

# بیومارگرهای زخم پای دیابتی

● دکتر محمد علی تخشید  
استاد تمام گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده  
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز



● دکتر زهرا رضوانی  
استادیار گروه زیست شناسی سلولی مولکولی،  
دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان



● فاطمه خانی  
کارشناس ارشد گروه زیست شناسی سلولی  
مولکولی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان



## چکیده

می‌باشد که با هیپرگلیسمی مزمن مشخص می‌شود. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، حدود ۴۲۲ میلیون نفر به دیابت شیرین مبتلا هستند و پیش بینی می‌شود که تا سال ۲۰۴۵، حدود ۲۷۱ میلیون نفر دیگر به دیابت دچار خواهند شد. دیابت شیرین به چهار گروه دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، دیابت حاملگی و سایر انواع دیابت تقسیم می‌گردد. بیماران با دیابت نوع ۱ دارای نشانگرهای تخریب سیستم ایمنی، از جمله اتو آنتی بادی‌های ضد انسولین، اتو آنتی بادی‌های ضد گلو تامیک اسید دکربوکسیلاز می‌باشند که موجب تخریب سلول‌های بتا و بروز دیابت می‌گردد. دیابت نوع ۲ به عنوان دیابت بزرگسالان نیز شناخته می‌شود افراد مبتلا به این نوع دیابت اغلب در برابر عملکرد انسولین مقاوم هستند. چاقی، سبک زندگی بی تحرک، افزایش سن و عامل ژنتیکی از عوامل ایجاد این بیماری هستند. عدم تحمل گلوکز که برای اولین بار در دوران بارداری تشخیص داده می‌شود، دیابت بارداری نامیده می‌شود (۱).

دیابت شیرین ممکن است به عوارض مزمن منجر شود که نتیجه کنترل نادرست بیماری است. بسیاری از عوارض حتی در زمان اولین تشخیص دیابت بروز می‌کند. دیابت به دلیل ایجاد عوارض قلبی، کلیوی،

زخم پای دیابتی (diabetic foot ulcer) یکی از عوارض مزمن اصلی دیابت شیرین و علت عمده ناتوانی و مرگ و میر بیماران دیابتی است. تشخیص سریع زخم پای دیابتی موجب کاهش مدت زمان بستری شدن و جلوگیری از ناتوانی و مرگ و میر بیماران می‌گردد. بیومارگرهای التهابی مانند پروکلسی تونین، پنتراکسین-۳، پروتئین واکنشی C، اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تومور- $\alpha$  برای تشخیص زود هنگام بیماری و همچنین تشخیص زخم پای دیابتی عفونی از غیر عفونی پیشنهاد شده‌اند. با پیشرفت فناوری زیستی کارایی بیومارکرهای جدیدی مانند میکرو RNA ها نیز در تشخیص و هدف درمانی زخم پای دیابتی مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه مروری این بیومارکرها معرفی و محاسن و محدودیت هر روش مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

**کلمات کلیدی:** زخم پای دیابتی، پروکلسیتونین، پروتئین واکنشی C، آلبومین تغییر یافته در ایسکمی

## مقدمه






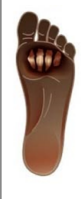
دیابت شیرین شایع‌ترین اختلال متابولیسم کربوهیدرات



## □ طبقه بندی زخم پای دیابتی

سیستم‌های طبقه بندی ابزار مهمی در مدیریت بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی هستند و به تصمیم‌گیری بالینی، کاهش طول مدت بستری در بیمارستان، کاهش بار اقتصادی بیماری و اجتناب از اقدامات غیر ضروری کمک می‌کنند (۴). کاربردی‌ترین سیستم‌های طبقه بندی زخم پای دیابتی سیستم واگنر (Wagner) می‌باشد. سیستم طبقه بندی زخم پای دیابتی واگنر عمق زخم و وجود استئومیلیت یا گانگرن را ارزیابی می‌کند. این سیستم در پیش بینی قطع عضو اندام تحتانی مؤثر است. در این درجه‌بندی، برای آنالیز زخم و گزینه درمانی از مقیاس ۰ تا ۵ استفاده می‌شود. اگر چه این سیستم بیشتر از سایر روش‌ها استفاده می‌شود، اما فقط دو ویژگی زخم (عمق و ظاهر) را در نظر می‌گیرد و وجود ایسکمی یا عفونت را نادیده می‌گیرد (۴).

