مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هفدهم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۴۸۸ ـ ۴۷۷ (بهمن ـ اسفند ۱۳۹۴)

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

مقاله‌ی مروری

رتینوپاتی دیابتی: مکانیسم ایجاد و راهکارهای درمانی

دکتر مینا همتی، زهرا محبوب

گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: بیرجند، خیابان غفاری، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی، دکتر مینا همتی؛ e-mail: minahemmati@bums.ac.ir

چکیده

مقدمه: امروزه دیابت به دلیل ایجاد عوارض و مشکلات عروقی، از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و مشکلات قلبی و عروقی به عنوان یک پاتولوژی جهانی توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. رتینوپاتی دیابتی یکی از دلایل عمده‌ی نابینایی در بزرگسالان جهان محسوب می‌شود. براساس آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع این بیماری رو به افزایش است و مبتلایان به این بیماری تا سال ۲۰۳۰ دو برابر خواهند شد. رتینوپاتی دیابتی به دو نوع تکثیری و غیرتکثیری تقسیم می‌شود، و ۵۰-۲۰ درصد افراد مبتلا به دیابت در درازمدت به این عارضه مبتلا می‌شوند که اغلب از نوع تکثیری است. در این اختلال، به دلیل فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی وابسته به هیپرگلیسمی و در نهایت افزایش فاکتورهای استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب عصبی، نقص در مویرگ‌های شبکیه چشم ایجاد می‌شود که موجب کاهش بینایی و در نهایت نابینایی خواهد شد. در رتینوپاتی دیابتی و با تولید رو به افزایش رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن، و هم‌چنین نقص در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است و بنابراین فلاونوئیدهای موجود در منابع گیاهی، به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، می‌توانند در کاهش آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در این بیماری موثر باشند. بر این اساس استفاده از گیاهان دارویی و جداسازی اجزای موثر و فعال این گیاهان از حیطه‌های مورد توجه در درمان بیماری‌هایی همچون دیابت و کاهش عوارض همراه آن می‌باشد. نتایج این تحقیقات می‌تواند راهی نوین در طراحی داروهای جدید با عوارض جانبی کمتر بگشاید.

واژگان کلیدی: رتینوپاتی دیابتی، استرس اکسیداتیو، گیاهان دارویی، آنتی‌اکسیدان‌ها

دریافت مقاله: ۹۴/۱/۱۸ـ دریافت اصلاحیه: ۹۴/۸/۱۸ ـ پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۲۳

مقدمه

دیابت شیرین یکی از بزرگ‌ترین اپیدمی‌هایی است که سلامت بشر را در قرن ۲۱ تحت تأثیر قرار داده است؛[1] شایع ترین بیماری غدد اندوکرین که ویژگی اصلی آن، افزایش گلوکز خون (هیپرگلیسمی) و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌باشد.[2] در این بیماری، بدن فرد مبتلا توانایی سوخت و ساز کامل مواد قندی را از دست می‌دهد و قند خون افزایش می‌یابد که ناشی از عدم ترشح هورمون انسولین از لوزالمعده فرد مبتلا و یا مقاومت به انسولین مترشحه می‌باشد. براساس مطالعات انجام شده، شیوع دیابت در ایران به ترتیب برای آقایان و خانم ها ۵/۱ و ۵/۵ درصد می‌باشد.[3] دیابت در درازمدت باعث ایجاد مشکلات و عوارضی مانند رتینوپاتی دیابتی، نفروپاتی دیابتی، نوروپاتی دیابتی و مشکلات قلبی ـ عروقی می‌شود که هم فرد مبتلا و هم جامعه را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد.[4] با توجه به اهمیت دیابت و رتینوپاتی ناشی از این بیماری، مقالات چاپ شده در این زمینه بین سال‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۱۵

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

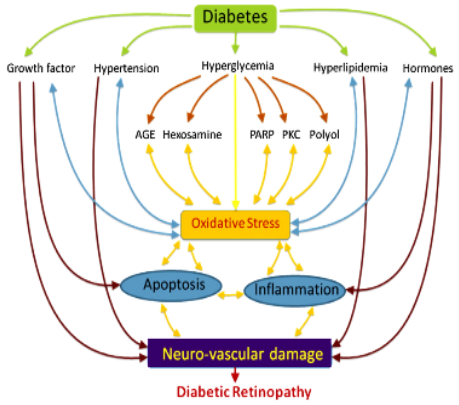
مورد بررسی قرار گرفتند و مقاله اخیر حاصل نتایج مورد اشاره در این مقالات می‌باشد.

رتینوپاتی دیابتی نوعی بیماری مزمن و تهدیدکننده بینایی است که از لحاظ بالینی به خوبی شناخته شده است و تقریبا همه بیماران دیابتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.[۵] این بیماری دلیل عمده‌ی نابینایی بزرگسالان در جهان می‌باشد. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع رتینوپاتی دیابتی روبه افزایش است و تعداد افرادی که در خطر نابینایی هستند تا سال ۲۰۳۰ دو برابر خواهد شد.[۶،۷] در این بیماری، میکروعروق شبکیه دچار تغییرات تدریجی می‌شود، به طوری‌که به بخش‌هایی از شبکیه خون‌رسانی انجام نمی‌شود. در نتیجه، نفوذپذیری عروق افزایش می‌یابد و در پاسخ به عدم خون رسانی، عروقی در شبکیه به صورت غیرطبیعی تکثیر می‌شود.[۸] رتینوپاتی دیابتی با فقدان دو دسته از اجزای سلولی در مویرگ‌های شبکیه ایجاد می‌شود: ۱-پری سیت‌ها که سلول‌های پشتیبان عروق هستند و ۲-سلول‌های اندوتلیال.[۵] پیشرفت رتینوپاتی با طول مدت ابتلا به دیابت ارتباط مستقیمی دارد. در طول ۱۰ سال ابتلا به دیابت تقریبا ۵۰ درصد بیماران و در مدت ۲۰ تا ۲۵ سال ابتلا به بیماری نزدیک به ۹۰ درصد بیماران مراحلی از رتینوپاتی را نشان می‌دهند.[۹] درپاتوژنز رتینوپاتی دیابتی، سلول‌های رتینال، از جمله سلول‌های مویرگی، مولر و گانگلیون سل‌ها، تحت تاثیر آپوپتوز قرار می‌گیرند.[۱۰] رتینوپاتی دیابتی به دو نوع تکثیری[i] (PDR) و غیرتکثیری[ii] (NPDR) تقسیم می‌شود. ۵۰-۲۰ درصد افراد مبتلا به دیابت در دراز مدت به رتینوپاتی شدید مبتلا می‌شوند که اغلب از نوع تکثیری است.[۴]

مکانیسم بیوشیمیایی رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله اتواکسیداسیون گلوکز، افزایش تولید سوپراکسید یا کاهش فعالیت جاروب‌گری[iii] و فعال شدن مسیرهای polyol و پروتئین کیناز C و افزایش تشکیل[iv] AGE باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شوند.[۱۱]

i- Prolifrative Diabetic Retinopathy
ii- Non-Prolifrative Diabetic Retinopathy
iii - Scavenger
iv -Advanced Glycation Endproducts



شکل ۱- مکانیسم بیوشیمیایی رتینوپاتی دیابتی [۶]

