

## 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، نوروپاتی، نوروپاتی و مشکلات قلبی و عروقی به عنوان یک پاتولوژی جهانی توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. رتینوپاتی دیابتی یکی از دلایل عملدهی نایینای 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 خواهد شد. رتینوپاتی دیابتی به دو نوع تکثیری و غیرتکثیری تقسیم می‌شود، و 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 بیوشیمیابی 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 نایینای 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.

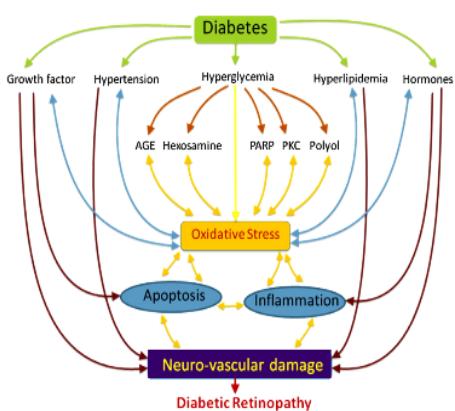
### واژگان کلیدی: رتینوپاتی دیابتی، استرس اکسیداتیو، گیاهان دارویی، آنتی‌اکسیدان‌ها

دریافت مقاله: ۹۴/۹/۲۲ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۸/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۱۸

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 خانم‌ها ۵/۱ و ۵/۵ درصد می‌باشد.<sup>۱</sup> دیابت در درازمدت باعث ایجاد مشکلات و عوارضی مانند رتینوپاتی دیابتی، نوروپاتی دیابتی، نوروپاتی دیابتی و مشکلات قلبی - عروقی می‌شود که هم فرد مبتلا و هم جامعه را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد.<sup>۲</sup> با توجه به اهمیت دیابت و رتینوپاتی ناشی از این بیماری، مقالات چاپ شده در این زمینه بین سال‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۱۵

### مقدمه

دیابت شیرین یکی از بزرگترین اپیدمی‌هایی است که سلامت بشر را در قرن ۲۱ تحت تأثیر قرار داده است;<sup>۱</sup> شایع ترین بیماری غدد اندوکرین که ویژگی اصلی آن، افزایش گلوكز خون (هیپرگلیسمی) و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌باشد.<sup>۲</sup> 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



شکل ۱- مکانیسم بیوشیمیایی رتینوپاتی دیابتی<sup>۰</sup>

### هیپرگلیسمی

هیپرگلیسمی به عنوان کلید شروع‌کننده آسیب رتینال مرتبط با رتینوپاتی دیابتی است. در داخل سلول، غلظت بالای گلوکز باعث تحريك مسیرهای مختلف از جمله مسیرهای گلیکولیتیک، پروتئین کیناز C (PKC)، مسیر polyol، PARP<sup>v</sup>، و مسیرهای هگزوز آمین و افزایش تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن ROS<sup>vi</sup> می‌شود. همچنین بالا بودن غلظت گلوکز موجب افزایش گلیکوزیلاسیون غیرآنژیمی شده که خود سطح محصولات انتهاهی گلیکوزیله (AGEs) را نیز افزایش می‌دهد.<sup>۰</sup> 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.<sup>۱۲</sup> 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.<sup>۱۳</sup> 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.<sup>۱۴</sup>

### مسیر AGEs و رتینوپاتی دیابتی

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

v- Poly ADP Ribose Polymerase  
vi- Reactive Oxygen Species

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 تقریباً همه بیماران دیابتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.<sup>۵</sup> این بیماری دلیل عدمی نایابنایی بزرگسالان در جهان می‌باشد. بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی شیوع رتینوپاتی دیابتی رو به افزایش است و تعداد افرادی که در خطر نایابنایی هستند تا سال ۲۰۳۰ دو برابر خواهد شد.<sup>۶,۷</sup> در این بیماری، میکروورق 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.<sup>۸</sup> رتینوپاتی دیابتی با فقدان دو دسته از اجزای سلولی در مویرگ‌های شبکیه ایجاد می‌شود: ۱- پری‌سیت‌ها که سلول‌های پشتیبان عروق هستند و ۲- سلول‌های اندوتیال.<sup>۹</sup> پیشرفت رتینوپاتی با طول مدت ابتلا به دیابت ارتباط مستقیمی دارد. در طول ۱۰ سال ابتلا به دیابت تقریباً ۵۰ درصد بیماران و در مدت ۲۰ تا ۲۵ سال ابتلا به بیماری نزدیک به ۹۰ درصد بیماران مراحلی از رتینوپاتی را نشان می‌دهند.<sup>۹</sup> در پاتوژن رتینوپاتی دیابتی، سلول‌های رتینال، از جمله سلول‌های مویرگی، مولر و گانگلیون سل‌ها، تحت تاثیر آپوپتوز قرار می‌گیرند.<sup>۱۰</sup> رتینوپاتی دیابتی به دو نوع تکثیری<sup>i</sup> (PDR) و غیرتکثیری<sup>ii</sup> (NPDR) تقسیم می‌شود. ۲۰-۵۰ درصد افراد مبتلا به دیابت در دراز مدت به رتینوپاتی شدید مبتلا می‌شوند که اغلب از نوع تکثیری است.<sup>۱۱</sup>

