

مقاله اصلی

آیا رابطه ای بین سطح فاکتور بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن ۱ با رتینوپاتی دیابتی و شدت آن در بیماران دیابتی نوع دو وجود دارد؟

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۹

خلاصه

مقدمه

افزایش سطح فاکتور بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) از موارد شناخته شده برای افزایش خطر بیماریهای قلبی عروقی در بیماران دیابتی است ولی نقش آن در عوارض میکروواسکولر دیابت کاملاً مشخص نیست. هدف از این مطالعه بررسی سطح PAI-1 در ایجاد و شدت رتینوپاتی دیابتی بود.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ در کلینیک غدد بیمارستان قائم مشهد انجام شد. ۱۷۵ بیمار دیابتی تیپ ۲ در این مطالعه انتخاب شدند. نمونه سرمی ناشتا جهت بررسی سطح قند ناشتا - هموگلوبین گلیکوزیله - لیپیدها - کراتی نین - سطح PAI-1 از تمام بیماران اخذ شد. نمونه ادراری جهت بررسی نسبت میکروآلبومین به کراتی نین از بیماران گرفته شد. سپس تمام این بیماران جهت بررسی رتینوپاتی احتمالی به چشم پزشک ارجاع شدند. ارتباط بین تمام اندکس های سرمی به ویژه PAI-1 و رتینوپاتی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج با نرم افزار SPSS و آزمون های آنوا، تی و من ویتینی بررسی شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۹ بیمار (۳۳/۹٪) رتینوپاتی داشتند. ارتباط معنی داری بین وجود رتینوپاتی با سطح دفع آلبومین ادراری - فشار خون سیستولیک و افزایش سطح هموگلوبین گلیکوزیله بدست آمد ولی رابطه ی معنی داری بین وجود رتینوپاتی و سطح سرمی PAI-1 پیدا نشد. سطح PAI-1 بین بیمارانی با رتینوپاتی پرولیفراتیو با غیر پرولیفراتیو تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری

سطح سرمی PAI-1 با وجود و شدت رتینوپاتی در بیماران دیابتی رابطه ای نداشت ولی این نتیجه نیاز به بررسی بیشتر توسط مطالعات کلینیکی وسیعتر دارد.

کلمات کلیدی: دیابت، رتینوپاتی، فاکتور بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن، هموستاز

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

^۱ شکوفه بنکداران*

^۲ ناصر شعبی

۱- دانشیار غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد،

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- فلوشیپ رتین، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران

* مشهد - خیابان احمد آباد - بیمارستان قائم -

مرکز تحقیقات غدد

تلفن: +۹۸-۵۱-۳۸۵۰۰۰۰۰

email: Bonakdaransh@mums.ac.ir

مقدمه

دیابت شایعترین بیماری متابولیک است که منجر به عوارض مزمن متعددی از جمله عوارض میکرو و ماکروواسکولر می شود. نوع دو دیابت جمعیت بیشتری از افراد دیابتی را تشکیل می دهد که متأسفانه شیوع آن با ماشینی شدن جوامع در حال افزایش است. رتینوپاتی دیابتی از مهمترین عوارض مزمن دیابت به شمار می آید و دیابت شایعترین علت کوری در افراد سن ۲۰ تا ۶۵ سال در جوامع صنعتی می باشد (۱). بر اساس یک مطالعه در ایران پره والانس رتینوپاتی دیابتی در افراد دیابتی نوع دو ۳۷٪ تخمین زده شده است (۲). مطالعات دیگر نیز در ایران موید پره والانس بالایی از رتینوپاتی دیابتی در جمعیت ایرانی است (۳). فیزیوپاتولوژی رتینوپاتی دیابتی روند پیچیده ای است. گرچه وجود هیپرگلیسمی مزمن به عنوان شایعترین علت ایجاد رتینوپاتی دیابتی مطرح می باشد ولی نقش عوامل متعددی از جمله هیپرتانسیون- سیگار-هیپرلیپیدمی-آزمی-درگیری کلیوی و افزایش فاکتورهای رشد و التهاب در ایجاد و تشدید رتینوپاتی دیابتی اثبات شده است (۴،۵).

