

Diyabetik Retinopati ve Mikronütrisyon

Diabetic Retinopathy and Micronutrition

Berrin UZUNOVALI¹, Ayşe ÖZTÜRK ÖNER²

ÖZ

Diyabetik retinopati, diyabetin en sık görülen göz komplikasyonlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde çalışan yaş grubunda en önemli legal körlük nedenidir. Hiperglisemi, kan basıncı ve serum lipit seviyelerinin kontrolü diyabetik retinopatinin başlamasını ve ilerlemesini geciktirebilmektedir. Ancak iyi bir diyabet kontrolüne rağmen görme ile ilgili potansiyel komplikasyonlar ortadan kaldırılamamaktadır. Diyabetik retinopati patogeneğinde rol oynayan metabolik stres, oksidatif stresin dolayısıyla vasküler hasarın artmasına yol açmaktadır. Doku hasarının derecesi ise serbest radikaller ile antioksidan koruyucu sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Bu derlemede diyabetik retinopati patogeneğinde serbest radikallerin ve antioksidanların yeri literatür taramasıyla irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, mikronütrisyon, diyabetik retinopati.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy is the major ocular complication associated with diabetes. It is the leading cause of legal blindness in the working-age population of developed countries. Control of hyperglycemia, blood pressure and serum lipid levels can prevent diabetic retinopathy onset and progression. However well diabetes control does not eliminate the potential for vision complications. Metabolic stress which plays a role in the diabetic retinopathy increases the oxidative stress then vascular damage is formed. The degree of tissue damage depends on the balance between the antioxidant defence system and free radicals. In this review, the role of free radicals and antioxidants in diabetic retinopathy is discussed.

Key Words: Oxidative stress, micronutrition, diabetic retinopathy.

GİRİŞ

Oksijen vücudumuzda hayati önemi olan bir elementtir. Normalde oksijen metabolik tepkimeler sonucunda suya dönüşerek tam redükte olur, inkomplet redükte olduğunda stabil olmayan reaktif oksijen parçaları (ROS) oluşur. Serbest radikal olarak bilinen bu moleküller lipit, protein, DNA gibi hücrelere zarar verirler. Tüm hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden zengin olduğu için oksidasyondan kolayca hasarlanırlar. Antioksidanlar, oksijenin bu zararlı etkilerine karşı savaşırlar, serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutarlar. Ancak bu denge bozulduğunda oksidatif stres ortaya çıkar.

Mitokondri yaklaşık oksijenin %90'nını oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezi için kullanır.¹ Ortaya çıkan ROS mitokondriyi hasara uğratabilir. Mitokondriyal disfonksiyon ise hücre içinde apoptozisi başlatır.²

- 1- M.D, Special Kayseri Eye Hospital, Kayseri/TURKEY
UZUNOVALI B., opdrberrin@hotmail.com
- 2- M.D. Professor, Erciyes University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Kayseri/TURKEY
OZTURK ONER A., ayseozoner@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 16.12.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 14.04.2015
Ret-Vit 2016;24:1-6

Yazışma Adresi/Correspondence Address: M.D, Berrin UZUNOVALI
Special Kayseri Eye Hospital, Kayseri/TURKEY

Phone: +90 533 663 20 79
E-mail: opdrberrin@hotmail.com

Diyabetes mellitus, yetersiz insülin salınımı veya insülin aktivitesindeki yetersizlik nedeniyle kan glukoz seviyesinin arttığı metabolik bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 246 milyon diyabetli vardır ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Hiperglisemi uzun dönemde hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.^{3,4} Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diyabetik retinopati (DR), dünyada körlüğün ortalama %5'ini oluşturmaktadır. Amerika'da her yıl diyabetik retinopatiden dolayı yaklaşık 10.000 yeni körlük vakası görülmektedir.⁵

Diyabetik retinopati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup erişkindeki en önemli görme kaybı sebebidir. İster tip I isterse tip II diyabet olsun her ikisinde de DR gelişme riski vardır. Bu risk ise diyabetin süresine ve kan şekeri kontrolüne bağlıdır. Kan şekeri, kan basıncı ve kan yağlarının sıkı kontrolü DR gelişme riskini azaltmaktadır.⁶ Tip II diyabetli 5200 bireyin bilgilerinin değerlendirildiği Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda insülin veya oral antidiyabetiklerle kan şekeri kontrolü yapıldığında retinopati ve nefropati riskinin %25 azaldığı gösterilmiştir.⁷