هیپرگلیسمی

هیپرگلیسمی به عنوان کلید شروع‌کننده آسیب رتینال مرتبط با رتینوپاتی دیابتی است. در داخل سلول، غلظت بالای گلوکز باعث تحریک مسیرهای مختلف از جمله مسیرهای گلیکولیتیک، پروتئین کیناز C (PKC)، مسیر polyol، PARP[v]، و مسیرهای هگزوز آمین و افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن ROS[vi] می‌شود. همچنین بالا بودن غلظت گلوکز موجب افزایش گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی شده که خود سطح محصولات انتهایی گلیکوزیله (AGEs) را نیز افزایش می‌دهد.[۶] افزایش مسیرهای وابسته به هیپرگلیسمی باعث ایجاد آبشاری از اتفاقات، از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، پاسخ‌های التهابی و گسترش آنژیوژنز، می‌شود که به شبکیه آسیب وارد می‌کند و باعث رتینوپاتی دیابتی می‌شود.[۱۲] یکی از اولین و اختصاصی ترین تغییرات شبکیه که توسط هیپرگلیسمی القاء می‌شود، مرگ سلول‌های انقباضی مویرگ شبکیه (پری‌سیت‌ها) است که از طریق آپوپتوز در شرایط هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود.[۱۳] تغییر دیگری که در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد، افزایش ضخامت غشای پایه‌ی مویرگ‌هاست که مربوط به رسوب AGEs می‌باشد. با افزایش ضخامت غشای پایه، مویرگ‌ها مسدود می‌شوند و مناطقی از شبکیه دچار ایسکمی خواهند شد.[۱۳]

مسیر AGEs و رتینوپاتی دیابتی

به دلیل بالا بودن طولانی‌مدت غلظت گلوکز، مشتقات واکنش‌پذیر از طریق واکنش‌های غیرآنزیمی بین قندهای احیاءکننده و اسید آمینه‌ها، لیپیدها یا نوکلئیک اسیدها ایجاد

v- Poly ADP Ribose Polymerase
vi- Reactive Oxygen Species

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

می‌شود و گروهی از ترکیبات با اتصالات عرضی برگشت ناپذیر را تحت عنوان AGEs ایجاد می‌کند.[۶] از جمله ترکیبات AGEs که در افراد مبتلا به دیابت ایجاد می‌شود، کربوکسی متیل لیزین و پنتوزیدین است که به عنوان مارکری برای تشکیل و تجمع AGEs نیز به کار می‌روند.[۱۴] افزایش تشکیل AGEs و تجمع آن‌ها در عروق خونی رتینال فرد دیابتی و در سرم و زجاجیه فرد مبتلا با شدت رتینوپاتی دیابتی ارتباط مستقیمی دارد.[۱۵] پری‌سیت‌های رتینال که نقش مهمی در حفظ هومئوستاز میکرو عروق دارند، در طول دیابت باعث تجمع AGEs می‌شوند که در آسیب سلول‌های اندوتلیال و نقص عملکرد سد خونی رتینال[i] نقش دارند.[۱۶] علاوه بر این، AGEs از طریق تولید ROS در سلول‌های اندوتلیال میکرو عروق باعث افزایش بیان VEGF[ii] (مدیاتور اصلی آنژیوژنز از AGE)، MCP-1[iii] و ICAM-1[iv] می‌شود.[۱۷] همچنین AGEs با افزایش در ROS و آپوپتوز پری‌سیت‌ها و دیگر سلول‌های رتینال، NF-kB[v] و NADPH اکسیداز را نیز فعال می‌کند.[۱۸]

AGEs از طریق تعامل با گیرنده‌ی خود (RAGE)، با مهار رشد پری‌سیت‌ها، هومئوستاز میکروعروق را از بین می‌برد.[۶] محور AGE-RAGE نقش مرکزی در التهاب، آسیب عصبی و نقص عملکرد میکرو عروق در رتینوپاتی دیابتی دارد.[۱۹] تشکیل AGE و نقش تنظیمی سیگنالینگ RAGE می‌توانند به عنوان اهداف درمانی قرار بگیرند.[۶]

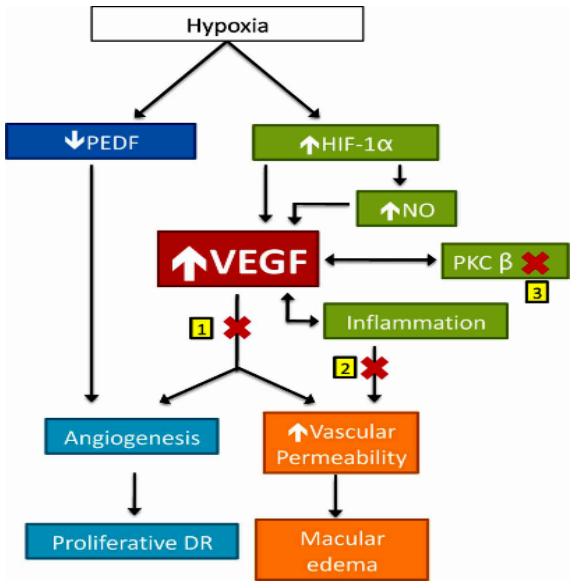
نقش VEGF در رتینوپاتی دیابتی

نیاز سلول‌های رتینال به اکسیژن بالاست؛ بنابراین با ایجاد مشکلات عروقی در شبکیه بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و شکننده بودن عروق شبکیه، هیپوکسی ایجاد می‌شود.[۱۳] شرایط هیپوکسی، خود محرک تولید VEGF است.[۱۳] در پاسخ به شرایط هیپوکسی، HIF1-α[vi] که فاکتور القاء پذیر هیپوکسی و مولکول مهم در حفظ بقای سلول در شرایط هیپوکسی است، تولید می‌شود[۲۰] HIF1-α باعث افزایش تولید VEGF و NO[vii]، به عنوان گشادکننده‌های عروق، می شود. همچنین، VEGF باعث افزایش نفوذپذیری عروق و آنژیوژنز هم خواهد شد. افزایش نفوذپذیری عروق، یکی از مراحل اولیه در هر دو نوع آنژیوژنز پاتولوژیکال و فیزیولوژیکال است.[۲۱] در آنژیوژنز، VEGF به عنوان فاکتور بقا، مهاجرت، تکثیر سلولی و نفوذپذیری برای سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند.[۲۲] در پاسخ به شرایط هیپوکسی و همچنین در شرایط افزایش تولید AGEs سلول‌های شبکیه از جمله سلول‌های اپی‌تلیال، اندوتلیال مولر و پری‌سیت‌ها VEGF تولید می‌کنند.[۲۳] قدرت VEGF در افزایش نفوذپذیری عروق ۵۰۰۰۰ بار بیش‌تر از هیستامین است.[۲۴] VEGF با کاهش بیان آکلیودین که یکی از پروتئین‌های اتصال محکم در سلول‌های اندوتلیال است و در حفاظت از سد خونی شبکیه هم نقش دارد،[۲۱] باعث شکست BRB و افزایش نشت عروقی می‌شود.[۲۵] به عبارت دیگر، مهار تولید VEGF نشت عروق مویرگی را کاهش می‌دهد.[۲۶] در شرایط فیزیولوژیک، سلول‌های مولر رتینال PEDF[viii] را تولید می‌کنند.[۱۳] این فاکتور در شرایط طبیعی در زجاجیه هم حضور دارد و نقش مهمی در جلوگیری از رگزایی عروق در شرایط غیرفیزیولوژیک دارد.[۲۷] PEDF مهارکننده آنژیوژنز است و تکثیر سلول‌های اندوتلیال القاء شده با VEGF و اریتروپوئتین را کاهش می‌دهد.[۲۸] بنابراین، PEDF آنتاگونیست عمل VEGF است.[۲۹] در شرایط هیپوکسی، میزان PEDF کاهش می‌یابد، بنابراین عمل VEGF نیز مهار نمی‌شود.[۱۳] در این شرایط، مدیاتورهای التهابی هم افزایش می‌یابند؛ همچنین VEGF به عنوان یک مدیاتور التهابی بیان ICAM-۱ و VCAM-۱ را افزایش می‌دهد.[۳۰] این مولکول‌های چسبان باعث جذب لکوسیت‌ها به دیواره عروق و مهاجرت آن‌ها به بافت‌ها می‌شوند.[۳۱] لکوسیت‌ها باعث به هم زدن سد داخلی رتینال شده و به نفوذپذیری و آبشار آنژیوژنیک حاصل از VEGF کمک می‌کنند.[۱۳] در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، شاهد افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در دیواره مویرگ‌ها هستیم.[۳۲] که این پدیده نیز خود باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروق[۳۳] و در نتیجه ادم خواهد شد.[۱۳]