جدول ۱: درجه بندی زخم پای دیابتی بر اساس سیستم واگنر

درجه	0	1	2	3	4	5
بندی زخم پای دیابت						
نوع پوست	پوست سالم	زخم سطحی	زخم عمیق که از پوست و لیگامان‌ها عبور کرده	زخم عمیق با دمل چرکی یا استئومیلیت	فتقر یا جزئی با	فتقر یا در کل با

## □ بیومارکرهای زخم پای دیابتی

### سرعت رسوب گلوبول قرمز

#### (ESR: Erythrocyte sedimentation rate)

یک آزمایش خون شناسی است که نشان دهنده و افزایش فعالیت التهابی در بدن ناشی از بیماری خود ایمنی، عفونت‌ها یا تومورها باشد. ESR برای هیچ بیماری اختصاصی نیست، اما در ترکیب با سایر آزمایش‌ها برای تعیین وجود افزایش فعالیت التهابی استفاده می‌شود. ESR به دلیل تکرار پذیری و هزینه کم مدت‌هاست به عنوان یک "شاخص

چشمی و اعصاب محیطی، از علل مهم و شایع مرگ و میر در سراسر جهان است. خطر ابتلا به عوارض عروقی مانند رتینوپاتی، نوروپاتی و اختلالات عروقی محیطی در اندام تحتانی در بیماران دیابتی وجود دارد. اختلال عروقی محیطی به همراه نوروپاتی می‌تواند منجر به زخم پای دیابتی شود. ۱۵ تا ۲۵ درصد از بیماران دیابتی از زخم پای دیابتی رنج می‌برند و قطع عضو ناشی از زخم پای دیابتی اصلی‌ترین علل ناتوانی و مرگ و میر هستند. اغلب کسانی که قطع عضو شده‌اند ابتدا از زخم پای دیابتی رنج برده و سپس به گانگرن یا عفونت شدید دچار می‌شوند. شیوع جهانی زخم پای دیابتی به ۶/۳ درصد رسیده است و در بیماران مرد دیابتی بیشتر از بیماران زن مشاهده می‌شود. اختلال عروقی محیطی به همراه نوروپاتی می‌تواند منجر به زخم پای دیابتی شود در زخم پای دیابتی، معمولاً اعصاب پاها درگیر شده و علائمی مانند بی‌حسی، سوزش، درد و سوزن سوزن شدن به وجود می‌آید. نوروپاتی یکی از عوامل اصلی در بروز زخم‌های پای دیابتی است و بیماران دیابتی با نوروپاتی تقریباً دو برابر بیشتر از بیماران بدون نوروپاتی به این زخم‌ها مبتلا می‌شوند (۲). همچنین، بیماران دیابتی به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو با مشکلات بیشتری مواجه هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی، سطوح پرواکسیدان‌هایی مانند مالون دی‌آلدئید افزایش می‌یابد و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های زخم این بیماران کاهش می‌یابد (۳).

اگر بتوان خطرات زخم پای دیابتی را در بیماران دیابتی زودتر ارزیابی کرد، نرخ بستری شدن، ناتوانی و مرگ و میر کاهش خواهد یافت. بیومارکرها در تشخیص زود هنگام، پیشگیری از بیماری و پیش بینی پیشرفت بیماری اهمیت زیادی دارند. به علاوه در کشف و توسعه داروهای جدید یا ارزیابی استراتژی‌های درمانی نقش ایفا می‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در بیوشیمی، زیست‌شناسی مولکولی و ژنومی به شناسایی بیومارکرهای بیشتری منجر شده است. در این مقاله، به معرفی بیومارکرهای زخم پای دیابتی پرداخته می‌شود.



