

اثر سالسات بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی و اختلال عملکرد اندوتلیوم بیماران مبتلا به دیابت

دکتر الهام فقیه ایمانی^۱، سید علی سنبلستان^۲، مریم فخری^۲، دکتر نوشین خلیلی^۱،
دکتر محمد سعادت‌نیا^۳، دکتر مسعود امینی^۴

چکیده

مقدمه: پاسخ‌دهی نامناسب عروق ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیوم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به خوبی شناخته شده است. ولی در مورد اثر داروهای همچون سالسات در کاهش سرعت پیشرفت دیابت و جنبه‌های اندوتلیومی آن اختلاف نظر وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی اثر سالسات بر روی برخی متغیرهای سرمی و وابسته به اندوتلیوم در افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و موارد جدید با تشخیص دیابت بود.

روش‌ها: بیماران دچار اختلال تحمل گلوکز و موارد جدید تشخیص دیابت از بین مراجعین به مرکز تحقیقات غدد اصفهان بین ماه‌های بهمن ۱۳۸۷ و تیر ۱۳۸۸ انتخاب شدند. در ابتدا اخذ شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی و همچنین نمونه‌گیری خون جهت بررسی بیوشیمیایی HbA_{1c}، کلسترول تام، HDL (High density lipoprotein)، LDL (Low density lipoprotein)، AST (Aspartate aminotransferase)، تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG) و انسولین سرم انجام شد. سپس بررسی اتساع وابسته به جریان (Flow mediated dilatation یا FMD) انجام گردید. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه برای دریافت ۱/۵ گرم سالسات (۲ × ۷۵۰ میلی‌گرم) دو بار در روز یا دارونما برای ۳ ماه تقسیم شدند. بعد از ۳ ماه، نمونه‌گیری خون و FMD به طور مجدد انجام گردید. قبل و بعد از مداخله داده‌ها ثبت شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۴۰ بیمار شامل ۸ مرد و ۳۲ زن وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی آن‌ها ۶۷/۶ ± ۴۷/۱۵ سال بود. در گروه تحت درمان با سالسات قند ناشتای خون (Fasting blood sugar یا FBS) و تعداد گلبول‌های سفید خون (White blood cell یا WBC) به طور معنی‌داری کاهش و CRP (C-reactive protein) افزایش داشت. همچنین FMD به طور معنی‌داری در گروه مورد مداخله افزایش یافت (P < ۰/۰۰۴). سایر متغیرها تغییر چشمگیری نداشتند.

نتیجه‌گیری: سالسات در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به خوبی تحمل می‌شود و می‌تواند سطح FBS بیماران و همچنین عملکرد اندوتلیال آن‌ها را بهبود بخشد، ولی بررسی در مورد ایمن بودن مصرف طولانی مدت دارو در جامعه نیازمند مطالعات بیشتر است.

واژگان کلیدی: سالسات، اختلال عملکرد اندوتلیوم، دیابت نوع ۲

مقدمه

پس‌زمینه‌ی مقاومت به انسولین ایجاد می‌شوند و خطر آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهند. سندرم متابولیک شامل دسته‌ای از عوامل خطر شایع مانند چاقی، عدم تحمل به گلوکز، فشار خون و سطوح غیرطبیعی چربی‌های خون می‌باشد (۲).

شیوع دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک به طور چشمگیری در دنیا در حال افزایش است. علل اصلی این افزایش، چاقی و تغییر در شیوه‌ی زندگی و سالمندی جمعیت است (۱). هر دو این بیماری‌ها با

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای به شماره‌ی ۲۸۸۰۵۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ استادیار، گروه مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

همچنین بیمارانی به مطالعه وارد شدند که بعد از توضیحات کافی در مورد مزایا و معایب سالسلالات شرکت در مطالعه را قبول کردند.

بیماران برای ورود به مطالعه ۲ معیار اصلی داشتند: سن ۲۰ تا ۶۰ سال و قند ناشتای خون (FBS یا Fasting blood sugar) بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا قند خون (Blood sugar یا BS) بیشتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا BS بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT یا Oral glucose tolerance test).