پروتئین کیناز C (PKC)، به ویژه PKC-β در شرایط هیپرگلیسمی فعال شده و بیان VEGF را القاء می‌کند.[۳۴]

i- Blood Retinal Barrier, BRB
ii -Vascular Endothelial Growth Factor
iii -Monocyte chemoattractant protein-1
iv -Intercellular Adhesion Molecule-1
v -Nuclear factor-κappa B
vi -Hypoxia-inducible factor 1-alpha
vii -Nitric Oxide
viii -Pigment Epithelium-Derived Factor

VEGF نیز باعث فعال شدن PKC می‌شود.[۱۳] بنابراین مهارکننده‌های PKC باعث مهار اثرات VEGF خواهند شد.[۳۵]

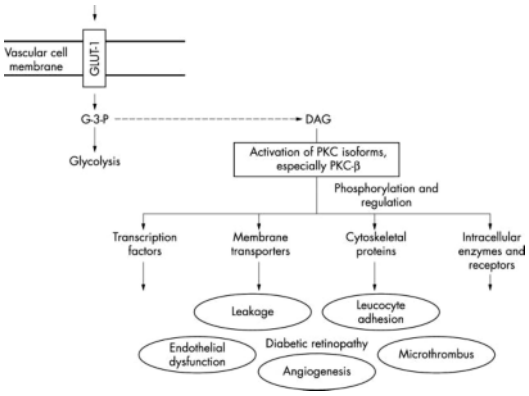


شکل ۲- نقش مرکزی هیپوکسی و VEGF در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی [۱۳]

مسیر PKC و رتینوپاتی دیابتی

تحت شرایط هیپرگلیسمی، گلوکز از طریق GLUT1[i] وارد عروق و سلول‌های شبکیه شده و در جریان گلیکولیز مصرف می‌شود. تجمع حدواسطهای گلیکولیز، مثل گلیسرآلدئید-۳-فسفات، باعث ساخت DAG (دی آسیل گلیسرول)[ii] می‌شود؛[۳۶] در نتیجه‌ی تولید در نتیجه‌ی تولید DAG، آنزیم PKC به ویژه ایزوفرم PKC-β، فعال می‌شود.[۳۷] این آنزیم جزو خانواده سرین/ترئونین کینازها است[۶] که بعد از فعال شدن باعث فسفریلاسیون و تنظیم فاکتورهای رونویسی، انتقال‌دهنده‌های غشایی، پروتئین‌های اسکلت سلولی و گیرنده‌ها و آنزیم‌های داخل سلولی می‌شود؛[۳۸] در نتیجه باعث نشت عروق، چسبندگی لکوسیتی، آنژیوژنز و نقص در عملکرد اندوتلیال خواهد شد.[۳۸]

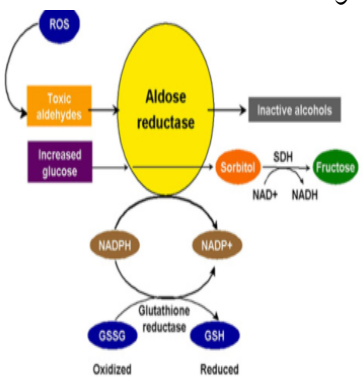
i -Glucose Transporter 1
ii -Diacylglycerol



شکل ۳- اثر ایزوفرم‌های مختلف PKC در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی [۳۸]

مسیر polyol و رتینوپاتی

مسیر polyol مسیری متابولیکی است که گلوکز اضافی به سوربیتول و بعد از آن به فروکتوز تبدیل می‌شود.[۶] آلدوز ردوکتاز[iii] آنزیم کلیدی و محدودکننده‌ی این مسیر است و گالاکتوز و گلوکز سوبستراهای این آنزیم هستند که به ترتیب به گالاکتیتول و سوربیتول تبدیل می‌شوند.[۶] تحت شرایط دیابتیک و افزایش سطح گلوکز، این مسیر فعال شده و با افزایش میزان سوربیتول NADPH بیشتری به عنوان کوفاکتور مصرف می‌شود و کاهش سطح آن باعث کاهش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز به عنوان یکی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح گلوتاتیون احیاء و در نتیجه باعث افزایش استرس اکسیداتیو به عنوان فاکتور مهم آسیب به شبکیه می‌شود.[۳۹]



شکل ۴- فعال شدن آنزیم آلدوز ردوکتاز، به عنوان آنزیم محدودکننده‌ی مسیر Polyol، در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی[۴۰]

iii -Aldose Reductase

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

آنزیم پلیADP ریبوز پلی مراز (PARP) و رتینوپاتی

PARP آنزیمی است که فقط در هسته وجود دارد و در اثر شکست DNA، افزایش استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو فعال می‌شود.[۴۱] در حالت طبیعی، این آنزیم در هسته حالت غیرفعال دارد.[۴۰] در شرایط هیپرگلیسمی، میزان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن در میتوکندری افزایش می‌یابد و در نتیجه رادیکال‌های آزاد ، به طور مستقیم موجب القاء شکست رشته DNA و در نهایت فعال شدن آنزیم PARP می‌شوند.[۴۰] با فعال شدن آن، سوبسترای آن یعنی[i] NAD+ کاهش یافته و به دو ترکیب نیکوتینیک اسید و ADP-ریبوز تبدیل شده[۴۰] و سرعت گلیکولیز و عملکرد میتوکندریایی را کم می‌کند؛ در نتیجه باعث مرگ سلولی می‌شود.[۶] هم‌چنین پلی مری از ADP- ریبوز توسط این آنزیم ساخته می‌شود که بر روی GAPDH[ii] و دیگر پروتئین‌های هسته‌ای تجمع یافته و فعالیت آن‌ها را کاهش می‌دهد.[۴۰] و بر عکس باعث افزایش وابسته به هیپرگلیسمی PKC، مسیر هگزوز آمین و Polyol و تشکیل AGEs که در تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و نیتروژن نقش دارند می‌شود. با افزایش فعالیت PKC، NF-kB فعال می‌شود که نتیجه‌ی آن افزایش بیان ژن‌های وابسته به NF-kB، از جمله ICAM-۱، MCP-۱ و TNF-α[iii] است.[۴۰]

مسیر هگزوز آمین و رتینوپاتی دیابتی

در شرایط طبیعی تنها ۳ درصد گلوکز وارد سلول می‌شود و در مسیر هگزوز آمین، UDP مولکول N-استیل هگزوز آمین را که سوبسترای ضروری در سنتز گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، گانگلیوزیدها و گلیکولیپیدها است تولید می‌کند.[۶] کوچک‌ترین تغییر در مقدار گلوکز از طریق این مسیر اثرات نامطلوبی را در عملکرد پروتئین‌ها ایجاد می‌کند.[۶] آنزیم محدودکننده‌ی این مسیر، گلوتامین فروکتوز-۶-فسفات آمیدوترانسفراز[iv] (GFAT) است.[۴۲] با تغییر در میزان گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها نورون‌های شبکیه دچار آپوپتوز می‌شوند. هم‌چنین مسیر هگزوز آمین در سیگنالینگ انسولین در شبکیه اختلال ایجاد می‌کند؛[۴۳] بنابراین به عنوان یکی از مسیرهای درگیر در رتینوپاتی دیابتی مطرح می‌باشد.

i -Nicotinamide adenine dinucleotide
ii -Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
iii -Tumor Necrosis Factor alpha
iv -Glutamine-fructose 6-phosphate amidotransferase

