Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Zeinodini, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(5):512-523.
doi: 10.34172/mj.2024.056
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

Dose-dependent long-term effects of nitrate on lipid profile in male rats

Ramin Zeinodini[1], Fatemeh Bakhtiarzadeh[1], Sajad Jeddi[1], Asghar Ghasemi[1]*

[1]Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 21 Nov 2023
Accepted: 6 Jan 2024
ePublished: 13 Oct 2024

Keywords:
- Nitric oxide
- Male rats
- Triglyceride
- Cholesterol
- LDL
- HDL

Abstract

Background. This study aims to investigate the long-term effects of different doses of nitrate on the lipid profile in male rats.

Methods. Male Wistar rats (n = 60) were assigned to 6 groups (n = 10 per group). The control group received drinking water, and 5 treatment groups received nitrate at doses of 50, 100, 150, 250, and 500 mg/L for 6 months. Nitric oxide (NO) metabolite levels (NOx) were determined at months 0 and 6. Lipid profile [cholesterol, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL)] in the serum was measured at months 0, 3, and 6.

Results. Nitrate administration for 6 months (at doses of 50, 100, 150, 250, and 500 mg/L) could increase serum NO_X levels by 29.5% ($P = 0.0115$), 39.6% ($P = 0.0002$), 65.2% ($P < 0.0001$), 91.4% ($P < 0.0001$), and 181.6% ($P < 0.0001$), respectively. Nitrate administration for 6 months (at doses of 50, 100, and 150 mg/L) decreased serum TG [7.8% ($P = 0.0508$), 7.4% ($P = 0.0654$), and 8.3% ($P = 0.0331$)] and cholesterol [12.7% ($P = 0.0066$), 15.2% ($P = 0.0009$), and 15.2% ($P = 0.0009$)] levels. In addition, it increased serum HDL at doses of 50, 100, and 250 mg/L [24.4% ($P = 0.0005$), 13.9% ($P= 0.0910$), and 17.5% ($P = 0.0172$)], while it had no significant effect on serum LDL levels in comparison to the control group.

Conclusion. Long-term nitrate administration at low doses (50–150 mg/L) prevented dyslipidemia (improved lipid profile) in male rats. These beneficial effects of nitrate can be mainly due to increased serum levels of NO metabolites.

Practical Implications. These findings imply that long-term nitrate administration at low doses, achieved by consuming a diet containing vegetables, can potentially be utilized to manage dyslipidemia.

How to cite this article: Zeinodini R, Bakhtiarzadeh F, Jeddi S, Ghasemi A. Dose-dependent Long-term Effects of Nitrate on Lipid Profile in Male Rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(5):512-523. doi: 10.34172/mj.2024.056.· Persian.

Extended Abstract

Background

Dyslipidemia refers to an abnormal level of lipids, including triglycerides (TG), cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL). Factors, including diet, tobacco exposure, and genetics, contribute to the development of dyslipidemia, which can increase the risk of cardiovascular disease and its associated complications. The prevalence of dyslipidemia ranges from 53% to 76% in various countries. In Iran, the prevalence of different phenotypes of dyslipidemia is 14–41%, 14–61%, 13–48%, and 5–73% for hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, high LDL, and low HDL, respectively. Dyslipidemia,

*Corresponding author; Email: Ghasemi@endocrine.ac.ir
© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

which is associated with a two-fold increase in the risk of cardiovascular diseases, was responsible for about 4.4 million deaths worldwide in 2019. Statins are the first-line drugs against dyslipidemia. Despite their high efficacy, these drugs have side effects, including fatigue, memory problems, and bone and muscle pain. Decreased nitric oxide (NO) bioavailability is a risk factor for developing dyslipidemia. Animal studies indicate that administering nitrite and nitrate as NO donors compensates for reduced NO availability in obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia. The beneficial effects of nitrate against dyslipidemia in male rats have been previously reported, mainly as single doses (50, 85, 100, and 150 mg/L) for short durations (3, 8, and 10 weeks). We previously reported that nitrate administration for 6 months at 50, 100, and 150 mg/L improves the lipid profile in healthy female Wistar rats. However, no long-term study has been conducted on male rats yet. Therefore, this study aimed to investigate the long-term (6 months) effects of different nitrate doses (50, 100, 150, 250, and 500 mg/L) on the lipid profile in male rats.

Methods

Male Wistar rats (n = 60, weight = 198–210 g) were randomly divided into 6 groups of ten. The control group received regular drinking water, and 5 treatment groups received water containing 50, 100, 150, 250, and 500 mg/L of nitrate for 6 months, respectively. NO metabolite levels (nitrite + nitrate = NOx) and body weight were measured at the start (month 0) and the end (6 months after nitrate administration, month 6) of the study. The lipid profile (cholesterol, TG, LDL, and HDL in serum) was measured at the start of the study and at the end of months 3 and 6 of the intervention. After 12 hours of fasting, blood samples were collected from the tip of the tail, centrifuged at 3000 g for 10 minutes, and stored at -80 ˚C to measure the lipid profile and NOx levels. The serum levels of TG, cholesterol, LDL, and HDL were estimated using kits from Pars Azmoon Company, Tehran, Iran. The serum NOx level was determined using the Griess method with a slight modification. The serum samples were deproteinized with zinc sulfate (15 mg/mL) and centrifuged at 10,000 g for 10 minutes at 4 ˚C. Then, 100 µL of the supernatant was added to a microplate with 100 µL vanadium chloride (8 mg/mL in 1M HCl), 50 µL sulfanilamide (2% in distilled water), and 50 µL N-(1-Naphthyl) ethylene diamine dihydrochloride (0.1% in 5% HCl). After incubation for 30 minutes at 37 ˚C, the absorbance was read at 540 nm using an enzyme-linked immunosorbent assay reader (BioTek, Power Wave XS2).

Results

Our results revealed that, compared to the controls, nitrate administration for 6 months at doses of 50, 100, 150, 250, and 500 mg/L increased serum NO_X levels by 29.5% (P = 0.0115), 39.6% (P = 0.0002), 65.2% (P < 0.0001), 91.4% (P < 0.0001), and 181.6% (P < 0.0001), respectively. Compared to control rats, after 6 months, nitrate-treated rats that received 50, 100, and 500 mg/L of nitrate had lower body weight by 5.6% (P = 0.0207), 6.9% (P = 0.0017), and 6.5% (P = 0.0041), respectively. Nitrate administration for 6 months at doses of 50, 100, and 150 mg/L could decrease the serum levels of TG [7.8% (P = 0.0508), 7.4% (P = 0.0654), and 8.3% (P = 0.0331)] and cholesterol [12.7% (P = 0.0066), 15.2% (P = 0.0009), and 15.2% (P = 0.0009)]. However, nitrate administration at doses of 50, 100, and 250 mg/L increased serum HDL by 24.4% (P = 0.0005), 13.9% (P = 0.0910), and 17.5% (P = 0.0172), respectively, compared to the control group. The serum LDL level was not affected by nitrate administration.