بیمارانی که یکی از شرایط زیر را داشتند، وارد مطالعه نشدند: بیمارانی مبتلا به دیابت نوع ۱ با سابقه‌ای از کتواسیدوز دیابتی، حاملگی یا شیردهی، مصرف کورتون یا داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drug) یا NSAID، جراحی در طی ۱ ماه گذشته، کراتینین سرم بیشتر از ۱/۴ در زنان و ۱/۵ در مردان یا میزان فیلتراسیون گلوبولین کمتر از ۶۰ سی‌سی در ساعت، میزان هموگلوبین کمتر از ۱۲ در مردان و کمتر از ۱۰ در زنان، تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰ هزار، تری‌گلیسرید بیشتر از ۵۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، آلبومینوری بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌گرم در روز، بدخیمی شناخته شده‌ی تحت درمان، زخم پپتیک یا خون‌ریزی گوارشی تأیید شده، نارسایی قلبی تشخیص داده شده، سندرم کرونری حاد بالینی، حوادث عروق مغزی، حمله‌ی ایسکمیک گذرا، انجام اقدامات Revascularization در ۶ ماه گذشته، فشار خون (فشار سیتولیک بیشتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا دیاستولیک بیشتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه)، سابقه‌ی حساسیت به آسپیرین و یا NSAIDها، مصرف مداوم

از طرف دیگر، اختلال در پاسخ‌دهی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شناخته شده است (۳-۵). اختلال عملکرد اندوتلیوم عامل مهمی در ایجاد این اختلال در پاسخ‌دهی عروقی می‌باشد و نقش مهمی را در شروع عوارض میکرو و ماکرو واسکولار دیابت و برخی بیماری‌های دیگر مثل میگرن ایفا می‌کند (۶-۸).

با وجود اثرات مناسب آسپیرین به عنوان یک سالیسیلات استیل‌ه در کاهش پاسخ‌های التهابی، این ماده اثرات نامناسبی روی فرایندهای انعقادی دارد و همچنین در ایجاد زخم‌های گوارشی به خصوص در دوزهای بالا مؤثر است. این در حالی است که سالیسیلات‌های غیراستیل‌ه مثل سدیم سالیسیلات و سالسلالات می‌توانند باعث کاهش التهاب‌های خفیف موجود در سیستم اندوتلیال افراد مبتلا به دیابت شوند و بدون داشتن عوارض سوء بر روی پلاکت‌ها و سیستم انعقادی، سرعت پیشرفت دیابت را کاهش دهند (۹).

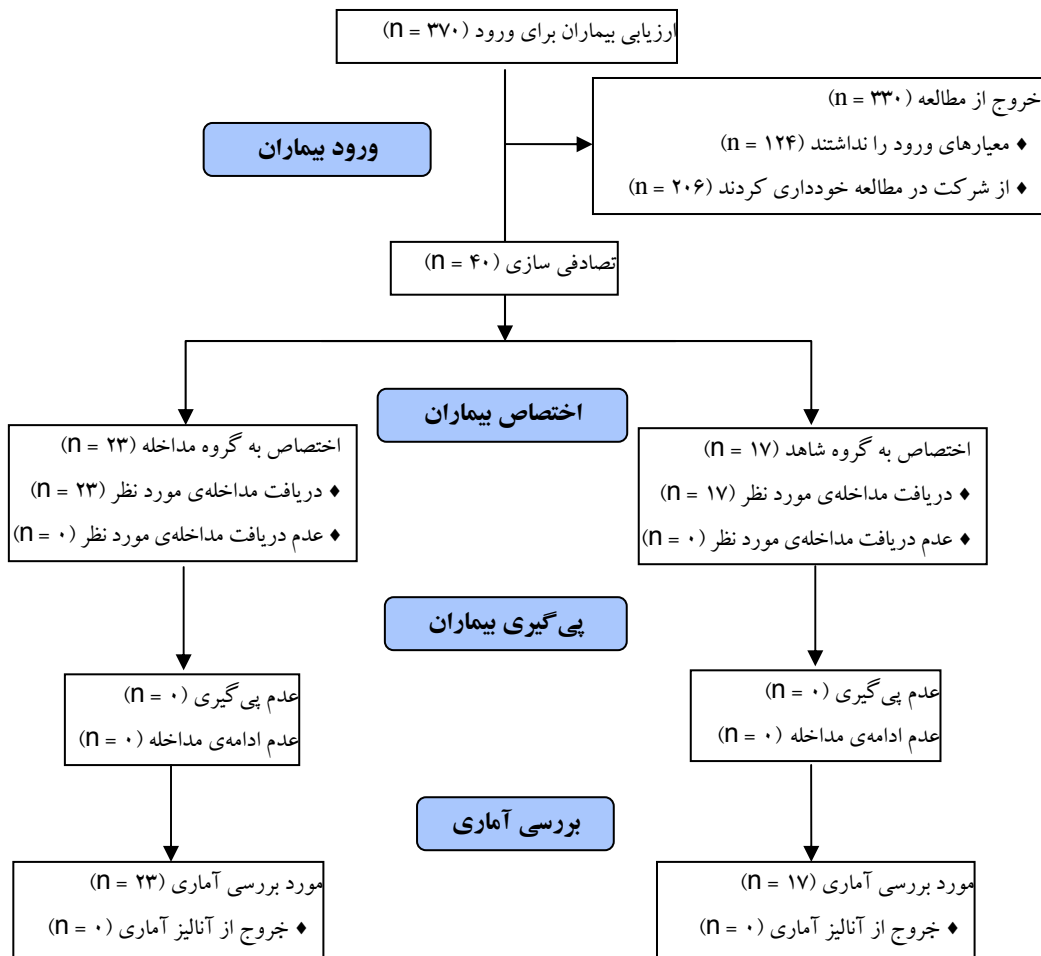
هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر سالسلالات بر روی برخی از متغیرهای سرمی و همچنین بر روی عملکرد اندوتلیال بیمارانی مبتلا به دیابت نوع ۲ و اختلال تحمل گلوکز بود.

