مجله دیابت و لیپید ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۶) ۶۳۵-۶۲۹

بررسی سطح سرمی ایزوپروستان (8-iso-PGF2α) در دیابت نوع ۲

آبنوس مختاری[1*]، منوچهر نخجوانی[1]، جواد بهجتی[1]، فیروزه فیض[1]، حسین معین توکلی[1]، علیرضا استقامتی[1]، فاطمه اصفهانیان[1]

چکیده

مقدمه: ایزوپروستان‌ها و oxidized LDL بیومارکرهای مهمی در بررسی استرس اکسیداتیو هستند. استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در ایجاد عوارض میکروواسکولار و ماکرو واسکولار دیابت ایفا می‌کند. از آنجایی که اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو با روش‌های دیگر فاقد ویژگی و حساسیت است و براساس مطالعات جدید می‌توان 8-iso-PGF2α را به عنوان استاندارد طلایی بررسی استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ قلمداد کرد، و با توجه به عدم بررسی آن در ایران، بر آن شدیم که به بررسی این عامل و عوامل موثر بر آن بپردازیم.

روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی مقطعی، ۴۴ بیمار دیابتی نوع دو و ۴۱ فرد داوطلب پس از بررسی، همسان سازی و اخذ رضایت‌نامه به مطالعه وارد شدند. بیومارکر اصلی مطالعه، 8-iso-PGF2α و مارکرهای هیپرگلیسمی و لیپید در افراد انتخاب شده اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۸۵ نفر (۴۰ نفر مرد و ۴۵ نفر زن) با میانگین سنی ۱۰/۳۶±۵۴/۰۰ بررسی شدند. میانگین 8-Iso-PGF2a (۲۵۹/۵۹ در برابر ۲۲۹/۳) در گروه مورد از گروه شاهد بالاتر بود ولی تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود (P> ۰/۰۵). در گروه مورد میزان ارتباط 8-Iso PGF2a با FBS (r=۰/۴) (P=۰/۰۰۱) وHbA_1C (r=۰/۳۲) (P=۰/۰۳) متوسط و معنی‌دار بود. اما رابطه 8-Iso-PGF2a با LDL,HDL,TG, از نظر آماری معنی‌دار نبود (P> ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: میزان 8-Iso PGF2a در بیماران دیابتی بالاتر از گروه کنترل بود. ارتباط 8-Iso PGF2a باFBS و HbA_1C معنی‌دار بود. این یافته موید نقش مهم هیپرگلیسمی و نحوه کنترل آن در میزان استرس اکسیداتیو و به دنبال آن در پراکسیدایون لیپید می‌باشد. لذا این بیومارکر قابلیت استفاده جهت بررسی‌های بیشتردر پاتوژنز دیابت نوع ۲ را داراست.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، استرس اکسیداتیو، 8-iso-PGF2α

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

* ***نشانی:*** تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تلفن ۹-۶۶۹۳۰۰۴۰، پست الکترونیک: Abnoos.mokhtari@gmail.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

مقدمه

دیابت شایع‌ترین بیماری اندوکرین است که با عوارض درازمدت و ناتوان کننده همراه است. حدود ۹۰ درصد بیماران دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند. شایع‌ترین علت مورتالیتی و موربیدیتی در بین بیماران دیابتی، بیماری‌های قلبی و عروقی آترواسکلروتیک می‌باشد. آترواسکلروزیس در این بیماران نسبت به افراد طبیعی هم زودتر بروز می‌یابد و هم گسترده‌تر است و تقریباً سه چهارم مرگ ومیر ناشی از دیابت به علت درگیری عروق کرونر در دیابت است [۳-۱]. مطالعات نشان داده‌اند که پراکسیداسیون لیپید در این بیماران منجر به تولید محصولاتی مانند Malondialdehyde(MDA) می‌گردد که درنهایت باعث عدم شناسایی LDL توسط رسپتور مربوطه می‌گردد. این فرایند به دنبال استرس اکسیداتیو شروع می‌شود، که خود ناشی از عدم تعادل میان تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از اکسیژن و پتانسیل آنتی‌اکسیدان می‌باشد. استرس اکسیداتیو با عوارض میکرو و ماکروواسکولار دیابت رابطه دارد و می‌تواند یک ارتباط پاتوژنیک احتمالی بین آترواسکلروز و دیابت باشد.

