation between diabetes- associated oxidative stress and antioxidative defense in macroalbuminuric type 2 diabetic patients.

Methods: One hundred and thirty three patients (74 women, 59 men) with type 2 diabetes were studied during 1385-86. According to level of urinary protein, two groups of patients; normoalbuminuric (urinary protein excertion below 30mg/24h) and macroalbuminuric (urinary protein excretion more than 300mg/24) were recognized. In each group serum level of oxidized- LDL and EC-SOD were measured.

Results: The mean age of patients and the mean duration of diabetes was 59.09±8.26 years and 137.92±65.91 months, respectively. The plasma oxidized-LDL level and extracellular- superoxide dimutase level were significantly higher in macroalbuminuric than normoalbuminuric group (88.57±33.36 versus 78.24±27.59u/l, p=0.039 for oxidized-LDL and 87.60±21.18 versus 76.25±16.25mu/l, p<0.001 for EC-SOD). Oxidized- LDL was significantly correlated to EC-SOD in macroalbuminuric patients (r=0.425, p<0.0001). Oxidized-LDL and EC-SOD does not correlate to Fasting Plasma Glucose and HbA1c in each two groups.

Conclusion: The significantly elevated plasma oxidized-LDL in patients with macroalbuminuria suggests that, oxidized-LDL may play an important role in the progression of diabetic nephropathy. Besides severity of oxidative stress in macroalbuminuic patients, increase level of EC-SOD enzyme could be a compensatory mechanism to prevent tissue damage.

Keywords: Diabetes mellitus, oxidized- LDL, extracellular-SOD, proteinuria.

* Corresponding author: Endocrinology and Metabolism Research Center (EMRC), Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran
Tel: +98-21-66931115-9
email: nakhjavanim@tums.ac.ir

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-18]