مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۷ ـ ۴۶ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۸)

مقاله‌ی مروری

نقش دهنده‌های اکسید نیتریک در درمان زخم در دیابت شیرین

حمیده افضلی[۱]، رضا نوروزی‌راد[۲]، دکتر محمد خاکساری[۱]، دکتر اصغر قاسمی[۲]

۱) گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران. ۲) مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، ولنجک، خیابان یمن، ابتدای پروانه، پژوهشکده علوم غدد، دکتر اصغر قاسمی؛
e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: زخم پای دیابتی یک عارضه‌ی جدی دیابت شیرین است که شامل ضایعات در بافت‌های عمیق همراه با اختلالات عصبی و بیماری‌های عروقی محیطی در اندام‌های تحتانی می‌باشد. تأخیر در التیام زخم در دیابت، سبب بستری شدن‌های طولانی و حتی قطع اندام‌های انتهایی می‌شود. دیابت شیرین با کاهش فراهم زیستی اکسید نیتریک در ارتباط است و سبب نقص عملکرد پوست می‌شود. اکسید نیتریک یک رادیکال آزاد با نیمه عمر کوتاه است که در پوست تولید و عملکردهای فیزیولوژیک متعددی اعمال می‌کند. شواهد نشان می‌دهند که اکسید نیتریک التیام زخم را تسریع می‌کند. در این مطالعه مروری، مسیرهای تولید اکسید نیتریک در پوست و هم‌چنین نقش دهنده‌های اکسید نیتریک در التیام زخم دیابتی توصیف شده است. افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم آرژیناز باعث کاهش فراهم زیستی اکسید نیتریک در افراد دیابتی می‌شود. داده‌های موجود نشان می‌دهد که دهنده‌های اکسید نیتریک مانند نیتریت، میزان اکسید نیتریک در زخم دیابتی را افزایش می‌دهند و التیام زخم را بهبود می‌بخشند. به نظر می‌رسد که افزایش اکسید نیتریک در افراد دیابتی می‌تواند از طریق افزایش رسوب کلاژن، تکثیر کراتینوسیت‌ها در لبه‌های زخم و در نتیجه افزایش ظرفیت ساخت اپیتلیال مجدد، جذب شیمیوتاکسی سایتوکاین‌ها، افزایش تشکیل عروق خونی کوچک و افزایش جریان خون در محل زخم باعث تسریع روند التیام در زخم افراد دیابتی شود. می‌توان نتیجه گرفت که دهنده‌های اکسید نیتریک به احتمال زیاد دارای نقش درمانی بالقوه و مقرون به صرفه برای زخم دیابتی هستند.

واژگان کلیدی: اکسید نیتریک، التیام زخم، زخم پای دیابتی، دیابت شیرین
دریافت مقاله: ۹۷/۹/۲۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۸/۲/۲۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۸/۳/۱۱

مقدمه

دیابت شیرین یکی از رایج‌ترین اختلالات متابولیک در جهان است که به وسیله‌ی نقص در ترشح یا عملکرد انسولین و یا ترکیبی از هر دو عامل به وجود می‌آید.[۱] براساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت[i] در سال ۲۰۱۷، ۴۲۵ میلیون بزرگسال در سن ۲۰ تا ۷۹ سال مبتلا به دیابت بودند و برآورد شده است که این میزان در سال ۲۰۴۵ به ۶۲۹ میلیون نفر افزایش می‌یابد.[۲] دیابت شیرین اثرات مخربی بر سلامت و کیفیت زندگی افراد دارد.[۳] یکی از عوارض جدی دیابت، تأخیر در روند التیام زخم است که منجر به ایجاد زخم‌های مزمن در اندام‌های تحتانی (به ویژه پا) در بیماران دیابتی می‌شود.[۳،۴] زخم‌های مزمن باعث کاهش تحرک و عملکرد اجتماعی شده و به علاوه سلامت کلی فرد را به خطر می‌اندازند؛ بنابراین از عوامل اصلی بستری شدن و قطع عضو (آمپوتاسیون) در بیماران دیابتی به شمار می‌روند[۵] به طوری که در هر ۳۰ ثانیه، یک اندام تحتانی به علت دیابت در جهان قطع می‌شود.[۳] به منظور دسترسی به درمان‌های جدید، باید ساز و کارهای پاتولوفیزیولوژیکی که منجر به اختلال روند التیام زخم در افراد دیابتی می‌شوند، مورد بررسی قرار گیرند.

i -International diabetes federation

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

دیابت شیرین منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و کاهش تولید اکسید نیتریک[i] (NO) می‌شود.[۶] نوروپاتی دیابتی، بیماری‌های عروقی محیطی و عفونت از عوامل اصلی دخیل در اختلال التیام زخم افراد دیابتی می‌باشند[۷] و کاهش تولید NO نقش مهمی در ایجاد هر کدام از این عوامل دارد.[۸-۱۱] درمان‌های در دسترس زخم دیابتی شامل مدیریت هرگونه عفونت با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها،[۱۲] برداشت فشار از پا،[۱۳] دبریدمان زخم (برداشت بافت نکروزه زخم)،[۱۴] پانسمان زخم،[۱۳] استفاده موضعی از فاکتورهای رشد،[۱۵] استفاده از روغن ماهی غنی از اسیدهای چرب امگا- ۳ ،[۱۶] استفاده از فشار منفی موضعی[۱۳] و استفاده از امواج شوکی خارجی[۱۷،۱۸] می‌باشد. با این وجود، درمان این عارضه به درمان‌های مؤثرتری نیازمند است. اگرچه نقش NO به عنوان یک واسطه در التیام زخم در مطالعات مروری پیش‌تر مورد بررسی قرار گرفته است،[۱۹-۲۱] اما مطالعات اندکی نقش NO را در پاتوفیزیولوژی روند التیام زخم در زخم پای دیابتی مورد بررسی قرار داده‌اند؛ بنابراین هدف این مطالعه، مرور نقش NO با تأکید بر اثرات آن در التیام زخم دیابتی می‌باشد. برای جمع‌آوری اطلاعات از پایگاه‌های Pubmed, Science direct, Google scholar استفاده شده است.

اپیدمیولوژی زخم پای دیابتی

شیوع زخم پای دیابتی[ii] (DFU) در جهان حدود ۶/۳ درصد است که در مردان (۴/۵ درصد) بیشتر از زنان (۳/۵ درصد) و در بیماران دیابتی نوع ۲ (۶/۴ درصد) بیشتر از بیماران دیابتی نوع ۱ (۵/۵ درصد) است.[۲۲] احتمال ابتلا به DFU در بیماران دیابتی ۱۵ الی ۲۵ درصد می‌باشد[۲۳] که بخش بزرگی از این زخم‌ها (۵ تا ۲۴ درصد) ۶ الی ۱۸ ماه پس از این‌که تشخیص داده شدند، منجر به قطع عضو می‌شوند[۱۳] به طوری که خطر قطع عضو در افراد دیابتی ۱۵ الی ۴۶ برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی است.[۲۳] میزان بقا در افراد دیابتی، ۵ سال پس از قطع عضو، ۴۱ الی ۷۰ درصد کاهش می‌یابد[۲۳-۲۵] و خطر مرگ در افراد دیابتی با سابقه‌ی DFU، ۵۰ درصد بیشتر از افراد دیابتی بدون DFU است.[۲۶] در آمریکای شمالی و اروپا ۷ الی ۲۰ درصد از کل هزینه‌های دیابت مربوط به DFU می‌باشد.[۳] در ایران در طی سال‌های ۱۳۸۱ تا ۱۳۹۰ متوسط مدت بستری بیماران DFU در بیمارستان، ۱۵ روز و میزان قطع عضو ۵۸ درصد گزارش شده است[۲۷] که میزان نیاز به قطع عضو از آمارهای جهانی (۵ تا ۲۴ درصد) بالاتر است.[۱۳]

