لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۵، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۲ , ۳، صفحات: ۴۹-۴۲ .

مقاله پژوهشی

مطالعهٔ متابولومیکی اثر تابش لیزر کم‌توان درون‌وریدی با استفاده از نور قرمز در بیماران مبتلا به دیابت تیپ۲

پروین برونوس [۱]
زهرا زمانی [۲]
نوش‌آفرین کاظمی‌خو [۴،۵]
صدیقه صادقی [۴]
آزاده حکمت [۴]
محمد ارجمند [۳]
فریده وهابی [۴]
مریم محمدی [۴]

خلاصه

مقدمه: دیابت نوع ۲ بیماری شایعی است که طیف گسترده‌ای از افراد جامعه را دربر می گیرد. پاسخ نامناسب به انواع روش‌های درمانی این عارضه را به‌صورت یک معضل برای بیماران و گروه درمانی درآورده است. لیزردرمانی داخل وریدی (Intravascular Laser Irradiation of Blood ,ILIB) در درمان بیماری‌های مختلف ازجمله دیابت مورداستفاده قرار گرفته است. بررسی طیف‌سنجی مغناطیس هسته ۱HNMR(Nuclear Magnetic Resonance)، رویکرد مناسبی برای تعیین پروفایل متابولیکی نمونه‌های زیستی با استفاده از تکنیک‌های غیرتهاجمی برای ارزیابی نشانگرهای متابولیکی می‌باشد. با استفاده از علم کمومتریکس می‌توان الگوی متابولیتی و تغییرات پس‌از آن را بررسی نمود.

روش بررسی: پس‌از گرفتن رضایت‌نامه از ۹ فرد مراجعه‌کننده جهت لیزردرمانی داخل وریدی با نور قرمز در بیمارستان میلاد، نمونهٔ خون قبل و بعداز لیزردرمانی گرفته شد. لیزر وریدی با استفاده از لیزر نور قرمز، ۶۵۰ نانومتر، ۱/۵ میلی‌وات، به‌مدت ۳۰ دقیقه و از طریق ورید کوبیتال انجام شد. پس‌از جمع‌آوری نمونه‌های خون در لوله‌های هپارینه، پلاسمای خون قبل و بعد از لیزردرمانی، جهت طیف‌سنجی 1HNMR با روش spin-echo CPMG (Carr-Purcell-Meibom-Gill) به آزمایشگاه مرکزی دانشگاه اصفهان فرستاده شد. متابولیت‌های تغییریافته پس‌از ILIB را می‌توان بااستفاده‌از طیف سنجی 1HNMR مورد مطالعه قرار داد و آنالیز طیف‌ها با PLS-DA و استفاده از نرم‌افزار MATLAB انجام شد.

با استفاده از نرم‌افزار ProMetab، ۱۴۶۰ متابولیت برای طیف هرنمونه حاصل شد. در این بررسی متابولیت‌های تأثیرگذار با استفاده از نرم‌افزار پایگاه اطلاعاتی Human Metabolome Data Base به‌دست آمد و به‌منظور به‌دست‌آوردن چرخه‌های متابولیتی از نرم‌افزار پایگاه اطلاعاتی Metaboanalyst Data Base استفاده گردید.

یافته‌ها: لیزر وریدی باعث کاهش قابل ملاحظهٔ قندخون و افزایش سطح L- آرژنین و کلسترول ($p<0/001$) در بیماران شد. در چرخه‌های آمینواسیدها و بیوسنتز پروتئین‌ها، گلیکولیز و گلوکونئوژنز تفاوت‌هایی مشاهده شد که در کاهش قندخون حائز اهمیت هستند.

نتیجه‌گیری: از لیزر وریدی می‌توان به‌عنوان یک روش مؤثر و بی‌عارضه در تنظیم قند و

۱. دانشجوی فوق لیسانس، آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، تهران، ایران
۲. دانشیار، بخش بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۳. استادیار، بخش بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۴. بخش بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۵. مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی تهران

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

نویسندهٔ مسئول: نوش‌آفرین کاظمی‌خو، تلفن: ۰۹۱۲۲۱۰۵۱۱۳
پست‌الکترونیک: nooshakazemi@gmail.com

کلسترول خون و متابولیسم بیماران دیابتی استفاده کرد.

واژه‌هـای کلیدی: متابولومیکس، لیـزر درمانی داخل وریدی، دیابت نوع ۲، طیف‌سـنجی مغناطیس هسته، لیزر، کمومتریکس

