بررسی نیتریک اکساید و فاکتور رشد اپیدرمال بزاق در بیماران مبتلا به دیابت و افراد سالم

حمیدرضا عبدالصمدی*، محمدتقی گودرزی، فاطمه احمدی متمایل*، عباس مقیم بیگی***، مینا جزایری****#، فاطمه رضایی*****، زهرا تقوی******

* دانشیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استاد بیوشیمی، مرکز تحقیقات علوم سلولی–مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** دانشیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** استادیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** متخصص بیماری‌های دهان، فک وصورت

****** دستیار تخصصی بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ ارائه مقاله : ۹۱/۸/۱۷ – تاریخ پذیرش : ۹۲/۲/۱۵

Evaluation of Salivary Nitric Oxide and Epidermal Growth Factor in Diabetic Patients and Healthy Group

Hamid Reza Abdolsamadi*, Mohammad Taghi Goodarzi, Fatemeh Ahmadi Motamayel*, Abbas Moghimbeigi***, Mina Jazayeri****#, Fatemeh Rezaei*****, Zahra Taghavi******

** Associated Professor of Maxillofacial & Oral Medicine, Dental Research Center, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.*

*** Professor of Biochemistry, Cellular-Molecular Research Center, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.*

**** Associated Professor, Dept of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.*

***** Assistant Professor, Dept of Maxillofacial & Oral Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.*

****** Maxillofacial Oral Medicine Specialist*

******* Postgraduate Student, Dept of Maxillofacial & Oral Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.*

Received: 7 November 2012; Accepted: 5 May 2013

Introduction: Nitric oxide (NO) and epidermal growth factor (EGF) play an important role in biologic systems. The aim of the present study was to evaluate salivary NO and EGF levels changes in type I and II diabetes mellitus comparing to the control group.

Materials &Methods: In this cross-sectional study, five ml saliva of 20 patients with type 1 diabetes mellitus and five ml saliva of 20 patients with type 2 diabetes mellitus attended to Hamadan diabetes research center as well as 20 healthy individuals matched according to age and sex, were collected. NO and EGF were assessed via Griess reaction and Immunoassay methods respectively. Data were analyzed by *t*-test and Mann-Whitney test.

Results: Compared to the control group, the level of NO was increased in patients with type I diabetes (P=0.037), while it did not significantly increase in type II diabetes (P=0.058). The level of EGF in diabetic patients was significantly higher than the control group. There was no significant difference between the salivary level of EGF and NO of patient with type 1 and type 2 mellitus diabetes (P>0.05). The correlation coefficient between NO and EGF levels in type II diabetic patients was -0.278 (P=0.0235). The level of NO and EGF was significantly related to fasting blood sugar and HbA_{1c} (P=0.001).

Conclusion: The level of salivary NO in type I diabetes and EGF in type I and II diabetes was higher compared to those of healthy individuals and was related to the severity of the disease.

Key words: Diabetes mellitus, epidermal growth factor, nitric oxide, saliva.

 # Corresponding Author: mina_jazayeri@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2013; 37(3): 231-8 .

مولف مسؤول، نشانی: همدان، بلوار شهید فهمیده، روبری پارک مردم، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری‌های دهان، تلفن: ۰۹۱۳۳۱۷۶۱۹۷

E-mail: mina_jazayeri@yahoo.com

چکیده

مقدمه: نیتریک اکساید (No) و فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) نقش مهمی را در سیستم‌های بیولوژیک بازی می‌کنند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات سطوح NO و EGF بزاق در دیابت نوع I و II و مقایسه آن با گروه کنترل بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، از ۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع I و ۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع II که به مرکز تحقیقات دیابت شهر همدان مراجعه کرده بودند و ۲۰ فرد سالم که از نظر سن و جنس با هم یکسان سازی شده بودند، ۵ میلی لیتر بزاق غیرتحریکی جمع‌آوری شد. نیتریک اکساید کل بر اساس واکنش Griess و فاکتور رشد اپیدرمال نیز توسط تکنیک Anzyme Immuno Assey بررسی گردید. داده‌ها توسط آزمون *t* و من ویتنی مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی‌داری آزمون برابر P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان نیتریک اکساید در بیماران مبتلا به دیابت نوع I در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود (P=۰/۰۳۷)، با این حال میزان آن در افراد مبتلا به دیابت نوع II افزایش معنی‌داری نداشت (*P*=۰/۰۵۸). غلظت فاکتور رشد اپیدرمال بزاق در بیماران دیابت نوع I و II در مقایسه با گروه سالم افزایش یافته بود (*P*=۰/۰۰۵) و (*P*=۰/۰۳۷). ضریب همبستگی بین سطح NO و EGF در بیماران مبتلا به دیابت نوع II ۰/۲۷۸- بود (*P*=۰/۰۲۳۵). یک رابطه آماری معنی‌دار بین سطوح نیتریک اکساید و فاکتور رشد اپیدرمال و قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله A_{1C} وجود داشت (*P*=۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: میزان نیتریک اکساید در بیماران دیابت نوع I و فاکتور رشد اپیدرمال در بزاق بیماران دیابت نوع I و II افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت و با شدت بیماری مرتبط بود.

