

Effect of Calcium Dobesilate on High Sensitivity CRP and Endothelin-1 Serum Levels in Patients with Diabetic Retinopathy

Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A*, Rashtchizadeh N, Andalib D, Hami Adl F

Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 17 Jan, 2013 Accepted: 7 Nov, 2013

Abstract

Background and Objectives: Diabetic Retinopathy (DR) is a vascular complication of type 1 and type 2 diabetes mellitus. The aim of this study was to determine the effects of Calcium Dobesilate (CD) on decreasing Endothelin-1(ET-1) and high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) serum levels in patients with diabetic retinopathy.

Materials and Methods: Ninety adults with type II diabetes having DR complication were included in this double-blind randomized clinical trial study. Patients categorized in two groups of case (diabetic retinopathy patents treated with CD) and control (diabetic retinopathy patents without CD treatment), age and sex-matched randomly between two groups during seventeen month period in Tabriz Nikookari eye Hospital and Sheikholrais clinical center. The case group received 500mg of CD for three month, The serum level of hs-CRP and ET-1, was recorded in all patients before and after administration of CD and compared between both groups.

Results: Ninety patients with diabetic retinopathy, including of 30 males and 60 females, with the mean age of 59.18 ± 7.13 years were enrolled in the study. The mean level of serum endothelin-1 was significantly different in the case group than control group after treatment with CD as well (0.69 ± 0.32 pg/ml vs. 0.86 ± 0.30 pg/ml; $p=0.005$), and also there was a significant different of mean serum level of hs-CRP after treatment with Doxium between the case and control group, as well (3.28 ± 3.28 mg/L vs. 4.67 ± 3.75 mg/L; $p=0.006$; respectively).

Conclusions: Treatment with CD can decrease the serum levels of ET-1 and hs-CRP as two important inflammatory biomarkers in patients with diabetic retinopathy. More studies are recommended to be carried out in this regard.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Calcium Dobesilate (Doxium), Endothelin-1, High sensitivity CRP

*Corresponding author:

E-mail: ghorbaniamir@hotmail.com

مقاله پژوهشی

تاثیر دوگزیوم بر سطح سرمی High Sensitive CRP و Endothelin-1 در بیماران با رتینوپاتی دیابتی

علیرضا جواد زاده: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
امیر قربانی حق جو: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط

E-mail: ghorbaniamir@hotmail.com

نادره رشتچی زده: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
دیما عبدالی: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
فرزاد حامی عدل: مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۰/۲۸ پذیرش: ۹۲/۸/۱۶

چکیده

زمینه و اهداف: رتینوپاتی دیابتی یکی از عوارض عروقی دیابت نوع یک و نوع دو می باشد. در مطالعه حاضر اثر دوگزیوم (کلسیم دوسیلات) بر سطح سرمی ET-1 و hs-CRP در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی بررسی شده است.

مواد و روش ها: در این کار آزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور ۹۰ بیمار بزرگسال مبتلا دیابت نوع دو و رتینوپاتی دیابتی ثبت نام و به صورت تصادفی به دو گروه مساوی مورد و شاهد تقسیم شدند. درمان با کلسیم دوسیلات ۵۰۰ mg روزانه در گروه مورد به مدت سه ماه انجام شد و سطح سرمی ET-1 و hs-CRP در تمام بیماران قبل و بعد از تجویز کلسیم دوسیلات مشخص و بین دو گروه مقایسه شد.

یافته ها: نود بیمار با رتینوپاتی دیابتی شامل ۳۰ مرد و ۶۰ زن با میانگین سنی $59/18 \pm 7/13$ وارد مطالعه شدند. میزان متوسط سطح سرمی اندوتلین-۱ به طور واضح و معنی داری در گروه مورد متفاوت از گروه شاهد، بعد از درمان با دوگزیوم بود ($p=0/005$; $0/86 \pm 0/30$ pg/ml در مقابل $0/69 \pm 0/32$ pg/ml) و همچنین تفاوت مشخص و معنی داری بین متوسط سطح سرمی hs-CRP بین دو گروه مورد و شاهد بعد از درمان با دوگزیوم وجود داشت ($p=0/006$; $4/67 \pm 3/75$ mg/l در مقابل $3/28 \pm 3/28$ mg/l).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان با دوگزیوم می تواند سطح سرمی ET-1 و hs-CRP را که دو بیومارکر التهابی و تخریبی در بیماران رتینوپاتی دیابتی هستند، کاهش دهد. مطالعات بیشتر در این مورد پیشنهاد می شود.