التیام زخم

پوست به عنوان یک پوشش محافظتی بدن از محیط خارجی، به طور مداوم در معرض آسیب‌های بالقوه است و بنابراین التیام زخم یک فرآیند حیاتی برای بقای تمام موجودات زنده است. التیام زخم پوستی یک فرآیند بسیار هماهنگ است که طی چهار مرحله: "هموستاز"، "التهاب"، "پرولیفراسیون" و "بازسازی" که با هم همپوشانی دارند رخ می‌دهد.[۲۸]

بلافاصله پس از ایجاد زخم، آبشار انعقادی فعال می‌شود، پلاکت‌ها تجمع پیدا می‌کنند و لخته فیبرینی تشکیل می‌شود[۲۹] که به عنوان یک داربست برای مهاجرت سلول‌ها عمل می‌کند.[۲۸،۲۹] تعداد زیادی از فاکتورهای رشد مثل فاکتور رشد مشتق از پلاکت[iii] (PDGF) و فاکتور رشد ترانسفورم کننده‌ی بتا[iv] (TGFβ) از پلاکت‌ها آزاد می‌شوند و در تشکیل ماتریکس خارج سلولی در مراحل بعد نقش دارند.[۲۸] سپس نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها از جریان خون وارد بستر زخم می‌شوند (دیاپدز)[۲۸] و مرحله‌ی التهابی را آغاز می‌کنند. سایتوکاین‌هایی مثل اینترلوکین‌ها (IL-1β و IL-6)، فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا[v] (TNFα)، کموکاین‌ها، پروستاگلاندین‌ها[vi] (PGE_2)[۳۰] و فاکتورهای رشد مثل PDGF، TGFβ، فاکتور رشد اپیدرمی[vii] (EGF) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[viii] (VEGF) از سلول‌های التهابی آزاد می‌شوند.[۳۱] مرحله التهاب اغلب حدود ۷۲ ساعت طول می‌کشد.[۳۲]

مرحله پرولیفراسیون (تکثیر) به وسیله‌ی تشکیل ماتریکس موقت، آنژیوژنز (رگزایی) و تشکیل اپی‌تلیال مجدد مشخص می‌شود. تعادل بین نسبت ماتریکس متالوپروتئینازها[ix] (MMPs) و مهار کننده‌ی بافتی ماتریکس متالوپروتئینازها[x] (TIMP) باعث حفظ ماتریکس خارج سلولی می‌شود.[۳۳] ماتریکس خارج سلولی ساختاری را به

i - Nitric oxide
ii - Diabetic Foot Ulcer

iii - Platelet-derived growth factor
iv - Transforming growth factor-β
v - Tumor necrosis factor-α
vi - Prostaglandin E2
vii - Epidermal growth factor
viii - Vascular endothelial cell growth factor
ix - Matrix metalloproteinases
x - Tissue inhibitor of metalloproteinases

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

وجود می‌آورد تا تعامل‌های سلول- سلول و ماتریکس- سلول را فراهم کند که باعث تسریع سیگنال ترانسداکشن[i] در زخم می‌شود.[۳۳] این مرحله روزها تا هفته‌ها ادامه دارد.[۳۲]

در مرحله بازسازی[ii]، بافت گرانوله دوباره شکل می‌گیرد و اِسکار (جای زخم) تشکیل می‌شود. توده‌ی زخم حاوی سلول‌های کمی است و عمدتاً از کلاژن و دیگر پروتئین‌های خارج سلولی تشکیل شده است. این مرحله چند ماه تا چند سال به طول می‌انجامد.

زخم حاد زخمی است که طی یک سری روندهای منظم و به موقع بازسازی می‌شود و یکپارچگی آناتومیکی و عملکردی اندام برقرار می‌شود.[۳۴] تصادف، تروما، سوختگی و جراحی حوادثی هستند که باعث ایجاد زخم‌های حاد می‌شوند.[۳۵] زخم‌های مزمن زمانی ایجاد می‌شوند که در روند طبیعی التیام زخم، اختلال به وجود آید و نتواند مشابه زخم‌های عادی در طول یک دوره زمانی و روند طبیعی التیام یابد.[۳۶] شایع‌ترین انواع زخم‌های مزمن به عنوان زخم وریدی، زخم فشاری و زخم پای دیابتی طبقه‌بندی می‌شوند.[۳۵،۳۶]

در دیابت شیرین هر کدام از این مراحل ممکن است مختل و مانع پیشرفت منظم التیام زخم شود.[۲۸،۳۳] در جدول شماره‌ی ۱، اختلالات ایجاد شده در مراحل مختلف التیام زخم دیابتی ارائه شده است. اختلال در التیام زخم دیابتی ناشی از عوامل داخلی (نوروپاتی، مشکلات عروقی و دیگر عوارض سیستمیک ناشی از دیابت) و خارجی (عفونت زخم، تشکیل پینه[iii] و فشار بیش از حد به محل) می‌باشد.[۲۸]

جدول ۱- اختلالات ایجاد شده در مراحل مختلف التیام زخم دیابتی

مرحله هموستاز و التهاب	مرحله پرولیفراسیون (تکثیر)	مرحله بازسازی
↓ تجمع سلول‌های التهابی	↓ پرولیفراسیون	↓ تجزیه پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی
↓ فاکتورهای رشد (TGF-β،VEGF)	↓ مهاجرت سلولی	↓ ضخامت اسکار
↑ سایتوکاین‌های پیش التهابی (IL-6 ،TNF-α)	↓ فاکتورهای رشد (VEGF ،PDGF ،TGF-β1)	↓ قدرت کششی
↓ فاگوسیتوز	↓ پاسخ به فاکتورهای رشد	↓ انقباض زخم
↑ زمان مرحله به بیش از ۳ روز	↓ رگ‌زایی	
	↓ بیان ماتریکس خارج سلولی (کلاژن I و III، فیبرونکتین)	
	↓ ساخت اپی‌تلیال مجدد	
	MMPs ↑	
	TIMPs ↓	

↓ کاهش، ↑ افزایش

اکسید نیتریک در پوست

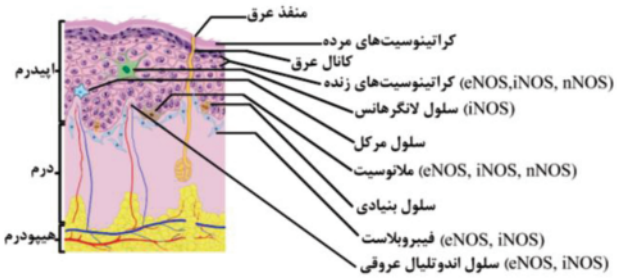
از حدود ۲۵ سال پیش که پژوهشگران کشف کردند NO تقریباً در همه‌ی سلول‌های پوستی (کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ملانوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال) ساخته می‌شود، شواهد رو به رشدی وجود دارد که این مولکول نقش مهمی در تقویت التیام زخم،[۱۹] کنترل تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها،[۳۷] اثرات ضد میکروبی،[۱۰،۱۱] تنظیم فعالیت فولیکول مو،[۳۸] واکنش‌های ایمنی و التهاب پوستی،[۳۹] توسعه‌ی ادم،[۴۰] اریتم،[۴۱] تولید ملانین[۴۲] پس از تماس با اشعه‌ی فرابنفش[iv] (UV) و جلوگیری از آپوپتوز ناشی از UV ایفا می‌کند.[۴۳،۴۴] تولید NO در پوست توسط مسیرهای آنزیمی،[۴۵،۴۶] غیر آنزیمی[۴۷] و یا توسط باکتری‌های سطح پوست[۴۸] صورت می‌گیرد.

