

## ارتباط سطح سرمی متابولیت‌های اکسیدنیتریک با سن و جنس: مطالعه قند و لیپید تهران

دکتر اصغر قاسمی\* دکتر صالح زاهدی اصل\*\* دکتر یدالله محرابی\*\*\* دکتر نوید سعادت\*\*\*\* دکتر فریدون عزیزی\*

### Serum nitric oxide metabolite levels in general healthy population: relation to sex and age

A Ghasemi S Zahedi Asl\* Y Mehrabi N Saadat F Azizi

دریافت: ۸۶/۶/۱۲ پذیرش: ۸۶/۲/۱۵

#### \*Abstract

**Background:** Interest in measuring of serum nitrite/nitrate (NOx) concentration has increased during recent years as there are reports indicating that NOx levels affected by some diseases.

**Objective:** This study was aimed at determining the serum NOx levels in healthy subjects within the framework of a population-based study.

**Methods:** This was a descriptive analytical study carried out within the framework of Tehran lipid and glucose study participant. Serum NOx concentration was measured in 3505 subjects aged 20 years and over. The exclusion criteria were high blood pressure, impaired carbohydrate metabolism, dyslipidemia, and renal dysfunction. After that 786 non-smoker healthy subjects were included in the analysis. Serum NOx concentration was determined in all samples obtained following an overnight fasting period. The serum level of NOx in different age groups was further compared. Later, comparison between the lowest and highest quartiles of NOx levels was performed for both genders.

**Findings:** The mean±SD serum NOx concentration was 26.0±12.9 μmol/l with insignificant difference between men (25.6±11.8) and women (26.1±13.3 μmol/l). No age-related change in serum NOx concentration was observed in either sex. Women and not men with high serum NOx had significantly higher weight, waist circumferences, and systolic blood pressure even after adjustment for menopausal status (p<0.05).

**Conclusions:** Based on data found in present study it seems that the serum NOx concentration in healthy subjects to be strongly controlled, thus, any significant change in serum level of NOx could be considered as a reflection of altered physiological status.

**Keywords:** Nitric Oxide, Metabolism, Carbohydrates, Lipids

#### \*چکیده

**زمینه:** ارتباط سطح سرمی متابولیت‌های اکسیدنیتریک با برخی بیماری‌ها نشان داده شده و اندازه‌گیری این متابولیت‌ها در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین سطح سرمی متابولیت‌های اکسیدنیتریک با سن و جنس در افراد سالم انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی مبتنی بر جمعیت بر روی ۳۵۰۵ فرد بالای ۲۰ سال شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران در سال ۱۳۸۵ انجام شد. افراد دارای فشارخون بالا، اختلال متابولیسم کربوهیدرات، اختلال چربی‌های خون (دیس لیپیدمی) و افراد دارای نقص عملکرد کلیه از مطالعه حذف شدند و تعداد ۷۸۶ فرد سالم غیرسیگاری با سن بالاتر یا مساوی ۲۰ سال وارد مطالعه شدند. غلظت سرمی متابولیت‌های اکسیدنیتریک در سرم ناشتای این افراد اندازه‌گیری و در گروه‌های مختلف سنی در هر دو جنس مقایسه شد. مقایسه بین چارک‌های پایینی و بالایی سطح اکسیدنیتریک سرمی از نظر شاخص‌های تن‌سنجی، چربی‌های خون و قندخون انجام شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای، تی و آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت سرمی اکسیدنیتریک در کل جمعیت ۲۶/۰±۱۲/۹ میکرومول در لیتر بود و تفاوت معنی‌داری بین مردان (۲۵/۶±۱۱/۸) و زنان (۲۶/۱±۱۳/۳) مشاهده نشد. غلظت سرمی اکسیدنیتریک در زنان و مردان با افزایش سن تغییری نشان نداد. زنان با سطوح سرمی بالای اکسیدنیتریک در مقایسه با افراد دارای سطوح پایین اکسیدنیتریک سرمی (حتی بعد از تعدیل از نظر وضعیت یائسگی) دارای وزن، دور کمر و فشارخون سیستولی بالاتری بودند (p<۰/۰۵)، ولی این مطلب در مردان صادق نبود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، احتمالاً سطوح سرمی اکسیدنیتریک در افراد سالم قویاً تحت کنترل است و هرگونه تغییر آن ممکن است منعکس کننده تغییر وضعیت فیزیولوژیک باشد.