کلید واژه ها: رتینوپاتی دیابتی، کلسیم دوسیلات، اندوتلین-۱، hs-CRP

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایعترین و پر هزینه ترین بیماری های مزمن می باشد که شیوع آن در حال افزایش می باشد (۱-۳). یکی از عوارض میکروواسکولار مهم این بیماری رتینوپاتی دیابتی است که منجر به نابینایی اکسسابی در بزرگسالان می شود (۴،۵). هیپرگلیسمی به عنوان ریسک فاکتور مهم در پیدایش عوارض میکروواسکولار دیابت (که شامل رتینوپاتی می شود) شناخته شده است (۶،۷). سلولهای اندوتلیال عروق، هدف مهم آسیب هیپرگلیسمیک می باشند ولی مکانیسم این آسیب به خوبی شناخته نشده است (۸). اشکال در خود تنظیمی جریان خون یک مشخصه

مهم و اولیه در جریان ایجاد دیابتیک رتینوپاتی می باشد. پریسیت های عروق رتین اصلی ترین تنظیم کننده های تون عروقی در مویرگهای رتین و حاوی رسپتورهای پروتئینهای منقبض کننده عروق می باشند که یکی از اصلی ترین این پروتئینها، ET-1 می باشد. ET-1 یک پپتید ۲۱ آمینواسیدی می باشد که به عنوان منقبض کننده قوی عروق شناخته شده که این پپتید همچنین به عنوان یک میتوژن قوی عضلات صاف عروق عمل می کند و افزایش غلظت پلاسمایی این مارکر در مبتلایان به دیابت نسبت به افراد عادی گزارش شده است (۹،۱۰). همچنین

از لنز Superfield volk و فوندوس فتوگرافی و فلورسئین آنژیوگرافی بوسیله (Imagenet2000, Topcon TRCSOIX, Topcon corp, Japan) تحت بررسی قرار گرفت. تجویز داروی دوگزیوم با دوز یک قرص ۵۰۰ میلی گرمی روزانه بصورت خوراکی به مدت ۳ ماه برای گروه درمان انجام گرفت. نمونه گیری خون بعد از یک شب ناشتایی (۱۴-۱۲ ساعت) با اخذ حدود ۵ میلی لیتر خون وریدی انجام گرفت و بعد از جداسازی سرم جهت آزمایشات مربوطه به آزمایشگاه منتقل شد. سطح سرمی hs-CRP و ET-1 در کلیه بیماران گروه مداخله و کنترل یک بار قبل از مداخله و یک بار در خاتمه ماه سوم اندازه گیری شد. تستهای کبدی شامل ترانس آمینازهای پیرووات و اگرالو استات (SGPT و SGOT) و تستهای کلیوی شامل اوره و کراتینین سرم (Urea, Cr) و پروفایل لیپیدی شامل کلسترول توتال، تری گلیسرید و کلسترول HDL (HDL-C) TG, HDL, Cho با استفاده از کیتهای تجاری با اتوالایزور (Abbott analyzer) اندازه گیری شد و کلسترول LDL (LDL-C) از طریق فرمول Friedwald محاسبه شد (۱۷). اندازه گیری hs-CRP به روش ایمونوتوریدومتری با اتوالایزور (کیت EIA-3954, TMDRG, ساخت آلمان) صورت گرفت. اندازه گیری ET-1 پلاسما با استفاده از آنتی بادی های اولیه و ثانویه ELISA (کیت Human Endothelin-1, TMR&D systems, ساخت آمریکا) انجام شد.

