

بررسی اثرات لیزر کم توان در درمان زخم‌های پای دیابتی درجه ۲ و ۳

نوش آفرین کاظمی خو*^۱، محمد ابراهیم خمسه^۲، فتانه هاشم دباغیان^۳، میترا حاجی زاده^۴، سید محمد اکرمی^۱

چکیده

مقدمه: زخم پای دیابتی یکی از شایع‌ترین مشکلات در بیماران دیابتی می‌باشد و پاسخ نامناسب به روش‌های درمانی مختلف دارویی و جراحی، این عارضه را به صورت یک معضل در آورده است. لیزرهای کم توان در درمان انواع زخم‌های باز کاربرد دارند، ولی مطالعات کافی بر روی اثر بخشی لیزر کم توان بر زخم‌های ناشی از دیابت انجام نشده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر لیزر کم توان بر زخم پای دیابتی می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه Case Series ۳۲ بیمار مبتلا به زخم‌های درجه ۲ و ۳ پا ناشی از دیابت نوع ۲ با استفاده از لیزر کم توان تحت درمان قرار گرفتند. برای درمان از نور قرمز $1-1/5$ j/point روی بستر زخم و $4-6$ j/point مادون قرمز حاشیه زخم به همراه لیزر وریدی و لیزر اکوپانچر استفاده شد. جلسات درمان ۱۵-۱۰ جلسه، یک روز در میان و سپس ۲ بار در هفته تا بهبود کامل زخم بود.

یافته‌ها: به طور متوسط پس از ۱۸ جلسه درمان، بهبودی کامل برای همه زخم‌ها حاصل شد و در پیگیری بعمل آمده ۳ ماه بعد، عود یا عارضه ای در بیماران دیده نشد.

نتیجه گیری: لیزر کم توان می‌تواند روش درمانی موثر و مطمئن برای زخم پای ناشی از دیابت نوع ۲ باشد. مقایسه این روش با سایر روش‌های درمانی رایج پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: زخم پای دیابتی، درمان با لیزر کم توان، طب سوزنی لیزری

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه داخلی، بیماری‌های غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- مؤسسه مطالعات تاریخ پزشکی طب اسلامی و مکمل

۴- دپارتمان لیزر، بیمارستان میلاد

* **نشانی:** تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه ژنتیک، تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵، پست الکترونیک

kazemikho@razi.tums.ac.ir

مقدمه

طبق آمارهای انجمن دیابت آمریکا در سال ۲۰۰۵، ۲۰/۸ میلیون نفر در آمریکا مبتلا به دیابت بوده‌اند [۱]. از مشکلات جدی این بیماران، ابتلا به زخم پای دیابتی می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند بروز سالانه این مشکل در جمعیت دیابتی بین ۱/۰٪ تا ۴/۱٪ و شیوع آن ۱۰٪-۴٪ است که نشان می‌دهد احتمال بروز آن در طول عمر فرد دیابتی بیش از ۲۵٪ می‌باشد [۲ و ۳].

زخم پای دیابتی به علت پاسخ دهی سخت به درمان، یکی از معضلات درمانی شایع در بیماران دیابتی می‌باشد. این زخم‌ها که به دنبال اختلال در گردش خون ایجاد می‌شوند، موربیدیت و هزینه بالایی داشته و اهمیت آن برای فرد و جامعه قابل توجه است [۴-۷]. سازوکارهای پاتوفیزیولوژیک این عارضه هنوز بطور دقیق شناخته نشده است. از علل ایجاد زخم پای دیابتی می‌توان به دفرمیت‌های ساختاری، نوروپاتی محیطی، ایسکمی، عفونت، ادم و تشکیل کالوس اشاره کرد. در اغلب بیماران، مجموعه ای از نوروپاتی، ترومای خفیف و دفرمیت‌های ساختاری منجر به ایجاد زخم می‌شوند و ایسکمی و ادم در درجات بعد قرار می‌گیرند [۸]. نوروپاتی محیطی از علل مهم ایجاد زخم دیابتی می‌باشد [۹] که با درجات متفاوت بیش از ۵۰٪ افراد دیابتی بالای ۶۰ سال را درگیر می‌کند [۱۰].

افزایش نفوذ پذیری مویرگ‌ها و کاهش واکنش آرتریول‌ها به محرک‌های مختلف، از سازوکارهای دیگری است که تا کنون پیشنهاد شده است [۱۱-۱۴].