**کلیدواژه‌ها:** اکسیدنیتریک، متابولیسم، کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها

\* استادیار مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\* استاد مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\* استاد دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\*\* دانشیار مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده غدد درون‌ریز، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵

\*Email: Zahedi@endocrine.ac.ir

**\* مقدمه:**

اکسیدنیتریک به طور تقریبی در همه فرآیندهای زیستی نقش مهمی ایفا می‌کند.<sup>(۱)</sup> گشادی عروق، انتقال عصبی، تولیدمثل و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، تعداد محدودی از این فرآیندها هستند.<sup>(۲-۵)</sup> اکسیدنیتریک حداقل توسط سه ایزوفرم از آنزیم نیتریک اکسید سنتاز از اسید آمینه آرژینین ساخته می‌شود.<sup>(۶)</sup> این مولکول در داخل بدن نیمه عمر کوتاهی دارد و سریع به نیتريت تبدیل و سپس به نیترات اکسیده می‌شود.<sup>(۷)</sup>

اندازه‌گیری سطح سرمی نیترات و نیتريت (NOx) شاخص غیرمستقیم و قابل قبولی از تولید اکسیدنیتریک در داخل بدن است.<sup>(۸،۹)</sup>

گزارش‌ها نشان می‌دهند که سطح سرمی NOx در بیماری‌هایی مانند دیابت، نارسایی قلبی، شوک عفونی و سیروز کبدی تغییر می‌کند، لذا علاقه فزاینده‌ای به اندازه‌گیری این متابولیت‌ها در حالت‌های مختلف به وجود آمده است.<sup>(۱۰،۱۱)</sup> با این حال، اطلاعات اندکی در مورد محدوده طبیعی و تغییرات فیزیولوژیک غلظت سرمی NOx در جمعیت سالم در دسترس است. سطح سرمی NOx در افراد سالم در چند مطالعه گزارش شده است، اما هیچ کدام از این مطالعه‌ها مبتنی بر جمعیت نبوده‌اند و اغلب تعداد کمی از افراد را بررسی نموده و نتایج آنها متناقض بوده است.<sup>(۱۰،۱۲،۱۳)</sup> لذا، این مطالعه جهت تعیین ارتباط بین سطح سرمی NOx با سن، جنس، شاخص‌های تن سنجی، چربی‌های خون و قندخون انجام شد.

**\* مواد و روش‌ها:**

این مطالعه مقطعی در قالب مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) که یک مطالعه مبتنی بر جمعیت است، طراحی شد. در TLGS تعداد ۱۵۰۰۵ نفر

از افراد بزرگتر یا مساوی ۳ سال در منطقه ۱۳ تهران با روش نمونه‌گیری تصادفی خوشه‌ای چند مرحله‌ای بررسی شدند و غلظت NOx در ۳۵۰۵ نفر افراد بزرگتر یا مساوی ۲۰ سال اندازه‌گیری شد.<sup>(۱۴)</sup> در بررسی حاضر افراد زیر از مطالعه خارج شدند: افراد دارای فشارخون بالا (فشار سیستولی بالاتر یا مساوی ۱۳۰ میلی‌متر جیوه یا فشار دیاستولی بزرگتر یا مساوی ۸۵ میلی‌متر جیوه)، اختلال متابولیسم کربوهیدرات (قندخون ناشتای بزرگتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا قندخون دو ساعت پس از غذا بزرگتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا تشخیص قبلی دیابت)، دیس لیپیدمی (تری‌گلیسرید بزرگتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا کلسترول تام بزرگتر یا مساوی ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا HDL کمتر از ۳۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان یا کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان)، افراد مبتلا به نقص عملکرد کلیه (کراتینین بزرگتر یا مساوی ۱/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، افراد سیگاری و مبتلایان به بیماری‌های قلبی-عروقی در نهایت، ۷۸۶ نفر وارد این مطالعه شدند. تعیین تعداد ۷۸۶ نفر براساس انحراف معیار NOx در مطالعه پایلوت (۱۴ میکرومول در لیتر)، ۵ درصد خطا و اختلاف ۱ میکرومول در لیتر برای برآورد میزان NOx سرمی بود. انجام این پژوهش مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفت و رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در طرح از همه شرکت‌کنندگان گرفته شد. شاخص‌های تن‌سنجی شامل نمایه توده بدنی، دور کمر و لگن، نسبت دور کمر به دور لگن و اندازه‌گیری فشارخون از مطالعه TLGS اتخاذ شد.<sup>(۱۴)</sup> یک نمونه خون بعد از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن از افراد گرفته شد و در عرض ۳۰ تا ۴۵ دقیقه سانتریفوژ و سرم

