

مقاله خودآموزی

بر اساس تصویب اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به پاسخ‌دهندگان به پرسش‌های مطرح شده در این مقاله اعم از پزشکان عمومی، متخصصین بیماری‌های داخلی، غدد و عفونی ۱/۵ امتیاز تعلق می‌گیرد.

دیابت، استرس اکسیداتیو و آنتی اکسیدان

دکتر محمد افخمی اردکانی^{۱*}، دکتر سید محمد محمد محمدی^۲، دکتر محسن زحمتکش^۳

مراحلی مانند ترشح انسولین، عملکرد انسولین و نیز تعدیل وزن بدن شده و برخی از آنها در ایجاد مقاومت به انسولین نقش دارند. در مراحل اولیه این بیماری علی‌رغم مقاومت به انسولین با افزایش ترشح انسولین توسط سلولهای بتاپانکراس تحمل گلوکز در حد طبیعی باقی می‌ماند. با پیشرفت مقاومت به انسولین سلولهای بتاپانکراس قادر به حفظ و تداوم افزایش انسولین خون نخواهند بود که در این حالت عدم تحمل به گلوکز ایجاد شده و کاهش نسبی انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز، منجر به بروز دیابت آشکار همراه با هیپرگلیسمی ناشتا می‌شود و با گذشت زمان ممکن است نارسایی سلولهای بتا نیز رخ دهد(۱).

شیوع جهانی دیابت و شیوع آن در ایران

میزان وقوع دیابت ملیتوس در دو دهه گذشته به نحو چشمگیری افزایش یافته است. پیش‌بینی می‌شود در آینده نیز همچنان افزایش یابد. به طوری که تعداد بیماران دیابتی بالای ۲۰ سال در سراسر جهان در سال ۲۰۰۰ به میزان ۱۷۱ میلیون تخمین زده شده است، انتظار می‌رود در سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون برسد(۲). اگر چه میزان وقوع دیابت نوع ۱ و ۲ در سراسر جهان رو به افزایش است ولی انتظار می‌رود سرعت این افزایش در دیابت نوع ۲ بیشتر باشد. که به علت تغییر شیوه زندگی است، که

اهداف

- شناخت آنتی‌اکسیدانها و تاثیر آنها بر ترشح انسولین در بدن
- شناخت رادیکالهای آزاد
- بررسی میزان موفقیت کاهش قند خون در درمان با آنتی‌اکسیدانها
- شناخت رابطه استرس اکسیداتیو و عوارض شایع دیابت
- بررسی اثر ویتامین‌ها در کاهش استرس اکسیداتیو
- شناخت رابطه میزان قند خون ناشتا و استرس اکسیداتیو

مقدمه

دیابت نوع ۲ به علت سه ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک از جمله اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز توسط کبد اتفاق می‌افتد. چاقی بویژه از نوع مرکزی در دیابت نوع ۲ شایع است. برخی از محصولات بیولوژیکی که توسط آدیپوسیتها تولید می‌شوند(نظیر لپتین، TNF α و اسید چرب آزاد) سبب تداخل در

*- نویسنده مسئول: دانشیار گروه بیماریهای داخلی - غدد
تلفن: ۰۳۵۱-۵۲۲۳۹۹۹

Email: afkhamiam@yahoo.com

۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی - غدد
۳- پزشک عمومی
۱-۳- مرکز تحقیقات دیابت یزد

سوربیتول بر فیزیولوژی سلول اثر گذاشته و باعث اختلال عملکرد سلولی می‌شود و در ایجاد رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی نقش دارد (۵).

فرضیه سوم بیان می‌کند که هیپرگلیسمی باعث افزایش تشکیل دی آسپیل گلیسرول شده که آن نیز به نوبه خود باعث فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) شده که بر روی طیفی از حوادث سلولی که باعث ایجاد عوارض دیابت می‌شود اثر دارد (۵). به نظر می‌رسد که فاکتورهای رشد نقش مهمی در ایجاد عوارض دیابت دارند. فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) در رتینوپاتی دیابتی افزایش یافته و بعد از فتوکواگولاسیون کاهش می‌یابد (۵) فاکتور رشد β (TGF β) در نفروپاتی دیابتی افزایش یافته و به نظر می‌رسد که باعث تحریک تولید کلاژن غشای پایه و فیبرونکتین به وسیله سلول‌های مزانژیال می‌شود (۵). همچنین نقش سایر فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد پلاکت، فاکتور رشد اپیدرمال، فاکتور رشد شبیه به انسولین، هورمون رشد، فاکتور رشد فیروبیلاست و حتی انسولین در ایجاد عوارض دیابت مطرح است (۵). با وجود اینکه هیپرگلیسمی به عنوان یک عامل اولیه در ایجاد عوارض دیابت نقش دارد ولی هنوز نامشخص است که آیا فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک در همه عوارض دیابت یکسان است و یا اینکه مکانیسم‌های مختلفی در ایجاد عوارض دیابت در ارگان‌های متفاوت نقش دارند. به طور کلی می‌توان گفت استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد به عنوان پیامد هیپرگلیسمی در ایجاد عوارض دیابت دخیل هستند (۵) لذا در این مقاله مروری بر آن شدیم تا در مورد یکی از مکانیسم‌های ایجاد کننده عوارض یعنی استرس اکسیداتیو، انواع آن و روشهای درمانی مختلف بحث شود.

رادیکالهای آزاد و دیابت

رادیکالهای آزاد نقش مهمی هم در سلامتی هم در بیماری بازی می‌کنند. یک مولکول زمانی می‌تواند به یک رادیکال آزاد تبدیل شود که یک الکترون از دست بدهد و یا جذب نماید. این مولکولها زمانی که الکترون را آزاد می‌کنند، خیلی فعال می‌شوند، در نتیجه این واکنش رادیکالهای آزاد بمدت طولانی تری در بدن باقی مانده و ظرفیت تخریب سلولی افزایش می‌یابد (۶).

با کاهش میزان فعالیت فیزیکی شیوع چاقی افزایش یافته است. میزان وقوع دیابت نوع ۲ در بعضی از جزایر اقیانوس آرام بسیار زیاد بوده و در کشورهایی نظیر هند و ایالات متحده در حد متوسط و در روسیه و چین کم می‌باشد. به نظر می‌رسد این اختلافات ناشی از مجموع عوامل محیطی و ژنتیکی باشد (۳). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که دیابت در ایران دارای توزیع متغیری است، در مطالعه‌ای که در اصفهان بر روی افراد ۳۵ سال و بالاتر انجام گرفت شیوع دیابت ۷/۸ درصد و در بوشهر ۱۳/۶٪ و در تهران ۷/۴٪ گزارش شده است و این میزان در افراد بالای ۳۰ سال در مناطق شهری استان یزد ۱۴/۵۲٪ است که در مقایسه با سایر استانها شیوع بیشتری دارد (۴).

مکانیسمهای ایجاد عوارض در دیابت

با وجودی که هیپرگلیسمی مزمن یک عامل مهم در ایجاد عوارض دیابت است. مکانیسم‌هایی که باعث ایجاد اختلال عملکرد ارگان‌ها می‌شود ناشناخته مانده است. سه تئوری اصلی جهت توضیح چگونگی اثر هیپرگلیسمی بر روی عوارض مزمن دیابت بیان شده است.

یک فرضیه این است که افزایش گلوکز داخل سلولی باعث تولید فرآورده‌های نهایی گلیکوزیلاسیون (AGES) از طریق گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی پروتئین‌های سلولی می‌شود. گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی نتیجه واکنش گلوکز با گروههای آمینی یا پروتئین‌ها است. نشان داده شده که AGES در تداخل با پروتئین‌ها (مانند کلاژن، پروتئین‌های خارج سلولی ماتریکس) باعث تسریع آترواسکلروز، پیشرفت اختلال عملکرد گلمرولی، کاهش تولید اکسید نیتریک و ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. سطوح سرمی AGES در ارتباط با میزان قند خون بوده و تجمع این مواد باعث کاهش میزان فیلتراسیون گلمرولی می‌شود (۵). دومین فرضیه چنین مطرح شده که علت ایجاد عوارض مزمن دیابت این است که هیپرگلیسمی باعث افزایش متابولیسم گلوکز از طریق مسیر سوربیتول می‌شود. بیشتر گلوکز داخل سلولی از طریق فسفریلاسیون متابولیزه شده اما زمانی که گلوکز داخل سلولی افزایش یابد مقادیری از گلوکز توسط آنزیم آلدوز ردوکتاز تبدیل به سوربیتول می‌شود. افزایش غلظت

خانواده‌ها، مقاومت به انسولین یک عامل مهم خطر ساز برای توسعه دیابت نوع ۲ می‌باشد (۲۰).