واژه‌های کلیدی: دیابت ملیتوس، فاکتور رشد اپیدرمال، نیتریک اکساید، بزاق.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۲ دوره ۳۷ / شماره ۳ : ۸-۲۳۱ .

مقدمه

دیابت ملیتوس (Diabetes Mellitus) شایع‌ترین بیماری متابولیک غدد درون‌ریز است که با افزایش میزان قند خون و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین مشخص می‌گردد.[۱] بزاق نقش مهمی در سلامت دهان دارد؛ به طوری که می‌تواند یکپارچگی غشاء مخاطی دهان را با عمل لیزکنندگی و با ترمیم بافت نرم حفظ نماید.[۲] بزاق دارای خاصیت ضدمیکروبی بوده و اختلال در ترشح بزاق در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند باعث افزایش شیوع پوسیدگی دندان‌ها، بیماری‌های پریودنتال و ضایعات مخاطی دهان گردد. بنابراین بزاق به عنوان یک شاخص مهم تشخیصی نشان‌دهنده بسیاری از بیماری‌های سیستمیک از جمله دیابت می‌باشد.[۳] نیتریک اکساید (NO) به وسیله L– آرژی نین و توسط NO سنتاز (NOS) سنتز می‌شود.[٤] NO یک پیام‌رسان عصبی Neuronal Messenger بوده و باعث اتساع عروقی، ممانعت از تجمع پلاکت‌ها و بروز بیماری‌های مختلفی می‌شود. نیتریک اکسایدی که توسط ماکروفاژهای فعال شده سنتز می‌گردد می‌تواند باعث نابودی باکتری‌ها و ویروس‌ها و انگل‌ها و سلول‌های تومورال گردد.[۵-۱۰] در تعدادی از مطالعات بیان شده است که دیابت می‌تواند در سنتز و ترشح NO از طریق سلول‌های آندوتلیال عروق اختلال ایجاد نماید. ضمن اینکه در مواردی نیز افزایش محصولات NO بعد از شروع دیابت نیز گزارش شده است.[۱۱-۱۳] استرس اکسیداتیو و تغییرات ایجاد شده در شکل و عمل NO ممکن است نقش مهمی در شروع عوارض دیابت از جمله تغییرات مخاطی در محیط دهان ایفا نماید.[١٤]

فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) یک پلی پپتید منفرد با ۵۳ اسید آمینه می‌باشد.[۱۵] فاکتورهای رشد گوناگونی از جمله EGF، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF)، فاکتور رشد عصبی (NGF)، فاکتور رشد انتقالی (TGF) سنتز و از طریق بزاق ترشح می‌گردد که مهمترین آنها EGF می‌باشد.[١٦] فاکتور رشد اپیدرمال باعث تحریک پاسخ میتوتیک سلولی می‌شود؛ بنابراین در سنتز DNA و فعال

