مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه مهر- آبان ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۱) ۸۳-۷۶

سطح سرمی TNF-α و CRP در بیماران دیابتی نوع ۲ مبتلا به رتینوپاتی دیابتی و مقایسه آن با گروه کنترل

محمد امیدی[۱]، منوچهر نخجوانی[۱*]، فریده درودگر[۲]، فاطمه اصفهانیان[۱]، علیرضا استقامتی[۱]، فاطمه عسکرانی[۲]، عبدالرحیم نیک ضمیر[۳]، جواد بهجتی[۱]، زهرا حسین زاده[۱]

چکیده

مقدمه: مطالعات مختلف نشان دهنده نقش عوامل التهابی در ایجاد دیابت و در ایجاد و پیشرفت عوارض میکرو واسکولار ناشی از دیابت مانند رتینوپاتی هستند. TNF-α از طریق افزایش بیان فاکتورهای التهابی و انعقادی و بطور مستقیم از طریق آپوپتوزیس سلول‌های آندوتلیال عروق شبکیه در ایجاد این عارضه نقش دارد. در این مطالعه به بررسی سطح سرمی TNF-α و CRP در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی در مقایسه با بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی پرداختیم.

روش‌ها: این مطالعه به صورت Stratified Cross-Sectional و بر روی ۲۹ بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و ۲۷ بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو و ۲۷ بیمار دیابتی بدون رتینوپاتی (دیابت نوع ۲) که در سال ۱۳۸۸ به درمانگاه دیابت بیمارستان امام خمینی (ره) تهران مراجعه کرده بودند و یا در بخش غدد بستری شدند انجام گرفت. در هر گروه سطح سرمی TNF-α، CRP، HbA_1C، پروفایل لیپید، Cr، FPS اندازه‌گیری و بررسی آماری شد.

یافته‌ها: سطح سرمی TNF-α در بیماران مبتلا به رتینوپاتی (پرولیفراتیو و غیر پرولیفراتیو) بالاتر از بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی بود [(PDR (۹/۱۱±۱/۴۲) pg/ml] و [(۹/۰۲±۱/۵۶) NPDR pg/ml] و [NDR (۶/۱۰±۲/۹۶) pg/ml]. سطح سرمی CRP در بیماران مبتلا به رتینوپاتی با هم فرق نداشت اما CRP بیماران مبتلا به رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو با بیماران بدون رتینوپاتی اختلاف داشت. در بیماران مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو، بین TNF-α با تری‌گلیسرید و HDL-C رابطه وجود داشت.

نتیجه‌گیری: بالا بودن TNF-α در بیماران مبتلا به رتینوپاتی نشان دهنده نقش فاکتورهای التهابی و به خصوص TNF-α در ایجاد و پیشرفت رتینوپاتی می‌باشد و لذا بالا بودن سطح TNF-α در بیماران دیابتی می‌تواند نشان دهنده شروع رتینوپاتی باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو، TNF-α

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تلفن ۹-۶۶۹۳۰۰۴۰، پست الکترونیک: nakhjavanim@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۹/۰۳/۱۸ **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۹/۰۵/۱۹** **تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۶/۱۴**

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

مقدمه

عوارض میکرو واسکولار و ماکرو واسکولار ناشی از دیابت شایع‌ترین علت موربیدیتی و مورتالیتی ناشی از این اختلال متابولیک هستند. رتینوپاتی دیابتی در حال حاضر شایع‌ترین علت نابینایی غیر ترومایی در افراد ۷۰-۲۰ ساله می‌باشد [۳-۱].

میزان بالا بودن قند خون و طول مدت دیابت، مهمترین عوامل خطر پیدایش رتینوپاتی دیابتی هستند اما علاوه بر این عوامل فاکتورهای ژنتیکی، فشار خون بالا، نفروپاتی دیابتی و هیپرلیپیدمی هم در پیدایش این عارضه نقش دارند [٦-٤].