### مکانیسم بیوشیمیایی رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله اتوکسیداسیون گلوکز، افزایش تولید سوپراکسید یا کاهش فعالیت جاروب‌گری<sup>iii</sup> و فعل شدن مسیرهای polyol و پروتئین کیناز C و افزایش تشکیل<sup>iv</sup> AGE باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شوند.<sup>۱۲</sup>

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

عروق، می شود. همچنین، VEGF باعث افزایش نفوذپذیری عروق و آنژیوژن هم خواهد شد. افزایش نفوذپذیری عروق، یکی از مراحل اولیه در هر دو نوع آنژیوژن پاتولوژیکال و فیزیولوژیکال است.<sup>۲۱</sup> در آنژیوژن، VEGF به عنوان فاکتور بقا، مهاجرت، تکثیر سلولی و نفوذپذیری برای سلول های اندوتیال عمل می کند.<sup>۲۲</sup> در پاسخ به شرایط هیپوکسی و همچنین در شرایط افزایش تولید AGES سلول های شبکیه از جمله سلول های اپیتلیال، اندوتیال مولر و پریستیت ها VEGF تولید می کنند.<sup>۲۳</sup> قدرت VEGF در افزایش نفوذپذیری عروق ۵۰۰۰۰ بار بیشتر از هیستامین است.<sup>۲۴</sup> VEGF با کاهش بیان آکلیویدین که یکی از پروتئین های اتصال محکم در سلول های اندوتیال است و در حفاظت از سد خونی شبکیه هم نقش دارد،<sup>۲۵</sup> باعث شکست BRB و افزایش نشت عروقی می شود.<sup>۲۶</sup> به عبارت دیگر، مهار تولید VEGF نشت عروق مویرگی را کاهش می دهد.<sup>۲۷</sup> در شرایط فیزیولوژیک، سلول های مولر رتینال PEDF<sup>viii</sup> را تولید می کنند.<sup>۲۸</sup> این فاکتور در شرایط طبیعی در زجاجیه هم حضور دارد و نقش مهمی در جلوگیری از رگزایی عروق در شرایط غیرفیزیولوژیک دارد.<sup>۲۹</sup> مهار کننده آنژیوژن ز است و تکثیر سلول های اندوتیال القاء شده با VEGF و PEDF کاهش می دهد.<sup>۳۰</sup> بنابراین، آنتاگونیست عمل VEGF است.<sup>۳۱</sup> در شرایط هیپوکسی، میزان PEDF کاهش می یابد، بنابراین عمل VEGF نیز مهار نمی شود.<sup>۳۲</sup> در این شرایط، مدیاتورهای التهابی هم افزایش می یابند؛ همچنین VEGF به عنوان یک مدیاتور التهابی بیان مولکول های چسبان باعث جذب لکوسیت ها به دیواره عروق و مهاجرت آن ها به بافت ها می شوند.<sup>۳۳</sup> لکوسیت ها باعث به هم زدن سد داخلی رتینال شده و به نفوذپذیری و آبشار آنژیوژنیک حاصل از VEGF کمک می کنند.<sup>۳۴</sup> در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، شاهد افزایش تعداد نوتروفیل ها در دیواره مویرگها هستیم.<sup>۳۵</sup> که این پدیده نیز خود باعث آسیب به سلول های اندوتیال و افزایش نفوذپذیری عروق<sup>۳۶</sup> و در

پروتئین کیناز C (PKC)، به ویژه  $\beta$ -PKC در شرایط هیبریگ‌لکسیم، فعال شده و بیان VEGF را القاء می‌کند.<sup>۲۴</sup>

می‌شود و گروهی از ترکیبات با اتصالات عرضی برگشت ناپذیر را تحت عنوان AGES ایجاد می‌کند.<sup>۶</sup> از جمله ترکیبات AGES که در افراد مبتلا به دیابت ایجاد می‌شود، کربوکسی متیل لیزین و پتنتوزیدین است که به عنوان مارکری برای تشکیل و تجمع AGES نیز به کار می‌روند.<sup>۴</sup> افزایش تشکیل AGES و تجمع آن‌ها در عروق خونی رتینال فرد دیابتی و در سرم و زجاجیه فرد مبتلا باشد رتینوپاتی دیابتی ارتباط مستقیمی دارد.<sup>۵</sup> پری‌سیت‌های رتینال که نقش مهمی در حفظ هومؤستاز میکرو عروق دارند، در طول دیابت باعث تجمع AGES می‌شوند که در آسیب سلول‌های اندوتیال و نقص عملکرد سد خونی رتینال نقش دارند.<sup>۶</sup> علاوه بر این، از AGES طریق تولید ROS در سلول‌های اندوتیال میکرو عروق باعث افزایش بیان VEGF<sup>ii</sup> (مدیاتور اصلی آنژیوژن) از ICAM-1<sup>iv</sup> و MCP-1<sup>iii</sup> می‌شود.<sup>۷</sup> همچنین AGES با افزایش در ROS و آپوپتوز پری‌سیت‌ها و دیگر سلول‌های رتینال، NF-kB<sup>v</sup> و NADPH اکسیداز را نیز ناپذیر می‌کند.<sup>۸</sup>