شدن RNA، سنتز پروتئین و ماکرو مولکول‌های خارج سلولی نقش مهمی دارد.[۱۷] تصور می‌شود که فاکتورهای رشد بزاقی از جمله EGF ممکن است نقش مهمی را در حفظ سلامت دهان، ترمیم زخم‌های دهانی و سلامت مخاط دهان داشته باشند.[۱۷] در مدل‌های حیوانی مبتلا به دیابت بیان شده است که ترشح EGF بزاق در آنها دچار آسیب شده است.[۱۸] در این مورد مطالعات محدودی در مورد نقش NO و EGF بزاق در بیماران مبتلا به دیابت صورت گرفته است و بدین منظور این مطالعه با هدف بررسی میزان NO و EGF بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع I و Π و مقایسه آن با گروه سالم انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در بخش بیماری‌های دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دیابت همدان صورت گرفت. این مطالعه شامل ۳ گروه، ۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع I و ۲۰ بیمار به دیابت نوع I I و ۲۰ فرد سالم مبتلا به عنوان گروه کنترل بود که پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد این مطالعه شدند و تمامی رضایت‌نامه‌ها توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان مورد تأیید قرار گرفت. در این رضایت‌نامه تصریح شده بود که شرکت یا عدم شرکت در این مطالعه کاملاً اختیاری بوده و تاثیری در روند درمانی بیمار نداشت. ۱۰ نفر از گروه کنترل از نظر سن، جنس و BMI (شاخص توده بدنی) با بیماران دیابت نوع I (کنترل I) و ۱۰ نفر دیگر از گروه کنترل با بیماران دیابت نوع II همسان سازی شدند (کنترل I I). سن، جنس، BMI، میزان قند خون ناشتا (FBS)، HbAIC، نوع دیابت، طول مدت ابتلا به دیابت، تاریخچه بیماری‌های سیستمیک و داروهای مورد استفاده، همگی در یک پرسشنامه ثبت گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع I و نوع II و عدم وجود هرگونه بیماری‌های سیستمیک دیگر بجز افزایش فشارخون بود چرا که اکثر بیماران مبتلا به دیابت نوع II مبتلا به افزایش فشارخون بودند. معیارهای خروج از این مطالعه شامل پریودونتیت و هرگونه شرایط پاتولوژیک دهانی، بیماری‌های سیستمیکی که بر غدد بزاقی یا ترشحات آن تأثیر داشته باشد، تاریخچه مصرف سیگار، حاملگی و مصرف دارو در طی ۳ ماه اخیر به جز انسولین و داروهای کاهش دهنده قند و فشارخون بود. به علاوه بیمارانی با علایم و نشانه‌های خشکی دهان مانند عدم تشکیل حوضچه بزاقی، چسبیدن آبسلانگ به مخاط گونه و نیاز به نوشیدن مکرر آب حین غذا خوردن یا صحبت کردن، وارد مطالعه نشدند. وزن کلیه افراد شرکت کننده و قد آنها بدون استفاده از کفش به منظور تعیین میزان BMI[۱۹] اندازه گیری شد. در این مطالعه تمامی بیماران مبتلا به دیابت نوع I از انسولین و افراد مبتلا به دیابت نوع II از داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون یا انسولین و یا ترکیبی از آنها استفاده می‌کردند. جمع‌آوری بزاق برای تمامی افراد شرکت‌کننده بعد از شستن دهان توسط آب به مدت ۲ دقیقه به منظور کاهش آلودگی باکتریایی به روش Spitting[۲۰]، در بین ساعات ۱۲-۱۰ صبح به میزان ۵ cc، در شرایطی که دو ساعت قبل از جمع‌آوری بزاق، نوشیدنی و خوراکی مصرف نکرده بودند، صورت گرفت. تمامی نمونه‌ها به منظور انجام آنالیز در دمای $-۲۰^{\circ}c$ نگهداری شدند. سپس نمونه‌ها، توسط ۱۰^{cc} محلول بافر فسفات سالین رقیق و به مدت ۵ دقیقه با دوز ۴۰۰g سانتریفیوژ گردید. اندازه‌گیری غلظت EGF در بزاق توسط کیت EGF- (DeGOO, Washington, USA) Quantikine–ELISA و به روش ELISA صورت گرفت.[۲۱] غلظت کلی NO در بزاق توسط کیت Enzo No Parameter (Enzolifsciences,NewYork,USA)

Assay و بر اساس واکنش Griess انجام شد؛ به طوری که ارزیابی NO توسط تغییرات آنزیمی نیترات به نیتریت و از طریق آنزیم نیترات ردوکتاز صورت گرفت.[۵]