استراز، کلسترول اکسیداز و گلیسرول فسفات اکسیداز انجام شد. اندازه‌گیری HDL پس از رسوب‌دهی لیپوپروتئین‌های حاوی آپولیپوپروتئین B توسط اسید فسفوتنگستیک انجام شد. غلظت LDL نمونه‌های سرمی از رابطه فریدوالد محاسبه شد.<sup>(۱۵)</sup> ضریب تغییرات برون و درون سنجش برای کلسترول به ترتیب ۲ و ۵٪ درصد و برای تری گلیسرید ۱/۶ و ۶٪ درصد بود. کراتینین پلاسما با روش ژافه و با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون سنجش شد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS پردازش شدند. نرمال بودن لگاریتم غلظت NOx سرمی با استفاده از آزمون مجذور کای بررسی شد. برای مقایسه NOx سرم در گروه‌های مختلف سنی از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. برای مقایسه غلظت NOx سرمی بین زن و مرد و مقایسه متغیرهای دیگر بین چارک‌های پایین و بالای NOx، آزمون تی مستقل استفاده شد و هنگام مقایسه وزن، دور کمر و فشارخون سیستولی بین چارک‌های بالایی و پایینی NOx در زنان تعدیل از نظر وضع یائسگی انجام شد. p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

#### \* یافته‌ها:

از ۷۸۶ فرد مورد مطالعه، ۱۸۸ نفر (۲۳/۹ درصد) مرد و ۵۹۸ نفر (۷۶/۱ درصد) زن بودند. در این مطالعه مردان مسن‌تر بودند و قد، وزن، دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، فشارخون سیستولی و دیاستولی، قندخون ناشتا، تری گلیسرید و کراتینین بالاتر و HDL سرمی پایین‌تری در مقایسه با زنان داشتند ( $p < 0/01$ ) (جدول شماره ۱).

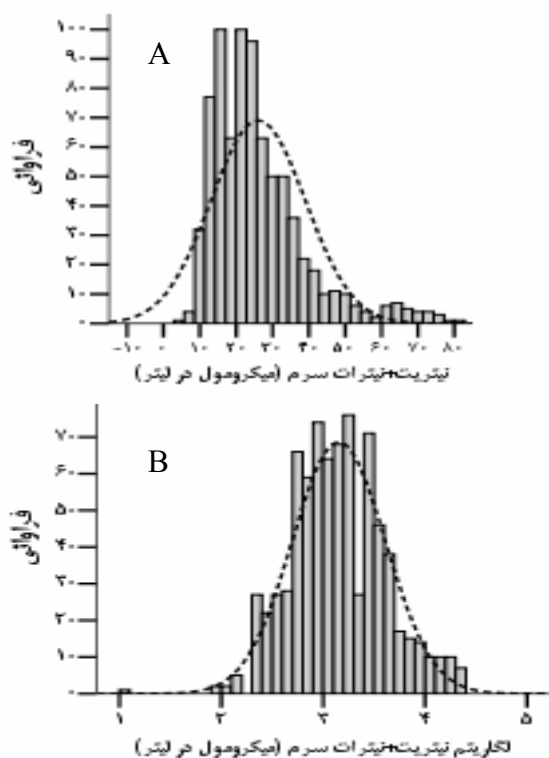
آن تا زمان اندازه‌گیری (در مدت ۱۰ روز) در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه داری شد.