i- Signal transduction
ii- Remodeling
iii- Callus
iv-Ultraviolet

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

مسیر آنزیمی تولید NO در پوست

در مسیر آنزیمی، NO از L-آرژینین به کمک سه ایزوفرم از آنزیم NO سنتاز [i] (NOS) یعنی اندوتلیالی[ii] (eNOS)، القایی[iii] (iNOS) و نورونی[iv] (nNOS) که تقریباً در همه‌ی سلول‌های پوستی وجود دارند، تولید می‌شود (شکل ۱).[۴۵،۴۶] اگرچه در مورد بیان eNOS در کراتینوسیت‌ها در مطالعات اتفاق نظر وجود ندارد،[۴۹-۵۲] اما بیان eNOS در ملانوسیت‌های طبیعی[۵۱] و سلول‌های ملانوم بدخیم انسان تأیید شده است.[۵۳] ژن eNOS همچنین در فیبروبلاست‌ها[۵۴] و سلول‌های اندوتلیال عروق کوچکی که از هیپودرم به سمت درم کشیده شده‌اند نیز بیان می‌شود.[۵۵،۵۶] بیان nNOS هم در کراتینوسیت‌ها هم در ملانوسیت‌ها مشاهده شده است.[۵۷] در مقایسه با eNOS و nNOS الگوی بیان iNOS بیشتر روشن شده است.[۴۵،۴۶] بیان iNOS بعد از تحریک سایتوکاین‌ها در تمام سلول‌های پوست قابل تشخیص است و عمدتاً با فرایندهای التهابی در پاسخ‌های ایمنی اولیه همراه است.[۴۵،۴۶]



شکل ۱- جایگاه انواع ایزوفرم‌های NOS در سلول‌های مختلف پوست انسان

مسیر غیرآنزیمی تولید NO در پوست

مقدار قابل توجهی از NO در پوست ممکن است توسط مسیر غیر آنزیمی طی واکنش‌های نوری از نیتریت و اس-نیتروزوتیول‌ها[v] (RSNOs) تولید شود.[۴۷] اشعه‌ی UV به عنوان جزئی از طیف امواج الکترومغناطیسی است که بین طول موج نور مرئی (۴۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر) و اشعه‌ی ایکس (۰/۰۱ تا ۱۰ نانومتر) قرار گرفته است.[۵۸] UV بر اساس خواص الکترومغناطیسی‌اش به UV-A، UV-B و UV-C تقسیم می‌شود. UV-C دارای کوتاه‌ترین طول موج (۱۰۰ تا ۲۸۰ نانومتر) و بالاترین انرژی، UV-A دارای بلندترین طول موج (۳۱۵ تا ۴۰۰ نانومتر) و حداقل انرژی و UV-B (۲۸۰ تا ۳۱۵ نانومتر) بین این دو موج قرار گرفته است.[۵۸] از آن‌جایی که اتمسفر UV-C را جذب می‌کند، نور خورشید عمدتاً از UV-A (۹۰ تا ۹۵ درصد) و UV-B (۵ تا ۱۰ درصد) تشکیل شده است.[۵۸]

در پوست انسان سالم غلظت نیتریت و RSNO، به ترتیب ۲۵ و ۳۶۰ برابر بیشتر از پلاسما است و قرار دادن پوست انسان در معرض اشعه‌ی UV-A، موجب تولید NO در اثر تجزیه‌ی نیتریت و RSNOها توسط نور می‌شود (شکل ۲).[۴۷] همان‌طور که مکانیسم تجزیه نیتریت ناشی از UV-A در زیر نشان می‌دهد (واکنش‌های ۱ الی ۵)، نیتریت باعث تولید NO و رادیکال اکسیژن ($O^{\cdot -}$) می‌شود (واکنش ۱)، که $O^{\cdot -}$ به سرعت به رادیکال هیدروکسیل ($OH^{\cdot}$) تبدیل می‌شود (واکنش ۲). تجزیه و تحلیل دقیق مکانیسم تجزیه نیتریت ناشی از نور در پوست انسان نشان می‌دهد که در ادامه‌ی واکنش‌ها، گونه‌های رادیکالی بسیار واکنشی و بالقوه سیتوتوکسیک مانند نیتروژن دی‌اکسید ($NO_2^{\cdot}$) تولید می‌شود (واکنش ۳). $NO_2^{\cdot}$ به سرعت با NO ترکیب می‌شود و دی‌نیتروژن تری‌اکساید (N_2O_3) را به وجود می‌آورد (واکنش ٤)، که یک عامل نیتروزه کننده‌ی بسیار مؤثر به ویژه برای تیول‌ها است. به وسیله‌ی این واکنش، $NO_2^{\cdot}$ باعث کاهش NO آزاد شده از تجزیه نیتریت ناشی از UV-A می‌شود. در حضور تیول‌ها مثل گلوتاتیون ظرفیت به دام انداختن NO توسط $NO_2^{\cdot}$ به وسیله‌ی سه واکنش بی‌اثر می‌شود. اول، N_2O_3 به طور مؤثری تیول‌ها را نیتروزه می‌کند و RSNO را به وجود می‌آورد (واکنش ٦) که RSNO به خودی خود در تماس با اشعه‌ی UV-A باعث تولید NO و Thiyl رادیکال‌ها[vi] ($RS^{\cdot}$) می‌شود (واکنش ۷). دوم، $NO_2^{\cdot}$ به وسیله‌ی تیولات‌ها[vii] (GS^-) (از مشتقات تیول) به نیتریت احیا می‌شود (واکنش ۸). سوم، واکنش $RS^{\cdot}$ با GSNO باعث تولید NO و یک دی‌سولفید (RS-SR) می‌شود. بنابراین واکنش تیول‌ها با $NO_2^{\cdot}$ و N_2O_3 باعث افزایش تولید NO می‌شود. واکنش تیولات‌ها با $NO_2^{\cdot}$ تقریباً ده برابر سریع‌تر از واکنش با N_2O_3 می‌باشد.[۵۹] نسبت تیول به نیتریت در پوست انسان بیشتر از ۳۰۰ است و حضور آنتی اکسیدان‌ها و آنزیم‌های احیا کننده‌ی تیول در پوست، تولید

i -Nitric oxide synthase
ii -Endothelial nitric oxide synthase
iii- Inducible nitric oxide synthase
iv -Neuronal nitric oxide synthase
v -S-nitrosothiols

vi -Thiyl radicals
vii -Thiolates

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

مقدار زیادی NO برای مدت طولانی، در طول تماس با UV-A را تضمین می‌کند.[۴۷] مکانیسم تجزیه نیتریت در حضور UV-A در زیر نشان داده شده است. (اشعه‌ی UV-A با hv_{365nm}[i] مشخص شده‌است).

(1) $NO_2^- + hv_{365nm} \rightarrow NO\cdot + O\cdot^-$

(2) $O\cdot^- + H_2O \rightarrow OH\cdot + OH^-$

(3) $NO_2^- + OH\cdot \rightarrow NO_2\cdot + OH^-$

(4) $NO_2\cdot + NO\cdot \leftrightarrow N_2O_3$

(5) $N_2O_3 + H_2O \rightarrow 2\,NO_2^- + 2\,H^+$

(6) $N_2O_3 + GS^- \rightarrow NO_2^- + GSNO$

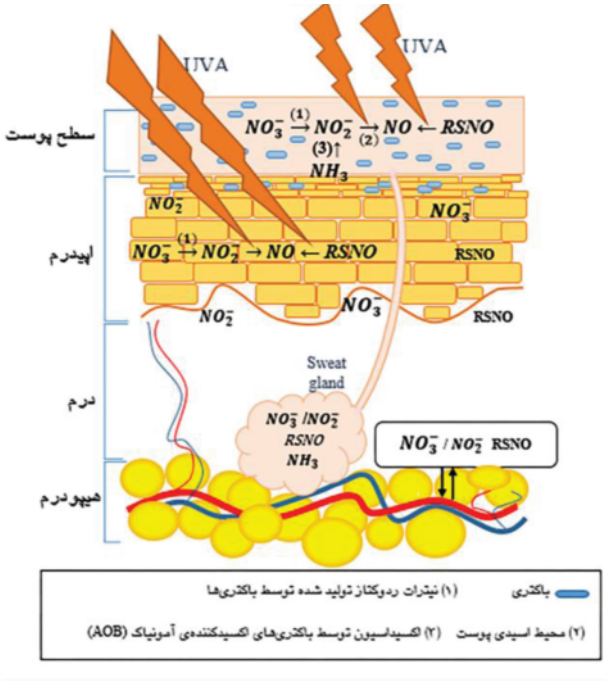
(7) $GSNO + hv \rightarrow NO\cdot + GS\cdot$