İyi bir diyabet kontrolüne rağmen görme ile ilgili potansiyel komplikasyonların devam ediyor olması, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarının patogenezinde oksidatif stres artışının rolünü sıkça gündeme getirmeye başlamıştır. Retinada metabolik aktivitenin fazla olması ve aşırı ışığa maruz kalmasından dolayı meydana gelen oksidatif stres retinayı etkilemektedir. İnflamasyon, poliol yolu, glikolizasyon son ürünlerinin birikimi ve protein kinaz C aktivasyonu gibi diyabet patogenezinde rol oynayan birçok mekanizma aydınlatılmıştır. Bütün bu mekanizmalar mitokondride ROS'un aşırı oluşumuyla ilişkili gibi görünmektedir.⁸ Diyabetik retinopati, multifaktoriyel bir hastalık olduğu için hipertansiyon, dislipidemi ve genetik yatkınlık gibi bir çok faktörler de nefropati, nöropati, vasküler ve kardiyak komplikasyonların oluşmasında etkilidir.^{9,10}

ROS'un aşırı üretimi ve antioksidan defans sisteminin etkisinin azalması hastalığın erken evrelerinde başlamaktadır. Hiperglisemi durumunda glukozu sorbitole çeviren aldoz redüktaz enziminin affinitesi artar, NADPH seviyesi ve dolayısıyla glutatyon seviyesi azalır, nitrik oksit (NO) artar. Nitrik oksit, vasodilatasyon yapan önemli maddelerden birisidir. Glutatyon ise ROS uzaklaştırılmasında önemlidir ve oksidatif stresi azaltır.¹¹ Yine artan hücre içi glukoz, protein kinaz C aktivasyonunu sağlayarak NADPH oksidazı artırır, endotelial NO sentetazı inhibe eder, VEGF salınımını artırır, fibroziste rol oynayan transforming growth factor-beta (TGF-beta) salınımını artırır, inflamasyonda rol oynayan NF-kB aktivasyonunu sağlar.¹²⁻¹⁴

Hiperglisemi hegzamin yolunu da aktive ederek fruktoz-6 fosfatın hegzamin yolağına katılımını artırarak sitoplazmik ve nükleer proteinlerin modifikasyonunu artırır.¹⁵

Diyabette her hücrede anormal yüksek glukoz konsantrasyonu vardır ve retina, böbrek ve sinir hücreleri gibi hedef hücrelerdeki mitokondriyal ROS üretiminin artması hücre hasarını artırmaktadır. Kronik oksidatif stres ise DNA, lipit, protein ve karbohidrat gibi makromolekülleri hasara uğratar, hücre sel denge bozulur ve retinopati, nefropati gibi diyabetin komplikasyonları ortaya çıkar.¹⁶ Retina kapillerlerini döşeyen endotel hücreleri bilindiği gibi retina kan bariyerinden sorumludur. Kapillerler ise, perisitler ve damar tonusunu sağlayan kas hücreleriyle çevrilidir.¹⁷ Diyabetik retinopatinin erken evrelerinde sırasıyla perisit kaybı ardından endotel hücre kaybı ve mikroanevrizmalar ortaya çıkar.¹⁸ Hiperglisemi aldoz redüktazı aktive ederek sorbitol seviyelerini artırır, protein kinaz C'nin aktivasyonu ile vasküler permeabilite artar.¹⁹ Antioksidan destek, hayvan diyabetik retinopati modellerinde oksidatif stresi ve diyabetik retinopati gelişimini engellemiştir.¹⁹⁻²¹

Diyabet ROS'un ana kaynağı olan mitokondride DNA'yı oksidatif hasara uğratarak mitokondriyal glutatyon seviyelerini azaltır.^{22,23} Mitokondri disfonksiyonu ise perisit ve endotel hücrelerinde apoptozisi başlatır. Retina hücre membranları poliansatüre yağ asitlerinden zengin olduğu için oksidatif stresten diğer hücrelere göre daha fazla etkilenirler.²⁴ Uçgun ve ark.,²⁵ yapmış olduğu bir çalışmada nonproliferatif DR ve proliferatif DR (PDRP) olan kişilerin lipit peroksidasyon ürünlerini ölçmüşler ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Lipit peroksidasyon ürünleri en yüksek PDRP grubunda bulunurken en düşük kontrol grubunda bulunmuştur.

