

New Treatments for Diabetic Retinopathy

Moradian S, MD; Kamrava K, MD; Kaharkaboodi AR, MD*

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: amirreza.opht@yahoo.com

Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness in the world. Strict control of blood sugar, blood pressure, laser therapy, pharmacotherapy and vitrectomy are of among common diabetic retinopathy treatments. Further studies to investigate the effect of protein kinase C inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, growth hormone and other proposed treatments for diabetic retinopathy are ongoing. Diabetic retinopathy is the most common micro-vascular complications of diabetes. Two important causes of visual loss in diabetic retinopathy are diabetic macular edema (DME) and proliferative diabetic retinopathy (PDR). Diabetic macular edema due to retinal blood barrier breakdown is caused by increased vascular permeability leading to increased thickness of the macula and fatty deposits. To avoid the mentioned complications, some standardized and approved treatment and also some new treatments which require further complementary investigation are proposed that they will be discussed in this article.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema, Proliferative Diabetic Retinopathy

• Bina J Ophthalmol 2013; 18 (4): 444-451.

Received: 6 December 2012

Accepted: 9 April 2013

رتینوپاتی دیابتی و درمان‌های جدید

دکتر سیامک مرادیان^۱، دکتر کیانا کامروا^۲ و دکتر امیررضا کهرکبودی^۲

رتینوپاتی دیابتی از علل اصلی نابینایی در دنیا به شمار می‌رود. کنترل دقیق قند و فشار خون، درمان توسط لیزر، دارو و ویتروکتومی از درمان‌های رایج رتینوپاتی دیابتی می‌باشند. مطالعات دیگری جهت بررسی اثر مهارکننده‌های پروتیین کیناز C، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، هورمون رشد و دیگر درمان‌های مطرح در رتینوپاتی دیابتی در حال انجام می‌باشد. در آینده نتایج این مطالعات منجر به معرفی درمان‌های جدید و کاهش اختلالات بینایی ناشی از رتینوپاتی دیابتی خواهند شد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۲؛ دوره ۱۸، شماره ۴: ۴۴۴-۴۵۱.

• پاسخ‌گو: دکتر امیررضا کهرکبودی (email: amirreza.opht@yahoo.com)

۱- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۱۹ آذر ۱۳۹۱

تایید مقاله: ۲۰ فروردین ۱۳۹۲

علت مهم کاهش بینایی در این بیماری، ادم ماکولای دیابتی (DME) و عوارض پرولیفراتیو ناشی از آن (PDR) می‌باشد^۱.

در مطالعه Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy (WESDR) شیوع ادم ماکولا در نوع I، ۲۰/۱ درصد و در نوع II با مصرف انسولین ۲۵/۴ درصد و بدون مصرف انسولین

مقدمه

رتینوپاتی دیابتی، شایع‌ترین عارضه عروقی دیابت می‌باشد و یکی از علل اصلی نابینایی در دنیا به شمار می‌رود. شیوع رتینوپاتی دیابتی با افزایش مدت ابتلا به بیماری افزایش می‌یابد و تقریباً همه بیماران مبتلا به دیابت نوع I و بیش از ۶۰ درصد بیماران مبتلا به نوع II پس از دو دهه دچار رتینوپاتی می‌شوند. دو

Prospective Diabetic Study^۸ نشان دادند که کنترل دقیق قند خون، خطر پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی را در انواع I و II دیابت کاهش می‌دهد. بررسی نتایج طولانی مدت DCCT نشان داد که با وجود یکسان بودن HbA_{1c} در گروه با کنترل دقیق (Tight Control) قند خون و روش معمول درمان پس از پایان مطالعه، میزان پیش‌رفت رتینوپاتی دیابتی در گروهی که کنترل دقیق داشتند به طور واضحی کمتر از گروه دیگر بود (Metabolic Memory) که این مساله اهمیت کنترل دقیق قند را در اوایل سیر دیابت مشخص می‌کند.^۹ اگر چه در ابتدا با کنترل دقیق، تشدید رتینوپاتی در سال اول درمان در بعضی بیماران ایجاد شد، اما در طولانی مدت نسبت به افرادی که به طور معمول درمان می‌شدند سیر بسیار کندتری داشتند.^{۱۰} بدتر شدن رتینوپاتی در سال اول کنترل دقیق، بررسی چشم‌پزشکی را قبل از شروع درمان و به فواصل ۳ ماه برای ۶ تا ۱۲ ماه الزامی می‌کند، به ویژه در افرادی که قبلاً قند کنترل شده‌ای نداشتند و یا رتینوپاتی در مرحله NPDR متوسط یا بدتر است. توصیه می‌شود در کسانی که در مرحله پرخطر هستند شروع کنترل دقیق تا تکمیل فتوکواگولاسیون به تاخیر افتد به ویژه اگر HbA_{1c} بالا باشد.^{۱۱} با این وجود در بیماران با کنترل دقیق، خطر هیپوگلیسمی و افزایش وزن دو تا سه برابر بیش‌تر می‌شود.^۳