گلوکز باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد از طریق سازوکارهای متفاوتی نظیر اتواکسیداسیون گلوکز و تشکیل Advanced Glycation End Product می‌شود و افزایش رادیکال‌های آزاد، منجر به تغییر در مولکول‌های حیاتی نظیر پروتئین، اسید نوکلئیک و لیپید می‌گردد [۶-۴]. جهت سنجش استرس اکسیداتیو روش‌هایی به کار می‌رود که شامل سنجش مستقیم و غیر مستقیم است. در روش غیر مستقیم از LDL oxidative susceptibility و در روش مستقیم از اندازه‌گیری F2 isoprostanes استفاده می‌شود [۷]. مطالعات نشان داده‌اند که F2 isoprostanes بیومارکر قابل اعتمادی از پراکسیداسیون لیپید می‌باشد و در دهه اخیر به عنوان gold standard ارزیابی استرس اکسیداتیو مطرح شده است.

در مطالعه Biomarker of oxidative stress study (BOSS) که مارکرهای استرس اکسیداتیو با هم مقایسه شدند، ISOPS بهترین approach برای کمی سازی استرس اکسیداتیو قلمداد شد [۷،۴].

F2isoprostane خانواده‌ای ازترکیبات PG-Like می‌باشد که به صورت غیرآنزیماتیک (مستقل از آنزیم سیکلواکسیژناز) در اثر واکنش با رادیکال‌های آزاد کاتالیز شده بر روی آراشیدونیک اسید استریفیه (غشاء سلول یا LDL در گردش) تولید می‌شود.

اثرات 8-iso-PGF2α

۱- انقباض عروقی در آئورت، مغز، کلیه، ریه، شریان ریوی، عروق رتین و اندوتلیوم

۲- فعال شدن پلاکت

۳- با فعال کردن MAP Kinase سبب التهاب و آتروژنزیس می‌شود.

۴- القای میتوژن در عضلات صاف عروق

۵- محرک پاسخ‌های پرولیفراتیو در عضلات صاف عروق

۶- محرک پاسخ‌های پرولیفراتیو در فیبروبلاست‌ها

۷- تغییر بیولوژی سلول‌های اندوتلیال [۹،۸]

با توجه به شیوع روز افزون بیماری دیابت و نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز دیابت و از آنجایی که بر اساس جستجوی ما در بانک‌های اطلاعاتی تا کنون مطالعه‌ای جهت بررسی سطح پلاسمایی 8-iso-PGF2α و عوامل موثر برآن در محیط invivo در بیماران دیابتی نوع ۲ در ایران انجام نشده است، این مطالعه جهت بررسی سطح سرمی 8-iso-PGF2α و عوامل موثر بر آن در بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) تهران طراحی شد.

روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهد مقطعی تعداد۴۴ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) و ۴۱ نفر کنترل سالم در نیمه دوم سال ۱۳۸۹مورد مطالعه قرار گرفتند. انتخاب بیمار بر اساس روش Consecutive و انتخاب گروه شاهد با جور کردن سن و BMI و جنس (group-matching) با گروه بیماران صورت گرفت.در ابتدا سن، قد، وزن و فشار خون پایه بیماران اندازه‌گیری شد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