مقدمه

دیابت ملیتوس بیماری شایعی است که طیف گسترده‌ای از افراد جامعه را درگیر می‌سـازد. طبق آمارهای انجمن دیابت آمریکا در سـال ۲۰۰۸، ۲۳/۶ میلیون‌نفـر در آمریـکا بـه دیابت مبتلا بودند کـه ۹۰ درصد آن‌ها را مبتلایـان به دیابت ملیتوس تیپ ۲ یا دیابت غیروابسـته به انسـولین تشـکیل می‌دادند[۱]، این آمار در کشور ما نزدیک به ۳/۶ میلیون‌نفر می باشد[۲]. مشخصهٔ این بیماری افزایش سطح قندخون (قند ناشتا بیشتراز ۱۲۶ میلی‌گرم در دسـی‌لیتر و تسـت تحمل گلوکز دوسـاعت بعداز غذا بیشـتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) می‌باشـد[۳]. عوارضی که ممکن اسـت در زمان تشخیص دیابت وجود داشـته باشند و یا در عرض ۲۵-۵ سال بعداز بروز دیابت ایجاد شوند ازجمله رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی، بیماری‌های عروق بزرگ که شـامل بیماری عروق محیطی، عروق مغزی و عـروق کرونر می‌باشـد[۴]. اختـلال در عملکرد آمینواسـیل tRNA ترانسفراز و ساخت پروتئین می‌باشد[۵]. نوروپاتی دیابتی که ممکن است به‌صـورت پلی‌نوروپاتی یا نوروپاتی اتوایمیون و اختلال عملکرد سـمپاتیو پاراسـمپاتیک باشد، به‌طوری‌که این بیماران در نواحی تحت‌فشار پا دچار زخم‌های مزمن مقاوم به درمان می‌باشـند که به زخم پای دیابتی معروف اسـت. پاسخ نامناسـب به انواع روش‌های درمانی، این عارضه را به‌صورت یک معضل برای بیماران و گروه درمانی درآورده اسـت. روش‌های درمانی متعددی برای این گونه زخم‌ها معرفی شـده است که از این بین می‌توان به انواع پانسـمان‌ها، فاکتورهای رشـد، روش‌های جراحی و پیوند پوست اشـاره کـرد[۶] و داروهایی نظیر انسـولین، سـولفونیل اوره، متفورمین، آلفاگلوکوزیـداز، پراملینتیـد، تیازولیدیندیون‌ها و پپتید شـبه‌گلوکاگون برای کاهش قندخون اشـاره کـرد[۴]. از دیگر روش‌های درمانی می‌توان به اسـتفاده از لیزرهای سرد اشاره کرد که درطول ۳۰سال گذشته به‌طور گسـترده در زمینه‌های مختلف پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است. به تازگی این کاربرد در بخش‌های مختلف افزایش روزافزون یافته و لیزر کم توان به‌عنوان یک درمان مناسـب برای زخم‌های باز معرفی شـده است. یکی‌از مهم‌ترین کاربردهای لیزردرمانی، استفاده از آن برروی سیستم‌های بیولوژیک ازجمله میکروسیرکولاسـیون می‌باشد که بر پایهٔ تأثیر لیزرهای با شـدت پایین و یا توان متوسط کمتر از ۵۰۰ mW می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که لیزر یک روش بسیار مؤثر، مطمئن، غیرتهاجمی، بدون درد و کارآمد در ترمیم بافت می‌باشد. این توان خروجی برخلاف لیزرهای پرتوان، فاقد اثرات حرارتی می‌باشد و صرفاً ازطریق تحریک بیولوژیکی اثر می‌نمایند[۷]. لیزر کم‌توان ازطریق اثر بر آنژیوژنز، میکروسیرکولاسـیون، پرولیفراسیون، فیبروبلاست‌ها و تعدیل سیستم ایمنی می‌تواند تأثیر بسیار خوبی در ترمیم انواع زخم داشته باشد. به‌نظر می‌رسد تابش لیزر کم‌توان باعث تسـریع گردش خون در کولاترال‌ها، تقویت میکروسیرکولاسـیون و ریلاکس‌شـدن عضلات صاف جدار عروق می‌شـود. لیـزر کم‌توان باعث افزایش تنفس سـلولی در میتوکندری و سنتز ATP، سنتز پروتئین‌های تنظیم‌کنندهٔ سـیکل سـلولی، به‌دنبال فعال‌شـدن ژن‌های تنظیم‌کننده شـروع سـیکل سـلولی و کینازهای MAP و ERK می‌شود. مطالعات نشـان می‌دهند که فوتواکتیواسـیون ناشـی از لیزر، عملکرد ماکروفاژها را تقویـت می‌کند و پرولیفراسـیون فیبروبلاسـت‌ها را تحریک می‌نماید. همچنین سـنتز کلاژن را تسـهیل می‌کند و سبب تقویت سیستم ایمنی می‌گردد. درنهایت منجربه تسـریع پروسـهٔ ترمیم می‌شـود[۸]. لیزر کم توان داخل وریدی (ILIB) روش فوتوهموتراپی اسـت که به‌طور گسترده در درمـان پاتولوژی‌های مختلف به‌کار می‌رود. خون توسـط یک کاتتر به طور مسـتقیم از طریق داخل وریدی تحت‌تأثیر نور لیزر قرار می‌گیرد. بر خلاف لیزر موضعی اثرات درمانی فوتوهموتراپی از یک نقطه، باعث بهبود سیستمیک می‌شود و سیستم‌های عروقی تنفسی، ایمنی و دیگر سیستم های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. انواع لیزر داخل وریدی شـامل: نور قرمز، UV و نور آبی می‌باشد[۹].

متابولومیکـس اندازه‌گیری و تحلیل متابولیت‌هـا از مایعات بیولوژیکی و عصارهٔ سـلولی اسـت. متابولیت‌ها مثل کربوهیدرات‌ها، آمینواسـیدها، نوکلئوتیدها، فسـفولیپیدها، استروئیدها یا اسیدهای چرب و مشتقات آن ها هستند که توسط سلول‌ها به‌عنوان نتیجه‌ای از متابولیسم سلولی تولید و تغییر شـکل می‌دهند. ارزش منحصربه‌فرد متابولومیکس در تشـخیص بیماری‌ها و کشـف داروها می‌باشـد[۱۰]. متابولومیکس براساس تکنیک اسپکتروسـکوپی NMR و اسپکتروسـکوپی LC/mass تعیین می‌شود [۱۱]. آنالیز اسپکتروسـکوپی 1HNMR مایعات زیسـتی و سلول‌ها یا بافت‌هـا، پروفایل‌هایی با طیف وسـیعی از متابولیت‌هایی با جرم مولکولی پایین ایجاد می‌کند[۱۲].