بالا بودن سطح سرمی فاکتورهای التهابی و نقش این فاکتورها در ایجاد دیابت شیرین از ۲ دهه گذشته مورد توجه قرار گرفته است و مطالعات مختلف در مورد نقش فاکتوهای التهابی در ایجاد و پیشرفت عوارض میکرو واسکولار ناشی از دیابت مانند رتینوپاتی از یک دهه گذشته مورد توجه قرار گرفته است [۷].

بنظر می‌رسد عوامل التهابی مانند TNF-α بطور مستقیم و از طریق مرگ سلول‌های آندوتلیال عروق شبکیه و هم بطور غیر مستقیم از طریق افزایش بیان ژن‌های مربوط به فاکتورهای التهابی- انعقادی و مولکول‌های چسبنده هم در ایجاد رتینوپاتی دیابتی و هم پیشرفت رتینوپاتی دیابتی نقش دارند [۱۱-۸].

با توجه به وجود داروها و عواملی که منجر به خنثی کردن TNF-α می‌شوند و یا از اثر TNF-α در بافت‌ها جلوگیری می‌کنند، تشخیص قطعی بالا بودن TNF-α و نقش آن در رتینوپاتی دیابتی می‌تواند منجر به تدوین شیوه‌های نوین درمانی شود تا از بروز و پیشرفت رتینوپاتی جلوگیری کند.

هدف از انجام این مطالعه که در بیمارستان امام خمینی (ره) انجام شده است، بررسی سطح سرمی TNF-α و CRP در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی در مراحل مختلف و مقایسه آن با بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی بود.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه Stratified Cross-Sectional بود که بر روی ۸۳ بیمار مبتلا به دیابت از مجموع ۳۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ که به درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی مراجعه نمودند و یا اینکه در بخش غدد این بیمارستان بستری شدند، انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل هر گونه بیماری عفونی حاد و مزمن فعال، بیماری‌های التهابی حاد و مزمن، زخم پای دیابتی، مصرف سیگار، مصرف گلوکو کورتیکوتیدها، مصرف داروهای سیتوتوکسیک و ایمونو ساپرسیو، مصرف تیازولیدین دیون‌ها و Cr> ۱/۵ mg/dl بود.

از بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند بعد از اخذ رضایت آگاهانه، ابتدا یافته‌های دموگرافیک و انتروپومتریک براساس برگ جمع‌آوری اطلاعات گرفته شد، سپس بیماران جهت معاینه چشم پزشکی فرستاده شدند و براساس نوع معاینه چشم پزشکی که توسط یک نفر انجام شد، در یکی از گروه‌های سه گانه شامل رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو و بیماران دیابتی که رتینوپاتی ندارند، قرار گرفتند. سپس از بیماران ۱۰ cc خون گرفته شده و آزمایش‌های مربوط شامل TNF-α، CRP، تری‌گلیسرید و کلسترول، LDL-C، HDL-C، HbA_1C، و Cr و FBS بر روی آن انجام شد.

سطح سرمی TNF-α با کیت Quantikine ساخت کشور آمریکا و بروش ELISA اندازه‌گیری شد. Inter CV=٪۵/۲ assay و Intra assay CV=٪۷/٤ بود. HbA_1C به روش HPLC و با دستگاه DS5 و محلول PINK انجام شد. سطح سرمی CRP به روش کمی و توسط کیت Omega ساخت کشور انگلیس اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

تمامی داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۳ وارد شد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد بیان شد، نرمال بودن انتشار داده‌ها از طریق Kolomogrov Smironov (K.S) بررسی گردید.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

برای مقایسه میانگین داده‌هایی که انتشار نرمال داشتند از ANOVA و داده‌هایی که انتشار نرمال نداشتند از post hoc استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از Non Para metric Correlation اسپیرمن استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۹ بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، ۲۷ بیمار مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو و ۲۷ بیمار دیابتی بدون رتینوپاتی به عنوان گروه کنترل انجام شد.