روش‌ها

بیماران از مراجعین به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در حد فاصل ماه‌های بهمن ۱۳۸۷ و تیر ۱۳۸۸ انتخاب شدند. بیمارانی که به تازگی تشخیص اختلال در تحمل گلوکز و یا دیابت نوع ۲ برای آن‌ها مطرح شده بود و تحت درمان قرار نگرفته بودند و در حال حاضر نیز نیاز به درمان نداشتند، وارد مطالعه شدند.

وارفارین یا کلویپیدوگرل و وزوز گوش مزمن. معیارهای خروج از مطالعه شامل حساسیت بیش از حد به سالسلالات و ایجاد عوارض ناشی از سالسلالات بود. سیر ورود بیماران به مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده، بیماران، مطالعه را با یک دوره‌ی زمانی یک ماهه به عنوان پایه شروع کردند که در آن هیچ دارویی مصرف نکردند. بعد از این دوره بیماران تحت بررسی کامل قرار گرفتند. از آن‌ها شرح حال گرفته شد و معاینه‌ی فیزیکی شدند. نمونه‌ی خون از بیماران جهت بررسی‌های بیوشیمیایی (High density lipoprotein) HDL،

LDL (Low density lipoprotein)، کلسترول تام، HbA_{1c}، تری‌گلیسرید (TG یا Triglyceride)، ALT (Alanine transaminase) و انسولین سرم گرفته شد و بررسی اتساع وابسته به جریان (FMD یا Flow mediated dilatation) برای آن‌ها انجام گردید. نمونه‌گیری خون و همچنین انجام FMD بعد از یک دوره‌ی ۱۲ ساعته‌ی ناشتا بودن انجام شد. نمونه‌ها در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. میزان کراتینین (Creatinine یا CR) و نیتروژن اوره‌ی خون (Blood urea nitrogen یا BUN) بر اساس آزمایشات قبلی بیماران ثبت شد و برای بررسی از نظر مناسب بودن برای ورود به مطالعه بررسی گردید.



شکل ۱. دیاگرام اجرای مطالعه

IRCT ۱۱۴۶۵۰۹۰۱۳۸۷۰۹۰۱ ثبت گردید.

FMD با کمک دستگاه اولتراسونوگرافی نوع B با کیفیت بالا (ATL ultrasound، ساخت آمریکا) با کمک پروب ۷/۵ مگاهرتز بر روی شریان براکیال انجام گردید. سونوگرافیست ماهر که نسبت به گروه‌های مورد و شاهد کورسازی شده بود، آزمایشات را انجام داد. در ابتدا بیماران به مدت ۱۰ دقیقه بر روی سطح صاف دراز کشیدند. بعد از آن قطر پایه‌ی شریان براکیال با قرار دادن پروب در ۴-۵ سانتی متری حفره‌ی کویبتال قدامی در دست غیر غالب بررسی شد. بعد از آن یک تورنیکه‌ی پنوماتیک مربوط به فشارسنج در بالاترین بخش ساعد بسته شد و برای مدت ۵ دقیقه با فشار ۳۰۰ میلی‌متر جیوه پر گردید. کاف بعد از این مدت باز شد و قطر شریان ۹۰ ثانیه بعد از باز شدن کاف اندازه‌گیری گردید. قطر شریان در انتهای فاز دیاستولیک با اندازه‌گیری فاصله‌ی بین سمت خارجی یک دیواره تا سمت خارجی دیواره‌ی دیگر اندازه‌گیری می‌شد. تغییرات قطر شریان بر حسب درصد با توجه به قطر پایه محاسبه گردید. FMD در زمان قاعدگی خانم‌ها انجام نشد. همه‌ی FMDها در یک زمان از روز انجام شدند.