در این مطالعه آنالیز آماری توسط نرم‌افزار SPSS با ویرایش ۱۳ (IBM Corporation, NewYork, USA) صورت گرفت. آزمون‌های Chi-Square و *t*-test به منظور بررسی و همسان سازی بین بیماران مبتلا به دیابت و گروه کنترل استفاده گردید. آزمون کولموگراف – اسمیرنوف نشان داد که اطلاعات مربوط به NO و EGF توزیع نرمالی نداشتند، بنابراین از آزمون من‌ویتنی به منظور مقایسه تفاوت‌های بین بیماران مبتلا به دیابت و گروه کنترل و همچنین بین انواع دیابت استفاده شد. در این مطالعه از ضریب همبستگی اسپیرمن به منظور تعیین رابطه بین BMI, HbA_{1c}, FBS, EGF, NO و طول مدت دیابت استفاده گردید و $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مربوط به سن، جنس، FBS، HbA_{1c}، طول مدت دیـابت، BMI (Body Mass Index) و درمان‌های بـیماران مبتلا به دیابت در جدول ۱ بیان گردیده است. نتایج *t*-test نشان داد که میزان BMI افراد مبتلا به دیابت نوع I و گروه کنترل آن (P=۰/۷۲۳) و افراد مبتلا به دیابت نوع I و گروه کنترل آن (P=۰/٤١٤) تفاوت معنی‌داری ندارد. میزان NO و EGF در بیماران مبتلا به دیابت نوع I وII افزایش یافته بود. تفاوت آماری معنی‌دار بین میزان NO در بیماران مبتلا به دیابت نوع II (P=۰/۰۳۷) و EGF در بیماران مبتلا دیابت نوع I (P=۰/۰۳۷) و بیماران مبتلا دیابت نوع II (P=۰/۰۰۷) نسبت به گروه کنترل وجود داشت (جدول ۲). ضریب همبستگی بین میزان NO در بیماران مبتلا به دیابت نوع I و سطح EGF در این بیماران ۰/۲۷۸ – بود (P=۰/۲۳۵). ضریب همبستگی بین سطوح NO و FBS ۰/٤۹٤ بود (P<۰/۰۰۱) و ضریب همبستگی بین سطوح EGF و FBS ۰/٤۷۰ بود (P<۰/۰۰۱) که نشان دهنده وجود یک ارتباط آماری معنی‌دار بین NO و EGF با سطح FBS بود.

ضریب همبستگی بین سطوح NO و EGF با HbA_{1c} ۰/۳٤ (P=۰/۰۳۰) و ۰/۳٦ (P=۰/۰۲۲) بود که نشان‌دهنده وجود یک ارتباط مستقیم بین این دو فاکتور و HbA_{1c} بود.

جدول ۱ : میانگین و انحراف معیار خصوصیات پایه ای در افراد تحت مطالعه

		دیابت نوع I	کنترل I	دیابت نوع II	کنترل II
جنس	زن (درصد)تعداد	۸ (٤۰/۰)	٤ (٤۰/۰)	۱۲ (٦۰/۰)	٦ (٦۰/۰)
	مرد (درصد)تعداد	۱۲ (٦۰/۰)	٦ (٦۰/۰)	۸ (٤۰/۰)	٤ (٤۰/۰)
سن (سال)		۲۹/۲۵±۹/۰	۲۷/۲±٦/٤۲	٥۳/٤±۸/۳۸	٥٦/۸±۱۳/۲۳
FBS (mg/dl)		۱۹۷/۰۲±۲/۲٥	۱۰۱/۸±٥/۳۲	۱۹۰/۱۱±۷/٤	۱۰۱/۰۹±۲/۳۳
HbA1C (%)		۹/۲۸±۰/۹٤	–	۸/٥±۰/۳۲	–
طول مدت ابتلا به بیماری (سال)		۱۰/٤۱±۱/۲۰	–	۱۰/۲۱±۲/۳۲	–
BMI (kg/m^2)		۲٤/٦۷±۳/۰۷		۲٦/۸۲±٤/۰۷	۲٥/٦۱±۳/۰۷

جدول ۲ : مقایسه میزان EGF وNO در بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II با گروه کنترل با استفاده از آزمون من ویتنی

