

بررسی اثرات آنتی‌اکسیداتیو Semelil (آنژی پارس) در بیماران دیابتی؛ یک کار آزمایشی بالینی دوسوکور

محبوبه همت‌آبادی^۱، سمیه بخشایشی^۱، محمد عبداللهی^۲، رامین حشمت^۱، غزل خوشه‌چین^۱، امید عظیم عراقی^۱، باقر لاریجانی^{۳*}

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان و همراه با عوارض متعددی می‌باشد که نه تنها برای بیمار ناتوان کننده و مزاحم است، بلکه بار فراوانی را بر سیستم سلامت جامع وارد می‌کند. یکی از سازوکارهای مطرح در ایجاد عوارض دیابت، عدم تعادل بین عوامل اکسیدان و آنتی اکسیدان در بدن می‌باشد و مطالعات متعددی جهت تصحیح یا تأخیر در این فرآیند و در نهایت کاهش عوارض مزمن انجام گرفته‌اند.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دوسویه کور، ۶۱ بیمار مبتلا به دیابت که تحت درمان با داروهای خوراکی کاهنده قندخون بودند به دو گروه تقسیم و اثرات آنتی‌اکسیداتیو درمان ۳ ماهه با داروی Semelil (آنژی پارس) که یک ترکیب گیاهی جدید و مؤثر در درمان زخم پای دیابتی می‌باشد، در مقایسه با دارونما مورد مطالعه قرار گرفت. بررسی‌های آزمایشگاهی پایه و ۳ ماه پس از درمان شامل شمارش کامل خون، قندخون ناشتا، پروفایل چربی‌ها، انسولین ناشتا، بررسی کارکرد کبدی، کلیوی همراه با اندازه‌گیری سطوح HS-CRP، TNF- α و هموسیستئین انجام شد. وضعیت سیستم اکسیداتیو نیز با بررسی‌های آزمایشگاهی ظرفیت آنتی اکسیداتیو تام، پراکسیداسیون چربی، اندزه‌گیری دئوکسی گوانوزین و گروه‌های کربونیل سرم مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: به جز تغییر در سطوح دئوکسی گوانوزین ($P = 0/05$) پس از مصرف آنژی پارس، تغییر معنی‌داری در سایر پارامترهای التهابی و اکسیداتیو مورد بررسی روی نداد.

نتیجه‌گیری: سازوکارهای دیگری بجز اثرات آنتی‌اکسیداتیو در بهبود زخم پای دیابتی ناشی از آنژی پارس دخالت دارند.

واژگان کلیدی: دیابت، Semlil، آنژی پارس، اثرات آنتی‌اکسیداتیو

نسخه انگلیسی این مقاله در مجله دارو دوره ۱۷ شماره ۱ تابستان ۲۰۰۹ به چاپ رسیده است.

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- مرکز تحقیقات دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ - ۰۲۱، نامبر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ - ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

دیابت از شایع ترین بیماری های متابولیک در سراسر جهان می باشد. در دیابت نوع ۲ یا دیابت غیروابسته به انسولین، علل مختلفی منجر به اختلال در هموستاز گلوکز می شوند. هم در دیابت نوع ۱ و هم نوع ۲، استرس اکسیداتیو به شکل واضحی افزایش می یابد [۱]. استرس اکسیداتیو، ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و دفاع آنتی اکسیداتیو بدن می باشد. ارتباط بین سطوح بالای قندخون و فعال شدن استرس اکسیداتیو در مطالعات مختلفی نشان داده شده است [۲]. عوامل متعددی در افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن در دیابت نقش دارند که از جمله آنها سطوح بالای قندخون است که با سازوکارهای مختلف باعث فعال شدن مسیرهای مربوط به استرس اکسیداتیو می شود. در دیابت بین پراکسیداسیون چربی و سطح هموسیستئین پلاسما در دیابت ارتباط وجود دارد و مسیر اکسیداتیو مرتبط با هموسیستئین در آسیب عروقی دخیل می باشد [۳]. از عوامل مؤثر در دفاع آنتی اکسیداتیو می توان به گلوکوتیون و سوپراکسید دیس موتاز اشاره نمود که در دیابتی ها کاهش نشان می دهند [۴].

