

## مروری بر نقش آنتی اکسیدان ها در درمان دیابت نوع ۲

سه نوع مهم و شناخته شده رادیکال های آزاد عبارتند از: هیدروکسیل OH، سوپر اکسید، پر اکسید [۳] که اغلب توسط میتوکندری تولید می شود و بیشترین تخریب خود را روی غشا و DNA انجام می دهند [۴]. بیشتر رادیکال های آزاد در بدن از اکسیژن مشتق می شود [۵]. مطالعات گسترده روی استرس اکسیداتیو نشان داده که هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین باعث افزایش استرس اکسیداتیو ها و تولید رادیکال های آزاد در سلول می شود [۶]. همچنین چاقی و افزایش تری گلیسرید و Chol خون نیز می تواند تولید رادیکال های آزاد را افزایش دهد [۷]. هیپرگلیسمی از راه دو مسیر پولیول و افزایش اتواکسیداسیون گلوکز می تواند تولید رادیکال های آزاد را افزایش دهد و در پی آن افزایش تخریب پروتئین ها را نیز به همراه دارد. [۷] شایع ترین و مهم ترین عوارض دیابت، مثل اختلالات نوروپاتی، نفروپاتی و عوارض میکرو و ماکرو واسکولار است.

اختلالات نوروپاتی با واسطه ی هیپرگلیسمی به سلول های گلیال عصبی می رسد، و باعث دژنراسیون این سلول ها می شود. اکسیدان ها (رادیکال های آزاد) می توانند باعث تشدید این وضعیت شوند. [۸] بالا بودن استرس اکسیداتیو باعث می شود ستیوکانیها فعال می شوند. [۹] در یک بررسی دیده شده که میزان ویتامین E در اعصاب خرگوش

دیابتی کمتر از خرگوش های گروه کنترل است. [۱۰] [۱۱] اختلالات نفروپاتی حدود ۳۰٪ تا ۴۰٪ موارد دیابتی در جهان در اثر نفروپاتی دیابتی است و بررسی ها مشخص کرده که هیپرگلیسمی باعث پیشرفت اختلال عملکرد کلیه در این افراد می شود. عوارض فرد دیابتی مبتلا به عوارض کلیوی می تواند به وسیله انسولین در مرحله میکرو آلبومینوری و کنترل قند خون و فشار خون درمان می شود. [۱۲] [۱۳]

درمان با آنتی اکسیدان ها برای کاهش عوارض دیابت نوع دوم بدن فرد سالم دارای مکانیسم هایی برای مقابله با اثرات اکسیدان ها است. اما در فرد دیابتی تولید ROS در پلازما افزایش می یابد و آنتی اکسیدان ها نیز کاهش شدید دارند که همه اینها موجب اثرات مخرب در فرد می شود. پس هرگونه درمان در این افراد باید شامل افزایش اثر آنتی اکسیدانها و کاهش استرس اکسیداتیو باشد [۱۴].

دیابت نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین) یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک جهان است، که عوامل مختلفی در بروز آن نقش دارند. اما ۳ عامل مهم پاتوفیزیولوژیک آن عبارتند از: اختلال در ترشح انسولین، تولید بالای گلوکز و مقاومت به انسولین، که در سرانجام باعث به هم خوردن هموستاز گلوکز در بدن می شوند. علت اصلی ایجاد عوارض دیابت وجود هیپرگلیسمی در بیماران است و سه فرضیه برای توضیح ایجاد عوارض دیابت بر اثر هیپرگلیسمی وجود دارد:

◀ هیپرگلیسمی موجب افزایش متابولیسم گلوکز از راه مسیر سوربیتول می شود. اگر گلوکز داخل سلولی افزایش یابد و خارج از ظرفیت فسفریلاسیون داخل سلولی باشد، بخشی از گلوکز تبدیل به سوربیتول می شود، و افزایش سوربیتول در داخل سلول همراه با عوارض و اختلال کارکرد سلول خواهد بود. [۱]