AGEs از طریق تعامل با گیرنده‌ی خود (RAGE)، با مهار رشد پریسیت‌ها، هومئوستاز میکروعروق را از بین می‌برد.<sup>۱۹</sup> محور AGE-RAGE نقش مرکزی در التهاب، آسیب عصبی و نقص عملکرد میکرو عروق در رتینوپاتی دیابتی دارد.<sup>۱۹</sup> تشکیل AGE و نقش تنظیمی سیگالینگ RAGE می‌توانند به عنوان اهداف درمانی، قرار گیرند.<sup>۲۰</sup>

## 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 VEGF می‌شود.<sup>۱۳</sup> شرایط هیپوکسی، خود محرک تولید VEGF است.<sup>۱۴</sup> در پاسخ به شرایط هیپوکسی، HIF1- $\alpha$ <sup>vii</sup> که فاکتور القاء پذیر هیپوکسی و مولکول مهم در حفظ بقای سلول در شرایط هیپوکسی است، تولید می‌شود.<sup>۱۵</sup> باعث افزایش تولید VEGF و NO<sup>viii</sup> به عنوان گشادکننده‌های

i- Blood Retinal Barrier, BRB

## **ii -Vascular Endothelial Growth Factor**

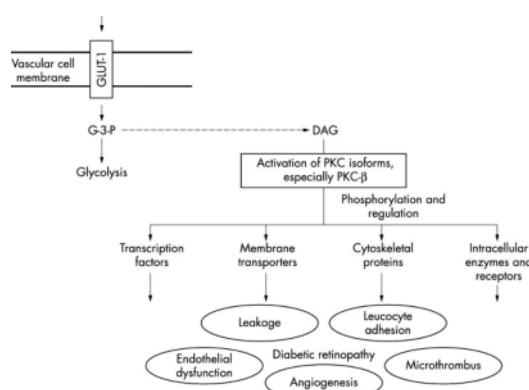
### iii -Monocyte chemoattractant protein

## iv -Intercellular Adhesion Mol     N-1     f(t)     B

v -Nuclear factor-kappa B  
vi. Hypoxia inducible factor 1 alpha

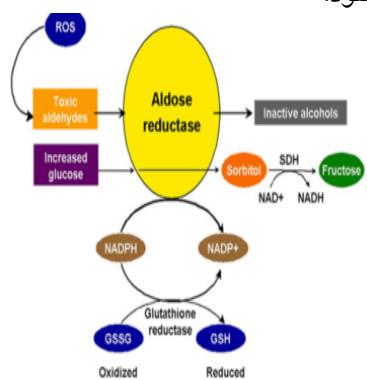
vi -Hypoxia-indu  
vii -Nitric Oxide

viii -Pigment Epithelium-Derived Factor



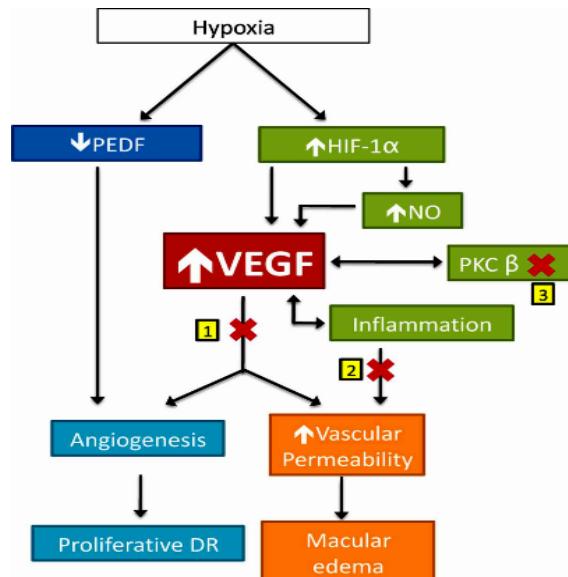
شکل ۳- اثر اینزوفرم‌های مختلف PKC در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی<sup>۲۸</sup>  
مسیر polyol و رتینوپاتی

مسیر polyol مسیری متابولیکی است که گلوکز اضافی به سوربیتول و بعد از آن به فروکتوز تبدیل می‌شود.<sup>۱</sup> آldوز ردوکتاز<sup>iii</sup> آنزیم کلیدی و محدودکننده‌ی این مسیر است و گالاکتوز و گلوکز سوربیتول تبدیل می‌شوند.<sup>۲</sup> تحت ترتیب به کالاکتیتول و سوربیتول تبدیل می‌شوند.<sup>۳</sup> 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.<sup>۲۹</sup>



شکل ۴- فعال شدن آنزیم آldوز ردوکتاز، به عنوان آنزیم محدودکننده‌ی مسیر Polyol، در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی<sup>۲۰</sup>

VEGF نیز باعث فعال شدن PKC می‌شود.<sup>۲۳</sup> بنابراین مهارکننده‌های PKC باعث مهار اثرات VEGF خواهند شد.<sup>۲۵</sup>