سپس یک نمونه خون (حدود ۱۰ CC خون) در شرایط ناشتا از بیماران و گروه شاهد گرفته شد. کلیه نمونه‌های خون کارشناس در ۷۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد و آزمایش نمونه‌ها به صورت یکجا و با یک مدل کیت و با یک دستگاه و توسط یک اپراتور با تجربه در آزمایشگاه غدد بیمارستان ولیعصر صورت گرفت. مقادیر هموگلوبین گلیکوزیله با استفاده از روش affinity binding assay تعیین گردید. مقادیر طبیعی بین ۴/۴٪ تا ۶/۴٪ درنظر گرفته شد. اندازه‌گیری‌های لیپید سرمی (LDL) به روش متریک با کیت ساخت کارخانه پارس آزمون، ایران صورت می‌گرفت. در این مطالعه برای سنجش انسولین از کیت BIOSOURCE COMPANY–IRMA با حساسیت معادل 1MIU/ml (NORMAL=2-25 MIU/ml) استفاده شد. همچنین برای سنجش 8-IsoPGF2a از کیت ASSAY DESIGN استفاده شد که Inter-assay ۵/۸ و Intra-assay ۵/۷ داشت.

این تحقیق با در نظر گرفتن اصول بیانیه هلسینکی و چک لیست اخلاق در پژوهش ارائه شده توسط معاونت محترم پژوهش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران انجام شد. همچنین هیچ هزینهٔ اضافی به بیمار در روند تحقیق تحمیل نشد. کلیه آزمایش‌ها رایگان و از محل اعتبار دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شد.

یکی از محدودیت‌های اصلی طرح تداخل اثر داروهای دریافتی بیماران بر میزان استرس اکسیداتیو بود. اکثر بیماران داروهایی از قبیل داروهای کاهنده قند، ACEI و ARB دریافت می‌کردند که به دلیل ملاحظات اخلاقی امکان قطع داروهای فوق وجود نداشت.

به دلیل عدم دسترسی به تجهیزات پایش مداوم قند خون امکان بررسی تغییرات حاد یا نوسانات گلوکز خون و mean amplitude glucose excursion (MAGE) بر روی 8-iso-PGF2α و به دنبال آن استرس اکسیداتیو وجود نداشت.

معیارهای ورود به مطالعه: ابتلا به دیابت نوع دو و معیارهای خروج از مطالعه: نارسایی قلبی کلاس III و IV، GFR <60 وBMI>35، افزایش آنزیم‌های قلبی، سابقه هپاتیت، سابقه بدخیمی، بیمار عفونی و التهابی، بارداری، درمان با گلوکو کورتیکوئیدها، ویتامین E، مولتی ویتامین، داروهای ضد التهابی، کارودیلول، استاتین و انسولین و مصرف سیگار و الکل بودند.

آنالیز آماری

پس از تکمیل فرم مخصوص هر بیمار، اطلاعات مربوطه در Code Sheet که به همین منظور طراحی شده بود وارد گردید و بعد از آن وارد برنامه SPSS ویرایش ۱۶ شد و بررسی‌های لازم روی آنها انجام گرفت. به منظور مقایسه میانگین در دو گروه از Independent Sample T-test و برای ارزیابی رابطه بین میانگین داده‌های کمی از Pearson-Correlation استفاده شد. در هنگام آنالیز با استفاده از روش‌های آماری مناسب مثل Regression یک وچند متغیره اثر عوامل مخدوش کننده تعدیل شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۸۵ نفر(۲۱ مرد و۲۳زن مبتلا به دیابت، ۱۹ مرد و۲۱زن سالم) با میانگین سنی ۱۰/۳۶±۵۴/۰۰ مورد مطالعه قرار گرفتند که ۴۴ نفر مبتلا به دیابت و ۴۱ نفر داوطلب سالم (گروه کنترل) بودند. اطلاعات مربوط به عوامل مورد بررسی در گروه مورد و شاهد در جدول ۱ آمده است. دو گروه از نظرFBS و HBA_1C و TG و CHOLESTROL و LDL متفاوت بودند. تفاوت جنسی در 8-IsoPGF2α در دو جنس در گروه‌ها مشاهده نشد. در گروه مورد در آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره میزان ارتباط 8-Iso PGF2a با سن (r=۰/۰۹)، BMI (r=۰/۰۳)، کلسترول (r=۰/۰۷)، مدت درگیری (r=۰/۰۳) و LDL (r=۰/۰۵) بسیار کم و با TG (r=۰/۱۰) و HDL (r=۰/۱۰) کم بود. این ارتباط با FBS (r=۰/۴) و HbA_1C (r=۰/۳۲) متوسط بود. در این مورد تفاوت در مورد FBS (P=۰/۰۰۱) و HbA_1C (P=۰/۰۳) معنی‌دار بود (جدول ۲). اما در رگرسیون لجستیک چند متغیره تنها 8-IsoPGF2α با FBS رابطه معنی‌داری داشت (ß=۰/۵۸، P=۰/۰۱) و رابطه 8-IsoPGF2α با HbA_1C معنی‌دار نبود (P=۰/۶۹). در گروه شاهد تنهارابطه 8-IsoPGF2α با FBS معنی‌دار بود (P=۰/۰۱).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