تفاوت‌های موجود در FMD و شاخص‌های بیوشیمیایی بین گروه‌های مورد و شاهد با آزمون Student-t و تفاوت‌های موجود در داخل هر گروه با آزمون Paired t (قبل و بعد از مداخله) بررسی شدند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۴۰ بیمار، ۸ نفر (۲۰ درصد) آن‌ها مرد و ۳۲ نفر (۸۰ درصد) زن بودند. میانگین سن بیماران

سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه روزانه دو نوبت (۱/۵ گرم) سالسلالات و گروه دیگر روزانه ۲ نوبت دارونما را به مدت ۳ ماه مصرف نمودند. تصادفی‌سازی بیماران با کمک پاکت‌های سرپوشیده انجام گردید. دارونما و دارو از لحاظ خصوصیات ظاهری نظیر شکل، رنگ و اندازه مشابه بودند. قرص‌های سالسلالات ۷۵۰ میلی‌گرمی و ساخت شرکت Caraco دیترویت امریکا و دارونما ساخت دانشکده‌ی داروسازی اصفهان با کمک شرکت داروسازی البرز دارو بود.

تعداد قرص‌هایی که به بیماران داده می‌شد برای مصرف ۲ هفته کافی بود و بعد از این مدت بیماران دوباره مورد بررسی قرار می‌گرفتند. در مورد ایجاد عوارض دارو (مثل سوزش سردل، تهوع، استفراغ، مدفوع قیری رنگ، سرگیجه، وزوز گوش، اسهال و راش) از آن‌ها سؤال و بعد از آن دارو برای مصرف ۲ هفته‌ی بعدی داده می‌شد. بعد از ۳ ماه همه‌ی بیماران دوباره فراخوانده شدند و همه‌ی آزمایشات (معاینه، نمونه‌گیری خون و انجام FMD) تکرار گردید.

در این مطالعه این فرضیه که مصرف روزانه ۳ گرم سالسلالات می‌تواند عملکرد اندوتلیال بیماران مبتلا به دیابت را با توجه به FMD ایشان بهبود بخشد، مورد بررسی قرار گرفت. هدف اولیه، بررسی شاخص FMD در بیماران قبل و ۳ ماه بعد از مصرف دارو بود.

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد. رضایت‌نامه‌ی کتبی از همه‌ی بیماران مورد مطالعه اخذ گردید. این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) یا Iranian registry of clinical trials) با کد

بود. همچنین میزان CRP (C-reactive protein) در همین بیماران افزایش معنی‌داری داشت. سایر معیارهای بیوشیمیایی سرمی در این بیماران تغییرات مشخص و معنی‌داری نداشتند. در مورد تغییرات FMD همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، قبل از شروع مداخله تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، اما بعد از مداخله گروه مورد FMD بالاتری داشت ($P < 0/016$). همچنین تفاوت بین FMDها قبل و بعد از انجام مداخله در گروه شاهد معنی‌دار نبود ($P = 0/304$) در

۶/۶۷ ± ۴۷/۱۵ سال (در محدوده‌ی ۳۰ تا ۶۰ سال) بود. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۲۳ و ۱۷ نفره به عنوان گروه‌های مورد و شاهد تقسیم شدند. اطلاعات مربوط به شاخص‌های بیوشیمیایی و یافته‌های به دست آمده حین معاینه در جدول ۱ نشان داده شده است. از مهم‌ترین یافته‌های به دست آمده در حین مطالعه تغییر میزان FBS ($P < 0/001$) و تعداد WBC ($P < 0/001$) بیماران در گروه تحت درمان با سالسلالات بود که به میزان چشمگیری کاهش یافته

جدول ۱. اطلاعات مربوط به متغیرهای بیوشیمیایی و یافته‌های حاصل از معاینه‌ی فیزیکی در دو گروه بیماران