PAI-1^۱ به عنوان مهار کننده عمده فعال کننده های پلازمینوژن بافتی (TPA) می باشد. TPA باعث تبدیل پلازمینوژن غیر فعال به پلازمین فعال می گردد که خود پلازمین باعث دگرده شدن فیبرین clot می شود. بنابر این افزایش PAI-1 باعث کاهش تولید پلازمین و افزایش ریسک بیماریهای ترومبوتیک مانند انفارکتوس میوکارد و سکته های مغزی می شود. PAI-1 در شرایط طبیعی در بدن به مقادیر بسیار کمی وجود دارد ولی ساخت آن تحت بعضی از شرایط پاتولوژیک و افزایش عواملی نظیر فاکتورهای التهابی یا پروتروبتیک افزایش می یابد. از این عوامل محرک می توان افزایش سطح TGF beta - تومور نکروزیس فاکتور آلفا و اینترلوکین ۱ را نام برد که باعث تحریک ساخت PAI-1 می گردد (۶). بنابرین شاید بتوان از PAI-1 به عنوان یک پاسخ التهابی در بدن یاد کرد. در مطالعات متفاوتی اثبات شده است که سطح PAI-1 در بیماران دیابتی بالاتر است (۷-۸). رابطه ی

سطح PAI-1 با عوارض ماکروواسکولر دیابت شناخته شده است ولی این رابطه با حوادث میکروواسکولر دیابت اثبات کامل نشده و در مقالات یافته های ضد و نقیضی در این رابطه وجود دارد. هدف از این مطالعه بررسی رابطه سطح PAI-1 با وجود و شدت رتینوپاتی دیابتی در بیماران دیابتی نوع دو در جمعیت ایرانی است.

روش کار

این مطالعه به روش توصیفی مقطعی بر ۱۷۵ بیمار دیابتی نوع دو مراجعه کننده به کلینیک های غدد انجام شد. بیماران دیابت نوع یک و بیماران با شرح حال از بیماری حاد یا التهابی قلبی، بدخیمی، نارسایی کبدی یا کلیوی، حاملگی، شیردهی از مطالعه کنار گذاشته شدند. سن - جنس - وزن - قد - فشار خون سیستولیک و دیاستولیک - طول مدت شناسایی دیابت و همچنین شرح حال دارویی بیمار از بیماران گرفته شده و یادداشت شد. وجود و شدت درگیری چشمی در بیماران با معاینه فوندوسکوپیک و در صورت نیاز فلوئوروسین آنژیوگرافی از بیماران توسط یک افتالمولوژیست مجرب انجام گردید. بیماران بر اساس معاینه فوندوسکوپیک به سه دسته کلی تقسیم بندی شدند:

بیماران بدون درگیری چشمی (NDR)

بیمارانی با رتینوپاتی دیابتی نان پرولیفراتیو

(NPDR)

بیمارانی با رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR)

میزان توده بدنی (BMI) بیماران بر اساس فرمول وزن به کیلوگرم به قد به متر به توان دو برای بیماران محاسبه گردید. فشار خون بیماران از بازوی سمت راست در حالت نشسته پس از ده دقیقه استراحت گرفته شد و هیپرتانسیون با وجود فشار خون سیستولیک بیشتر یا مساوی ۱۳۰ میلی متر جیوه یا فشار خون دیاستولیک بیشتر مساوی ۸۵ میلی متر جیوه و یا شرح حال مصرف داروی آنتی هیپرتانسیو در بیماران تعریف گردید.

نمونه خون بیماران در حالت ناشتا اخذ شد و جهت بررسی سطح قند ناشتا- هموگلوبین گلیکوزیله - لیپیدها - سطح PAI-1

^۱ Plasminogen activator inhibitor 1

۴۵ بیمار) رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو داشتند. مقایسه پارامترهای کلینیکی و آزمایشگاهی بیماران بر اساس وجود و یا عدم وجود رتینوپاتی در جدول شماره ۲ آمده است.

همانطور که از اطلاعات این جدول مشخص است بیمارانی با رتینوپاتی افزایش سطح معنی داری در میزان فشار خون سیستولیک - میزان هموگلوبین گلیکوزیله و نسبت دفع آلبومین به کراتینین ادراری را نسبت به بیماران بدون رتینوپاتی دیابتی دارند. این در حالی است که تفاوت معنی داری در سایر متغیرها از جمله سطح PAI-1 بین این دو دسته بیماران **جدول ۱- مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه**