کنترل دقیق فشار خون: پرفشاری خون ممکن است با افزایش استرس بر سلول‌های اندوتلیوم و کشیده شدن (Stretching) آن‌ها سبب آزاد شدن VEGF شود که منجر به اختلال در قدرت خود تنظیمی شبکه و افزایش پرفیوژن می‌شود.^{۱۲} مطالعات UKPDS^۸ و ABCD^{۱۳} (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) اثر مفید کنترل فشار خون روی پیش‌رفت رتینوپاتی را نشان دادند.

کنترل چربی سرم: افزایش چربی سرم با افزایش آگزودای سخت در شبکه همراه است. در یک مطالعه آینده‌نگر در بیماران با ادم ماکولا و اختلال چربی سرم، کاهش آگزودای سخت پس از شروع درمان با آتورواستاتین (Atorvastatin) دیده شد اما در بینایی تغییری حاصل نشد.^{۱۴} در مطالعه دیگری با سیمواستاتین، (Simvastatin) پیش‌رفت رتینوپاتی در بیماران دیابتی با اختلال چربی سرم متوقف شد.^{۱۵}

درمان لیزری: سازوکار درمان لیزری نامشخص است. در یک نظریه تخریب گیرنده‌های نوری با لیزر سبب عبور اکسیژن از کوریوکاپیلر به شبکه خارجی و از اسکار لیزر به شبکه داخلی می‌شود و هیپوکسی را کاهش می‌دهد. در نظریه دیگر، لیزر سبب

۱۳/۹ درصد بود.^۲ مدت ابتلا به دیابت و شدت هیپرگلیسمی عوامل خطر اصلی رتینوپاتی دیابتی می‌باشند. از دیگر عوامل می‌توان به سن، نوع دیابت و بیماری اشاره نمود.^۳

طبقه بندی

رتینوپاتی دیابتی به دو دسته غیرپرولیفراتیو (NPDR) و پرولیفراتیو (PDR) تقسیم می‌شود. NPDR با وجود اختلالات عروقی شامل میکروآنوریسم، خونریزی داخل شبکیه و نقاط پنبه‌ای (Cotton Wool) مشخص می‌شود. با پیش‌رفت بیماری و افزایش ایسکمی شبکیه، اختلالات عروقی (Beading, loop)، ناهنجاری‌های عروقی داخل شبکیه (IRMA) و افزایش خونریزی و آگزودا در شبکه ایجاد می‌شود.

NPDR به مراحل خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید تقسیم می‌شود.^۴ مرحله پیش‌رفته‌تر بیماری، (PDR) شامل ایجاد عروق جدید به دنبال ایسکمی شبکیه است که از سرعصب یا بخش‌های دیگر شبکه منشأ می‌گیرند. عروق جدید که به زجاجیه گسترش می‌یابند منجر به خونریزی زجاجیه و جداشدگی کششی شبکیه می‌شوند.

به دنبال خونریزی زجاجیه ممکن است گلوکوم Ghost Cell ایجاد شود. ممکن است در کنار بافت پرولیفراتیو، شبکه سوراخ شده و پارگی رگماتوزن و کششی هم‌زمان رخ دهد.^۵ در مراحل پیش‌رفته به دنبال رشد عروق جدید روی عنبیه، ممکن است گلوکوم نورگزا (نیوواسکولر) ایجاد شود.^۴

ادم ماکولای دیابتی (DME) به دلیل شکسته شدن سد خونی شبکه‌ای ایجاد می‌شود که با افزایش نفوذپذیری عروق، افزایش ضخامت مرکزی شبکه و رسوب چربی بروز می‌کند.^۴ سه نوع ادم دیابتی ماکولا وجود دارد: (۱) Focal (کانونی) که ناحیه محدود افزایش ضخامت شبکه به دلیل نشت از میکروآنوریسم‌ها ایجاد می‌شود و می‌تواند با آگزودای سخت همراه باشد (۲) Diffuse (منتشر) که با نشت منتشر از مویرگ‌های متسع همراه است.^{۳، ۶} (۳) ایسکمی با بزرگ شدن و ایجاد نامنظمی در ناحیه Foveal FAZ (Avascular Zone) همراه است که به دلیل انسداد شبکه عروقی اطراف فووا منجر به اتساع جبرانی مویرگ‌های موجود و نشت منتشر می‌شود.^۶

درمان‌های موجود

کنترل قند خون: دو مطالعه مهم Diabetic Control (DCCT) و United Kingdom and Complication Trial^۷ (UKPD) را

متداول دارد ولی بررسی بیش‌تر در مورد آن لازم است^{۲۳،۲۴}.