علـم کمومتریکس درحقیقت کاربرد علوم آمـار، کامپیوتر و ریاضی در

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

شـیمی می‌باشـد. با اسـتفاده از آنالیز داده‌های شـیمیایی به‌دست‌آمده اطلاعات مفیدی استخراج می‌شود و باتوجه به آن‌ها می‌توان آزمایش‌های موردنظر با بازدهی بهتر را طراحی کرد[۱۳].

در ایـن مطالعه برای اولین‌بار از علم متابولومیکس برای تعیین تغییرات متابولیت‌ها پس از لیزردرمانی داخل وریدی با نور قرمز در بیماران دیابتی نوع ۲ استفاده شده است.

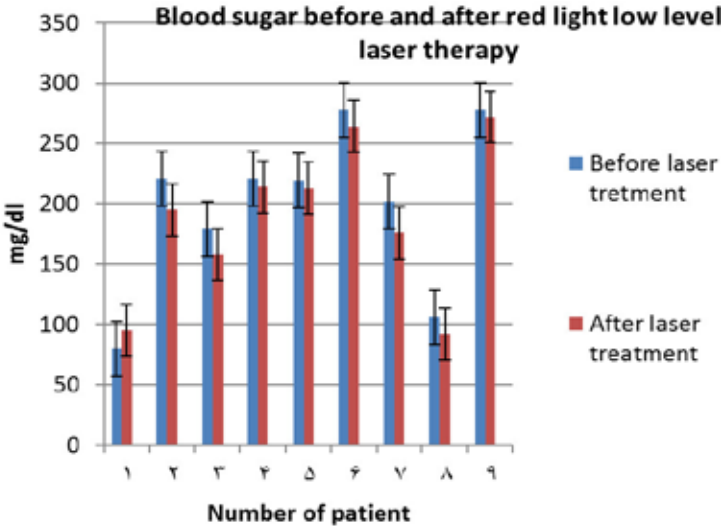
روش بررسی

۹ بیمار دیابتی نوع ۲ (۵ مرد با سـن متوسـط ۶۱ سـال و ۴ زن با سن متوسط ۶۰ سال) مراجعه‌کننده به درمانگاه لیزر بیمارستان میلاد انتخاب شـدند. پس از تکمیل فرم‌هـای رضایت، اندازه‌گیری قندخون غیرناشـتا در بیماران با اسـتفاده از Exi check یا سیسـتم مانیتورینگ قندخون (شرکت Exir، ایران) انجام شد و خون وریدی غیر ناشتا نمونه‌گیری شد و به لوله‌های حاوی ۵ میلی‌لیتر سـدیم هپارین (مـادهٔ ضدانعقاد) اضافه شـد. نمونه‌های قبل از لیزردرمانی در ۱۰ دقیقه با دور RPM ۲۰۰۰ در ۴ درجهٔ سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند تا پلاسمای آن‌ها جدا شود و سپس با کاتتر داخل وریدی و دسـتگاه لیزردرمانی (Azor، روسیه) با توان ۱/۵ میلی‌وات و با طول‌موج ۶۵۰ نانومتر در رگ سـاعد دسـت، به‌طور مداوم در مدت ۳۰ دقیقه لیزر درمانی انجام شـد. دستگاه لیزر و چک قند خون قبل از اسـتفاده کالیبره شـده بودند. پس‌از لیزردرمانی مانند مرحلهٔ قبل از لیزردرمانی، به‌ترتیب اندازه‌گیری قندخون و سـانتریفیوژ تکرار شـد و نمونه‌های قبل و بعداز لیزردرمانی تا زمان آماده‌سازی برای انجام NMR در داخـل ویال و در دمای ۸۰- درجهٔ سـانتی‌گراد نگهداری شـد. ۶۰۰ میکرولیتر پلاسـمای قبل و بعداز لیزردرمانی هـر بیمار را جداگانه با ۶۰ میکرولیتر دوتریوم‌اکسـاید ۱۰ درصد (D_2O) در لوله‌های ویژهٔ NMR رقیـق نمودیم. طیف‌سـنجی با روش CPMG Spinecho با دسـتگاه HNMR مـدل Ultrashield -400 در آزمایشـگاه مرکـزی فیزیک دانشگاه اصفهان انجام شد.

آنالیز داده‌ها: آنالیز داده‌های اولیه به‌وسـیلهٔ برنامهٔ ProMetab انجام شـد که تحت نرم‌افزار Matlab و Mestrec (یک محیط محاسـباتی تکنیکال به‌منظور مجاسـبات تحلیلی و عددی) نوشته‌شده است. این کد طیف 1HNMR خام را به یک فرمت آماده جهت آنالیز چندمتغیره تبدیل می‌نماید. با اسـتفاده از کد محاسباتی ProMetab، طیف 1HNMR را به بخش‌های جابه‌جایی شـیمیایی(Chemical shift) با پهنای تعیین شده تقسـیم شدند و طیف‌های ناخواسـته مانند آب باقی‌مانده در نمونه حذف گردیدنـد. درنهایت به‌روش PLS-DA طیف‌هـا مورد آنالیز چند متغیره قرار گرفت. این فرآیند به‌منظور سـاخت مدل‌های طبقه‌بندی‌شده ضروری است[۱۴]. در این بررسی به‌منظور تعیین متابولیت‌های تأثیرگذار از پایـگاه اطلاعـات متابولـوم انسـانی (Human Metabolit Data Base) استفاده شد[۱۲]. همچنین به‌منظور شناسایی مهم‌ترین تغییرات چرخه‌هـای بیوشـیمیایی در این مطالعه از پایـگاه Metaboanalyst Data Base استفاده شد[۱۵].