	دیابت نوع I انحراف‌معیار± میانگین	کنترل انحراف‌معیار±میانگین	*P*-value	دیابت نوع II انحراف‌معیار±میانگین	کنترل انحراف‌معیار± میانگین	*P*-value
EGF (پیکوگرم بر لیتر)	۲۸۸۰/۵۱±۲٤۱۲/۰۹	۱۲۹۵/٤٤±۹۸٦/۷٤	۰/۰۳۷	۱۹۰٦/۳٦±۷۸۵/۳۸	۱۱۱۷/۸۲±۵۲۵/۳۲	۰/۰۰۵
NO (میلی مول بر لیتر)	۱۰۲٤/۰۹±٦٦۵/۵۱	٤۲۵/۳۲±۱۵۷/۰۹	۰/۰۳۷	۱۰٤۹/۸۵±۷٤۷/٤۹	٦۷۷/۷٦±٦۵۵/۸۸	۰/۰۵۸

ضریب همبستگی بین سطوح EGF و NO با طول مدت زمان ابتلا به دیابت r=۰/۷۷ (*P*<۰/۰۰۱) و r= −۰/۲ (*P*=۰/۱۹۹) بود که نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین سطوح NO و طول مدت ابتلا به دیابت بود. اما بین سطح EGF و طول مدت ابتلا به دیابت ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید و در نهایت هیچ ارتباط معنی‌داری بین سطوح EGF, NO با BMI بدست نیامد.

بحث

دیابت ملیتوس به عنوان یک بیماری مزمن متابولیک و شایع در دنیا مطرح است و دارای عوارض مخرب زیادی می‌باشد. اختلال در ترمیم زخم در حفره دهان می‌تواند یکی از عوارض مهم دیابت تلقی گردد.[۲۲] نیتریک اکساید به عنوان یک مولکول سیگنال‌دهنده دارای اثرات بیولوژیکی متفاوتی بوده و در مقادیر زیاد می‌تواند دارای اثرات استرس اکسیداتیو باشد.[۲۳] در این مطالعه میزان NO در هر دو نوع دیابت در مقایسه با گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود اما در دیابت نوع II این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. ضمن اینکه این تفاوت در دو نوع دیابت نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. منبع سلولی NO بزاقی از پایانه‌های عصبی، سلول‌های آندوتلیال غدد بزاقی و سلول‌های آسینار یا ماکروفاژها در پاسخ به محصولات باکتریال دهانی می‌باشد.[۵] به طوری که NO می‌تواند در مخاط دهان، سلول‌های آندوتلیال و بافت‌های غدد بزاقی وجود داشته باشد.[۲٤] NO نه تنها نقش مهمی در ترشح بزاق دارد، بلکه به عنوان یک مولکول اساسی جهت حفظ هموستاز در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی عمل می‌نماید[۲۵] از این جهت فعال شدن ایزومرهای نیتریک اکساید سنتاز در فاگوسیت‌ها ممکن است باعث افزایش میزان سطح NO در بیماران مبتلا به دیابت گردد.[۲٦] در یک مطالعه مشابه میزان سطح NO در بزاق و پلاسمای بیماران مبتلا به دیابت نوع I افزایش یافته بود.[۲۷] Devaries نشان داد که میزان نیتریک اکساید سنتتاز در شبکیه چشم بیماران مبتلا به دیابت مرتبط با اختلال فانکشنال عروقی چشمی افزایش می‌یابد.[۲۸] Ohashi و همکارانش گزارش کردند که میزان نیتریک اکساید سنتتاز در عروق کوچک کلیه افزایش می‌یابد، بنابراین NO می‌تواند در پاتوژنز تغییرات همودینامیک کلیه در دیابت ملیتوس نقش داشته باشد.[۲۹] Sunitha عنوان نمود که افزایش میزان NO بزاقی دارای یک نقش اساسی در بیماری‌های مخاطی حفره دهان به عنوان یک تنظیم کننده فیزیوپاتولوژیک می‌باشد.[۵] NO می‌تواند باعث آسیب شدید به فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اپی تلیوم دهانی در محیط *In vitro* گردد.[۳۰] به طوری که دارای ظرفیت سیتو توکسیک بالایی در مقابل