نتایج بدست آمده بصورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS ۱۶ نسخه است. در مورد متغیرهای تأیید شده با تست اسمیرنوف کولموگراف و دارای توزیع نرمال از Independent paired T-test برای مقایسه نتایج قبل و بعد و در غیر این صورت از Mann-Whitney U test استفاده شد. جهت بررسی همبستگی (correlation) از ضریب اسپیرمن (rho) استفاده شده است. در تمامی موارد $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد و فواصل اطمینان در سطح ۹۵ درصد مورد محاسبه قرار گرفتند.

یافته ها

تعداد کل بیماران ۹۰ نفر با میانگین سنی 59.18 ± 7.13 سال که کمترین آنها ۴۲ سال و بیشترین آنها ۷۸ سال داشتند. میانگین سنی در گروه شاهد 59.33 ± 5.83 سال و در گروه مورد 59.04 ± 8.29 سال بود، که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین سن دو گروه وجود نداشت ($p=0.849$). در گروه مورد ۳۱ (۶۸/۹٪) زن و ۱۴ (۳۱/۱٪) مرد و در گروه شاهد ۲۹ (۶۴/۴٪) زن و ۱۶ (۳۵/۶٪) مرد وجود داشت، که از نظر جنس تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0.823$). از ۴۵ بیمار گروه مورد ۳۷ (۸۲/۲٪) نفر مبتلا به رتینوپاتی دیابتی از نوع PDR و ۸ (۱۷/۸٪) نفر مبتلا به رتینوپاتی دیابتی از نوع Server NPDR و از ۴۵ بیمار گروه شاهد ۳۶ (۸۰٪) نفر مبتلا به رتینوپاتی دیابتی از نوع PDR و ۹ نفر (۲۰٪) مبتلا به رتینوپاتی دیابتی از نوع Server NPDR بودند ($p=1$). خصوصیات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

اثرات مدیاتورهای اکسیداتیو و التهابی در پاتورنز دیابتیک رتینوپاتی شناخته شده است. CRP سرم یک پروتئین فاز حاد است که در پاسخ به التهاب و صدمات بافتی ستر می شود و به عنوان یک مارکر التهابی در بیماریها شناخته شده و در نشان دادن پروسه التهابی اهمیت فراوانی دارد. وجود نقش مدیاتورهای اکسیداتیو در رتینوپاتی دیابتی و همچنین عوارض درمانهای رایج کنونی مثل فتوکواگولاسیون لیزری که منجر به کاهش دید رنگ، کاهش دید در شب و از دست دادن دید محیطی می شود، باعث شده تا استفاده از آنتی اکسیدانها در درمان دیابتیک رتینوپاتی مطرح شود (۱۱-۱۴). استفاده از این نوع ترکیبات در کاهش سطح سرمی ET-1 و hs-CRP می تواند نشان دهنده کاهش آسیب های وارده به عروق به خصوص عروق رتین در رتینوپاتی دیابتی باشد. یکی از این ترکیبات مهم Calcium Dobesilate یا Doxium می باشد (۱۵). استفاده از این ترکیب در مطالعات انسانی در کاهش گرانبوی خون و نیز کاهش نفوذ پذیری میکروواسکولار مورد تأکید قرار بوده است (۱۶). بنابراین به نظر می رسد که استفاده از این ترکیب بتواند در کاهش آسیبهای وارده به رتین در رتینوپاتی دیابتی دارای نتایج ارزشمندی باشد. در مطالعه حاضر اثر این دارو در سطح سرمی high sensitivity CRP که یک مارکر التهابی و Endothelin-1 که یک فاکتور حساس در تخریب بافتی می باشد و همبستگي تغییرات این دو با هم که تا کنون مطالعه نشده مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized clinical trial) دوسویه کور در بیمارستان نیکوکاری تبریز در سال های بین ۱۳۸۷-۱۳۸۹ تعداد ۱۲۴ بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو شدید با در نظر گرفتن شیوع بیماری و زمان طراحی شده برای مطالعه برای حجم بیماران محاسبه شده وارد مطالعه گردیدند. از این تعداد، ۳۴ نفر به علت عدم وجود شرایط ورود به مطالعه از بررسی حاضر خارج گردیدند و از افراد باقیمانده به صورت تصادفی ۴۵ نفر به عنوان گروه درمان انتخاب و تحت مداخله قرار گرفتند و ۴۵ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند بودند از: قند خون بین ۲۰۰-۱۲۰ mg/dl، سن بین ۷۰-۴۰ سال، داشتن دیابتیک رتینوپاتی با درجه بالاتر از Severe NPDR (Severe NPDR و PDR)، دیابت تیپ ۲ و عدم سابقه مصرف Doxium معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: ایجاد حساسیت نسبت به Doxium و بروز بیماری فعال کبدی یا افزایش غیر قابل توجیه آنزیمهای کبدی.