سطح سرمی NOx با روش گریس اندازه‌گیری شد.<sup>(۹)</sup> به این صورت که نمونه‌های سرم با اضافه کردن پودر سولفات روی (۱۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) پروتئین‌زدایی شدند و پس از سانتریفوژ کردن به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰g و به میزان ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رویی وارد چاهک میکروپلیت شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر کلرید وانادیوم III (۸ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به هر چاهک اضافه شد و به دنبال آن محلول‌های گریس (۵۰ میکرولیتر سولفانیل آمید ۲ درصد و ۵۰ میکرولیتر N-۱ نفتیل اتیلن دی آمین دی هیدروکلرید ۰/۱ درصد) اضافه گردید. پس از ۳۰ دقیقه انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، جذب نوری در طول موج ۵۴۰ نانومتر با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا (تکان، ساخت کشور اتریش) قرائت شد. غلظت NOx سرمی با استفاده از منحنی استاندارد خطی ترسیم شده در غلظت‌های صفر تا ۱۰۰ میکرومول در لیتر نیترات سدیم محاسبه شد. ضریب تغییرات برون و درون سنجش به ترتیب ۴/۴ و ۵/۲ درصد بود. این روش دارای حساسیت ۲ میکرومول در لیتر است و برای اندازه‌گیری NOx در انواعی از مایعات زیستی از جمله سرم کاربرد دارد. بازایافت روش فوق  $93 \pm 1/5$  درصد بود.

گلوکز پلاسما با روش آنزیمی و با استفاده از کیت گلوکز اکسیداز شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون و برون سنجش هر دو ۲/۲ درصد بود. کلسترول تام و تری گلیسرید نیز با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) و با روش کلسترول

توزیع داده‌های مربوط به غلظت NOx سرمی در افراد سالم نامتقارن بود، اما پس از ترانفورماسیون لگاریتمی انحراف معنی‌داری از توزیع نرمال مشاهده نشد ( $X^2=7/2$ ,  $df=3$ ,  $p=0/066$ ) (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- هیستوگرام مربوط به توزیع فراوانی غلظت نیتريت + نیتريت (NOx) سرمی (A) و لگاریتم آن (B) در ۷۸۶ فرد سالم



با در نظر گرفتن افراد در دو چارک پایینی (کمتر از ۱۸ میکرومول در لیتر) و بالایی (بیشتر از ۳۱/۷ میکرومول در لیتر) NOx سرمی، مردان تفاوتی از نظر چربی‌های سرمی، قندخون ناشتا و دوساعته و شاخص‌های تن سنجی نشان ندادند. اما مقایسه زنان در چارک پایینی NOx سرمی (کمتر از ۱۷ میکرومول در لیتر) با افراد چارک بالایی (بیشتر از ۳۲ میکرومول در لیتر) نشان داد که افراد دارای NOx بالای سرمی مسن‌تر بودند ( $35/3 \pm 10/7$ ) در برابر ( $26/1 \pm 11/2$ ) سال،  $p < 0/05$ ، وزن  $65/1 \pm 11/2$  در برابر

### جدول ۱- مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه

جنسیت / متغیر	مرد (نفر ۱۸۸)	زن (نفر ۵۹۸)	سطح معنی‌داری
سن (سال)	$37/7 \pm 15/3$	$38/8 \pm 10/4$	$< 0/001$
وزن (کیلوگرم)	$74/0 \pm 11/7$	$63/3 \pm 11/1$	$< 0/001$
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	$24/9 \pm 3/8$	$25/3 \pm 4/4$	$0/22$
اندازه دور کمر (سانتیمتر)	$89/3 \pm 10/2$	$79/9 \pm 11/1$	$< 0/001$
نسبت دور کمر به دور باسن	$0/92 \pm 0/06$	$0/79 \pm 0/08$	$< 0/001$
فشارخون سیستولیک (میلی متر جیوه)	$111 \pm 9$	$102 \pm 10$	$< 0/001$
فشارخون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	$69/9 \pm 7/8$	$66/8 \pm 8/4$	$< 0/001$
قندخون ناشتا*	$88/2 \pm 6/6$	$84/5 \pm 6/3$	$< 0/001$
قندخون دوساعته*	$91/4 \pm 19/9$	$90/0 \pm 17/6$	$0/39$
کلسترول تام*	$162/0 \pm 22/9$	$164/0 \pm 21/4$	$0/15$
تری گلیسیرید سرمی*	$89/8 \pm 25/9$	$82/8 \pm 26/7$	$< 0/01$
HDL سرمی*	$43/4 \pm 6/3$	$49/7 \pm 8/1$	$< 0/001$
LDL سرمی*	$100/7 \pm 21/4$	$98/5 \pm 20/0$	$0/19$
کراتینین سرمی (میلی گرم در میلی لیتر)	$1/18 \pm 0/11$	$0/95 \pm 0/11$	$< 0/001$