Conclusion

Long-term nitrate administration at doses of 50, 100, and 150 mg/L decreased the serum levels of TG and cholesterol. Conversely, nitrate at doses of 50, 100, and 250 mg/L increased the serum levels of HDL. Higher doses of nitrate (500 mg/L) did not affect the lipid profile. Nitrate's beneficial effects on the lipid profile were associated with increased serum NO metabolites. These findings indicate that long-term nitrate administration at low doses, achieved by consuming a diet containing vegetables, can potentially be used to manage dyslipidemia.

زین الدینی و همکاران. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. آذر و دی ۱۴۰۳؛ ۴۶(۵):۵۱۲-۵۲۳.
doi: 10.34172/mj.2024.562
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

اثر وابسته به دوز تجویز طولانی مدت نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی در موش‌های صحرایی نر

رامین زین الدینی[۱]، فاطمه بختیار زاده[۱]، سجاد جدی[۱]، اصغر قاسمی[۱*]

[۱]مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۸/۳۰
پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۷/۲۲

کلیدواژه‌ها:
- نیتریک اکسید
- موش صحرایی نر
- تری‌گلیسرید
- کلسترول
- لیپوپروتئین کم چگال
- لیپوپروتئین پر چگال

چکیده

زمینه. هدف این مطالعه بررسی اثر طولانی‌مدت دوزهای مختلف نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی در موش‌های صحرایی نر است.

روش‌کار. موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۶۰ سر) به شش گروه (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند: گروه کنترل که آب آشامیدنی دریافت می‌کرد و پنج گروه درمانی که نیترات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر را به مدت ۶ ماه دریافت کردند. سطح متابولیت‌های نیتریک اکسید (NOx) در ماه‌های صفر و ۶ اندازه‌گیری شد. سطح سرمی فراسنج‌های لیپیدی (کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و لیپوپروتئین پر چگال (HDL)) در ماه‌های ۰، ۳ و ۶ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها. تجویز نیترات به مدت ۶ ماه در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر منجر به کاهش تری‌گلیسرید (به ترتیب ۷/۸٪ (P=۰/۰۵۰۸)، ۷/۴٪ (P=۰/۰۶۵۴) و ۸/۳٪ (P=۰/۰۳۳۱)) و کلسترول سرم (به ترتیب ۱۲/۷٪ (P=۰/۰۰۶۶)، ۱۵/۲٪ (P=۰/۰۰۰۹) و ۱۵/۲٪ (P=۰/۰۰۰۹)) و افزایش HDL سرم (به ترتیب ۲۴/۴٪ (P=۰/۰۰۰۵)، ۱۳/۹٪ (P=۰/۰۹۱۰) و ۱۷/۵٪ (P=۰/۰۱۷۲)) شد، بدون آنکه اثر معنی‌داری بر سطح سرمی LDL نسبت به گروه کنترل داشته باشد.

نتیجه‌گیری. تجویز طولانی‌مدت نیترات در دوزهای پایین (۵۰ تا۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر) باعث جلوگیری از ایجاد دیس‌لیپیدمی (بهبود فراسنج‌های لیپیدی) در موش‌های صحرایی نر شد. این اثرات مفید نیترات می‌تواند عمدتاً به دلیل افزایش سطح سرمی متابولیت‌های NO باشد.

پیامدهای عملی. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تجویز طولانی مدت نیترات که توسط مصرف رژیم غذایی حاوی سبزیجات محقق می‌شود در دوزهای پایین می‌تواند به‌طور بالقوه به درمان دیس‌لیپیدمی کمک کند.

مقدمه

دیس‌لیپیدمی به سطح غیرطبیعی لیپیدها ازجمله کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین کم چگال (LDL)، و لیپوپروتئین پر چگال (HDL) اشاره دارد. این وضعیت می‌تواند ناشی از عواملی مانند رژیم غذایی، قرارگرفتن در معرض تنباکو یا به دلیل ژنتیک باشد.[۱] در ایران شیوع فنوتیپ‌های مختلف دیس‌لیپیدمی بین ۱۴ تا ۴۱ درصد برای تری‌گلیسرید بالا، ۱۴ تا ۶۱ درصد برای کلسترول بالا، ۱۳ تا ۴۸ درصد برای LDL بالا و ۵ تا ۷۳ درصد برای HDL پایین گزارش شده است.[۲] همچنین شیوع دیس‌لیپیدمی در آمریکا حدود ۵۳ درصد، فرانسه ۵۱ درصد، چین ۴۹ درصد و در اردن ۷۶ درصد گزارش شده است.[۳] شانس ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد با دیس‌لیپیدمی دو برابر بیشتر از افراد سالم است.[۴] در سال ۲۰۱۹، سطح بالای سرمی LDL، به‌عنوان هشتمین عامل خطر برای مرگ و میر و عامل بیش از یک سوم مرگ‌های ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی، منجر به مرگ حدود ۴/۴ میلیون نفر در سطح جهان شد.[۵] تری‌گلیسرید بالا و HDL پایین در افراد سالم منجر به افزایش ۱/۳ برابری بیماری‌های عروق کرونر و در افراد دیابتی منجر به افزایش ۱/۵ برابری بیماری‌های عروق کرونر و ۲/۱ برابری سکته مغزی می‌گردد.[۶] همچنین آگاهی از ابتلا به دیس‌لیپیدمی پایین است به‌طوری‌که در مطالعه‌ای که شیوع کلسترول بالا ۶۰ درصد بود فقط ۳۰ درصد افراد از بیماری خود-آگاهی داشتند.[۷] استاتین‌ها به‌عنوان خط اول درمان دارویی برای کاهش خطر حمله قلبی و سکته مغزی در اکثر بیماران مبتلا به