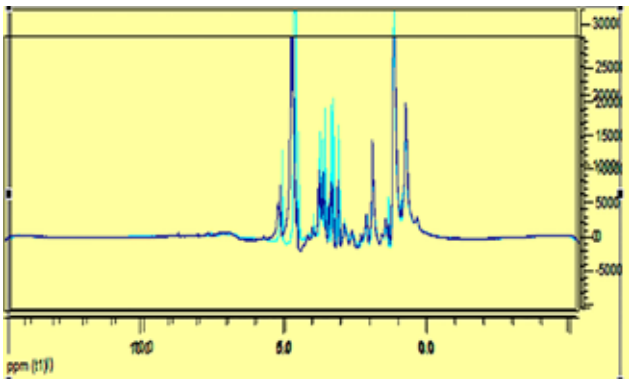
یافته‌ها

شـکل ۱ کاهش قندخون ۹ بیمـار دیابتی نـوع ۲ تحت‌درمان با لیزر درون وریدی با نور قرمز را نشان می‌دهد. توسط آزمون paired t Test، اختلاف معنی‌داری $p < ۰/۰۰۱۳۳$ حاصل شد.



شکل۱: سطح قندخون قبل و بعداز لیزردرمانی p<۰/۰۰۱

توسـط نرم‌افزار Mestrec ProMetab پیک‌های 1HNMR را که قبل و بعد درمان با لیزر به‌دست آورده‌ایم، پردازش نمودیم و با هم مقایسه کردیم. شـکل ۲ طیف‌های روی هم قرارگرفته‌شده از یک نمونهٔ کنترل و یک نمونهٔ تحت‌درمان با لیزر را نشـان می‌دهد. طیف‌های به‌دست‌آمده از Mestrec در محور X ها کیمیکال شیفت‌ها برحسب PPm تقسیم‌شده به ۱۴۶۰ متابولیت و در محور Y ها غلظت نسبی متابولیت‌ها را نشان می‌دهد.

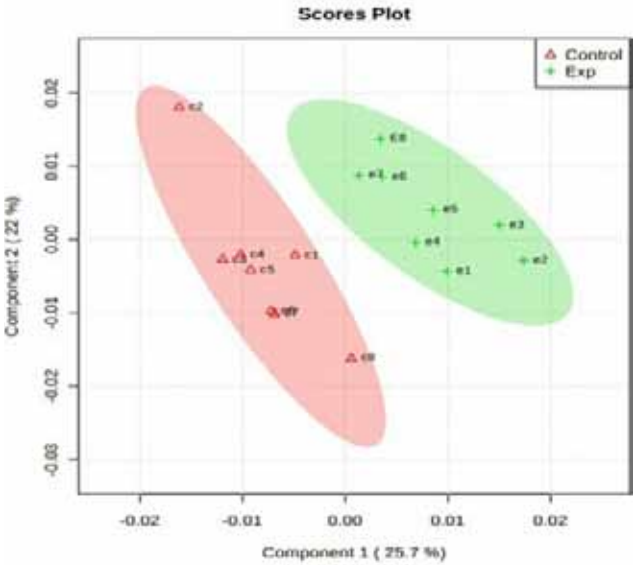


شکل۲: برهم‌نهی طیف‌های گروه کنترل و تحت درمان با لیزر با روش PLS-DA

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

طیف‌ها را از نظر آماری از طریق وبگاه Metaboanalyst مورد تجزیه وتحلیل قرار دادیم. در شکل ۳ محور X ها جزء ۱ و در محور Yها جزء ۲ را در دو گروه کنترل و تحت درمان نشان می‌دهد که دو گروه کاملاً از هم جدا شده است. این نمودار تغییر متابولیت‌ها را پس از درمان به‌وضوح نشان می‌دهد.