Diyabetik retinopati patogenezinin anlaşılması antioksidanların diyabetin metabolik ve fonksiyonel bozuklukları üzerinde potansiyel bir gücünün olabileceğini gündeme getirmiştir. Antioksidanlar farklı seviyelerde rol oynayabilir. Reaktif oksijen parçaları oluşumunu inhibe edebilir, serbest radikal atılımını artırabilir ya da antioksidan defans enzim aktivitesini artırabilir. Son yıllarda birçok göz hastalığı tedavisi ve korunmasında diyetel ve bitkisel ilaçların etkileri üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında diyabetik retinopati patofizyolojisinde diyetle alınan antioksidanların yeri tartışılacaktır.

Alfa-Lipoik Asit (ALA)

Alfa-lipoik asit ve redükte formu olan dihidrolipoik asit, tiyol-disülfid değişimini sağlayan bir antioksidandır ve ROS atılımını artırırken glutatyon gibi metabolitleri azaltır.²⁶ Vitamin C ve vitamin E gibi antioksidan ajanların okside olmuş formlarını indirger,

metal şelatör olarak görev yapar. Lipoik asit en sık tip I ve tip II diyabet hastalarında diyabetik periferik nöropati tedavisi olmak üzere Alzheimer gibi beyin kognitif disfonksiyonlarında, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve osteoporoz tedavisinde potansiyel ajan olarak kullanılmaktadır. Alfa-lipoik asitin, endotelial disfonksiyonunu iyileştirdiği, egzersiz sonrası oksidatif stresi azalttığı, ateroskleroz gelişimine karşı koruduğu, oluşmuş ateroskleroz plağının ilerlemesini engellediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{27,28}

Alfa-lipoik asitin diyabetik retinopati gelişimindeki etkisi esas olarak hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. Diyabetik ratlarda yapılan çalışmalarda lipoik asitin rat retina kapiller hücrelerindeki apoptozisi ve VEGF seviyesini azalttığı gösterilmiştir.^{29,30}

Tip I diyabetli 170 hastada ve tip II diyabetli 235 hastada yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrolü bir çalışmada 2 yıl boyunca günlük 600 mg ALA verilmiş ancak diyabetik maküler ödem üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.³¹ Günlük 400 mg ALA ile birlikte diğer antioksidanların verildiği bir başka çalışmada ise 30 gün sonrasında 32 diyabetik hastada elektroretinogramda düzelme görülmüştür.³²

Lutein

Göz, diğer insan dokuları içinde en fazla konsantrasyonda bir karotenoid olan lutein ve zeaksantin içerir. Lutein besinlerle alındıktan sonra gastrointestinal sistemden yağ ile birlikte absorbe olur ve lipoproteinlerle taşınır. Apolipoprotein E, serumda lutein transportunda rol oynar.³³ Kolesterol varlığında lutein hücre zarındaki satüre yağ bölgelerinden ayrılır, karetonoidden zengin yapıları oluşturmak üzere doymamış fosfolipitler içinde birikir.³⁴ Dokuya özel lutein konsantrasyonu diyetle alıma bağlıdır.^{35,36} Lutein ve onun streoizomeri olan zeaksantin, luteanın sarı renginden sorumludur ve retinanın iç ve dış pleksiform tabakasında yoğunlaşmıştır.^{37,38} Gözde lutein dağılımı farklılık gösterir. Periferik retina, RPE, koroid ve siliyer cisimde yüksek miktarlarda bulunurken iris ve lenste düşük miktarlarda bulunur.^{39,40} İnsan foveasında luteinin zeaksantine oranı yaklaşık olarak 1:2'dir.^{41,42} ROS, retinada rod dış segmentinde ekstramitokondrial oksidatif fosforilasyon ürünü olarak ortaya çıkar. Retinanın oksijen kullanımının artması sonucu ortaya çıkan oksijen radikalleri fotoreseptör apoptozisini başlatır.^{43,44} Luteinin retinada başlıca görevi oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini retinadan uzaklaştırmaktır. Ek olarak lutein selektif olarak mavi ışığı absorbe ederek retinayı fotoreseptör hasarına karşı da korumaktadır.⁴⁵ Luteinin diyabetik retinopatideki rolü üzerine literatür bilgilerimize göre çok fazla çalışma

yoktur. Hu ve ark.,⁴⁶ yapmış olduğu bir çalışmada serum lutein ve zeaksantin seviyeleri normal bireylerle karşılaştırılmış, non-proliferatif diyabetik retinopatisi olan bireylerde belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Diyete zeaksantin ve lutein eklenmesi ile görme keskinliğinde düzelme ve foveal kalınlıkta azalma gösterilmiştir.