متغیر	انحراف معیار \pm میانگین
سن (سال)	۵۴/۸ \pm ۹/۷
جنس (مرد)/%	۲۷/۸
نمایه توده بدنی (کیلوگرم / متر مربع)	۲۷/۷ \pm ۴/۷
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۲۳/۷ \pm ۲۰/۰
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۷۶/۲ \pm ۱۱/۹
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۴/۱ \pm ۶۷/۶
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۶ \pm ۱/۹
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۴/۹ \pm ۳۸/۹
تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۶۸/۸ \pm ۱۱۲/۳
(میلی گرم در دسی لیتر) LDL	۱۰۲/۷ \pm ۲۹/۵
(میلی گرم در دسی لیتر) HDL	۴۲/۰ \pm ۷/۲
کراتی نین (میلی گرم در دسی لیتر)	۰/۹۶ \pm ۰/۲۳
میزان میکروآلبومین به کراتی نین ادراری (میلی گرم به گرم)	۴۸/۸ \pm ۷۷/۶
(میلی گرم در لیتر) HSCRP	۳/۳ \pm ۳/۸
اسید اوریک (میلی گرم در دسی لیتر)	۵/۴ \pm ۱/۷
(نانوگرم بر میلی لیتر) PAI1	۱۰۵/۵ \pm ۳۴/۰

دیده نمی شود گرچه سطح این فاکتور در بیمارانی با رتینوپاتی بیشتر از سایر بیماران است ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

پس از این تقسیم بندی کلی جهت بررسی دخالت عوامل مختلف در شدت درگیری چشمی بیماران به دو دسته بیمارانی با رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو و بیماران با رتینوپاتی پرولیفراتیو تقسیم بندی شدند و متغیرهای مختلف در بین این دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند که نتایج در جدول شماره ۳ آورده شده است.

فرستاده شد. گلوکز پلاسمایی ناشتا با روش گلوکز اکسیداز (Human, Germany) - کلاسترول، تری گلیسیرید و HDL با روش آنزیماتیک (PARSAZMMON, Karaj, iran) اندازه گیری شد. LDL بر اساس فرمول فریدوال (LDL= (Total cholesterol - (HDL+ TG/5) محاسبه شد. HbA1C با روش کروماتوگرافی ستونی (Biosource kit, Barcelona, spain) اندازه گیری شد. اسید اوریک با روش فوتومتریک و HSCRP با روش ایمونوتوربیدومتری بررسی شد. PAI-1 با روش الیزا با استفاده از کیت PAI-1 Human (Novex) Elisa Kit با حساسیت کمتر از ۰/۱۶ نانوگرم در میلی لیتر انجام شد. یک نمونه تصادفی ادرار جهت بررسی سطح میکروآلبومین و کراتینین از بیماران گرفته شد. در صورت وجود میکروآلبومینوری در بیماران نمونه مجدد تکرار گردید. نسبت میکروآلبومین ادراری بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۳۰۰ میلی گرم به ازای گرم کراتی نین ادرار به عنوان میکروآلبومینوری و در نسبت های بالاتر از ۳۰۰ به عنوان ماکروآلبومینوری در نظر گرفته شد.

محاسبات آماری با استفاده از SPSS انجام شد. نتایج به شکل $MEAN \pm SD$ لحاظ شد. متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران پس از تقسیم بندی بیماران به سه دسته بر اساس معاینات چشم پزشکی با یکدیگر مقایسه شدند. جهت بررسی متغیرهایی با توزیع طبیعی از تی دانشجویی و یا آنوا استفاده شد و متغیرهای کمی با توزیع غیر طبیعی با من ویتینی با یکدیگر مقایسه شدند. در تمام آنالیزهای آماری $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب شده است.

نتایج

این مطالعه در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ در کلینیک غدد بیمارستان قائم مشهد انجام شد. در این مطالعه ۱۷۵ بیمار (۱۳۰ بیمار مونث و ۴۵ بیمار مذکر) شرکت داشتند که مشخصات دموگرافیک و آزمایشگاهی پایه ای آنها در جدول شماره ۱ آمده است.