بین بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو (PDR) و غیر پرولیفراتیو (NPDR) از نظر طول مدت دیابت، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، طول مدت دیابت و BMI، سطح سرمی چربی‌ها، HbA_1C و Cr و FPS اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

طول مدت دیابت و فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه PDR بالاتر از گروه NDR بود (P< ۰/۰۵). بیماران دیابتی غیر پرولیفراتیو (NPDR) و غیر رتینوپاتی (NDR) فقط از نظر فشار خون دیاستولی با هم فرق داشتند (P<۰/۰۵).

میانگین سرمی TNF-α در بیماران مبتلا به PDR pg/ml ۹/۱۱±۱/٤۲ و در گروه NPDR pg/ml ۹/۰۲±۱/٥٦ و در گروه NDR pg/ml ٦/۱۰±۲/٦ بود که بین دو گروه PDR و NPDR اختلاف قابل توجهی وجود نداشت (P=۰/۸۷۹) ولی بین گروه PDR و NDR (P=۰/۰۰۱) و بین گروه NPDR و NDR (P=۰/۰۰۱) اختلاف قابل توجهی وجود داشت.

میانگین سرمی CRP در گروه PDR ۰/۱۲±۰/٤٤، در گروه NPDR ۰/۵±۰/۲۷ و در گروه NDR ۰/۱±۰/۳۸ بود که فقط بین گروه NPDR و NDR با P=۰/۰۲ اختلاف معنی‌داری وجود داشت.

در آزمون Speaman correlation، بین TNF-α و CRP در هر سه گروه، فقط درگروه NPDR با P=۰/۰۵۷ رابطه ضعیفی وجود داشت و در دو گروه دیگر شامل PDR و NPDR بین TNF-α و CRP رابطه معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه PDR در Non parametric Multivariate Correlation، بین TNF-α و بقیه متغیرهای مستقل فقط با تری‌گلیسرید با P=۰/۰۵ و r=۰/۵۱۱ رابطه مثبت و بین TNF-α و HDL-C با P=۰/۰۳٦ و ۳۹۲٪- =r رابطه منفی وجود داشت. در گروه NPDR بین TNFα با بقیه متغیرهای مستقل رابطه معنی‌داری وجود نداشت (P> ۰/۰۵).

در گروه NDR بین TNF-α با بقیه متغیرهای مستقل رابطه معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).

جدول ۱ مقایسه داده‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی بین سه گروه را نشان می‌دهد. جدول ۲ و ۳ ضریب همبستگی TFNα با بقیه متغیرها را در هر سه گروه نشان می‌دهند. نمودار ۱ مقایسه TNF-α در هر سه گروه و نمودار ۲ مقایسه CRP در هر سه گروه و نمودار ۳ رابطه TNF-α با CRP در گروه NPDR را نشان می‌دهد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و مقادیر سرمی پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران رتینوپاتی پرولیفراتیو و غیر پرولیفراتیو و بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی

متغیر	PDR	NPDR	NDR
جنس			
مرد	٤٤/٨٪(١٣)	٣٣/٣٪(٩)	٣٧٪(١٥)
زن	٥٥/٢٪(١٦)	٦٦/٧٪(١٨)	٦٣٪(١٧)
سن (سال)	٥٩±٨	٥٨±٧	٥٨±٨
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	٢٥±٢	٢٦±٣	٢٨±٣
طول مدت دیابت (سال)*	١٢±٦	١٠±٦	٧±٥
فشار خون سیستولی (mmHg) *	١٤٣±٢٦/٩	١٣٣±١٨/٨	١٢١±١٧/٣
فشار خون دیاستول(mmHg) *†	٨٤±٧/٣	٨٣±١٠/١	٧٦±١٠/٩
تری‌گلیسرید (mg/dl)	١٩٧±٩	١٦٣±٨٩	١٩٢±١٠٠
کلسترول تام(mg/dl)	٢١١±٤٦/٩	٢٠٣±٤٩/٥	٢٠٦±٥٦/٤
HDL-C (mg/dl)	٤٤±٩	٤١±١١	٤٢±٧
LDL-C (mg/dl)	١٢٣±٣٢	١٢٩±٣٥	١١٧±٣٥
HbA_1c (درصد)	٨٦±٨/٨	١/٧±٨/٢	١/٨±٨/٢
کراتنین (mg/dl)†	٠/٨٦±٪٢٢	٪٨٣±٪١٥	٪٩٩±٪٢٤
قند خون ناشتا(mg/dl)*†	٢١٠±٥٣	٢١١±٦٩	١٧٨±٥٢/٨٩
TNF-α (pg/ml)*†	٩/١±١/٤	٩±١/٥	٦/١±٢/٩
CRP*†	٠/٤٤±٪١٢	٪٥±٪٢٧	٪٣٨±٠/١