هیپر گلیسمی بعد از غذا باعث افزایش تولید رادیکالهای آزاد شده (۲۱) که ممکن است باعث کاهش تعداد کانالهای انتقال گلوکز (۲۲) و کاهش ترشح انسولین توسط سلولهای β شود (۲۳) بنابراین استرس اکسیداتیو ناشی از هیپر گلیسمی می‌تواند منجر به تشدید هیپر گلیسمی و افزایش ریسک عوارض دیابت شود. همچنین در چاقی که یک عامل خطر در ایجاد دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود چندین مکانیسم وجود دارد که باعث افزایش استرس اکسیداتیو (۲۴) و برخی مارکرهای دیگر شده که در بیماران دیابتی افزایش دارند (۲۷-۲۵) این فرضیه وجود دارد که هیپر انسولینمی (۴) و تغییرات لیپید (۵) به عنوان استرس اکسیداتیو در افراد دیابتی نقش دارند (۲۸، ۲۷).

یکی از فاکتورهای مشتق شده از لیپیدها که در ایجاد مقاومت به انسولین در افراد چاق دخیل می‌باشد، اسیدهای چرب آزاد است. (FFA) (۲۹) شواهدی وجود دارد که در دیابت نوع ۲ بالا رفتن سطح گلوکز و FFA منجر به مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین می‌شود (۲۰).

اگرچه ممکن است میزان آزادسازی اسیدهای چرب آزاد از بافت چربی در افراد چاق بالا نباشد ولی میزان بافت چربی سراسر بدن منجر به افزایش جریان دریافتی FFA به کبد و ماهیچه‌های اسکلتی شده که در کنترل گلوکز بسیار مؤثر است (۳۰).

بالا رفتن سطح FFA باعث گسترش عوارض میکروواسکولار و همچنین منجر به مقاومت به انسولین (۳۱، ۳۲) و کاهش عملکرد سلولهای β می‌شود. که این اثرات ناشی از استرس اکسیداتیو است (۳۳، ۳۴). اسیدهای چرب آزاد که وارد بافت هدف می‌شوند، یا به صورت تری گلیسرید ذخیره می‌شوند و یا برای عمل اکسیداسیون میتو کندریها که منجر به تولید ROS می‌شود به کار می‌رود (۳۵). برای جلوگیری از این اثرات زیانبار، سلولها یک سیستم آنتی اکسیدانی ترکیبی برای حذف ROS ایجاد می‌کنند. اما در افراد چاق غلظت آنتی اکسیدانها کاهش یافته، در نتیجه تعادل بین تولید ROS و دفاع آنتی اکسیدانی بهم می‌خورد (۳۶). این شواهد پیشنهاد کننده این مطلب هستند که استرس اکسیداتیو

رادیکالهای آزاد شناخته شده ۳ نوع هستند. هیدروکسیل، سوپراکسید و پراکسید (۶) بیشتر رادیکالهای آزاد به وسیله میتو کندریها تولید می‌شوند و بیشترین آسیب رادیکالها بر روی غشاء و DNA میتو کندریها است (۷) اغلب رادیکالهای آزاد سیستم بیولوژیکی از اکسیژن مشتق می‌شوند (ROS) Reactive (Oxygen Species)، ولی مشتقاتی از نیتروژن هم وجود دارد (۸) نشان داده شده است که هیپر گلیسمی و هیپر انسولینمی و مقاومت به انسولین باعث افزایش تولید رادیکال آزاد و استرس اکسیداتیو در دیابت نوع ۲ می‌شود (۹) در افراد چاق کاهش قابل توجه برداشت گلوکز با واسطه انسولین می‌تواند باعث هیپر انسولینمی گردد و این حالت به نوبه خود باعث افزایش تولید رادیکال آزاد می‌شود. همچنین هیپر تری گلیسریدمی و هیپر کلسترولمی که در افراد چاق مشاهده می‌شود می‌تواند تولید ROS را تسهیل کند. هیپر گلیسمی با دو مکانیسم ممکن است تولید ROS را بالا ببرد که یکی فعال کردن مسیر پولیول و دیگری افزایش اتواکسیداسیون گلوکز می‌باشد. افزایش غلظت ROS که از این مکانیسمها حاصل می‌گردد، می‌تواند باعث آسیب عمومی به پروتئینها از طریق اتصال متقاطع، قطعه قطعه کردن و اکسیداسیون چربی گردد. ROS همچنین ممکن است واسطه بعضی از تغییراتی باشد که همراه با ایجاد اسکروز است. به بیان دیگر افزایش ROS ممکن است باعث افزایش قابلیت نفوذ دیواره عروق، مهاجرت ماکرو فازها و اختلال ترشح اندوتلین شود (۱۰).

دیابت و استرس اکسیداتیو

دیابت زمانی به وجود می‌آید که علاوه بر مقاومت به انسولین اختلال عملکرد سلولهای β و در نتیجه کمبود انسولین نیز موجود باشد (۱۱-۱۳) هم مقاومت به انسولین و هم کاهش ظرفیت ترشحی انسولین عوامل مهم پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ می‌باشند (۱۴-۱۷) مقاومت به انسولین اغلب زودتر از شروع دیابت نوع ۲ ایجاد شده و در جمعیت عمومی شیوع بالایی دارد. مقاومت به انسولین مولتی فاکتوریال است (۱۴، ۱۵) و اکنون مشخص شده است که ژنتیک نیز در ایجاد آن دخیل است (۱۴، ۱۸، ۱۹) مقاومت به انسولین در افرادی که والدین آنها دیابت نوع ۲ دارند بیشتر است. در مطالعات طولانی انجام شده در

ایجاد شده در چاقی می تواند در پاتوژنز دایبیت نوع ۲ به وسیله مقاومت به انسولین یا کاهش ترشح انسولین مؤثر باشد (۳۷).

استرس اکسیداتیو و عوارض دایبیت

عوارض مزمن دایبیت دلایل اصلی ناتوانی مرگ و میر زود هنگام است. اصلی ترین عوارض دایبیت، عوارض متابولیک و عروقی است. به دلیل قابل برگشت بودن عوارض دایبیت در مراحل ابتدایی کنترل خوب دایبیت در این مرحله بسیار مهم است (۳۸).

عوارض ماکرو و میکرو و اسکولار از شایع ترین و مهمترین پیامدهای گلیکو زیلاسیون است. ضخیم شدن و کاهش الاستیسیته و افزایش نفوذپذیری دیواره عروق خونی، که با عوارض میکرو و ماکرو و اسکولار دیده می شود، می تواند تا حدودی مربوط به گلیکو زیلاسیون پروتئینهای عروق باشد (۲۴). اخیراً مطالعات آینده نگر نشان داده اند که کنترل طولانی مدت قند خون عامل مهم تعیین کننده در پیشگیری از عوارض میکرو و اسکولار و ماکرو و اسکولار است (۳۹،۴۰). سلولهای اندوتلیال عروق مهمترین هدف آسیبهای هیپرگلیسمی هستند. ولی مکانیسم هایی که این آسیبها را مشخص کند هنوز به خوبی شناخته نشده اند (۴۱).

مطرح شده است که در افراد دیابتی استرس اکسیداتیو یک نقش کلیدی در پاتوژنز عوارض عروقی بازی می کند (۴۲) یک علامت زودرس این آسیبها گسترش اختلال عملکرد اندوتلیال است (۴۳،۴۲) اما نقش استرس اکسیداتیو در پیدایش عوارض دایبیت هنوز به طور کامل مشخص نگردیده است (۴۴).

۱) اختلال عملکرد اندوتلیال

دایبیت باعث اختلال عملکرد اندوتلیال می شود (۴۵،۴۶). در برخی مطالعات ثابت شده است که، هیپرگلیسمی به طور مستقیم هم در دیابتها و هم در غیر دیابتها موجب اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال می شود (۴۷،۴۸). همچنین نقش رادیکالهای آزاد تولید شده وابسته به هیپرگلیسمی در اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال نیز مشخص شده است. فرضیه ای موجود است که تولید رادیکال آزاد سوپراکسیداز در سلولهای اندوتلیال در طول هیپرگلیسمی افزایش یافته و باعث آسیب اندوتلیال می شود (۴۹،۵۰).