هیپرگلیسمی باعث افزایش DAG (دی آسایل گلیسرول) می شود، که با فعال شدن PKC (پروتئین کیناز C) همراه است، که باعث ایجاد اتفاقاتی در سلول می شود و منجر به ایجاد عوارض دیابت می شود. [۱]

◀ افزایش گلوکز در داخل سلول باعث تولید فراورده پایانی گلیکوزیلاسیون از راه واکنش های غیر آنزیماتیک است و نتیجه واکنش گلوکز با گروه آمین یا پروتئین ها است که باعث عوارضی مثل آترواسکلروزیس، اختلال عملکرد اندوتلیال، کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی می شود. [۱]

همچنین به نظر می رسد که فاکتور رشد عروق، تری گلیسرید، فاکتور رشد پلاکت، فاکتور رشد شبه انسولین، فاکتور رشد فیبروبلاست در ایجاد عوارض دیابت نقش دارند. [۱]

هیپرگلیسمی یک عامل اولیه و مهم در ایجاد عوارض دیابت است، اما عوامل اکسیداتیو و رادیکال های آزاد نیز به دنبال هیپرگلیسمی در ایجاد پیامد ها و عوارض دیابت دخیل هستند [۱]. نقش استرس اکسیداتیو و رادیکال های آزاد در پاتوژنز دیابت استرس اکسیداتیو ها یا همان عوامل اکسیدکننده نتیجه ی عدم تعادل بین رادیکال های آزاد داخل سلولی و عوامل آنتی اکسیدانی هستند [۲]. رادیکال های آزاد، اتم ها یا مولکول هایی هستند که دارای الکترون فرد بوده و به علت داشتن همین الکترون بسیار واکنش پذیر و ناپایدار هستند و برای رسیدن به پایداری به سایر مولکول ها برخورد کرده و تعدادی مولکول بی ثبات تری ایجاد می کنند و موجب تخریب سلول می شود.

کاهش هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و کاهش رادیکال های آزاد می شود [۳۲][۳۳]. آلفا لیپوئیک اسید ترکیبی است مشتق از لیپوئیک اسید که باعث برداشت رادیکال های آزاد شده و جذب گلوکز با واسطه انسولین را به شکل معناداری افزایش می دهد [۳۴][۳۵].

### اثرات آنتی اکسیدانی گیاهان

فلاونوئیدهای موجود در گیاهان نیز دارای خواص کاهنده استرس اکسیداتیو ها هستند و این کار را با افزایش گلوکاتیون کاتالاز و سوپراکسید دیس موتاز و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها انجام می دهند [۳۶]. امروزه سعی می شود تا آنتی اکسیدان های طبیعی و گیاهی جایگزین مواد سنتتیک شود. مثلاً ترکیب کوماریک اسید و فلاونوئیدها دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بوده و در درمان زخم های دیابتی موثر است [۳۷][۳۸].

### نتیجه گیری

دیابت نوع دوم یکی از شایع ترین بیماری های غیر عفونی و متابولیک جهان است. این بیماری مزمن و پیش رونده است که با اختلال ترشح انسولین و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا همراه است. میزان شیوع دیابت نوع دوم در جهان رو به افزایش است و دلایل این افزایش نیز مرتبط با شیوع چاقی به خصوص در میان جوانان و کاهش فعالیت بدنی افراد است. امروزه ثابت شده است که تغذیه مناسب و ورزش همراه با استفاده از آنتی اکسیدان ها می توانند در کنترل عوارض دیابت نقش موثری داشته باشند. اما رژیم غذایی و ورزش باید در کنار درمان های کاهنده قند خون در بیماران به کار رود. زیرا تمام عوارض دیابت مربوط به افزایش گلوکز خارج از ظرفیت اکسیداسیون سلولی است که موجب تمام مشکلات در فرد دیابتی می شود. هیپرگلیسمی موجب افزایش تولید رادیکال های آزاد در بیماران شده که باعث ایجاد عوارض مختلفی می شود. بنابراین درمان همراه با استفاده از آنتی اکسیدان ها در دیابت نوع ۲ می تواند حساسیت به انسولین را افزایش داده و باعث بهبود عوارض دیابت و همچنین حفظ عملکرد سلول های پانکراس شود همچنین استفاده از آنتی اکسیدان های آگزوژن مثل آنتی اکسیدان های موجود در مواد غذایی نیز می تواند باعث کاهش اکسیداتیوها در بدن شود.