شکل ۲- نقش مرکزی هیپوکسی و VEGF در پاتوژن رتینوپاتی دیابتی<sup>۲۳</sup>

### مسیر PKC و رتینوپاتی دیابتی

تحت شرایط هیپرگلیکمی، گلوکز از طریق<sup>i</sup> GLUT1 وارد عروق و سلول‌های شبکیه شده و در جریان گلیکولیز مصرف می‌شود. تجمع حداسته‌های گلیکولین، مثل گلیسرآلدئید-۲-فسفات، باعث ساخت DAG (دی‌آسیل گلیسرول)<sup>ii</sup> می‌شود؛<sup>۳۶</sup> در نتیجه‌ی تولید در نتیجه‌ی تولید DAG، آنزیم PKC به ویژه اینزوفرم PKC-β فعال می‌شود.<sup>۳۷</sup> این آنزیم جزو خانواده سرین/ترئونین کینازها است<sup>۱</sup> که بعد از فعال شدن باعث فسفریلاسیون و تنظیم فاکتورهای رونویسی، انتقال‌دهنده‌های غشاء‌ی، پروتئین‌های اسکلت سلولی و گیرنده‌ها و آنزیم‌های داخل سلولی می‌شود؛<sup>۳۸</sup> در نتیجه باعث نشت عروق، چسبندگی لکوسیتی، آنژیوژن و نقص در عملکرد اندوتیال خواهد شد.<sup>۲۸</sup>

iii -Aldose Reductase

i -Glucose Transporter 1

ii -Diacylglycerol

### استرس اکسیداتیو و رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در شبکیه شده و از طریق آسیب به سلول‌های شبکیه موجب پیشرفت رتینوپاتی دیابتی می‌شوند.<sup>۱</sup> افزایش گلوکز و شرایط Polyol، AGEs دیابتی از طریق مسیرهای وابسته به گلوکز، هگزوز آمین و PKC باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود.<sup>۲</sup> 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.<sup>۳</sup> 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.<sup>۴</sup> هنوز به طور واضح مطرح نیست که آیا استرس اکسیداتیو نقش اولیه در پاتوژن مشکلات دیابتی دارد یا در نتیجه‌ی آسیب به بافت است.<sup>۵</sup>

Vit E گزینه‌ی درمانی در مقابله با پراکسیداسیون لیپیدها و فاکتور مشتق از اپی‌تیلیوم رنگدانه (PEDF) است. زیرا به دلیل دارا بودن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آژیوژنیز باعث مهار تولید ROS می‌شود.<sup>۶</sup>

#### تغییرات اپیژنیک در رتینوپاتی دیابتی

دیابت و هیپرگلیسمی مرتبه با آن باعث فعال شدن PKC و سیگنالینگ حاصل از آن‌ها، تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) و نیتروژن<sup>۷</sup> (RNS) و همچنین تشکیل AGE و گیرندهای 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 NF-kB، تغییر در الگوی متیلاسیون هیستون‌ها و تغییر در متیلاسیون DNA در ژن‌های مختلف در سلول‌های هدف خواهد شد.<sup>۸</sup> 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.<sup>۹</sup>

#### متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)

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

آنزیم پلی ADP 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.<sup>۱۰</sup> در حالت طبیعی، این آنزیم در هسته حالت غیرفعال دارد.<sup>۱۱</sup> در شرایط هیپرگلیسمی، میزان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن در میتوکندری افزایش می‌باید و در نتیجه رادیکال‌های آزاد، به طور مستقیم موجب القاء شکست رشته DNA و در نهایت فعال شدن آنزیم PARP می‌شوند.<sup>۱۲</sup> با فعال شدن آن، سوبسترات آن یعنی<sup>۱۳</sup> NAD<sup>+</sup> کاهش یافته و به دو ترکیب نیکوتینیک اسید و ADP-Рибоz تبدیل شده<sup>۱۴</sup> و سرعت گلیکولیز و عملکرد میتوکندریایی را کم می‌کند؛ در نتیجه باعث مرگ سلولی می‌شود.<sup>۱۵</sup> همچنین پلی مری از ADP-Рибоz توسط این آنزیم ساخته می‌شود که بر روی GAPDH<sup>۱۶</sup> و دیگر پروتئین‌های هسته‌ای تجمع یافته و فعالیت آن‌ها را کاهش می‌دهد.<sup>۱۷</sup> و بر عکس باعث افزایش Polyol و تشكیل AGEs که در تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و نیتروژن نقش دارند می‌شود. با افزایش فعالیت NF-кB می‌شود که نتیجه‌ی آن افزایش بیان ژن‌های وابسته TNF-α<sup>۱۸</sup> MCP-1<sup>۱۹</sup> ICAM-1<sup>۲۰</sup> و NF-кB<sup>۲۱</sup> از جمله NF-кB<sup>۲۲</sup> به است.<sup>۲۳</sup>