۲) نوروپاتی دیابتی

۳۰٪ از جمعیت بیمارستانی و ۲۰٪ از بیماران دیابتی مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی هستند. مهمترین عوامل مؤثر در ایجاد پلی نوروپاتی دیابتی کنترل ضعیف قندخون، مدت زمان ابتلا به دایبیت و فشار خون، سن، سیگار و هیپرلیپیدمی است (۵۱). در یک مطالعه دیده شد که استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی قبل از پیدایش پلی نوروپاتی بالاتر از افرادی است که مبتلا به پلی نوروپاتی هستند (۵۲).

هیپرگلیسمی می تواند به علت استرس اکسیداتیو از طریق اتواکسیداسیون گلوکز و ثانویه به تشکیل (AGEs)، مختل شدن مسیر پولول، تغییر متابولیسم ایکوزانویید Eicosanoid و کاهش دفاع آنتی اکسیدانها در ایجاد نوروپاتی دخیل باشد (۳۹،۴۰).

بالا بودن استرس اکسیداتیو باعث ایجاد حوادثی می شود که این حوادث پایه پیشرفت عوارض مزمن دایبیت است. این حوادث شامل فعال شدن نسخه برداری ژنها توسط فاکتور kB، فعال شدن سیتوکاینها و مولکولهای چسبنده به اندوتلیوم-۱ و فاکتور بافتی پروکواگولانت می باشند (۵۳) در یک مطالعه دیده شد میزان ویتامین E در اعصاب خرگوشهای دیابتی کمتر از حیوانات گروه کنترل است (۴۴). همچنین در مطالعه دیگری دیده شد درمان خرگوشهای دیابتی با انسولین یا آنتی اکسیدانها با بهبود عملکرد عصب همراه است (۵۴،۵۵).

۳) نوروپاتی دیابتی

نوروپاتی دیابتی یک علت اصلی مرحله نهایی بیماری کلیوی است، که ۳۵ تا ۴۰٪ موارد جدید بیماری در سراسر جهان که نیاز به دیالیز دارند را تشکیل می دهد. مطالعات بالینی اخیر به طور واضح مشخص کرده که هیپرگلیسمی علت مهم پیشرفت و توسعه اختلال عملکرد کلیه در افراد دیابتی است (۵۶-۵۸). اگر چه تعداد زیادی از بیماران دارای نوروپاتی، دیابتی هستند، ولی بیماران دیابتی زیادی نیز هستند که مبتلا به عوارض کلیوی شده ولی با درمان تهاجمی به وسیله انسولین در مرحله میکروآلبومینوری امکان برگشت با کنترل قند خون و فشارخون وجود داشته (۵۶-۵۸) و با مهارکننده آنزیم آنژیوتانسین و یا آنتاگونیستهای رسپتورهای آنژیوتانسین ۲ درمان شده اند (۶۱-۵۹).

استرس اکسیداتیو می‌شود. مثلاً گلی کلایزید که یک سولفونیل اوره است و برای افزایش آزادسازی انسولین مورد استفاده قرار می‌گیرد، یک پاکسازی کننده مؤثر رادیکالهای سوپراکسید و هیدروکسیل می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که گلی کلایزید می‌تواند اکسیداسیون LDL و چسبندگی مونوسیت به اندوتلیوم یعنی وقایعی که در ایجاد آترواسکلروز در دیابت نوع ۲ نقش دارند را کاهش دهد (۶۶،۶۷).

آنتی اکسیدانهای مؤثر در دیابت: ویتامینها

آنتی اکسیدانهای موجود در غذا به عنوان مکمل قدرتمندی برای کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشند. شواهدی وجود دارد که رژیمهای غذایی غنی از آنتی اکسیدانها باعث کاهش استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۹).

اغلب مشاهده می‌شود که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و پره دیابتیک آنتی اکسیدانهای اگزورژن کاهش سطح آنتی اکسیدانهای پلاسما را جبران می‌کنند. فرضیه‌ای که اخیراً به اثبات رسیده، این است که مصرف سبزیجات و میوه‌های غنی از ویتامین و دیگر آنتی اکسیدانها باعث بالا نگه داشتن پایدار سطح آنتی اکسیدانها در افراد دیابتی می‌شوند. مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده است که استفاده از مکمل‌های غذایی غنی از آنتی اکسیدانها باعث کاهش ابتلا به دیابت نوع ۲ و همچنین کاهش مقاومت به انسولین و حفاظت عملکرد آندوتلیوم عروق می‌شود (۶۸،۶۹). همچنین آنتی اکسیدانها هم در پیشگیری از دیابت و هم در درمان عوارض دیابت مؤثرند. در این میان می‌توان ویتامین E (آلفا توکوفرول) و لیپوئیک اسید را نام برد (۲۴).

ویتامین E جزء ویتامینهای محلول در چربی بوده که باعث گردآوری رادیکالهای پروکسیل در غشاء سلولی شده که از این طریق موجب مهار پراکسیداسیون چربی می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که سطح بالای ویتامین E سرم موجب کاهش ریسک ابتلاء به دیابت نوع ۲ می‌شود (۷۰).

در یک مطالعه، مکمل ویتامین E به طور معنی داری کنترل قند را در موشهای دیابتی بهبود بخشید. که این عمل احتمالاً از طریق کاهش آسیب رادیکالهای آزاد به سلولهای β پانکراس می‌باشد (۷۱،۷۲).

مکانیسمهای بیوشیمیایی زیادی وجود دارد که به طور مشخص برخلاف اثر هیپرگلیسمی عمل می‌کنند. اینها شامل Mitogen-Activated Protein Kinase C (PKC)، MAPK Protein Kinase (MAPK)، مسیر پولیول، (AGEs) و استرس اکسیداتیو هستند (۶۲). استرس اکسیداتیو به صورت یک مکانیسم بالقوه و بصورت گسترده برای بیماران دیابتی که دارای اختلال کلیوی هستند پیشنهاد شده است، زیرا استرس اکسیداتیو به نحوی تشکیل AGEs و فعالیت Protein Kinase C (PKC) و Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) را گسترش می‌دهد (۶۳،۶۴).

رویکردهای درمانی با آنتی اکسیدان در دیابت نوع ۲

بدن دارای مکانیسمهای دفاعی است که در افراد سالم باعث کنترل کامل غلظت پلاسمایی ROS می‌شود. اما در اشخاص مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش تولید ROS پلاسمایی و کاهش واضح آنتی اکسیدانها باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که این به نوبه خود منجر به اثرات مخرب متعددی در دیابت نوع ۲ می‌گردد. لذا این نکته حیاتی است که هرگونه درمان برای دیابت نوع ۲ بایستی شامل کاهش مستقیم و یا غیرمستقیم استرس اکسیداتیو باشد (۲۴). نشان داده شده است که لیپو پروتئینهای غنی از تری گلیسرید به اکسیداسیون حساس‌ترند و ساخت پراکسیداسیون و کاهش اثربخشی آنتی اکسیدانها بستگی به میزان کلسترول LDL دارد (۶۵).

به علاوه مشاهده این مطلب که موشهای چاق با رژیم غذایی همراه با کالری محدود شده، استرس اکسیداتیو کمتری نسبت به موشهای چاق همراه با رژیم غذایی دلخواه دارند، نشان از آن است که چاقی با درجات افزایش استرس اکسیداتیو همراه است (۲۴).

همانگونه که قبلاً بحث شد اصلاح بعضی فاکتورهای محیطی خاص مثل کاهش وزن و ورزش، به طور مؤثری قدرت پیشگیری و حتی برگشت عوارض دیابت نوع ۲ را دارد، که تا حدودی در اثر کاهش استرس اکسیداتیو است. داروهای متعدد پایین آورنده قند خون، به طور غیرمستقیم با کاهش سطوح گلوکز خون و به طور مستقیم با پاکسازی کننده‌های رادیکال آزاد باعث کاهش

در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اثر پلاسبو و لیپوئیک اسید با هم مقایسه شد. در این مطالعه دیده شد که در بیماران دیابتی که از لیپوئیک اسید استفاده کرده‌اند جذب گلوکز با واسطه انسولین به طور معنی‌داری افزایش یافت که این عمل با افزایش حساسیت به انسولین همراه بوده است (۷۷).

