بررسی مقادیر سرمی گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم در شهر خرم‌آباد طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۳

دکتر علی خسروبیگی[1*]، دکتر حسن احمدوند[2]

۱. دانشیار گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. استاد گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۱۰ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۶/۰۸/۰۲

خلاصه

مقدمه: استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در پیشرفت دیابت بارداری دارد. تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند منجر به آسیب‌های جدی سلولی گردد که این امر می‌تواند نتایج جدی برای مادر و جنین داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد - شاهدی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بر روی ۳۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۰ زن باردار سالم مراجعه کننده به بیمارستان عسلیان شهر خرم‌آباد انجام شد. دو گروه از نظر سن، هفته بارداری و شاخص توده بدنی همسان بودند. نمونه‌ها با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. مقادیر سرمی گلوتاتیون با استفاده از روش الایزا و مقادیر پاراکسوناز و میلوپراکسیداز با استفاده از روش نورسنجی اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون‌های آماری تی مستقل و رگرسیون لوجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سطوح سرمی قندخون ناشتا در دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود ($p<۰/۰۰۱$). میانگین سطوح سرمی گلوتاتیون در دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر از بارداری سالم بود ($p=۰/۰۳۰$). فعالیت آنزیم‌های پاراکسوناز ($p=۰/۲۲۵$) و میلوپراکسیداز ($p=۰/۶۰۲$) تفاوت معنی‌داری را بین دیابت بارداری و بارداری سالم نشان نداد. بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لوجستیک، گلوتاتیون به طور معنی‌داری فاکتور خطر منفی برای دیابت بارداری بود و می‌تواند نقش محافظت کننده را در برابر این بیماری داشته باشد ($p=۰/۰۴۵$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر، سطوح سرمی گلوتاتیون به طور معنی‌داری در دیابت بارداری پایین‌تر از بارداری سالم بود.

کلمات کلیدی: پاراکسوناز، دیابت بارداری، گلوتاتیون، میلوپراکسیداز

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر علی خسروبیگی ؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. **تلفن:** ۰۸۶-۳۴۱۷۳۵۰۱؛ **پست الکترونیک:** a.khosrowbeygi@arakmu.ac.ir

www.SID.ir

مقدمه

دیابت بارداری به درجه‌ای از عدم تحمل گلوکز گفته می‌شود که طی دوران بارداری در زنان فاقد سابقه دیابت ایجاد می‌شود که ناشی از ناتوانی پانکراس در ترشح انسولین بیشتر در پاسخ به افزایش مقاومت به انسولین اتفاق افتاده طی بارداری است (۳-۱). شیوع دیابت بارداری در جهان در حدود ۱۱-۲٪ کل بارداری‌ها، بسته به جمعیت مورد مطالعه، تخمین زده شده است. در هر سال بیش از دویست هزار زن باردار در جهان به آن مبتلا می‌شوند که با همه‌گیر شدن چاقی، افزایش سن اولین بارداری، رژیم غذایی به شدت فرآوری شده با کالری بالا، مصرف چربی‌های اشباع شده و نیز زندگی کم‌تحرک و پر استرس، شیوع این بیماری در حال افزایش است (۴). میزان شیوع دیابت بارداری در ایران در حدود ۹-۴٪ کل بارداری‌ها تخمین زده شده است (۵). همچنین دیابت بارداری می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی - عروقی پس از دوران بارداری شود (۴). تولید گونه‌های فعال اکسیژن[1] در بارداری نرمال افزایش می‌یابد که علت این امر را فعالیت بالای متابولیکی جفت و جنین مطرح می‌کنند. در طی بارداری سالم، مواد اکسید کننده (اکسیدان‌ها) دارای چندین عملکرد فیزیولوژیک هستند که از آن جمله می‌توان به پیشبرد و کنترل تکامل سلولی با واسطه سیستم‌های انتقال پیام سلولی[2] اشاره کرد. عدم افزایش هماهنگ دفاع آنتی‌اکسیدانی در مادر منجر به استرس اکسیداتیو خواهد شد که در برخی اختلالات دوران بارداری از جمله پره‌اکلامپسی (۶) و دیابت بارداری (۷) مطرح می‌باشد. تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند منجر به آسیب‌های جدی سلولی گردد که این امر ناشی از آسیب در اکثر ماکرومولکول‌ها شامل چربی‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک است. در شرایط استرس اکسیداتیو سیستمیک نظیر دیابت بارداری، اختلالات بیوشیمیایی در جنین هم اتفاق خواهد افتاد (۷).