استرس اکسیداتیو و رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در شبکیه شده و از طریق آسیب به سلول های شبکیه موجب پیشرفت رتینوپاتی دیابتی می‌شوند.[۶] افزایش گلوکز و شرایط دیابتی از طریق مسیرهای وابسته به گلوکز AGEs، Polyol، هگزوز آمین و PKC باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود.[۶] متابولیسم تغییر یافته‌ی لیپوپروتئین‌ها، فاکتورهای رشد تغییر یافته، فعال شدن NADPH اکسیداز که سوپراکسید را افزایش می‌دهد، القاء گزانتین اکسیداز، کاهش گلوتاتیون و نقص در فعالیت آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی مثل سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز همه از منابع تولیدکننده ROS ها و استرس اکسیداتیو هستند.[۴۴] استرس اکسیداتیو علاوه بر مسیرهای آسیب رسانی که با افزایش تولید ROS ها به ماکرومولکول‌ها آسیب می‌رسانند، مسیرهای متابولیکی دیگری که در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نقش دارند، فعال می‌کند.[۶] هنوز به طور واضح مطرح نیست که آیا استرس اکسیداتیو نقش اولیه در پاتوژنز مشکلات دیابتی دارد یا در نتیجه‌ی آسیب به بافت است.[۴۵]

Vit E گزینه‌ی درمانی در مقابله با پراکسیداسیون لیپیدها و فاکتور مشتق از اپی تلیوم رنگدانه (PEDF) است، زیرا به دلیل دارا بودن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آنژیوژنز باعث مهار تولید ROS می‌شود.[۴۶]

تغییرات اپی‌ژنتیک در رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی مرتبط با آن باعث فعال شدن PKC و سیگنالینگ حاصل از آن‌ها، تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) و نیتروژن[v] (RNS) و هم‌چنین تشکیل AGE و گیرنده‌های آن‌ها می‌شود. هر کدام از این اتفاقات باعث تولید و افزایش فاکتورهای رشد مختلف از جمله ANG-۲ و TGF-β و فعال کردن فاکتورهای رونویسی از جمله NF-kB، تغییر در الگوی متیلاسیون هیستون‌ها و تغییر در متیلاسیون DNA در ژن‌های مختلف در سلول‌های هدف خواهد شد.[۴۷] بنابراین باعث تغییر در بیان ژن‌های التهابی، اسکلروتیک و دیگر ژن‌های درگیر در این بیماری شده و در نهایت باعث پیش رفت مشکلات دیابتی می‌گردد.[۴۸]

متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)

متالوپروتئینازهای ماتریکس، خانواده‌ی بزرگی از اندوپپتیدازهای دارای روی و وابسته به کلسیم هستند و

v -Reactive Nitrosative species

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

باعث هضم اجزای ماتریکس خارج سلولی (ECM)[i] از جمله کلاژن‌ها، الاستین، ژلاتین، گلیکوپروتئین‌های ماتریکس و پروتئوگلیکان‌ها می‌شوند.[۴۹] MMPs[ii] در شرایط طبیعی به میزان کمی بیان می‌گردند و هومئوستاز آن‌ها حفظ می‌شود. این آنزیم‌ها توسط هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و سیتوکین ها تنظیم می‌شوند،[۵۰] دارای مهارکننده‌های بافتی (TIMPs)[iii] و مهارکننده‌های اندوژن (MMPIs)[iv] هستند و توسط این مهار کننده‌ها کنترل می‌شوند.[۵۰] افزایش بیان MMPs به دنبال عدم توازن در فعال شدن MMPs و TIMPs ایجاد می‌شود که ناهنجاری‌هایی را به دنبال دارد. در حالت طبیعی، تعادل محکمی بین MMPs و TIMPs وجود دارد، اما در شرایط پاتولوژیک این تعادل مختل شده، در نتیجه باعث فعالیت بیش از حد MMPs می‌شود.[۵۰] MMP-۲ منحصر به فردترین و MMP-۹ بزرگترین عضو از خانواده MMPs می باشد. مهاکننده TIMP-۱ از بین MMPs به MMP-۹ و مهارکننده بافتی TIMP-۲ به MMP-۲ بیشترین تمایل را دارد.[۵۱] MMPs به ۸ گروه ساختمانی مجزا تقسیم می‌شوند که ۵ گروه آن ترشحی و ۳ گروه غشایی هستند.[۵۲] ساختارهای دومین MMPs شامل منطقه‌ی pro،pre و *کاتالیتیک* برای ترشح است. منطقه‌ی pro دارای گروه SH است که شکل غیرفعال و زیموژن MMPs را حفظ می‌کنند و منطقه کاتالیتیک با جایگاه فعال متصل به روی می باشد.[۱۱] این آنزیم‌ها به صورت پروآنزیم‌های غیرفعال ساخته می‌شوند که بعد از شکست پروتئولیتیک به فرم فعال در می‌آیند.[۵۳] MMPs معمولا بیشتر با هضم پروتئین‌های ECM ارتباط دارند، اما مطالعات اخیر حضور آن‌ها را در هسته، میتوکندری و سیتوپلاسم سلول نیز نشان داده است.[۵۳] هم‌چنین این آنزیم‌ها می‌توانند دیگر پروتئین‌های غیر از ECM از جمله فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و گیرنده‌های سلولی را هضم کنند. MMP-۹[۵۴] در بدن به فرم غیر فعال ترشح می‌شود، اما در شرایط فعال روی بسیاری از سوبستراهای التهابی و هم‌چنین روی میتوکندری اثر می‌گذارد.[۵۵] این آنزیم در سطوح مختلف بیان ژن، سنتز، ترشح، فعالیت، مهار وگلیکوزیلاسیون تحت کنترل قوی می‌باشد.[۵۶] فعال شدن MMPs باعث تسریع فعالیت آپوپتوز از طریق اختلال در پروتئین کانکسین[۴۳] میتوکندریایی و آسیب به غشای میتوکندریایی می‌شود.[۵۷] شرایط محیطی دیابت باعث تحریک ترشح MMPs می‌شود که در مشکلات دیابتی از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و کاردیومیوپاتی نقش دارند.[۱۱] در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و نمونه‌های حیوانی، میزان MMP-۲ و MMP-۹ در شبکیه و زجاجیه افزایش داشته است.[۵۸] اگرچه مکانیسم MMPs در ایجاد دیابت در شبکیه هنوز واضح نیست، اما MMPs از طریق مسیرهای متفاوتی به پیشرفت این بیماری کمک می‌کنند. MMPs از طریق مدیاتورهای پیش التهابی جنبه‌های مختلف التهاب را تنظیم می‌کنند.[۱۱] MMPs فعال با هضم پروتئولیتیک آکلیودین و بی‌نظمی در کمپلکس اتصال محکم نفوذپذیری عروق را در شبکیه افراد دیابتی افزایش می‌دهد و شکست BRB اتفاق اولیه در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی است.[۵۹] بنابراین رابطه‌ی قوی بین MMP-۹ و التهاب در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی وجود دارد.

ماتریکس متالوپروتئینازها و نقص در عملکرد میتوکندری

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که MMP-۲ و MMP-۹ میتوکندریایی در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی افزایش می‌یابند و نقش پروآپوپتوتیک این MMPs را در مراحل پروآنژیوزنیک رتینوپاتی دیابتی نشان می‌دهند.[۵۷] به علاوه MMP-۹ در پیشرفت این بیماری نقش مستقیم دارد.[۱۱] عروق شبکیه موش‌های دیابتی که ژن MMP-۹ در آن‌ها از بین رفته است، از آپوپتوز و خواص هیستوپاتولوژی این بیماری در امان بوده‌اند. موش‌هایی که در ژن MMP-۹ ناکات[v] شده‌اند، از آسیب میتوکندریایی القاء شده با دیابت نیز محافظت می شوند که نشان‌دهنده‌ی نقش مستقیم MMP-۹ فعال را در آسیب میتوکندریایی و نفوذپذیری غشایی نشان می‌دهد.[۱۱] در میتوکندری آسیب دیده، Bax[vi] وارد میتوکندری می‌شود و مکانیسم آپوپتوز فعال می‌گردد. مکانیسم بیوشیمیایی که MMP- ۹ را در میتوکندری شبکیه افزایش می‌دهد، از طریق تنظیم چاپرون‌ها است. به این دلیل، Hsp۶۰ و Hsp۷۰ در چاپرونینگ MMP-۹ به داخل میتوکندری مهم هستند.[۵۷] به طور مشابه دیابت، MMP-۲ را در میتوکندری شبکیه فعال کرده و باعث آسیب به میتوکندری می‌شود که این فرآیند از طریق تنظیم Hsp۶۰ و کانکسین ۴۳ انجام می‌گردد.[۱۱] MMP- ۲ میتوکندریایی با تنظیم Hsp۶۰ و کانکسین ۴۳ به میتوکندری شبکیه آسیب می‌رساند و با نشت سیتوکروم C