(8) $NO_2\cdot + GS^- \rightarrow NO_2^- + GS\cdot$

نقش باکتری‌های سطح پوست در تولید NO

باکتری‌های اکسید کننده‌ی آمونیاک[ii] (AOB) گروهی از میکروارگانیسم‌های سطح پوست پستانداران هستند که در چرخه‌ی نیتروژن در پوست نقش دارند.[۴۸] AOB باعث تولید نیتریت از آمونیاک آزاد شده از عرق می‌شود (شکل ۲).[۴۸،۶۰] شیوه‌های بهداشتی جدید منجر به از بین بردن این باکتری‌ها از سطح پوست شده است.[۴۸] عرق همچنین دارای نیترات با غلظتی تقریباً مشابه با سرم است (حدود ۱۶ تا ۵۲ میکرومولار) و بسیاری از باکتری‌های میکروفلور پوست (مثل استافیلوکوک اپیدرمیدیس)، دارای آنزیم نیترات ردوکتاز هستند که باعث تبدیل نیترات به نیتریت می‌شوند، سپس نیتریت تحت شرایط اسیدی پوست (pH حدود ۴/۵) به NO تبدیل می‌شود (شکل ۲).[۴۸،۶۱] در اپیدرم و غدد عرق سطح پوست انسان، نیترات (تا ۱۰۰ میکرومولار) محصول غالب NO می‌باشد، پس از آن نیتریت (تا ۷ میکرومولار) و به مقدار خیلی کمتر RSNOها (تا ۱۵ میکرومکولار) وجود دارند.[۴۴،۴۷]

سه عامل باعث تسهیل تولید NO در پوست می‌شوند: ۱. غلظت بالای نیتریت در پوست؛[۴۷] ۲. pH اسیدی پوست (یکی از فاکتورهای ضروری برای تولید NO از نیتریت، محیط اسیدی سطح پوست است)؛ در آزمایش‌های انسانی[۶۲] و حیوانی[۶۳] ماهیت اسیدی خارجی‌ترین لایه پوست (لایه شاخی اپیدرم) با pH ۴/۵ گزارش شده است. ۳. قرار گرفتن در معرض نور فرابنفش؛ لایه‌های خارجی پوست تنها مناطقی هستند که نور UV-A می‌تواند به طور طبیعی به آن‌ها نفوذ کند.[۴۶،۶۴]



شکل ۲- تولید NO به وسیله‌ی اشعه‌ی فرابنفش نوع A (UV-A) و آنزیم‌های باکتریایی در پوست انسان

NO در زخم

پس از آسیب پوست، میزان NO یک روز پس از آسیب اولیه، طی فاز التهابی زخم، به سرعت افزایش می‌یابد.[۶۵] NO طی التیام زخم، توسط انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی و سلول‌های پوستی ترشح و باعث اثرات مختلفی می‌شود.[۶۶] اثرات مفیدی که NO بر روی ترمیم زخم می‌گذارد به اثراتی که بر روی رگزایی، التهاب، پرولیفراسیون سلول‌ها و رسوب ماتریکس می‌گذارد، نسبت داده شده‌است (**شکل ۳**).[۶۶] نیترات (NO_3^-) و نیتریت (NO_2^-) که مجموعاً (NOx) نامیده می‌شوند، به عنوان متابولیت‌های پایدار NO در پلاسما، ادرار و بافت وجود دارند.[۶۷] در تحقیقات مربوط به التیام زخم تجربی و بالینی NOx به عنوان یک شاخص جایگزین قابل اعتماد برای فعالیت زیستی NO زخم استفاده می‌شود.[۶۷] برای اندازه‌گیری NOx زخم، از مایع زخم استخراج شده از اسفنجی که در محیط زخم کشت شده[۶۸،۶۹] و یا از محصول تجزیه‌ی زخم[iii] ۷۰-۷۲ استفاده می‌شود. بین کاهش میزان NO پوستی و تخریب روند التیام زخم در بیماری‌هایی مثل دیابت[۶۸،۶۹،۷۳] (جدول ۲) و سوء تغذیه[۷۴]

i -High voltage 365 nanometer
ii -Ammonia oxidizing bacteria
iii -Wound lysates

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

ارتباط وجود دارد و اختلال در التیام زخم دیابتی یکی از شناخته شده‌ترین شرایط زخم مزمن است.

جدول ۲ – میزان NOx و نیتریت در نمونه‌های زخم بر حسب زمان اندازه‌گیری در برخی حیوانات آزمایشگاهی سالم و دیابت نوع یک

حیوان آزمایشگاهی	نژاد	جنس	وضعیت سلامت	نمونه	زمان اندازه‌گیری (روز بعد از ایجاد زخم)	NOx	نیتریت	منبع
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	سالم	مایع زخم	۱۰	۱۱۰ میکرومول در لیتر	NR	۷۳
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	دیابت نوع یک	مایع زخم	۱۰	۹۰ میکرومول در لیتر	NR	۷۳
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	سالم	مایع زخم	۱۰	۱۴۵/۲ میکرومول در لیتر	NR	۶۸
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	دیابت نوع یک	مایع زخم	۱۰	۴۶/۴ میکرومول در لیتر	NR	۶۸
موش صحرایی*	اسپراگ داولی	نر	دیابت نوع یک	مایع زخم	۱، ۳ و ۱۰	۷۵، ۶۲ و ۳۹ میکرو گرم در میلی‌لیتر (به ترتیب)	NR	۷۵
موش صحرایی	لوئیس	نر	سالم	مایع زخم	۱۰	۵۱/۲ نانوگرم در میلی‌لیتر	NR	۷۶
موش صحرایی	لوئیس	نر	دیابت نوع یک	مایع زخم	۱۰	۵۹/۴ نانوگرم در میلی‌لیتر	NR	۷۶
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	سالم	محصول تجزیه‌ی زخم	۱۴	NR	۱/۲ میکرومول به ازای میکروگرم پروتئین تام	۷۲
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	دیابت نوع یک	محصول تجزیه‌ی زخم	۱۴	NR	۰/۲ میکرومول به ازای میکروگرم پروتئین تام	۷۲
موش سوری	C57BL	ماده	سالم	محصول تجزیه‌ی زخم	۷	۱۶ نانومول درگرم	NR	۷۰
موش سوری†	C57BL/KsJ-m+/+Leptdb (db+/db+)	ماده	دیابت نوع یک	محصول تجزیه‌ی زخم	۷	۷ نانومول در گرم	NR	۷۰