اثرات فعال شدن مسیرهای التهابی و اکسیداتیو، خود را با علائمی مانند افزایش فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و نیز افزایش در مقادیر Highly Sensitive-CRP پلاسما و WBC و تغییرات چربی های پلاسما و دیگر نشانگرهای استرس اکسیداتیو نشان می دهد. از سیتوکین های التهابی می توان به $TNF-\alpha$ اشاره کرد که در ایجاد مقاومت به انسولین و آسیب عروقی مؤثر می باشد [۵]. کاهش استرس اکسیداتیو به شکل مستقیم و غیرمستقیم هدف بسیاری از مطالعات بوده است [۶]. فعالیت بدنی روزانه و کاهش وزن می تواند به ایجاد تعادل در سیستم اکسیدان- آنتی اکسیدان کمک نماید [۷]. در مطالعات جدیدتر، توجه زیادی به خصوصیات آنتی اکسیداتیو منابع طبیعی و گیاهی معطوف شده است و به نظر می رسد که چنین ترکیباتی در بهبود درمان دیابت مؤثر باشند. اثرات آنتی اکسیدان ترکیبات کومارین و فلاونوئیدها مورد مطالعه قرار گرفته اند و در مطالعات تجربی مؤثر نشان داده اند [۸]. در این مطالعه اثرات

آنتی اکسیداتیو یک داروی گیاهی جدید به نام semelil (آنژی پارس) مورد بررسی قرار گرفت.

این دارو از یک ترکیب گیاهی به نام *Melilotus Officinalis* بدست می آید که حاوی موادی مانند ۷-هیدروکسی کومارین و فلاونوئیدها می باشد. آنژی پارس یک داروی مؤثر در درمان زخم پای دیابتی بدون عوارض جانبی قابل توجهی می باشد که در مراحل مختلف کارآزمایی های بالینی مورد مطالعه قرار گرفته است [۹].

روش ها

افراد مورد مطالعه

تعداد ۶۱ بیمار که براساس معیارهای WHO مبتلا به دیابت نوع ۲ بوده و در کلینیک دیابت بیمارستان شریعتی تهران تحت درمان بودند، در یک فاصله زمانی ۶ ماهه (از مهر ماه تا اسفند ماه ۱۳۸۷) وارد این طرح شدند. پس از انتخاب بیماران، به تمامی آنها اطلاعات جامعی در مورد این مطالعه داده شده و فرم رضایت نامه کتبی تکمیل گردید. پروتکل این مطالعه به تأیید کمیته اخلاق در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید. بیمارانی که وارد طرح شدند شامل مردان و زنان ۲۰ تا ۶۰ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت درمان با داروهای خوراکی کاهنده قندخون و فاقد سابقه بیماری عفونی یا التهابی در حداقل ۴ تا ۶ هفته قبل از مراجعه بودند. مواردی که باعث خروج افراد از مطالعه شد شامل رتئیوپاتی پرولیفراتیو، سابقه نارسایی کلیوی ($270 \mu\text{mol/L}$ کراتینین)، بیماری عروق کرونر شناخته شده، بیماری کبدی مزمن، زخم پای دیابتی، بیماری ریوی مزمن، مصرف سیگار یا الکل، حاملگی، سن زیر ۲۰ یا بالای ۶۰ سال، سابقه مصرف ویتامین ها یا ترکیبات گیاهی سنتی در عرض ۴ تا ۶ هفته قبل از مراجعه و عدم رضایت برای شرکت در مطالعه بودند.

ارزیابی های بالینی و آزمایشگاهی

در بررسی اولیه، پرسشنامه ای شامل اطلاعات فردی، سوابق بیماری ها و مصرف داروها توسط پزشک مجری طرح تکمیل شد و معاینات بالینی کامل شامل بررسی دقیق از نظر

است و جذب حداکثر در ۳۷۰ nm توسط اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری می‌شود [۱۳]

۴- دئوکسی گوانوزین: ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین یک بیورمارکر شایع مورد استفاده جهت نشان دادن آسیب اکسیداتیو DNA می‌باشد که توسط تکنیک ELISA اندازه‌گیری می‌شود و جذب حداکثر در ۴۱۲ nm ایجاد می‌شود [۱۴].