PDR: رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو – NPDR: رتینوپاتی دیابتی غیر پرولیفراتیو- NDR: دیابت بدون رتینوپاتی

نوع مطالعه: مقطعی- داده‌های بصورت میانگین± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

¶ P: تفاوت معنی‌دار بین گروه PDR و NPDR (P <٠/٠٥)

* P: تفاوت معنی دار بیم گروه PDR و NDR (P <٠/٠٥)

† P: تفاوت معنی‌دار بین گروه NPDR و NDR (P <٠/٠٥)

تفاوت بین داده‌ها با P<٠/٠٥ قابل ارزش است.

جدول ۲- ضریب همبستگی TNF-α با CRP و متغیرهای مستقل در بیماران رتینوپاتی پرولیفراتیو

	TNF-α	
	r	p
CRP	٠/٢١١	٠/٢٩١
فشار خون سیستولی	٠/٢٥٤	٠/٢٠٢
فشارخون دیاستولی	٠/١٣٢	٠/٥١٢
تری گلیسرید	٠/٥١١	٠/٠٥*
کلسترول	٠/٢٢١	٠/٢٦٩
HDL-C	٠/٣٩٢	٠/٠٣٦
LDL-C	٠/١٨٤	٠/٣٥١
کراتینین	٠/١٠٧	٠/٥٩٤
HbA_1C	٠/١٩٥	٠/٣٣
قند خون ناشتا	٠/٠٨	٠/٩٦٤
نمای توده بدنی	٠/٢٥١	٠/٢٢٩

نوع مطالعه: مقطعی

P <٠/٠٥ از نظر آماری معنی‌دار است.

آنالیز آماری مورد استفاده: Non Parametric Correlation

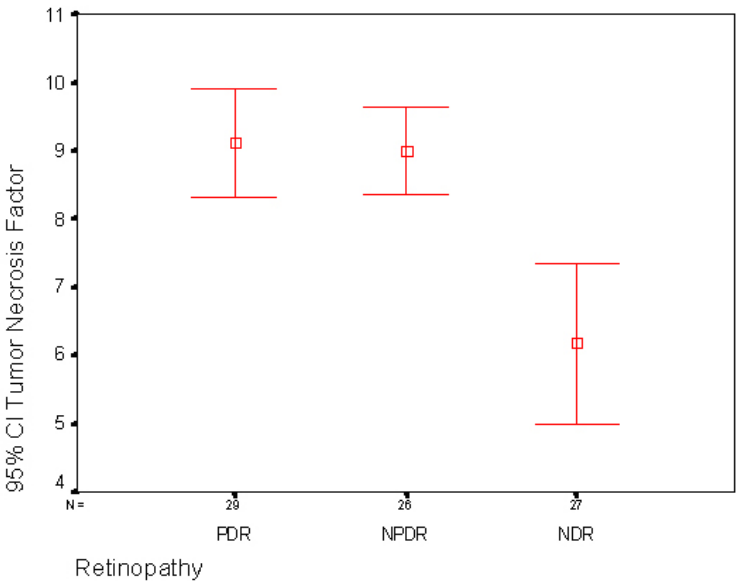
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