بیماری " استفاده می‌شود (۵). گلبول‌های قرمز خون معمولاً در افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی مانند عفونت، سرطانی یا اختلالات خود ایمنی با سرعت بیشتری رسوب می‌کنند. در این شرایط پروتئین‌های خون افزایش می‌یابد و باعث می‌گردد گلبول‌های قرمز خون به هم چسبیده و سریع‌تر ته نشین شوند. گروهی از گلبول‌های قرمز آرایشی به نام رولو تشکیل می‌دهند (۶). تشکیل رولو و بنابراین ESR تحت تأثیر مقادیر ایمونوگلوبولین‌ها و پروتئین‌های فاز حاد (پروترومبین، پلاسمینوژن، فیبرینوژن، پروتئین واکنشی C (CRP)، آلفا-۱ آنتی تریپسین، هاپتوگلوبین، پروتئین‌های مکمل) است که در شرایط التهابی وجود دارند (۷). هر فرآیندی که سطح فیبرینوژن را افزایش دهد مثل بارداری، عفونت، دیابت، بیماری کلیوی در مرحله نهایی، بیماری قلبی، بدخیمی ممکن است ESR را افزایش دهد. در زخم‌های پای دیابتی، التهاب یکی از عوامل کلیدی در طول درمان و بهبود زخم است و ESR می‌تواند به عنوان یک شاخص غیر مستقیم از شدت التهاب و فرآیند التهابی در زخم پای دیابتی مورد استفاده قرار گیرد. در افرادی که به زخم پای دیابتی مبتلا هستند، مقادیر بالای ESR معمولاً نشان دهنده التهاب شدیدتر یا عفونت است (۸).

### □ پروکلسی تونین

پلی پتیدی است با ۱۱۶ اسید آمینه که توسط سلول‌های C تیروئید، سلول‌های پارانشیمی کبد، ریه و کلیه آزاد می‌شود و نقش مهمی در تشخیص عفونت باکتریایی ایفا می‌کند (۹). سطح پروکلسی تونین در افراد سالم بسیار پایین ( $<0.1 \text{ ng/ml}$ ) است. با این حال، در طول عفونت‌های شدید با تظاهرات سیستمیک، سطح پروکلسی تونین به بیش از ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر افزایش می‌یابد. قابل توجه است که مقادیر زیاد پروکلسی تونین تولید شده در طول عفونت منجر به افزایش سطح یا فعالیت کلسی تونین پلازما نمی‌شود (۱۰). برخلاف نیمه عمر کوتاه کلسی تونین (۱۰ دقیقه)، پروکلسی تونین نیمه عمر طولانی (حدوداً  $22 \pm 35$  ساعت) در سرم دارد (۱۱). در طول عفونت‌های سیستمیک شدید پروکلسی تونین احتمالاً توسط بافت‌های خارج تیروئید تولید می‌شود. بیمارانی که

قبلاً تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی کامل قرار گرفته‌اند، همچنان می‌توانند سطوح بالایی از پروکلسی تونین را در طول یک دوره عفونی شدید تولید کنند. سطوح سرمی پروکلسی تونین در طول عفونت‌های باکتریایی، انگلی یا قارچی شدید با تظاهرات سیستمیک افزایش می‌یابد. سطوح پروکلسی تونین در طول عفونت‌های ویروسی شدید یا واکنش‌های التهابی با منشأ غیر عفونی افزایش نمی‌یابد یا فقط به میزان متوسطی افزایش می‌یابد (۱۰). با توجه به یافته‌های فوق، پروکلسی تونین به عنوان شاخص عفونت‌های عمومی شدید و سپسیس پیشنهاد شده است. با این حال، یک نشانگر تخصصی عفونت نیست زیرا عفونت‌های موضعی یا عفونت‌های بدون تظاهرات سیستمیک ممکن است باعث افزایش اندک یا بدون افزایش سطح پروکلسی تونین شوند (۱۲). سندرم‌های التهابی سیستمیک با علل غیر عفونی نیز منجر به افزایش سطح پروکلسی تونین می‌شوند. بیمارانی مبتلا به تروما یا جراحی بزرگ (۱۳) و بیمارانی که تحت بای پس قلبی ریوی قرار می‌گیرند ممکن است با افزایش سطح پروکلسی تونین بدون هیچ گونه شواهدی از عفونت شدید مراجعه کنند (۱۴). پروکلسی تونین اخیراً یک نشانگر مورد توجه در تشخیص زخم پای دیابتی عفونی بوده است. نشان داده شده است که پروکلسی تونین ممکن است به عنوان شاخص کلیدی برای تشخیص بیمارانی با زخم پای دیابتی عفونی عمل کند. این مطالعه نشان داد که پروکلسی تونین دارای کارایی تشخیصی بیشتری نسبت به CRP و ESR در تشخیص زخم پای دیابتی عفونی است. هنگامی که حد برش ۰/۵ نانوگرم/میلی لیتر استفاده گردید حساسیت پروکلسی تونین برابر با ۵۴ درصد و ویژگی آن ۱۰۰ درصد بود و همچنین ارزش پیش بینی مثبت ۱۰۰ درصد و ارزش پیش بینی منفی ۱۲ درصد بود. علاوه بر این، سطح پروکلسی تونین در گردش محیطی به طور مثبت با سیتوکین‌های مانند اینترفرون گاما همبستگی داشت. همچنین، تفاوت سطح پروکلسی تونین بین زخم پای دیابتی عفونی و غیر عفونی به ۷ برابر رسید که بهتر از شاخص‌های سنتی مانند CRP و ESR بود و حساسیت و ویژگی بالاتری داشت. نشان داده شده است که سطوح پروکلسی تونین و CRP در گروه زخم پای دیابتی عفونی به