i -Extra Cellular Matrix
ii -Matrix Metalloproteinases
iii -Tissue Inhibitor of metalloproteinase
iv -Matrix metalloproteinase inhibitors

v -Knockout
vi -Bcl2-associated X protein

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

مکانیسم‌های آپوپتوتیک را فعال می‌کند. بنابراین، میتوکندری آسیب دیده یکی از مسیرهایی است که با افزایش MMPs به پیشرفت رتینوپاتی دیابتی کمک می‌کند.[۶۰] HSPs[i] خانواده‌ای از پروتئین‌های شوک حرارتی هستند که در تاخوردن پروتئین‌ها، ترمیم و باز سازی آن‌ها نقش دارند. این پروتئین‌ها در همه سلول‌ها وجود دارند و بیان آن‌ها در پاسخ به شکل‌های مختلف استرس سلولی، از جمله ایسکمی، افزایش می‌یابد.[۶۱]

ماتریکس متالوپروتئینازها و نقش آن‌ها در رگ‌زایی

در طی مراحل پیشرفته رتینوپاتی دیابتی، با افزایش ضخامت غشای پایه‌ی مویرگی و فقدان پری‌سیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، رگزایی شروع می‌شود.[۱۱] این عروق جدید شبیکه شکننده و مستعد خونریزی هستند؛ در نتیجه باعث خونریزی در زجاجیه می‌شوند و اگر درمان نشوند باعث جدا شدن شبکیه خواهند شد.[۱۱] MMPs به خصوص MMP-۲ و MMP-۹ به آنژیوژنز کمک می‌کنند. MMPs باعث هضم غشای پایه‌ی مویرگی که برای نفوذ سلول‌های اندوتلیالی به ماتریکس ساب اندتلیال و تشکیل لومن جدید نیاز است، می‌شوند. هم‌چنین نقش فعال در تکثیر سلول‌های وابسته به VEGF و تشکیل عروق جدید دارند.[۶۲] MMP-۹ هم‌چنین می‌تواند به عنوان آنتاگونیست آنژیوزنز باشد و آنژیوستاتین را که فاکتور مهارکننده آنژیوژنز است را فعال می‌کند.[۱۱] فعالیت هر دو MMP-۲ و MMP-۹ در غشای عروق اطراف شبکیه در بیماران PDR افزایش می‌یابد.[۶۳] بنابراین MMPs نقش دوگانه‌ای در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی دارند: ۱) در مراحل اولیه (پیش- رگزایی) MMps باعث تسهیل آپوپتوز سلول‌های مویرگی رتینال می‌شوند و منجر به کاهش میکروعروق در سلول‌های اندوتلیال و پری‌سیت‌های رتینال خواهند شد، ۲) اما در مراحل انتهایی به تشکیل عروق جدید کمک می‌کنند.[۱۱]

دیابت علاوه بر ایجاد هیپرگلیسمی باعث هیپرلیپیدمی، افزایش فشار خون، تغییر در سطح هورمون‌ها و فاکتورهای رشد نیز می‌شود.

هیپرلیپیدمی

یکی از عوامل خطر مرتبط با دیابت، هیپرلیپیدمی است که به پیشرفت رتینوپاتی دیابتی کمک می‌کند. افزایش سطح لیپید در بیماران دیابتی باعث افزایش خطر رتینوپاتی دیابتی، و به خصوص ادم ماکولا، می‌شود.[۶۴] ممکن است هیپرلیپیدمی از طریق تغییر در سطح ترکیباتی از جمله کتون‌بادی‌ها، آسیل کارنیتین، اسیدهای چرب اکسید شده، اسیدهای چرب غیراشباع، اسفنگولیپید و سرآمیدها باعث پیشرفت این بیماری شود.[۶۵]

در افراد دیابتی، رژیم پرچربی استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد که باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی در شبکیه می‌شود. استفاده از داروهای کاهش‌دهنده لیپید و کلسترول از جمله فیبرات‌ها و استاتین‌ها می‌تواند در درمان رتینوپاتی دیابتی موثر باشد.[۶۶]

سیستم رنین آنژیوتانسین

افزایش فشار خون یکی از عواملخطر مشکلات میکروعروق است که باعث اختلال در عملکرد عروق کوچک، به عنوان یکی از تظاهرات رتینوپاتی دیابتی، می‌شود.[۶] در این بیماران، کنترل فشار خون پیشرفت بیماری را به تاخیر انداخته و شواهد بسیاری نشان می‌دهند که این سیستم نقش مهمی در تنظیم فشار خون دارد.[۶]

هورمون‌ها

در بیماران دیابتی، در تنظیم سطح بسیاری از هورمون‌ها از جمله انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین[ii] (IGF-۱)، آلدوسترون، آدرنومدولین، هورمون رشد[iii] (GH) و اندوتلین[iv] اختلال ایجاد می‌شود.[۶۷] در دیابت، فقدان پیام رسانی انسولین در سطح بسیاری از متابولیت‌ها از جمله کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، آمینواسیدها و متابولیسم پروتئین‌ها در بافت‌هایی مثل شبکیه اختلال ایجاد کرده و در پایان باعث آسیب بافتی می‌شود.[۶] سطح IGF-۱ در سرم و زجاجیه افراد دیابتی افزایش می‌یابد که باعث ناهنجاری‌های عروق رتینال از جمله رگزایی و جدایی شبکیه می‌شود.[۶۸] تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح IGF-۱ باعث افزایش بیان پروتئین VEGF در سلول‌های اندوتلیال ورید آمبیلیکال انسان[v] می‌شود. بنابراین IGF-۱ از طریق افزایش بیان VEGF در آنژیوژنز نقش دارد.[۶۹] GH در زجاجیه بیماران PDR یافت شده است که عملکرد شبکیه را تنظیم می‌کند؛ بنابراین در پاتوژنز این بیماری نقش دارد.[۷۰] GH با عروق

i -Heat-shock protein60

ii- Insulin-like Growth Factor 1
iii- Growth Hormone
iv -Endothelin 1
v -Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs)

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

جدید شبکیه ارتباط دارد و مهار آن یا IGF-1 یا هر دو در درمان و جلوگیری از رتینوپاتی دیابتی موثر هستند.[۶] بنابراین GH در ترکیب با IGF-۱ و VEGF در گسترش رتینوپاتی دیابتی نقش مهمی دارد.[۶] آلدوسترون هورمون استروئیدی است که در شبکیه نیز وجود دارد و در پاسخ به تحریکات مختلفی از جمله آنژیوتانسین۲ و تغییر در تعادل نمک در بدن آزاد می شود. آلدوسترون از طریق گیرنده خود باعث القای آنژیوژنز و التهاب می‌گردد.[۷۱] این هورمون از طریق فعال کردن آنزیم NADPH اکسیداز که در پاتولوژی رتینوپاتی دیابتی نقش دارد، باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود.[۷۰] عدم تعادل در مواد گشادکننده و تنگ‌کننده عروق مشتق از اندوتلیوم باعث نقص در عملکرد اندوتلیال می‌شود.[۶] آدرنومدولین نوعی پپتید گشاد کننده عروق است که در پلاسما و زجاجیه‌ی بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی افزایش می‌یابد و در پاتوژنز این بیماری نقش دارد.[۷۲] هم‌چنین سطح هورمون اندوتلین-۱ که پپتید تنگ کننده عروق است نیز در بیماران دیابتی افزایش داشته است. افزایش سطح اندوتلین-۱ با مهار تولید نیتریک اکساید (NO) باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال می‌شود. اندوتلین-۱حساسیت به انسولین را نیز کاهش می‌دهد؛ بنابراین این هورمون نیز در درمان مشکلات مرتبط با رتینوپاتی دیابتی نقش دارد.[۶]