جدول ۳- ضریب همبستگی TNFα با CRP و متغیرهای مستقل در بیماران رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو

	TNF-α	
	r	p
CRP	۰/۳۷۷	۰/۰۵۷
فشار خون سیستولی	۰/۱۶۷	۰/۴۰۹
فشارخون دیاستولی	۰/۱۵۷	۰/۴۴۳
تری گلیسرید	۰/۲۸۷	۰/۵۱۷
کلسترول	۰/۱۳۳	۰/۴۹۴
HDL-C	۰/۱۴	۰/۹۱۷
LDL-C	۰/۰۵۹	۰/۴۷۹
کراتینین	۰/۱۴۵	۰/۵۹۴
HbA_1C	۰/۳	۰/۹۵۱
قند خون ناشتا	۰/۰۹۸	۰/۶۳۴
نمای توده بدنی	۰/۲۶۷	۰/۱۸۴

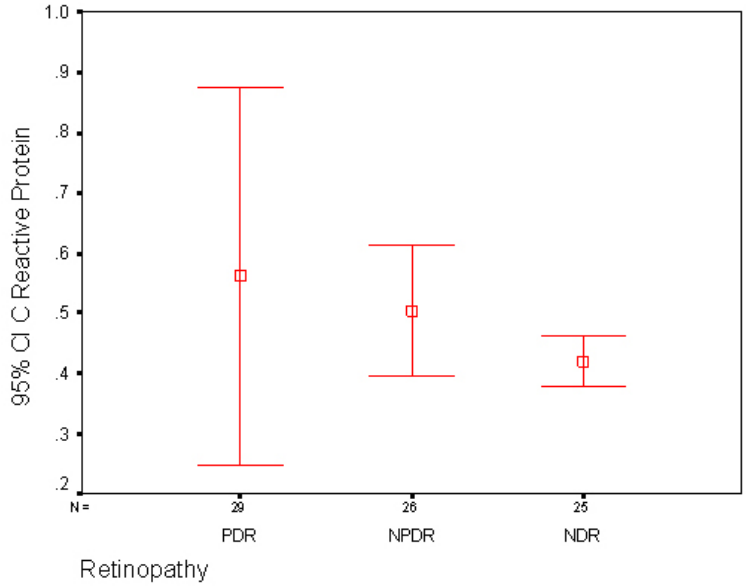
نوع مطالعه: مقطعی- P <۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار بود.

آنالیز آماری مورد استفاده: Non Parametric Correlation اسپرمن

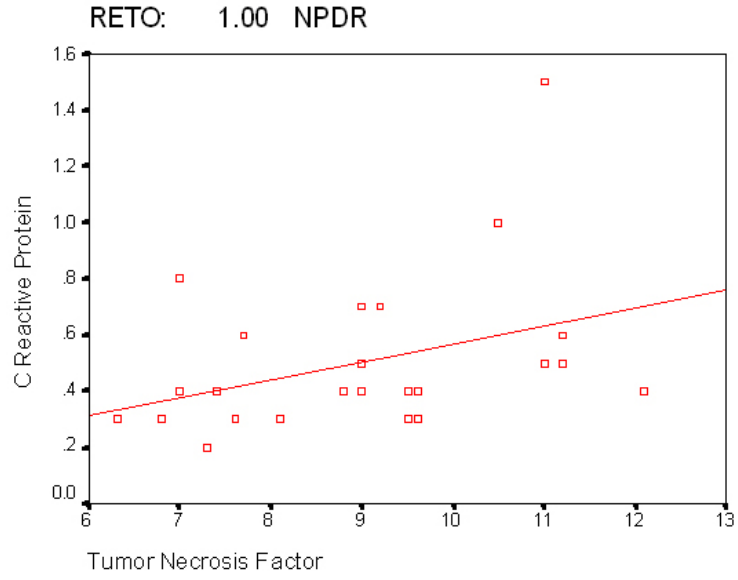


نمودار ۱- مقایسه TNF alpha در سه گروه بیماران

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]



نمودار ۲- مقایسه CRP در سه گروه بیماران



نمودار ۳- scater plot رابطه CRP و TNF alpha در بیماران NPDR

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

بحث

بر اساس نتایج حاصله از مطالعه، سطح سرمی TNF-α در بیمارن مبتلا به رتینوپاتی (NPDR-PDR) در مقایسه با بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی (NDR) با P=۰/۰۰۱ اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد. این یافته نشان دهنده نقش عوامل التهابی و به خصوص TNF-α در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی می‌باشد.