از تمامی بیماران انتخاب شده رضایت نامه کتبی اخذ شد. جهت جلوگیری از تأثیر رژیم غذایی و دارویی با استفاده از پرسشنامه یاد آمد غذایی و مصاحبه حضوری از بیماران و افراد کنترل استفاده شد که از رژیم غذایی متداول و مشابه استفاده کرده و تغییر ناگهانی در رژیم غذایی و دارویی آنها داده نشده بود. اندازه گیری حدت بینایی با تابلوی اسنلن و معاینه کامل چشمی با اسلیت لامپ انجام شد. وضعیت ماکولا با اسلیت لامپ با استفاده

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار نمایه توده بدنی، فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، طول مدت ابتلا به دیابت، طول مدت رتینوپاتی دیابتی در بیماران گروه مورد و گروه شاهد (با رتینوپاتی دیابتیک).

متغیرها	گروه مورد (قبل از مداخله)	گروه شاهد (قبل از مداخله)	ارزش p
	n= ۴۵	n= ۴۵	
طول مدت ابتلا به دیابت	۱۶/۲۸±۶/۹۳	۱۵/۴۸±۵/۹۹	۰/۵۶۰
طول مدت رتینوپاتی دیابتی	۵/۱۳±۲/۸۸	۴/۷۲±۳/۰۶	۰/۵۲۷
فشار خون دیاستولیک	۷۵/۵۵±۱۲/۲۱	۷۶/۸۸±۱۰/۷۲	۰/۵۸۴
فشار خون سیستولیک	۱۳۷/۵۵±۲۱/۶	۱۳۷±۱۸/۴۱	۰/۸۹۶
میانگین دید دو چشمی	۰/۶۹±۰/۲۵	۰/۷۲±۰/۲۳	۰/۴۲۷
نمایه توده بدنی (BMI)	۲۷/۵۶±۴/۲۷	۲۷/۵۱±۴/۴۴	۰/۹۵۳

میانگین دید دو چشمی بر حسب واحد LogMAR محاسبه شده است.

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار پروفاپل چربی و تستهای کبدی و کلیوی در بیماران گروه مورد و گروه شاهد (با رتینوپاتی دیابتیک).