#### 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 سوبسترات ضروری در سنتز گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، گانگلیوزیدها و گلیکولیپیدها است تولید می‌کند.<sup>۲۴</sup> آنزیم محدودکننده این مسیر، گلوتامین فروکتوز-۶-فسفات آمیدوتранسفراز<sup>۲۵</sup> (GFAT) است.<sup>۲۶</sup> با تغییر در میزان گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها نورون‌های شبکیه دچار آپوپتوز می‌شوند. همچنین مسیر هگزوز آمین در سیگنالینگ انسولین در شبکیه اختلال ایجاد می‌کند؛<sup>۲۷</sup> 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

آسیب به غشای میتوکندریایی می‌شود.<sup>۵۷</sup> شرایط محیطی دیابت باعث تحریک ترشح MMPs می‌شود که در مشکلات دیابتی از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و کاردیومیوپاتی نقش دارند.<sup>۱۰</sup> در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و نمونه‌های حیوانی، میزان MMP-۲ و MMP-۹ در شبکیه و زجاجیه افزایش داشته است.<sup>۵۸</sup> اگرچه مکانیسم MMPs در ایجاد دیابت در شبکیه هنوز واضح نیست، اما MMPs از طریق مسیرهای متفاوتی به پیشرفت این بیماری کم می‌کند. MMPs از طریق مدیاتورهای پیش التهابی جنبه‌های مختلف التهاب را تنظیم می‌کند.<sup>۱۱</sup> فعال با هضم پروتئولیتیک آکلیویدین و بینظمی در کمپلکس اتصال محکم نفوذپذیری عروق را در شبکیه افراد دیابتی افزایش می‌دهد و شکست BRB اتفاق اولیه در پاتوژن رتینوپاتی دیابتی است.<sup>۵۹</sup> بنابراین رابطه‌ی قوی بین MMP-۹ و التهاب در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی وجود دارد.

**ماتریکس متالوپروتئینازها و نقش در عملکرد میتوکندری**  
مطالعات اخیر نشان می‌دهند که MMP-۲ و MMP-۹ میتوکندریایی در پاتوژن رتینوپاتی دیابتی افزایش می‌یابند و نقش پروآپوپتوتیک این MMPs را در مراحل پروآنژیوزنیک رتینوپاتی دیابتی نشان می‌دهند.<sup>۵۷</sup> به علاوه MMP-۹ در پیشرفت این بیماری نقش مستقیم دارد.<sup>۱۰</sup> عروق شبکیه موش‌های دیابتی که زن MMP-۹ در آنها از بین رفته است، از آپوپتوز و خواص هیستوپاتولوژی این بیماری در امان بوده‌اند. موش‌هایی که در زن MMP-۹ ناکات<sup>۷</sup> شده‌اند، از آسیب میتوکندریایی القاء شده با دیابت نیز محافظت می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی نقش مستقیم MMP-۹ فعال را در آسیب میتوکندریایی و نفوذپذیری غشایی نشان می‌دهد.<sup>۱۰</sup> در میتوکندری آسیب دیده، Bax<sup>vii</sup> 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، Hsp<sub>60</sub> و Hsp<sub>70</sub> در چاپرونینگ MMP-۹ به داخل میتوکندری مهم هستند.<sup>۵۷</sup> به طور مشابه دیابت، MMP-۲ را در میتوکندری شبکیه فعال کرده و باعث آسیب به میتوکندری می‌شود که این فرآیند از طریق تنظیم Hsp<sub>60</sub> و کانکسین ۴۳ انجام می‌گردد.<sup>۱۰</sup> MMP-۲ میتوکندریایی با تنظیم Hsp<sub>60</sub> و کانکسین ۴۳ به میتوکندری شبکیه آسیب می‌رساند و با نشت سیتوکروم C

باعث هضم اجزای ماتریکس خارج سلولی<sup>i</sup> (ECM) از جمله کلاژن‌ها، الاستین، ژلاتین، گلیکوپروتئین‌های ماتریکس و پروتئوگلیکان‌ها می‌شوند.<sup>۶۰</sup> MMPs در شرایط طبیعی به میزان کمی بیان می‌گردند و هومؤستاز آن‌ها حفظ می‌شود. این آنزیم‌ها توسط هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و سیتوکین (TIMPs)<sup>iii</sup> و مهارکنندهای اندوژن<sup>iv</sup> (MMPIs) هستند و توسط این مهارکنندها کنترل می‌شوند.<sup>۵</sup> 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.<sup>۵</sup> MMP-۲ منحصر به فردترین و MMP-۹ بزرگترین عضو از خانواده MMPs می‌باشد. مهارکننده TIMP-۱ از بین MMPs به MMP-۹ و MMP-۲ تی‌پی‌امپ-۲ به ۸ گروه ساختمانی مجزا تقسیم می‌شوند.<sup>۵۲</sup> ۵ گروه آن ترشحی و ۳ گروه غشایی هستند.<sup>۵۲</sup> ساختارهای دومین MMPs شامل منطقه‌ی pro.pre SH کاتالیتیک برای ترشح است. منطقه‌ی pro دارای گروه SH است که شکل غیرفعال و زیموژن MMPs را حفظ می‌کند و منطقه کاتالیتیک با جایگاه فعال متصل به روی می‌باشد.<sup>۱۱</sup> این آنزیم‌ها به صورت پروآنژیوزنیک به فرم فعال در ECM می‌آیند.<sup>۵۳</sup> معمولاً بیشتر با هضم پروتئین‌های ECM ارتباط دارند، اما مطالعات اخیر حضور آن‌ها را در هسته، میتوکندری و سیتوپلاسم سلول نیز نشان داده است.<sup>۵۴</sup> همچنین این آنزیم‌ها می‌توانند دیگر پروتئین‌های غیر از ECM از جمله فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و گیرندهای سلولی را هضم کنند.<sup>۵۴</sup> MMP-۹ در بدن به فرم غیر فعال ترشح می‌شود، اما در شرایط فعال روی بسیاری از سوبستراهای التهابی و همچنین روی میتوکندری اثر می‌گذارد.<sup>۵۵</sup> این آنزیم در سطوح مختلف بیان زن، سنتز، ترشح، فعالیت، مهار و گلیکوزیلاسیون تحت کنترل قوی می‌باشد.<sup>۵۶</sup> فعال شدن MMPs باعث تسريع فعالیت آپوپتوز از طریق اختلال در پروتئین کانکسین<sup>۳۳</sup> میتوکندریایی و