بر این اساس با توجه به نقش TNF در سیستم ایمنی که هم از طریق مستقیم باعث آسیب می‌شود و هم بطور غیر مستقیم با افزایش سطح سرمی بقیه فاکتورهای التهابی و تشدید فرایند التهابی در تشدید رتینوپاتی دیابتی نقش دارد؛ بنابراین بالا بودن TNF-α در بیماران دیابتی می‌تواند نشان دهنده شروع و پیشرفت رتینوپاتی باشد؛ از این رو مدالیتی‌های درمانی که باعث کاهش سطح سرمی TNF-α می‌شوند و یا اثر TNF-α را در بافت هدف خنثی می‌کنند، ممکن است سیر بالینی رتینوپاتی دیابتی را تغییر دهند.

نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه Everek lioglu و همکاران که سطح TNF-α در گروه رتینوپاتی با (P<۰/۰۰۱) از گروه کنترل بالاتر بود، مطابقت دارد [۱۲]. همچنین مطالعه Adamiec-Mroczek نیز نشان دهنده اختلاف معنی‌دار سطح TNF-α در بیماران رتینوپاتی در مقایسه با بیماران غیر دیابتی می‌باشد [۱۳].

مطالعه Ozcan و همکاران نشان دهنده اختلاف TFNα در بیماران دیابتی مبتلا به رتینوپاتی در مقایسه با گروه دیابتی غیر رتینوپاتی (P<۰/۰۰۱) می‌باشد [۱٤].

در این مطالعه اختلافی بین سطح سرمی TNF-α در گروه PDR با NPDR وجود نداشت که با نتایج مطالعات قبلی منطبق نبود [۱۵،۱٦].

در گروه PDR و NPDR در آنالیز رگرسیون بعد از همسان‌سازی برای سن، جنس، BMI و طول مدت دیابت، همچنان TNFα با P=۰/۰۰۱ بالاتر از NDR بود.

عدم اختلاف TNF-α در این دو گروه با توجه به اینکه معیارهای ورود به مطالعه در مورد همه بیماران یکسان بوده، می‌تواند ناشی از شدت رتینوپاتی در بیماران غیر پرولیفراتیو باشد و بنظر می‌رسد نمی‌توان بر اساس TNF-α این دو حالت را از هم جدا کرد.

سطح سرمی CRP بین گروه PDR با NPDR و NDR اختلاف نداشته ولی سطح سرمی CRP در گروه NPDR (P=۰/۰۲٤) با گروه NDR اختلاف داشت. نتایج این مطالعه در مورد عدم اختلاف CRP با نتایج مطالعات Gustavsson و Wong مطابقت دارد، بنابراین با توجه به در دسترس بودن و ارزان بودن CRP، بنظر نمی‌رسد از نظر تشخیص سطح CRP در این بیماران کمک کننده باشد [۱۵-۱۸].

در Non-parametric Correlation در گروه PDR و NDR رابطه معنی‌داری بین TNF-α و CRP وجود نداشته اما در گروه NPDR با P=۰/۰۵۷ رابطه ضعیفی بین این دو گروه وجود داشته در مجموع TNF-α در بیماران مبتلا به رتینوپاتی بالاتر از بیماران دیابتی غیر رتینوپاتی بوده و نشان دهنده نقش این عامل التهابی در پاتوژنز و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی می‌باشد.