تاکنون روش‌های درمانی متعددی برای درمان اینگونه زخم‌ها معرفی شده است [۱۵]. در طول ۳۰ سال گذشته، از لیزرهای کم توان یا سرد، بطور گسترده در زمینه‌های مختلف پزشکی استفاده شده است. به تازگی این کاربرد در بخش‌های مختلف افزایش روز افزون یافته و لیزر کم توان به عنوان یک درمان مناسب برای زخم‌های باز معرفی شده است. یکی از مهم‌ترین کاربردهای لیزر درمانی، استفاده آن بر روی سیستم‌های بیولوژیک از جمله میکرو سیرکولاسیون می‌باشد که بر پایه تاثیر لیزرهای با شدت پایین و یا با توان متوسط کمتر از ۵۰۰ mW می‌باشد.

لیزرهای با این توان خروجی، فاقد اثرات حرارتی بوده و صرفاً از طریق تحریک بیولوژیکی اعمال اثر می‌نمایند [۱۹-۱۶].

مطالعات اولیه نشان دهنده تاثیر لیزر در ترمیم زخم می‌باشند. از آن جمله مطالعاتی که جهت بررسی تاثیر لیزرهای هلیوم - نئون، CO₂ و KTP در تسریع ترمیم زخم‌های دیابتی انجام شده است [۲۰]. تغییر فعالیت ATPase، تغییر دراز مدت غشای اریتروسیت و ساختار دولایه چربی و به دنبال آن تغییر فعالیت پمپ‌های یونی غشا [۲۱]، فعال شدن پروتئین تیروزین کیناز و فسفولیپاز C و به دنبال آن انفجار تنفسی در نوتروفیل‌ها [۲۲]، فعال شدن وابسته به دوز در پلی مورفونوکلاز لکوسیت‌ها [۲۳]، همگی به عنوان سازوکارهای تاثیر لیزر کم توان بیان شده‌اند. مطالعات دیگر حاکی از تقویت سیرکولاسیون پوست در بیماران دیابتی مبتلا به میکروآنژیوپاتی دیابتی می‌باشد [۲۴].

به نظر می‌رسد، تابش لیزر کم توان باعث تسریع گردش خون در کولاترال‌ها، تقویت میکرو سیرکولاسیون [۲۵] و شل شدن عضلات صاف جدار عروق می‌شود [۲۶].

بر خلاف مطالعات گسترده ای که روی تاثیر لیزر سرد بر روند ترمیم زخم انجام شده، مطالعات درباره استفاده از این درمان تکمیلی روی زخم‌های دیابتی، به ویژه زخم پای دیابتی محدود می‌باشد. در یک مطالعه انجام شده روی تاثیر تحریک بیولوژیکی لیزر روی ترمیم زخم در موش‌های دیابتی، بیان شد که این درمان می‌تواند تاثیر بسیار خوبی روی درمان زخم‌های مزمن ناشی از دیابت داشته باشد [۲۷].

Schindl و همکاران در اولین گزارش موردی، مداوای زخم پای دیابتی بیماری را با استفاده از لیزر کم توان در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند. در این گزارش آنها نتیجه گرفتند که این روش می‌تواند به عنوان یک درمان موثر و بدون عارضه جانبی، جهت ترمیم زخم‌های نوروپاتیک بیماران دیابتی در نظر گرفته شود [۲۸]. از آن زمان به بعد، برخی از محققان به بررسی تاثیر لیزر کم توان در زخم‌های دیابتی روی آوردند ولی نتایج مطالعات ضد و نقیض می‌باشند. Gullum و همکاران در یک مطالعه

جهت بررسی ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی، کشت هر ۲-۳ هفته یکبار با توجه به شدت و نوع ترشحات تکرار شد. از نور قرمز ۶۶۰ nm، توان ۳۰ mW، $1/5$ j/point، روی بستر زخم و از نور مادون قرمز ۹۸۰nm، توان ۲۰۰m j/point، ۴-۶ درحاشیه زخم به صورت موضعی و از نور قرمز ۶۳۰nm، $1/5$ mW، به صورت داخل وریدی بمدت ۲۰-۳۰ دقیقه به علاوه لیزر با نور مادون قرمز 1 j/point روی نقاط طب سوزنی LI-11، LI-4، SP-6، ST-36 و GB-34 استفاده شد. جلسات درمانی به صورت یک روز در میان بمدت ۱۵-۱۰ جلسه (Route4) و سپس دوبار در هفته تا بهبود کامل زخم بود. پس از هر بار لیزر، شستشوی زخم با نرمال سالین و پانسمان ساده انجام شد. پیگیری تا ۳ ماه بعد از پایان دوره درمان جهت بررسی عود زخم و سایر عوارض ادامه یافت. جهت مقایسه اندازه زخم قبل و بعد از مداخله از آزمون Wilcoxon-signed ranked test و برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی مطالعه با تعداد جلسات لیزر از spearman's rho استفاده شد [۳۱ و ۳۲].