کلیه کیت‌های مورد استفاده در آزمایش‌های ۲ تا ۴ مربوط به شرکت Cayman chemical بود و تست FRAP به صورت دستی در آزمایشگاه مرکز تحقیقات داروسازی انجام شد.

پروتکل مطالعه

پس از ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی پایه، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه دارو، بیماران تحت درمان با آنژی پارس (کپسول ۱۰۰ mg دو بار در روز) قرار گرفتند. دارونما که یک پلی مر غیر قابل جذب بود نیز با همین مقدار در گروه دارونما تجویز شد. هم دارو و هم دارونما توسط شرکت پارس روس ساخته شده است. پس از دوازده ماه، کلیه آزمایش‌ها که به صورت پایه انجام شده بودند تکرار شدند.

به شرکت کنندگان توضیحات کاملی درباره اثرات مصرف ویتامین‌ها و داروهای طب سنتی بر نتایج مطالعه داده شده و بر عدم مصرف این ترکیبات در طی مطالعات تأکید شد. همچنین توصیه گردید که از فعالیت ورزشی شدید اجتناب شود و در شیوه زندگی، رژیم غذایی و داروی قبلی، تغییری ایجاد نکنند و هرگونه بیماری یا عفونت جدید اطلاع داده شود. جهت ارزیابی مصرف دارو و عوارض آن، بیماران در ابتدا پس از ۲ هفته و سپس ماهانه مورد بررسی قرار گرفتند.

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۴ انجام شد و داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند. جهت مقایسه پارامترهای کمی قبل و پس از درمان، از روش paired t test و برای داده‌های کیفی آزمون chi-square test استفاده گردید. درمقایسه دو گروه دارو و دارونما روش آماری unpaired 2 samples student t test به

علایم زخم پا، عفونت‌ها و عوارض دیابت انجام گردید. پس از ناشتایی ۱۲ تا ۱۴ ساعته، یک نمونه خون ۲۰ cc از بیماران گرفته شد و در عرض سه ساعت بعد مورد سانتریفوژ قرار گرفت. سرم در دمای 80°C - تا زمان انجام آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم نگهداری شد.

آزمایش‌های پایه شامل خون کامل، قند ناشتا، HbA1c، انسولین ناشتا، پروفایل چربی‌ها، تست‌های کارکرد کبدی و کلیوی، HS-CRP TNF- α و هموسیستئین بودند. آزمون‌های مربوط به استرس اکسیداتیو شامل ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو تام، پراکسیداسیون چربی، اندازه‌گیری سطح دئوکسی گوانوزین و گروه‌های کربوتیل سرم نیز در آزمایشگاه مرکز تحقیقات دانشکده داروسازی انجام شد. انسولین ناشتا به روش ELISA و توسط کیت شرکت Monobind اندازه‌گیری شد. هموسیستئین به روش HPLC اندازه‌گیری و TNF- α به روش ELISA ارزیابی شدند (کیت‌ها مربوط به شرکت Cayman chemical می‌باشند). HOMA - IR (ارزیابی مدل هموستاز مقاومت به انسولین) توسط فرمول استاندارد مورد محاسبه قرار گرفت [۱۰].

نحوه انجام آزمایش‌های مربوط به استرس اکسیداسیو و آنتی‌اکسیدان‌های سرم به شرح ذیل می‌باشد:

۱- اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام سرم: توسط روش FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) و براساس اندازه‌گیری توانایی کاهش کمپلکس حاوی Fe^{3+} [Fe(III) - TPTZ] در سرم بیمار و تبدیل به Fe^{2+} در PH پایین بود که قبلاً به تفصیل توضیح داده شده است [۱۱]. کمپلکس بین Fe^{2+} و TPTZ یک طیف رنگ آبی با جذب حداکثر در ۵۹۳ nm ایجاد می‌نماید.