متغیرها	گروه مورد (قبل از مداخله)	گروه شاهد (قبل از مداخله)	ارزش p	گروه مورد (بعد از مداخله)	گروه شاهد (بعد از مداخله)	ارزش p
	n= ۴۵	n= ۴۵		n= ۴۵	n= ۴۵	
تری گلیسرید (mg/dL)	۱۶۹/۱۷±۷۲/۷۶	۱۹۳/۴۶±۱۱۰/۰۴	۰/۴۶۵	۱۶۱/۲۹±۶۱/۶۸	۲۰۷/۴۴±۱۰/۶۳	۰/۰۰۵
کلسترول تام (mg/dL)	۱۸۸/۴۲±۵۱/۴۹	۲۰۲/۹۷±۵۸/۵۴	۰/۲۱۴	۱۸۳/۶۴±۳۸/۷۲	۲۰۵/۲۴±۵۲/۲۸	۰/۰۲۸
(mg/dL) HDL-C	۴۴/۰۶±۶/۴۶	۴۴/۲۴±۶/۶۸	۰/۸۹۸	۴۴/۳۷±۵/۸۷	۴۲/۳۵±۵/۹۵	۰/۱۰۹
(mg/dL) LDL-C	۱۱۳/۸۶±۳۹/۲۲	۱۲۵/۲۴±۵۴/۳۰	۰/۲۵۸	۱۰۹/۰۷±۳۶/۶۵	۱۲۵/۶۴±۴۷/۰۷	۰/۰۶۶
(mg/dL) FBS	۱۳۳/۸۸±۵۷/۱۵	۱۳۳/۰۹±۶۶/۲۷	۰/۹۵۸	۱۳۸/۹۸±۴۷/۳۵	۱۴۲/۱۱±۶۴/۳۷	۰/۸۹۳
(mg/dL)Cr	۱/۲۱±۰/۵۵	۱/۷۹±۴/۴۸	۰/۵۹۵	۱/۴۶±۱/۵۹	۳/۱±۱۲/۱۹	۰/۶۱۴
(mg/dL) Urea	۳۸/۴۸±۱۶/۷۹	۳۵/۲۷±۱۳/۰۶	۰/۴۴۳	۳۹/۱۳±۱۵/۷۳	۴۰/۸۹±۱۹/۷۲	۰/۸۹۹
(mg/dL)SGOT	۳۱/۲۰±۱۰/۴۰	۳۳/۲۲±۹/۸۹	۰/۳۴۷	۲۹/۶۴±۸/۳۳	۳۳/۵۵±۷/۹۶	۰/۰۲۵
(mg/dL)SGPT	۳۴/۵۱±۹/۷۰	۳۵/۲۴±۱۰/۵۰	۰/۸۳۲	۳۳/۳۵±۹/۰۱	۳۶/۲۲±۷/۸۱	۰/۱۱۱

جدول ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی اندوتلین-۱ و hs-CRP در بیماران گروه مورد و گروه شاهد (با رتینوپاتی دیابتی)

متغیرها	گروه مورد (قبل از مداخله)	گروه شاهد (قبل از مداخله)	ارزش p	گروه مورد (بعد از مداخله)	گروه شاهد (بعد از مداخله)	ارزش p
	n= ۴۵	n= ۴۵		n= ۴۵	n= ۴۵	
اندوتلین-۱	۰/۸۵۳±۰/۲۵۲	۰/۷۵۵±۰/۳۰۵	۰/۱۰۱	۰/۶۹۰±۰/۳۲۴	۰/۸۶۳±۰/۳۰۹	۰/۰۰۵
Hs-CRP	۵/۶۳±۶/۹۲	۳/۸۷±۳/۶۲	۰/۴۶۶	۳/۲۸±۳/۲۸	۴/۶۷±۳/۷۵	۰/۰۰۶

Hs-CRP: High sensitivity C-reactive protein

همبستگی مثبت ضعیف و معنی دار از نظر آماری مشاهده گردید ($p=0/016$, $r=0/322$).

بحث

رتینوپاتی دیابتی یکی از عوارض مزمن، شایع و مهم دیابت ملیتوس نوع دو می باشد که می تواند منجر به اختلالات بینایی شدید شود. عوامل مختلفی را در پاتورنز رتینوپاتی دیابتی مؤثر می دانند، که در این بین اختلال در خود تنظیمی جریان خون در رتین (Autoregulation)، از علل اولیه و مهم در ایجاد آن می باشد، که نقش اندوتلین-۱ در خود تنظیمی جریان خون در رتین مؤثر و قابل توجه است. با توجه به این که افزایش آن منجر به اختلال در خود تنظیمی جریان خون می شود نقش آن قابل توجه است (۹). در این مطالعه اثر دوگزیوم روی سطح سرمی hsCRP به عنوان یک مارکر التهابی مؤثر و ET-1 که یک فاکتور حساس در تخریب

بیماران از نظر سطح سرمی hs-CRP و اندوتلین-۱ قبل و بعد از مداخله ارزیابی شدند، که قبل از شروع درمان بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت و این در حالی بود که بعد از شروع درمان با Doxium و اتمام مداخله، از نظر سطح سرمی اندوتلین-۱ بین دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی داری مشاهده شد ($p=0/005$).