یافته‌ها

۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در محدوده سنی ۴۰ تا ۷۶ سال با میانگین $31/9$ سال ($1/09 \pm$) با زخم پای درجه ۲ و ۳ در این مطالعه وارد شدند. طول مدت درمان‌های معمول قبل از لیزر درمانی در بیماران مورد مطالعه مشخص نبود. متغیرهای آزمایشگاهی، شاخص‌ها و اندازه زخم در بیماران مورد بررسی را می‌توان در جدول ۱ مشاهده کرد. گزارش سونوگرافی داپلر درباره میزان خون‌رسانی پا قبل از مداخله در ۱۷ نفر ($53/1$ ٪) طبیعی بود و در ۵ نفر ($15/6$ ٪) انسداد و در ۱۰ نفر ($31/3$ ٪) کاهش جریان را نشان داد.

میانگین جلسات لیزر تا بهبود کامل زخم در این افراد ۱۸ و میانه آن ۱۵ جلسه بود. نتیجه درمان یکی از بیماران مورد بررسی در شکل ۱ مشاهده می‌شود.

۳ نفر در پایان مطالعه با رضایت شخصی از بهبود نسبی از مطالعه خارج شدند. این افراد به طور متوسط ۱۹ جلسه مراجعه داشتند و اندازه زخم آنها در زمان ترک مطالعه

مروری سیستمیک نتیجه گیری کردند که بطور کلی مطالعات قابل اطمینان جهت اظهار نظر درباره تاثیر لیزر بر ترمیم زخم های مزمن به میزان کافی در دست نیست [۲۹].

در این مطالعه گزارشی از ۳۲ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی درجه ۲ و ۳ را که با استفاده از تلفیق سه روش لیزر کم توان موضعی، وریدی و لیزر آکوپانچر تحت درمان قرار گرفته اند ارایه می گردد.

روش‌ها

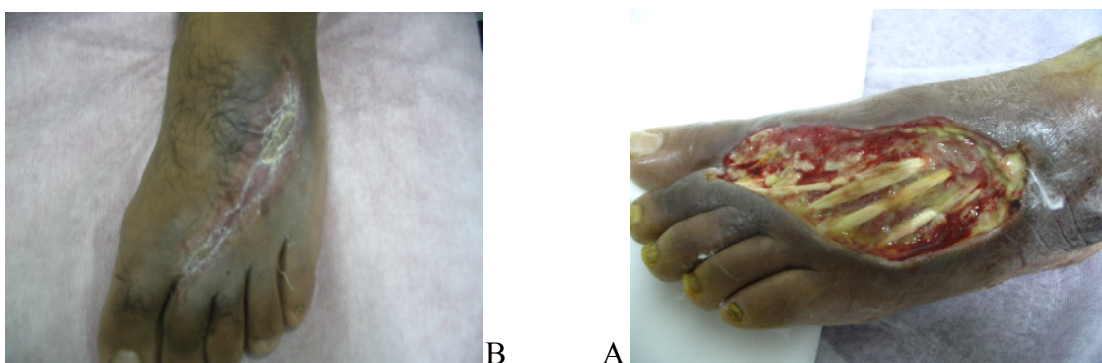
در این مطالعه که از نوع Case Series می باشد، در سال ۱۳۸۵ در بخش لیزر بیمارستان میلاد تهران و بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با زخم پای درجه ۲ و ۳ که داوطلبانه مراجعه کرده بودند انجام شد. زنان حامله، بیماران مبتلا به صرع، کانسر، دارای Pacemaker و افراد حساس به نور به علت ممنوعیت انجام لیزر وارد مطالعه نشدند [۳۰]. این بیماران علاوه بر درمان های متداول، تحت درمان با لیزر کم توان یا سرد قرار گرفتند. درجه بندی زخم براساس تقسیم بندی رایج برای زخم بستر انجام شد. بر این اساس زخمی که به لایه درم رسیده باشد درجه ۲ و زخمی که به لایه عضلانی رسیده باشد درجه ۳ می‌باشد [۵]. اندازه گیری ابعاد زخم شامل بزرگترین طول و عرض بر حسب میلی متر توسط یک نفر با استفاده از کولیس و محاسبه سطح زخم بر حسب میلی متر مربع انجام شد. در افرادی که زخم پا در بیش از یک ناحیه داشتند، فقط یکی از نواحی مورد بررسی و پیگیری قرار گرفت. آزمایش قندخون ناشتا و HbA1C، تری گلیسرید خون و نسبت HDL/LDL همچنین نمایه توده بدنی (BMI) و نسبت اندازه دور باسن به دور کمر (H/W ratio) و سونوگرافی داپلر برای بررسی میزان خون‌رسانی پا قبل از شروع درمان انجام شد (جدول ۱). برای بیماران قبل از شروع درمان کشت زخم درخواست شده و در صورت مثبت بودن تحت درمان آنتی بیوتیکی مناسب با جواب کشت قرار گرفتند. چنانچه بیمار از قبل تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار داشت، درمان ادامه یافت.