۲- پراکسیداسیون چربی: Malondialdehyde (MDA) محصول نهایی اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده بوده و غلظت آن نشان‌دهنده میزان پراکسیداسیون چربی می‌باشد. در این آزمایش واکنش MDA با اسید تیوباربتوریک (TBA) کمپلکسی ایجاد می‌کند که Thio (TBARS) Barbituric Reactive Substance نامیده می‌شود و توسط اسپکتروفتومتری قابل اندازه‌گیری است [۱۲].

۳- اندازه‌گیری گروه‌های کربونیل: توسط متد Lowry به‌عنوان استاندارد انجام می‌شود که قبلاً توضیح داده شده

کارگرفته شد. برای همه تست‌ها سطح معنی داری $P < 0/05$ مدنظر قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۶۱ بیمار شرکت کننده در این مطالعه، ۳۱ بیمار (۵۰/۸٪) در گروه دارو و ۳۰ بیمار (۴۹/۲٪) در گروه دارونما قرار داشتند. زنان شرکت کننده در گروه دارو ۸۰٪ و در گروه دارونما ۷۶/۷٪ شرکت کنندگان را تشکیل دادند. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده، مشخصات پایه شامل سن، وزن و طول مدت ابتلا به دیابت در شروع مطالعه در هر دو گروه مشابه بوده و تفاوت واضحی از نظر آماری وجود نداشت.

پارامترهای هماتولوژیک شامل هموگلوبین، پلاکت و WBC و یافته‌های بیوشیمیایی همراه با HS-CRP، TNF- α ، انسولین و HOMA-IR قبل و پس از ۳ ماه از درمان در جدول ۲ نمایش داده شده‌اند. در شروع مطالعه، تنها تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه مربوط به سطح تری‌گلیسرید

بود ($P=0/04$). پس از درمان در هر دو گروه کاهش WBC از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/001$) اما از لحاظ بالینی حایز اهمیت نبوده و به حد لکوپنی نرسید. همین الگو در مورد انسولین ناشتا و IR - HOMA روی داد. در گروه دارونما افزایش در AST ($P = 0/006$) و کاهش در سطح تری‌گلیسرید ($P = 0/044$) مشاهده شد. سطح هموسیستئین در گروه دارو افزایش قابل توجهی نسبت به گروه دارونما نشان داد ($P = 0/00$). در جدول ۳ پارامترهای استرس اکسیداتیو قبل از درمان سه ماهه نشان داده شده است. قبل از شروع درمان در این پارامترها تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

پس از اتمام دوره درمان، کاهش معنی داری در سطح دئوکسی گوانوزین در گروه دارو دیده شد ($P = 0/05$) اما در سایر پارامترهای مورد بررسی، تفاوتی پس از پایان درمان در هیچ گروهی دیده نشد. طی دوره درمانی، هیچ‌گونه واکنش دارویی موضعی یا عمومی و عوارض جانبی قابل توجهی نیز مشاهده نشد.

جدول ۱- مشخصات پایه افراد مورد مطالعه در دو گروه دارو و کنترل

متغیر پایه	گروه دارو	گروه کنترل
سن (سال)	۵۱ ± ۶	۵۱ ± ۵
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	۷/۶ ± ۴/۸	۱۰/۷ ± ۹/۷
وزن اولیه (kg)	۷۳/۷ ± ۱۱/۷	۷۸/۳ ± ۱۳/۸
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۸/۲ ± ۳/۹	۲۹/۹ ± ۵/۳

* مقادیر ارائه شده به شکل میانگین \pm انحراف معیار می‌باشند.