متغیر	گروه مداخله		P مقدار	گروه شاهد		P مقدار	مقایسه‌ی دو گروه	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله		قبل از مداخله	بعد از مداخله		قبل	بعد
BMI	۳۰/۵۱ ± ۴/۴۶	۳۰/۴۱ ± ۴/۴۱	۰/۷۹۳	۲۹/۹۰ ± ۳/۷۸	۳۰/۱۰ ± ۳/۶۱	۰/۴۹۵	۰/۳۵۶	۰/۹۸۲
FBS	۱۱۷/۸۸ ± ۲۰/۴۹	۱۰۱/۰۰ ± ۲۲/۳۷	< ۰/۰۰۱	۱۰۲/۶۲ ± ۸/۷۰	۱۰۰/۵۰ ± ۱۰/۷۸	۰/۱۷۱	۰/۱۴۹	۰/۱۱۴
CRP	۰/۷۲ ± ۰/۳۰	۰/۹۲ ± ۰/۲۳	< ۰/۰۱۲	۰/۷۶ ± ۰/۰۷	۰/۸۱ ± ۰/۱۸	۰/۳۱۱	۰/۴۳۱	۰/۱۰۰
Insulin	۱۶/۳۰ ± ۶/۵۸	۱۶/۳۶ ± ۱۴/۳۰	۰/۹۸۴	۱۴/۴۴ ± ۵/۶۱	۱۷/۰۵ ± ۹/۸۱	۰/۳۹۹	۰/۳۸۷	۰/۲۵۳
HbA1c	۵/۴۶ ± ۰/۶۳	۵/۶۵ ± ۱/۰۳	۰/۳۶۶	۵/۵۸ ± ۱/۰۰	۵/۲۷ ± ۰/۵۵	۰/۳۹۷	۰/۷۳۲	۰/۱۹۶
PPG	۱۵۴/۵۵ ± ۴۴/۶۷	۱۵۲/۳۶ ± ۴۴/۵۷	۰/۸۸۹	۱۵۱/۲۷ ± ۳۰/۴۳	۱۵۳/۵۵ ± ۷۰/۸۱	۰/۹۰۷	۰/۹۲۳	۰/۷۹۸
کلسترول	۲۰۶/۱۹ ± ۴۲/۴۰	۲۰۲/۷۵ ± ۳۲/۳۲	۰/۷۶۶	۲۱۴/۳۶ ± ۳۴/۴۸	۲۰۱/۰۰ ± ۴۰/۹۰	۰/۳۰۳	۰/۴۵۳	۰/۹۰۷
HDL	۴۹/۰۰ ± ۱۲/۰۶	۴۹/۱۸ ± ۷/۵۳	۰/۹۳۸	۵۱/۰۷ ± ۱۷/۴۸	۴۶/۲۳ ± ۱۲/۵۱	< ۰/۰۳۰	۰/۹۸۵	۰/۴۶۳
تری‌گلیسرید	۱۶۱/۹۴ ± ۹۱/۶۵	۱۳۴/۹۴ ± ۶۸/۹۵	۰/۱۵۶	۱۶۸/۳۱ ± ۱۰۹/۴۰	۱۷۳/۴۶ ± ۶۹/۷۳	۰/۸۶۴	۰/۸۸۰	۰/۱۴۹
ALT	۲۳/۲۸ ± ۱۲/۱۸	۲۸/۶۴ ± ۱۷/۸۳	۰/۳۲۶	۲۳/۴۵ ± ۹/۱۴	۲۳/۴۵ ± ۶/۶۶	۱/۰۰۰	۰/۹۸۵	۰/۲۵۳
WBC	۶۳۷۲/۷ ± ۱۰۹۴/۶	۵۰۶۳/۶ ± ۸۲۸/۵	< ۰/۰۰۱	۶۸۳۳/۳ ± ۱۲۳۸/۲	۶۴۰۸/۳ ± ۱۲۲۴/۳	۰/۱۴۴	۰/۳۵۵	< ۰/۰۰۶

BMI: Body mass index
CRP: C-reactive protein
ALT: Alanine transaminase

FBS: Fasting blood sugar
PPG: Postprandial glucose
HDL: High density lipoprotein
WBC: White blood cell count

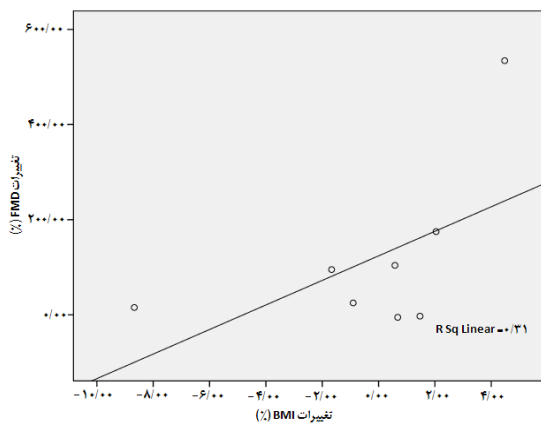
جدول ۲. متغیرهای مربوط به FMD در دو گروه