۱۵۰ تا ۲۶۴ میلی متر مربع (SD = ۰/۵۷) و زخم آنها به ایتلیزاسیون به طور کامل در منطقه اتفاق افتاده بود. درجه ۱ تقلیل یافته بود. سایر بیماران کاملاً بهبود یافته و

جدول ۱- متغیرهای آزمایشگاهی، شاخص ها و اندازه زخم در ۳۲ بیمار پای دیابتی

دامنه	میانگین (انحراف معیار)	
۵۰-۴۵	(۷۹) ۱۴۴	تری گلیسرید (mg/dl)
۰/۱۷-۰/۴۹	(۰/۱) ۰/۳	HDL/LDL (%)
۶-۱۱	(۱/۳) ۸/۴	HbA1C
۷۱-۳۰۰	(۵۷/۴) ۱۹۳	(mg/dl) FBS
۲۱/۴-۳۸/۴	(۳/۵) ۲۷/۶	(kg/m ²) BMI
۰/۹-۱/۲۴	۱/۰۷	H/W ratio
۲-۳۰	(۷/۸) ۱۴/۳	مدت دیابت (سال)
۰/۵-۱۲	(۲/۹) ۳/۴	مدت زخم (ماه)
۸-۴۶	(۷/۸۵) ۱۷/۷۸	تعداد جلسات لیزر
۰/۹-۶۲/۵	(۱۱/۱۱) ۴۳/۵	سطح زخم قبل از مداخله (cm ²)
۰-۱/۷	(۰/۰۸۵) (۰/۳۲)	سطح زخم در پایان مطالعه (cm ²)

* مطالعه از نوع Case series با حجم نمونه ۳۲ بیمار. Wilcoxon –signed Ranked test روش آماری مورد استفاده می باشد.



شکل ۱- زخم پای دیابتی (A) قبل از درمان و (B) در پایان درمان

بحث

پروستاگلاندین، ATP و ساخت فیبروبلاست‌ها اشاره شده است [۴۰].

ما در مطالعه پیشین خود که به صورت مقدماتی جهت تعیین اثرات روش تلفیقی لیزر موضعی، لیزر وریدی و طب سوزنی با لیزر طراحی شده بود، به نتایج مثبتی در ترمیم زخم پای دیابتی دست پیدا کردیم. در آن مطالعه، هفت بیمار دیابتی مبتلا به زخم پای مزمن درجه ۲ و ۳ تحت درمان با پروتکل تلفیقی قرار گرفتند. به طور میانگین بعد از ۱۹ جلسه، بهبود کامل در تمام بیماران صورت گرفت. مطالعه اخیر جهت تعمیم نتایج فوق در حجم نمونه بالاتر (۳۲ بیمار) انجام گرفت [۴۱].

در مطالعه ای که توسط اسماعیلی جاوید و همکاران به صورت کار آزمایشی بالینی تصادفی روی ۱۶ بیمار مبتلا به زخم پای دیابتی صورت گرفت، میزان بهبودی در گروه لیزر ۷۰٪ و در گروه دارونما ۳۳٪ گزارش شد. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود که می‌تواند به علت حجم نمونه اندک باشد [۴۲].