نتایج حاکی از آن است که از نظر سطح سرمی hsCRP بین دو گروه مورد مطالعه بعد از مداخله تفاوت معنی داری از نظر آماری وجود دارد ($p=0/006$). همچنین بین تغییرات سطح سرمی اندوتلین-۱ و hsCRP بعد از مداخله در گروه بیماران، همبستگی مثبت متوسط و معنی داری مشاهده گردید ($r=0/428$) و ($p=0/002$). مطالعه همبستگی همچنین بیانگر وجود همبستگی مثبت و معنی داری بین سطح سرمی اندوتلین-۱ و hsCRP در گروه شاهد می باشد ($r=0/384$, $p=0/005$). در نهایت بین سطح سرمی اندوتلین-۱ و hsCRP در گروه مورد، قبل از مداخله

گرفتند، که به طور محسوس و قابل ملاحظه ای مارکرهای التهابی و اختلال اندوتلیال از جمله hsCRP در افراد دیابتی بیشتر بود و همچنین در دراز مدت در این مطالعه نشان داده شده که افزایش میزان بیومارکرهای التهابی، از جمله hsCRP، با بروز عوارض میکروواسکولار دیابت مثل رتینوپاتی دیابتی رابطه قابل ملاحظه ای دارد. در مطالعه Zhaiyao (۲۲)، به وضوح تأثیر کلسیم دوسیلیات بر کاهش سطح سرمی hs-CRP مشاهده شده که در مطالعه ما نیز این روند مشاهده شد، به طوری که علی رغم عدم وجود تفاوت معنی دار آماری بین سطح سرمی hs-CRP در گروههای مورد و شاهد، قبل از تجویز کلسیم دوسیلیات، بعد از مداخله تفاوت معنی دار قابل ملاحظه به نفع کاهش سطح سرمی hs-CRP در گروه مورد دیده شد. در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۰ انجام شد، ارتباط بین hs-CRP و ET-1 در بیمارهای دژنراتیو ماکولا در دو گروه بیماران و شاهد نشان داده شد (۲۳). در مطالعه حاضر رابطه و همبستگی بین تغییرات حاصل از تجویز دوگزیوم بر سطح سرمی hsCRP و ET-1 در بیماران با رتینوپاتی دیابتی بررسی شد، که همبستگی واضح و معنی دار از نظر آماری بین hsCRP و ET-1، در حد متوسط در گروه مورد به دنبال مداخله مشاهده شد. در نهایت نتایج مطالعه ما، در همراهی با یافته های مطالعات قبلی که در مورد hsCRP و ET-1 و اثرات و ارتباط آنها با بروز رتینوپاتی دیابتی به دست آمده بود، با کاهش این مداخلات با تجویز دوگزیوم، کارآمدی دوگزیوم در جلوگیری از پیشرفت رتینوپاتی دیابتی را می تواند مطرح کند. هرچند نتایج مطالعه حاضر نشان گر تأثیر مثبت دوگزیوم در جلوگیری از پیشرفت رتینوپاتی دیابتی بوده و نشان می دهد که درمان با دوگزیوم می تواند سطح سرمی ET-1 و hs-CRP را که دو بیومارکر التهابی و تخریبی در بیماران رتینوپاتی دیابتی را کاهش دهد اما جهت رسیدن به نتایج قطعی تر استفاده از حجم نمونه بیشتر لازم می باشد. همچنین عدم توجه به تأثیرات داروها و مکمل های مختلفی که بیماران به همراه استفاده از دوگزیوم مصرف می کردند می تواند از نقاط ضعف مطالعه حاضر باشد که در مطالعات بعدی باید مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه گیری