گلوتاتیون، فراوان‌ترین ترکیب گوگرددار (به شکل گروه تیول) غیر پروتئینی است و نقش بسیار مهمی در برقراری وضعیت اکسایش و کاهش داخل سلولی دارد (۸). پاراکسوناز یک آنزیم متصل به لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)[3] است و دارای سه ایزوآنزیم با عناوین پاراکسوناز ۱، ۲ و ۳ می‌باشد. پاراکسونازهای ۱ و ۳ در کبد بیان می‌شوند و سپس به داخل سرم ترشح می‌شوند، اما پاراکسوناز ۲ معمولاً در داخل سلول بیان شده و همان‌جا باقی می‌ماند. یک عملکرد بسیار مهم فیزیولوژیک پاراکسوناز ۱، جلوگیری از اکسیداسیون HDL و لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)[4] از طریق هیدرولیز فسفولیپیدهای فعال شده و محصولات حاصل از پراکسیداسیون چربی‌هاست (۹). آنزیم میلوپراکسیداز که در مقادیر زیادی در گرانول‌های نوتروفیل‌ها یافت می‌شود، می‌تواند بر روی پراکسید هیدروژن اثر کرده و اسیدهای هیپوهالو نظیر هیپوکلریک اسید تولید نماید که خاصیت میکروب‌کشی دارد (۱۱، ۱۰) و همچنین یک اکسیدان قوی است که می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود. افزایش فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در بیماری‌های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید می‌تواند باعث پیشبرد استرس اکسیداتیو شود (۱۲). با توجه به اینکه فرآیندهای التهابی نقش مهمی در ایجاد ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت بارداری از جمله مقاومت به انسولین دارند (۱۳)، فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز نیز در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات اندکی در رابطه با سطوح سرمی گلوتاتیون و میلوپراکسیداز در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم وجود دارد و اطلاعات موجود در رابطه با فعالیت آنزیم پاراکسوناز نیز متناقض است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی گلوتاتیون و فعالیت آنزیم‌های پاراکسوناز و میلوپراکسیداز در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم انجام شد.

روش کار

این مطالعه مورد - شاهدی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بر روی ۳۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۰ زن باردار سالم در هفته ۲۸-۲۴ بارداری در بیمارستان عسلیان خرم‌آباد

[1] Reactive oxygen species
[2] Cellular signaling
[3] High-density lipoprotein
[4] Low-density lipoprotein

Archive of SID
www.SID.ir

انجام شد. نمونه‌های بیمار و سالم از بین زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان و با توجه به معیارهای ورود و خروج، به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه، نمونه خون از بیماران و زنان باردار سالم با اخذ رضایت کتبی از آنها گرفته شد. تمام نمونه‌ها دارای نژاد لر بودند. جور کردن دو گروه بر اساس همسان‌سازی از نظر سن، هفته بارداری و شاخص توده بدنی انجام گرفت. تشخیص دیابت بارداری با استفاده از آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرم دو ساعته بعد از ۱۴-۸ ساعت ناشتایی شبانه و به دنبال سه روز رژیم غذایی بدون محدودیت کربوهیدرات و فعالیت فیزیکی بدون محدودیت انجام گرفت. در صورتی که حداقل یکی از نتایج: قندخون ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا یک ساعته بیشتر یا مساوی ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا دو ساعته بیشتر یا مساوی ۱۵۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشند، فرد مبتلا به دیابت بارداری در نظر گرفته می‌شود (۱۴). معیارهای ورود به مطالعه شامل: محدوده سنی ۴۰-۱۸ سال، شاخص توده بدنی کمتر از ۴۰ کیلوگرم بر متر مربع و نژاد لر بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: استعمال دخانیات، مصرف الکل، دیابت نوع ۱ و ۲، افزایش فشارخون، پره‌اکلامپسی، بیماری‌های سیستمیک حاد یا مزمن، بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری‌های عفونی و مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی (در زمان نمونه‌گیری و یا در طول سه ماه گذشته) بود (۱۵). پس از گرفتن نمونه خون از گروه‌های مورد مطالعه، نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در حرارت اتاق نگهداری شدند تا منعقد گردند. نمونه‌های سرم در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