Resveratrol

Resveratrol (trans-3,5,4-trihidroksistilben) üzüm, fıstık, dut gibi çeşitli bitkilerde bulunur. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antikoagülan, kardiyoprotektif, vasoprotektif etkileri vardır.⁴⁷⁻⁴⁹ Son yıllarda diyabetin patogeneğinde oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü fark edilince diyabet komplikasyonlarının tedavisinde ve korunmasında resveratrolün rolü çok sayıda araştırmaya konu olmuştur.^{47,49,50} Resveratrol ile tedavide kan glukoz, lipit peroksidasyon, proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin düştüğü ve apoptozisin azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{48,50-53}

Kim ve ark.,^{54,55} diyabetik fare retinasında 4 hafta süreyle resveratrol verilmesini takiben nöronal apoptozisin engellendiğini ve erken dönemde VEGF salınımının inhibe edildiğini göstermişlerdir. Resveratrol günlük kullanılan vitamin tabletleri içerisine katılmaya başlanmıştır ve bunun kullanımının etkili, güvenli ve tolere edilebilir olduğu düşünülmektedir. Farhad Ghadiri Soufi ve ark.,⁵⁶ oral resveratrolün antioksidan ve antihiperglisemik etkisini deneysel tip II diyabet modelinde araştırmışlardır. Dört ay resveratrol tedavisi sonrası diyabetik farelerde resveratrol verilmeyen diyabetik farelere göre HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak azalma ve retina morfolojisinde iyileşme tespit etmişlerdir. Bu çalışmada apoptozis oranı hem resveratrol verilmeyen diyabetik farelerde hem de resveratrol verilen diyabetik farelerde normal farelere göre belirgin olarak yüksek çıkmıştır ve bu literatürdeki başka çalışmalarla uyumludur.^{57,58}

Khan ve ark.,⁵⁹ resveratrolün retinal neovaskülarizasyondan koruduğunu ve yeni oluşmaya başlayan kan damarlarını elimine ettiğini göstermişlerdir.

Vitamin C

Vitamin C, serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırarak retinopatiden korurken protein glikolizasyonunu engeller,^{60,61} kapiller permeabilite⁶² ve frajiliteyi⁶³ azaltır. Birçok çalışmada da diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre vitamin C seviyesi daha düşük, diyabetik retinopatisi olanlarda ise en düşük seviyede bulunmuştur.^{64,65}

Vitamin E

Vitamin E tıpkı vitamin C gibi oksidatif hasardan ve protein glikolizasyonundan korur.⁶⁰ Hayvan çalışmalarında diyabetiklerde glutatyon seviyelerinin düşük

olduğunu, vitamin C ve vitamin E takviyesi ile glutasyon seviyelerinin arttırılabileceği gösterilmiştir.⁶⁶ Ancak yüksek serum askorbik asit ve alfa-tokoferol düşük serum askorbik asit ve alfa-tokoferole sahip kişilerde daha az diyabetik reinopati olacağı hipotezine dayanarak yapılan bir başka çalışmada serum antioksidan seviyesiyle retinopati arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.⁶⁷

L-Karnitin

L-karnitin, plasebo ile karşılaştırıldığında diyabetik farelerdeki anormal elektoretinogram dalgalarını düzelttiği gösterilmiştir.⁶⁸ Karnitin nasıl etki gösterdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bir başka çalışmada karnitin insülin dirençli diyabetik hastalarda insülin sensitivitesini iyileştirdiği görülmüştür.⁶⁹

Taurin

Taurin bir esansiyel aminoasittir. Osmolarite ve hücre içi kalsiyum düzenlenmesinde rol oynadığı gibi hücre koruyucu ve antioksidan etkisi de vardır. Retina dahil vücuttaki birçok dokuda bulunur. Yapılan bir çalışmada taurinin yüksek kan glukoz konsantrasyonlarında glikolize hemoglobülin seviyesini ve alyuvarlardaki lipit peroksidasyonunu azalttığı, Na-K ve Ca+2 ATPaz enzim aktivitesindeki azalmaya karşı koruduğu görülmüştür.⁷⁰ Yapılan bir başka çalışmada ise diyabetik ratlara 4 ay boyunca taurin desteği yapılmış ve taurinin diyabete bağlı oluşan retinal değişiklikleri korumada bir rolü olabileceği vurgulanmıştır.⁷¹ Zeng k. ve ark.,⁷² diyabeti olan ratların bir kısmına %5 taurin verirken bir kısmına taurin vermemişler ve diyabeti olmayan taurin verilen ve verilmeyen ratlarla karşılaştırmışlardır. Taurin desteğinin kan glukoz konsantrasyonunu değiştirmede ancak diyabetik ratların retinasında glutamat ve gama aminobutirik asit (GABA) seviyelerinde azalma yaptığını görmüşlerdir. Chen K ve ark.,⁷³ hipoksiye bağlı retina gangliyon hücre hasarında taurinin potansiyel koruyucu rolünü göstermişlerdir. Ancak diyabetik retinopatide mitokondriyal bozukluğun düzeltilmesinde tedavi olarak taurin verilmesiyle ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin D