- ۱- سطح سرمی ET-1 به دنبال درمان با دوگزیوم در بیماران گروه مورد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود، در حالی که قبل از مداخله تفاوت معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت.
 - ۲- سطح سرمی hs-CRP به دنبال درمان با دوگزیوم در بیماران گروه مورد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود، در حالی که قبل از مداخله تفاوت معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت.
 - ۳- همچنین همبستگی بین تغییرات hs-CRP و ET-1 بعد از درمان با دوگزیوم مشاهده شد.
- در نهایت نتایج مطالعه حاضری می تواند اشاره ای براین واقعیت باشد که درمان با دوگزیوم می تواند با کاهش سطح سرمی hs-CRP و

بافتی می باشد همراه مطالعه همبستگی آنها مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه Takahashi و همکاران (۱۰) بررسی بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم نشان داده است که میزان پلاسمایی اندوتلین در افراد دیابتی به طور قابل ملاحظه ای نسبت به افراد سالم افزایش داشته است. همچنین در این مطالعه ثابت شده است که میزان اندوتلین در بیماران مبتلا به تغییرات ثانویه ناشی از فشار خون و همچنین در بیماران کلیوی افزایش قابل توجهی نداشته است. در مطالعه Laurenti و همکاران (۱۸)، سطح ET-1 را در افراد دیابتی غیر وابسته به انسولین که رتینوپاتی و شدت آن، در آنها تشخیص داده شده بود و از نظر متابولیک به خوبی کنترل شده بودند و سایر عوامل پرخطر قلبی عروقی و آسیبهای ارگانیک، ناشی از دیابت را نداشتند، در مقایسه با افراد سالم اندازه گرفتند. در این مطالعه میزان ET-1 به طور قابل ملاحظه ای نسبت به افراد سالم در افراد دیابتی با رتینوپاتی، بالا گزارش شده است، همچنین در این مطالعه میزان پلاسمایی ET-1 به طور مستقیم با درجه شدت رتینوپاتی، مرتبط بوده است. Shaw و همکاران (۱۹) طی یک مطالعه بر روی نمونه های حیوانی مشاهده کردند که استفاده از بلوکرهای انتخابی رسپتورهای ET-1A می تواند در پیشگیری از رتینوپاتی در موشهای دیابتیک نسبت به موارد کنترل، به طور قابل ملاحظه ای مؤثر باشد. در این بین دوگزیوم آثار مفید خود را در بسیاری از مطالعات روی بهبود عملکرد اندوتلیوم و کاهش هیپرپلازی ایتما و انقباض عروقی نشان داده است. همچنین در مطالعه Ribeiro و همکاران (۲۰)، بیماران رتینوپاتی دیابتی در دو گروه مورد و شاهد تحت درمان با کلسیم دوسیلیات و دارونما به صورت دوسویه کور قرار گرفتند که بررسی ها و نتایج حاکی از آن بود که این دارو به طور مؤثر در کاهش و جلوگیری از پیشرفت رتینوپاتی دیابتی و کاهش عوارض آن، مثل میکروآنوریسم و خونریزی مؤثر بوده است. همچنین این دارو در جلوگیری از تخریب سد خونی و رتین (BRB) در این مطالعه مؤثر بوده است. در مطالعه Padilla و همکاران (۲۱)، که روی نمونه های حیوانی انجام شده بود، نتایج نشان دادند که کلسیم دوسیلیات باعث کاهش مواد منقبض کننده عروقی و بهبود عملکرد عروق در رتین شده است. همچنین این دارو باعث کاهش بروز در هم پیچیدگی (Tortuosity) مویرگی و تجمع مویرگی می شود. در مطالعه ما نیز تجویز کلسیم دوسیلیات در بیماران با رتینوپاتی دیابتی منجر به کاهش قابل ملاحظه در سطح سرمی ET-1 در گروه مورد نسبت به گروه شاهد شده است؛ با این شرح که در مقایسه میزان سرمی ET-1 در بیماران گروه مورد نسبت به گروه شاهد، قبل از مداخله تفاوت معنی دار از نظر آماری وجود نداشته است ولی بعد از مداخله، تفاوت معنی دار آماری از این نظر بین گروه مورد و شاهد با کاهش میزان سرمی ET-1 در گروه مورد مشاهده شد. التهاب و فاکتورهای التهابی و اکسیداتیو در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی نقش مهمی را ایفا می کنند. در مطالعه Targher و همکاران (۲۲)، دو گروه از بیماران، که یک گروه افراد دیابتی و گروه دیگر افراد سالم بودند، از نظر بیومارکرهای التهابی و اختلالات اندوتلیال مورد بررسی قرار