طور قابل توجهی بالاتر از گروه زخم پای دیابتی غیر عفونی می‌باشد، در حالی که سطوح ESR و شمارش گلبول‌های سفید نیز بالاتر بود اما توانایی کمتری در تمایز زخم پای دیابتی عفونی از غیر عفونی داشت. (۱۵) در مطالعه دیگری نشان داد که سطوح پروکلسی تونین و CRP در گروه زخم پای دیابتی عفونی به طور قابل توجهی بالاتر از گروه زخم پای دیابتی غیر عفونی است، در حالی که سطوح ESR و شمارش گلبول‌های سفید نیز بالاتر بود اما توانایی کمتری در تمایز زخم پای دیابتی عفونی از غیر عفونی داشت. همچنین گزارش شده است که پروکلسی تونین و CRP به طور قابل توجهی با درجه عفونت زخم پای دیابتی مرتبط هستند جالب است که تنها سطوح پروکلسی تونین قادر به تمایز زخم پای دیابتی عفونی بود. ولسیاریس و همکاران نتیجه گیری کردند که سطوح پروکلسی تونین در تشخیص تمایز زخم پای دیابتی عفونی از غیر عفونی و تمایز بین عفونت‌های بافت نرم و استئومیلیت مؤثر است (۱۵).

#### □ پروتئین واکنشی C (CRP)

پروتئین واکنشی C یک پروتئین التهابی فاز حاد هوموپنتامری است، که در ابتدا در سال ۱۹۳۰ توسط تیلت و فرانسیس در حین بررسی سرم بیماران مبتلا به مرحله حاد عفونت پنوموکوک کشف شد و به دلیل واکنش با کپسول پلی ساکاریدی C پنوموکوک این چنین نام گذاری شد. القای رونویسی ژن CRP عمدتاً در سلول‌های کبدی در کبد در پاسخ به افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی، به ویژه اینترلوکین-۶ رخ می‌دهد (۱۶). CRP در شرایط التهابی مانند آرتریت روماتوئید، برخی از بیماری‌های قلبی عروقی و عفونت بیان بالایی از خود نشان می‌دهد (۱۷). غلظت CRP در سرم در برخی از عفونت‌های باکتریایی تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد (۱۸). با این حال، زمانی که محرک‌ها به پایان می‌رسند، مقادیر CRP طی ۱۸ تا ۲۰ ساعت کاهش می‌یابد (۱۹). سطوح پلاسمایی CRP از حدود ۱ میکروگرم در میلی لیتر به بیش از ۵۰۰ میکروگرم در میلی لیتر در عرض ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از آسیب شدید بافتی مانند تروما و سرطان پیشرونده افزایش می‌یابد

(۲۰). گزارش شده است که IL-6 القاء کننده اصلی بیان ژن CRP است و IL-1 این اثر را افزایش می‌دهد. با این حال، میزان تولید آن در بدن به عوامل دیگری نیز وابسته می‌باشد از جمله سن، جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن، وزن، سطح چربی و فشار خون. افزایش سطح سرمی CRP یک مارکر پیش بینی کننده مستقل قوی برای بیماری‌های قلبی عروقی در افراد بدون علامت است. سنجش‌های با حساسیت بالا، مانند سنجش‌های نفلومتریک، برای تشخیص سطوح پایه CRP و بیمارانی که در معرض خطر بیماری‌های قلبی عروقی هستند، استفاده می‌شوند. در فردی با سطح CRP بالاتر از ۳ میلی گرم در لیتر، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب افزایش می‌یابد.