Düşük vitamin D seviyeleri tip II diyabetik hastalarda olduğu gibi⁷⁴ genel populasyonda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığıyla⁷⁵ ilişkili yayınlar vardır. Vitamin D seviyeleri, kişilerin güneşle teması, ten rengi ve diyabet gibi risk faktörlerinin varlığı nedeniyle değişiklik gösterir. Tip I diyabetik hastalarında proliferatif diyabetik retinopatiye ilerlemede vitamin D'nin rolünün araştırıldığı bir çalışmada ciddi vitamin D eksikliğinin böbrek ve gözde mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde direkt bir rolü olmadığı görülmüştür.⁷⁶

Protein Kinaz C İnhibitörleri

Protein kinaz C, birçok izoformu olan kompleks bir enzim grubudur. Beta izoformu retinada yüksek konsantrasyonda bulunur ve diyabetik retinopati patogenezinde rol oynar. Doku hipoksisi, PKC aktivasyonuna neden olur. Artan PKC aktivasyonu VEGF artışı ve dolayısıyla bazal membranda kalınlaşma ve damar geçirgenliğinde artışla sonuçlanır. Diyabetik retinopatinin erken ve ileri evrelerindeki bu etkisi nedeniyle PKC inhibitörleri gündeme gelmiştir. Ruboksitaurin (RBX), PKC beta izoenzimini selektif olarak inhibe eden bir ajandır. Yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada nonproliferatif diyabetik retinopatisi olan 685 hastaya günlük 32 mg oral ruboksitaurin verilmiş ve 12 ayın sonunda plasebo ile tedavi edilen hastalarda görme kaybı %9.1 iken RBX ile tedavi edilen hastalarda görme kaybı %5.5; RBX verilen grupta maküla ödemi ilerlemesi plaseboya göre daha az ve maküler ödem için lazer ihtiyacı RBX verilen grupta %26 daha az tespit edilmiştir.⁷⁷ Yapılan faz III klinik çalışmada RBX verilen diyabetik hastalarda görme kaybı %2.3 iken plaseboda %4.4 bulunmuştur.⁷⁸ Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada 141 diyabetik hastaya 3 ay süreyle 50 mg, 100mg, 150 mg oral PKC412 veya plasebo verilmiştir. Yüksek doz ilaç alan grupta fovea kalınlığında azalma daha fazla ve görme keskinliğinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Ancak ilaca bağlı özellikle gastrointestinal yan etkilerin fazla olduğu görülmüştür.⁷⁹

Beta-karoten

Karotenoid, kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıklar gibi kronik hastalık gelişiminde rol oynayan güçlü bir antioksidandır. Bu antioksidanın diyabet patogenezindeki rolü hala aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada 111 tip II diyabetli hastanın plazma karotenoid konsantrasyonları ölçülmüş ve diyabetik retinopatisi olan hastalarda retinopati olmayan gruba göre alfa-karoten, beta-karoten ve beta-kriptoksantin seviyeleri daha düşük bulunmuştur.⁸⁰ Coyne T. ve ark.,⁸¹ Avustralya'da 25 yaş ve üstü 1597 kişide yapmış olduğu bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan ve tip II diyabeti olan kişilerde normal glukoz toleransı olan kişilere göre karotenoid seviyeleri özellikle beta-karoten seviyesi düşük bulunmuştur.

Ginkgolitler

Antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi vardır.⁸² Nöropatide hücre ölümünü azaltır, oksidatif mitokondri hasarına karşı korur.⁸³ Yapılan bir çalışmada diyabetik ve nondiyabetik (kontrol) ratlara 10 gün boyunca ginkgo biloba ekstresi (flavonoid+terpen) verilmiş ve plazma oksidatif stres değeri (tiyobarbitürik asit parçaları) ölçülmüştür.