رتینوپاتی دیابتی برای جلوگیری از پیشرفت این بیماری به کار رود. همچنین پیشنهاد می شود جهت ارزیابی نتایج بالینی این دارو مطالعاتی دراز مدت در این بیماران انجام شود.

ET-1 که از عوامل شناخته شده در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی هستند، در جلوگیری از پیشرفت این بیماری موثر واقع شود.

پیشنهادهای

نتایج حاصل از مطالعه فعلی نشان می دهد که تجویز دوگزیوم با کاهش سطح سرمی hs-CRP و ET-1 می تواند در درمان

References

- Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; **290**(14): 1884-1890.
- Stovring H, Andersen M, Beck-Nielsen H, Green A, Vach W. Rising prevalence of diabetes: evidence from a Danish pharmaco-epidemiological database. *Lancet* 2003; **362**(9383): 537-538.
- Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Groenier KH, Houweling ST, Rischen RO, Meyboom-de JB. Prevalence, incidence and mortality of type 2 diabetes mellitus revisited: a prospective population-based study in The Netherlands (ZODIAC-1). *Eur J Epidemiol* 2003; **18**(8): 793-800.
- Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy A clinical update. *Diabetologia* 2002; **45**(12): 1617-1634.
- Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **350**(1): 48-58.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Lancet* 1998; **352**(9131): 837-853.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; **329**(14): 977-986.
- Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelia in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; **33**(5): 306-310.
- Lam HC, Lee JK, Lu CC, Chu CH, Chuang MJ, Wang MC. Role of endothelin in diabetic retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; **1**(3): 243-250.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van d, V, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; **130**(5): 963-974.
- Lalla ML, Eklund B, Ahonen J. The clinical significance of serum C-reactive protein after renal transplantation. *Transplant Proc* 1988; **20**(3): 402-404.
- Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med* 2003; **35**(11): 1491-1499.
- Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina* 2006; **26** Suppl 6: S71-S79.
- Kowluru RA, Abbas SN. Diabetes-induced mitochondrial dysfunction in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; **44**(12): 5327-5334.
- Rota R, Chiavaroli C, Garay RP, Hannaert P. Reduction of retinal albumin leakage by the antioxidant calcium dobesilate in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2004; **495**(2-3): 217-224.
- Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Gabancho S, Videla S, Saenz dT, I. Calcium dobesilate potentiates endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation of human penile resistance arteries. *Br J Pharmacol* 2003; **139**(4): 854-862.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**(6): 499-502.
- Cortelekgolu T, Bozkurt AK, Ustundag N, Koksall C, Sayin AG. The effects of clopidogrel and calcium dobesilate on intimal hyperplasia following vascular injury. *Acta Chir Belg* 2006; **106**(2): 206-210.
- Shaw SG, Boden JP, Biecker E, Reichen J, Rothen B. Endothelin antagonism prevents diabetic retinopathy in NOD mice: a potential role of the angiogenic factor adrenomedullin. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; **231**(6): 1101-1105.
- Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, Stur M, Zourdani A, Caillon P, Cunha-Vaz JG. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; **244**(12): 1591-1600.
- Padilla E, Ganado P, Sanz M, Zeini M, Ruiz E, Trivino A, Ramirez AI, Salazar JJ, Ramirez JM, Rojas B, Hoz R, Tejerina T. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; **21**(2): 132-142.
- Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in Type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabetic Med* 2005; **22**(8): 999-1004.
- Ghorbanihaghjo A, Javadzadeh A, Rashtchizadeh N, Argani H, Masoodnia S, Nezami N. High-sensitivity C-reactive protein and endothelin-1 in age-related macular degeneration. *Journal of Men's Health* 2010; **1**(1): 85-91.