با توجه به نقش TNF-α در فعال کردن پروسه‌های هموستاتیک و فاکتورهای چسبنده سلولی و همچنین آپوپتوزیس مستقیم سلول‌های آندوتلیال عروق و مطالعات مختلف از جمله مطالعه اخیر مبنی بر بالا بودن این فاکتور التهابی در بیماران رتینوپاتی دیابتی، طراحی مطالعات درمانی جهت بررسی تأثیر عوامل خنثی کننده این فاکتور التهابی مورد نیاز بوده تا تأثیر آن در ایجاد این عارضه دیابتی بطور کامل مشخص شود.

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به مصرف بالای آسپرین و استاتین‌ها اشاره کرد که بر سطح سرمی این فاکتورها موثر است و به علت مسائل اخلاقی قابل قطع کردن نمی‌باشند. همچنین مدت زمان ابتلا به دیابت بیماران، بر اساس شرح حال گزارش شده توسط آنان بود.

سپاسگزاری

این مطالعه با همکاری و مساعدت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده که کمال سپاسگزاری را از آنها داریم.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]

مأخذ

1. Spranger J, Kroke K, Mohlig M, and et all. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 812-817.
2. Subramanian MB, Rema Mand Premanand C. Biochemical and Mulcular Mechanisms of Diabetic retinopathy. *Current seience* 2002; 83(12): 25.
3. King GL. The role of Inflammatory Cyto kines In Diabetes and Its Complication S. *J Periodontal* 2008; 79. (8) (suppl).
4. Bloomgarden ZT. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008; 31(5).
5. Kronenbery HM, Melmed S, Polonsky k, Larsen PR. *Williams Text book of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
6. Frank NR. Diabetic retinopathy. *NEJM* 2004; 350: 48-58.
7. Wellen KE and Hotamisligil GK. Inflammation, stress, and diabetes. *The journal of clinical Investigation* 2005; 115(5).
8. Locksley RM, Killen N, Leonardo MJ. The TNF and TNF receptor super families: *Integrating mammalian Biology Cell* 2001; 104: 487-501.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*, 6th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008.
10. Gaur U and Aggarwal BB. Regulation of proliferation, Survival and apoptosis by members of the TNF Super family Biochem. *Pharmacol* 2003; 66 (8): 1403-8.
11. Adamis AP. IS diabetic retinopathy an inflammatory disease. *Br j ophthal mol* 2002; 86: 363-365.
12. Meletab AD, Agron E, Cha CC and et al. Serum Inflammatory Markers in Diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology 4 visual Seience* 2005; 46(11).
13. Doganary S, Klioglu CE, Er H, Turko Y and et al. Eomparison of Serum NO, TNF-α, IL-1/3, IL-6 and IL-8 level with grade of retinopathy in patients with Diabetes Mellitus. *eye* 2002; 16: 103-170.
14. Mroczek JA, Mlynczak JO, Hjlo MM. Role of endothelin-1 and selected Pro Inflammatory cytokines in the pathogenesis of prolifratine Diabetic retinopathy: Analysis of Vitreous Samples. *Cytokine* 2009; doi: 10.1016.
15. Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmas S. Determination of Vitreous IL-1 and TNF-α level in prolifratine diabetic retinopathy. *eye* 2006; 20: 1366-1369.
16. Yuuki T, kanda T, kimura Y, Kotajima N, Tamura JI, and et all. Inflammatory cyto kines In Vitreous Fluid and serum of patients with diabetic vitreo retinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2001; 15: 257-259.
17. Zorena K, Mystifies M, Balcerska A, Lipowski P, Mysliwska J, and et al. TNF-α is a risk factor of retinopathy in children with poorly Cuntrolled Type1 diabetes Mellitus. *Diabetologia Doswia-dezalna* 2006; 695: 272-276.
18. Zorena K, Mysliwska J, Mysliwiec M, Cerska AB, Hak T, and et al. Serum TNF-Alpha level Predicts Non Prolifrative Diabetic retinopathy In Children. *Mediators of Inflammation* 2007; 92196. DOI: 10. 1155/2207/92196.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-21]