جدول ۱- دمیانگین و انحراف معیار در متغییرها در دو گروه

متغییرها	مبتلا به دیابت	شاهد
سن	۵۵±۹/۶	۵۲±۱۱
(Kg/m2) BMI	۲۷/۴±۳/۸	۲۶/۸±۳/۲
* (mg/dL) FBS	۱۸۷/۲±۶۷/۲	۸۵/۹±۸/۱
انسولین (mμ/ml)	۲۱/۷±۱۲/۴	۲۰±۲۲/۳
* (mg/dL) TG	۱۸۵/۱±۱۰۲/۸	۱۳۵±۶۲/۸
کلسترول (mg/dL) *	۲۱۵/۸±۳۶/۹	۱۸۳/۱±۳۲/۵
* (mg/dL) LDL	۱۱۳±۱۹	۹۲±۱۷
(mg/dL) HDL	۴۳±۶	۴۳±۱۴
(mg/dL) Cr	۰/۸±۰/۲	۰/۹±۰/۱
(Pg/m) 8-IsoPGF2α	۴۳۹±۱۸۱	۳۸۰±۱۴۶

*تفاوت دو گروه از نظر LDL، کلسترول، FBS,HBA_1C, TG، معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

نوع مطالعه: مورد- شاهدی، روش آماری: T-test، حجم نمونه در گروه دیابت۴۴ نفر ودرگروه کنترل سالم۴۱ نفر

جدول ۲- میزان ارتباط متغیرها با 8-IsoPGF2α در گروه بیماران دیابتی

متغییرها	8-IsoPGF2α
	r
سن	۰/۰۹
(Kg/m2) BMI	۰/۰۳
مدت درگیری (ماه)	۰/۰۳
* (mg/dL) FBS	۰/۴
(mg/dL) TG	۰/۱
کلسترول (mg/dL)	۰/۰۷
(mg/dL) LDL	۰/۰۷
(mg/dL) HDL	۰/۱
HbA_1C (درصد)*	۰/۳۲

*رابطه 8-IsoPGF2α با HBA_1C, FBS معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

نوع مطالعه: مورد- شاهدی، روش آماری: Regression، حجم نمونه: در گروه دیابت۴۴ نفر ودرگروه کنترل سالم۴۱ نفر

بحث

مطالعه ما اولین تحقیق در ایران جهت بررسی بیومارکر پلاسمایی 8-IsoPGF2α درافراد دیابتی بود که نشان دهنده افزایش سطح آن در این افراد در مقایسه با گروه کنترل بود با FBS و HbA_1C رابطه داشت.