در شکل۵ چرخه‌های شناسایی‌شدهٔ وابسته به متابولیت‌های تغییریافته



شکل۳: طراحی دوبعدی داده ها (Scores plot) به روش PLS-DA

را از وبگاه Metaboanalyst به‌دست‌آوردیم. از پایین به بالا سطح تغییر بیشتری نشان داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این تحقیق با مطالعهٔ متابولومیکی و آنالیز کمومتریکس در لیزردرمانی کم‌توان داخل وریدی در بیماران دیابتی نوع ۲ با نور قرمز تغییر در چرخه‌های بیوسنتز پروتئین‌ها، متابولیسم متیونین، بازیافت آمونیاک، متابولیسم گلیسین، سرین و ترئونین، متابولیسم گلوتاتیون، چرخهٔ اوره، گلیکولیز، متابولیسم بیوتین، متابولیسم گالاکتوز، گلوکونئوژنز و بیوسنتز کاتکولامین مشاهده شد و با بررسی هر چرخه تأثیر آن‌ها در کاهش قندخون مشاهده شد. با مطالعهٔ متابولومیکی و آنالیز کمومتریکس در لیزردرمانی کم‌توان داخل وریدی در بیماران دیابتی نوع ۲ با نور آبی تغییر در چرخه‌های گلیکولیز، گلوکونئوژنز، پنتوز فسفات، متابولیسم نشاسته و سوکروز، بیوسنتز آمینو آسیل tRNA، متابولیسم گالاکتوز، سنتز و تخریب اجسام کتونی، متابولیسم D-آرژنین و D-اورنیتین و متابولیسم قندهای آمینه و نوکلئوتیدی مشاهده شد[۱۶]. با مقایسهٔ نور آبی و قرمز مشاهده شد که تمامی این چرخه‌ها در سوخت‌وساز قندها و کاهش قندخون نقش دارند و چرخه‌های مشترکی در هر دو نوع لیزردرمانی تغییر کردند که حائز اهمیت هستند، بنابراین می‌توان احتمال داد که لیزردرمانی درون‌وریدی با نور قرمز و آبی یک راه درمانی

جدول۱: متابولیت های شناسایی شده به روش PLS-DA ازطریق کیمیکال شیفت با استفاده از وبگاه HMDB که در گروه کنترل و تحت درمان با لیزر با هم تفاوت دارند.

Metabolites	HMDB	Chemical Shift	Level
L-Arginine	(HMDB C00517)	1.9025	⋀
L-Glutamine	(HMDB C00641)	3.7675	⋁
Glycine	(HMDB C00123)	3.5625	⋁
L-Tryptophan	(HMDB C00929)	3.3125	⋁
L-Leucine	(HMDB C00687)	3.7325	⋁
Beta-Leucine	(HMDB C03640)	3.3425 3.3175	⋁
Cholesterol	(HMDB C00067)	1.0175	⋀
Glucose 6-phosphate	(HMDB C01401)	3.5625	⋁
D-Glucose	(HMDB C00122)	3.2525	⋁
L-Tyrosine	(HMDB C00158)	3.0475	⋁
L-Lysine	(HMDB C00182)	3.0375	⋁
S-Adenosylhomocysteine	(HMDB C00939)	2.8975	⋁
L-Serine	(HMDB C00187)	2.5225 2.5175	⋁

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

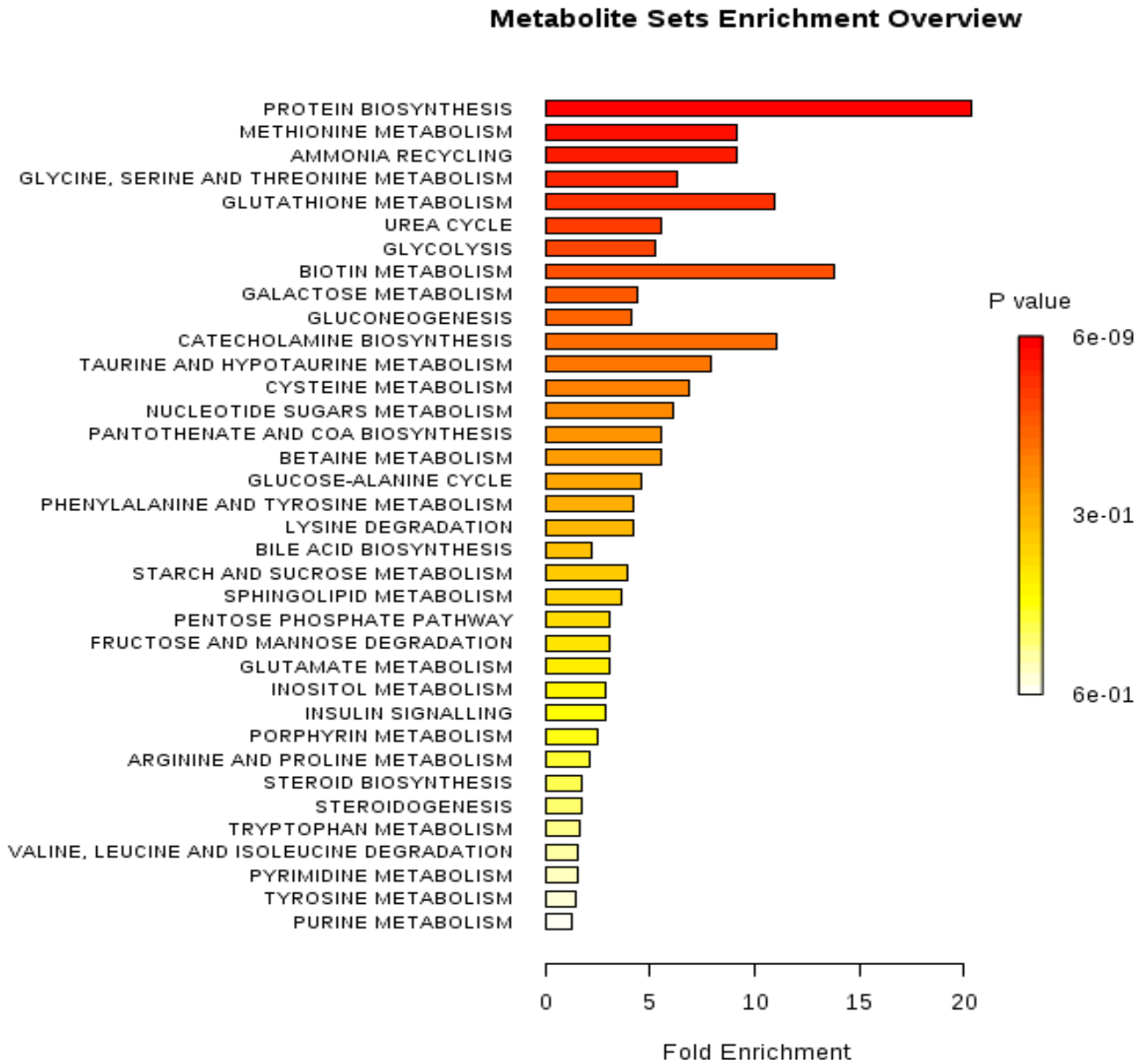
برای بهبود بیماران دیابتی نوع ۲ باشد.