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: Ghasemi@endocrine.ac.ir

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

دیس‌لیپیدمی به‌خصوص در سطوح بالای LDL سرم استفاده می‌شوند؛ این داروها علی‌رغم مؤثر بودن، عوارض جانبی نظیر دردهای عضلانی، مفصلی و استخوانی و همچنین خستگی زودرس و مشکلات حافظه‌ای ایجاد می‌کنند.[8] بنابراین، بررسی روش‌های درمانی و پیشگیرانه جدید برای دیس‌لیپیدمی ضروری است. نیتریک اکسید (NO) مولکولی ساده با عملکردهای فیزیولوژیک متعدد است که در سلول‌های بدن از دو مسیر تولید می‌شود: (۱) مسیر کلاسیک L-آرژینین-NO (تولید NO توسط آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتاز (NOS) شامل NOS اندوتلیالی (eNOS)، NOS نورونی (nNOS) و NOS القایی (iNOS) از L-آرژینین) و (۲) مسیر نیترات-نیتریت-NO.[9] NO تولیدی توسط eNOS و nNOS در محدودهٔ ۱۰ تا ۵۰ نانومولار (غلظت کم) و برای iNOS در محدودهٔ ۱۰۰ تا بالای ۳۰۰ نانومولار (غلظت بالا) است که به ترتیب دارای اثرات فیزیولوژیک و بیماری‌زایی در بدن می‌باشند.[10] کاهش فراهمی زیستی NO به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد دیس‌لیپیدمی در مطالعات حیوانی[11] و انسانی[12] گزارش شده است. استفاده از مهارکننده تولید NO منجر به افزایش سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول و LDL و کاهش سطح سرمی HDL در موش صحرایی می‌گردد.[13] موش‌های کوچک آزمایشگاهی فاقد eNOS دارای سطح سرمی افزایش‌یافته تری‌گلیسرید و کلسترول[14] و موش‌های فاقد هر سه ایزوفرم NOS یعنی eNOS، nNOS و iNOS سطح سرمی افزایش‌یافته تری‌گلیسرید و LDL دارند[15]. در مبتلایان به بیماری عروق کرونر نیز کاهش سطح سرمی eNOS با افزایش سطح سرمی کلسترول همراه است.[12] همچنین گزارش شده که افزایش بیان eNOS در موش‌های کوچک آزمایشگاهی، منجر به بهبود کلسترول بالای القاء شده با رژیم غذایی پرچرب می‌شود.[16]

نیتریت و نیترات به‌عنوان دهنده‌های NO، می‌توانند منجر به جبران سطوح کاهش‌یافته‌ی NO (سطح متابولیت‌های NO (NOx= مجموع نیترات و نیتریت) در بیماری‌های مختلف مثل چاقی، دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمی شوند.[17-19] تجویز نیترات منجر به کاهش سطح سرمی تری‌گلیسرید،[20] کلسترول و LDL[17, 21, 22] و افزایش HDL[17, 21, 22] در موش‌های C57Bl/6J نر تحت تغذیه با رژیم غذایی با کلسترول بالا،[20] موش صحرایی نژاد ویستار[17] و اسپراگ داولی[21] می‌گردد. این اثرات مفید نیترات، اغلب در کوتاه‌مدت (به مدت ۳ [20]، ۸ [17] و ۱۰ [21] هفته) و عمدتاً به‌صورت تک‌دوز (دوزهای ۵۰،[20] ۱۰۰ [17] و ۱۵۰ [20] میلی‌گرم بر لیتر) گزارش شده است و اثرات درازمدت مواجهه با نیترات در دوزهای بالاتر گزارش نشده است. در تنها مطالعه که تجویز نیترات به مدت ۶ ماه در دوزهای ۵۰، ۱۰۰و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر انجام شده است، تجویز نیترات در هر ۳ دوز منجر به جلوگیری از ایجاد دیس‌لیپیدمی (بهبود فراسنج‌های لیپیدی) در موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار گردید[22] ولی مطالعه‌ای در جنس نر در طولانی مدت گزارش نشده است. همچنین نیترات با دوز بالا (۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ٤ یا ٦ هفته) منجر به افزایش تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و کاهش HDL سرم در موش صحرایی نژاد آلبینو ماده می‌گردد.[23] بنابراین هدف مطالعه حاضر تعیین اثر تجویز نیترات سدیم با دوزهای متفاوت (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر) به مدت طولانی (۶ ماه) بر فراسنج‌های لیپیدی در موش صحرایی نر می‌باشد.

روش‌کار

این مطالعه از نوع تجربی مداخله‌ای است و مطابق با قوانین نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی ایران، با کد اخلاق کار با حیوانات به شماره IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1402.098 انجام گرفته است. موش‌های صحرایی نر در حیوان‌خانه پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با رطوبت ۶±۵۰ درصد، دمای ۲±۲۱ درجه سلسیوس و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته (۷ تا ۱۹) نگه‌داری شدند. مراحل انجام مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. حیوانات دسترسی آزاد به غذای استاندارد موش (خوراک دام پارس، تهران، ایران) داشتند. تعداد ۶۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (۲ ماهه با وزن ۱۹۸-۲۱۰ گرم) به‌صورت تصادفی به ۶ گروه (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند: گروه کنترل، آب آشامیدنی معمولی مصرف کردند و ۵ گروه درمانی به ترتیب آب حاوی ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات را به مدت ۶ ماه دریافت کردند. دوز مصرفی نیترات (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات) و طول مدت مداخله (۶ ماه)، با توجه به اثرات حفاظتی سدیم نیترات بر شاخص‌های چاقی در موش‌های صحرایی ماده، از مطالعات قبلی انتخاب شدند.[22] لازم به ذکر است که نیترات استفاده شده در مطالعه حاضر به‌صورت نیترات سدیم می‌باشد. وزن بدن و سطح NOx در ابتدای مطالعه (ماه صفر) و انتهای مطالعه (۶ ماه بعد از تجویز نیترات، ماه ۶) و فراسنج‌های لیپیدی (تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL در سرم) در ابتدای مطالعه، پایان ماه‌های ۳ و ۶ اندازه‌گیری شد. در مطالعه حاضر برای پایش صحت اندازه‌گیری‌ها از سرم‌های شاهد تجاری TruLab N و TruLab P در دو محدوده غلظتی طبیعی و بالا، تولید شرکت پارس آزمون استفاده شد. بر اساس مطالعه پایلوت، در مورد تجویز نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی، انحراف معیار کلسترول،

تری‌گلیسرید، LDL و HDL در گروه کنترل به ترتیب ۶/۹، ۴/۵، ۹/۱ و ۱۰/۹ و در گروه درمان (با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات) به ترتیب ۱۱/۲، ۵/۳، ٦/٤ و ۲/۸ بود. بنابراین با توجه به در نظر گرفتن سطح α دوطرفه ۰/۰۵، توان ۸۰ درصد و همچنین اختلاف میانگین ۲۰ درصد، حجم نمونه در هر گروه بر اساس فرمول زیر محاسبه شد و بالاترین حجم نمونه (۱۰ سر موش در هر گروه) ملاک عمل قرار گرفت.

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \times ({s_1}^2 + {s_2}^2)}{d^2}$$

بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی (۲۰ تا ۸)، نمونه‌های خون از دم موش صحرایی جمع‌آوری و پس از سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه)، سرم‌ها در دمای ۸۰-درجه سلسیوس نگه‌داری شدند. سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL نمونه‌های سرم با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون (پارس آزمون، تهران، ایران) اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات درون آزمونی برای تری-گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL به ترتیب ۱، ۱، ۱/۳ و ۱/۶ درصد و ضریب تغییرات برون آزمونی برای تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL به ترتیب ۱/۶، ۱/۷، ۱/۷، و ۲/۶ درصد بود.