i -Extra Cellular Matrix

ii -Matrix Metalloproteinases

iii -Tissue Inhibitor of metalloproteinase

iv -Matrix metalloproteinase inhibitors

لیپید در بیماران دیابتی باعث افزایش خطر رتینوپاتی دیابتی، و به خصوص ادم ماکولا، می‌شود.<sup>۳</sup> ممکن است هیپرلیپیدمی از طریق تغییر در سطح ترکیباتی از جمله کتون‌بادی‌ها، آسیل کاربین‌تین، اسیدهای چرب اکسید شده، اسیدهای چرب غیراشبع، اسفنگولیپید و سرآمیدها باعث پیشرفت این بیماری شود.<sup>۶</sup>

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.<sup>۶</sup>

#### سیستم رنین آنژیوتانسین

افزایش فشار خون یکی از عوامل خطر مشکلات میکروعروق است که باعث اختلال در عملکرد عروق کوچک، به عنوان یکی از تظاهرات رتینوپاتی دیابتی، می‌شود. 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.<sup>۶</sup>

#### هورمون‌ها

در بیماران دیابتی، در تنظیم سطح بسیاری از هورمون‌ها از جمله انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین<sup>ii</sup> (IGF-1)، آدلوسترون، آدرنومدولین، هورمون رشد<sup>iii</sup> (GH) و اندوتلین<sup>iv</sup> اختلال ایجاد می‌شود.<sup>۷</sup> 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.<sup>۶</sup> سطح IGF-1 در سرم و زجاجیه افراد دیابتی افزایش می‌یابد که باعث ناهنجاری‌های عروق رتینال از جمله رگزایی و جدایی شبکیه می‌شود.<sup>۸</sup> تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح IGF-1 باعث افزایش بیان پروتئین VEGF در سلول‌های اندوتلیال و رید آمبیلیکال انسان<sup>v</sup> می‌شود. بنابراین IGF-1 از طریق افزایش بیان VEGF در آنژیوژن نقش دارد.<sup>۹</sup> GH در زجاجیه بیماران PDR یافت شده است که عملکرد شبکیه را تنظیم می‌کند؛ بنابراین در پاتوژن این بیماری نقش دارد.<sup>۷</sup> GH با عروق

مکانیسم‌های آپوپوتیک را فعال می‌کند. بنابراین، میتوکندری آسیب دیده یکی از مسیرهایی است که با افزایش MMPs به پیشرفت رتینوپاتی دیابتی کمک می‌کند.<sup>۱۰</sup> HSPs از پروتئین‌های شوک حرارتی هستند که در تاخوردن پروتئین‌ها، ترمیم و باز سازی آن‌ها نقش دارند. این پاسخ به شکل‌های مختلف استرس سلولی، از جمله ایسکمی، افزایش می‌یابد.<sup>۱۱</sup>

#### ماتریکس متالوپروتئینازها و نقش آن‌ها در رگزایی

در طی مراحل پیشرفت رتینوپاتی دیابتی، با افزایش ضخامت غشاء پایه‌ی مویرگی و فقدان پریسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال، رگزایی شروع می‌شود.<sup>۱۲</sup> این عروق جدید شبکیه شکننده و مستعد خونریزی هستند؛ در نتیجه باعث خونریزی در زجاجیه می‌شوند و اگر درمان نشوند باعث جدا شدن شبکیه خواهند شد.<sup>۱۳</sup> MMPs به خصوص MMP-۹ و MMP-۲ به آنژیوژن کمک می‌کنند. باعث هضم غشاء پایه‌ی مویرگی که برای نفوذ سلول‌های اندوتلیالی به ماتریکس ساب اندوتلیال و تشکیل لومن جدید نیاز است، می‌شوند. همچنین نقش فعال در تکثیر سلول‌های MMP-۹ و تشکیل عروق جدید دارند.<sup>۱۴</sup> همچنین می‌تواند به عنوان آنتاگونیست آنژیوژن باشد و آنژیوستاتین را که فاکتور مهارکننده آنژیوژن است را فعال می‌کند.<sup>۱۵</sup> فعالیت هر دو MMP-۹ و MMP-۲ در غشاء عروق اطراف شبکیه در بیماران PDR افزایش می‌یابد.<sup>۱۶</sup> بنابراین MMPs نقش دوگانه‌ای در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی دارند: ۱) در مراحل اولیه (پیش- رگزایی) 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.<sup>۱۷</sup>