سلول‌های مختلف بوده[۳۱] و به هنگام افزایش غلظت آن می تواند باعث نارسایی و آسیب بافتی گردد.[۲۳] در یک مطالعه نشان داده شد که پریودونتیت مزمن پیش رونده و شدت آن با غلظت بزاقی نیتریت مرتبط است که این امر نشان می‌دهد NO ممکن است به عنوان یک بیومارکر بالقوه جهت تشخیص و کنترل این نوع از پریودونتیت مؤثر باشد.[۳۲] محققین دیگری بیان داشتند که رادیکال‌های آزاد از جمله NO ممکن است دارای نقش مهمی در زخم‌های ایجاد شده توسط انواع مختلف استرس داشته باشد.[۲۱] بنابراین به نظر می‌رسد که NO باعث آسیب سلولی و به دنبال آن اروژن و زخم همراه با ضایعات دهانی و عوارض دیابت در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود. از یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش میزان EGF بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع I و II نسبت به گروه کنترل بود؛ ضمن این که این تفاوت بر اساس نوع دیابت معنی‌دار نبود. برخلاف نتایج این مطالعه درباره EGF نتایج مواردی از مطالعات کاهش میزان EGF بزاق را در بیماران مبتلا[۳۳] و کاهش این فاکتور را در پلاسما و غده تحت فکی موش‌های مبتلا به دیابت[۳۴] و هم چنین کاهش آن را در موش‌های نر و ماده دیابتیک نشان دادند.[۳۵] در حمایت از نتایج این مطالعه، Astaneie و همکارانش نشان دادند که EGF بزاق در بیماران مبتلا به دیابت نوع I افزایش یافته بود اگرچه در پلاسمای بیماران مبتلا نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرده بود.[۲۶] ذکر این نکته ضروری است که میزان قند خون و سطح انسولین تغییر یافته می‌تواند باعث سنتز پروتئین‌های خاصی در غدد بزاقی گردد و همین مسأله روی نتایج مطالعات صورت گرفته تأثیر گذاشته باشد.[۳۶] EGF موجب افزایش ترشح انسولین و کاهش قند خون در موش‌های دیابتی می‌گردد. بنابراین این فاکتور می‌تواند باعث تنظیم قند خون شده و به عنوان یک عامل در درمان دیابت مورد استفاده قرار گیرد.[۳۷] مطالعات دیگر نشان دادند که مصرف گاسترین/EGF در موش‌های مبتلا باعث تنظیم قند خون از طریق ترکیب سلول‌های بتا و ترشح انسولین می‌گردد.[۳۸و۳۹] بیماران مبتلا به دیابت دارای زخم‌های مزمن در اندام‌های انتهایی هستند که معمولا خیلی دیر التیام می‌یابند. زخم‌های پوستی مزمن در حدود ۱۵ درصد بیماران مبتلا دیده می‌شود که حتی در شرایط کنترل قند طبیعی دارای مرگ و میر بالایی می‌باشد.[۴۰] اگرچه سلول‌های موضعی در نواحی زخم‌ها توانایی تولید فاکتورهای رشدی را دارند مطالعات حیوانی نشان داد که فاکتورهای رشد مشتق از بزاق نقش مهمی را در ترمیم و بهبود ضایعات دهانی ایفا می‌کنند.[۱۸] Tsang گزارش کرد که کاربرد کرم محتوی EGF همراه با یک تغذیه مناسب نقش مهمی را در بهبود زخم پای دیابتی و کاهش مدت زمان التیام خواهد داشت.[۴۱] فاکتورهای رشد بزاقی ممکن است ترمیم سریع‌تر زخم‌های مخاطی را نسبت به زخم‌های موجود در نواحی پوست توجیه نماید.[۴۲] در یک مطالعه استفاده از EGFهای اگزوژن در آب مورد مصرف موش‌های دیابتی موجب تسریع در ترمیم زخم‌های مشابه با موش‌های سالم شده بود.[۱۸] این می‌تواند نشان‌دهنده نقش مهم EGF در بهبود عوارض دهانی دیابت از جمله تخریب بافت‌های دهانی و بیماری‌های پریودنتال، عفونت‌های دهانی، بزرگ شدن غدد بزاقی و خشکی دهان باشد.[۴۳-۴۵] در مطالعه ما عوارض ناشی از دیابت از جمله میکرو و ماکرو آنژیوپاتی و بیماری‌های دهانی مورد بررسی قرار نگرفتند؛ بنابراین در شرایط پاتولوژیک در حفره دهان و سایر ارگان‌ها نتایج ممکن است متفاوت باشند. افزایش میزان EGF بزاقی ممکن است دارای یک نقش پروگنوستیک در بیماران مبتلا داشته باشد. بنابراین شاید بتوان با افزودن EGF به