میزان سطوح سرمی قندخون ناشتا با استفاده از کیت نورسنجی تجاری موجود اندازه‌گیری و بر اساس میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شد (شرکت پارس آزمون، ایران). میزان پروتئین سرم با استفاده از روش بیوره و به وسیله کیت نورسنجی تجاری موجود اندازه‌گیری شد (شرکت پارس آزمون، ایران). میزان گلوتاتیون سرم با استفاده از روش المن اندازه‌گیری شد (۱۶). در این روش ۲۵ میکرولیتر از نمونه سرم با ۱۴۰ میکرولیتر تریس- اتیلن دی آمین تترا استیک اسید ۲ مولار با pH برابر ۸ و ۳۰ میکرولیتر دی تیو - بیس- ۲ - نیترو بنزوئیک اسید ۱ مولار در میکرو پلیت مخلوط شد و جذب آن با استفاده از دستگاه الایزا ریدر (استت فکس ۳۲۰۰، آمریکا) و در طول موج ۵۴۰ نانومتر قرائت شد و بر حسب میکرومول در میلی‌گرم پروتئین گزارش شد. فعالیت آنزیم پاراکسوناز با استفاده از پاراکسون به عنوان سوبسترا و از طریق افزایش جذب نوری در طول موج ۴۱۲ نانومتر ناشی از تشکیل ۴- نیتروفنول اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه ۱۰ میکرولیتر سرم به ۱ میلی‌لیتر تریس - هیدروکلریک اسید با غلظت ۱۰۰ میلی مولار و pH برابر ۸ حاوی ۲ میلی مولار کلرید کلسیم و ۵ میلی مولار پاراکسون اضافه شد و پس از گذشت ۳ دقیقه ۴- نیتروفنول تولید شده به روش نورسنجی اندازه‌گیری شد و بر اساس نانومول در دقیقه در میلی‌لیتر گزارش شد (۱۷). آنزیم میلوپراکسیداز با استفاده از روش مولان اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه ۰/۳ میلی‌لیتر بافر پتاسیم فسفات ۰/۱ مولار با pH برابر ۶، ۰/۳ میلی‌لیتر پراکسید هیدروژن ۰/۰۱ مولار، ۰/۵ میلی‌لیتر اورتو - دیانیزیدین ۰/۰۲ مولار و ۱۰ میکرولیتر سرم مخلوط شده و جذب آنها در طول موج ۴۶۰ نانومتر در یک بازه زمانی ۱۰ دقیقه‌ای قرائت گردید و بر حسب واحد بین‌المللی در میلی‌گرم پروتئین گزارش شد (۱۸).

حجم نمونه با استفاده از رابطه $n= [(Z_{1-(\alpha/2)} + Z_{1-\beta})^2(S_1^2 + S_2^2)]/d^2$ و با استفاده از مقدار α=۰/۰۵ و β=۰/۲ (توان ۸۰٪) محاسبه شد. در این رابطه S_1 و S_2 انحراف معیار گزارش شده برای پاراکسوناز در دو گروه مورد مطالعه که بر اساس مطالعه قبلی برای دیابت بارداری ۱۸/۵۷±۹۵/۳۱ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و برای بارداری سالم ۱۸/۸۸±۱۳۳/۱۵ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر گزارش شده است (۱۹). مقدار d که حداقل اختلاف مورد انتظار برای معنی‌دار بودن پاراکسوناز بین دو گروه مورد مطالعه است، ۱۶ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) انجام شد. مقایسه میانگین متغیرهای مورد مطالعه بین دو گروه بیمار و سالم با استفاده از آزمون آماری تی مستقل انجام شد. مقایسه متغیرهای مورد مطالعه از نظر فاکتور خطر بودن و اهمیت تشخیصی

Archive of SID

www.SID.ir

برای دیابت بارداری، به ترتیب با استفاده از رگرسیون لجیستیک و منحنی ROC[5] انجام شد. تمام آزمون‌ها دوطرفه و با سطح اطمینان ۹۵٪ ارزیابی شدند. داده‌ها به شکل انحراف معیار±میانگین گزارش شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

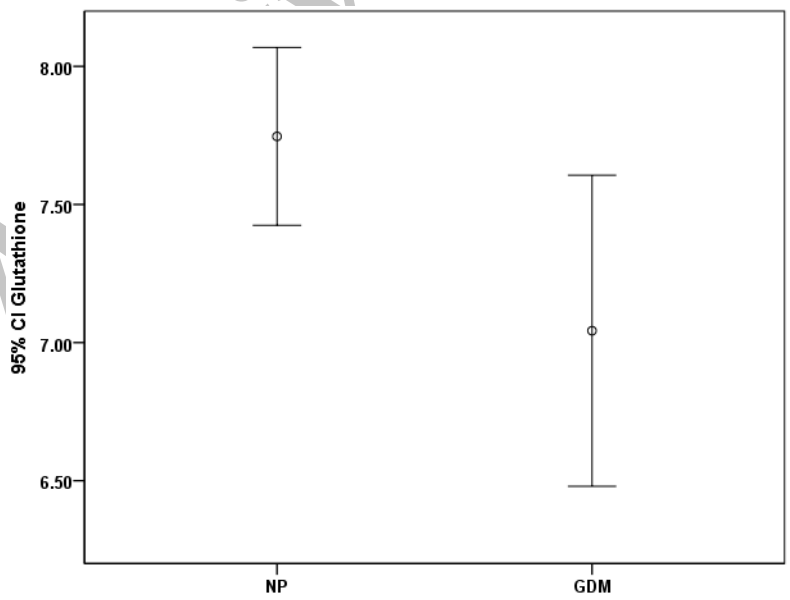
مشخصات و یافته‌های بیوشیمیایی زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱- مقایسه خصوصیات فردی و یافته‌های بیوشیمیایی زنان باردار سالم و زنان مبتلا به دیابت بارداری