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

ii- Insulin-like Growth Factor 1

iii- Growth Hormone

iv -Endothelin 1

v -Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs)

i -Heat-shock protein60

ستاز القاپذیر<sup>i</sup> (iNOS)، COX-2<sup>ii</sup> و MMP-9 باعث ایجاد آسیب سلولی در شبکیه تحت شرایط دیابتی می‌شوند.<sup>۶</sup> بنابراین، مهار مولکول‌ها و مسیرهای کلیدی پیش التهابی می‌تواند تا حدودی در درمان ناهنجاری‌های عروقی و عصبی فرد مبتلا مؤثر باشد. آدیپونکتین یکی از پروتئین‌های مترشحه از بافت چربی است که بر اساس مطالعات موجود می‌تواند نقش ضد التهابی داشته باشد.<sup>۷۵</sup> بر اساس منابع NF-κB موجود، آدیپونکتین از طریق مهار مسیر وابسته به NF-κB 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 پرخرط فتوکوآگولاسیون پان رتینال<sup>iii</sup> (PRP) انجام می‌شود که اساس عملکرد آن از بین بردن نواحی ایسکمیک در شبکیه می‌باشد.<sup>۷۶</sup> 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.<sup>۷۷</sup> 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.<sup>۷۷</sup>

ویترکتومی<sup>iv</sup>: برای عوارض PDR که شایع‌ترین آن جداسدگی کششی شبکیه است، ویترکتومی روش انتخابی است. هدف از ویترکتومی زدودن کدورت زجاجیه و برداشتن چسبندگی‌های کششی است.<sup>۷۸</sup>

Anti-VEGF تراپی: Anti-VEGF ها موادی هستند که از عملکرد VEGF، به عنوان واسطه اصلی در آنژیوژن و آسیب سد خونی شبکیه در جریان ایسکمی شبکیه جلوگیری می‌کنند. داروهای Anti-VEGF که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، Sodium Pegaptinib و Bevacizumab و Ranibizumab می‌باشند.<sup>۷۶</sup>

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

جدید شبکیه ارتباط دارد و مهار آن یا IGF-1 یا هر دو در درمان و جلوگیری از رتینوپاتی دیابتی موثر هستند.<sup>۶</sup> بنابراین GH در ترکیب با IGF-1 و VEGF در گسترش رتینوپاتی دیابتی نقش مهمی دارد.<sup>۶</sup> آلدوسترون هورمون استروئیدی است که در شبکیه نیز وجود دارد و در پاسخ به تحریکات مختلفی از جمله آنژیوتانسین<sup>۲</sup> و تغییر در تعادل نمک در بدن آزاد می‌شود. آلدوسترون از طریق گیرنده خود باعث القای آنژیوژن و التهاب می‌گردد.<sup>۷۶</sup> این هورمون از طریق فعال کردن آنزیم NADPH اکسیداز که در پاتولوژی رتینوپاتی دیابتی نقش دارد، باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود.<sup>۷۰</sup> عدم تعادل در مواد گشادکننده و تنگکننده عروق مشتق از اندوتلیوم باعث نقص در عملکرد اندوتلیال می‌شود.<sup>۶</sup> آدرنومدولین نوعی پپتید گشاد کننده عروق است که در پلاسمای زجاجیه بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی افزایش می‌یابد و در پاتوژنز این بیماری نقش دارد.<sup>۷۲</sup> همچنین سطح هورمون اندوتلین-1 که پپتید تنگ کننده عروق است نیز در بیماران دیابتی افزایش داشته است. افزایش سطح اندوتلین-1 با مهار تولید نیتریک اکساید (NO) باعث اختلال در عملکرد اندوتلیال می‌شود. بنابراین این هورمون نیز در درمان مشکلات مرتبط با رتینوپاتی دیابتی نقش دارد.<sup>۶</sup>