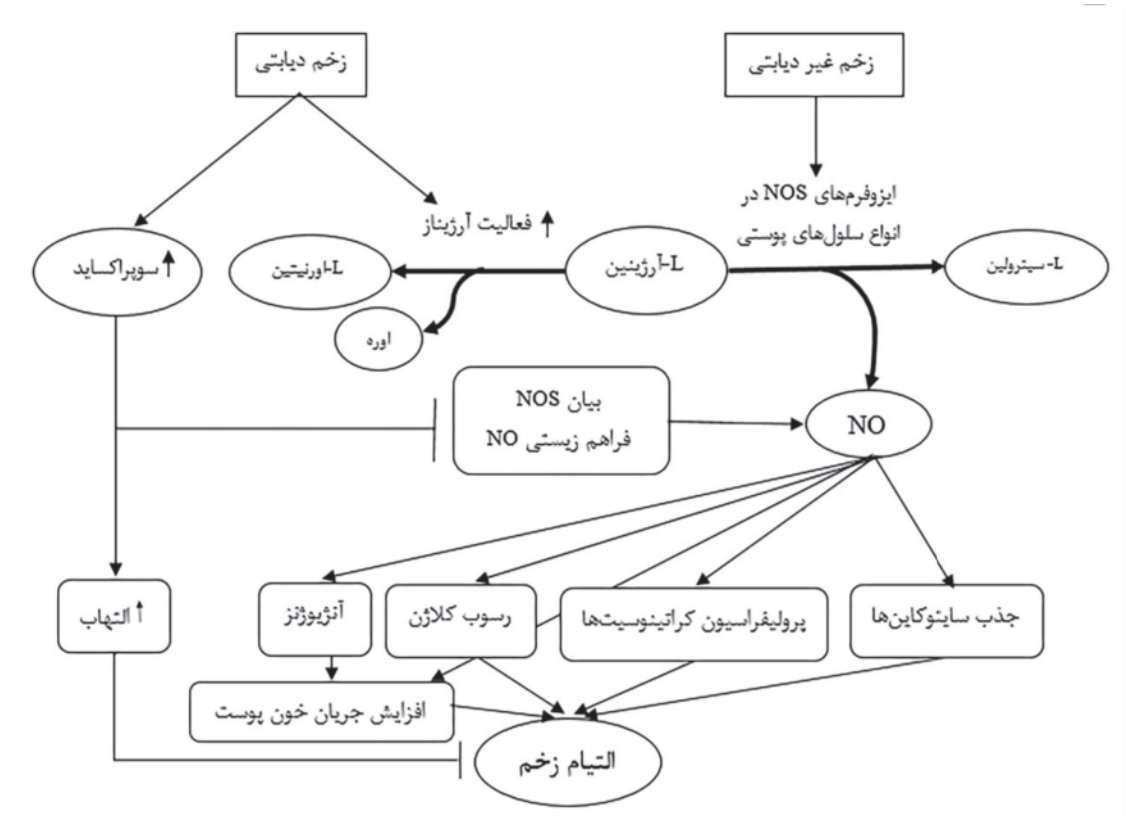
NR (گزارش نشده). * افزایش بیان پروتئین eNOS در پوست محل زخم گزارش شده است. † کاهش بیان Phospho- eNOS در پوست محل زخم گزارش شده است. اندازه‌گیری NOx و نیتریت در تمام مطالعات به روش رنگ‌سنجی گریس انجام شده‌است.

نقش NO در دیابت و زخم دیابتی

قند خون بالای مزمن در بیماران دیابتی منجر به افزایش پلی‌اُل[i] و مسیرهای گلوکز آمین، فعال‌سازی پروتئین کیناز C و تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون[ii](AEGs) می‌شود که منجر به استرس اکسیداتیو[۷۷،۷۸] و سپس افزایش گونه‌های اکسیژن فعال[iii] (ROS) مانند آنیون سوپراکسید (O_2^-) می‌شود. این گونه‌های اکسیژن فعال به سرعت با رادیکال‌های NO واکنش نشان می‌دهد و در نهایت منجر به کاهش فراهم زیستی NO در دیابت می‌شود.[۷۸] میزان آنیون سوپراکسید در پوست موش‌های دیابتی نوع یک افزایش پیدا می‌کند (شکل ۳)[۷۹] و ژن درمانی پوستی eNOS باعث افزایش NO، کاهش میزان سوپراکسید و بهبود التیام زخم می‌شود.[۷۹] از طرفی افزایش فعالیت آرژیناز در بافت زخم دیابتی (*db/db*)، با تبدیل L–آرژینین به L–اورنیتین و اوره، باعث کاهش آرژینین (پیش‌ساز تولید اندوژن NO) موجود در زخم شده و فراهم زیستی NO را کاهش می‌دهد (شکل ۳).[۸۰] براساس یک مطالعه‌ی مروری، L–آرژینین چه در مدل‌های حیوانی و چه در بیمارانی که مکمل L–آرژینین را دریافت کرده‌اند باعث تسریع روند التیام زخم می‌شود.[۸۱] به نظر می‌رسد اختلالات NO در دیابت نه تنها در تظاهرات دیابت و پیشرفت آن درگیر است بلکه باعث توسعه اختلالات عملکردی و متابولیکی در تقریباً همه‌ی بافت‌ها از جمله پوست می‌گردد.[۴۶]

i -Polyol
ii- Advanced glycation end products
iii -Reactive oxygen species

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]



شکل ۳- اختلال در التیام زخم در دیابت ناشی از کاهش اکسید نیتریک

اِسکافر[i] و همکارانش نشان دادند که تأخیر در روند التیام زخم در موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک، با کاهش سنتز NO و کاهش تجمع کلاژن وابسته به حضور NO همراه است.[۶۸] در موش‌های دیابتی نوع دو فاقد ژن eNOS، پرولیفراسیون کراتینوسیت‌ها به گوشه‌های زخم کاهش و ظرفیت اپی‌تلیالیزاسیون مجدد را تضعیف می‌کند.[۵۲] در موش‌های فاقد iNOS، بسته شدن زخم به تأخیر افتاده و با انتقال ژن iNOS این روند معکوس و باعث تولید مقادیر مفیدی از NO شد.[۸۲]

استفاده از NO برای درمان زخم دیابتی

برای تولید NO در محل زخم و در نتیجه کاربرد آن برای درمان زخم دیابتی از دو روش استفاده می‌شود: افزایش تولید NO از طریق مخازن اندوژن آن و تولید NO از طریق منابع اگزوژن.

افزایش تولید NO از طریق مخازن اندوژن

تولید NO از مخازن اندوژن (جدول شماره ۳) به کمک دو ساز و کار صورت می‌گیرد: تنظیم تولید NO از L-آرژینین و تنظیم بیان و فعالیت ایزوفرم‌های NOS که مسئول تولید NO در بدن هستند. L-آرژینین تنها سوبسترا برای آنزیم‌های NOS و پیش‌ساز تولید NO می‌باشد.[۷۳] افزایش فعالیت آرژیناز در پوست اطراف زخم موش‌های دیابتی باعث کاهش L-آرژینین و در نتیجه کاهش تولید NO و اختلال در روند طبیعی التیام زخم می‌شود.[۸۰] بنابراین استفاده از مکمل L-آرژینین به عنوان یک راه برای تسریع التیام زخم پیشنهاد شده است. مصرف L-آرژینین به صورت خوراکی و تزریقی از طریق افزایش تجمع پیش‌ساز‌های کلاژن و افزایش قدرت انقباضی زخم، باعث بهبود التیام زخم در مدل‌های دیابتی تجربی نوع یک می‌شود.[۷۶،۸۳]

روش‌های درمانی مختلف می‌توانند از طریق تنظیم بیان و فعالیت ایزوفرم‌های مختلف NOS به تسریع روند التیام زخم کمک کنند. استفاده از امواج شوکی خارجی[ii] (ESVT) با افزایش بیان eNOS و VEGF باعث رگزایی و افزایش جریان خون ناحیه زخم دیابتی در حیوانات و انسان با دیابت نوع یک می‌شود.[۱۷،۱۸] درمان با اکسیژن هیپرباریک (اکسیژن با فشار بالاتر از یک اتمسفر) با افزایش تولید NO از طریق افزایش فعالیت eNOS و افزایش سنتز کلاژن باعث بهبود التیام زخم پای افراد دیابتی می‌شود.[۸۴]

i -Schaffer

ii -External shock wave therapy

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

جدول ۳- اثرات تقویت سیستم NO (افزایش NO اندوژن) بر التیام زخم در دیابت نوع یک

حیوان آزمایشگاهی	نژاد	جنس	میزان استرپتوزوتوسین (STZ) (میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)	مداخله	نحوه‌ی اعمال مداخله	افزایش التیام زخم از طریق	منبع
موش صحرایی	لوئیس	نر	۷۰	L-آرژینین	تزریقی (داخل صفاقی)، ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، سه بار در روز	↑ هیدروکسی پرولین و NOx ↑ در محل زخم	۷۶
موش سوری	NR	نر	۶۰	L-آرژینین	خوراکی (گاواژ)، ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، سه بار در روز	↑ بیان TGF-β در محل زخم	۸۳
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	۷۰	مولسیدومین	خوراکی (گاواژ)، ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، سه بار در روز	↑ هیدروکسی پرولین در محل زخم	۷۳
موش سوری	C57BL/6	NR	۱۵۰	امواج شوکی خارجی	موضعی، ۰/۲۵ میلی ژول در میلی‌متر مربع با فرکانس ٤ هرتز	↑ بیان eNOS و ↑ بیان VEGF و ↑ ساخت عروق جدید در پوست محل زخم	۱۷
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	۶۰	Lov-loaded TES	موضعی	تقویت بیان eNOS و سنتز NO در پوست تشدید ساخت عروق و افزایش جریان خون ناحیه	۸۵
موش صحرایی	اسپراگ داولی	نر	۷۰	پراواستاتین	خوراکی (گاواژ)، ۰/٤ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، به مدت ۵ روز	↑ تجمع هیدروکسی پرولین مایع زخم ↑ قدرت انقباضی زخم ↑ بیان eNOS پوست و تولید NO در مایع زخم	۷۵