پره والانس رتینوپاتی دیابتی در بین بیماران ۳۳/۹٪ (۵۹ بیمار) بود که از بین آنها ۸/۸٪ (۱۴ بیمار) رتینوپاتی پرولیفراتیو و ۲۵/۹٪

جدول ۲- وضعیت متغیر ها بر اساس وجود و یا عدم وجود رتینوپاتی در بیماران

P	بیمارانی با رتینوپاتی (۵۹ بیمار)	بیمارانی بدون رتینوپاتی (۱۱۶ بیمار)	متغیر
۰/۰۸	۵۶/۶ ± ۷/۲	۵۳/۸ ± ۱۰/۹	سن (سال)
۰/۷	۲۷/۹ ± ۴/۲	۲۷/۶ ± ۴/۹	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۰۵	۱۲۹/۶ ± ۲۳/۰	۱۲۰/۳ ± ۱۷/۷	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۴۹	۷۶/۹ ± ۱۲/۳	۷۵/۶ ± ۱۱/۸	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۱۶	۱۸۱/۲ ± ۷۷/۵	۱۶۶/۳ ± ۵۹/۳	قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۰۷	۹/۲ ± ۱/۸	۸/۴ ± ۱/۹	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)
۰/۴	۱۷۷/۶ ± ۴۳/۳	۱۷۲/۱۸۳/۲ ± ۳۶/۶	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۴	۱۶۲/۸ ± ۱۰۶/۸	۱۷۱/۴ ± ۱۱۸/۳	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱۹	۱۰۶/۴ ± ۳۲/۸	۱۰۰/۰ ± ۲۷/۵	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۴۲	۴۲/۷ ± ۸/۷	۴۱/۷ ± ۶/۳	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۲۷	۰/۹۸ ± ۰/۳	۰/۹۴ ± ۰/۲	کراتینی نین
۰/۰۰۱	۷۷/۱ ± ۱۱۸/۱	۳۴/۱ ± ۳۷/۴	میزان میکروآلبومین به کراتینی نین ادراری (میلی گرم به گرم)
۰/۲۳	۳/۸ ± ۴/۰	۳/۰ ± ۳/۸	HSCRIP (میلی گرم در لیتر)
۰/۳	۵/۳ ± ۱/۸	۵/۵ ± ۱/۶	اسید اوریک (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۷	۱۰۷/۰ ± ۳۳/۱	۱۰۳/۹ ± ۳۴/۸	PAI-1 (نانوگرم بر میلی لیتر)

جدول ۳- وضعیت متغیر ها بر اساس شدت رتینوپاتی در بیماران

	ابتلا به رتینوپاتی دیابتی		متغیر
	غیر پرولیفراتیو	پرولیفراتیو	
۰/۳۸	۵۶/۲ ± ۷/۴	۵۸/۲ ± ۷/۳	سن (سال)
۰/۵۲	۲۸/۲ ± ۴/۳	۲۷/۳ ± ۴/۳	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۳۶	۱۲۹/۲ ± ۲۳/۶	۱۳۶/۳ ± ۱۸/۶	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۲۷	۷۶/۴ ± ۱۲/۶	۸۰/۸ ± ۱۰/۸	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۶۴	۱۸۵/۵ ± ۸۰/۶	۱۷۳/۷ ± ۷۳/۱	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۷۷	۹/۳ ± ۱/۶	۹/۱ ± ۲/۴	هموگلوبین گلیکوزیله
۰/۵۲	۱۷۹/۷۶ ± ۴۳/۸	۱۷۲/۵ ± ۴۱/۹	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۷۱	۱۶۸/۹ ± ۱۱۲/۸	۱۵۶/۴ ± ۹۰/۷	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱۴	۴۳/۷ ± ۹/۷	۳۹/۸ ± ۳/۰	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۹۱	۱۰۷/۱ ± ۳۲/۵	۱۰۸/۳ ± ۳۴/۸	LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱	۰/۹۵ ± ۰/۲۹	۱/۱ ± ۰/۳۵	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۷۹	۷۶/۷ ± ۱۳۰/۹	۸۶/۱ ± ۷۵/۳	نسبت البومین به کراتینین ادرار (میلی گرم بر گرم)
۰/۹۴	۱۰۸/۱ ± ۳۲/۵	۱۰۸/۷ ± ۳۶/۲	PAI-1 (نانوگرم بر میلی لیتر)
۰/۶۸	۴/۱ ± ۴/۰	۳/۶ ± ۴/۲	HSCRIP (میلی گرم در لیتر)
۰/۰۲	۵/۰ ± ۱/۷	۶/۳ ± ۱/۹	اسید اوریک