سطح سرمی NOx با استفاده از روش گریس با اندکی تغییر انجام شد.[۲۴] نمونه‌های سرم با استفاده از روی سولفات (۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) و سانتریفیوژ در ۱۰۰۰۰ دور به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سلسیوس دِپروتئینه شدند. ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رویی و ۱۰۰ میکرولیتر وانادیم کلرید (۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در کلریدریک اسید ۱ مولار) به میکروپلیت افزوده شد تا نیترات به نیتریت احیا شود، بعد از آن ۵۰ میکرولیتر سولفانیل آمید (۲% در آب مقطر) و ۵۰ میکرولیتر ان-(۱-نفتیل) اتیلن دی آمین دی هیدروکلرید (۰/۱% در کلریدریک اسید ۵%) اضافه شد. بعد از ۳۰ دقیقه انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سلسیوس، میزان جذب در ۵۴۰ نانومتر با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا (BioTek, Power Wave XS2) خوانده شد. غلظت NOx در نمونه‌های سرم با استفاده از منحنی استاندارد (۰ تا ۱۰۰ میکرومول بر لیتر سدیم نیترات) تعیین شد. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی به ترتیب ۱/۱ و ۵/۶ درصد بود.

داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد میانگین گزارش شده اند. آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism ویرایش ۸ انجام شد. آنالیز واریانس دوطرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه وزن بدن، سطح سرمی متابولیت‌های NOx، تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL در طول مطالعه استفاده شد. برای مقایسه سطح زیر منحنی از آنالیز واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی دانت استفاده شد. مقادیر P دوطرفه کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار و بین ۰/۰۵ تا ۰/۱ به‌عنوان معنی‌دار مرزی در نظر گرفته شد. مقادیر P با سطح معنی‌داری تعدیل‌شده با آزمون تعقیبی توکی و دانت در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

سطح NOx سرمی در ابتدای مطالعه در گروه‌های مختلف مطالعه مشابه بود. تجویز نیترات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر، سطح NOx سرمی را نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۲۹/۵ درصد (P=۰/۰۱۱۵)، ۳۹/٦ درصد (P=۰/۰۰۰۲)، ٦۵/۲ درصد (P<۰/۰۰۰۱)، ۹۱/٤ درصد (P<۰/۰۰۰۱) و ۱۸۱/٦ درصد (P<۰/۰۰۰۱) افزایش داد (جدول ۱). همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، همبستگی معنی‌دار و مثبتی بین دوز نیترات مصرفی و میزان NOx سرم وجود داشت. با افزایش دوز نیترات در آب آشامیدنی موش‌های صحرایی، میزان NOx به‌صورت خطی (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

در پایان ماه ٦، مصرف نیترات در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر، منجر به کاهش وزن بدن نسبت به گروه کنترل گردید. در گروه دریافت‌کننده دوز ۵۰ میلی‌گرم بر لیتر، وزن بدن ۵/٦ درصد (P=۰/۰۲۰۷)، در گروه دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر لیتر، وزن بدن ٦/۹ درصد (P=۰/۰۰۱۷) و در گروه دریافت‌کننده دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر، وزن بدن ٦/۵ درصد (P=۰/۰۰۴۱) کمتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

مقایسه سطح زیر منحنی داده‌ها (نمودار a۲) نشان داد که تجویز نیترات به مدت ۶ ماه سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه-های دریافت‌کننده نیترات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر را به ترتیب ۷/۸ درصد (P=۰/۰۵۰۸)، ۷/٤ درصد (P=۰/۰۶۵۴) و ۸/۳ درصد (P=۰/۰۳۳۱) نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر در طول مطالعه اثری بر سطح سرمی تری‌گلیسرید نداشتند. همچنین همان‌طور که در نمودار A۲ دیده می‌شود کاهش سطح سرمی تری‌گلیسرید در ماه ٦ برای دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات به ترتیب ۱۳ درصد (P=۰/۰۲۴۷)، ۱٦/۵درصد (P=۰/۰۰۴۹) و ۱۵/۷ درصد (P=۰/۰۵۰۰) بود.

سطح زیر منحنی داده‌ها نشان داد که سطح سرمی کلسترول، در گروه‌های دریافت‌کننده نیترات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی-گرم به ترتیب ۱۲/۷ درصد (P=۰/۰۰۶۶)، ۱۵/۲ درصد (P=۰/۰۰۰۹) و ۱۵/۲ درصد (P=۰/۰۰۰۹) نسبت به گروه کنترل کمتر بود (نمودار b۲). دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر اثری بر سطح سرمی

کلسترول در طول مطالعه نداشتند. همچنین همان‌طور که در نمودار B۲ قابل مشاهده است کاهش سطح سرمی کلسترول در ماه ٦ برای دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات به ترتیب ۲۲ درصد (*P*=۰/۰۲۷۲)، ۳۰/٦ درصد (*P*=۰/۰۰۴۸) و ۳۳/٤ درصد (*P*=۰/۰۰۰۴) بود.

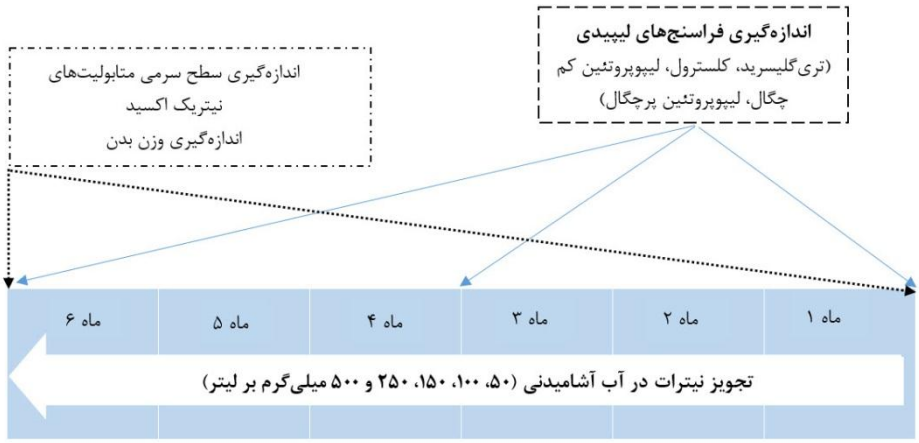
تجویز نیترات به مدت ۶ ماه اثری بر سطح سرمی LDL در گروه‌های دریافت‌کننده نیترات نداشت (نمودار c۲ و C۲).

مقایسه سطح زیر منحنی داده‌ها (نمودار d۲) نشان داد که تجویز نیترات در دوزهای ۵۰، ۱۰۰و ۲۵۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ٦ ماه منجر به افزایش ۲٤/٤ درصدی (*P*=۰/۰۰۰۵)، ۱۳/۹ درصدی (*P*=۰/۰۹۱۰) و ۱۷/۵ درصدی (*P*=۰/۰۱۷۲) سطح سرمی HDL نسبت به گروه کنترل گردید. دوز ۱۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر اثری بر سطح سرمی HDL در طول مطالعه نداشت. همچنین همان‌طور که در نمودار D۲ قابل مشاهده است افزایش سطح سرمی HDL در ماه ششم برای دوز ۵۰ میلی‌گرم بر لیتر ۲۷/٤ درصد (*P*=۰/۰۰۷۱) بود.