به شکل تجربی نشان داده شده است که درمان با آنتی اکسیدانها از اختلال عملکرد عصب در دیابتها جلوگیری می‌کند. لیپوئیک اسید همچنین باعث تحریک فاکتور رشد عصب و بازسازی فیبر در افراد دیابتی می‌شود. چندین مطالعه بالینی نشان داده است که لیپوئیک اسید یک عامل مؤثر و مناسب در بهبود علائم نوروپاتی محیطی دیابتی است. در یک مطالعه با درمان کوتاه مدت ۳ هفته‌ای با تجویز ۶۰۰ میلی گرم روزانه لیپوئیک اسید به شکل داخل وریدی و یا ۱۸۰۰ میلی گرم در روز به شکل خوراکی در محیط آزمایشگاه و در موجود زنده مشاهده شد که پیشرفت نوروپاتی دیابتی و همچنین علائم آن کاهش پیدا کرد. همچنین دیده شد دریافت خوراکی ۶۰۰ میلی گرم در روز لیپوئیک اسید به مدت ۴ تا ۲۴ ماه مشکلات نوروپاتی را کاهش داده و عملکرد اعصاب حسی و حرکتی را در اندام تحتانی بهبود می‌بخشد (۷۸، ۷۹).

ویتامین C

ویتامین C نیز یک آنتی اکسیدان می‌باشد و باعث کاهش اکسیداسیون LDL می‌شود. دیده شده که ویتامین C فعالیت آنزیم آلدوزردوکتاز که به دنبال تجمع سوریتول در چشم‌ها، اعصاب و کلیه‌ها، در افراد مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد، کاهش می‌دهد. تجمع این آنزیم باعث آسیب مرتبط با دیابت در این قسمتهای بدن می‌شود. ویتامین C از طریق کاهش گلوکز، افزایش پاسخ انسولین به گلوکز و کاهش هموگلوبین گلیکوزیله و خنثی‌سازی رادیکالهای آزاد باعث بهبود تحمل گلوکز می‌شود (۸۱، ۸۰).

در یک مطالعه، تجویز روزانه مقادیر ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین C با هم مقایسه شد. در این مطالعه مصرف روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم مکمل ویتامین C باعث کاهش معنی‌داری در قند خون ناشتا، لیپیدها و افزایش معنی‌دار HDL شد (۸۲).

در مطالعه دیگری با مصرف ۲۵۰ میلی گرم ویتامین C، ۴ بار در

بهبود متابولیسم گلوکز و عملکرد انسولین در موشهای دیابتی ممکن است به وسیله کاهش در استرس اکسیداتیو تعدیل شود. محققین دریافتند که هیپرانسولینمی تحریک شده و پراکسیداسیون چربی در موشهای چاق می‌تواند مشخصاً با ویتامین E رژیم غذایی کاهش یابد (۷۴، ۷۳). یافته‌های مشابه در انسان نیز دیده شده است. مطالعات گذشته نگر نشان داده‌اند که در افراد غیردیابتی مکمل ویتامین E نقش محافظتی در بیماری عروق کرونر دارد (۷۵).

در حیوانات و در انسانهای مبتلا به دیابت نوع ۲، ویتامین E موجب کاهش استرس اکسیداتیو در عروق شده و همچنین باعث حفظ عملکرد اندوتلیوم می‌شود. بنابراین از این طریق موجب مهار گسترش آترواسکلروز می‌گردد (۲۴).

مکمل ویتامین E، حداقل به اندازه ۴۰۰ میکروگرم در روز می‌تواند LDL را کاهش داده و از این طریق موجب کاهش اکسیداسیون و کم شدن حالت آتروژنیک شده و در بافت عروقی مسیر پروتئین کیناز C بازسازی غشاء پایه، پرولیفراسیون سلولی و قابلیت نفوذ اندوتلیوم عروق را تنظیم کند. فعال سازی این مسیر به وسیله هیپرگلیسمی موجب عوارض میکرو و ماکرو واسکولار می‌شود. نشان داده شده است که مکمل ویتامین E موجب کاهش فعالیت پروتئین کیناز C در هیپرگلیسمی در عروق آئورت شده و از این طریق موجب مهار مهاجرت و پرولیفراسیون سلولهای عضلات صاف عروق می‌گردد. این اثر ویتامین E می‌تواند از عوارض عروقی دیابت جلوگیری کرده و یا حداقل موجب تأخیر بسیاری از عوارض عروقی گردد. چندین مطالعه نشان داده است که کاهش جذب گلوکز با واسطه انسولین در دیابت نوع ۲ ناشی از استرس اکسیداتیو بوده و این حالت با کاهش گلوکز ترانسپورتر ۴ یا تضعیف سیگنال انسولین همراه می‌باشد (۷۶) و نیز دریافتند که لیپوئیک اسید باعث افزایش حامل گلوکز در سلولهای عضلانی در محیط کشت شده، که این عمل با محرک گلوکز ترانسپورتر ۴ در قسمتهای داخل غشاء پلاسمایی انجام می‌شود (۹) درمان با لیپوئیک اسید در محیط کشت چربی گیرنده انسولین را از آسیب اکسیداتیو محافظت نموده و همچنین عملکرد آنها را حفظ می‌کند (۲۴).

می‌شود. مهمترین مواد بیولوژیک فعال برای این منظور ویتامینها، مواد معدنی، پروتئینها، پلی ساکاریدها، لکتینها و مواد چاشنی دار است (۳۸).

آنتی اکسیدانهای مؤثر در دیابت:

ریز مغذی‌ها

۱) کروم

بررسی‌ها نشان داده است که کمبود کروم منجر به کاهش تحمل گلوکز می‌شود (۸۸).

تعدادی از محققین اثرات مکمل‌های کروم را روی کنترل قند در دیابت نوع ۲ (۹۰، ۸۹) و نوع ۱ (۹۱)، دیابت ارثی (۹۲) مقاومت به انسولین (۹۳)، هیپوگلیسمی و اکنشی (۹۴)، پیری (۹۵) و دیابت ناشی از استروئید (۹۶) بررسی کرده‌اند. همچنین دیده شده است که کروم باعث بهبود دیس لیپیدی در افراد دیابتی می‌شود (۹۸، ۹۷، ۸۹).

۲) وانادیوم

در مدل‌های حیوانی، وانادیوم نشان داده است که جذب و متابولیسم گلوکز را تسهیل نموده، همچنین متابولیسم لیپید و اسید آمینه و عملکرد تیروئید را بهبود می‌بخشد. همچنین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (۹۹، ۱۰۰). در انسانها در دوزهای دارویی متابولیسم لیپید و گلوکز را به وسیله افزایش اکسیداسیون گلوکز، سنتز گلیکوژن و میزان آزادسازی گلوکز از کبد تغییر می‌دهد (۹۹، ۱۰۰).

۳) نیکوتینامید: نیاسین (ویتامین B3)

نیکوتینیک اسید (۱-۳ گرم در روز) یک درمان مؤثر برای دیس لیپیدی است (۱۰۱). اگرچه استفاده آن در افراد مبتلا به دیابت به دلیل اثرات منفی آن روی کنترل قند خون محدود شده است. مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای دارویی نیکوتینامید اثرات سودمند بالقوه‌ای در جلوگیری (۱۰۳، ۱۰۲) و درمان دیابت دارد (۱۰۵، ۱۰۴).

۴) منیزیوم

منیزیوم به عنوان کوفاکتور اساسی برای بیش از ۳۰۰ آنزیم عمل می‌کند. منیزیوم برای همه سیستمهای انتقال انرژی، گلیکولایزیس، متابولیسم اکسیداتیو انرژی، و اکنشیهای بیوسنتز،

روز و به مدت ۶ هفته، کاهش معنی‌داری در میزان هموگلوبین گلیکوزیله دیده شد. همچنین در این مطالعه افزایش میانگین سطح سرمی ویتامین C در هفته‌های ۰ و ۳ و هفته‌های ۰ و ۹ معنی‌دار بود (۸۳).

گزارش شده است تعداد دیگری از آنتی اکسیدانهای موجود در مواد غذایی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثرند. فلاونوئیدها دسته دیگری از آنتی اکسیدانهای پلی فنولیک بوده که در سبزیجات، میوه‌ها و حتی چای یافت می‌شوند. نشان داده شده است که این آنتی اکسیدانها در دیابت نوع ۱ و ۲ برضد استرس اکسیداتیو اثر کرده و یک عامل حفاظتی می‌باشند (۸۴). فلاونوئیدها اکسیداسیون لیپید را مهار کرده و اثر آنتی اکسیدانهای محلول در چربی را به تأخیر می‌اندازند (۲۴).