متغیر	بارداری سالم (۳۰ نفر)	دیابت بارداری (۳۰ نفر)	سطح معنی‌داری*
سن (سال)	۲۸/۸۰ ± ۵/۱۵	۳۰/۶۳ ± ۴/۶۶	۰/۱۵۴
سن بارداری (هفته)	۲۵/۳۳ ± ۱/۲۱	۲۵/۸۰ ± ۱/۲۷	۰/۱۵۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۱۷ ± ۲/۶۲	۲۸/۰۳ ± ۱/۸۶	۰/۱۴۸
قندخون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۷۹/۱۷ ±۷/۹۷	۱۰۰/۶۳ ± ۱۳/۶۶	<۰/۰۰۱
گلوتاتیون (میکرومول در میلی‌گرم پروتئین)	۷/۷۵ ± ۰/۸۶	۷/۰۴ ± ۱/۵۱	۰/۰۳۰
پاراکسوناز (نانومول در دقیقه در میلی‌لیتر)	۲۱/۵۹ ± ۱۵/۲۱	۱۷/۳۵ ± ۱۳/۲۸	۰/۲۲۵
میلوپراکسیداز (واحد بین‌المللی در میلی‌گرم پروتئین)	۱۵/۳۰ ± ۱۱/۵۱	۱۳/۶۹ ± ۱۲/۳۳	۰/۶۰۲

داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده است. * آزمون تی مستقل

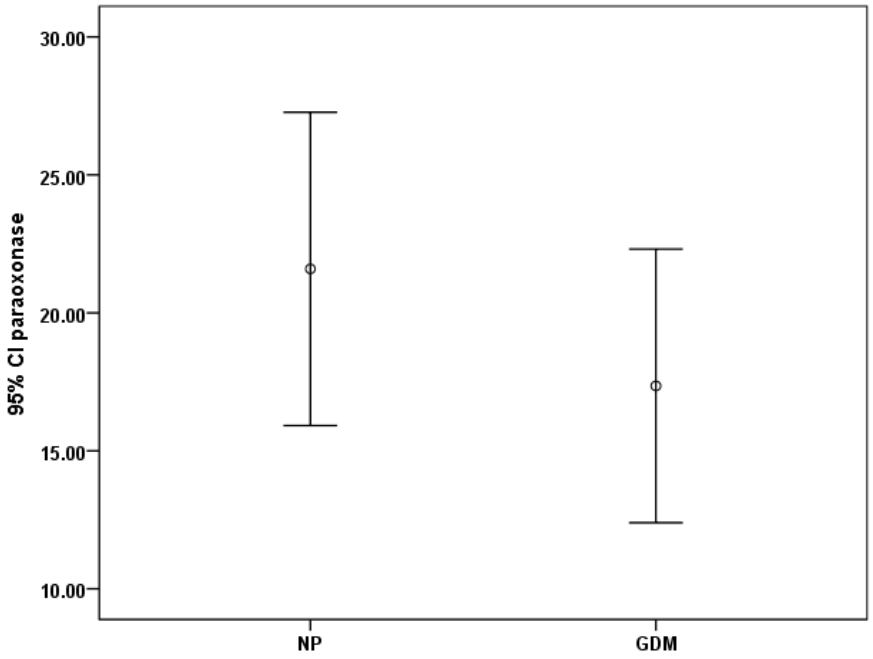
دو گروه از نظر سن (p=۰/۱۵۴)، سن بارداری (p=۰/۱۵۱) و شاخص توده بدنی (p=۰/۱۴۸) تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین سطوح سرمی قندخون ناشتا در دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود (p<۰/۰۰۱). میانگین سطوح سرمی گلوتاتیون در دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر از بارداری سالم بود (p=۰/۰۳۰) (شکل ۱). فعالیت آنزیم‌های پاراکسوناز (شکل ۲) و میلوپراکسیداز تفاوت معنی‌داری را بین دیابت بارداری و بارداری سالم نشان نداد.