متغیر	گروه مداخله		P مقدار	گروه شاهد		P مقدار	مقایسه‌ی دو گروه	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله		قبل از مداخله	بعد از مداخله		قبل	بعد
BBD (میلی‌متر)	۳/۷۵ ± ۰/۷۹	۳/۶۴ ± ۰/۷۱	۰/۳۷۵	۳/۷۸ ± ۰/۵۸	۳/۸۷ ± ۰/۵۲	۰/۳۹۵	۰/۵۵۶	۰/۳۱۵
PAD (میلی‌متر)	۳/۹۸ ± ۰/۷۱	۳/۹۵ ± ۰/۶۸	۰/۷۳۰	۴/۱۰ ± ۰/۵۷	۴/۲۰ ± ۰/۵۲	۰/۵۵۹	۰/۳۸۵	۰/۲۹۴
FMD (درصد)	۶/۸۲ ± ۵/۴۱	۱۰/۸۴ ± ۵/۷۶	< ۰/۰۰۴	۸/۳۴ ± ۶/۴۷	۵/۱۵ ± ۳/۱۷	۰/۳۰۴	۰/۷۳۶	< ۰/۰۱۶

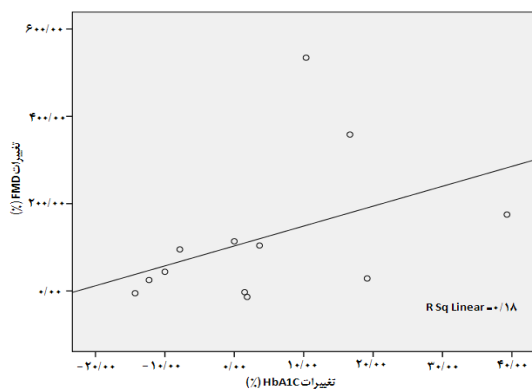
FMD: اتساع وابسته به جریان

PAD: حداکثر قطر شریان

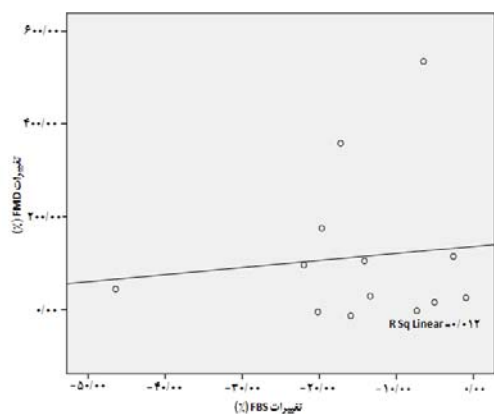
BBD: قطر پایه‌ی شریان براکیال



شکل ۲. نمودار پراکندگی درصد تغییرات FMD (Flow mediated dilatation) نسبت به درصد تغییرات شاخص توده‌ی بدنی ($P = 0/151$ و $r = 0/557$)



شکل ۳. نمودار پراکندگی درصد تغییرات FMD (Flow mediated dilatation) نسبت به درصد تغییرات HbA1C ($P = 0/169$ و $r = 0/425$)



شکل ۴. نمودار پراکندگی درصد تغییرات FMD (Flow mediated dilatation) نسبت به درصد تغییرات قند ناشتای خون ($P = 0/717$ و $r = 0/111$)

حالی که در گروه تحت درمان با سالسلات به طور چشمگیری افزایش یافت ($P < 0/004$).

همچنین همبستگی معنی‌داری بین تغییرات FMD و تغییرات HbA_{1c} ($r = 0/425$ و $P = 0/169$) و با تغییرات FBS ($r = 0/111$ و $P = 0/717$) و با تغییرات شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) ($r = 0/557$ و $P = 0/151$) مشاهده نشد. نمودار پراکندگی FMD با BMI و HbA_{1c} و FBS در شکل‌های ۲ تا ۴ نشان داده شده است.