تعداد گروه دارو: ۳۱ بیمار دیابتی

تعداد گروه کنترل: ۳۰ بیمار دیابتی

جدول ۲- میانگین پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی و التهابی همراه با سطح هموسیستئین، انسولین و HOMA - IR قبل و پس از درمان در گروه دارو و کنترل

متغیر	گروه دارو		گروه کنترل	
	قبل از درمان	پس از ۱۲ هفته	قبل از درمان	پس از ۱۲ هفته
تعداد گلبول‌های سفید	۷/۶۲±۱/۰۷	۶/۱۳±۱/۲۳	۸/۱۱±۰/۸۴	۶/۳۳±۱/۴۴
هموگلوبین (gr/dl)	۱۳/۱۰±۱/۶	۱۳/۲±۱/۵	۱۲/۶±۱/۵	۱۲/۹±۱/۴
پلاکت	۲۶۶/۹±۵۹/۲	۲۶۸/۳±۵۷/۱	۲۴۳/۴±۵۱/۱	۲۵۸/۸±۵۶/۳
قند ناشتا (mg/dl)	۱۵۶±۴۱	۱۵۶±۴۷	۱۵۵±۴۷	۱۴۶±۴۶
هموگلوبین A1C (%)	۸±۱	۷±۱	۷±۱	۷±۱
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۷۸±۷۶	۱۲۶±۴۵	۱۴۸±۷۲	۱۲۳±۵۳
کلسترول (mg/dl)	۱۸۱±۴۱	۱۷۹±۴۹	۱۵۷±۴۶	۱۶۲±۳۰
کراتینین	۰/۹±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۱±۰/۱
AST (IU/L)	۲۱±۱۳	۱۹±۶	۱۷±۵	۲۰±۶
ALT (IU/L)	۲۱±۱۵	۲۰±۱۲	۱۷±۶	۱۸±۶
TNFα (pg/ml)*	۸۸±۱	۸۳±۱	۸۷±۱	۷۷±۱
HS - CRP (mg/l)	۲/۲±۱/۷	۳/۳±۳/۵	۳/۵±۳/۲	۳/۲±۳/۵
هموسیستئین* (μmol/l)	۸/۸±۱/۳	۱۰±۱/۴	۱۰/۲±۱/۶	۱۱/۲±۱/۵
انسولین ناشتا (Miu/ml)	۱۲±۴/۶	۳/۷±۱/۸	۱۶/۱±۹/۰	۶/۸±۷/۱
HOMA - IR	۲/۴±۲/۷	۱/۵±۱/۱	۶/۶±۴/۴	۲/۴±۲/۷

* برای متغیرهایی که منحنی توزیع نرمال نداشته‌اند مقادیر ارائه شده میانگین جغرافیایی ± انحراف معیار می‌باشد.

† در مقایسه معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

تعداد گروه دارو: ۳۱ بیمار دیابتی

تعداد گروه کنترل: ۳۰ بیمار دیابتی

جدول ۳- میانگین پارامترهای استرس اکسیداتیو قبل و پس از درمان در دو گروه دارو و کنترل

متغیر	گروه دارو		گروه کنترل	
	قبل از درمان	پس از ۱۲ هفته	قبل از درمان	پس از ۱۲ هفته
TBARS* (nmol/ml)	۳/۱±۲/۵	۲/۲±۱/۶	۴/۶±۱/۹	۲/۴±۱/۷
FRAP (nmol/ml)	۸۳۸/۴±۲۲۷/۴	۸۹۷/۳±۲۴۲	۷۶۳/۸±۱۷۱	۸۷۰/۳±۱۹۰/۵
دئوکسی‌گوانوزین (Pg/ml)	۵۴۵/۳±۷۰/۳	۴۹۵/۱±۹۳/۳	۵۷۴/۵±۸۱/۵	۵۲±۸۶/۴
گروه کربونیل (nmol/ml)	۰/۰۳۸±۰/۰۰	۰/۰۴۳±۰/۰۰	۰/۰۴±۰/۰۱	۰/۰۳۱±۰/۰۱

* پراکسیداسیون چربی که به علت نداشتن منفی توزیع نرمال مقادیر ارائه شده میانگین جغرافیایی ± انحراف معیار می‌باشند.

+ ظرفیت آنتی‌اکسیدان توتال سرم

† در مقایسه معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

بحث

دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن و پیشرونده همراه با مقاومت به انسولین و یا کمبود آن می‌باشد. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و یا نقص در حذف این عوامل توسط آنتی اکسیدان‌های داخلی، شرایطی ایجاد می‌کند که استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود و در ایجاد عوارض مزمن عروقی دیابت؛ هم از نوع میکروواسکولر و هم از نوع ماکروواسکولر دخالت دارد [۱۵].