شکل ۱- مقایسه سطوح سرمی گلوتاتیون بین زنان باردار سالم (NP) (۷/۷۵±۰/۸۶ میکرومول در میلی‌گرم پروتئین) و زنان مبتلا به دیابت بارداری (GDM) (۷/۰۴±۱/۵۱ میکرومول در میلی‌گرم پروتئین) بر اساس فاصله اطمینان میانگین

[5] Receiver operating characteristic curve

www.SID.ir



شکل ۲- مقایسه سطوح سرمی پاراکسوناز بین زنان باردار سالم (NP) (۱۵/۲۱±۲۱/۵۹ نانومول در دقیقه در میلی‌لیتر) و زنان مبتلا به دیابت بارداری (GDM) (۱۳/۲۸±۱۷/۳۵ نانومول در دقیقه در میلی‌لیتر) بر اساس فاصله اطمینان میانگین

رگرسیون لوجستیک تأثیر گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز بر روی دیابت بارداری در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- رگرسیون لوجستیک تأثیر گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز بر روی دیابت بارداری

متغیر	B	نسبت شانس (OR)	حد اطمینان ۹۵٪ برای OR	سطح معنی‌داری
گلوتاتیون	۰/۵۲۹ -	۰/۵۸۹	۰/۳۵۲ - ۰/۹۸۸	۰/۰۴۵
پاراکسوناز	۰/۰۲۳ -	۰/۹۷۷	۰/۹۴۰ – ۱/۰۱۵	۰/۲۳۰
میلوپراکسیداز	۰/۰۰۱	۱/۰۰۱	۰/۹۵۶ – ۱/۰۴۹	۰/۹۶۴

OR; Odds ratio

بر اساس نتایج حاصل از رگرسیون لوجستیک (جدول ۲)، گلوتاتیون به طور معنی‌داری فاکتور خطر منفی برای دیابت بارداری بود و نقش محافظت کننده را در برابر این بیماری داشت (p=۰/۰۴۵). سطوح زیر منحنی آنالیز منحنی ROC گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز برای تشخیص دیابت بارداری برای هیچ‌کدام از آنها معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول ۳- سطوح زیر منحنی (AUC) آنالیز منحنی ROC گلوتاتیون، پاراکسوناز و میلوپراکسیداز برای تشخیص دیابت بارداری با حد اطمینان (CI) ۹۵٪

متغیر	AUC	حد اطمینان ۹۵٪ برای AUC	سطح معنی‌داری
گلوتاتیون	۰/۵۹۲	۰/۴۴۶ - ۰/۷۳۸	۰/۲۲۰
پاراکسوناز	۰/۵۸۴	۰/۴۳۹ – ۰/۷۳۰	۰/۲۶۱
میلوپراکسیداز	۰/۵۶۴	۰/۴۱۷ – ۰/۷۱۱	۰/۳۹۵

AUC; Area under curve, ROC; Receiver operating characteristic, CI; Confidence interval

Archive of SID
www.SID.ir

بحث

مهم‌ترین یافته‌های مطالعه حاضر شامل: کاهش معنی‌دار سطوح سرمی گلوتاتیون در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم بود.

در مطالعه لوپز تینوکو و همکاران (۲۰۱۳) در کشور اسپانیا تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی گلوتاتیون بین دیابت بارداری و زنان باردار سالم وجود نداشت. همچنین در این مطالعه در آنالیز رگرسیون لوجستیک برای پیش‌گویی دیابت بارداری، ارتباط معنی‌داری بین سطوح سرمی گلوتاتیون و بیماری مشاهده نشد (۲۰). در مطالعه حاضر برخلاف مطالعه لوپز تینوکو و همکاران، سطوح سرمی گلوتاتیون در زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر از زنان باردار سالم بود. همچنین مشاهده شد که گلوتاتیون می‌تواند به عنوان یک فاکتور خطر منفی برای دیابت بارداری باشد و نقش محافظت کننده را در برابر این بیماری داشته باشد. گلوتاتیون، فراوان‌ترین ترکیب گوگرددار (به شکل گروه تیول) غیر پروتئینی است و نقش بسیار مهمی در برقراری وضعیت اکسایش و کاهش داخل سلولی دارد. در شرایط فیزیولوژیک در حدود ۹۸٪ از گلوتاتیون به شکل کاهش یافته (GSH)[1] و مابقی آن به طور عمده به شکل اکسید شده (GSSG)[2] است که از اتصال دو مولکول گلوتاتیون با پیوند دی سولفید حاصل می‌گردد. گلوتاتیون به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی برای مقابله با رادیکال‌های آزاد نقش مهمی را در شرایط فیزیولوژیکی ایفا می‌کند. گلوتاتیون کوفاکتور آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز است که این آنزیم نقش حیاتی در پاکسازی پراکسیدهای لیپیدی دارد. همچنین در احیای مجدد دی هیدرواسکوربات به اسکوربات توسط آنزیم دی هیدرواسکوربات ردوکتاز به گلوتاتیون به عنوان منبع هیدروژن نیاز است. گلوتاتیون همچنین احتمالاً در حفظ ویتامین E و کاروتنوئیدها به شکل احیاء شده آنها نیز نقش دارد. با توجه به اهمیت فیزیولوژیک گلوتاتیون برای مقابله با آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو، برای افزایش سطح سلولی آن، راهبردهای مختلفی پیشنهاد شده است که شامل: (الف) استفاده از گلوتاتیون خوراکی که با توجه به اینکه سلول‌های عصبی، گلبول‌های قرمز و لنفوسیت‌ها قادر به استفاده آن نیستند و باید گلوتاتیون را از آمینواسیدهای تشکیل دهنده آن سنتز نمایند، روش مقرون به صرفه‌ای نیست، (ب) استفاده از آمینواسید ضروری متیونین (با توجه به اینکه در مسیر تبدیل این آمینواسید به سیستئین، کوفاکتورهای متعددی مورد نیاز است، بنابراین ممکن است در نوزادان و برخی بزرگسالان مانند افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی غیر فعال باشد)، (ج) استفاده از آلفا-لیپوئیک اسید که باعث افزایش افزایش سطح گلوتاتیون و نیز احیای گلوتاتیون اکسید شده می‌گردد و (د) استفاده از N- استیل سیستئین که بهترین و مؤثرترین منبع خوراکی گلوتاتیون است (۸).