بحث

در این کارآزمایی بالینی که برای بررسی اثربخشی و بی‌خطر بودن سالسلات در کاهش غلظت قند خون و بهبود عملکرد اندوتلیوم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ برنامه‌ریزی شده بود، سالسلات در بین فاکتورهای بیوشیمیایی فقط میزان FBS بیماران را کاهش داد و بر خلاف برخی از مطالعات دیگر (۱۰) معیارهایی مثل HbA_{1c} تغییر چشمگیری نداشتند. همچنین سطح تری‌گلیسرید و HDL بهبود یافتند، ولی تغییرات معنی‌دار نبود. در این مطالعه به جز در مورد FBS و CRP سایر شاخص‌ها تغییر واضحی نداشتند.

همچنین FMD، که به عنوان یک معیار عملکردی از کارکرد اندوتلیوم می‌باشد، بهبود چشمگیری در بین بیماران تحت درمان با سالسلات داشت. تا آن جایی که ما می‌دانیم، مطالعه‌ای در گذشته این پارامتر را در مداخله با سالسلات بررسی نکرده بود. این بهبود در عملکرد اندوتلیوم ممکن است ناشی از اثرات ضد التهابی سالسلات و یا احتمال‌های دیگر مانند کاهش میزان قند خون باشد.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که درمان با

دوزهای بالای سالسلالات مانع فعالیت فاکتور Transcription به نام NF-KB می شوند. این فاکتور در ایجاد انواعی از واسطه‌های التهابی دخیل است (۱۴-۱۱). اثرات ضد التهابی سالسلالات، در این مطالعه فقط با بررسی سطح CRP به عنوان یک عامل فاز حاد یا التهابی انجام شد که در گروه تحت درمان با سالسلالات به طور چشمگیری افزایش داشت.

از طرفی تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC) در گروه تحت درمان با سالسلالات به طور چشمگیری کاهش یافت در حالی که در گروه دیگر تغییر واضحی نداشت. برخی از مطالعات گذشته نیز مشابه این کاهش را نشان داده بودند (۱۵) و به عنوان یک عارضه‌ی جانبی نادر دارو مطرح شده بود.

مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها سالسلالات باعث کاهش سطح قند خون می شود شامل این موارد است: مهار کینازهای سلولی (۱۶)، افزایش فعالیت پاسخ شوک حرارتی (۱۷) و افزایش سطح انسولین در گردش (۱۹-۱۸، ۱۵). بنابراین سالسلالات از طرق مختلف می تواند منجر به کاهش قند خون شود و این عقیده که تنها از طریق افزایش غلظت انسولین این اثر را اعمال می کند، غلط است (۲۰). در این مطالعه سطح انسولین خون نیز اندازه‌گیری شد که تغییر چشمگیری در گروه مورد نداشت.

سالسلالات برای مدت دهه‌ها در درمان دردهای مفصلی بدون نگرانی خاصی در مورد بیماران دیابتی استفاده می شد. مزیت استفاده از سالسلالات این است که در محیط اسیدی به صورت یک پیش داروی غیرمحلول است و به صورت یک سوسپانسیون از معده عبور می کند و کمتر باعث تحریک معده می شود.

بر خلاف NSAIDهایی مثل آسپیرین، هدف اصلی سالسلالات و سایر سالیسیلات‌های غیر استیل‌ه آئزیم سیکلواکسیژناز نمی باشد. این هدف با اثر محدود سالسلالات بر روی سطوح رنین و پروستاگلاندین در گردش مشخص می شود (۲۱). بنابراین اثر آن در خون‌ریزی‌های گوارشی محدود است، ولی با این حال بیماران مبتلا به زخم‌ها و خون‌ریزی‌های گوارشی وارد این مطالعه نشدند.

با وجود این که برخی بیماران در مورد اضافه وزن و ادم شکایات داشتند، اما تغییر چشمگیری در BMI بیماران بعد از مصرف سالسلالات مشاهده نشد و مطالعات قبلی نیز همین نتیجه را داشتند (۲۰-۱۷).

نتیجه گیری

سالسلالات در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به خوبی تحمل می شود و می تواند سطح FBS بیماران را بهبود بخشد، ولی بررسی در مورد ایمن بودن مصرف طولانی مدت دارو در جامعه نیازمند مطالعات بیشتر است.

همچنین بهبودهای متعددی در معیارهای بیوشیمیایی در این مطالعه مشاهده شد ولی غلب آن‌ها معنی دار نبودند که شاید به دلیل تعداد محدود بیماران مورد مطالعه بوده است. انجام مطالعات دیگر با حجم نمونه‌ی بیشتر برای بررسی اثر دارو با دقت بیشتر توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در مراکز تحقیقاتی فیزیولوژی کاربردی و غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد و نویسندگان آن از همکاران این دو مرکز تحقیقات تقدیر و تشکر خود را ابراز می دارند.