کارتونوئیدها که دسته دیگری از آنتی اکسیدانهای موجود در گیاهان خوراکی می‌باشند، سطح سرمی انسولین ناشتا را معکوس می‌کند (۸۵). در صورتی که به طور قطع نمی‌توان گفت که کاروتنوئیدها نقشی در مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی دارد، ولی این موضوع به عنوان یک فرضیه مطرح است. تورین و کوانزیم Q10 آنتی اکسیدانهای آندوژن هستند که از مواد غذایی نیز به دست می‌آیند (۲۴).

در موشهای مبتلا به دیابت با تخریب شیمیائی سلولهای β ، این آنتی اکسیدانها باعث کاهش آسیب اکسیدانها روی کلیه، حیوانات دیابتی می‌شود. این عمل از طریق کاهش پراکسیداسیون چربی و مهار Advanced Glycosylation Endproducts در مدت معین در کلیه می‌باشد (۸۶).

در یک مطالعه درمان با کوانزیم Q10 به میزان ۶۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۸ هفته بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب (به شکل تصادفی) باعث کاهش سطح انسولین ناشتا و ۲ ساعت بعد از صبحانه و پراکسیداسیون چربی در مقایسه با گروه کنترل شد (۸۷) این یافته نشان می‌دهد که درمان با کوانزیم Q10 باعث کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۲۴).

به دلیل کاهش عوارض دیابت و به تأخیر انداختن پیشرفت آن استفاده از ترکیبات بیولوژیک فعال و گیاهان دارویی پیشنهاد

متابولیسم نرمال استخوانی، فعالیت عصبی-عضلانی، تعادل الکترولیتها و ثبات غشای سلولی لازم است (۱۰۶).

کمبود منیزیوم با افزایش فشار خون، مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز، افزایش تجمع پلاکتی، بیماریهای کاردیو واسکولار و عوارض دیابت همراه است (۱۰۹-۱۰۶).

کمبود منیزیوم یکی از شایع ترین کمبود ریزمغذیها در دیابت است (۱۰۹-۱۰۶). کاهش سطح منیزیوم و افزایش از دست دادن منیزیوم از طریق ادرار هم در بیماران نوع ۱ و ۲ بررسی شده است (۱۱۰، ۱۰۷، ۱۰۶). کاهش جذب منیزیوم موجود در رژیم غذایی با افزایش شیوع ابتلا به دیابت نوع ۲ در بعضی مطالعات (۱۱۱) ولی نه همه آنها همراه بوده است (۱۱۲) کمبود منیزیوم در دیابت اغلب ناشی از افزایش از دست دادن آن از طریق ادرار است (۱۰۹، ۱۰۶).

آنتی اکسیدانهای مؤثر در دیابت: گیاهان دارویی

برخی از گیاهان دارویی مانند درخت معبد (biloba)، سیر (Allium sativum)، خارمریم (silybum Mariaum)، گیاه سنگ چینی (panax) و خربزه درختی (cari) نیز دارای اثرات آنتی اکسیدانی هستند.

بعضی از این گیاهان دارویی برای درمان اختلالات ورید و نارسائیهای عروق لنفاتیک، پیشگیری و درمان آسیبهای کبدی ناشی از توکسینهای متابولیک مصرف می شود. در موارد آسیبهای مزمن کبدی آنتی اکسیدانها سبب افزایش اعمال پاکسازی رادیکالهای آزاد می شود (۳۸).

نتیجه گیری

دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن پیشرونده است که همراه با مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین می باشد. دیابت نوع ۲ به طور فزاینده ای در سراسر جهان در حال رشد بوده، شیوع آن

در میان جوانان نیز با سرعت در حال افزایش می باشد. دلایل مؤثری برای این افزایش وجود دارد، که شامل شیوع بالای چاقی و کاهش فعالیت بدنی می باشد. ورزش و تغذیه مناسب عواملی هستند که به شکل مؤثری می توانند از ابتلاء به دیابت جلوگیری کنند و حتی در درمان دیابت نیز مؤثر هستند. به استثناء بیمارانی که دچار عوارض غیر قابل بازگشت دیابتی شده اند. رژیم غذایی و ورزش به تنهایی کافی نبوده و مهمترین مساله درمان هیپرگلیسمی است. هیپرگلیسمی یک نتیجه گریزناپذیر دیابت بوده که به عنوان منبع منشا عوامل آسیب رسان برای این بیماران می باشد. افزایش گلوکز خون باعث افزایش اتواکسیداسیون گلوکز به صورت متمرکز شده که این حالت باعث تولید رادیکالهای آزاد می شود. در این حالت تولید رادیکالهای آزاد بیشتر از توان پاکسازی آنها توسط آنتی اکسیدانهای دفاعی تولید شده توسط بدن می باشد. حالت فوق نتیجه عملکرد استرس اکسیداتیو بوده که باعث عوارض ماکرو و میکرو واسکولار می شود.

نشان داده شده است که درمان با آنتی اکسیدانها در دیابت نوع ۲ عملکرد سلولهای β را حفظ نموده، حساسیت به انسولین را افزایش داده، همچنین عملکرد اندوتلیوم عروق را حفظ نموده و پلی نورپاتی را بهبود می بخشد.

همچنین آنتی اکسیدانهای گوناگون موجود در مواد غذایی خصوصاً ویتامین E و لیپوئیک اسید در کاهش استرس اکسیداتیو مؤثرند.

مطالعات متعدد نشان داده است که تغذیه با مکمل های غذایی غنی شده از آنتی اکسیدانها می تواند در کنار درمانهای رایج بومی از به وجود آمدن عوارض جلوگیری نموده و عوارض به وجود آمده را درمان نماید (۲۴).

References:

- 1- Powers A. *Diabetes Mellitus* In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Jameson JL. *Harrisons, Principles of Internal Medicin* 15th ed, McGraw-Hill; 2007: 2109-38.
- 2- Wild Roglic Green A, Sicree R, King H. *Global Prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030*. *Diabetes care* 2004; 27(5): 1047-53.
- 3- King H, Aubert ER, HermanWH. *Global burden of diabetes*, 1995-2005: prevalence Numerical estimates and projections. *Diabetes care* 1998; 21(9): 1414-31.
- ۴- افخمی اردکانی محمد، وحیدی سراج الدین، دکتر علیرضا وحیدی، محمدحسین احمدیه. *بررسی شاخصهای ایپیدمیولوژیک بیماری دیابت بزرگسالان در گروه سنی ۳۰ سال و بالاتر شهری استان یزد در سال ۱۳۷۷*. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد، ۱۳۸۰ بهار، ۹(۱): ۲۷-۲۲.
- 5- Stratton IM, Adler AI, H Neil AW. *Association of Glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes –ukpds35: Prospective observational study* *BMJ* 2000; 321:405-12.
- 6- Valko M, Leibfritz D. *Monocold etql free radicals and antioxidant in normal physiological function and human disease*. *Int J Biochem cell Biol* 2006, 39(1):44-84.
- 7- Wei YH. *General Antioxidant Actions*. *Experimental Biology And Medicin* 2006; 227: 671-82.
- 8- Wei YH, Lee HC. *Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation and impairment of antioxidant enzymes in aging*. *Exp Bial Med* 2002; 227(9): 611-82.
- 9- Paolisso G, Esposito R, DAlessio MA, Barbieri M. Primary and secondary prevention of atherosclerosis: *is there a role for antioxidants?* *Diabetes & Matab* 1999; 25(4):298-306.
- 10- Watts GF, Playford DA. *Ayslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in mon-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis*. *Atherosclerosis* 141: 17-30, 1998.
- 11- SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or merformin*. *N Engle J Med* 2002; 346: 393-403.
- 12- Toumlehto I, Lindstrom J, Eriksson JG, Vall TT, Hamalainen H, Ikanne Parikka P, et al. *Preventio of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
- 13- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. *Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharma cological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women*. *Diabetes* 2002; 51:2796-803.
- 14- DeFronzo RA. *Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes*. *Diabetes Review* 1997; 5:177-269.
- 15- Reaven GM. *Insulin resistance and its consequences: type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease*. In *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. Philadelphia, Lippincot Wiliams &