آنتی‌اکسیدان‌های فراوانی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از این ترکیبات می‌توان به ویتامین E اشاره کرد که با مقادیر بالا می‌تواند در کاهش استرس اکسیداستیو و اختلالات عروقی مؤثر باشد [۱۶].

بیشتر کارآزمایی‌های بالینی که تاکنون انجام شده‌اند؛ کوتاه مدت بوده، حجم نمونه کمی داشته و فقط پارامترهای ابتدایی را مورد بررسی قرار داده‌اند و در مقایسه با مطالعات محیط کشت و حیوانی، کارآزمایی‌های بالینی نتایج متغیر و گیج کننده‌ای داشته‌اند. در یک مطالعه بزرگ به نام "Heart Outcome Prevention Evaluation" که ویتامین E استفاده شده است، اثرات مفیدی بر عوارض میکروواسکولر در بیش از ۳۰۰۰ بیمار دیابتی دیده نشده است [۱۷].

در این مطالعه ما کاهش سطح دئوکسی گوانوزین را پس از ۳ ماه مصرف آنژی پارس ملاحظه نمودیم که یک پارامتر مربوط به آسیب DNA و استرس اکسیداتیو می‌باشد [۱۸]. این دارو یک ترکیب مؤثر جدید در درمان زخم پای دیابتی است که فاقد توکسیسیتی حاد و مزمن در مطالعات بالینی و تجربی بوده است [۲۳-۱۹].

نشان داده شده است که *Melilotus Officinalis* در کاهش التهاب، تنظیم سیستم ایمنی و بهبود جریان خون عروقی مؤثر است که مربوط به اثرات کومارین‌های طبیعی در این ترکیبات بوده و باعث مهار آسیب DNA سلولی می‌شود [۲۴ و ۲۵]. نتایج مشابهی در کاهش استرس اکسیداتیو با کومارین در رت دیابتی نیز گزارش شده است [۲۶]. مطالعه قبلی منتشر شده‌ای در مورد اثرات آنتی‌اکسیداتیو آنژی پارس وجود ندارد.

اگرچه این دارو توانست دئوکسی گوانوزین را کاهش دهد، اما اثری بر سایر پارامترهای استرس اکسیداتیو شامل TBARS و گروه‌های کربونیل نداشت و نتوانست ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو پلاسما (FRAP) را افزایش دهد. در مقابل، دارونما توانست FRAP را افزایش و TBARS را کاهش دهد که می‌تواند به علت اثرات عوامل مختلفی بر سیستم استرس اکسیداتیو مانند فعالیت بدنی، رژیم غذایی و اثر دارونما باشد. همچنین درمان با داروی آنژی پارس در مقایسه با دارونما با افزایش در سطح هموسیستئین همراه بود که این نیز می‌تواند مربوط بر اثر عوامل مخدوش کننده مطالعه مانند موارد فوق بوده باشد.

هیپرهومیوسیستئینی در دیابت نوع ۱ می‌تواند با کاهش دفاع آنتی‌اکسیداتیو همراه باشد و در عین حال سطح آن تحت تأثیر داروهای مختلفی تغییر می‌کند [۲۷، ۱۰].

داروهای مختلفی جهت کاهش استرس اکسیداتیو مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که نتوانسته‌اند در مطالعات بالینی مؤثر باشند. از آن جمله می‌توان به آلوپرنول اشاره کرد که در مطالعات تجربی با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و بهبود عوامل آنتی‌اکسیدان همراه بوده است اما در مقایسه با دارونما در مطالعات انسانی نتایج متغیری داشته است [۲۸ و ۲۹]. پنتوکسی‌فیلین هم اگر چه توانسته است پراکسیداسیون چربی را کاهش دهد، اما با بهبود قابل توجهی در HbA1c همراه نبوده است [۳۰]. آنژی پارس یک ترکیب گیاهی است که تمامی مراحل کارآزمایی بالینی را طی نموده و یک درمان جدید در زخم پای دیابتی است و از سازوکارهای مطرح در مورد اثرات آن، بهبود آنژیوژنز و نیز کاهش استرس اکسیداتیو پیشنهاد شده است [۳۱].