جدول ۴- بررسی سطوح PAII بر اساس وجود و یا عدم وجود عوارض مزمن دیابت

P	سطح PAII		نوع عارضه
	میانگین \pm انحراف معیار		
P= ۰/۵۷	۱۰۳/۹ \pm ۳۴/۸	بدون رتینوپاتی	درگیری چشمی
	۱۰۷/۰ \pm ۳۳/۱	رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو	
	۱۰۸/۱ \pm ۳۲/۵	رتینوپاتی پرولیفراتیو	
P= ۰/۹۶	۱۰۵/۴ \pm ۲۹/۳	ندارد	هیپرلیپیدی
	۱۰۵/۶ \pm ۳۶/۰	دارد	
P= ۰/۲۵	۱۰۸/۸ \pm ۳۳/۸	ندارد	افزایش فشار خون
	۱۰۲/۹ \pm ۳۴/۱	دارد	
P= ۰/۵۱	۱۱۰/۰ \pm ۳۲/۰	کمتر از ۳۰	میزان فیلتراسیون گلوبولین
	۱۱۰/۰ \pm ۳۲/۴	بین ۳۰ تا ۶۰	
	۱۰۱/۲ \pm ۳۳/۴	بین ۶۰ تا ۹۰	
	۱۰۸/۴ \pm ۳۳/۵	بیشتر از ۹۰	
P= ۰/۴۲	۱۰۶/۷ \pm ۳۵/۲	ندارد	بیماری قلبی عروقی
	۱۰۱/۹ \pm ۳۰/۲	دارد	

بر اساس اطلاعات این جدول مشخص شد که تفاوت معنی داری تنها در سطح اسید اوریک در بیماران با درگیری چشمی نسبت به گروههای دیگر وجود دارد. سطح PAI-1 و سایر متغیرهای کمی در بین دو گروه تفاوت معنا داری نداشت. جهت مشخص شدن رابطه سطح PAI-1 با عوارض دیابت و نقش احتمالی آن آنالیز آماری انجام شد که نتایج آن در جدول شماره ۴ آمده است.

بر اساس اطلاعات این جدول گرچه سطح PAI-1 در بیماران با رتینوپاتی - نفروپاتی و درگیری قلبی بیشتر از بیماران بدون این درگیری ها هستند ولی اختلاف در بین این بیماران از نظر آماری در هیچکدام از عوارض معنی دار نبود.

بحث

هدف نقش فاکتورهای انعقادی و فیبرینولیتیک در بیماران دیابتی و غیر دیابتی به عنوان یکی از عوامل مهم دخیل در ایجاد و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی کاملا پذیرفته شده است. افزایش PAI-1 که در کاهش روند فیبرینولیز دخالت دارد به عنوان یک فاکتور شناخته شده در ایجاد بیماریهای

قلبی عروقی و حتی یک فاکتور شناخته شده مستقل و غیر وابسته جهت ایجاد دیابت محسوب می شود (۹-۱۱). علیرغم نقش اثبات شده افزایش PAI-1 در عوارض ماکروواسکولر دیابت دخالت این فاکتور در ایجاد و یا تشدید عوارض میکروواسکولر دیابت کاملا شناخته شده نیست و اطلاعات ضد و نقیضی در این رابطه وجود دارد. در این مطالعه اختلاف معنی داری بین بیماران دیابتی با درگیری چشمی نسبت به بیماران بدون درگیری چشمی در سطح PAI-1 پیدا نشد حتی سطح این فاکتور بر اساس شدت رتینوپاتی نیز بررسی شد که تفاوت معنی داری بین بیماران با رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو نسبت به بیماران با درگیری پرولیفراتیو چشمی در سطح این فاکتور وجود نداشت. این نتیجه مغایر با بعضی از مطالعات انجام شده در این زمینه است. ارم^۱ و سایر همکارانش سطح بالاتری از PAI-1 را در بیماران دیابتی با درگیری چشمی نسبت به بیماران بدون رتینوپاتی نشان دادند (۱۲). در مطالعه که با هدف بررسی عوارض قلبی عروقی در بیماران دیابتی که درمان آگرسو قند خون را انجام داده اند نسبت به بیماران که

¹ Erem

بین عدد قند ناشتا و وجود رتینوپاتی رابطه ای دیده نشد ولی متوسط هموگلوبین گلیکوزیله بطور معنی داری در بین بیماران با رتینوپاتی بیشتر از دسته بیماران بدون رتینوپاتی بود. این به علت این است که هموگلوبین گلیکوزیله افینیتیه زیادی برای اکسیژن دارد که افزایش آن باعث ایجاد آنوکسی بافتی شده و در نتیجه بیمار را مستعد درگیری میکروآنژیوپاتی و ماکروآنژیوپاتی می کند (۱۹).