- Wilkins, 2000: 604-15.
- 16- Kahn CR. *Insulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes*. Diabetes 1994; 43: 1066-84.
- 17- Grodsky GM. *Kinetics of insulin secretion: underlying metabolic events in diabetes mellitus. In Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Test*. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. Philadelphia, Lippicott William & Wilkinins 2002; 2-11.
- 18- Kahn CR, Vicent D, Doria A. *Genetics of non-insulin– dependent (type-II) diabetes mellitus*. Annu Reu Med 1996; 47: 509- 31.
- 19- Unger RH, Foster DW. *Diabetes mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology*. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Eds. Philadelphia, Saunders, 1998; 973-1059.
- 20- Goldfine, BA. *Are oxidantive stress- Activated signaling path ways Me diators of Insulin Resistance and B-Cell Dys function*. Diabetes 2003; 52:1-8.
- 21- Ceriallooa A, Bortolottin N, Motze E, Crescentini A, lizzio S, Russo A et al. *Meal– generated Oxidative Stress In Type Diabete: Patients*. 1998 Sep; 21(9): 1529-33.
- 22- Kanety H, Hemi R, Paz K, Katasik A. *Cellular stress impairs insuling signaling (Abstract) Diabetol*. 1998; 41(suppl) :A34.
- 23- kaneti H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, *Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity*. Diabetes 1999; 48: 2398-2406.
- 24- Rodner C, Ruhe-Roger B, Medenald. *use of Antioxidant Nutvients in the Prevention andtreatment of taxed L Diabetes*. Jou Ynal ftne me Vican College of Nutrition 2000;20(50): 3636-96
- 25- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. *Oxidative stress and diabetic vascular complica tions*. Diabetes Care1996; 19:257-67.
- 26- Cetiello A, Giugliano D: *Oxidative stress and diabetic complications. In International Textbook of Diabetes Mellitusnded*. Albert KGMM, Zimment P, De Fronzo RA, Eds. Chichester U.K. John Wiley & Sons, 1997;453-1461.
- 27- Oberley LW. *Free radicals and diabetes*. Free Rad Biol Meo 1988; 5: 113-124.
- 28- Ceriello A, Pirisi M. *Is oxidative stress the missing link between insulin resistance and atherosclerosis?* Diabetologi1995; 38:1484-85.
- 29- McGarry ID. *Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes*. Diabetes 2002; 51:718.
- 30- Boden G, Shulman GI. *Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction*. Eur J Clin invest 2002; 32 (Suppl 3) : 14-23.
- 31- Mcgarry JD. *Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology 2 diabetes*. Diabetes2002, 51:7-18.
- 32- Boden G. *Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM*. Diabetes 1997; 46: 3-10.
- 33- Poitout V, Robertson RP. *Minireview : secondary beta-cell failure in type 2 diabetes –a convergence of glucotoxicity*. Endocrinol ogy 2002; 143: 339-42.
- 34- Harmon JS, Gleason CE, Tanaka Y, Poitout V,

- Robertson RP. *Antecedent hyperglycemia, not hyperlipidemia, is associated with increased islet triacylglycerol content and decreased insulin gene mRNA level in Zucker diabetic fatty rats.* Diabetes 2001; 50 ; 2481-86.
- 35- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. *Are oxidative stress- activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction?* Diabetes 2003; 52:1-8.
- 36- Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. *The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Diabetes 2003; 52:2346-52.
- 37- Oberley LW. *Free radicals and diabetes.* Free Radic Biol Med 1988; 5:113-24.
- 38- Savickiene N, Dagilyte A, Lukosius A. *Importance of biologically active components and plants in the prevention of complications of diabetes mellitus – Medicina (Kaunas) 2002;38(10):970-75.*
- 39- UK Prospective Diabetes Study Group: *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDC 33. Lancet 1999; 352: 937-853.*
- 40- The Diabetes Control and Complications trials (DCCT) Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complication in insulin – dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
- 41- De Vries AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. *Endothelial dysfunction in diabetes,* Br J Pharmacol 2000; 130: 963-74.
- 42- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. *Oxidative stress and diabetic vascular complication.* Diabetes Care 1996; 19:257-67.
- 43- Cai H, Harrison DG. *Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant Stress.* Circ Res 2000; 87: 840-44.
- 44- Marchioli R, Schweiger C, Levantesi G, Gavazzi L, Valagussa F. *Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease.* epidemiological and clinical trial data Lipids 2001; 36: 553-63.
- 45- Cusco JA, Lee BK, Creager MA. *Impaired endothelium- dependent vasodilation in patients with insulin- dependent diabetes mellitus.* Circulation 1993; 88: 2510-16.
- 46- McVeigh GE, Brennan GM, Johnston FD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. *Impaired endothelium- dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non- insulin dependent) diabetes mellitus.* Diabetologia 1992; 35: 771-6.
- 47- Giugliano D, Marlella R, Coppola L, 1993 razzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. *Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by Larginine.* evidence reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia Circulation 1997; 95:1783-90.
- 48- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium- dependent vasodilation of brachial artery.* J An Coll Cardiol 1999; 34:146-54.

- 49- Nishikawa T, Edelstein D, Du X-L, Yanagishi Beebe D, Oates P, Hammes HP, et al. *Normalizing blocks three pathways of hyperglycaemic damage.* Nature 2000; 404,787-90.
- 50- Du XL, Edelstein D Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. *Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the exosome pathway and induces plasminogen activator inhibitor -I expression by increasing SP 1 glycosylation.* Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(22): 12222-26.
- 51- Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular diseases.* the Framingham Study JAMA 1979; 241: 2035-38.
- 52- Ceriello A. *New Insights on oxidative stress and Diabetic complications Mayleadto a "causal" Antioxidant therapy.* Diabetes care 2003; 26: 1589-96.
- 53- Laakso M. *Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes.* Diabetes 1999; 48: 937-94.
- 54- Meraji S, Jayakodyl, Senaratne PJ, Thomson ABR, Kappagoda T. *Endothelium-depended relaxation in aorta of BB at Diabetes* 1987; 36: 978-98.
- 55- Mayhan WG. *Impairment of endothelium-depended dilatation of cerebral arterioles during diabetes mellitus.* Am J Physiol 1989; 256: H621-25.
- 56- *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
- 57- UK Prospective diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet 1998; 352(9131): 837-53.
- 58- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima, Furuyoshi N, et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non- insulin -dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study.* Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-17.
- 59- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. *The effect of angiotensin- converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy the Collaborative Study Group.* N Engl J Med 1993; 329:1456-62.
- 60- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. *RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* N Engl J Med 2001; 345: 861-69.
- 61- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, et al, *Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.* N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
- 62- Suzuki D, Miyata T, Saotome N, Horie K, Inagi R, Yasuda Y. et al. *Immunohistochemical evidence for an increased oxidative stress and carbonyl modification of proteins in diabetic glomerular lesions.*

- J Am Soc Nephrol 1999; 10 : 822-32.
- 63- Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature 2001, 414: 813-20.
- 64- Ha H, Kim KH. *Pathogenesis of diabetic nephropathy: The role of oxidant stress and protein kinase C*. Diabetes Res Clin Pract 1999, 45: 147-51.
- 65- Mosinger BJ. *Higher cholesterol in human LDL is associated with the increase of oxidation susceptibility and the decrease of antioxidant defense : experimental and simulation data*. Biochim Biophys Acta 1999; 1453 :180-84.
- 66- Renier G, Destatis AC, Serri O. *Effect of gliclazide on monocyte endothelium interactions in diabetes*. J Diabetes Compl 2000; 14:215-23.
- 67- Renier G, Desfaits, AC, Serri O. *Gliclazid decreases low-density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to the endothelium*. Metabolism 2000;49. 17-22.
- 68- Cac G, Booth SL, Sadowski JA, Priui RL. *Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruits and vegetables*. Am J Clin Nutr 1998; 68: 1081-87.
- 69- Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. *Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women*. J Nutr 1990, 128: 2383-90.
- 70- Kaplan Ga, Lynch LJ, Helmrich SP, Salonen R. *Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus study in men*. Br J Med 1995; 311 :1124-27.
- 71- Ihara Y, Toyokuni S, Uebida K, Odaka H, Tanaka T, Ikeda H, *Pancreatic beta- cells of GK rats, a model of type 2 diabetes*. Diabetes 1999;48(4): 927-32.
- 72- Ihara Y, Yamada Y, Toyokuni S, Miyawaki K, Ban N, Adachi T, et al. *Antioxidant alpha-tocopherol ameliorates glycemic control of GK rats, a model of type 2 diabetes*. FEBS Lett 2000; 473:24-6.
- 73- Laight DW, Desai KM, Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. *F2-isoprostane evidence of oxidant stress in the insulin resistant, obese Zucker rat : effects of vitamin E*, Eur J Pharmacol 1999; 377: 89-92.
- 74- Laight DW, Desai Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. *Pro- oxidant challenge in vivo provokes the onset of NIDDM in the insulin resistant obese Zucker rat*. Br J Pharmacol 1999; 128:296-271.
- 75- Rimm EB, Stamper MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. *Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men*. N Eng J Med 1993; 328:1450-56.
- 76- Sen CK, Roy S, Packer L. *Alpha-lipoic acid: cell regulatory function and potential therapeutic implications*. In Packer L, Hira Matsu M, Yoshikawa T (eds): "Antioxidant Food Supplements in Human Health." New York: Academic 1999; 111-19.
- 77- Jacob S, Ruus P, Hermann R, Trischler HJ, Maerker E, Renn W, et al. *Oral administration of RAC- alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity. In patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial*. Radical Biol & Med 1999; 27:309-14.
- 78- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter*