بررسی نقش استرس اکسیداتیو در دیابت، اخیرا بسیار مورد توجه قرار گرفته است. تاثیر استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری دیابت در بررسی‌های قبلی به خوبی نشان داده شده است. تا کنون بیشترین روشی که برای ارزیابی استرس اکسیداتیو در مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است LDL OXIDATIVE SUSEPTIBILITY بوده است (روش غیر مستقیم). اما 8-IsoPGF2α که از پراکسیداسیون غیر آنزیماتیک لیپیدها (مستقل از آنزیم سیکلو اکسیژناز) در اثر رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌گردد، در دهه اخیر به عنوان gold standard ارزیابی استرس اکسیداتیو مطرح شده است. این بیومارکر در بافت‌های متفاوتی تولید می‌شود.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

نیمه عمر آن در سرم ۴۰ دقیقه است. غلظت Steady state آن در مایعات بیولوژیک عمدتاً وابسته به تولید (درجه استرس اکسیداتیو) به جای متابولیسم و دفع ادراری است لذا منعکس کننده سطح استرس اکسیداتیو در invivo است. این ترکیب به دلایل ثبات داشتن، کم بودن نوسان day to day در شرایط بیماری و سلامت، اختصاصی بودن، عدم تاثیر از رژیم غذایی برخلاف MDA و عدم مخدوش شدن دفع اداری آن با درمان کاهنده لیپید، مارکر خوبی جهت بررسی پراکسیداسیون لیپید در موجود زنده است و اساس بیوشیمیایی حساسی را در مطالعات dose finding آنتی اکسیدان‌ها فراهم می‌کند [۱۴-۱۰]. بیشتر مطالعاتی که به بررسی 8-IsoPGF2α در بیماران دیابتی پرداخته‌اند میزان ادراری این ماده را البته با روش‌های متفاوت آزمایشگاهی اندازه گرفته‌اند. از جمله این مطالعات بررسی‌های Marroe, Rytter, Davi و Devaraj می‌باشد که در آنها میزان 8-IsoPGF2α ادراری در بیماران دیابتی بالاتر از کنترل بوده است [۱۶،۱۵،۱۲،۷]. مزیت اندازه‌گیری سطح پلاسمایی بر ادراری پرهیز از امکان تداخل تشکیل بالقوه 8-IsoPGF2α درکلیه در نتایج نهایی می‌باشد.

ما در این مطالعه ۴۴ بیمار دیابتی نوع دو و۴۱ فرد سالم را با میانگین سنی ۱۰/۳±۵۴ مورد مطالعه قرار دادیم. دو گروه از نظرسن، جنس و BMI همسان سازی شده بودند. تفاوت دو گروه مورد و شاهد از نظر میانگین میزان کلسترول (۳۶/۹± ۲۱۵/۸ و ۳۲/۵±۱۸۳/۱)، (LDL۱۹/۳± ۱۱۳/۹ و ۱۷/۵±۹۲/۷)، FBS (۶۷/۲±۱۸۷/۲ و ۸/۱±۸۵/۹) و TG (۱۰۲/۸±۱۸۵۱/۱ و ۶۲/۸±۱۳۵) و HbA_1c معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) که در تمام موارد یافته‌های ما با یافته‌های مطالعات قبلی همخوان بود. این مطالعات نشان داده‌اند که این عوامل خطرزا با دیابت و همین طور عوارض آن مانند میکروآنژیوپاتی و نوروپاتی ارتباط دارند. همچنین نتایج نشان داد که در گروه بیماران میانگین 8-Iso PGF2a (۴۳۹در برابر۳۸۰) از گروه شاهد بالاتر بود ولی تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵). مشابه مطالعه ما در مطالعات Gopaul و Zheng نیز نشان داده شد که میزان 8-Iso PGF2a در گروه بیماران دیابتی بیشتر از گروه کنترل بوده است و اختلاف دو گروه معنی‌دار می‌باشد [۱۴،۱۷].