NR گزارش نشده

مصرف خوراکی پراواستاتین[i] (مهارکننده‌ی HMG CoA ردوکتاز)، باعث افزایش تجمع هیدروکسی پرولین و قدرت انقباضی زخم و افزایش بیان eNOS و تولید NO در زخم دیابتی نوع یک در موش‌های صحرایی می‌شود.[۷۵] در مطالعه‌ای دیگر یانگ[ii] و همکارانش با استفاده از تکنیک‌های مهندسی بافت، داربستی[iii] (Lov-loaded TES) را ساختند که توپولوژی ماتریکس خارج سلولی را تقلید می‌کرد و برای مهاجرت سلولی و انتقال مواد مغذی به ناحیه‌ی زخم مفید بود.[۸۵] آن‌ها با بارگذاری استاتین بر روی این داربست باعث تقویت بیان eNOS و سنتز NO بر روی زخم دیابتی در مدل دیابتی نوع یک و تسریع روند التیام زخم شدند.[۸۵]

تولید NO از طریق منابع اگزوژن

دهنده‌های NO مثل نیتریت و نیترات سدیم در کنترل متابولیک دیابت نوع دو نقش دارند.[۸۶-۸۸] به علاوه، به کار بردن NO اگزوژن نیز باعث بهبود روند التیام زخم می‌شود، هرچند که درباره‌ی کاربرد NO اگزوژن در مورد زخم‌های دیابتی گزارش کمتری وجود دارد (جدول ٤).[۸۹-۹۱] یکی از این موارد، استفاده از کرم‌های نیتریت سدیم اسیدی شده در محل زخم دیابتی می‌باشد که باعث تسریع بسته شدن زخم در مدل ژنتیکی دیابت نوع دو موش‌های سوری شده است.[۹۲] همچنین پانسمان‌های هیدروژل[iv] (PVA) که آزاد کننده NO هستند، نقص در التیام زخم دیابتی نوع یک در موش‌های صحرایی را برمی‌گرداند.[۹۳] این پانسمان‌ها باعث افزایش ضخامت بافت گرانوله‌ی محل زخم می‌شوند که با افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها و افزایش تشکیل عروق خونی کوچک در محل زخم تشخیص داده می‌شود.[۹۳]

i -Pravastatin
ii -Yang
iii -Lovastatin (Lov)-loaded tissue engineering scaffold (TES)
iv -Poly (vinyle alcohol)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

جدول ۴- اثرات NO درمانی (NO اگزوژن) بر التیام زخم دیابتی

حیوان آزمایشگاهی	نژاد	جنس	نوع دیابت (نحوه‌ی ایجاد)	مداخله	نحوه‌ی مصرف	اثرات بر روی زخم	منبع
موش سوری	NR	نر	نوع دو (Lepr db/db)	کرم نیتریت سدیم اسیدی شده	موضعی	تسریع بسته شدن زخم	۹۲
موش سوری	NR	ماده	نوع دو (Lepr db/db)	پانسمان‌های هیدروژل PVA آزاد کننده NO	موضعی	↑ ضخامت بافت گرانوله در محل زخم ↑ سطح NO و GSH پوست	۹۳
موش سوری	BALB-C	نر	نوع یک (تزریق STZ)	باندژهای حاوی نانوذرات دهنده‌ی NO	موضعی	↑ فعالیت SOD و کاتالاز پوست ↓ محتوای MDA پوست ↑ VEGF و TGF-β سرم	۹۴
موش سوری	NR	نر	نوع یک (تزریق STZ)	L-آرژینین	موضعی	↑ بیان TGF-β در محل زخم ↑ بیان iNOS ↑ التیام زخم	۸۳

NR گزارش نشده

GSH: Glutathione, SOD: Superoxide dismutase, MDA: Malondialdehyde

از روش‌های دیگر جهت افزایش تولید NO در محل زخم استفاده از باندژهای حاوی نانوذرات دهنده‌ی NO است که باعث افزایش التیام زخم در موش‌های دیابتی نوع یک می‌شوند.[۹۴]

اگرچه NO اثرات مفیدی می‌تواند بر روی التیام زخم دیابتی در دیابت نوع یک بگذارد، اما چون یک مولکول گازی با نیمه عمر کوتاه می باشد، حفظ یک میزان مؤثر از NO در محل زخم یک مشکل آشکار در بالین است و برای پیدا کردن راه حل مناسب نیاز به مطالعات بیشتری است. علاوه بر این، التیام زخم پوستی در جوندگان نمی‌تواند به طور کامل التیام زخم پوستی در انسان را تقلید کند[۹۵،۹۶] که لزوم انجام مطالعات انسانی در این زمینه را نشان می‌دهد. در جدول ۵ برخی از خصوصیات آناتومیکی و فیزیولوژیکی پوست انسان با جوندگان که در روند التیام زخم نقش دارند به صورت مختصر مقایسه شده‌اند.

جدول ۵- مقایسه‌ی ویژگی‌های آناتومیک و فیزیولوژیک پوست انسان با جوندگان

ویژگی	انسان	جوندگان
ساختار پوست	پوست محکم	پوست شل
الگوی اولیه در التیام زخم	تشکیل اپی‌تلیال مجدد	انقباض زخم
عضله‌ی پانیکولوس کانوزوس	ندارد	دارد
آنزیم L-گلوکونولاکتون	ندارد	دارد
غدد اِکرین و آپوکرین	دارد	ندارد

نتیجه‌گیری و آینده‌نگری

کاهش سطح سرمی و پوستی NO در دیابت، ناشی از افزایش سوپراکسایدها و افزایش فاکتورهای التهابی در افراد دیابتی از عوامل تأثیرگذار در تأخیر روند ترمیم زخم دیابتی است. علی‌رغم شیوع بالاتر زخم پای دیابتی در بیماران دیابتی نوع دو، بیشتر مطالعات انجام شده جهت بررسی اثرات مفید NO بر روی زخم در افراد دیابتی نوع یک صورت گرفته است که لزوم بررسی بیشتر در بیماران دیابتی نوع ۲ را نشان می‌دهد. تجویز دهنده‌های NO با هدف افزایش NO در محل زخم، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی با اثرات مفید بر روی التیام زخم دیابتی مورد توجه قرار بگیرد. NO از طریق افزایش رگ‌زایی، افزایش سنتز کلاژن، افزایش قدرت انقباضی زخم، افزایش مهاجرت سلولی و انتقال مواد مغذی به ناحیه زخم باعث تسریع روند التیام زخم دیابتی می‌شود. تمام این اثرات به طور بالقوه برای مدیریت زخم پای دیابتی اهمیت دارد.