- randomized (ALADIN III Study). Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.* Diabetes Care 1999; 22: 1296-301.
- 79- Zeigler D, Relganovid M, Mchnert H, Gries FA. *Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials.* Exp Clin Endocrin Diabet 1999; 107:421-30.
- ۸۰- شیدفر فرزاد، کشاورز سیدعلی، جلالی محمود، میری سیدرضا، اشرافیان محمدرضا، یار احمدی شهین، سیاسی فریدون. *مقایسه اثرات اسیدهای چرب امگا-۳، ویتامین C و تجویز توام آمه روی لیپوپروتئین ها، آبو A-I و آبو B در هیپر لیپیدمی*: مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱ بهار؛ ج ۴: ۱.
- ۸۱- درویش مقدم صدیف، مشتاقی کاشانیان غلامرضا، حیاتبخش مهدی، مهدی پور احمد. *بررسی اثر فارماکولوژیک ویتامین C بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابت نوع ۲*. مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱ بهار؛ ج ۴: ۱.
- ۸۲- افخمی اردکانی محمد، فراهت رضا. *تعیین تاثیر دوزهای مختلف ویتامین C بر سطح چربی های خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲*. دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد (دانشکده پزشکی علی بن ابیطالب، تابستان ۸۳)
- ۸۳- افخمی اردکانی محمد، وحیدی علیرضا، برجیان لیلا، برجیان لاله. *بررسی تاثیر ویتامین C تکمیلی در کاهش هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین*. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد؛ ۱۳۸۱ زمستان؛ ۱۰(۴): ۱۵-۱۸.
- 84- Lean ME, Noroozu M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar N, et al. *Dietary flavonols protect diabetic himan lymphocytes against oxidative damage to DNA.* Diabetes 1999; 48 :176-81.
- 85- Ford ES, Will JC Bowman BA, Narayan KM. *Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings from the National Health and Nutririon Examination Survey.* Am J Epidem 1999; 149: 168-76.
- 86- Trachtman H, Futterweit S, Maneska J, Ma C, Valderrama E, Fuchs A, et al. *Taurine ameliorates chronic streptozocin-induced diabetes ncephropathy in rats.* Am J Physiol 1995; 269 (38): F429-38.
- 87- Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thakur AS. *Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease.* J Hum Hypertens 1999; 13:203-08.
- 88- Anderson RA. *Chromium, glucose intolerance and diabetes.* J Am Col Nutr 1998; 17: 548-55.
- 89- Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J. *Beneficial effects of chromium for people eith diabetes.* Diabetes 1997; 46:1786-91.
- 90- Trow LG, Lewis J, Greenwood RH, Sampson MJ, Self KA, Crews HM, Fairweather Tait SJ. *Lack of effect of dietary chromium supplementation on glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes.* Int Vitam Nutr Res 2000; 70:14-18.
- 91- Ravina A, Slezak L, Rubal A, Mirsky N. *Clinical use of trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus.* J Trace Elem Exp Med 1995; 8:183-90.
- 92- Jovanovic L, Gutierrez M, Peterson CM. *Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus.* J Trace Elem Exp Med 1999; 12:91-7.
- 93- Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ. *Supplemental- chromium effects on glucose, insulin, glucagons, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets.* Am J Clin Nurt 1991; 54:909-16.

- 94- Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhathena SJ, Canary JJ. *Effectes of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia*. Metabolism 1987; 36:351-55.
- 95- Uusitupa MI, Mykkanen L, Siitonen O, Laakso M, Sarlund H, Kolehmainen P, et al. *Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly : effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels*. Br J Nurt 1992; 68: 209-16.
- 96- Ravina A, Sleza L, Mirsky N, Bryden NP, Anderson RA. *Reversal of corticosteroidinduct diabetes with supplemental chromium*. Diabt Med 1999; 16: 164-67.
- 97- Lee NA, Reasner CA. *Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglycerides in NIDDM*. Diabetes Care 1994; 17:1449-52.
- 98- Abraham AS, Brooks BA, Eylat U. *The effect of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with non- insulin- dependent mellitus*. Metab Clin Exp 1992; 41:768-71.
- 99- Poucheret P, Verma S, Grynypas MD, McNeil JH. *Vanadium and diabetes*. Mol Cell Biol 1998; 188:73-80.
- 100- Cam MC, Brownsey RW, McNeil GH. *Mechanisms vanadium action : insulin mimetic or insulin -enhancing agent?* Can J Physi Pharm 2000; 78: 829-47.
- 101- American Dietetic Association (ADA), American Pharmaceutical Association (APhA) Special report: A H ealthcare Professional s Guide to Evaluating Dietary supplements. The joint Working Group on Dietary supplements. Chicago, 2000.http://www.earight.org/dietarysupplements_ext.pdf.
- 102- Greenbaum CJ, Kahn SE, Palmer JP. *Nicotinamides effects on effects on glucose metabolism in subjects at risk for IDDM*. Diabetes 1996; 45: 1631-34.
- 103- Gale EMA. *Nicotinamide: potential for the prevention of type 1 diabetess*. Horm Metab Res 1996 jul; 28(7):361-4
- 104- Pozzoli P, Browne PD, Kolb H. *The Nicotinamide Trialists-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM*. Diabetes Care 1996;19:1357-63.
- 105- Polo V, Saibene A, Pontiroli AE. *Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 patients with secondary failure to sulphonylureas*. Acta Diabetol 1998; 35: 61-4.
- 106- de Valk H. *Magnesium in diabetes mellitus*. J Med 1999; 54:139-46.
- 107- Franz MJ, Bantle JP. *American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Alexandria Va, American Diabetes Associarion, 1999.
- 108- Mooradian AD, Failla M, Hoogwerf B, Marynuik M, Wylie- Rosett J. *Selected vitamins and minerals in diabetes*. Diabetes Care 1994; 17: 464-79.
- 109- Sjogren A, Floren C-H, Nilsson A. *Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin*. diabetes 1986; 35:459-63.
- 110- Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeirer PG, Schernthaner G. *Hypomgnesemia in type II diabetes: effect pf a 3-month replacement therapy*. Diabetes Care 1995; 18:188-92.

111- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Sllavin J, Sellers TA, Folsom AR. *Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women*. Am J Clin Nurt 2000; 71:921-30.

112- Kao WHL, Folsom AR, Nieto FJ, Mo J-P,

Watson RL, Brancati FL. *Serum and dietary magnesium and the risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Arch Intent Med 1999; 159:2151-59.

سؤالات خودآموزی دیابت، استرس اکسیداتیو و آنتی اکسیدان

ب- عواملی چون کنترل ضعیف قند خون با مدت زمان ابتلا به دیابت، فشار خون و هیپرلیپیدمی در ایجاد نوروپاتی دیابت مؤثر هستند.

ج- داروهای کاهنده قند خون با کاهش سطح گلوکز خون باعث کاهش استرس اکسیداتیو می شوند.

د- مطالعات حیوانی نشان داده اند که استفاده از مکمل های غذایی غنی از آنتی اکسیدانها تأثیری بر کاهش ابتلاء به دیابت نوع ۲ و کاهش مقاومت به انسولین و حفاظت آندوتلیوم عروق ندارد.

۶- در مورد آنتی تأثیر اکسیدانها و مواد مینرال بر روند عوارض مزمن دیابت کدام گزینه صحیح نیست؟

الف- آنتی اکسیدانها هم در پیشگیری و هم در درمان دیابت نوع ۲ مؤثرند.

ب- در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ویتامین E باعث کاهش استرس اکسیداتیو در عروق و همچنین حفظ عملکرد اندوتلیوم می شود.

ج- ویتامین C از طریق کاهش گلوکز افزایش پاسخ انسولین به گلوکز و کاهش هموگلوبین گلیکوزیله و خنثی سازی رادیکالهای آزاد باعث بهبود تحمل گلوکز می شود.