التهاب در رتینوپاتی دیابتی

التهاب پاسخ غیر اختصاصی به آسیب است که شامل مدیاتورهای مولکولی و عملکردی از جمله فعال کردن لکوسیت‌ها می‌شود. بسیاری از این تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با التهاب در سلول‌های شبکیه تحت شرایط دیابتیک می‌باشد.[۷۳] مسیرهای مرتبط به هیپرگلیسمی از طریق فعال کردن استرس اکسیداتیو باعث فعال شدن مدیاتورهای پیش التهابی از جمله NF-kB می‌شوند؛ در نتیجه باعث آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها و دیگر مدیاتورهای التهابی خواهند شد.[۶] افزایش سطح این سیتوکین‌های پیش التهابی در شبکیه افراد مبتلا به دیابت با شکست BRB، لکوستازیس رتینال و آپوپتوز مرتبط با رتینوپاتی دیابتی ارتباط دارد.[۷۲] کموکاین‌های التهابی، از جمله MCP-۱ که فعال‌کننده ماکروفاژها و مونوسیت‌ها است، از طریق مسیرهایی شامل VEGF در پاتوژنز این بیماری نقش دارند.[۷۴] دیگر پروتئین‌های التهابی، از جمله نیتریک اکساید سنتاز القاپذیر[i] (iNOS)، COX-۲[ii] و MMP-۹ باعث ایجاد آسیب سلولی در شبکیه‌ی تحت شرایط دیابتی می‌شوند.[۶] بنابراین، مهار مولکول‌ها و مسیرهای کلیدی پیش التهابی می‌تواند تا حدودی در درمان ناهنجاری‌های عروقی و عصبی فرد مبتلا مؤثر باشد. آدیپونکتین یکی از پروتئین های مترشحه از بافت چربی است که بر اساس مطالعات موجود می‌تواند نقش ضد التهابی داشته باشد.[۷۵] بر اساس منابع موجود، آدیپونکتین از طریق مهار مسیر وابسته به NF-kB می‌تواند تولید مدیاتورهای التهابی را مهار کرده و از پیشرفت رتینوپاتی دیابتی جلوگیری کند.

درمان

لیزر تراپی: به طور کلی، در موارد رتینوپاتی دیابتی تکثیری پرخطر فتوکوآگولاسیون پان رتینال[iii] (PRP) انجام می‌شود که اساس عملکرد آن از بین بردن نواحی ایسکمیک در شبکیه می‌باشد.[۷۶] از آنجا که ایسکمی در شبکیه موجب افزایش سطح VEGF و در نتیجه رگزایی می‌گردد، از بین بردن نواحی ایسکمیک موجب کاهش VEGF و در نتیجه پسرفت تشکیل عروق جدید می‌شود.[۷۴] استفاده از فتوکوآگولاسیون پراکنده در سراسر شبکیه در چشم‌های دچار رتینوپاتی دیابتی تکثیری با شرایط پر خطر، احتمال کاهش شدید بینایی را به میزان بیش از ۵۰ درصد کاهش می‌دهد.[۷۷]

ویترکتومی[iv]: برای عوارض PDR که شایع‌ترین آن جداشدگی کششی شبکیه است، ویترکتومی روش انتخابی است. هدف از ویترکتومی زدودن کدورت زجاجیه و برداشتن چسبندگی‌های کششی است.[۷۸]

Anti-VEGF تراپی: Anti-VEGF ها موادی هستند که از عمکرد VEGF، به عنوان واسطه اصلی در آنژیوژنز و آسیب سد خونی شبکیه در جریان ایسکمی شبکیه جلوگیری می‌کنند. داروهای Anti-VEGF که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، شامل Pegaptinib Sodium، Ranibizumab و Bevacizumab می‌باشند.[۷۶]

مهارکننده‌های ماتریکس متالوپروتئینازها: MMPs در بسیاری از بیماری‌ها از جمله رتینوپاتی دیابتی نقش دارند؛ در نتیجه اهداف دارویی خوبی در درمان این بیماری‌ها هستند. اساس بسیاری از مهارکننده‌های فارماکولوژیکی

i -Inducible Nitric Oxide Synthase
ii -Cyclooxygenase-2
iii -Photocoagulation Panretinal
iv- Vitrectomi

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

MMP اتصال به جایگاه zinc روی MMP می‌باشد و فعالیت این آنزیم را مهار می‌کنند.[۱۱] دوکسی سیکلین[i] قوی‌ترین مهار کننده MMP است که باعث مهار MMP-۱، MMP-۲، MMP-۷، MMP-۸، MMP-۹، MMP-۱۲ و MMP-۱۳ می‌شود.[۷۹] دیگر مهارکننده سنتتیک MMPs، بیس فسفانات[ii] است که از طریق شلاته کردن zinc باعث مهار MMPs می‌شود.[۸۰] به خاطر ارتباط نزدیکی که بین MMP-۹ و التهاب وجود دارد، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از جمله ایندومتاسین[iii] نیز باعث کاهش ساخت پروستاگلاندین E۲ و در نتیجه کاهش ساخت MMP-۹ می‌شود.[۱۱] در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی، مهار فارماکولوژیکی MMP-۹ از رگزایی شبکیه و کرویدال جلوگیری می کند و التهاب و نفوذپذیری عروق شبکیه مرتبط با MMP-۹ را مهار می‌کند.

آنتی‌اکسیدان‌ها: فلاونوئیدها ترکیبات پلی‌فنول پیگمان‌های محلول در آب گیاهان هستند که خواص مختلفی از آن‌ها در درمان و پیشگیری از بیماری‌های مربوط به انسان مورد بررسی قرار گرفته است.[۲] فلاونوئیدها دارای ویژگی‌های ضد التهابی، ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد سرطان هستند.[۸۱] مشخص ترین ویژگی همه‌ی فلاونوئیدها، عمل آنتی‌اکسیدانی است. در شرایط رتینوپاتی دیابتی به دلیل اثرات ناشی از هیپرگلیسمی بدن به میزان زیادی در معرض رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن قرار می‌گیرد و استرس اکسیداتیو از علت‌های اصلی بیماری میکرو و ماکرو وسکولار دیابتی به شمار می‌رود.[۸۲] فلاونوئیدها علاوه بر افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدان‌های درونی می‌توانند به روش‌های مختلفی، از جمله به دام انداختن مستقیم رادیکال‌های آزاد، و اثر بر گزانتین اکسیداز که مسیر مهم در آسیب اکسیداتیو به بافت‌ها است، با رادیکال‌های آزاد بر هم کنش دهند.[۸۳] از جمله گیاهان دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌توان به زرشک اشاره کرد. زرشک به علت دارا بودن ترکیباتی مانند: بربرین[iv]، ساپونین، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و اجزای استروئیدی و ویتامین C دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد[۸۴،۸۵] بنابراین، مصرف این گیاه از طریق کاهش استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی بر بافت‌های مختلف بدن دارد. همچنین درمان رت‌های نر دیابتی با مصرف خوراکی عصاره آبی زرشک، در کاهش تری‌گلیسیرید و گلوکز خون و درمان دیابت موثر بوده است.[۲] این مطالعه همچنین نشان داد که اثرات سودمند گیاه زرشک در کاهش قند خون با افزایش سطح هورمون آدیپونکتین در ارتباط می‌باشد. اثرات آنتی‌دیابتیک کوارستین[v] (یکی از فلاونوئیدهای موجود در منابع گیاهی) در موش‌های دیابتی تیمار شده با STZ نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که کوارستین به عنوان فلاونوئیدی با خواص آنتی‌اکسیدانی بالا باعث ترمیم جزایر لانگرهانس پانکراس و کاهش سطح قند خون در موش‌های دیابتی می‌شود.[۸۶] با توجه به اهمیت هورمون آدیپونکتین و با توجه به نقش این هورمون در جلوگیری از التهاب می‌توان داروهای موثر در افزایش سطح آدیپونکتین را نیز جز اهداف درمانی قرار داد. با توجه به این که داروهای گیاهی مانند زرشک، زعفران و عناب به خوبی می‌توانند سطح آدیپونکتین را در مدل‌های حیوانی دیابت افزایش دهند،[۸۷] می‌توان از این ترکیبات و از اجزای موثر این گیاهان برای تحقیقات بر روی درمان رتینوپاتی دیابتی استفاده کرد و یا به عنوان یک روش درمانی در کنار روش‌های درمانی موجود استفاده کرد تا بازده درمان در این بیماران افزایش یابد. طی سالیان اخیر، استفاده از ترکیباتی با منشاء طبیعی مورد توجه ویژه محققین قرار گرفته است. گسترش مطالعات در این حیطه می‌تواند راه را برای یافتن ترکیبات موثر در درمان دیابت و مشکلات همراه آن از جمله رتینوپاتی دیابتی هموار کند.