این مطالعه با محدودیت‌هایی از جمله حجم نمونه پایین و طول مدت کم همراه بود و نتوانست است به طور کاملی سایر عوامل مخدوش کننده مثل فعالیت فیزیکی و تغذیه را کنترل نماید. این مطالعه به مدت ۶ ماه ادامه یافته و ممکن است نتایج دیگری حاصل شود که بعداً گزارش خواهد شد.

اگر چه گزارش‌های متعددی بر نقش رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز دیابت و عوارض آن دلالت دارند و ترکیبات دارویی نیز نتوانسته‌اند اثرات آنتی‌اکسیداتیو مفیدی در این

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم و تمام افراد شرکت کننده در این مطالعه بیان می‌دارند و نیز از شرکت پارس‌روس به جهت تأمین دارو و دارونما تشکر می‌نماید.

زمینه نشان دهند [۳۷ - ۳۲]؛ اما با توجه به این مطالعه مشکل است که بتوان اثرات مفید آنژی‌پارس را به اثرات آنتی‌اکسیداتیو آن نسبت داد. ما معتقدیم که سازوکارهای دیگری بجز اثرات آنتی‌اکسیداتیو در بهبود بالینی مشاهده شده با این ترکیب گیاهی جدید مؤثر هستند که بایستی در آینده مشخص شوند.

مأخذ

- Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 615-619.
- Penckofer S, Schwertz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and prooxidants. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16(2): 68-85.
- Gopaul NK, Anggard EE, Mallet AI, Betteridge DJ, Wolff SP, et al. Plasma 8-epi-PGF2 alpha levels are elevated in individuals with NIDDM. *FEBS Lett* 1995; 368: 225-229.
- Evans J.L, Goldfine I.D, Maddux B.A, Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:599-622.
- Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance and vascular function. *Int J Clin Pract* 2008; 62(7): 1087-1095.
- Vessby J, Basu S, Mohsen R, Berne C, Vessby B. Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus. *J Intern Med* 2002; 251:69-76.
- Dengel PS, Pratley RE, Hagberg JM, Rogus EM, Goldberg AP. Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J Appl Physiol* 1996; 81: 318-325.
- Larkins, Nicholas, Wynn S. Pharmacognosy: Phytomedicines and their mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(1): 291-327.
- Larijani B, Heshmat R, Bahrami A, Delshad H, Ranjbar Omrani G, Mohammad K, Heidarpour R, Mohajeri Tehrani MR, Kamali K, Farhadi M, Gharibdoust F, Madani SH. Effects of Intravenous Semelil (ANGIPARS™) on Diabetic Foot Ulcers Healing: A Multicenter Clinical Trial. *DARU* 2008; 16: 35-40.
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007; 21: 118-123.
- Benzi IF, Strain S. Ferric reducing antioxidant assay. *Meth. Enzymol* 1999; 292: 15-27.
- Satho K. Serum lipid peroxidation in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chem Acta* 1978; 90: 37-43.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, et al. Determination of carbonyl content oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990; 184: 464-478.
- Breton J, Michael F. Measurement of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine by a commercially available ELISA Test: Comparison with HPLC/electrochemical detection in Calf thymus DNA and determination in human serum. *Analytical Letters* 2003; 36(1): 123-134.
- Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 365-373.
- Naziroglu M, Butterworth P. Protective effects of moderate exercise with dietary vitamin C and E on blood antioxidative defense mechanism in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Can J Appl Physiol* 2005; 30(2): 172-85.
- Klahr S, Morrissey JJ. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl 75): 7-14.
- Endo K, Miyashita Y, Sasaki H, et al. Probucol and atorvastatin decrease urinary 8 hydroxy 2 deoxy guanosin in patient with diabetes and hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 68-75.
- Shamimi Nouri K, Heshmat R, Karimian R, Nasli E, Larijani B, Novitsky YA, Farhadi M, Gharibdoust F. Intravenous ANGIPARS™ as a novel therapy for pressure Ulcer: A randomized clinical trial. *DARU* 2008; 16: 49-53.
- Bahrami A, Kamali K, Ali-Asgharzadeh A, Hosseini P, Heshmat R, Khorram Khorram HR, Gharibdoust F, Madani SH, Larijani B. Clinical application of oral form of ANGIPARS™ and in combination with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *DARU* 2008; 16: 41-48.
- Masoompour SM, Bagheri MH, Borhani Haghighi A, Novitsky YA, Sadeghi B, Gharibdoust F, Larijani B, Ranjbar Omrani G. Effect of ANGIPARS™, a new herbal drug on diabetic foot ulcer : A phase 2 clinical study. *DARU* 2008; 16: 31-34.