تحقیقات نشان داده‌اند که سطح بالای CRP با دیابت مرتبط است. یک تحقیق نشان داد که در زخم‌های دیابتی حاد CRP و سایر پروتئین‌ها و مولکول‌های التهابی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابند، ولی این موضوع به عفونت‌های همراه ارتباطی ندارد. در مطالعه‌ای دیگر روی بیماران با زخم پای دیابت که تحت جراحی قرار گرفته بودند، مشخص شد که CRP بالا پیش‌بینی کننده‌ای قوی برای مرگ و میر است. به همین ترتیب، سطح بالای CRP یکی از عوامل خطر مستقل برای جراحی آمپوتاسیون در بیماران زخم پای دیابتی شناخته شد. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شد، CRP به عنوان یک بیومارکر مؤثر برای تشخیص شدت زخم‌های دیابتی معرفی شد. همچنین، CRP و پروکلسی تونین به طور خاص در تفکیک زخم‌های عفونی از غیر عفونی نقش مهمی دارند. نشان داده شده است که زخم پای دیابتی حاد و با افزایش قابل توجهی از پروتئین‌ها، سایتوکین‌ها مرتبط است، اما به عفونت همزمان مرتبط نیست و نشان دادند که بیماران با DFU حاد دارای افزایش قابل توجهی در CRP می‌باشند. در مطالعه دیگری سطوح CRP را در ۵۶ بیمار قطع عضو شده با زخم پای دیابتی و گانگرن پیش و پس از جراحی بررسی گردید. مطالعه نشان داد که ۴۲ درصد از بیماران در عرض ۲ هفته پس از جراحی فوت کردند. افزایش مرگ و میر با CRP پیش و پس از عمل  $\geq 1.5$  همراه بود، به طوری که سطوح بالای CRP سرمی پیش



بینی‌های کلیدی مرگ و میر بودند. دو عامل، CRP و سن بالا، به عنوان عوامل پیش‌بینی قابل اعتماد برای بیماران زخم پای دیابتی شناخته شدند. یک مطالعه آینده نگر نشان داد که CRP موثرترین شاخص برای تمایز زخم‌های درجه ۱ و درجه ۲ است. برعکس، تعداد گلبول‌های سفید و نوتروفیل‌ها تأثیر پیش‌بینی کننده‌ای نداشتند. (۲۱).

### □ پنتراکسین-۳

پنتراکسین-۳ توسط فاگوسیت‌های مونوکلئار، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های دندریتیک مایلوئیدی، سلول‌های گرانولوزا، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضلانی صاف و آدیپوسیت‌ها در محل التهاب سنتز می‌شود. بنابراین، سطح آن ممکن است به طور مستقیم‌تری التهاب عروقی را منعکس کند. در فرآیند التهاب، مقدار زیادی پنتراکسین-۳ در دیواره عروق تولید می‌شود که به عنوان تنظیم کننده اندوتلیال در ترومبوز و بیماری‌های عروق ایسکمیک عمل می‌کند و به فاکتور رشد فیبروبلاست‌های متصل شده و بنابراین به مهار آنژیوژنز و رگ زایی مجدد کمک می‌کند (۲۲).

اوزر و همکارانش نتیجه گیری کردند که پنتراکسین-۳ به‌عنوان شاخص معتبر برای تشخیص زخم پای دیابتی عفونی و غیر عفونی عمل می‌کند. بر اساس اندازه‌گیری نمونه‌های خون، سطح پنتراکسین-۳ در گروه‌های کنترل، زخم پای دیابتی عفونی و غیر عفونی به ترتیب ۵.۸۳، ۱.۴۷ و ۳.۲۶ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. پنتراکسین-۳ پلاسمایی با سطح قند خون به‌طور منفی همبستگی داشت (۲۳). تاکاشی و همکارانش دریافتند که پنتراکسین-۳ با وجود دیابت و هموگلوبین گلیکوزیله‌شده همبستگی دارد. هیپرگلیسمی مزمن سطح سرمی پنتراکسین-۳ را افزایش می‌دهد که ممکن است نشان‌دهنده تنظیم مثبت پنتراکسین-۳ توسط سطح قند خون باشد (۲۴). با این حال، شواهد فعلی درباره پنتراکسین-۳ به عنوان بیومارکر التهاب عروقی هنوز ناکافی است و اهمیت و عملکرد آن همچنان مورد بحث است و نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