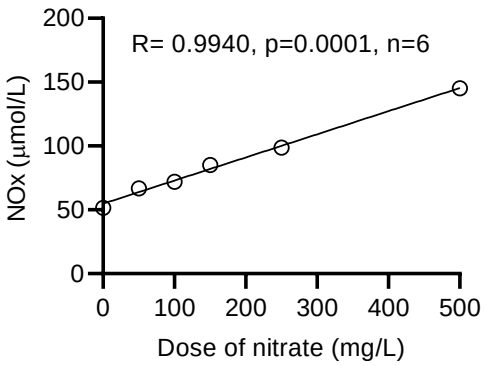
جدول ۱. اثر تجویز طولانی مدت نیترات بر وزن بدن و متابولیت‌های نیتریک اکسید در موش‌های صحرایی نر

	سدیم نیترات (میلی‌گرم بر لیتر)					
	۰ (کنترل)	۵۰	۱۰۰	۱۵۰	۲۵۰	۵۰۰
وزن بدن (گرم)	۳۰۳/۲±۲/۶	۲۸۶/۳±۱/۲*	۲۸۲/۳±۹/۴*	۲۹۳/۶±۵/۸	۲۹۴/۶±۶/۶	۲۸۳/۶±۳/۸*
NO_x (میکرومول بر لیتر)	۵۱/۵±۸/۱	۶۶/۸±۱/۳ *	۷۱/۹±۱/۳ *	۸۵/۱±۹/۰ *	۹۸/۶±۱/۱ *	۱۴۵/۱±۲/۷ *

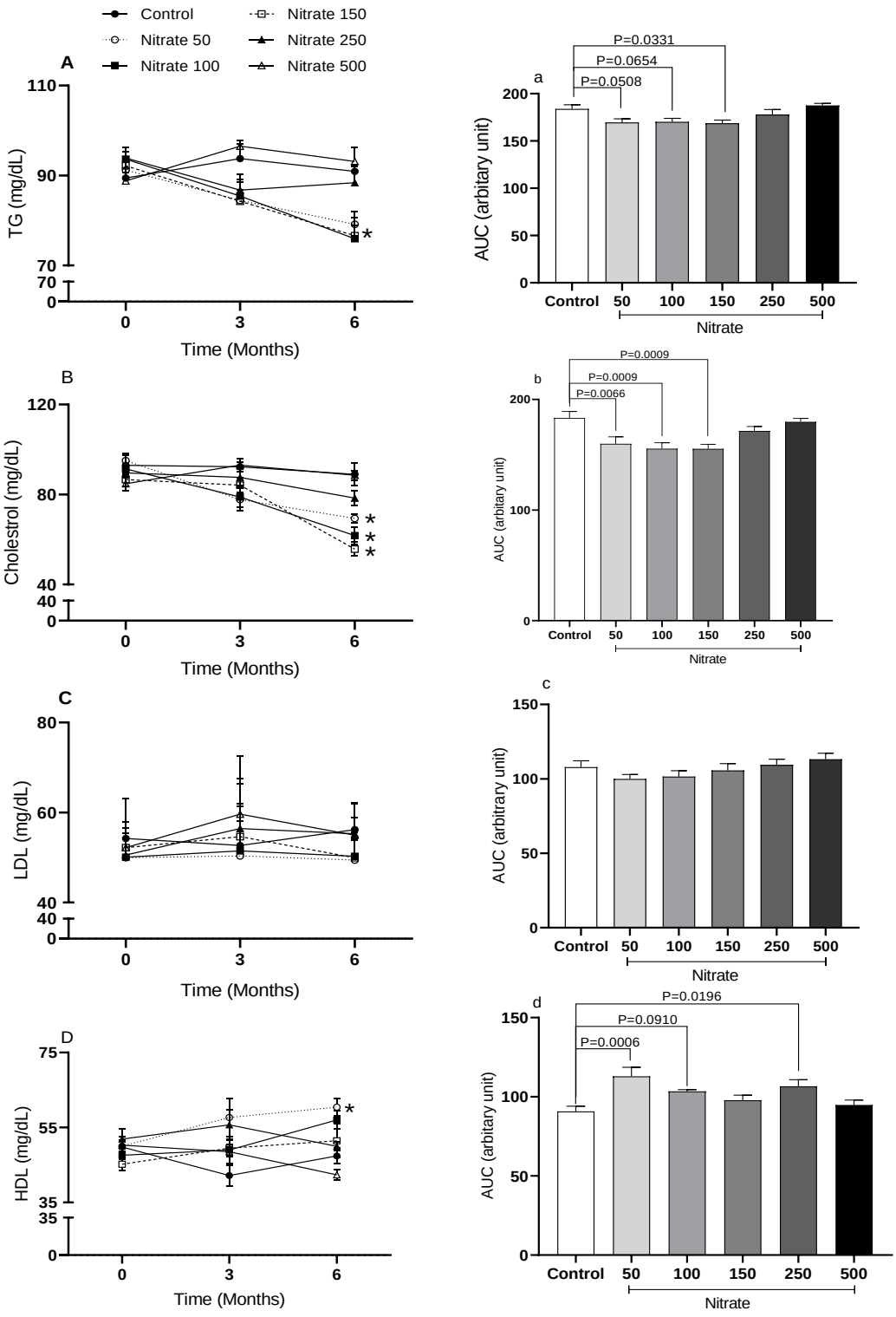
* P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل. NO_x، متابولیت‌های سرمی نیتریک اکسید. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد میانگین گزارش شده است.



شکل ۱. مراحل انجام مطالعه. تجویز نیترات در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ٦ ماه در موش‌های صحرایی نر سالم انجام گردید. وزن بدن و متابولیت‌های نیتریک اکسید در ابتدا (صفر) و انتهای مطالعه (ماه ٦) اندازه‌گیری شدند. تری‌گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین کم چگال و لیپوپروتئین پر چگال در ۳ زمان شامل شروع مطالعه (ماه صفر)، ماه سوم و ماه ششم اندازه‌گیری شد.



نمودار ۱. همبستگی بین دوز نیترات مصرفی و میزان متابولیت‌های نیتریک اکسید (NO_x) در سرم.



نمودار ۲. اثر تجویز طولانی مدت نیترات بر سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و لیپوپروتئین پر چگال (HDL) در موش‌های صحرایی نر. * P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد. دوزهای تجویزی بر حسب میلی‌گرم بر لیتر می‌باشد. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد میانگین گزارش شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، تجویز نیترات به‌صورت خوراکی به مدت طولانی و در دوزهای پایین (۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر) منجر به کاهش سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول و افزایش سطح سرمی HDL شد. این اثرات مفید نیترات با افزایش سطح سرمی متابولیت‌های NO همراه بود.