Fortifiye ekstre ile tedavi edilen grupta retinal sitokin ve lipit peroksidasyon seviyeleri daha düşük bulunmuştur.⁸⁴ Zao M. ve ark.,⁸⁵ yapmış olduğu bir başka çalışmada 25 vasküler komplikasyonu olmayan diyabetik hastadan ve 15 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubundan periferik kandan mononükleer hücreler izole edilip in vitro kültürde çoğaltılmıştır. Ginkgo biloba ekstresi 0, 10, 25, 50 mg/l eklenmiştir. Diyabetik grupta süper oksit dismutaz aktivitesinde iyileşme, apoptozis oranında azalma tespit edilmiştir. Retinopatisi olan tip II diyabetli 25 kişiye 3 ay boyunca ginkgo biloba ekstresinin verildiği bir çalışmada⁸⁶ ise fibrinojen seviyelerinde azalma ve retinal kapiller kan akım oranında iyileşme görülmüştür.

SONUÇ

Diyabetik retinopatiden korunmak için kan şekeri kontrolü hayati önem taşırken çok sayıda besin de bu konuda yardımcı olmaktadır. Ancak klinik olarak kan şekeri kontrolünü sağlamak çok zordur. Diyabetik retinopati için standart ilaç azdır ve DR tedavisi, vasküler değişiklikler üzerine odaklanmıştır. Diyabetin indüklediği metabolik bozukluklardaki yolağın kırılması retinopati gelişimini azaltacak ya da engelleyecektir. Ancak elimizde bunu etkili bir şekilde sağlayacak henüz bir ilaç yoktur ve antioksidanlar bu tedavinin bir parçası olabilir. Yukarıda bahsedilen vitamin ve minerallerin metabolizmasıyla ilgili anlayamadığımız noktalar vardır. Bu tabletlerin uzun süreli kullanımı ile yan etkiler ortaya çıkabilir ve hastalığın farklı evrelerinde farklı etkiler yaratabilirler. Ayrıca bu vitamin ve minerallerin birlikte alınmasında birbirleriyle etkileşimleri hakkında henüz bilginiz de yeterli değildir. Yeni çalışmalar bu konuda olumlu sonuçlar vermesine rağmen daha ileri kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Gren DR, Amarante-Mendes GP. The point of no return: mitokondria, caspases and the commitment to cell death. *Result probl cell differ.* 1998;24:45-61.
- Liu CY, Lee CF, Wei YH. Role of reactive oxygen species-elicited apoptosis in the pathophysiology of mitochondrial and neurodegenerative diseases associated with mitochondrial DNA mutations. *J Formos Med Assoc* 2009;108:599-611.
- Engerman RL, Kern TS. Diabetic retinopathy: is it a consequence of hyperglycemia. *Diabet Med* 1985;2:200-203.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complication Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type I diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563-9.
- Fowler MJ. Mikrovascular and makrovasküler komplikasyonları diabetes. *Clin Diabet* 2008;26:77-82.
- Kumari S, Panda S, Mangaraj M, et al. Plasma MDA and antioksidan vitaminleri diyabetik retinopatide. *Indian J Clin Biochemistry* 2008;23:158-62.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:854-65.
- Browlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
- The Diabetes Control and Complication Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England J Med* 1993;329:977-86.
- The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England J Med* 2003;342:381-9.
- Barnett PA, Gonzales RG, Chylack LT, et al. The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. *Diabetes* 1986;35:426-32.
- Ganz MB, Seftel A. Glucose-induced changes in protein kinase C and nitric oxide are prevented by vitamin E. *Am J Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2000;278:146-52.
- Yung S, Chau MKM, Zhang Q, et al. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozocin-induced type I diabetic nephropathy. *Plos One* 2013;8(1):e54501.
- Ha H, Mi RY, Yoon JC, et al. Role of high glucose-induced nuclear factor- κ B activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:894-902.
- Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, et al. High glucose-induced transforming growth factor beta-1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-9.
- Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications on diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-12.
- Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VI. Mural cells of retinal capillaries. *Arch Ophthalmol* 1963;69:492-502.
- Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989;38:1203-6.
- Kowluru RA, Jirousek MR, Stramm LE, et al. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or experimental galactosemia. V. Relationship between protein kinase C and ATP ases. *Diabetes* 1998;47:464-9.
- Kowluru RA, Odenbach S. Effect of longterm administration of alpha lipoic acid on retinal capillary cell death and the development of retinopathy in diabetic rats. *Diabetes* 2004;53:3233-8.
- Kowluru RA, Kanwar M, Chan PS, et al. Inhibition of retinopathy and retinal abnormalities in diabetic rats with AREDS-based micronutrients. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1266-72.
- Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, et al. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid Redox Signal* 2110;13:797-805.
- Madsen-Bouterse S, Zhong Q, Mohammad G, et al. Oxidative damage of mitochondrial DNA in diabetes and its protection by manganese superoxide dismutase. *Free Radic Res* 2010;44:313-21.
- Miranda M, Muriach M, Roma J, et al. Oxidative stress in a model of experimental diabetic retinopathy: the utility of peroxynitrite scavengers. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006;81:27-32.
- Uçgun Nİ, Yarışan A, Düzgüncinar Ö, et al. Diyabetik retinopati ve oksidatif stres. *Ret-Vit* 2005;13:299-302.
- Packer L, Witt E.H, Tritschler H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine* 1995;19:227-50.
- McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, et al. Effect of alpha-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis* 2011;10:217.
- Ying Z, Kherada N, Farrar B, et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sci* 2010;86:95-102.
- Kowluru R. A. Effect of reinstatement of good glysemic control on retinal oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats. *Diabetes* 2003;52:818-23.
- Lin J, Bierhaus A, Bugert P. Effect of R-(+)- alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2006;49:1089-96.
- Haritoğlu C, Gerss C, Hammes HP, et al. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2011;226:127-37.
- Nebbio M, Federici M, Rusciano D, et al. Oxidative stress in pre-retinopathic diabetes subjects and antioxidants. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:257-63.
- Loane E, McKay G.J, Noalan J.M. Apolipoprotein E genotype is associated with macular pigment optical density. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51:2636-43.

34. Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol. Lett* 2004;150:57-83.
35. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, et al. Macular pigment and percentage of body fat. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci* 2004;45:3940-50.
36. Riso P, Porrini M. Determination of carotenoids in vegetable foods and plasma. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67:47-54.
37. Snodderly D.M, Auran J.D, Delori F.C. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:674-85.
38. Sommerburg O.G, Siems W.G, Hurst J.S, et al. Lutein and zeaxanthin are associated with photoreceptors in the human retina. *Curr Eye Res* 1999;19:492-5.
39. Berstein B.S, Khachik F, Carvahó LS, et al. Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissues of the human eye. *Exp Eye Res* 2001; 72:215-23.
40. Khachik F, de Moura F.F, Zhao D.Y, et al. Transformations of selected carotenoids in plasma, liver, and ocular tissues of humans and in non-primate animal models. *Investig Vis Sci* 2002;43:3383-92.
41. Trieschmann M, Spital G, Lommatzsch A, et al. Macular pigment: Quantitative analysis on autofluorescence images. *Graefes Arc Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1006-12.
42. Nolan E, Beatty S. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: The Irish Longitudinal Study on Ageing. *Ophthalmol Res* 2010;44:131-9.
43. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitochondrial aerobic metabolism in retinal rod outer segments: New perspectives in retinopathies. *Med Hypotheses* 2012;78:423-7.
44. Panfoli I, Caizia D, Ravera S, et al. Extramitochondrial tricarboxylic acids cycle in retinal rod outer segments. *Biochimie* 2011;93:1565-75.
45. Nilsson S.E, Sundelin S.P, Wihlmark U, et al. Aging of cultered retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol* 2003;106:13-6.
46. Hu B.J, Hu Y.N, Lin S, et al. Application of lutein and zeaxanthin in non-proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2011;4:303-6.
47. Csiszar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1215:117-22.
48. Lee SM, Yang H, Tartar DM, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese Mouse model of type I diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1136-46.
49. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol* 2010;635:1-8.
50. Sharma S, Misra CS, Arumugam S, et al. Antidiabetic activity of resveratrol, a known SIRT 1 activator in a genetic model for type 2 diabetes. *Phytother Res* 2011;25:67-73.
51. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol* 2010;224:423-32.
52. Sharma S, Kumar A, Arora M, et al. Neuroprotective potential of combination of resveratrol and 4-amino 1,8 naphthalimide in experimental diabetic neuropathy: focus on functional, sensorimotor and bio-chemical changes. *Free Radic Res* 2009;43:400-8.
53. Zhang H, Morgan B, Potter BJ, et al. Resveratrol improves left ventricular diastolic relaxation in type 2 diabetes by inhibiting oxidative/nitrative stress: in vivo demonstration with magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:985-94.
54. Kim YH, Kim YS, Kang SS, et al. Resveratrol inhibits neuronal apoptosis and elevated Ca²⁺/calmodulin dependent kinase II activity in diabetic Mouse retina. *Diabetes* 2010;59:1825-35.
55. Kim YH, Kim YS, Roh GS, et al. Resveratrol blocks diabetes induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in Mouse retinas. *Acta Ophthalmol* 2012;90:31-7.
56. Farhad GS, Daryoush M, Hamid A. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor K_b-apoptosis pathway. *Pharmacological Reports* 2012;64:1505-14.
57. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neuronal to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1156-63.
58. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:95-103.
59. Khan AA, Dace DS, Ryazanov AG, et al. Resveratrol regulates pathological angiogenesis by a eukaryotic elongation factor-2 kinase-regulated pathway. *Am J Pathol* 2010;177:481-92.
60. Ceriello A, Quatraro A, Gugliano D. New insights on non-enzymatic glycosylation may lead to therapeutic approaches for the prevention of diabetic complications. *Diabet Med* 1992;9:297-9.
61. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of protein. *Diabetes* 1992;41:167-73.
62. Cox BD, Butterfield WJ. Vitamin C supplements and diabetic cutaneous capillary fragility. *BMJ* 1975;3:205.
63. Ali SM, Chakraborty SK. Role of plasma ascorbate in diabetic microangiopathy. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1989;15:47-59.
64. Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, et al. Investigation of relationship between free radical activity and vitamin C metabolism in elderly diabetic subjects with retinopathy. *Gerontology* 1992;38:268-74.
65. Rema M, Mohan V, Bhaskar A, et al. Does oxidant stress play a role in diabetic retinopathy? *Indian J Ophthalmol* 1995;43:17-21.
66. Kowlura R, Kern TS, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia. II. Comparison of gamma-glutamyl transpeptidase in retina and cerebral cortex and effects of antioxidant therapy. *Curr Eye Res* 1994;13:891-6.
67. Millen AE, Gruber M, Klein R, et al. Relations of serum ascorbic acid and alpha tocopherol to diabetic retinopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003;158:225-33.
68. Lwitt S, Malone JL, Salem A, et al. Acetyl-L-carnitine corrects electroretinographic deficits in experimental diabetes. *Diabetes* 1993;42:1115-8.
69. Pescosolido N, Imperatrice B, Karavitis P. Ocular disorders secondary to systemic disease and the potential role of carnitines. *Drugs R D* 2008;1:15-22.
70. Nandhini TA, Anuradha CV. Inhibition of lipid peroxidation, protein glycation and elevation of membrane iol pump activity by taurine in RBC exposed to high glucose. *Clin Chim Acta* 2003;336:129-35.
71. Di Leo MA, Santini SA, Cercone S, et al. Chronic taurine supplementation ameliorates oxidative stress and Na⁺ K⁺ ATPase impairment in the retina of diabetic rats. *Amino Acids* 2002;23:401-6.
72. Zeng K, Xu H, Mi M, et al. Dietary taurine supplementation prevents glial alterations in retina of diabetic rats. *Neurochem Res* 2009;34:244-54.
73. Chen K, Zang Q, Wang J, et al. Taurine protects transformed rat retinal ganglion cells from hypoxia-induced apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction. *Brain Res* 2009;1279:131-8.
74. Joergensen C, Gall MA, Smedes A, et al. Vitamin D levels and mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-43.
75. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
76. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, et al. Vitamin D levels, microvascular complications and mortality in type I diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1081-1085.
77. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxitaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-30.
78. Sheetz MJ, Aiello LP, Davis MD, et al. The effect of the oral PKC beta inhibitor ruboxitaurin on vision loss in two phase 3 studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1750-7.
79. Peter A. Compochiaro, the C99-PKC412-003 Study Group: Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:922-31.
80. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, et al. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. *Br J Nutr* 2009;101:270-7.
81. Coyne T, Ibiebele TI, Bade PD, et al. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr* 2005;82:685-93.
82. Ilieva I, Ohgami K, Shiratori K, et al. The effects of ginkgo biloba extract on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Experimental Eye Research* 2004;79:181-7.
83. Yoshikawa T, Naito Y, Kondo M. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. *Antioxidants and Redox Signaling* 1999;1:469-80.
84. Bucolo C, Marazzo G, Platania CBM, et al. Fortified extract of red berry, ginkgo biloba and white willow bark in experimental early diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes Research* 2013;2013:432695.
85. Zhao M, Wang XX, Wan WH. Effects of the ginkgo biloba extract on the superoxide dismutase activity and apoptosis of endothelial progenitor cells from diabetic peripheral blood. *Genet Mol Res* 2014;13:220-7.
86. Huang SY, Jeng C, Kao SC, et al. Improved haemorrhological properties by ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. *Clin Nutr* 2004;23:615-21.