\* (میلی گرم در صد میلی لیتر)

تفاوت معنی‌داری بین سطوح سرمی NOx در گروه‌های مختلف سنی در زنان و مردان مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

جدول ۲- میانگین سطح سرمی نیتريت / نیتريت (میکرومول در لیتر) در افراد سالم در گروه‌های مختلف سنی

گروه سنی (سال)	مردان		زنان		کل جمعیت	
	تعداد	میانگین	تعداد	میانگین	تعداد	میانگین
۲۰-۲۹	۷۵	$25/7 \pm 11/0$	۲۵۹	$25/1 \pm 12/5$	۳۳۴	$25/2 \pm 12/2$
۳۰-۳۹	۴۲	$26/3 \pm 12/4$	۱۸۲	$26/4 \pm 12/9$	۲۲۴	$26/4 \pm 12/6$
۴۰-۴۹	۳۴	$23/4 \pm 11/7$	۱۰۰	$26/7 \pm 15/7$	۱۳۴	$25/9 \pm 14/8$
۵۰ و بالاتر	۳۷	$26/9 \pm 12/9$	۵۷	$29/2 \pm 14/1$	۹۴	$28/3 \pm 13/6$
کل	۱۸۸	$25/6 \pm 11/8$	۵۹۸	$26/1 \pm 13/3$	۷۸۶	$26/0 \pm 12/9$

برابر ۶۲/۴±۹/۹ کیلوگرم، ( $p < 0.05$ )، دور کمر (۸۱/۷±۱۰/۷) در سیستولی (۱۰۴±۱۱) در برابر ۱۰۱±۱۱ میلی‌متر جیوه،  
برابر ۷۹/۲±۱۰/۱ سانتی‌متر، ( $p < 0.05$ ) و فشارخون بالاتری داشتند (جدول شماره ۳).

جدول ۳- شاخص‌های تن‌سنجی و متغیرهای بیوشیمیایی و ارتباط آنها با سطوح سرمی نیتريت/نیترات (NOx) به تفکیک جنس