بر اساس مطالعه حاضر تجویز نیترات به مدت ۶ ماه به‌صورت وابسته به دوز منجر به افزایش سطح سرمی NOx در گروه‌های دریافت‌کننده نیترات گردید. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در موش‌های صحرایی ماده سالم[۲۲] تجویز طولانی مدت نیترات (۶ ماه) با دوزهای ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر به‌صورت وابسته به دوز و همچنین در موش‌های صحرایی نر دیابتی[۲۵] تجویز نیتریت به مدت ۳ ماه با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر لیتر، می‌تواند سطح سرمی NOx را افزایش دهد. مطالعات در بستر بیماری‌های مختلف مثل دیس‌لیپیدمی، چاقی، و دیابت نوع ۲ که با کاهش در دسترس بودن NO همراه بودند نیز تأییدکننده این مورد و نشان‌دهنده افزایش NOx سرم به دنبال تجویز خوراکی نیترات است.[۱۷]

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز طولانی مدت نیترات با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر، وزن بدن را در موش‌های صحرایی نر کاهش داد. در راستای این یافته، نتایج یک متاآنالیز در موش‌های صحرایی نر نشان می‌دهد که تجویز نیترات با میانگین دوز ۱۳۵ میلی‌گرم بر لیتر (۲۲ تا ۶۲۰ میلی‌گرم بر لیتر) و مدت‌زمان ۱/٤ تا ۲۵ هفته باعث کاهش وزن موش‌های صحرایی نر سالم به میزان ۱٦/۸ گرم می‌شود.[۲٦] همچنین مشابه نتایج ما، مصرف مزمن نیترات به میزان ۵۰، ۱۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ۵ ماه[۲۷] و همچنین ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ۶ ماه[۲۲] در موش‌های صحرایی ماده به‌صورت وابسته به دوز، منجر به کاهش وزن بدن می‌گردد. مخالف با نتایج مطالعه حاضر، تجویز نیترات با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر به مدت ۵ ماه [۲۸] اثری بر وزن بدن در موش‌های صحرایی ماده نداشت. همچنین تجویز نیتریت به مدت ۱۳ هفته با دوزهای ۸۱ و ۲٤۳۲ میلی‌گرم بر لیتر اثری بر وزن موش‌های صحرایی ماده نداشت.[۲۹] اثر متناقض نیترات بر وزن بدن می‌تواند به علت تفاوت در دوز مصرفی و مدت‌زمان تجویز نیترات باشد،[۲٦] به این صورت که در دوزهای بالا و همچنین در کوتاه‌مدت بر وزن بدن بی‌اثر است. دوزهای کم نیترات با تبدیل شدن به NO موجب افزایش (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) شده و از طریق کاهش چربی احشایی و افزایش تبدیل چربی سفید به چربی قهوه‌ای منجر به کاهش وزن بدن می‌گردند.[۲۵] بنابراین اثرات کاهش وزن نیترات در دوزهای کم را می‌توان به افزایش تولید NO[۲۷] و کاهش چربی سفید[۲۵] نسبت داد. درحالی‌که کاهش وزن مشاهده‌شده در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده دوزهای بالای نیترات (۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر در مطالعه حاضر) می‌تواند تا حد زیادی به علت کاهش رشد ناشی از کاهش سطح سرمی هورمون‌های تیروئید، افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها، کاهش هورمون آزادکننده هورمون رشد و کاهش فاکتور رشد شبه انسولینی-۱ در موش‌های صحرایی باشد.[۲۲]

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز نیترات به مدت ۶ ماه منجر به جلوگیری از ایجاد دیس‌لیپیدمی (بهبود فراسنج‌های لیپیدی با کاهش سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر و افزایش HDL در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و۲۵۰ میلی‌گرم بر لیتر) در موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل می‌گردد. اثرات مفید نیترات در دوزهای ۵۰،[۲۰] ۱۰۰ [۱۷] و ۱۵۰ [۲۰] میلی‌گرم بر لیتر و به مدت ۳ [۲۰]، ۸ [۱۷] و ۱۰ [۲۱] هفته و ۶ ماه[۲۲] بر فراسنج‌های لیپیدی، در مدل‌های حیوانی مختلف شامل موش‌های C57Bl/6J نر تحت تغذیه با رژیم غذایی با کلسترول بالا،[۲۰] موش‌های صحرایی نژاد ویستار[۱۷] و اسپراگ داولی[۲۱] گزارش شده است. مخالف با نتایج مطالعه حاضر، تجویز نیترات با دوزهای ۵۰،[۲۰] ۱۰۰،[۳۰] و ۱۵۰ [۲۰] میلی‌گرم بر لیتر به مدت ۲۱ روز[۲۰] و ۶۰ روز[۳۰] اثری بر فراسنج‌های لیپیدی (سطح سرمی تری‌گلیسرید،[۳۰] کلسترول[۲۰،۳۰] و HDL [۲۰،۳۰]) در موش‌های صحرایی ویستار نر سالم و دیابتی[۳۰] و موش‌های C57Bl/6Jl نر تحت تغذیه با رژیم غذایی با کلسترول بالا[۲۰] نداشت. همچنین افزایش تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL و کاهش HDL سرم در موش‌های صحرایی آلبینوی ماده با مصرف دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر نیترات به مدت ۲۸ روز مشاهده شد.[۲۳] توجیه تفاوت‌های مشاهده‌شده در مطالعات مختلف در مورد اثر نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی، به‌ویژه عدم تغییر در سطح LDL به دنبال تجویز نیترات می‌تواند ناشی از تأثیر عوامل مختلف شامل مدت مداخله، سن، جنس و گونهٔ حیوان و سطح پایه فراسنج‌های لیپیدی باشد. به‌طور مثال مطالعاتی که تجویز نیترات با مدت‌زمان کمتر از ۸ هفته داشته‌اند به‌طور عمده اثری بر فراسنج‌های لیپیدی گزارش نکرده‌اند. همچنین مطالعه‌ای که افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول و LDL و کاهش HDL را گزارش کرده است، مربوط به موش‌های صحرایی آلبینوی ماده بوده است.[۲۳] مکانیسم پیشنهادی برای مؤثر بودن نیترات در دوزهای کم و زمان‌های طولانی نسبت به دوزهای بالا و زمان‌های کوتاه به این صورت است که نیترات در بدن به نیتریت و

سپس NO احیا می‌شود و بیشتر اهداف سلولی NO به روشی وابسته به غلظت و زمان پاسخ می‌دهند،[10] به این صورت که NO تولیدی توسط eNOS و nNOS در محدودهٔ ۱۰ تا ۵۰ نانومولار و برای iNOS در محدودهٔ ۱۰۰ تا بالای ۳۰۰ نانومولار است که به ترتیب دارای اثرات فیزیولوژیک و بیماری‌زایی در بدن می‌باشند.[10] به نظر می‌رسد که NO مشتق شده از نیترات در دوزهای کم مشابه NO تولیدی توسط eNOS و nNOS عمل می‌کند و NO مشتق شده از نیترات در دوزهای بالا مشابه NO تولیدی توسط iNOS عمل می‌کند.[10]