مطالعات بالینی در زمینه لیزر بر تسریع سرعت بهبودی زخم‌های مزمن از جمله زخم پای دیابتی از نظر متدولوژی و ساختاری مشکلات بسیاری دارند [۴۲]. یکی از مطالعات سیستماتیک قبلی درباره تاثیر لیزر کم توان بر بهبود زخم توسط گروهی در انگلستان انجام شده است [۴۳ و ۴۴]. در برخی از بررسی‌های انجام شده، شواهد حمایت کننده‌ای به نفع تاثیر لیزر کم توان در بهبود زخم‌های پا بدست نیامده است که بیشتر به علت ضعف در طراحی مطالعه و تعریف دقیق نمونه‌ها می‌باشد. به طور مثال دو مطالعه Lagan و Fernando به دلیل عدم انتخاب صحیح گروه زخم‌های مزمن دچار خدشه هستند [۴۵ و ۴۶].

در مطالعه اخیر، بیماران مورد بررسی بعد از چندین جلسه لیزر درمانی، با روش توضیح داده شده ترمیم و بهبود زخم را تجربه نمودند. این مطالعه از نظر روش استفاده از لیزر یعنی تلفیق سه روش لیزر کم توان موضعی، وریدی و طب سوزنی لیزری، مطالعه جدیدی می‌باشد. همه بیماران رضایت خود را از سیر درمان و نتایج اعلام داشتند.

زخم پای دیابتی به علت پاسخ دهی سخت به درمان، از معضلات درمانی شایع در عوارض دیابت نوع ۲ می‌باشد. موربیدیت و هزینه بالای درمان این زخم‌ها بار قابل توجهی بر فرد و نظام سلامت جامعه تحمیل می‌نماید. بیماران مورد بررسی در این پژوهش مبتلا به زخم پای ناشی از دیابت بودند که به درمان‌های معمولی و رایج پاسخ مناسب ندادند.

به طور کلی بیشتر مطالعات انجام شده در لیزر کم توان در زمینه عملکرد سلولی و مولکولی بوده و بیشتر این مطالعات نشان دهنده نقش لیزر در تسریع بهبود زخم می‌باشد. فرضیاتی که در این خصوص مطرح است شامل افزایش سنتز کلاژن و پرولیفراسیون سلولی، افزایش قدرت کشش سطحی و بهبود فاز تکثیر مرحله ترمیم می‌باشد. مطالعات حیوانی و کشت سلولی نشان دهنده تاثیر لیزر بر متابولیسم کلاژن به عنوان یک عامل کلیدی در ترمیم زخم می‌باشد [۳۶-۳۳].

Carvalho و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی تاثیر لیزر هلیوم-نئون بر ترمیم زخم ایجاد شده در موش‌های دیابتی و غیر دیابتی را بررسی نمودند. نتایج نشان دهنده تاثیر قابل توجه لیزر بر میزان الیاف کلاژن بود [۳۷].

در مطالعه دیگری که توسط Kawalec و همکارانش با استفاده از لیزر کم توان مادون لیزر بر موش‌های دیابتی و غیر دیابتی انجام شد، نتایج بیانگر تاثیر LLLT در ترمیم زخم در موش‌های دیابتی بود. ولی در گروه موش‌های غیر دیابتی لیزر تاثیر قابل ملاحظه‌ای در روند ترمیم زخم نداشت [۳۸].

در مطالعات بسیاری به تاثیر لیزر کم توان در ترمیم زخم روی مدل‌های انسانی و حیوانی اشاره شده است.

Hopkins و همکاران در یک مطالعه سه سو کور کنترل با لیزر خاموش در محیط آزمایشگاه به بررسی تاثیر LLLT بر پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها پرداختند. نتایج بیانگر تاثیر لیزر در تسریع روند ترمیم در انسان می‌باشد [۳۹]. در یک مطالعه مروری که در دانشگاه بهداشت و سلامت ژوهانسبورگ انجام گرفت، به تاثیر لیزر بر سنتز پروتئین، رشد سلولی و ترشح نوروترانسمیترها و ساخت