غلظت سرمی نیتريت/نیترات (میکرومول در لیتر)				متغیر
زنان		مردان		
۲۵ درصد بالایی NOx بیشتر از ۳۲ میکرومول در لیتر)	۲۵ درصد پایینی NOx کمتر از ۱۷ میکرومول در لیتر)	۲۵ درصد بالایی NOx بیشتر از ۳۱/۷ میکرومول در لیتر)	۲۵ درصد پایینی NOx کمتر از ۱۸ میکرومول در لیتر)	
۱۵۳	۱۷۱	۴۷	۵۱	تعداد
۴۴/۲ ± ۱۲/۷ *	۱۳/۹ ± ۲/۴	۴۱/۸ ± ۱۰/۷ *	۱۴/۲ ± ۳/۲	غلظت سرمی نیتريت/نیترات (میکرومول در لیتر)
۳۵/۳ ± ۱۰/۷ †	۳۳/۳ ± ۹/۸	۳۸/۴ ± ۱۶/۷	۳۹/۶ ± ۱۶/۹	سن (سال)
۱۵۸ ± ۶	۱۵۸ ± ۵	۱۷۳ ± ۷	۱۷۲ ± ۸	قد (سانتی متر)
۶۵/۱ ± ۱۱/۲ †	۶۲/۴ ± ۹/۹	۷۳/۳ ± ۱۲/۱	۷۱/۳ ± ۱۲/۲	وزن (کیلوگرم)
۲۵/۹ ± ۴/۴	۲۵/۱ ± ۴/۲	۲۴/۵ ± ۳/۶	۲۴/۲ ± ۴/۷	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۸۱ ± ۰/۰۸	۰/۷۹ ± ۰/۰۶	۰/۹۲ ± ۰/۰۶	۰/۹۱ ± ۰/۰۷	نسبت دور کمر به دور باسن
۸۱/۷ ± ۱۰/۷ †	۷۹/۲ ± ۱۰/۱	۸۸/۹ ± ۱۰/۷	۸۷/۳ ± ۱۱/۲	اندازه دور کمر (سانتی‌متر)
۱۰۴ ± ۱۱ †	۱۰۱ ± ۱۱	۱۱۰ ± ۹	۱۱۱ ± ۹	فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)
۶۷/۹ ± ۸/۷	۶۶/۹ ± ۸/۶	۷۰/۳ ± ۸/۴	۶۹/۱ ± ۸/۷	فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)
۸۴/۶ ± ۶/۵	۸۴/۹ ± ۶/۳	۸۷/۷ ± ۶/۷	۸۸/۶ ± ۶/۴	قندخون ناشتا (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۸۹/۲ ± ۱۶/۷	۹۲/۳ ± ۱۹/۹	۹۰/۴ ± ۱۹/۷	۹۰/۹ ± ۲۰/۲	قندخون دوساعته (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۱۶۴/۱ ± ۲۰/۹	۱۶۴/۴ ± ۲۱/۸	۱۶۱/۱ ± ۲۲/۹	۱۶۱/۸ ± ۲۳/۲	کلسترول تام (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۸۴/۱ ± ۲۵/۷	۸۱/۷ ± ۲۶/۰	۸۵/۸ ± ۲۴/۵	۸۹/۹ ± ۲۴/۸	تری‌گلیسیرید سرمی (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۴۹/۰ ± ۷/۹	۵۰/۰ ± ۷/۴	۴۳/۸ ± ۶/۱	۴۲/۹ ± ۷/۱	HDL سرمی (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
۹۸/۲ ± ۱۹/۲	۹۸/۱ ± ۲۰/۵	۱۰۰/۲ ± ۲۱/۲	۱۰۰/۹ ± ۲۰/۸	LDL سرمی (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)

\*:  $p < 0.001$ ، †:  $p < 0.05$

### \* بحث و نتیجه‌گیری:

در مردان تفاوت معنی‌داری بین NOx سرمی در گروه‌های مختلف سنی وجود ندارد.<sup>(۱۰)</sup> از سوی دیگر دی‌ماسیمو و همکاران در بررسی ۴۰ مرد سالم نشان داده‌اند که سطوح سرمی NOx با افزایش سن کاهش می‌یابد و علت آن را کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی ذکر کرده‌اند.<sup>(۱۳)</sup> پینادو گزارش می‌کند که بیش‌ترین

این مطالعه نشان داد که سطوح سرمی متابولیت‌های اکسیدنیتریک در افراد سالم قویاً تنظیم می‌شود همچنین بین سطوح سرمی NOx در زنان و مردان یا بین گروه‌های مختلف سنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. این نتیجه تا حدی مشابه گزارشی است که نشان می‌دهد

نتایج این مطالعه در مقایسه با گزارش‌های یاد شده از قابلیت تعمیم بیش‌تری به افراد سالم برخوردار است.