در مورد مکانیسم اثرات مفید نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی مطالعات مختلفی صورت گرفته است. گزارش شده که NO می‌تواند متابولیسم لیپید را با اس-نیتروزیلاسیون (عامل رونویسی اصلی مرتبط با اکسیداسیون اسید چرب) و آنزیم اسیل-کوآ دهیدروژناز زنجیره بلند (یکی از آنزیم‌های مهم اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری) تنظیم کند.[16] علاوه بر این، NO اثرات مفید خود بر متابولیسم چربی را از طریق فعال‌سازی پروتئین اتصال یابنده به عنصر تنظیم‌کننده استرول کبدی-۲ که یک عامل رونویسی برای متابولیسم کلسترول و بیان گیرنده LDL است، انجام می‌دهد. گزارش شده است که NO با مهار لیپواکسیژناز به‌طور مداوم سنتز اسیدهای چرب را کاهش می‌دهد. تری‌گلیسرید و اسیدهای چرب در موش‌های فاقد eNOS در مقایسه با موش‌های کنترل افزایش می‌یابد و همچنین استفاده از مهارکننده NOS، بتا-اکسیداسیون را مهار کرده و احتمالاً از طریق کاهش فعالیت آنزیم کارنیتین-پالمیتوییل-ترانسفراز سطح تری‌گلیسریدهای سرمی را در موش‌ها افزایش می‌دهد، درحالی‌که بیان بیش از حد eNOS توده چربی آدیپوسیت در موش‌ها را کاهش می‌دهد.[14,16,31]

قبلاً فرض بر این بود که نیترات دارای اثرات سمی است. بااین‌حال، هیچ رابطه عِلّی بین مصرف نیترات و خطر ابتلا به سرطان و افزایش سطح مت‌هموگلوبین تاکنون گزارش نشده است. سازمان ایمنی غذای اروپا و آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان به‌صورت مستقل گزارش کردند که شواهد کافی برای سرطان‌زایی نیترات به دنبال مصرف غذا و آب آشامیدنی در انسان وجود ندارد.[33,34] شایان‌ذکر است، مقدار زیادی نیترات در سبزیجات برگ سبز یافت می‌شود که اثرات مطلوبی در برابر بیماری‌های قلبی-متابولیک دارند. بنابراین با توجه به اینکه بیش از ۸۰ درصد نیترات رژیم غذایی از سبزیجات بوده و این آنیون به‌صورت داخلی در بدن انسان تولید می‌گردد و می‌تواند به NO احیاشده و اثرات فیزیولوژیک مشابه NO در بدن داشته باشد، این فرض که نیترات به‌طورکلی برای سلامتی ما مضر است توسط شواهد حمایت نمی‌شود. این یافته‌ها توجه را از اثرات مضر نیترات به سمت اثرات مطلوب سوق داد. برایان و همکاران نیز گزارش کردن نیترات اثر مضری (ابتلا به سرطان و افزایش سطح مت‌هموگلوبین) بر انسان یا حیوان از دوزهای بسیار کم (۸۵ میلی‌گرم در لیتر) تا دوزهای بالا (۱۰۰۰ میلی‌گرم در لیتر) ندارد. بسیاری از اثرات مضر گزارش شده برای نیترات (افزایش وزن بدن، ایجاد تاکی‌فیلاکسی، استرس‌اکسیداتیو و سمیت کبدی) در مطالعات مختلف به دنبال مصرف نیترات آلی و نه نیترات معدنی (موجود در سبزیجات) بوده است.[32,33]

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به مدت زمان طولانی مصرف نیترات (۶ ماه) و استفاده از دوزهای مختلف نیترات (۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم بر لیتر) اشاره کرد. اثرات مفید نیترات، اغلب در جنس نر در کوتاه‌مدت (کمتر از ۱۰ هفته) و عمدتاً در دوزهای کمتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر گزارش شده است. محدودیت اصلی مطالعه حاضر عدم بررسی مسیرهای مولکولی احتمالی درگیر در اعمال اثرات مفید نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی و همچنین عدم مطالعه اثر تجویز نیترات در موش‌های صحرایی با دیس‌لیپیدمی است. بااین‌حال، گزارش شده است که کاهش۱۰ درصدی در کلسترول سرمی در افراد سالم در سنین مختلف منجر به کاهش ۱۹ تا ۵۴ درصدی خطر بروز بیماری ایسکمی قلبی می‌گردد[34] و این کاهش می‌تواند با تغییر رژیم غذایی مثل افزایش مصرف سبزیجات غنی از نیترات ایجاد شود.

نتیجه‌گیری

تجویز نیترات در دوزهای پایین (۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم بر لیتر) و به مدت طولانی منجر به جلوگیری از ایجاد دیس‌لیپیدمی (بهبود فراسنج‌های لیپیدی) در موش‌های نر سالم می‌شود که با افزایش سطح سرمی متابولیت‌های NO مرتبط است. چون سبزیجات حاوی مقادیر زیاد نیترات هستند، این یافته‌ها ممکن است به‌طور بالقوه برای پیشگیری از ایجاد و درمان دیس‌لیپیدمی در انسان دارای کاربرد باشد.

پیشنهادها

پیشنهاد می‌گردد برای شناخت مسیرهای مولکولی درگیر در اثرات مفید نیترات بر فراسنج‌های لیپیدی، بیان آنزیم‌های درگیر در متابولیسم اسیدهای چرب مثل اسیل-کوآ دهیدروژناز زنجیره بلند و همچنین فعالیت آنزیم کارنیتین-پالمیتوییل-ترانسفراز بررسی گردند.

قدردانی‌ها

نویسندگان از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم و همچنین از مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جهت تهیه موش‌های صحرایی تشکر و قدردانی می‌کنند.

منابع مالی

این مطالعه توسط پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران با شماره قرارداد ۰۲- ۴۳۰۰۸۰۰۴ حمایت شده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجادشده در مطالعه فعلی در صورت درخواست معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌گردد.

مشارکت پدیدآوران

رامین زین الدینی، فاطمه بختیار زاده، سجاد جدی و اصغر قاسمی در ایده‌پردازی و طراحی اثر؛ رامین زین الدینی، فاطمه بختیار زاده و سجاد جدی در جمع‌آوری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها مشارکت داشتند. همه نویسندگان تهیه پیش‌نویس یا نقد و بررسی آن و همچنین تأیید نسخه نهایی را بر عهده داشتند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق کار با حیوانات به شماره IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1402.098 و مطابق با قوانین نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی ایران انجام گرفته است.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله وجود ندارد.