د- افزایش منیزیوم باعث عدم تحمل گلوکز، افزایش تجمع پلاکتی و مقاومت به انسولین می شود.

۷- کدام یک از موارد ذیل نشان دهنده مکانیسم ایجاد عوارض دیابت می باشد؟

الف- افزایش گلوکز داخل سلولی و در نتیجه تولید AGES از طریق گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی پروتئینهای سلولی.

ب- افزایش قند خون و در نتیجه افزایش متابولیسم گلوکز از مسیر سوریتول.

ج- افزایش قند خون و در نتیجه افزایش در تشکیل دی آسپیل گلیسرول و در نتیجه فعال شدن PKC.

د- همه موارد

۸- همه موارد زیر در مورد رادیکالهای آزاد صحیح است بجز؟

الف- رادیکالهای آزاد شناخته شده هیدروکسیل، سوپراکسید و پراکسید می باشد.

ب- ROS باعث افزایش نفوذپذیری دیواره عروق و اختلال ترشح اندوتلین می شود.

۱- کدامیک از جملات زیر در مورد شیوع دیابت در ایران بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک صحیح نمی باشد؟

الف- شیوع دیابت در افراد بالای ۳۵ سال استان بوشهر ۱۳/۶٪ است.

ب- شیوع دیابت در افراد بالای ۳۰ سال استان یزد ۱۴/۵۲٪ است.

ج- شیوع دیابت در افراد بالای ۳۵ سال استان اصفهان ۷/۸٪ است.

د- شیوع دیابت در تمام نقاط شهری ایران ۱۴٪ است.

۲- همه جملات زیر در مورد مکانیسم ایجاد عوارض مزمن در دیابت صحیح است به جز:

الف- سطوح سرمی AGES با میزان قند خون ارتباط دارد و تجمع آن باعث کاهش میزان کلیرانس کراتینین می شود.

ب- افزایش غلظت سوریتول در سلول در ایجاد عوارض رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی نقش دارد.

ج- مکانیسمهایی که باعث ایجاد عوارض دیابت می شوند هنوز به طور کامل شناخته نشده اند.

د- رادیکالهای آزاد در هسته سلول تولید می شوند.

۳- کدام یک از موارد زیر باعث افزایش تولید RoS (Reactive Oxygen Species) می شود؟

الف- هیپرگلیسمی

ب- هیپرانسولینمی

ج- هیپرلیپیدمی

د- همه موارد

۴- کدام یک از جملات زیر در مورد عوارض مزمن دیابت صحیح نمی باشد؟

الف- اصلی ترین عارضه دیابت عوارض متابولیک و عروقی است.

ب- کلیه عوارض دیابتی با کنترل خوب قندخون برگشت پذیر خواهند بود.

ج- کنترل مناسب قندخون عامل تعیین کننده در پیشگیری عوارض میکروواسکولار می باشد.

د- یکی از علل اصلی ESRD نفروپاتی دیابتی است.

۵- کدامیک از موارد زیر مؤثر بر عوارض مزمن دیابت صحیح نمی باشد؟

الف- سلولهای اندوتلیال عروق مهمترین هدف آسیب های هیپرگلیسمی می باشد.

ج- اغلب رادیکالهای آزاد سیستم بیولوژیک از اکسیژن مشتق می شود.

د- تولید ROS در افراد چاق نسبت به دیگر افراد تفاوتی ندارد.

۹- در مورد عوارض مزمن دیابت، کدام گزینه صحیح می باشد؟

الف- عوارض کلیوی در مرحله میکروآلبومینوری قابل بازگشت می باشد.

ب- عوارض کلیوی در مراحل ابتدایی با کنترل قند خون ناشتا و فشار خون قابل بازگشت می باشد.

ج- ساخت پراکسیداسیون و کاهش اثر بخشی آنتی اکسیدانها با میزان کلسترول متناسب است .

د- همه موارد

۱۰- همه جملات زیر در مورد مواد معدنی و گیاهی بر

متابولیسم کربوهیدرات سدیم صحیح است بجزء ؟

الف- کروم باعث دیس لیپیدمی در افراد دیابتی می شود.

ب- نشان داده شده است که وانادیوم جذب و متابولیسم

گلوکز، لیپید و اسید آمینه را بهبود می بخشد

ج- کمبود منیزیوم با افزایش فشار خون، مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز همراه است.

د- گیاهان سیر و خارمریم دارای اثرات آنتی اکسیدانی می باشد.

۱۲- علت اصلی کمبود منیزیوم در بیماران دیابتی کدام یک از موارد زیر است؟

الف- کاهش جذب منیزیوم به بدن

ب- افزایش دفع منیزیوم از طریق مدفوع

ج- افزایش دفع منیزیوم از طریق ادرار

د- هیچکدام

۱۳- عنصر کروم در کدام یک از موارد زیر نقش دارد؟

الف- باعث بهبود دیس لیپیدمی در افراد دیابتی می شود.

ب- باعث افزایش تحمل گلوکز می شود.

ج- باعث کاهش مقاومت به انسولین می شود.

د- همه موارد

بسمه تعالی

قابل توجه شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی:

شرکت کنندگان در برنامه خودآموزی لازم است فرم ثبت نام را بطور کامل تکمیل و به مهر نظام پزشکی مهور نمایند و پس از مطالعه مقاله خودآموزی بعد از پاسخگویی به سوالات پرسشنامه و اعلام نظر خود در خصوص مقاله مطالعه شده در فرم نظرخواهی نسبت به ارسال اصل هر سه فرم تکمیل شده حداکثر تا تاریخ ۱۳۸۸/۱۰/۳۰ به آدرس: یزد - میدان باهنر - سازمان مرکزی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی - دفتر مجله علمی پژوهشی اقدام نمایند تا در صورت پاسخگویی صحیح به حداقل ۷۰٪ از سوالات مقاله، گواهینامه شرکت در برنامه خودآموزی صادر و به آدرس مندرج در فرم ثبت نام ارسا گردد.

بسمه تعالی

جمهوری اسلامی ایران

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت آموزشی - اداره کل آموزش مداوم جامعه پزشکی

فرم ثبت نام در برنامه خودآموزی

عنوان مقاله: **دیابت، استرس اکسیداتیو و آنتی اکسیدان** نام نشریه: **مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد**
 نام خانوادگی: نام: نام پدر: شماره شناسنامه: صادره از:
 تاریخ تولد: جنس: مرد زن
 محل فعالیت: استان: شهرستان: بخش: روستا:
 نوع فعالیت: هیات علمی آزاد رسمی پیمانی قراردادی طرح سایر
 مقطع آخرین مدرک تحصیلی و سال اخذ مدرک:
 رشته تحصیلی ر مقاطع: لیسانس: فوق لیسانس: دکترا: تخصص: فوق تخصص:
 آدرس دقیق پستی: کدپستی: شماره تلفن:
 امضاء، شماره نظام پزشکی و مهر متقاضی: تاریخ تکمیل و ارسال فرم:

امضاء و مهر مسئول ثبت نام

نظری نارم	کلاً مخالفم	تأجی مخالفم	تأجی موافقم	کاملاً موافقم	خواهشمند است نظر خود را با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه مربوطه اعلام نمایید
					۱- محتوای مقاله براساس منابع جدید علمی ارایه شده است.
					۲- محتوای مقاله با نیازهای حرفه ای من تناسب داشته است.
					۳- محتوای مقاله در جهت تحقق اهداف آموزشی نوشته شده است.
					۴- در محتوای مقاله شیوایی و سهولت بیان در انتقال مفاهیم رعایت شده است.
- سه عنوان پیشنهادی خود را برای ارایه مقالات خودآموزی ذکر نمایید					
همکار گرامی لطفاً با ارایه نظرات و پیشنهادات خود در جهت توسعه کیف مقالات خودآموزی ، برنامه ریزان و مجریان برنامه های آموزش مداوم را یاری فرمایید					

لطفاً با گذاردن علامت (x) در زیر گزینه صحیح به سوالات پرسشنامه مقاله خودآموزی پاسخ دهید:									
سوال	الف	ب	ج	د	سوال	الف	ب	ج	د
۱					۱۶				
۲					۱۷				
۳					۱۸				
۴					۱۹				
۵					۲۰				
۶					۲۱				
۷					۲۲				
۸					۲۳				
۹					۲۴				
۱۰					۲۵				
۱۱					۲۶				
۱۲					۲۷				
۱۳					۲۸				
۱۴					۲۹				
۱۵					۳۰				