مقایسه افراد دارای سطوح بالا و پایین سطح سرمی NOx نشان داد که تنها در زنان دارای سطوح سرمی بالاتر NOx، سن، وزن، دور کمر و فشارخون سیستولی آنها به طور معنی‌داری بالاتر از زنان دارای سطح سرمی NOx پایین‌تر بود، ولی در مردان تفاوتی وجود نداشت. این نتایج تا حدی با نتایج چویی و همکاران مطابقت دارد که گزارش می‌کنند در نوجوانان سالم با NOx بالای ۸۰ و کمتر از ۲۰ میکرومول در لیتر، تفاوت معنی‌داری بین چربی‌های سرمی وجود ندارد. با این حال در مطالعه آنها افراد با NOx بالا حدود ۱/۶ برابر افراد دارای NOx کمتر، چربی داشتند. بنابراین پیشنهاد شد که غلظت NOx سرمی با چربی بدن در ارتباط است.<sup>(۱۹)</sup> دور کمر نیز یک شاخص پذیرفته شده برای چاقی مرکزی است و یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی-عروقی.<sup>(۱۷)</sup> همسو با یافته‌های مطالعه حاضر کندو و همکاران گزارش کرده‌اند که ارتباط معنی‌داری بین چاقی شکمی و غلظت NOx سرمی در مردان مشاهده نشده است، اما در زنان ارتباط معکوسی به دست آوردند.<sup>(۱۷)</sup> علت این تفاوت ممکن است به اختلاف در جمعیت مورد مطالعه از نظر سلامتی و بیماری و گروه سنی مربوط باشد. وجود آنزیم نیتریک اکسید سنتز اندوتلیایی و القایی در بافت چربی مؤید این مطلب است که بافت چربی ممکن است منبع بالقوه تولید اکسیدنیتریک باشد.<sup>(۱۹)</sup>

در این مطالعه زنان اما نه مردان با سطح سرمی NOx بالاتر دارای فشارخون سیستولی بالاتری بودند که تا حدی شبیه نتایج گزارش شده در مطالعه لی و همکاران است. آنان ارتباط مثبتی را بین سطح پلاسمایی NOx و فشارخون سیستولی در افراد دارای فشارخون طبیعی گزارش کردند.<sup>(۲۰)</sup>

در حد دانش ما، این مطالعه اولین مطالعه مبتنی بر جمعیت است که غلظت سرمی NOx را در ارتباط با سن، جنس شاخص‌های تن‌سنجی و

میزان سطح سرمی NOx در مردان ۴۱ تا ۵۰ ساله دیده می‌شود، حال آن که افزایش سطح سرمی NOx در زنان تنها بعد از یائسگی اتفاق می‌افتد.<sup>(۱۶)</sup> توپراکی و همکاران در بررسی ۶۹ فرد نشان دادند که رهایش NO در افراد سالم با افزایش سن کاهش می‌یابد و بیش‌ترین کاهش در سنین ۴۶ تا ۶۰ سال مشاهده می‌شود.<sup>(۱۲)</sup> در مطالعه حاضر افراد از یک مطالعه مبتنی بر جمعیت انتخاب شدند و دارای مقادیر طبیعی چربی خون، قندخون و فشارخون و دیگر عوامل مؤثر بر سطح سرمی NOx بودند. با توجه به عدم افزایش سطح سرمی NOx با افزایش سن می‌توان نتیجه گرفت که در شرایط فیزیولوژیک غلظت NOx سرمی به وسیله هومئوستاز کنترل می‌شود و تغییرات غلظت سرمی NOx با افزایش سن در مطالعه‌های دیگر ممکن است ناشی از عوامل پاتولوژیک باشد. این مطالعه اولین مطالعه مبتنی بر جمعیت در ارتباط با سطح سرمی NOx بود. توزیع غلظت سرمی NOx چوله بود که بعد از ترانسفورماسیون لگاریتمی، به توزیع نرمال تبدیل شد، این مسأله در سایر مطالعه‌ها نیز گزارش شده است.<sup>(۱۷،۱۰)</sup>

در این مطالعه مقایسه بین کل جمعیت در هر دو جنس تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در مورد مقایسه سطوح سرمی NOx در زنان و مردان نتایج متناقضی گزارش شده است. جیلما و همکاران گزارش کرده‌اند که سطح سرمی NOx در مردان دو برابر زنان است در مطالعه آنها ۲۲ مرد و ۱۸ زن با دامنه سنی ۱۹ تا ۳۰ سال بررسی شدند.<sup>(۱۸)</sup> در حالی که پینادو و همکاران گزارش کرده‌اند که تفاوت معنی‌داری از این نظر بین زنان و مردان وجود ندارد. در مطالعه پینادو ۱۰۴ مرد و ۹۶ زن در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۵ سال بررسی شده و گزارش نکرده‌اند که افراد سالم را چگونه انتخاب کرده‌اند.<sup>(۱۶)</sup> با در نظر گرفتن تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه، معیارهای خروج از مطالعه و دامنه وسیع سنی به کار رفته در مطالعه حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که