در بین مسیرهای بیوشیمیایی مختلفی که در شرایط با غلظت بالای گلوکز فعال می‌شوند، تولید AGEs و افزایش استرس اکسیداتیو در پیشرفت بیماری رتینوپاتی دیابتی دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشند. با توجه به نقش غلظت بالای گلوکز در فعال شدن این مسیرها و به دنبال آن واکنش‌های التهابی و آسیب‌های سلولی ناشی از آن، می‌توان نتیجه گرفت عواملی که دارای خاصیت کاهندگی قند خون و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بدن هستند، گزینه‌های مناسبی برای درمان رتینوپاتی دیابتی می‌باشند. از آنجا که گیاهان دارویی منابع مهمی از پلی‌فنول‌ها را دارند، می توانند از یک سو در کاهش قند خون و از سوی دیگر در کاهش استرس

i -Doxycyclin
ii -Bisphosphanate
iii -Indometacin
iv -Berberin
v -Quercetin

اکسیداتیو موثر باشند. از این رو ضروری به نظر می‌رسد عوامل موثر موجود در گیاهان همچون پلی‌فنول‌هایی مانند کوارستین و رزوراترول و ترکیبات فنلی دیگر در این حیطه مورد توجه قرار بگیرند تا با استفاده از خواص آنتی‌اکسیدانی بالای این ترکیبات، آسیب‌های عروقی و سلولی ایجاد شده در شبکیه این بیماران را بهبود بخشید.

References

1. Tabish SA. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century? Int J Health Sci 2007; 1: 5-8.
2. Hemmati M, Asghari S, Zohoori E. Effect of aqueous extract of Berberis on changes in serum Adiponectin and lipid profiles in diabetic rats. Journal of Birjand University of Medical Sciences 2014; 1: 27-34. [Farsi]
3. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh M, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh S, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. Singapore Med J 2008; 49: 571-6.
4. Vidya D, Shekhar R, Prabodh S, Chowdary N, Reddy MDMJ, Chinakakani G. Oxidative stress in diabetic retinopathy. J Clin Diagn Res 2011; 5: 994-7.
5. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. Diabetes 2011; 60: 9-16.
6. Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retino pathy. J Diabetes complications 2012; 26: 56-64.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-53.
8. Gariano RF, Gardner TW. Retinal angiogenesis in deve lopment and disease. Nature 2005; 438: 960-6.
9. Chew EY. Epidemiology of diabetic retinopathy. Hosp Med 2003; 64: 396-9.
10. Feit-Leichman RA, Kinouchi R, Takeda M, Fan Z, Mo hr S, Kern TS, et al. Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4281-7.
11. Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM. Matrix metallo proteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. Expert Opin Investig Drugs 2012; 21: 797-805.
12. Obrosova IG, Kador PF. Aldose reductase/polyol inhib itors for diabetic retinopathy. Curr Pharm Biotechnol 2011; 12: 373-85.
13. Falcão M, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Diabetic reti nopathy: understanding pathologic angiogenesis and exploring its treatment options. The Open Circ Vasc J 2010; 3: 30-42.
14. Ghanem AA, Elewa A, Arafa LF. Pentosidine and N-carboxymethyl-lysine: biomarkers for type 2 diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol 2011; 21: 48-54.
15. Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1143-52.
16. Stitt AW, Bhaduri T, McMullen C, Gardiner TA, Archer DB. Advanced glycation end products induce blood–retinal barrier dysfunction in normoglycemic rats. Mol Cell Biol Res Commun 2000; 3: 380-8.
17. Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, Inoue H, Take uchi M, Ueda S, et al. Olmesartan blocks inflammatory reactions in endothelial cells evoked by advanced glyca tion end products by suppressing generation of reactive oxygen species. Ophthalmic Res 2008; 40: 10-5.
18. Ibrahim AS, El-Remessy AB, Matragoon S, Zhang W, Patel Y, Khan S, et al. Retinal microglial activation and inflammation induced by amadori-glycated albumin in a rat model of diabetes. Diabetes 2011; 60: 1122-33.
19. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. Curr Diab Rep 2011; 11: 244-52.
20. Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. Neuron 2003; 39: 43-56.
21. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood–retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Prog Retin Eye Res 2008; 27: 622-47.
22. Costa C, Soares R, Schmitt F. Angiogenesis: now and then. APMIS 2004; 112: 402-12.
23. Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. Diabetes 1999; 48: 1899-906.
24. Senger DR, Connolly DT, Van De Water L, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular perme ability factor. Cancer Res 1990; 50: 1774-8.
25. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental dia betes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Diabetes 1998; 47: 1953-9.
26. Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, Lu J, Foulds WS, Ling EA. Blood–retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. J Pathol 2007; 212: 429-39.
27. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. Science 1999; 285: 245-8.
28. Elayappan B, Ravinarayannan H, Pasha SP, Lee KJ, Gurunathan S. PEDF inhibits VEGF-and EPO-induced angiogenesis in retinal endothelial cells through interru ption of PI3K/Akt phosphorylation. Angiogenesis 2009; 12: 313-24.
29. Duh EJ, Yang HS, Suzuma I, Miyagi M, Youngman E, Mori K, et al. Pigment epithelium-derived factor suppre sses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. Invest Opht halmol Vis Sci 2002; 43: 821-9.
30. Joussen AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal Vascular Endothelial Gro wth Factor Induces Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Initiates Early Diabetic Retinal Leukocyte Adhesion in Vivo. Am J Pathol 2002; 160: 501-9.
31. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. Circ Res 2009; 105: 223-30.
32. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Lutty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. Am J Pathol 1995; 147: 642-53.
33. Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bur sell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