#### 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 دیابتی می‌باشد.<sup>۷۷</sup> مسیرهای مرتبط به هیپرگلیسمی از طریق فعال کردن استرس اکسیداتیو باعث فعال شدن مدیاتورهای پیش التهابی از جمله NF-κB می‌شوند؛ در نتیجه باعث آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها و دیگر مدیاتورهای التهابی خواهد شد.<sup>۶</sup> افزایش سطح این سیتوکین‌های پیش التهابی در شبکیه افراد مبتلا به دیابت با شکست BRB، لکوسیتازیس رتینال و آپوپتوز مرتبط با رتینوپاتی دیابتی ارتباط دارد.<sup>۷۷</sup> کموکاین‌های التهابی، از جمله MCP-1 که فعالکننده ماکروفازها و مونوسیت‌ها است، از طریق مسیرهایی شامل VEGF در پاتوژنز این بیماری نقش دارند.<sup>۷۴</sup> دیگر پروتئین‌های التهابی، از جمله نیتریک اکساید

i -Inducible Nitric Oxide Synthase

ii -Cyclooxygenase-2

iii -Photocoagulation Panretinal

iv- Vitrectomy

صرف خوراکی عصاره آبی زرشک، در کاهش تری‌گلیسیرید و گلوکز خون و درمان دیابت موثر بوده است.<sup>۲</sup> 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<sup>۷</sup> (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.<sup>۸۶</sup> 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،<sup>۷۷</sup> 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 بیوشیمیابی 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 فعل شدن این مسیرها و به دنبال آن واکنش‌های التهابی و آسیب‌های سلولی ناشی از آن، می‌توان نتیجه گرفت عواملی که دارای خاصیت کاهنده‌ی 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، می‌توانند از یک سو در کاهش قند خون و از سوی دیگر در کاهش استرس

MMP اتصال به جایگاه zinc روی MMP می‌باشد و فعالیت این آنزیم را مهار می‌کنند.<sup>۱۱</sup> دوکسی سیکلین<sup>۱</sup> قوی‌ترین مهار کننده MMP است که باعث مهار MMP-۹ و MMP-۱۲ MMP-۸ و MMP-۷ MMP-۱۳ می‌شود.<sup>۷۸</sup> دیگر مهارکننده سنتیک MMPs می‌شود.<sup>۷۹</sup> به خاطر ارتباط نزدیکی که بین zinc باعث مهار MMPs می‌شود.<sup>۸۰</sup> به خاطر ارتباط نزدیکی غیر استروئیدی و التهاب وجود دارد، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از جمله ایندومتاسین<sup>iii</sup> نیز باعث کاهش ساخت MMP-۹ پروستاگلاندین E2 و در نتیجه کاهش ساخت MMP-۹ می‌شود.<sup>۱۱</sup> در پیشرفت رتینوپاتی دیابتی، مهار فارماکولوژیکی MMP-۹ از رگزایی شبکیه و کرویدال جلوگیری می‌کند 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 موردن بررسی قرار گرفته است.<sup>۷۰</sup> فلاونوئیدها دارای ویژگی‌های ضد التهابی، ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد سرطان هستند.<sup>۷۱</sup> 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.<sup>۷۲</sup> 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.<sup>۷۳</sup> از جمله گیاهان دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌توان به زرشک اشاره کرد. زرشک به علت دارا بودن ترکیباتی مانند: بربرین<sup>iv</sup>، ساپرونین، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و اجزای استروئیدی و ویتامین C دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد<sup>۷۴-۷۵</sup> بنابراین، مصرف این گیاه از طریق کاهش استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی بر بافت‌های مختلف بدن دارد. همچنین درمان رتلهای نر دیابتی با

i -Doxycyclin

ii -Bisphosphonate

iii -Indometacin

iv -Berberin

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 retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 56-64.
7. Wild S, Roglie 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 development 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, Mohr 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 inhibitors for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 373-85.
13. Falcão M, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Diabetic retinopathy: 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, Takeuchi M, Ueda S, et al. Olmesartan blocks inflammatory reactions in endothelial cells evoked by advanced glycation 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 permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-8.
25. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes 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, Ravinarayanan H, Pasha SP, Lee KJ, Gurunathan S. PEDF inhibits VEGF-and EPO-induced angiogenesis in retinal endothelial cells through interruption 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 suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 821-9.
30. Joussen AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal Vascular Endothelial Growth 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, Burgess SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial

- 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 Ophthalmol* 2001; 119: 758-60.
35. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isozyme-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473-80.
36. Idris I, Gray S, Donnelly R. Protein kinase C activation: isozyme-specific effects on metabolism and cardiovascular 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 glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl 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 fingerprints of proliferative diabetic retinopathy: an <sup>1</sup>H-NMR-based metabonomic approach using vitreous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4416-21.
40. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: 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 streptozotocin-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 progression 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 products (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 diabetes 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 (MMPs): chemical–biological functions and (Q) SARs. *Bioorg 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 metalloproteinases. *Amino acids* 2011; 41: 271-90.
54. Overall CM, Dean RA. Degradomics: systems biology of the protease web. Pleiotropic roles of MMPs in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 69-75.
55. Ovechkin AV, Tyagi N, Rodriguez WE, Hayden MR, Moshal KS, Tyagi SC. Role of matrix metalloproteinase-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 metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol* 2006; 26: 299-307.
57. Mohammad G, Kowluru RA. Novel role of mitochondrial 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 metalloproteinase-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. Proteolytic 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 mitochondrial 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 endothelial 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 activity of 12-lipoxygenase in oxygen-induced ischemic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy implications 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, Wright C, Werther G. The role of growth hormone, insulin-like growth factor and somatostatin 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 Journal* 2008; 8: 98-120.
69. Poulati 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.

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 excl i 2015; 14: 908-15.

***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](mailto: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