سپاسگزاری: این پژوهش با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (گرنت: ۱۴۰۸۵ و ۹۷۰۶) انجام شده است.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

References

1. Crawford K. Review of 2017 Diabetes Standards of Care. Nurs Clin North Am 2017; 52: 621-63.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract 2017; 128: 40-50.
3. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719-24.
4. Kunkemoeller B, Kyriakides TR. Redox Signaling in Diabetic Wound Healing Regulates Extracellular Matrix Deposition. Antioxid Redox Signal 2017; 27: 823-38.
5. Vileikyte L. Diabetic foot ulcers: a quality of life issue. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 246-9.
6. Ghasemi A, Jeddi S. Anti-obesity and anti-diabetic effects of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2017; 70: 9-24.
7. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—a review on pathophysiology, classification and microbial etiology. Diabetes Metab Syndr 2015; 9: 192-9.
8. Heltianu C, Guja C. Role of nitric oxide synthase family in diabetic neuropathy. J Diabetes Metab 2011; 5: 002.
9. Allen JD, Giordano T, Kevil CG. Nitrite and nitric oxide metabolism in peripheral artery disease. Nitric Oxide 2012; 26: 217-22.
10. Wei XQ, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng Gj, Huang Fp, et al. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase. Nature 1995; 375: 408.
11. Klebanoff SJ. Reactive nitrogen intermediates and antimicrobial activity: role of nitrite. Free Radical Biology and Medicine 1993; 14: 351-60.
12. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. Am J Surg 2004; 187: S25-S8.
13. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. Diabetes Ther 2012; 3: 4.
14. Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. Wound Repair 2010; 18: 433-8.
15. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. Am J Pathol 2004; 164: 1935-47.
16. Khaksari-Haddad M. Omega-3 fatty acids and wound healing in diabetes. Koomesh 2004; 5: 121-32.
17. Hayashi D, Kawakami K, Ito K, Ishii K, Tanno H, Imai Y, et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: A critical role of endothelial nitric oxide synthase. Wound Repair Regen 2012; 20: 887-95.
18. Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, et al. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy. BMC Musculoskelet Disord 2009; 10: 54.
19. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. Am J Surg 2002; 183: 406-12.
20. Efron DT, Most D, Barbul A. Role of nitric oxide in wound healing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3: 197-204.
21. Isenberg JS, Ridnour LA, Espey MG, Wink DA, Roberts DA. Nitric oxide in wound-healing. Microsurgery 2005; 25: 442-51.
22. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Ann Med 2017; 49: 106-16.
23. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, Goodman L, Botros M, Armstrong DG, et al. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. J Am Acad Dermatol 2014; 70: 1-18.
24. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care 1983; 6: 87-91.
25. Lavery L, Van Houtum W, Harkless L. In-hospital mortality and disposition of diabetic amputees in The Netherlands. Diabet Med 1996; 13: 192-7.
26. Iverson M, Tell GS, Riise T, Hanestad BR, Qstbye T, Graue M, et al. History of foot ulcer increases mortality among individuals with diabetes: ten-year follow-up of the Nord-Trondelag Health Study, Norway. Diabetes Care 2009; 32: 2193-9.
27. Mashayekhi M, Larijani B, Mohajeri M, Rambod C. Frequency of amputation in patients with diabetic foot ulcer hospitalized in Shariati Hospital, 2002- 2011. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders 2013; 12: 543-54. [Farsi]
28. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005; 366: 1736-43.
29. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. Plast Surg Int 2013; 2013: 146764.
30. Su WH, Cheng MH, Lee WL, Tsou TS, Chang WH, Chen CS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation? Mediators Inflamm 2010; 2010: 413238.
31. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. Plastic and reconstructive surgery 2016; 138: 18S-28S.
32. Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. Journal of the Chinese Medical Association 2018; 81: 94-101.
33. Kunkemoeller B, Kyriakides TR. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition. Antioxid Redox Signal 2017; 27: 823-38.
34. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Percoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. Wound Repair Regen 1994; 2: 165-70.
35. Whitney JD. Overview: acute and chronic wounds. Nurs Clin North Am 2005; 40: 191-205.
36. Izadi K, Ganchi P. Chronic wounds. Clin Plast Surg 2005; 32: 209-22.
37. Krischel V, Bruch-Gerharz D, Suschek C, Kröncke K-D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts. J Invest Dermatol 1998; 111: 286-91.
38. Wolf R, Schönfelder G, Paul M, Blume-Peytavi U. Nitric oxide in the human hair follicle: constitutive and dihydrotestosterone-induced nitric oxide synthase expression and NO production in dermal papilla cells. J Mol Med 2003; 81: 110-7.
39. Mowbray M, Tan X, Wheatley PS, Morris RE, Weller RB. Topically applied nitric oxide induces T-lymphocyte infiltration in human skin, but minimal inflammation. J Invest Dermatol 2008; 128: 352-60.
40. Teixeira M, Williams T, Hellewell P. Role of prostaglandins and nitric oxide in acute inflammatory reactions in guinea-pig skin. Br J Pharmacol 1993; 110: 1515-21.
41. Warren JB. Nitric oxide and human skin blood flow responses to acetylcholine and ultraviolet light. FASEB J 1994; 8: 247-51.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

42. Roméro-Graillet C, Aberdam E, Biagoli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes. J Biol Chem 1996; 271: 28052-6.
43. Weller R, Schwentker A, Billiar TR, Vodovotz Y. Autologous nitric oxide protects mouse and human keratinocytes from ultraviolet B radiation-induced apoptosis. Am J Physiol Cell Physiol 2003; 284: C1140-C8.
44. Mowbray M, McLintock S, Weerakoon R, Lomatschinsky N, Jones S, Rossi AG, et al. Enzyme-independent NO stores in human skin: quantification and influence of UV radiation. J Invest Dermatol 2009; 129: 834-42.
45. Cals-Grierson MM, Ormerod A. Nitric oxide function in the skin. Nitric Oxide 2004; 10: 179-93.
46. Stancic A, Jankovic A, Korac A, Buzadzic B, Otasevic V, Korac B. The role of nitric oxide in diabetic skin (patho) physiology. Mech Ageing Dev 2017; 30: 11-9.
47. Paunel AN, Dejam A, Thelen S, Kirsch M, Horstjann M, Gharini P, et al. Enzyme-independent nitric oxide formation during UVA challenge of human skin: characterization, molecular sources, and mechanisms. Free Radic Biol Med 2005; 38: 606-15.
48. Whitlock DR, Feelisch M. Soil bacteria, nitrite and the skin. The Hygiene Hypothesis and Darwinian Medicine: Springer; 2009. p. 103-15.
49. Shimizu Y, Sakai M, Umemura Y, Ueda H. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in normal human skin: expression of endothelial-type and inducible-type nitric oxide synthase in keratinocytes. J Dermatol 1997; 24: 80-7.
50. Sakai M, Shimizu Y, Nagatsu I, Ueda H. Immunohistochemical localization of NO synthases in normal human skin and psoriatic skin. Arch Dermatol Res 1996; 288: 625-7.
51. Jackson M, Frame F, Weller R, McKenzie RC. Expression of nitric oxide synthase III (eNOS) mRNA by human skin cells: melanocytes but not keratinocytes express eNOS mRNA. Arch Dermatol Res 1998; 290: 350-2.
52. Stallmeyer B, Anhold M, Wetzler C, Kahlina K, Pfeilschifter J, Frank S. Regulation of eNOS in normal and diabetes-impaired skin repair: implications for tissue regeneration. Nitric Oxide 2002; 6: 168-77.
53. Joshi M, Strandhoy J, White W. Nitric oxide synthase activity is up-regulated in melanoma cell lines: a potential mechanism for metastases formation. Melanoma Res 1996; 6: 121-6.
54. Wang R, Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, Tredget EE. Human dermal fibroblasts produce nitric oxide and express both constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms. J Invest Dermatol 1996; 106: 419-27.
55. Jankovic A, Ferreri C, Filipovic M, Ivanovic-Burmazovic I, Stancic A, Otasevic V, et al. Targeting the superoxide/nitric oxide ratio by L-arginine and SOD mimic in diabetic rat skin. Free RadicRes 2016; 50(sup1): S51-S63.
56. Bull HA, Hothersall J, Chowdhury N, Cohen J, Dowd PM. Neuropeptides induce release of nitric oxide from human dermal microvascular endothelial cells. J Invest Dermatol 1996; 106: 655-60.
57. Roméro-Graillet C, Aberdam E, Clément M, Ortonne JP, Ballotti R. Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. J Clin Invest 1997; 99: 635-42.
58. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. Int J Mol Sci 2013; 14: 12222-48.
59. Opländer C, Suschek CV. The role of photolabile dermal nitric oxide derivates in ultraviolet radiation (UVR)-induced cell death. Int J Mol Sci 2012; 14: 191-204.
60. Brusilow SW, Gordes EH. Ammonia secretion in sweat. American Journal of Physiology-Legacy Content 1968; 214: 513-7.
61. Weller R, Pattullo S, Smith L, Golden M, Ormerod A, Benjamin N. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. J Invest Dermatol 1996; 107: 327-31.
62. Öhman H, Vahlquist A. The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the "acid skin mantle"? J Invest Dermatol 1998; 111: 674-7.
63. Hanson KM, Behne MJ, Barry NP, Mauro TM, Gratton E, Clegg RM. Two-photon fluorescence lifetime imaging of the skin stratum corneum pH gradient. Biophys J 2002; 83: 1682-90.
64. Suschek CV, Opländer C, van Faassen EE. Non-enzymatic NO production in human skin: effect of UVA on cutaneous NO stores. Nitric Oxide 2010; 22: 120-35.
65. Rizk M, Witte MB, Barbul A. Nitric oxide and wound healing. World J Surg 2004; 28: 301-6.
66. Luo JD, Chen AF. Nitric oxide: a newly discovered function on wound healing. Acta Pharmacol Sin 2005; 26: 259-64.
67. Boykin JV Jr. Wound nitric oxide bioactivity: a promising diagnostic indicator for diabetic foot ulcer management. J Wound Ostomy Continence Nurs 2010; 37: 25-32.
68. Schäffer MR, Tantry U, Efron PA, Ahrendt GM, Thornton FJ, Barbul A. Diabetes-impaired healing and reduced wound nitric oxide synthesis: a possible pathophysiologic correlation. Surgery 1997; 121: 513-9.
69. Witte MB, Thornton FJ, Tantry U, Barbul A. L-Arginine supplementation enhances diabetic wound healing: involvement of the nitric oxide synthase and arginase pathways. Metabolism 2002; 51: 1269-73.
70. Bitto A, Irrera N, Pizzino G, Pallio G, Mannino F, Vaccaro M, et al. Activation of the EPOR-β common receptor complex by cibinetide ameliorates impaired wound healing in mice with genetic diabetes. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2018; 1864: 632-9.
71. Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. J Invest Dermatol 1999; 113: 1090-8.
72. Zhang Z, Zhao M, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y. Oral administration of skin gelatin isolated from chum salmon (Oncorhynchus keta) enhances wound healing in diabetic rats. Mar Drugs 2011; 9: 696- 711.
73. Witte M, Kiyama T, Barbul A. Nitric oxide enhances experimental wound healing in diabetes. Br J Surg 2002; 89: 1594-601.
74. Schäffer M, Tantry U, Ahrendt GM, Wasserkrug HL, Barbul A. Acute protein-calorie malnutrition impairs wound healing: a possible role of decreased wound nitric oxide synthesis. J Am Coll Surg 1997; 184: 37-43.
75. Laing T, Hanson R, Chan F, Bouchier-Hayes D. Effect of pravastatin on experimental diabetic wound healing. J Surg Res 2010; 161: 336-40.
76. Shi HP, Most D, Efron DT, Witte MB, Barbul A. Supplemental L-arginine enhances wound healing in diabetic rats. Wound Repair and Regen 2003; 11: 198-203.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

77. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-25.
78. Assmann TS, Brondani LA, Boucas AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide 2016; 61: 1-9.
79. Luo JD, Wang YY, Fu WL, Wu J, Chen AF. Gene therapy of endothelial nitric oxide synthase and manganese superoxide dismutase restores delayed wound healing in type 1 diabetic mice. Circulation 2004; 110: 2484-93.
80. Kämpfer H, Pfeilschifter J, Frank S. Expression and activity of arginase isoenzymes during normal and diabetes-impaired skin repair. J Invest Dermatol 2003; 121: 1544-51.
81. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. Nutr Clin Pract 2005; 20: 52-61.
82. Yamasaki K, Edington HD, McClosky C, Tzeng E, Lizonova A, Kovesdi I, et al. Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer. J Clin Invest 1998; 101: 967-71.
83. Jerônimo MS, Barros AD, MoritaI VE, Alves EO, Souza NL, Almeida RM, et al. Oral or topical administration of L-arginine changes the expression of TGF and iNOS and results in early wounds healing. Acta Cir Bras 2016; 31: 586-96.
84. Gurdol F, Cimsit M, Oner-Iyidogan Y, Koçak H, Sengun S, Yalcinkaya-Demirsoz S. Collagen synthesis, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. Physiol Res 2010; 59: 423-9.
85. Yang Y, Yin D, Wang F, Hou Z, Fang Z. In situ eNOS/NO up-regulation—a simple and effective therapeutic strategy for diabetic skin ulcer. Sci Rep 2016; 6: 30326.
86. Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Jeddi S, Farrokhfall K, Zardooz H, Ghasemi A. Nitrite increases glucose-stimulated insulin secretion and islet insulin content in obese type 2 diabetic male rats. Nitric Oxide 2017; 64: 39-51.
87. 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.
88. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Beneficial effects of inorganic nitrate/nitrite in type 2 diabetes and its complications. Nutr Metab 2015; 12: 16.
89. Weller R, Ormerod AD, Hobson RP, Benjamin NJ. A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 559-63.
90. Ormerod A, White M, Shah S, Benjamin N. Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream. Br J Dermatol 199; 141: 1051-3.
91. Phillips R, Adjei O, Lucas S, Benjamin N, Wansbrough-Jones M. Pilot randomized double-blind trial of treatment of Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer) with topical nitrogen oxides. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2866-70.
92. Weller R, Finnen MJ. The effects of topical treatment with acidified nitrite on wound healing in normal and diabetic mice. Nitric Oxide 2006; 15: 395-9.
93. Masters KSB, Leibovich SJ, Belem P, West JL, Poole-Warren LA. Effects of nitric oxide releasing poly (vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice. Wound Repair Regen 2002; 10: 286-94.
94. Samaha R, Othman AI, El-Sherbiny IM, Amer MA, Elhusseini F, ElMissiry MA, et al. Topical Nitric oxide in nanoformulation enhanced wound healing in experimental diabetes in mice. Research Journal Of Pharmaceutical Biological And Chemical Sciences 2017; 8: 499-514.
95. Trøstrup H, Thomsen K, Calum H, Hoiby N, Moser C. Animal models of chronic wound care: the application of biofilms in clinical research. Chronic Wound Care Mangament Res 2016; 3: 123-32.
96. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. Wound Repair Regen 2004; 12: 591-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]

Review Article

The Role of Nitric Oxide Donors in Wound Healing in Diabetes Mellitus

Afzali H[1], Norouzirad R[2], Khaksari M[1], Ghasemi A[2]

[1]Department of Physiology and Pharmacology, Afzali Pour Medical Faculty, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, [2]Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 18/12/2018 **Accepted**: 01/06/2019

Abstract

Introduction: Diabetic foot ulcer is a serious complication of diabetes mellitus; it consists of lesions in the deep tissues associated with neurological disorders and peripheral vascular disease in the lower limbs. Delayed wound healing in diabetes leads to long-term hospitalization and even amputation of distal organs. Diabetes mellitus is associated with decreased nitric oxide bioavailability that causes dysfunction of the skin. Nitric oxide, a short-lived free radical, is produced in the skin, where it has important physiological functions. Much evidence suggests that nitric oxide accelerates wound healing. This review describes the pathways of nitric oxide production in the skin as well as role of nitric oxide donors in diabetic wound healing. Increased oxidative stress and arginase activity contribute to decreased nitric oxide bioavailability in diabetes. Based on data available, nitric oxide donors such as nitrite increase nitric oxide levels in the diabetic wound and improve would healing. It seems that increased nitric oxide in diabetic patients improves wound healing by increased collagen deposition and keratinocytes proliferation in the wound edges there by increasing reepithelialization capacity, chemoattractant of cytokines, increased formation of small blood vessels and increased blood flow to the wound site. In conclusion, nitric oxide donors could be considered as a potential and cost-effective treatment for diabetic wounds.

Keywords: Nitric oxide, Wound healing, Diabetic foot ulcer, Diabetes mellitus

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-21]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.1.5.5]