همچنین در مطالعه ما میزان ارتباط 8-Iso PGF2a با سن (r=۰/۰۹)، BMI (r=۰/۰۳)، کلسترول (r=۰/۰۷)، مدت درگیری (r=۰/۰۳) و LDL (۰/۰۵) بسیار کم و با TG (r=۰/۱۰) و HDL (r=۰/۱) کم بود .این ارتباط با FBS (r=۰/۴) و HbA_1C (r=۰/۳۲) متوسط بود. در این زمینه تفاوت در مورد FBS (P=۰/۰۰۱) و HbA_1C (P=۰/۰۳) معنی‌دار بود (جدول ۲).

این نتایج به طور خلاصه نشان می‌دهد که میزان ارتباط HbA_1C و FBS با 8-Iso PGF2a معنی‌دار و قابل بحث است. مطالعه Gopaul و همکاران در این مورد نشان داده‌اند که رابطه میان میزان تری‌گلیسرید، HOMA, FBS و 8-Iso PGF2a بسیار زیاد است [۱۴]. در همین راستا مطالعه Rytter و همکاران نشان داد که FBS و HbA_1C رابطه مستقیم با 8-Iso PGF2a دارد. [۱۵]، که در این مورد مطالعه ما هم این نتایج را ثابت کرد و نشان داد که HbA_1C و FBS با 8-Iso PGF2a رابطه معنی‌داری دارند و این یافته هدف اصلی مطالعه ما را که ارتباط دیابت با بیومارکر 8-Iso PGF2a بود نشان داد. به طور کلی مطالعاتی که تاکنون به بررسی این بیومارکرها در دیابت پرداخته‌اند هر چند که نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو در پاتولوژی عوارض دیابت مهم است و دو بیو مارکر 8-Iso PGF2a و OXLDL نیز با متغیرهای آن رابطه دارند ولی نتایج یکسانی را دراین مورد گزارش نکرده‌اند؛ از جمله در مطالعه Monnier, Zheng که میزان 8-Iso PGF2a تنها با MAGE (mean amplitude glucose excursion), و MPPGE (mean postprandial glucose excursion) رابطه معنی‌داری را نشان داد. این تحقیق رابطه بین نوسانات حاد گلوکز و فعال شدن استرس اکسیداتیو را نشان داد [۱۲،۱۷]. Sampson و همکاران اثر هیپر گلیسمی حاد را در افزایش 8-Iso PGF2a نشان دادند اما نتوانستند رابطه آن را با HbA_1C و FBS نشان دهند [۱۸]. در مطالعه Monnier میزان 8-Iso PGF2a در بیماران دیابتی که با داروهای خوراکی کاهنده گلوکز درمان می‌شدند بالاتر از بیمارانی بود که تحت درمان با انسولین قرار داشتند و با HbA_1C رابطه داشت [۱۲] لذا پیشنهاد شد که ممکن است انسولین اثرات کاهنده استرس اکسیداتیو داشته باشد. یکی از علل نتایج متفاوت مطالعات به خاطر تفاوت کیت‌هایی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

است که هر کدام در کارخانه‌ای متفاوت ساخته می‌شود و حساسیت‌های متفاوتی دارند که نتایج را مورد تاثیر قرار می‌دهند و دیگر آنکه شیوه بکار رفته در متدولوژی مطالعات (گاز کروماتوگرافی، RIA, ELIZA) و نبودن دستورالعمل واحد برای تفسیر نتایج نیز از دیگر مشکلات موجود در این زمینه است که منجر به تفاوت در یافته‌ها می‌گردد. مطالعه حاضر نیز علاوه بر محدودیت‌های ذکر شده در مطالعات قبل، دارای محدودیت‌هایی دیگری نیز بود. از جمله کافی نبودن حجم نمونه و اثر احتمالی داروهای خوراکی کاهنده قند بر استرس اکسیداتیو که باعث شد درمطالعه حاضر تفاوت 8-ISO-PGF2a بین گروه مورد و شاهد معنی‌دار نباشد. چون اغلب بیماران ما تحت درمان ترکیبی متفورمین وسولفونیل اوره قرار داشتند امکان بررسی تاثیر هر یک از این داروها را بر 8-ISO-PGF2a از نظر آماری نداشتیم.