### □ اینترلوکین‌ها

اینترلوکین‌ها (ILs) که توسط مونوپلاست‌های خونی و

ماکروفاژهای بافتی تولید می‌شوند، گروهی از سیتوکین‌ها هستند که برای عملکرد سیستم ایمنی، چه ذاتی و چه اکتسابی، بسیار حیاتی هستند. هنگامی که بدن به عفونت دچار می‌شود، اینترلوکین‌ها به سلول‌های هدف متصل می‌شوند تا آن‌ها را فعال و رفتار آن‌ها را تغییر دهند. سطح اینترلوکین‌ها در بیماران زخم پای دیابتی به همراه توسعه مقاومت به انسولین، التیام غیرطبیعی و کاهش در هنگام بهبودی زخم‌ها افزایش می‌یابد.

سابانجو و همکارانش نشان دادند که IL-18 در بیماران دیابتی با زخم نسبت به بیماران بدون زخم و گروه سالم به طور معنا داری بالاتر بود. با این حال، این یافته‌ها هنوز نشان نداده‌اند که آیا افزایش IL-18 علت یا نتیجه زخم پای دیابتی است. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای اثبات نقش IL-18 در زخم‌ها مورد نیاز است (۲۵). ویگلت و همکارانش گزارش دادند که IL-6 در بیماران با زخم پای دیابتی حد نسبت به بیماران دیابتی بدون زخم بالاتر بود (۲۶). مطالعات کولومام و همکارانش نیز نشان داد که سیتوکین‌های زیر مجموعه IL-20 در طول بهبودی طبیعی زخم‌ها افزایش یافته و می‌توانند به بهبود زخم‌های موش‌های دیابتی کمک کنند. از میان آن‌ها، IL-22 می‌تواند به بهبود عروق کمک کرده و بنابراین فرآیند بهبود زخم‌های پای دیابتی را به طور معناداری تسریع کند (۲۷).

### □ آلبومین تغییر یافته توسط ایسکمی (IMA: Ischaemia-Modified Albumin)

آلبومین موجود در گردش خون تحت تأثیر استرس اکسیداتیو و اسیدوز تغییراتی می‌کند در نتیجه، میل آن به کبالت کاهش می‌یابد. این نوع آلبومین تغییر یافته، آلبومین تغییر یافته توسط ایسکمی (IMA) نام دارد. Bar-Or و همکاران اولین کسانی بودند که نوعی روش سنجش را برای تعیین IMA بر اساس اندازه گیری میزان برهمکنش آن با کبالت توسعه دادند. در این روش تعداد مشخصی از یون‌های کبالت به نمونه سرم اضافه می‌شود و به آلبومین طبیعی متصل می‌شود اما به IMA متصل نمی‌شود. یون‌های آزاد کبالت باقی مانده با دی تیوتریتول واکنش می‌دهند و کمپلکس‌های رنگی را تشکیل می‌دهند



که می‌توان آن‌ها را به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری کرد. غلظت IMA مستقیماً با غلظت کمپلکس رنگی و بنابراین شدت رنگ متناسب است.

IMA یک مارکر جدید ایسکمی بافتی و استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود. گزارش شده است که سطح سرمی IMA در بسیاری از شرایط بالینی با استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد. نقش IMA به عنوان یک نشانگر عمومی برای ایسکمی بافتی در بسیاری از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است و دیابت یکی از حوزه‌های تحقیقاتی فعلی است. هیپرگلیسمی مزمن در بیماران مبتلا به دیابت شیرین با پیشرفت استرس اکسیداتیو و هیپوکسی همراه است. تجزیه و تحلیل تحقیقات بالینی و تجربی نشان داده است که نوع یک و دو دیابت با افزایش IMA مرتبط است که سطح آن به غلظت گلوکز، وجود عوارض و بیماری‌های همراه بستگی دارد. آخرین مطالعات استفاده از IMA را به عنوان یک نشانگر مستقل برای اختلال در متابولیسم گلوکز نشان می‌دهد. ایسکمی، التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی ممکن است سطوح IMA را نه تنها در سرم، بلکه در کلیه نیز افزایش می‌دهد. تجمع بیش از حد آن‌ها در امتداد ماتریکس خارج سلولی در گلوومرول و توپولو اینترستیتیوم منجر به آسیب اندوتلیال عروقی و ایجاد نفروپاتی دیابتی می‌شود. با توجه به نتایج، افزایش سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) همیشه با افزایش سطح IMA همراه است. مقادیر پایه IMA در بیماران مبتلا به ضایعات عروق محیطی بسیار بیشتر از بیماران بدون اختلالات قلبی عروقی است. بنابراین، IMA نه تنها یک معیار اضافی برای کنترل قند خون و تشخیص زودهنگام عوارض دیابت است، بلکه می‌تواند یک نشانگر پیش‌آگهی برای ضایعات عروق محیطی نیز باشد (۲۸).