قرص‌های مورد مصرف در دیابت به نتایج بهتری دست یافت، که البته نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

نتیجه گیری

میزان نیتریک اکساید در بیماران دیابت نوع I و فاکتور رشد اپیدرمال در بزاق بیماران دیابت نوع I و II افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت و با شدت بیماری مرتبط بود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نوع دیابت در تولید و متابولیسم این فاکتور نقش مهمی ندارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مساعدت و حمایت‌های مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان و همچنین مرکز تحقیقات دانشکده دندانپزشکی تقدیر و سپاسگزاری می‌گردد.

منابع

1. Power A. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS KD, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson L. Harrison's Principls of Internal Medicine. 18th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2012. P. 2152-80.
2. Castagnola M, Picciotti PM, Messana I, Fanali C, Fiorita A, Cabras T, et al. Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. Acta Otorhinolaryngol Ital 2011; 31(6): 347-57.
3. Liu J, Duan Y. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring. Oral Oncol. 2012; 48(7): 569-77.
4. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Bio Chem1993; 269: 12231-4.
5. Sunitha M, Shanmugam S. Evaluation of salivary nitric oxide levels in oral mucosal diseases: A controlled clinical trial. Indian J Dent Res 2006; 17(3): 117-20.
6. Nagy G, Koncz A, Telarico T, Fernandez D, Ersek B, Buzas E, et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2010; 12(3): 210.
7. Wilsher ML, Fergusson W, Milne D, Wells AU. Exhaled nitric oxide in sarcoidosis. Thorax 2005; 60(11): 967-70.
8. Schildge J. Nitric oxide in exhaled breath of patients with interestitial lung diseases. Pneumologie 2011; 65(3): 143-8.
9. Yalcin AD, Gorczynski RM, Parlak GE, Kargi A, Bisgin A, Sahin E, et al. Total antioxidant capacity, hydrogen peroxide, malondialdehyde and total nitric oxide concentrations in patients with severe persistent allergic asthma: Its relation to omalizumab treatment. Clin Lab 2012; 58(1-2): 89-96.
10. Farhad AR, Razavi S, Jahadi S, Saatchi M. Use of aminoguanidine, a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor, to evaluate the role of nitric oxide in periapical inflammation. J Oral Sci 2011; 53(2): 225-30.
11. Kim KA, Shin YJ, Kim JH, Lee H, Noh SY, Jang SH, et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells under diabetic conditions and its underlying mechanisms. Arch Pharm Res 2012; 35(2): 223-34.
12. Shoukry A, Shalaby SM, Abdelazim S, Abdelazim M, Ramadan A, Ismail MI, Fouad M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16(6): 574-9.
13. Abu-Saleh N, Ovcharenko E, Awad H, Goltsman I, Khamaisi M, Hoffman A, et al. Involvment of the endothelin and nitric oxide systems in the pathogenesis of renal ischemic damage in an experimental diabetic model. Life Sci 2012; 91(13-14): 669-75.
14. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. J Biochem Mol Toxicol 2003; 17(1): 24-38.
15. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. Ann Rev of Biochem 1979; 48(4): 193-216.
16. Niall M, Rayan G, OBrien BM. The effect of epidermal growth factor on wound healing in mice. J Surg Res1982; 33(2): 164-9.
17. Noguchi S, Ohba Y, Oka T. Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. Am J Physiol 1991; 260(4): 620-5.
18. Nagy A, Nagashima H, Cha S, Oxford GE, Zelles T, Peck AB, et al. Reduced oral wound healing in the NOD mouse model for type 1 autoimmune diabetes and its reversal by epidermal growth factor supplementation. Diabetes 2001; 50(9): 2100-4.