همچنین مشابه سایر مطالعات در مطالعه حاضر رابطه مستقیم معنی داری بین وجود رتینوپاتی و میزان دفع آلبومین ادراری وجود داشت. علاوه بر اینکه افزایش قند خون و فشار خون باعث درگیری رتین و کلیه با مکانیسم مشابه می شود به نظر دخالت فاکتور های دیگر مشترک نیز در این درگیری ها وجود دارد. درگیری کلیه باعث ایجاد فشار خون بیشتر و افزایش سطح فیبرینوژن و لیوپروتئین ها می شود که خود مکانیسمی جهت درگیری رتین نیز به شمار می آید لذا رابطه این دو کاملا قابل توجیه است.

نتیجه گیری

در نهایت در مطالعه حاضر رابطه ای بین سطح PAI-1 با رتینوپاتی و شدت آن در بیماران دیابتی نوع دو دیده نشد گرچه مطالعات وسیع تر با بررسی همزمان سایر مارکر های هموستاتیک در این رابطه پیشنهاد می شود.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تامین اعتبار پژوهشی این طرح سپاسگزاری می کنیم. این طرح نتیجه پایان نامه تخصصی است که از تمام دست اندرکاران این پایان نامه نیز تشکر و قدردانی می شود.

درمانهای معمول قند خون را انجام داده اند انجام شد نقش بسیاری از متغیرها از جمله سطح PAI-1 در ایجاد و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نیز بررسی شد. در این مطالعه مشخص شد که سطوح بازال بالاتر از PAI-1 به عنوان یک فاکتور مستقل از سایر فاکتور های شناخته شده نظیر سن - سطح لیپید ها - درگیری کلیوی و... در ایجاد رتینوپاتی دیابتی عمل می کند (۱۳) در مطالعه ای که توسط ژانگ^۱ و سایر همکارانش در بیماران دیابت نوع دو جهت شناسایی عوامل پیش گوئی کننده برای ایجاد رتینوپاتی پرولیفراتیو انجام شد محققین به این نتیجه رسیدند که افزایش سطح PAI-1 به صورت معنی داری همراه با رتینوپاتی پرولیفراتیو بوده است، در این مطالعه سایر عوامل دخیل مستقل در ایجاد رتینوپاتی پرولیفراتیو شامل افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین طول مدت دیابت و سابقه فامیلی مثبت بوده است (۱۴). یان^۲ و سایر همکارانش نیز در مطالعه ای نتیجه گرفتند که افزایش سطح PAI-1 شاید منجر به ایسکمی رتینال شده و همراه با افزایش استرس های اکسیداتیو باشد (۱۵).

در مقابل در مطالعه ای توسط برازیونیس^۳ و سایر همکارانش مشخص شد که سطح بالاتر PAI-1 با اثرات مستقلی همراه با ریسک کمتر از درگیری چشمی می باشد که این نتیجه کاملا متناقض با نتایج مطالعات ذکر شده در بالا بود (۱۶).

پولات^۴ و سایر همکارانش در مطالعه ای در بیماران دیابتی نوع یک تفاوتی در میزان سطح PAI-1 در بیمارانی با درگیری چشمی نسبت به بیمارانی بدون درگیری چشمی و حتی افراد گروه کنترل سالم پیدا نکردند که این نتایج مشابه با مطالعه حاضر در بیماران دیابتی نوع دو بود (۱۷).

مانند سایر مطالعات در این مطالعه نیز رابطه ی معنی داری بین رتینوپاتی با افزایش فشار خون وجود داشت که این با سایر مطالعات در این زمینه همخوانی دارد (۱۸). در این مطالعه گرچه