لیزر بر موارد مقاوم به درمان نبوده است، ولی بررسی اثر لیزر بر موارد مقاوم به درمان‌های استاندارد و همچنین مقایسه آن با سایر روش‌های رایج، از جمله مواردی هستند که باید مورد بررسی بیشتر قرار گیرند. همچنین اثر بخشی روش‌های مختلف درمان زخم پای دیابتی با در نظر گرفتن هزینه‌های آنها و میزان رضایت بیماران باید سنجیده شود. در حال حاضر درمان با لیزر یک درمان هزینه بر محسوب می‌گردد، اما در صورت اثبات هزینه - اثربخش بودن این روش در مقایسه با سایر روش‌های معمول، توجه تصمیم‌گیرندگان امر سلامت و درمان و سایر مراجع نظیر بیمه‌ها را به خود معطوف و آرایه راهکارهای مفید جهت کاهش هزینه‌های این روش را بدنبال خواهد داشت.

سپاسگزاری

از همکاری موسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل در تقبل هزینه‌های طرح، شرکت بهساز، کلینیک لیزر بیمارستان میلاد و بخش داخلی بیمارستان فیروزگر و خانم‌ها مریم غفاری و زهرا حسینی راد صمیمانه قدردانی می‌شود.

در این مطالعه ارتباط معنادار آماری بین تعداد جلسات لیزر با متغیرهایی از قبیل قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، نمایه توده بدنی و اندازه زخم قبل از مداخله و سایر متغیرها مشاهده نشد. بر حسب گزارش سونوگرافی داپلر قبل از مداخله، بیماران به سه گروه از نظر خون‌رسانی تقسیم شدند. اندازه زخم بعد از انجام لیزر توسط آزمون Signed Wilcoxon- Ranked test با اندازه زخم قبل از درمان مقایسه شد که کاهش قابل ملاحظه با $P < 0/001$ نشان داد. این امر نشان‌دهنده اثربخشی این روش در کاهش اندازه زخم است.

در آزمون دو طرفه همبستگی اسپیرمن برای بررسی میزان همبستگی میان تعداد جلسات لیزر با HbA1C (به عنوان شاخصی از نحوه کنترل قند خون) و BMI (به عنوان نمایه بدن) و مدت دیابت، مدت زخم، سن و اندازه زخم قبل از مداخله، مقادیر P بیش از ۰/۰۵ و به لحاظ آماری غیر معنی‌دار بود. برای آزمون همبستگی میان تعداد جلسات لیزر با H/W ratio مقدار $P = 0/029$ بدست آمد. باید به این نکته توجه کرد که مطالعه حاضر از نوع Case Series می‌باشد و برای بررسی ارتباط بین متغیرها، طراحی انواع دیگری از مطالعات با حجم نمونه مناسب و در نظر گرفتن گروه کنترل لازم است و جهت بررسی‌های دقیقتر به ویژه در امر تسریع درمان چنین مطالعاتی پیشنهاد می‌گردند. اگرچه هدف از این مطالعه بررسی اثر

ماخذ

- 1- American Diabetes Association "Total Prevalence of Diabetes & Pre-diabetes". (2005), Retrieved on 2006-03-17.
- 2- International Working Group on the Diabetic Foot. Epidemiology of diabetic foot infections in a populationbased cohort. Paper presented at: International Consensus on the Diabetic Foot; May, 2003; Noordwijkerhout, the Netherlands.
- 3- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003;26:1435-1438
- 4- Saar WE, Lee TH, Berlet GC. The economic burden of diabetic foot and ankle disorders. *Foot Ankle Int* 2005; 26:27-31.
- 5- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 12; 293:217-28.
- 6- Ramachandran A. Specific problems of the diabetic foot in developing countries. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 1):S19-22.
- 7- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996; 276:1409-1415.
- 8- Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings.; *Diabetes Care* 1999;22:157-162.