22. Heshmat R, Mohammad K, Mohajeri Tehrani MR, Tabatabaie Malazy O, Keshtkar AA, Gharibdoust F, Larijani B. Assessment of maximum tolerated dose of a new herbal drug, Semelil (ANGIPARS™) in patients with diabetic foot ulcer: A Phase I clinical trial. *DARU* 2008; 16: 25-30.
23. Abdollahi M, Farzamfar B, Salari P, Khorrami Khorshid HR, Larijani B, Farhadi M, Madani SH. Evaluation of acute and sub-chronic toxicity of semelil (ANGIPARS™), a new phyto therapeutic drug for wound healing in rodents. *DARU* 2008; 16(1): 7-14.
24. Farzamfar B, Minaie B, Mobtaker M, Salari P, Khorasani R, Abdollahi M. Effect of electromagnetic form of Melilotus Officinalis extract on dermal wound healing in diabetic Mice. *Pharmacologyonline* 2008; 2; 246-254.
25. Kaneko T, Tahara S, Takabayashi F. Inhibitory effect of natural coumarin compounds, esculetin and esculin, on oxidative DNA damage and formation of aberrant crypt foci and tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rat colons. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(11): 2052-2057.
26. Ramesh B, Pugalendi KV. Antioxidant role of umbelliferon in STZ-diabetic rats. *Life Sci* 2006; 79: 306-310.
27. Dogra G, Rich L, Stanton K, Watts G. Endothelium-dependent and independent vasodilation studied at normoglycaemia in Type 1 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Diabetologia* 2001; 44: 593-601.
28. Desco MC, Asensi M, Marquez R, et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002; 51(4): 1118-1124.
29. Afshari M, Larijani B, Rezaie A, Mojtahedi A, Zamani MJ, Astanehi-Asghari F, et al. Ineffectiveness of allopurinol in reduction of oxidative stress in diabetic patients; a randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother* 2004; 58(10): 546-550.
30. Radfar M, Larijani B, Hadjibabaie M, Rajabipour B, Mojtahedi A, Abdollahi M. Effects of pentoxifylline on oxidative stress and levels of EGF and NO in blood of diabetic type-2 patients: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 302-310.
31. Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Overview of diabetic foot; novel treatments in diabetic foot ulcer *DARU* 2008; 16 (Suppl 1): 1-6.
32. Mohseni Salehi Monfared SS, Larijani B, Abdollahi M. Islet transplantation and antioxidant management: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1153-61.
33. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, Abdollahi M. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch Med Res* 2005; 36: 376-81.
34. Milani E, Nikfar S, Khorasani R, Zamani MJ, Abdollahi M. Reduction of diabetes-induced oxidative stress by phosphodiesterase inhibitors in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005; 140: 251-5.
35. Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SH, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladian F, Keshavarz K, Sorouri S, Khorasani R, Kazemi A. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of Satureja Khuzestanica in rat in vivo: a oxicopharmacological study. *Med Sci Monit* 2003; 9: BR331-35.
36. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the potential herbal sources of future drugs effective in oxidant-related diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8: 2-10.
37. Hasani-Ranjbar S, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of Iranian medicinal plants useful in diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2008; 4: 285-292.