اولین چرخهٔ مورد توجه بیوسنتز پروتئین است و متابولیسم آمینوآسیل tRNA اولین مرحلهٔ سنتز پروتئین را انجام می‌دهد که در شکل ۵ از اهمیت بیشتری برخوردار است. یکی از عوارض مهم در افراد دیابتی اختلال در این مسیر است.

با بررسی آنتی‌بادی‌های ضدآمینوآسیل tRNA سنتتاز در بیماران دیابتی که انجام شد، مشاهده گردید که می‌توان میزان این آنتی بادی را به‌عنوان یک بیومارکر در تشخیص دیابت استفاده کرد. تعیین میزان این آنتی‌بادی در پلاسما با استفاده از روش ایمونوسوربنت انجام شد. این میزان در افراد سالم حدود ۱/۵۴ درصد، در افراد دیابتی نوع ۱ حدود ۳۷/۹ درصد و در افراد دیابتی نوع ۲ حدود ۵/۲۶ درصد یافت شد. این روش تشخیصی نشان داد که میزان آمینوآسیل tRNA سنتتاز در مسیر بیوسنتز آمینوآسیل tRNA در افراد دیابتی کاهش می‌یابد[۱۷].

چرخهٔ قابل توجه دیگر چرخهٔ متیونین است که در این تحقیق در کاهش قند خون تأثیر به‌سزایی داشته است.

اثر انسولین بر متیونین و هموسیستئین در بیماران دیابتی نوع ۲ دچار نفروپاتی بررسی شد. با تزریق L - متیل متیونین به افراد دیابتی نوع ۲ دچار آلبومینوری، غلظت بالاتر هموسیستئین و پایین بودن ترانس



شکل۵: مسیرهای شناسایی‌شده از وبگاه Metaboanalyst میزان تغییرات مسیرها براساس رنگ جدا شده است

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

متیلاسیون متیونین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و میزان انسولین کاهش یافت[۱۸].

چرخهٔ آمونیاک در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به‌سزایی داشته است. آمونیاک ترکیب شیمیایی تولیدشده توسط باکتری‌های ساکن روده و همچنین به‌عنوان یک متابولیت در مسیر سنتز پروتئین‌ها در بدن ایجاد می‌شود. با بررسی اثر آکاربوز (داروی کاهش دهنده قندخون) برای کنترل قندخون پس‌از صرف غذا در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و دیابتی نوع ۲ تحت‌درمان با انسولین، قندخون به‌طور قابل‌توجهی تنظیم و همچنین کاهش آمونیاک در سطح خون مشاهده شد[۱۹].

متابولیسم گلیسین در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به‌سزایی داشته است. امروزه، مشاهده شده است که گلیسین خوراکی در کاهش قندخون نقش دارد. پس‌از مصرف خوراکی گلیسین غلظت بالای انسولین و گلوکاگون پلاسما مشاهده شد. احتمالاً گلیسین خوراکی باعث تحریک ترشح هورمون روده‌ای که اثر انسولین بر حذف قندخون را دارند، می شود[۲۰].

متابولیسم گلوتاتیون در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به‌سزایی داشته است. گلوتاتیون مهم‌ترین آنتی‌اکسیدانی است که به‌طور خودبه خود ساخته می‌شود و عملکرد آن تجزیه و از بین بردن سموم و رادیکال های آزاد است.

اثرات لیزر مادون قرمز و تابش لیزر کم‌توان در حیات سلولی و اثر گلوتاتیون و فعالیت آنزیم‌های مربوط به گلوتاتیون در سلول‌های کبد موش بررسی شد. مورفولوژی سلول و غلظت لاکتات دهیدروژناز (LDH)، پراکسیداسیون لیپیدی، گلوتاتیون پراکسیداز (GSH)، گلوتاتیون ردوکتاز (GRD)، و فعالیت GSH -S- ترانسفراز پس‌از تابش اندازه‌گیری شد. تفاوت در مورفولوژی و LDH سلول‌های کبدی در گروه پس‌از تابش مادون قرمز به‌طور قابل‌توجهی با گروه کنترل مشاهده شد. نتایج حاصل این بود که مادون قرمز تولید GSH را تحریک می‌کند و تابش لیزر کم‌توان فعالیت GRD را افزایش می‌دهد[۲۱].