#### □ میکرو RNA ها (miRNA ها)

میکرو RNAها قطعات کوچکی از RNA غیر کد کننده هستند که حدود ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید طول دارند و حدود یک سوم ژن‌های انسان را بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند. این miRNAها در خیلی از فرآیندهای بیولوژیکی مثل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و رشد نقش دارند و

در بروز خیلی از بیماری‌ها هم تأثیر گذار هستند. بیشتر miRNAها به صورت مستقل بیان می‌شوند و به خاطر انتقالات مختلفی که از سلول‌ها دارند، در مایعات بدن مثل خون، بزاق، مایع مغزی-نخاعی و ادرار پایدار هستند. به همین دلیل، miRNAهای گردش کننده به عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی می‌توانند برای تشخیص و درمان بیماری‌هایی مثل تومورها، دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی استفاده شوند. علاوه بر این، miRNAها می‌توانند به عنوان یک عامل درمانی جدید در کلینیک‌های مدرن هم استفاده شوند. مثلاً، لین و همکارانش سطح سرمی عامل القای هیپوکسی  $\alpha$ -HIF (HIF)-1 و VEGF و miR-217 را در بیماران مبتلا به زخم پای دیابتی، بیماران دیابتی و افراد سالم بررسی کردند. آن‌ها متوجه شدند که در بیماران با زخم پای دیابتی، miR-217 بالا و HIF-1 $\alpha$  و VEGF پایین است (۲۹). گائو و همکارانش نشان دادند که افزایش miR-155 در سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در شرایط قند بالا، عملکرد سلولی را کاهش می‌دهد و این موضوع نشان می‌دهد که miR-155 می‌تواند یک هدف درمانی برای زخم پای دیابتی باشد (۳۰). همچنین، ژانگ و همکارانش کاهش قابل توجهی در سطح miR-126 در بیماران دیابتی و زخم پای دیابتی مشاهده کردند که می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی و هدف درمانی برای درمان زخم پای دیابت پیشنهاد شود (۳۱).

#### □ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

با توجه به شیوع روزافزون دیابت و عوارض آن در سطح جهانی، ضروری است که تحقیقاتی در مورد بیومارکرهای پای دیابتی با استفاده از رویکردهای چندگانه انجام شود. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در درک بیماری‌زایی و درمان مشکلات پای دیابتی به دست آمده است. بیومارکرهای زخم می‌توانند به درک بهتر این بیماری، بهبود تشخیص زود هنگام بالینی، پیشگیری از بیماری، پیش بینی پیشرفت بیماری و حتی ارزیابی درمان کمک کنند. تحقیقات در مورد بیومارکرهای بیماری به سرعت در بسیاری از زمینه‌ها در حال توسعه است. برای مثال، برخی



پای دیابتی استفاده شود. از آنجا که زخم دیابتی یک بیماری سیستمیک پیچیده است، باید عوامل مختلفی مرتبط با اهمیت بالینی، اعتبارسنجی و هماهنگی شواهد بالینی در نظر گرفته شود. به طور خلاصه، مطالعه بیومارکرها در زخم دیابت هنوز در مراحل ابتدایی است و تلاش‌های مداوم در این زمینه به کشف بینش‌های جدید در درمان و بهبود سطوح پیشگیری و درمان آن کمک خواهد کرد.