19. Obesity and overweight. 2012; [4 screns] available at: http: //www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed April 26, 2012.
20. Navazesh MKS. Measuring salivary flow: Challenges and opportunities. J Am Dent Assoc 2008; 139: 35S-40.
21. Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y, Humphereys-Beher MG. Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. J Diabetes Complications 2000; 14(3): 140-5.
22. Mocada SPR, Higgs EA. Nitric oxide, physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43(2): 109-42.
23. Sessa WCPK, Seyedi N, Wang J. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. Circ Res 1994; 74(2): 349-53.
24. Abdollahi mzR, Rahmat-jirdeh N, Dehpour AR. Intraction of L-arginine/nitric oxide system with lead acetate on secretion of amylase from isolated rat parotid glands. DARU 2001; 1(9): 50-7.
25. Abou-Seif MA YA. Evalution of some biochemical changes in diabetic patients. Clin Chim Acta 2004; 346(2): 161-70.
26. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, et al. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. Arch Med Res 2005; 36(4): 376-81.
27. Takeda MF, Yoshida A, Takamiya A, Nakogomi S. Constitutive nitric oxide synthase is associated with retinal vascular permeability in early diabetic rats. Diabetologia 2001; 44: 1043-50.
28. De Vries ASMS, Elger M, Devuyst O, Vanholder R, Kriz W. Diabetes-indused microvascular dysfunction in the hydronephrotic kidney: Role of nitric oxide. Kidney Int 2001; 60(1): 202-10.
29. Ohashi M, Iwase M, Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. J Oral Pathol Med 1999; 28(8): 355-9.
30. Volk T II, Hensel M, Degroot H. Endothelial damage induced by nitric oxide synergism with reactive oxygen species. Biophys Res Commun 1995; 213(1): 1196-203.
31. Reher VG, Zenobio EG, Costa FO, Reher P, Soares RV. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. J Oral Sci 2007; 49(4): 271-6.
32. Das D, Bhattacharjee M, Banerjee RK. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress induced gastric ulceration. Free Radic Biol Med 1997; 23(1): 8-18.
33. Kasayama S, Ohba Y, Oka T. Epidermal growth factor deficiency associated with diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86(19): 7644-8.
34. Hu Y, Nakagawa Y, Purushotham KR, Humphreys-Beher MG. Functional changes in salivary glands of autoimmune disease-prone NOD mice. Am J Physiol 1992; 263(4): 607-14.
35. Kim SK, Cuzorrt L, Mskean RK, Allen ED. Effects of diabetes and insulin on a-amylase messenger RNA levels in rat parotid glands. J Dent Res 1990; 69(8): 1500-4.
36. Lee HY, Yea K, Kim J, Lee BD, Chae YC, Kim HS, et al. Epidermal growth factor increases insulin secretion and lowers blood glucose in diabetic mice. J Cell Mol Med 2008; 12(5A): 1593-604.
37. Yu H, Sun Z, Cui J, Song G, Wang F, Gao F, et al. Epidermal growth factor and gastrin on PDX1 expression in experimental type 1. Am J Med Sci 2012; 343(2): 141-5.
38. Suarez-Pinzon WL, Yan Y, Power R, Brand SJ, Rabinovitch A. Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin increases beta-cell mass and reverses hyperglycemia in diabetic NOD mice. Diabetes 2005; 54(9): 2596-601.
39. Knighton DR, Fiegel VD. Growth factor and comprehensive surgical care of diabetic wounds. Curr Opin Gen Surg 1993; 4(1): 32-9.
40. Olsen PS, Poulsen SS, Kirkagaard P, Nexo E. Role of submandibular gland saliva and epidermal growth factor in gastrin cytoprotection. Gastroenterology 1984; 87(1): 103-8.
41. Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26(6): 1856-61.
42. Zelles T, Purushotham K, Macauley SP, Oxford GE, Humphreys-Beher MG. Saliva and growth factors: The fountain of youth resides in us all. J Dent Res 1995; 74(12): 1826-32.
43. Sreebny LM, Yu A, Green A, Valdini A. Xerostomia in diabetes mellitus. Diabetes Care. 1992; 15(7): 900-4.
44. Marotta PS, FontesT, Armada L, Lima KC, Rocas IN, Siqueira JF Jr. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis. J Endod 2012; 38(3): 297-300.
45. Hormia M, Thesleff I, Perheentupa J, Pesonen K, Saxen L. Increased rate of salivary epidermal growth factor secretion in patients with juvenile periodontitis. Scand J Dent Res 1993; 101(3): 138-44.