چرخهٔ اوره در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به‌سزایی داشته است. اسیدهای آمینه‌ای که از غذا دریافت می‌شوند درصورتی‌که برای سنتز پروتئین‌ها و دیگر مواد بیولوژیکی مورد استفاده قرار نگیرند، توسط بدن اکسیده می‌شوند و اوره و دی‌اکسیدکربن تولید می‌کنند که به عنوان منبعی جایگزین برای انرژی است. مسیر اکسیداسیون با حذف گروه آمین توسط ترانس‌آمینازها آغاز می‌شود و سپس گروه آمین چرخهٔ اوره را تأمین می‌کند. تعداد نسبتاً کمی از اسیدهای آمینه در افزایش ترشح انسولین از سلول‌های β پانکراس نقش دارند. مکانیسم‌هایی که به‌وسیلهٔ اسیدهای آمینه باعث افزایش ترشح انسولین می‌شوند، متنوع می‌باشند. اسیدآمینه L-آرژنین این کار را با دپلاریزاسیون مستقیم از غشای پلاسمایی در pH خنثی، اما تنها درحضور گلوکز انجام می‌دهد. درحالی‌که سایر اسیدآمینه‌ها که در حمل و نقل Na+ نقش دارند، می توانند در غشای سلولی ازطریق فعال کردن کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ موجب ترشح انسولین شوند. متابولیسم اکسیداسیون L-آلانین در ابتدا باعث افزایش محتوای ATP سلولی می‌شود که با بسته شدن کانال K+ حساس به ATP، دپلاریزاسیون غشاء پلاسما، فعال سازی ولتاژ های بالای کانال Ca۲+، هجوم و ترشح انسولین همراه است. سیگنال‌هایی که در میتوکندری تولید شده است، ممکن است روی ترشح انسولین تأثیر گذارد[۲۲].

مسیر گلیکولیز در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به‌سزایی داشته است. بیماری قندخون منجربه افزایش گلوکز ازطریق مسیر گلیکولیز می شود که به نوبهٔ خود باعث افزایش نو سنتز دی‌آسیل‌گلیسرول و فعال شدن آنزیم کلیدی پروتئین‌کیناز C (PKC) در مسیر گلیکولیز می‌شود.

در مطالعات بالینی و همچنین تجربی در بیماران دیابتی نوع ۲، افزایش بیان دی‌آسیل‌گلیسرول و فعال‌سازی PKC مشاهده شده است. PKC یک مولکول مهم در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد و بخصوص گلیکولیز می‌باشد. ازاین‌رو تغییر در نفوذپذیری اندوتلیال، همودینامیک شبکیهٔ چشم، بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در بافت شبکیه و همچنین افزایش فعال‌سازی و چسبندگی لکوسیت را در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌توان مشاهده کرد. رابطهٔ بسیار قوی بین هیپرگلیسمی مزمن و توسعه و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی در برخی مطالعات تأیید شده است. ایزوفرم β1 / 2 از PKC یکی از ده آنزیمی است که به‌نظر می‌رسد با بروز نوروپاتی دیابتی مرتبط باشد[۲۳].

متابولیسم گالاکتوز در این تحقیق در کاهش قند خون تأثیر به‌سزایی داشته است. اثرهای مسمومیت گالاکتوز در لیزرهای عصبی جریان خون داپلر (NLDF) و سرعت هدایت عصبی (NCV) پس‌از ۱۶ هفته غذادهی گالاکتوز در موش پنتوباربیتال بیهوش بررسی شد. بررسی تغییرات، در نوروپاتی دیابتی مشاهده شده است[۲۴].

چرخهٔ گلوکونئوژنز در این تحقیق در کاهش قند خون تأثیر به‌سزایی داشته است. افزایش ترشح هورمون گلوکوکورتیکوئیدی کورتیزول منجربه سندرم کوشینگ می‌گردد که معمولاً با اختلال در متابولیسم گلوکز ازطریق چرخهٔ گلوکونئوژنز همراه است.

افزایش گلوکوکورتیکوئید باعث تحریک گلوکونئوژنز در کبد می‌شود و همچنین منجربه جلوگیری از حساسیت به انسولین در کبد و در عضلات اسکلتی بدن می‌گردد که نشان‌دهندهٔ اختلال در متابولیسم گلوکز می باشد. افزایش گلوکوکورتیکوئید در تحریک بیان چندین آنزیم کلیدی درگیر در فرآیند گلوکونئوژنز نقش دارد. حساسیت به انسولین ازطریق تجزیه‌وتحلیل چربی و پروتئولیز باعث افزایش اسیدهای چرب و اسیدهای

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

آمینه می‌شود و به پیشرفت مقاومت به انسولین کمک می‌کند. علاوه براین، توزیع نامناسب بافت چربی در سراسر بدن با غلبهٔ بافت چربی احشایی به‌طور قابل‌توجهی به بدتر شدن مقاومت به انسولین و بروز سندرم سوخت و ساز بدن کمک می‌کند که در بروز اختلال در تحمل گلوکز شرکت دارد. درنهایت، افزایش گلوکوکورتیکوئید ترشح انسولین را مختل و همچنین عمل سطح سلول‌های بتای پانکراس را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد[۲۵].

متابولیسم کاتکول‌آمین در این تحقیق در کاهش قندخون تأثیر به سزایی داشته‌است. هنگامی‌که سطح انسولین پلاسما پایین و فرد از لحاظ متابولیکی ناپایدار است، منجربه افزایش قندخون یا هیپرگلیسمی می‌شود. در این شرایط تولید قند کبدی افزایش و برداشت قند توسط عضلات کاهش پیدا می‌کند و تولید کتون نیز بالا می‌رود. در کتواسیدوز هورمون‌های دارای اثر مخالف انسولین، مانند گلوکاگون و کاتکول آمین افزایش می‌یابد[۲۶].