پاراکسوناز یک آنزیم متصل به HDL است و دارای سه ایزوآنزیم با عناوین پاراکسوناز ۱، ۲ و ۳ می‌باشد. پاراکسونازهای ۱ و ۳ در کبد بیان می‌شوند و سپس به داخل سرم ترشح می‌گردند، اما پاراکسوناز ۲ معمولاً در داخل سلول بیان شده و همانجا باقی می‌ماند. یک عملکرد بسیار مهم فیزیولوژیک پاراکسوناز ۱، جلوگیری از اکسیداسیون HDL و LDL از طریق هیدرولیز فسفولیپیدهای فعال شده و محصولات حاصل از پراکسیداسیون چربی‌هاست (۹). استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث اکسیداسیون LDL شده که منجر به تولید LDL اکسیده[3] می‌شود (۲۱). افزایش غلظت LDL اکسیده در بیماری دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم گزارش شده است (۲۲، ۲۳). LDL اکسیده به وسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شوند که منجر به تشکیل سلول‌های کفی[4] می‌گردد که می‌تواند باعث افزایش خطر آترواسکلروز و اختلالات مربوط به عروق‌ریز شود که از جمله عوارض آن آسیب‌های کلیوی است (۲۳). در سه مطالعه در کشور ترکیه در هفته ۲۸-۲۴ بارداری که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند، فعالیت سرمی پاراکسوناز ۱ در بیماران مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری

[1] Reduced Glutathione
[2] Oxidized Glutathione
[3] Oxidized LDL
[4] Foam cells

Archive of SID
www.SID.ir

سالم به طور معنی‌داری کاهش نشان داد (۱۵، ۱۹، ۲۴). در مطالعه ازلر و همکاران (۲۰۱۵) در کشور ترکیه در هفته ۲۸-۲۴ بارداری که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند، فعالیت سرمی پاراکسوناز ۱ تفاوت معنی‌داری را بین دیابت بارداری و بارداری سالم نشان نداد. همچنین در این مطالعه در آنالیز رگرسیون لوجستیک برای پیش‌گویی دیابت بارداری، ارتباط معنی‌داری بین فعالیت سرمی پاراکسوناز ۱ و بیماری وجود نداشت. در آنالیز منحنی ROC نیز مشخص گردید که فعالیت سرمی پاراکسوناز ۱ ارزش تشخیصی معنی‌داری را برای بیماری دیابت بارداری ندارد (۲۵). در مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۷) در کشور چین که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند، فعالیت سرمی پاراکسوناز ۱ تفاوت معنی‌داری را بین دیابت بارداری و بارداری سالم در هفته ۲۸-۲۴ بارداری نشان نداد (۲۶). یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر می‌تواند تأیید کننده مطالعه ازلر و همکاران (۲۰۱۵) و همچنین لی و همکاران (۲۰۱۷) باشد.