cell injury and death in the diabetic retina. Am J Pathol 2001; 158: 147-52.
34. Fong DS, Gottlieb J, Ferris FL, Klein R. Understanding the value of diabetic retinopathy screening. Arch Oph thalmol 2001; 119: 758-60.
35. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-ind uced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. Diabetes 1997; 46: 1473-80.
36. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardio vascular complications in diabetes. Diabetologia 2001; 44: 659-73.
37. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glyc emic control by islet cell transplantation. Proc Nati Acad Sci 1992; 89: 11059-63.
38. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. Br J Ophthalmol 2004; 88: 145-51.
39. Barba I, Garcia-Ramírez M, Hernández C, Alonso MA, Masmiquel L, García-Dorado D, et al. Metabolic fingerp rints of proliferative diabetic retinopathy: an 1H-NMR–based metabonomic approach using vitreous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 4416-21.
40. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complica tions a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-25.
41. Drel VR, Xu W, Zhang J, Kador PF, Ali TK, Shin J, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition counteracts cataract formation and early retinal changes in strept ozotocin-diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 1778-90.
42. Buse MG. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290: 1-8.
43. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. J Biol Chem 2001; 276: 43748-55.
44. Kanwar M, Kowluru RA. Role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in the development and progr ession of diabetic retinopathy. Diabetes 2009; 58: 227-34.
45. Fernandes R, Hosoya K, Pereira P. Reactive oxygen species downregulate glucose transport system in retinal endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300: 927-36.
46. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end prod ucts (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. Curr Pharm Biotechnol 2011; 12: 362-8.
47. Villeneuve LM, Natarajan R. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299: 14-25.
48. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabe tes and its complications. J periodontol 2008; 79: 1527-34.
49. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem 1999; 274: 21491-4.
50. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MM Ps): chemical–biological functions and (Q) SARs. Bio org Med Chem 2007; 15: 2223-68.
51. Brew K, Dinakarpandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. Biochim Biophys Acta 2000; 1477: 267-83.
52. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer 2002; 2: 161-74.
53. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. Amino acids 2011; 41: 271-90.
54. Overall CM, Dean RA. Degradomics: systems biology of the protease web. Pleiotropic roles of MMPs in can cer. Cancer Metastasis Rev 2006; 25: 69-75.
55. Ovechkin AV, Tyagi N, Rodriguez WE, Hayden MR, Moshal KS, Tyagi SC. Role of matrix metalloprotei-nase-9 in endothelial apoptosis in chronic heart failure in mice. J Appl Physiol 2005; 99: 2398-405.
56. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metallopr oteinase-9 and autoimmune diseases. J clin Immunol 2006; 26: 299-307.
57. Mohammad G, Kowluru RA. Novel role of mitoc hondrial matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 3832-41.
58. Yang R, Liu H, Williams I, Chaqour B. Matrix metal-oproteinase-2 expression and apoptogenic activity in retinal pericytes. Ann N Y Acad Sci 2007; 1103: 196-201.
59. Navaratna D, McGuire PG, Menicucci G, Das A. Prote-olytic degradation of VE-cadherin alters the blood-retinal barrier in diabetes. Diabetes 2007; 56: 2380-7.
60. Mohammad G, Kowluru RA. Matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy and mitoc-hondrial dysfunction. Lab Invest 2010; 90: 1365-72.
61. Li Y, Roth S, Laser M, Ma JX, Crosson CE. Retinal preconditioning and the induction of heat-shock protein 27. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 1299-304.
62. Busti C, Falcinelli E, Momi S, Gresele P. Matrix metalloproteinases and peripheral arterial disease. Intern Emerg Med 2010; 5: 13-25.
63. Lee CZ, Xue Z, Zhu Y, Yang GY, Young WL. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endo-thelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage. Stroke 2007; 38: 2563-8.
64. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes-insight from the FIELD study. Curr Pharm Des 2009; 15: 537-52.
65. Al-Shabrawey M, Mussell R, Kahook K, Tawfik A, Eladl M, Sarthy V, et al. Increased expression and activ-ity of 12-lipoxygenase in oxygen-induced ischemic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy imply-cations in retinal neovascularization. Diabetes 2011; 60: 614-24.
66. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. N Engl J Med 2010; 362: 906-16.
67. Wilkinson-Berka JL, Wraight C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and soma-tostatin in diabetic retinopathy. Curr Med Chem 2006; 13: 3307-17.
68. Wilkinson-Berka JL, Miller AG. Update on the treatment of diabetic retinopathy. Scientific World Jour-nal 2008; 8: 98-120.
69. Poulaki V, Joussen AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamis AP. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. Am J Pathol 2004; 165: 457-69.

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

70. Harvey S, Parker E, Macdonald I, Sanders EJ. Growth hormone is present in the human retina and vitreous fluid. Neurosci lett 2009; 455: 199-202.
71. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Miller AG. Identification of a retinal aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. Circ Res 2009; 104: 124-33.
72. Caliumi C, Balducci S, Petramala L, Cotesta D, Zinnamosca L, Cianci R, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a vasoactive peptide, in type 2 diabetic patients with and without retinopathy. Minerva Endocrinol 2007; 32: 73-8.
73. Adamis AP, Berman AJ, editors. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin immunopathol; 2008; 30: 65-84.
74. Hong KH, Ryu J, Han KH. Monocyte chemoattractant protein-1–induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. Blood 2005; 105: 1405-7.
75. Yilmaz MI, Sonmez A, Acikel C, Celik T, Bingol N, Pinar M, et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Eur J Endocrinol 2004; 151: 135-40.
76. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema pathophysiology, screening, and novel therapies. Diabetes care 2003; 26: 2653-64.
77. Ghasemi Falavarjani K, Modarreszadeh M, Hodjat P, Ehteshami Afshar A, Ghasempour A, . Laser therapy for diabetic retinopathy Lasers in Medicine 2009; 2: 36-44. [Farsi]
78. Moradian S, Kamrava K, AmirReza K. New treatments for diabetic retinopathy. Bina J Ophthalmol 2013; 4: 444-51. [Farsi]
79. Wang X, Li KF, Adams E, Van Schepdael A. Matrix metalloproteinase inhibitors: a review on bioanalytical methods, pharmacokinetics and metabolism. Curr Drug Metab 2011; 12: 395-410.
80. Hidalgo M, Eckhardt SG. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. J Nati Cancer Inst 2001; 93: 178-93.
81. Middleton E Jr. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. Adv Exp Med Biol 1998; 439: 175-82.
82. Bathai S, Makarizade N, Shirali S. An Overview of the Mechanisms of Plant Ingredients in the Treatment of Diabetes Mellitus. Journal of Medicinal Plants 2012; 44: 1-24. [Farsi]
83. Korkina LG, Afanas'ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. Adv Pharmacol 1996; 38: 151-63.
84. Arayne MS, Sultana N, Bahadur SS. The berberis story: berberis vulgaris in therapeutics. Pak J Pharma Sci 2007; 20: 83-92.
85. Hemmati M, Zohoori E, Asghari S. Study of changes in lipoprotein (a) level in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of berberis vulgaris. Hakim Jorjani J 2015; 2: 11-17. [Farsi]
86. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2003; 135: 357-64.
87. Hemmati M, Zohoori E, Mehrpour O, Karamian M, Asghari S, Zarban A, Nasouti R. Anti-atherogenic potential of jujube, saffron and barberry: anti-diabetic and antioxidant actions excli j 2015; 14: 908-15.

Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir at 2:48 +0430 on Monday June 18th 2018

Review Article

Diabetic Retinopathy: Its Mechanism and Therapeutic Strategies

Hemmati M, Mahboob Z

Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, I.R. Iran

e-mail: minahemmati@bums.ac.ir

Received: 07/04/2015 **Accepted**: 14/12/2015

Abstract

Introduction: Today, diabetes as a result of its many complications such as retinopathy, nephropathy, neuropathy and cardiovascular problems is attracting much attention as a global pathology. Diabetic retinopathy is a major cause of adult blindness in the world, as reported by the World Health Organization, with a prevalence estimated to double by 2030. Diabetic retinopathy can be categorized as two types, proliferative- and non-proliferative diabetic retinopathy. Based on literature available, 20-50% of patients with long duration of diabetes, are mostly diagnosed with the proliferative form of retinopathy, a disorder caused by activation of biochemical pathways associated with hyperglycemia and ultimately increased oxidative stress, inflammation, and nerve damage, resulting defects in micro-vessels of the retina, eventually which can lead to vision loss and blindness. Hence due to the increased production of free radicals and active oxygen species (ROS), and also defects in the antioxidant defense system in this disease, natural antioxidants, such as plant flavonoids can be effective in reducing harmful oxidative stress. Currently the use of medicinal plants and their active components is a field of interest in the treatment of diabetes and its complications. Based on the results of several studies on the use of natural products in treatment of diabetes, antioxidants could be used to design new drugs with lower side effects.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Oxidative Stress, Medicinal Plants, Antioxidants