منابع

1- Stratton IM, Adler AI, H Neil AW. Association of Glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes – ukpds 35: Prospective observational study BMJ 2000; 321: 405-12.

داروهای کاهنده قندخون مثل مت فورمین که از راه کاهش گلوکونئوزنز عمل می کند، دارای اثرات آنتی اکسیدانی است و با افزایش گلوکاتیون و کاهش لیپید پراکسیداسیون همراهند [۱۵] گلی کلزید نیز که یک سولفونیل اوره است، باعث افزایش آزاد سازی انسولین می شود و یک پاکسازی کننده موثر رادیکال های سوپراکسید و هیدروکسیل است و می تواند اکسیداسیون LDL و چسبندگی مونوسیت ها را به اندوتلیوم عروق را که باعث ایجاد آترواسکلروز در بیماران دیابتی می شود را کاهش دهد [۱۶][۱۷] همچنین داروهای مهارکننده فسفودی استراز نیز باعث کاهش استرس اکسیداتیو در بدن می شود [۱۸][۱۹]. اثر آنتی اکسیدانی آنالپریل و کاپتوپریل با افزایش سوپراکسید دیس موتاز نشان داده شده است [۲۰][۲۱].

همچنین لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسیرید نسبت به اکسیداسیون حساس ترند و اثربخشی آنتی اکسیدان ها بستگی به میزان کلسترول LDL دارد [۲۲].

همچنین در یک بررسی نشان داده شده که موش های چاق با رژیم غذایی کم کالری استرس اکسیداتیو کمتری نسبت به موش چاق با رژیم پرکالری دارند که نشان می دهد که چاقی افزایش دهنده استرس اکسیداتیو است [۱۴]. ورزش کردن و کاهش وزن می تواند به طور مستقیم با کاهش رادیکال های آزاد تعادل میان مواد آنتی اکسیدان و اکسید کننده ها را تنظیم کنند [۲۳].

### اثرات آنتی اکسیدانی ویتامین ها

مشاهده شده که در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم آنتی اکسیدان های آگزوژن، می توانند سطح آنتی اکسیدان های پلاسما را کاهش دهند. مصرف سبزیجات و میوه ها باعث بالا نگه داشتن پایدار سطح آنتی اکسیدان ها می شوند [۲۴][۲۵]. همچنین ویتامین های C و E باعث کاهش رادیکال های آزاد می شوند و از آسیب سلول های اندوتلیال جلوگیری می کنند [۲۶]. در مطالعات دیگر عواملی مثل روی-سلنیوم و بتاکاروتن اثرات مفیدی روی کاهش استرس اکسیداتیو داشته اند [۲۷][۲۸]. ویتامین E باعث جمع شدن رادیکال های پراکسید در غشا سلولی شده و سبب مهار پراکسیداسیون لیپیدها می شود و سطوح بالای آن در سرم باعث کاهش ریسک ابتلا به دیابت نوع دوم می شود [۲۹]. این ویتامین می تواند از طریق کاهش آسیب رادیکال های آزاد به سلول های  $\beta$  پانکراس باعث کنترل قندخون در موش های دیابتی می شود [۳۰][۳۱]. همچنین این ویتامین می تواند باعث کاهش استرس اکسیداتیو عروق شده و از این طریق باعث بهبود عملکرد اندوتلیوم شود و موجب مهار گسترش آترو اسکلروز شود [۱۴]. ویتامین C خود یک آنتی اکسیدان است و باعث اکسیداسیون LDL، کاهش گلوکز، افزایش پاسخ به انسولین و