آنزیم میلوپراکسیداز که در مقادیر زیادی در گرانول‌های نوتروفیل‌ها یافت می‌شود، می‌تواند بر روی پراکسید هیدروژن اثر کرده و اسیدهای هیپوهالو نظیر هیپوکلریک اسید تولید نماید که خاصیت میکروب‌کشی دارد. پراکسید هیدروژنی که به عنوان سوبسترا در این واکنش مورد استفاده قرار می‌گیرد، توسط سیستم NADPH اکسیداز و طی فرآیند انفجار تنفسی در سلول‌های فاگوسیتی در روند مقابله با باکتری‌ها، انگل‌ها، ویروس‌ها و سایر عفونت‌ها تولید می‌گردد (۱۰، ۱۱). اما هیپوکلریک اسید و سایر اسیدهای هیپوهالو ترکیبات اکسید کننده‌ای هستند که می‌توانند باعث آسیب‌های اکسیداتیو به بافت‌های میزبان نیز گردند. در مواردی که فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز بالا باشد (ناشی از عفونت‌ها و یا شرایط التهابی)، این امر می‌تواند منجر به گسترش و توسعه آترواسکلروز، ناهنجاری‌های عروقی، بیماری‌های قلبی و سایر اختلالات در بیماران گردد که از آن جمله می‌توان به مبتلایان به آرتریت روماتوئید (۱۲) و بیماری مزمن کلیوی (۱۰) اشاره کرد. با توجه به اینکه فرآیندهای التهابی نقش مهمی در ایجاد ناهنجاری‌های مرتبط با دیابت بارداری از جمله مقاومت به انسولین دارند (۱۳)، فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز نیز در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات بسیار اندکی در رابطه با فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در بیماران مبتلا به دیابت بارداری وجود دارد. در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در فعالیت این آنزیم بین دیابت بارداری و بارداری سالم مشاهده نشد، اما میانگین فعالیت آنزیم در دیابت بارداری مقدار خیلی جزئی کمتر از بارداری سالم بود که شاید نشان دهنده توان کمتر مبتلایان به دیابت بارداری برای مقابله با عفونت‌ها باشد. البته مطالعات دیگری با تعداد نمونه بیشتر برای مشخص شدن نقش این آنزیم در دیابت بارداری لازم است.

در مطالعه کارآزمایی بالینی ماجد و همکاران (۲۰۱۶) در کشور مصر، مصرف یک میلی‌گرم اسید اسکوربیک در بیماران مبتلا به دیابت بارداری منجر به کاهش استرس اکسیداتیو در مادر و نوزاد و باعث بهبود شاخص‌های سلامت نوزاد شد. در این مطالعه مشاهده شد که در خون مادر، غلظت گلوتاتیون و نیز فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیس موتاز و کاتالاز در گروه دیابت بارداری مصرف کننده اسید اسکوربیک نسبت به گروه دیابت بارداری مصرف کننده دارونما به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد، اما در مقابل غلظت مالون دی آلدئید، معیاری از پراکسیداسیون چربی‌ها، به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که در نوزادان متولد شده از مادرانی که مصرف اسید اسکوربیک داشته‌اند، غلظت مالون دی آلدئید کمتر و فعالیت سوپراکسید دیس موتاز بیشتر است و احتمال هیپوگلیسمی هم در این نوزادان کمتر است (۲۷). در مطالعه مورد - شاهدی محمدپرست و همکاران (۲۰۱۷) در شهر اصفهان که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند، سطوح سرمی سلنیوم، روی و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان در دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر از بارداری سالم بود. در این مطالعه پیشنهاد شد یک رژیم غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان، از طریق مصرف بالای انواع میوه و

Archive of SID

www.SID.ir

سبزیجات، ممکن است در جلوگیری از وقوع دیابت بارداری و یا کنترل شرایط بیماری مفید باشد (۲۸).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، تعداد کم نمونه و نیز نوع مطالعه بود. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده‌نگر با تعداد نمونه بیشتر برای بررسی ارتباط بین سطوح سرمی گلوتاتیون و فعالیت آنزیم‌های پاراکسوناز و میلوپراکسیداز در سه ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری طراحی شود. همچنین انجام مطالعات کارآزمایی بالینی جهت بررسی نقش احتمالی گلوتاتیون در جلوگیری از وقوع دیابت بارداری و یا بهبود شاخصه‌های سلامت مادر و نوزاد پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، سطوح سرمی گلوتاتیون به طور معنی‌داری در دیابت بارداری پایین‌تر از بارداری سالم بود. همچنین گلوتاتیون نقش محافظت کننده‌ای در برابر وقوع دیابت بارداری نشان داد. بنابراین کاهش گلوتاتیون سرم ممکن است زمینه‌ساز برخی ناهنجاری‌های بالینی در زنان مبتلا به دیابت بارداری باشد. با استفاده از یک رژیم غذایی مناسب می‌توان سطوح فیزیولوژیک گلوتاتیون را افزایش داد که این امر ممکن است باعث افزایش مقاومت بدن در مقابله با استرس اکسیداتیو و نیز کاهش خطر وقوع دیابت بارداری گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه به عنوان بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام شد. بدین‌وسیله از مساعدت خانم دکتر نجمه شیامی‌زاده، آقای دکتر نیما تقی‌زاده و آقای دکتر بهادر ملکی برای همکاری در جمع‌آوری نمونه‌ها تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Sayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran: a systematic review and meta-analysis study. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2013; 15(40):16-23. (Persian).
2. Zangeneh M, Veisi F, Ebrahimi B, Rezavand N. Comparison of therapeutic effects of insulin and glibenclamide in gestational diabetes. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2014; 17(124):1-7. (Persian).
3. Manshori A, Rezaeian M, Bagheri H, Aminzadeh F, Goujani R. Assessment of the appropriate cut-off point in glucose challenge test based on the risk of gestational diabetes in pregnant women. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2015; 18(152):1-8. (Persian).
4. Gongora MC, Wenger NK. Cardiovascular complications of pregnancy. Int J Mol Sci 2015; 16(10):23905-28.
5. Takhshid MA, Haem Z, Aboualizadeh F. The association of circulating adiponectin and + 45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population. J Diabetes Metab Disord 2015; 14:30.
6. Khosrowbeygi A, Lorzadeh N, Ahmadvand H, Shiravand Y. Homocysteine and its association with lipid peroxidation and leptin in preeclampsia. Int J Biol Chem 2011; 5(3):184-92.
7. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Antioxid Redox Signal 2011; 15(12):3061-100.
8. 8. Nourooz-Zadeh J, Eftekhar E. Physiological importance of glutathione in health and disease. J Birjand Univ Med Sci 2007; 14(3):9-15. (Persian).
9. Solati SM, Mahboobi HR. Paraoxonase role in dyslipidemia in thyroid disease (review article). Bim J Hormozgan Univ Med Sci 2014; 17(1):95-103. (Persian).
10. Kisic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016:1069743.
11. Rayner BS, Love DT, Hawkins CL. Comparative reactivity of myeloperoxidase-derived oxidants with mammalian cells. Free Radic Biol Med 2014; 71:240-55.
12. Stamp LK, Khalilova I, Tarr JM, Senthilmohan R, Turner R, Haigh RC, et al. Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(10):1796-803.
13. Gomes CP, Torloni MR, Gueuvoghlanian-Silva BY, Alexandre SM, Mattar R, Daher S. Cytokine levels in gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. Am J Reprod Immunol 2013; 69(6):545-57.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
15. Camuzcuoglu H, Toy H, Cakir H, Celik H, Erel O. Decreased paraoxonase and arylesterase activities in the pathogenesis of future atherosclerotic heart disease in women with gestational diabetes mellitus. J Womens Health (Larchmt) 2009; 18(9):1435-9.