¹ Zhong

² Yan

³ Brazionis

⁴ Polat

References

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. PMID:22301125
2. Javadi MA, Katibeh M, Rafati N, Dehghan MH, Zayeri F, Yaseri M, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Tehran province: a population-based study. *BMC Ophthalmol*. 2009;9:12. PMID:19835608
3. Heydari B, Yaghoubi G, Yaghoubi MA, Miri MR. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: an Iranian eye study. *Eur J Ophthalmol*. 2012 May-Jun;22(3):393-7. PMID:21928255
4. Xu J, Wei WB, Yuan MX, Yuan SY, Wan G, Zheng YY et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6. *Retina*. 2012 Feb;32(2):322-9 . PMID:21886023
5. Pang C, Jia L, Jiang S, Liu W, Hou X, Zuo Y et al. Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Mar;28(3):276-83. PMID: 22139892
6. Hou B, Eren M, Painter CA, Covington JW, Dixon JD, Schoenhard JA, et al. Tumor necrosis factor alpha activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor kappaB site. *J Biol Chem*. 2004 Apr 30; 279(18):18127-36. PMID: 14963043.
7. Cucuianu M, Coca M. Thrombotic tendency in diabetes mellitus. Revisiting and revising a study initiated 30 years ago. *Rom J Intern Med*. 2012 Apr-Jun; 50(2):107-15. PMID: 23326954.
8. Fattah MA, Shaheen MH, Mahfouz MH. Disturbances of haemostasis in diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2003-2004;19(6):251-8. PMID: 15258325.
9. Schneider DJ, Sobel BE. PAI-1 and diabetes: a journey from the bench to the bedside. *Diabetes Care*. 2012 Oct;35(10):1961-7.
10. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3171-82. PMID: 19509100.
11. Meigs JB, O donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2006;55:530- 537.
12. Erem C, Hacıhasa nıglu A, Celik S , et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications . *Med Princ Pract* 2005 ;14: 22 - 30
13. Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, Klein R, Bahn GD, McCarren M, et al. Association of PAI-1 and fibrinogen with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):501-6.
14. Zhong ZL, Chen S. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 is associated with end-stage proliferative diabetic retinopathy in the Northern Chinese Han population. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:350852.
15. Yan SF, Pinsky DJ, Mackman N, Stern DM. Egr-1: is it always immediate and early? *J Clin Invest*. 2000 Mar;105(5):553-4.
16. Brazionis L , Rowley K, Jenkins A, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in type 2 diabetes: a different relationship with coronary heart disease and diabetic retinopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:786-791.
17. Polat SB, Ugurlu N, Yulek F, Simavli H, Ersoy R, Cakir B et al. Evaluation of serum fibrinogen, plasminogen, α 2-anti-plasmin, and plasminogen activator inhibitor levels (PAI) and their correlation with presence of retinopathy in patients with type 1 DM. *J Diabetes Res*. 2014;2014:317292.
18. Xu J, Wei WB, Yuan MX, Yuan SY, Wan G, Zheng YY et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6. *Retina*. 2012;32(2):322-9.
19. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm* 2010;2010:792393.

Original Article

Is Plasminogen activator inhibitor-1 associated with diabetic retinopathy and its severity in type 2 diabetic patients?

Received: Nov 19 2015- Accepted: Dec 30 2015

¹ Shokoufeh Bonakdaran*

² Naser Shoeibi

1- Associate professor of endocrinology- endocrine research center- Ghaem hospital- mashhad- iran
2- Fellowship of retina, Retina research center, Khatam Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, mashhad, iran

* Endocrinology- endocrine research center- Ghaem hospital- mashhad- iran
Tel : (98)511-8012265
Mobile: 09153021455
Email: dr.bonakdaran@yahoo.com

Abstract

Introduction: Plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1) is a known cardiovascular risk marker in diabetes but its role in microvascular disease is not clear. The aim of this study was to evaluate relationship between serum PAI-1 level and presence and severity of retinopathy in type 2 diabetic patients.

Methods: 175 type 2 diabetic patients were selected. Fasting vein samples were taken for assessment of fasting blood sugar, HbA1C, lipid profiles, creatinin and PAI-1. Urine was taken for assessment of microalbumin to creatinine ratio. All these patients then referred to the ophthalmologist for the evaluation of probable retinopathy. The correlation between serum indices like PAI-1 and retinopathy was assessed.

Results: 59 patients (33.9%) had retinopathy. There was significant relation between albuminuria, systolic blood pressure and HbA1c with diabetic retinopathy. There was not significant relationship between retinopathy and serum PAI-1 level. PAI-1 was not different between non proliferative retinopathy compared with proliferative retinopathy.

Conclusion: No significant statistical association was found between serum PAI-1 level and occurrence of retinopathy and its severity in diabetic patients but this observation remains to be determined by large clinical studies.

Key words: Diabetes, Retinopathy, Plasminogen activator inhibitor 1, hemostasis"

Acknowledgement: We thank from mashhad university of medical science for financial support of this research.