- 9- Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* 1996;13(Suppl 1):S6-S11.
- 10- Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36: 150-154
- 11- Dinh T, Veves A. Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm* 2005; 11 (230):1-9.
- 12- Pataky Z, Assal JP, Conne P, Vuagnat H, Golay A. Plantar pressure distribution in Type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabet Med* 2005; 22:762-7.
- 13- Hile C, Veves A. Diabetic neuropathy and microcirculation. *Curr Diab Rep* 2003; 3:446-51.
- 14- Eicke BM, Bauer J, Mink S, Kuhl V, Hlawatsch A, Kustner E, Victor A. Sympathetic vasomotor response of the radial artery in patients with diabetic foot syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26:2616-21.
- 15- Frykberg RG. A summary of guidelines for managing the diabetic foot. *Adv Skin Wound Care* 2005; 18:209-14.
- 16- Passarella S, Casamassima E, Molinari S, Pastone D. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by He-Ne laser. *FEBS Lett* 1984; 175:95-9.
- 17- Lubart R, Wollman Y. Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. *J Photochem Photobiol B Biol* 1991; 12:305-10.
- 18- Grossman N, Schneid N, Reuveni H, Halevy S, Lubart. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species. *Lasers Surg Med* 1998; 22:212-8.
- 19- Yu M, Naim JO, Lauzafama RJ, The effects of photo-irradiation on the secretion of TGF and PDGF from fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med Suppl* 1994; 6:8.
- 20- Forney R, Mauro T. Using lasers in diabetic wound healing. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1:189-92.
- 21- Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I, Buko V, Lapshyna A, Bryszewska M. Effect of low-intensity (3.75-25 J/cm²) near-infrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. *J Clin Laser Med Surg* 2004; 22:111-7.
- 22- Duan R, Liu TC, Li Y, Guo H, Yao LB. Signal transduction pathways involved in low intensity He-Ne laser-induced respiratory burst in bovine neutrophils: a potential mechanism of low intensity laser biostimulation. *Lasers Surg Med* 2001; 29:174-8.
- 23- Klebanov GI, Kreinina MV, Poltanov EA, Khristoforova TV, Vladimirov YA. Mechanism of therapeutic effect of low-intensity infrared laser radiation. *Bull Exp Biol Med* 2001; 131(3):239-41.
- 24- Schindl A, Schindl M, Schon H, Knobler R, Havelec L, Schindl L. Low-intensity laser irradiation improves skin circulation in patients with diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1998; 21(4):580-4.
- 25- Ihsan FR. Low-level laser therapy accelerates collateral circulation and enhances microcirculation. *Photomed Laser Surg* 2005; 23(3):289-94.
- 26- Gal D, Chokshi SK, Mosseri M, Clarke RH, Isner JM. Percutaneous delivery of low-level laser energy reverses histamine-induced spasm in atherosclerotic Yucatan microsine. *Circulation* 1992; 85(2):756-68.
- 27- Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice. *Lasers Surg Med* 1997; 20(1):56-63.
- 28- Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Kerschman K, Knobler R, Schindl L. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low-intensity laser therapy. *Dermatology* 1999; 198(3):314-6.
- 29- Cullum N, Nelson EA, Flemming K, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (5) beds; (6) compression; (7) laser therapy, therapeutic ultrasound, electrotherapy and electromagnetic therapy. *Health Technol Assess* 2001;5(9):1-221
- 30- D. Hawkins, N. Houreld, AND H. Abrahamse. Low Level Laser Therapy (LLLT) as an Effective Therapeutic Modality for Delayed Wound Healing. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1056: 486-493.
- ۳۱- آمار پزشکی. Beth Dawson. ترجمه دکتر علی اکبر سرافراز. چاپ ۳. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۱۳۷۹. فصل ۱۰. صفحه ۳۰۵.
- ۳۲- آمار پزشکی. Beth Dawson. ترجمه دکتر علی اکبر سرافراز. چاپ ۳. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۱۳۷۹. فصل ۷. صفحه ۲۴۵.
- 33- Mester E, Mester AF. The biomedical effects of laser application. *Laser Surg Med* 1985; 5:13-9.
- 34- Mester AF, Mester A: Lasers biostimulation in wound healing. Laser in general surgery. Baltimore: Williams and Wikins 1989.
- 35- Bergel RP, Lyon RF: Biostimulation of wound healing by laser: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Sur Onco* 1987; 13:127-33.
- 36- Baxter GD, Bell AJ: Low level laser therapy: Current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy* 1991; 77:171-178.
- 37- Carvalho p; Mazzer N; Ries F: Analysis of influence of low-power HeNe laser on the healing of skin wounds in diabetic and non-diabetic rats. *Acta Cirurgica Brasileira* 2006; 21 (3); 177.