pathophysiology of reproduction. Hum Reprod Update 1998; 4:3-24

5. Kim YM, Bombeck CA, Billiar TR. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis. Circ Res 1999; 84:253-6

6. Romitelli F, Santini SA, Chierici E, et al. Comparison of nitrite/nitrate concentration in human plasma and serum samples measured by the enzymatic batch Griess assay, ion-pairing HPLC and ion-trap GC-MS: the importance of a correct removal of proteins in the Griess assay. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007; 851:257-67

7. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. Circ Res 1990; 66:1561-75

8. Green LC, Ruiz de Luzuriaga K, Wagner DA, et al. Nitrate biosynthesis in man. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78:7764-8

9. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001; 5:62-71

10. Watanabe T, Akishita M, Toba K, et al. Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects. Clin Chim Acta 2000; 301:169-79

11. Guevara I, Iwanejko J, Dembinska-Kiec A, et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. Clin Chim Acta 1998; 274:177-88

12. Toprakci M, Ozmen D, Mutaf I, et al. Age-associated changes in nitric oxide metabolites nitrite and nitrate. Int J Clin Lab Res 2000; 30:83-5

13. Di Massimo C, Scarpelli P, Di Lorenzo N, et al. Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in healthy humans with advancing age. Life Sci 2006; 78:1163-7

بیوشیمیایی گزارش می‌کند. از محدودیت‌های این مطالعه نیز می‌توان به عدم بررسی رژیم غذایی افراد اشاره کرد. گزارش شده است که NOx مشتق از غذا در افراد سالم در تشکیل NOx سرمی نقش دارد<sup>(۲۱)</sup> و اخذ نمونه‌های خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، منبع غذایی تغییرات NOx پلاسما را حذف می‌کند.<sup>(۲۲)</sup>

در مجموع نتایج این مطالعه سطح طبیعی غلظت NOx سرمی را در جمعیت سالم تهران گزارش می‌کند. به نظر می‌رسد که سطوح سرمی NOx در افراد سالم قویاً تنظیم می‌گردد و ممکن است تغییرات غلظت NOx سرمی بالا انعکاسی از تغییر شرایط فیزیولوژیک باشد.

#### \* سپاسگزاری:

این پژوهش با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در قالب طرح شماره ۱۷۸ انجام شد از همکاری سرکار خانم‌ها خراسانی و حسنی تقدیر می‌شود.

#### \* مراجع:

1. Yoon S, Moon J, Shin C, et al. Smoking status-dependent association of the 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of endothelial nitric oxide synthase gene with plasma nitric oxide concentrations. Clin Chim Acta 2002; 324:113-20
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327:524-6
3. Shibuki K, Okada D. Endogenous nitric oxide release required for long-term synaptic depression in the cerebellum. Nature 1991; 349:326-8
4. Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and

14. Azizi F, Rahmani M, Emami H, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). *Soz Praventivmed* 2002; 47:408-26
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502
16. Peinado MA, Lopez-Ramos JC, Camacho MV, et al. Age and sex-related serum changes in nitric oxide: Correlations with serological markers. *Int J Cardiol* 2007
17. Kondo T, Ueyama J, Imai R, et al. Association of abdominal circumference with serum nitric oxide concentration in healthy population. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2006; 11:321-5
18. Jilma B, Kastner J, Mensik C, et al. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci* 1996; 58:469-76
19. Choi JW, Pai SH, Kim SK, et al. Increase in nitric oxide concentrations correlate strongly with body fat in obese humans. *Technical Briefs* 2001; 47:1106-9
20. Li R, Lyn D, Lapu-Bula R, et al. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans. *Am J Hypertens* 2004; 17:560-7
21. Himeno M, Ishibashi T, Nakano S, et al. A practical procedure for achieving a steady state of NOx concentration in plasma: with special reference to the Nox content of Japanese daily food. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199:95-110
22. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, et al. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 30:405-8