از بیومارکرها فیزیکی ارزشمندی وجود دارند که برای تشخیص، استراتفیکاسیون ریسک یا پیگیری زخم پای دیابتی مورد توجه قرار گرفته‌اند. ایده آل این است که بیومارکرها جدید با مشاهدات بالینی ترکیب شوند و نتایج این مقایسه با بهترین آزمایش‌های معمول به عنوان شاخص‌های بالینی فعلی انجام شود و حتی روش‌های کمی برای تأیید همبستگی بین این بیومارکرها بالقوه جدید و مشاهدات بالینی زخم

#### References:

- 1- Organization WH. Classification of diabetes mellitus. 2019.
- 2- Armstrong DG, Tan T-W, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers: a review. *Jama*. 2023;330(1):62-75.
- 3- Vujčić S, Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Perović-Blagojević I, Stefanović T, Ilić-Mijačević S, et al. Oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients with diabetic foot. *Medicina*. 2022;58(12):1866.
- 4- Vera-Cruz PN, Palmes PP, Tonogan L, Troncillo AH. Comparison of WIFI, University of Texas and Wagner Classification Systems as Major Amputation Predictors for Admitted Diabetic Foot Patients: A Prospective Cohort Study. *Malays Orthop J*. 2020;14(3):114-23.
- 5- ICSH. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology)*. *J Clin Pathol*. 1993;46(3):198-203.
- 6- Abramson N. Rouleaux formation. *Blood*. 2006;107(11):4205.
- 7- Litalo MK, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann*. 2014;43(10):417-20.
- 8- Soleimani Z, Amighi F, Vakili Z, Momen-Heravi M, Moravvejji SA. Diagnostic value of procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), quantitative C-reactive protein (CRP) and clinical findings associated with osteomyelitis in patients with diabetic foot. *Human antibodies*. 2021;29(2):115-21.
- 9- Velissaris D, Pantzaris ND, Platanaki C, Antonopoulou N, Gogos C. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. A current literature review. *Rom J Int Med*. 2018;56(1):3-8.
- 10- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
- 11- Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:S212-6.
- 12- Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(3):275-9.
- 13- Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):680-4.
- 14- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection*. 1997;25(6):329-34.
- 15- Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):59-68.
- 16- Boras E, Slevin M, Alexander MY, Afjohi A, Gilmore W, Ashworth J, et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. *Cytokine*. 2014;69(2):165-79.
- 17- Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res*. 2004;30(3):261-77.
- 18- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999;7(2):169-77.
- 19- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
- 20- Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230(10):762-70.
- 21- Soimio M, Mamiemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(2):329-33.
- 22- Wang Z, Wang X, Zou H, Dai Z, Feng S, Zhang M, et al. The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1757.
- 23- Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Uğur K, Kiliç F, Telo S, Bal A, et al. Pentraxin-3: a new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? *International Wound Journal*. 2019;16(3):659-64.
- 24- Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T. Circulating pentraxin 3 is positively associated with chronic hyperglycemia but negatively associated with plasma aldosterone concentration. *PloS one*. 2018;13(5):e0196526.
- 25- Sabuncu T, Eren MA, Tabur S, Dag OF, Boduroglu O. High serum concentration of interleukin-18 in diabetic patients with foot ulcers. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2014;104(3):222-6.
- 26- Weigelt C, Rose B, Poschen U, Ziegler D, Friese G, Kempf K, et al. Immune mediators in patients with acute diabetic foot syndrome. *Diabetes care*. 2009;32(8):1491-6.
- 27- Kolumam G, Wu X, Lee WP, Hackney JA, Zavala-Solorio J, Gandham V, et al. IL-22R ligands IL-20, IL-22, and IL-24 promote wound healing in diabetic db/db mice. *PloS one*. 2017;12(1):e0170639.
- 28- Ghareghani O, Ghareghani S, Takhsid MA. Diagnostic values of ischemia modified albumin in diabetes-related complications: a narrative review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;22(1):35-46.
- 29- Lin C-J, Lan Y-M, Ou M-Q, Ji L-Q, Lin S-D. Expression of miR-217 and HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats. *Journal of endocrinological investigation*. 2019;42:1307-17.
- 30- Gao J, Zhao G, Li W, Zhang J, Che Y, Song M, et al. MiR-155 targets PTCH1 to mediate endothelial progenitor cell dysfunction caused by high glucose. *Experimental cell research*. 2018;366(1):55-62.
- 31- Zhang J, Sun X-J, Hu ZW, Wang L, Gu DM, Wang A-p. Increasing the miR-126 expression in the peripheral blood of patients with diabetic foot ulcers treated with maggot debridement therapy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(1):241-4.