در مطالعه حاضر ارتباط HbA_1C و FBS با 8-Iso PGF2a معنی‌دار بود. ولی رابطه‌ای بین 8-Iso PGF2a و لیپیدهای سرم مشاهده نشد، اگر این یافته (عدم تاثیرپذیری از لیپیدهای سرم و بالطبع درمان‌های کاهنده لیپید) در مطالعات آتی هم تایید شود همراه با عدم تاثیرمصرف داروهای NSAID بر آن سبب برتری این مارکر بر مارکرهای سنتی استرس اکسیداتیو مثل OXLDL و MDA خواهد شد. به طور کلی این بیومارکر قابلیت استفاده بیشتر در بررسی‌های دیابت نوع دو را دارد و بدین ترتیب اساس بیوشیمایی حساسی در مطالعات dose-finding آنتی اکسیدان فراهم می‌گردد.

سپاسگزاری

این طرح در مرکز تحقیقات غدد بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. لازم است از مساعدت آقای دکتر هدایتی در انجام آزمایش‌ها نهایت تشکر به عمل آید.

مأخذ

1. Walter WC, Hughe VA, Clark RD. The relationship between Dietary habits, Blood glucose and insulin levels among people with type 2 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2008; 2(40): 208-215.
2. Hyon K, Frontera WR, Andrews AW. Dietary habits and risk of type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009; 16(5): 997-1003.
3. Miller DL, FellJ, Patla AF. Diet and exercise habits of patients with diabetes. *Journal of the American College of Nutrition* 2007; 21(5): 394-396.
4. Mezzetti A, Cipollone F. Oxidative stress and cardiovascular complication in diabetes: isoprostane as new markers on an old paradigm. *Cardiovascular Research* 2000; 47:475-488.
5. Glugliano D. Oxidative stress and diabetes vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
6. Pasaoglu H, Sancak B, Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type II diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med Jul* 2004; 203(3):211-8.
7. Devaraj S, Hirany S. Divergence between LDL Oxidative susceptibitity and urinary F2-Isoprostanes as measure of Oxidative stress in type2 diabetes. *Clinial Chemistry* 2001; 47: 1974-1979.
8. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein thatincrease its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14):915-24.
9. Pratico D. F2 isoprostanes: Sensitive and specific non invasive indices of lipid peroxidation invivo. *Atherosclero sclerosis* 1999; 147:1-10.
10. Montuschi P, Barners P. Isoprostanes: markers and medication of oxidative stress. *The FASEB J* 2004; 18:1791-1800.
11. Hsiu Chuon Y. Detection of f2-isoprostanes and F4-neuroprostanes in clinical studies. *J Biomed lab Sci* 2010; 9:1-10.
12. Marrow J. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant Stress and the risk of athero sclerosis in human. *Arterio Scler Throm Vasc Biol* 2005; 25:279-286.
13. Senturk UK, Gunduz F, Kuru U, Kipmem D, Yalcin O, Bor-Kucukatai M, et al. Exercise-induced oxidative stress affect erythrocytes in sedentary rats but not in exercised- trained rat. *J ApplPhysiol* 2001; 91:1992-2004
14. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, Lee K, Johnston A, Carrier M, et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritanians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 44:706-712.
15. Rytter E, Vessby B, Asgard R, Johansson C, Sjodin A, Abrahamsson L, et al. Glycaemic status in relation to oxidative stress and inflammation in well controlled type 2 diabetes

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]

subjects. *British Journal of Nutrition* 2009; 101: 1423–1426.
16. Davi G. In vivo formation of 8-iso –prostaglandin F2a and platelet activation in diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 99:224-229
17. Zheng F, Lu W, Jia C, Li H, Wang Z, Jia W. Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *Endocr* 2010; 37: 201–208.
18. Sampson M, Gopaul N, Davis I, Hughes D, Carrier M. Plasm F2 isoprostanes. *Diabetes Care* 2002; 25: 537-541.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-25]