- 38- Kawalec J S; Hetherington V J; Pfennigwerth T C: Effect of a Diode Laser on Wound Healing by Using Diabetic and Non Diabetic Mice. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2004; 43 (4):214.
- 39- Hopkins J. Ty; Mc Lodat A Todd; Seegmillert G. Jeff: Low Level laser Therapy Faciliates Superficial Wound Healing in Human: a triple-Blind, Sham-Controlled Study. *Journal of Athletic Training* 2004; 39(3):223-229.
- 40- Hawkins D; Abraham H: Laboratory Methods for Evaluating the Effect of Low Level Laser Therapy in Wound Healing. *African Journal of Biomedical Research* 2005;8 :1-14.
- 41- Kazemi-khoo N: Successful treatment of diabetic foot ulcers with low-level laser therapy. *The Foot* 2006;16:184-187
- ۴۲- اسماعیلی جاوید غلامرضا، کاویانی احمد، رضوی لاله: نقش لیزر در درمان زخم پای دیابتی: یک کار آزمایشی بالینی تصادفی شده دو سوکور. *لیزر پزشکی* ۱۳۸۳؛ سال ۳ (شماره ۳): صفحات ۱۹-۲۴.
- 43- Flemming K, Cullum N: laser therapy for venous leg ulcers. *Coherent Database Syst Rev* 2000 ;(2):1182.
- 44- Flemming KA, Cullum NA, Nelson EA: A systemic Review for laser therapy for venous leg ulcers. *J Wound Care* 1999; 8(3):111-4.
- 45- lagan KM, Clements BA, McDonough S; Low intensity laser therapy (830nm) in the management of minor post surgical wounds: a controlled clinical study. *Lasers Surg Med* 2001; 28(1):27-30.
- 46- Fernando S,Hill CM, Walker R: A randomized double blind comparative study of low level laser therapy following surgical extraction of lower therd molar teeth. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31(3): 170-2.

فهرست کارشناسان محترم مجله دیابت و لیپید ایران در سال ۱۳۸۷ :

۱. آقای دکتر ابوالحسنی
۲. آقای دکتر آرامش
۳. آقای دکتر ارزاقی
۴. خانم دکتر آزادبخت
۵. آقای دکتر اسماعیل زاده
۶. خانم دکتر اصغری
۷. خانم دکتر اصفهانیان
۸. آقای دکتر افتخار
۹. آقای دکتر آقایی
۱۰. آقای دکتر اکرمی
۱۱. خانم دکتر آملی
۱۲. آقای دکتر براهیمی
۱۳. آقای دکتر پارساپور
۱۴. خانم دکتر تاجیک
۱۵. آقای دکتر توانگر
۱۶. آقای دکتر توکلی
۱۷. خانم دکتر ثقفی
۱۸. آقای دکتر جامعی
۱۹. آقای دکتر حامدی سرشت
۲۰. آقای دکتر حدائق
۲۱. خانم دکتر حسنی رنجبر
۲۲. آقای دکتر حسین پناه
۲۳. آقای دکتر حسین نژاد
۲۴. آقای دکتر حسینی
۲۵. آقای دکتر حشمت
۲۶. آقای دکتر خوش نیت
۲۷. آقای دکتر ذاکری
۲۸. خانم دکتر رسولی نژاد
۲۹. آقای دکتر رضایی
۳۰. آقای دکتر روغنی
۳۱. آقای دکتر زاهدی اصل
۳۲. خانم دکتر سروقدی
۳۳. آقای دکتر سلطانی
۳۴. خانم سلطانی
۳۵. آقای دکتر سوری
۳۶. آقای دکتر شرقی
۳۷. آقای دکتر شفایی
۳۸. خانم دکتر صلصالی
۳۹. خانم دکتر طاهباز
۴۰. خانم دکتر طباطبایی
۴۱. خانم دکتر عسگری
۴۲. آقای دکتر عمرانی
۴۳. خانم دکتر غزایی
۴۴. آقای دکتر غفاری
۴۵. آقای دکتر فروزانفر
۴۶. آقای دکتر فتوحی
۴۷. آقای دکتر فخرزاده
۴۸. خانم دکتر فرشی
۴۹. خانم دکتر کدی ور
۵۰. آقای دکتر کشتکار
۵۱. آقای دکتر مراد زاده
۵۲. خانم دکتر موسی پور
۵۳. آقای دکتر مهاجری
۵۴. خانم دکتر مهدوی مزده
۵۵. آقای دکتر نجفی
۵۶. خانم دکتر نجومی
۵۷. خانم دکتر نسلی
۵۸. آقای دکتر هاشمی پور