References

1. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 351-75, table.
2. Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, Emeis JJ, Tong PC, Ko GT, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(7): 994-1008.
3. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprusside in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38(11): 1337-44.
4. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(3): 567-74.
5. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42(7): 1017-25.
6. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes* 1995; 44(7): 721-6.
7. Hsueh WA, Quinones M, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1997; 5(4): 343-52.
8. Sonbolestan SA, Heshmat K, Haghjooy Javanmard Sh, Saadatnia M. Efficacy of enalapril in migraine prophylaxis: Does it work through endothelial dysfunction recovery? 62nd AAN Annual Meeting 2010.
9. Ebbstein W. Invited comment on W. Ebbstein: On the therapy of diabetes mellitus, in particular on the application of sodium salicylate. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80(10): 618.
10. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Pyle L, Staten MA, Shoelson SE. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(6): 346-57.
11. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293(5535): 1673-7.
12. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994; 265(5174): 956-9.
13. Pierce JW, Read MA, Ding H, Luscinskas FW, Collins T. Salicylates inhibit I kappa B-alpha phosphorylation, endothelial-leukocyte adhesion molecule expression, and neutrophil transmigration. *J Immunol* 1996; 156(10): 3961-9.
14. Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science* 1996; 274(5291): 1383-5.
15. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, Cai D, Tatro E, Lee J, et al. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* 2008; 1(1): 36-43.
16. Frantz B, O'Neill EA. The effect of sodium salicylate and aspirin on NF-kappa B. *Science* 1995; 270(5244): 2017-9.
17. Jurivich DA, Sistonon L, Kroes RA, Morimoto RI. Effect of sodium salicylate on the human heat shock response. *Science* 1992; 255(5049): 1243-5.
18. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109(10): 1321-6.
19. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ropero AB, Piquer S, Nadal A, Bassols J, et al. Salicylates increase insulin secretion in healthy obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2523-30.
20. Koska J, Ortega E, Bunt JC, Gasser A, Impson J, Hanson RL, et al. The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2009; 52(3): 385-93.
21. Morris HG, Sherman NA, McQuain C, Goldlust MB, Chang SF, Harrison LI. Effects of salsalate (nonacetylated salicylate) and aspirin on serum prostaglandins in humans. *Ther Drug Monit* 1985; 7(4): 435-8.

The Effects of Salsalate on Biochemical Factors of Serum and Endothelial Dysfunction in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

Elham Faghihimani MD¹, Seyed Ali Sonbolestan², Maryam Fakhri², Noushin Khalili MD¹,
Mohammad Saadatnia MD³, Masoud Amini MD⁴

Abstract

Background: Abnormalities in vascular reactivity due to factors like endothelial dysfunction are well recognized in type 2 diabetes. However, the effects of drugs like salsalate in decreasing the disease process especially on endothelial aspects are still controversial. The aim of this study was to evaluate the effects of this drug on some serum and endothelial factors of patients with the diagnosis of impaired glucose tolerance or new diabetic patients.

Methods: Patients with the diagnosis of impaired glucose tolerance or new diabetic patients who were referred to Isfahan Endocrinology Research Center during February-June 2009 were recruited. After history taking and physical examination, blood samples were obtained to evaluate hemoglobin A1c (HbA1C), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), aspartate transaminase (AST), and serum insulin. Flow mediated dilation (FMD) was also assessed. Patients were randomly divided to receive 1.5 g salsalate (2×750 mg) or placebo twice a day for three months. After three months, blood sampling and FMD measurements were repeated. Before and after the intervention, the data was registered and analyzed.

Findings: Overall, 40 patients including of 8 males and 32 females were recruited. The mean age of patients was 47.15 ± 6.67 years. Fasting blood sugar (FBS) and white blood cell (WBC) count decreased and C-reactive protein (CRP) level increased significantly after the intervention with salsalate. Moreover, FMD increased significantly in the intervention group ($P = 0.004$).

Conclusion: Salsalate could be a tolerable drug in type 2 diabetes patients and may improve FBS level and endothelial function of these patients. However, its safety among these patients should be evaluated by more studies.

Keywords: Salsalate, Endothelial dysfunction, Type 2 diabetes

* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 288052 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Assistant Professor, Department of Neurology, Isfahan Neuroscience Research Center And School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Professor, Department of Internal Medicine, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Noushin Khalili MD, Email: n_khalili@med.mui.ac.ir