www.SID.ir

16. Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. Nat Protoc 2006; 1(6):3159-65.
17. Ahmadvand H, Ghasemi Dehnoo M, Dehghani A, Bagheri S, Cheraghi RA. Serum paraoxonase 1 status and its association with atherogenic indexes in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats treated with coenzyme Q10. Ren Fail 2014; 36(3):413-8.
18. Khalatbary AR, Ahmadvand H. Effect of oleuropein on tissue myeloperoxidase activity in experimental spinal cord trauma. Iran Biomed J 2011; 15(4):164-7.
19. Gelisgen R, Genc H, Kayali R, Oncul M, Benian A, Guralp O, et al. Protein oxidation markers in women with and without gestational diabetes mellitus: a possible relation with paraoxonase activity. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94(3):404-9.
20. López-Tinoco C, Roca M, García-Valero A, Murri M, Tinahones FJ, Segundo C, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with late-onset gestational diabetes mellitus. Acta Diabetol 2013; 50(2):201-8.
21. Ahmadvand H, Bagheri S, Khosrobeigi A, Boshtam M, Abdolahpour F. Effects of olive leaves extract on LDL oxidation induced-CuSO(4) in vitro. Pak J Pharm Sci 2012; 25(3):571-5.
22. Ghaneei A, Yassini S, Ghanei ME, Shojaoddiny-Ardekani A. Increased serum oxidized low-density lipoprotein levels in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. Iran J Reprod Med 2015; 13(7):421-4.
23. Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, Cinemre H, Tuten A, Kiziler AR, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus. Arch Gynecol Obstet 2016; 293(3):517-27.
24. Vural M, Camuzcuoglu H, Toy H, Cece H, Aydin H, Eren MA, et al. Evaluation of the future atherosclerotic heart disease with oxidative stress and carotid artery intima media thickness in gestational diabetes mellitus. Endocr Res 2012; 37(3):145-53.
25. Ozler S, Oztas E, Uygur D, Ersoy AO, Ergin M, Koca C, et al. The value of total antioxidant status and serum tumor necrosis factor-α levels at 24-28 weeks of gestation in the prediction of optimal treatment protocol in gestational diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2015; 10:1-6.
26. Li H, Yin Q, Li N, Ouyang Z, Zhong M. Plasma markers of oxidative stress in patients with gestational diabetes mellitus in the second and third trimester. Obstet Gynecol Int 2016; 2016:3865454.
27. Maged AM, Torky H, Fouad MA, GadAllah SH, Waked NM, Gayed AS, et al. Role of antioxidants in gestational diabetes mellitus and relation to fetal outcome: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(24):4049-54.
28. Parast VM, Paknahad Z. Antioxidant status and risk of gestational diabetes mellitus: a case-control study. Clin Nutr Res 2017; 6(2):81-8.

Archive of SID

www.SID.ir