مطالعهٔ متابولومیکس در فاز انسانی روش جدیدی است و علاوه‌براین که در این مطالعه این روش یک روش غیرتهاجمی برای اثر لیزردرمانی در چرخه‌های بدن به‌کار رفته است. در personalizemedicine نیز استفاده از این روش حائز اهمیت است. اگرچه باید اذعان داشت که اطلاعات در این زمینه در بین مقالات بسیار اندک است و به مطالعات بیشتری با حجم نمونهٔ بیشتر نیاز است.

تشکر و قدردانی

کارکنان آزمایشگاه بیوشیمی انستیتو پاستور، آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران و کارکنان مرکز لیزردرمانی بیمارستان میلاد، آزمایشگاه مرکزی دانشگاه اصفهان که در انجام این طرح تحقیقاتی ما را یاری نمودند.

References:

1. Roa W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, 2008.

2. Robson MC, Hill DP, Smith PD, Wang X. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanisitic response. Annals of surgery. 2000; 231(4): 600.

3. Vinck EM, CagnieBj, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. Laser in medical science. 2003; 18(2): 95-9.

4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Robert J. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2006; 29(8): 1963-72.

5. Meltzer AA, Everhart JE. Association between diabetes and elevated serum alanine aminotransferase activity among Mexican Americans. American journal of epidemiology. 1997; 146(7): 565-71.

6. Marston W.A HJ, Norwood P, Pollak R. The Efficacy and Safety of Dermagraft in Improving the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers. DIABETES CARE. 2003; 26.

7. Passarella S, Casamassima E, Molinari S, Pastore D, Quagliariello E, Catalano I. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. FEBS letters. 1984; 175(1): 95-9.

8. Abergel RP LR. Bio stimulation of wound healing by laser: experimental approaches in animal models and in fibroflast cultures. J Dermatol Sur Onc, 1987; 13: 127-33.

9. Kazemi-Khoo n. Successful treatment of diabetic foot ulcers with low-level laser therapy. The Fool. 2006; 16(4): 184-7.

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]

10. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. Metabolism. 2012; 61(11): 1495-511. doi: 10.1016/j.metabol.07.007.

11. Ramirez Tzutzuy, DaneshianMardas, Kamp Hennicke. Metabolomics in toxicology and preclinical research. 2013; 30(2): 209-25.

12. Zamani Z, Arjmand M, Vahabi F, EshaqHosseini SM, Fazeli SM, Iravani A. A metabolomic study on colon cancer using (1)h nuclear magnetic resonance spectroscopy. Biochem Res Int 2014; 348712.

13. Madsen R, Lundstedt T, Trygg J. Chemometrics in metabolomics –a review in human disease diagnosis. Anal ChimActa 2010; 659: 23-33.

14. Wishart DS, Jewison T, Guo AC, Wilson M, Knox C. HMDB 3.0-The human metabolome database in. Nucleic Acids Res 2013; 41: D801-7.

15. Xia J, Mandal R, Sinelnikov IV. Metaboanalyst 2.0—a comprehensive server for metabolomicdatdanalysis. Nucleic Acids Res 2012; 40: W127-33.

16. KazemiKhoo N, Iravani A, Arjmand M, Vahabi F, Akrami M, Zamani Z. A metabolomics study on the effect of intravascular laser blood irradiation on type 2 diabetic patents. Received: 14 July /Accepted: 4 December 2012.

17. Park SG, Park HS. Autoantibodies against aminoacyl-tRNAsynthetase: novel diagnostic marker for type 1 diabetes mellitus.Biomarkers. 2010; 15(4): 358-66.

18. Tessari P, Coracina A, Kiwanuka E. Effects of Insulin on Methionine and Homocysteine Kinetics in Type 2 Diabetes With Nephropathy. Department of Clinical and Experimental Medicine, Chair of Metabolism. 2005; 2: 35128.

19. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. Diabetes Care 2007; 30(3): 734-43.

20. Gannon CM, Nuttall AJ, Nuttall QF. The metabolic response to ingested glycine1,2,3. American Society for Clinical Nutrition 2002.

21. Kao MJ, Sheen LY. Effects of infrared and low-power laser irradiation on cell viability, glutathione and glutathione-related enzyme activities in primary rat hepatocytes. Brain Research 2003; 102(7): 486-91.

22. Newsholme P, Brennan L, Bender K. Amino Acid Metabolism, β-Cell Function, and Diabetes. Diabetes 2006; 55(Supplement 2): S39-S47.

23. Joanna M. Tarr, KirtiKaul, MohitChopra. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRN Ophthalmology Article ID 2013; 343560.

24. Kalichman MW, Dines KC, Bobik M, Mizisin AP. Nerve conduction velocity, laser Doppler flow, and axonal caliber in galactose and streptozotocin diabetes. Brain Research. 1998; 810(1–2): 130–7.

25. Pivonello R, De Leo M, Vitale P. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome.Neuroendocrinology. 2010; 1: 77-81. doi: 10.1159/000314319.

26. Ferris JB, O'Hare J A, Kelleherc CC, Sullivan PA, Cole MM, Ross HF, O'Sullivan DJ. Diabetic control and the renin-angiotensin system, catecholamines, and blood pressure.Hypertension 1985; 7: II58. Doi: 10.116/01.HYP.7.6 pt 2.II58.

[Downloaded from icml.ir on 2025-10-30]