References

1. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. National library of Medicine. StatPearls Pub; 2023.
2. Sharifi F, Mousavinasab SN, Soruri R, Saeini M, Dinmohammadi M. High prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol concentrations and other dyslipidemic phenotypes in an Iranian population. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2008;6(3):187-95. doi: 10.1089/met.2008.0007.
3. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(10):689-700. doi: 10.1038/s41569-021-00541-4
4. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. The American journal of managed care. 2017;23:S139-48.
5. Exchange GH. GBD results tool. Institute for Health Metrics and Evaluation Seattle. 2022.
6. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study. Diabetes care. 2017;40(4):529-37. doi: 10.2337/dc16-1958.
7. Martone AM, Landi F, Petricca L, Paglionico A, Liperoti R, Cipriani MC, et al. Prevalence of dyslipidemia and hypercholesterolemia awareness: results from the Lookup 7+ online project. European Journal of Public Health. 2022;32(3):402-7. doi: 10.1093/eurpub/ckab224
8. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, La Forge R, Maki KC, López JA, et al. The STatin Adverse Treatment Experience Survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy. Journal of clinical lipidology. 2019;13(3):415-24. doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.011.
9. Ghasemi A. Quantitative aspects of nitric oxide production from nitrate and nitrite. Excli Journal. 2022;21:470. doi: 10.17179/excli2022-4727.
10. Thomas DD. Breathing new life into nitric oxide signaling: a brief overview of the interplay between oxygen and nitric oxide. Redox biology. 2015;5:225-33. doi: 10.1016/j.redox.2015.05.002.
11. Yousefzadeh N, Jeddi S, Ghasemi A. The effect of ovariectomy on hemodynamic functions and the level of nitric oxide metabolites in the heart of rats. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2022;44(3):178-88. doi: 10.34172/mj.2022.026.
12. Darwin E, Elfi EF, Decroli E, Elvira D. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase with Dyslipidemia in Coronary Heart Disease. Open Access Macedonian Journal of Medical

Sciences. 2020;8(A):537-42. doi: 10.3889/oamjms.2020.4510.
13. Aluko EO, Omobowale TO, Oyagbemi AA, Adejumobi OA, Ajibade TO, Fasanmade AA. Reduction in nitric oxide bioavailability shifts serum lipid content towards atherogenic lipoprotein in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;101:792-7. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.001.
14. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2001;104(3):342-5. doi: 10.1161/01.cir.104.3.342.
15. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Suda O, Morishita T, Shibata K, et al. Spontaneous myocardial infarction in mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. Circulation. 2008;117(17):2211-23. doi: 10.1161/circulationaha.107.742692.
16. Sansbury BE, Cummins TD, Tang Y, Hellmann J, Holden CR, Harbeson MA, et al. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase prevents diet-induced obesity and regulates adipocyte phenotype. Circulation research. 2012;111(9):1176-89. doi: 10.1161/circresaha.112.266395.
17. Khalifi S, Rahimipour A, Jeddi S, Ghanbari M, Kazerouni F, Ghasemi A. Dietary nitrate improves glucose tolerance and lipid profile in an animal model of hyperglycemia. Nitric oxide. 2015;44:24-30. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.011.
18. Noraie F, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. The effects of eight weeks high intensity interval training on the levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene expression in left ventricle of type 2 diabetic rats. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services. 2021;43(1):100-7. doi: 10.34172/mj.2021.034.
19. Khatibi FK, Yaghoubi AR. Association between serum nitric oxide levels and antioxidant enzymes in Non-Diabetic patients with Coronary Artery Diseases. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2015;37(4):20-7.
20. Stokes KY, Dugas TR, Tang Y, Garg H, Guidry E, Bryan NS. Dietary nitrite prevents hypercholesterolemic microvascular inflammation and reverses endothelial dysfunction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2009;296(5):H1281-8. doi: 10.1152/ajpheart.01291.2008.
21. Essawy SS, Abdel-Sater KA, Elbaz AA. Comparing the effects of inorganic nitrate and allopurinol in renovascular complications of metabolic syndrome in rats: role of nitric oxide and uric acid. Archives of medical science: AMS. 2014;10(3):537. doi: 10.5114/aoms.2013.33222.
22. Bakhtiarzadeh F, Siavoshi F, Gheibi S, Kashfi K, Samadi R, Jeddi S, et al. Effects of long-term oral nitrate administration on adiposity in normal adult female rats. Life sciences. 2018;210:76-85. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.032.
23. Mohamed NE, Anwar MM. Efficacy of wheat germ oil in counteracting of some biochemical hazards induced by sodium nitrate in rats. Isotope and Radiation Research. 2010;42(1):211-27.
24. Yousefzadeh N, Jeddi S, Zarkesh M, Kashfi K, Ghasemi A. Altered sialin mRNA gene expression in type 2 diabetic male Wistar rats: implications for nitric oxide deficiency. Scientific Reports. 2023;13(1):4013. doi: 10.1038/s41598-023-31240-4.
25. Varzandi T, Abdollahifar MA, Rohani SA, Piryaei A, Zadeh-Vakili A, Jeddi S, et al. Effect of long-term nitrite administration on browning of white adipose tissue in type 2 diabetic rats: A stereological study. Life sciences. 2018;207:219-26. doi: 10.1016/j.lfs.2018.06.012.
26. Bahadoran Z, Jeddi S, Gheibi S, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Inorganic nitrate, a natural anti-obesity agent: A systematic review and meta-analysis of animal studies. EXCLI journal. 2020;19:972. doi: 10.17179/excli2020-2515.
27. Chaoui AA, Zaki A, Talibi A, Chait A, Derouiche A, Aboussaouira T, et al. Effects of inorganic nitrates on thyroid gland activity and morphology in female rats. Therapie. 2004;59(4):471-5. doi: 10.2515/therapie:2004079.
28. Zaki A, Chaoui AA, Talibi A, Derouiche AF, Aboussaouira T, Zarrouck K, et al. Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat. Toxicology letters. 2004;147(1):27-33. doi: 10.1016/j.toxlet.2003.10.010.
29. Til HP, Kuper CF, Falke HE. Nitrite-induced adrenal effects in rats and the consequences for the no-observed-effect level. Food and chemical toxicology. 1997;35(3-4):349-55. doi: 10.1016/S0278-6915(97)00122-1.
30. Gheibi S, Jeddi S, Carlström M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. Nitric Oxide. 2018;75:27-41. doi: 10.1016/j.niox.2018.02.002.

31. Ali A, Wang Y, Wu L, Yang G. Gasotransmitter signaling in energy homeostasis and metabolic disorders. Free Radical Research. 2021;55(1):83-105. doi: 10.1080/10715762.2020.1862827.
32. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. Food and Chemical Toxicology. 2012;50(10):3646-65. doi: 10.1016/j.fct.2012.07.062.
33. Bryan NS, Ivy JL. Inorganic nitrite and nitrate: evidence to support consideration as dietary nutrients. Nutrition Research. 2015;35(8):643-54. doi: 10.1016/j.nutres.2015.06.001.
34. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Bmj. 1994;308(6925):367-72. doi: 10.1136/bmj.308.6925.367.