در یک مطالعه، روش Mild Macular Grid که در آن میکروآنوریزم‌ها به‌طور مستقیم درمان نمی‌شوند، بلکه سوختگی‌های خفیف و کوچک در ناحیه ماکولا اعمال می‌شود با روش متداول مقایسه شد که پس از یک سال اثر این روش کم‌تر از روش متداول بود و همان روش ETDRS برای درمان ادم ماکولا توصیه شد^{۲۴}.

ویترکتومی: برای عوارض PDR که شایع‌ترین آن جداسدگی کششی شبکیه (TRD) است، ویترکتومی روش انتخابی است. اندیکاسیون دیگر، ادم ماکولا به دلیل کشش هیالوئید خلفی است که به درمان لیزر پاسخ نمی‌دهد^۴. در بعضی مطالعات، ویترکتومی حتی در مواردی که شواهدی از کشش روی ماکولا وجود نداشته باشد موثر بوده است که احتمالاً به دلیل برداشتن و رقیق شدن عوامل رشد و سیتوکین‌هایی است که از شبکیه ایسکمیک ترشح می‌شود^{۵۷}.

Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)^{۲۵} مطالعه مهمی است که نقش ویترکتومی در درمان رتینوپاتی دیابتی پیش‌رفته را نشان داد. این مطالعه نشان داد که ویترکتومی زودرس (در ۶ ماه اول) در بیماران با دید بیش‌تر یا مساوی ۲۰/۴۰۰ در صورت همراهی با یکی از خصوصیات زیر مفید است: (۱) نورگزایی شدید و ازدیاد بافت فیبروز، (۲) ازدیاد بافت فیبروز و خونریزی متوسط زجاجیه و (۳) نورگزایی متوسط + ازدیاد شدید فیبروز و خونریزی متوسط زجاجیه

این اثر بیش‌تر در نوع I دیابت نشان داده شد اما در نوع II نیز از نظر آماری قابل توجه نبود. اما نتایج DRVS با توجه به پیشرفت‌های جراحی زجاجیه و شبکیه (اندو لیزر، روش‌های Bimanual و استفاده از PFCL, Perfluorocarbene Liquid) باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد. بنابراین باید ویترکتومی زودرس را در بیماران دیابتی نوع II با خونریزی شدید زجاجیه Non clearing به ویژه اگر نورگزایی فعال وجود داشته باشد در نظر داشت^۴. هدف از ویترکتومی زدودن کدورت زجاجیه، برداشتن چسبندگی‌های کششی و تعدیل عوارض عود کننده ویترکتومی قبلی است^{۲۶}. مشخص نیست که برداشتن ILM (ILM peeling) همراه PPR برای درمان ادم دیابتی ماکولا مورد نیاز باشد. ILM Peeling مانع از ایجاد غشا اپی‌رتینال می‌شود و در برداشتن کامل زجاجیه کورتیکال کمک می‌کند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ویترکتومی با برداشتن ILM نتایج آناتومیک و عملکردی بهتری دارد و اثر آن برای مدت طولانی باقی می‌ماند^{۵۸}. اما در مورد ادم

ازدیاد (پرولیفراسیون) سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های شبکیه و RPE و در نتیجه تحکیم سد خونی شبکیه‌ای داخلی و خارجی می‌گردد^{۱۴}. Diabetic Retinopathy Study (DRS)^{۱۷} و ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) دو مطالعه اصلی هستند که اثر مفید لیزر درمانی را ثابت کرده‌اند. در مطالعه DRS پس از دو سال فتوکواگولاسیون پان‌رتینال کاهش ۵۰ درصد در افت شدید بینایی (Sever Visual Loss) ($BCVA \leq 5/200$) حاصل شد. اثر مفید درمان در چشم‌های PDR پرخطر بیش‌تر بود.

ETDRS نشان داد که فتوکواگولاسیون کانونی (فوکال) یا Grid ماکولا خطر افت دید متوسط (Moderate Visual Loss) را ۵۰ درصد یا بیش‌تر کاهش می‌دهد. در این مطالعه بیماران با CSME با معیارهای زیر مورد درمان قرار گرفته‌اند: (۱) افزایش ضخامت شبکیه در ۵۰۰ میکرون از مرکز ماکولا (۲) وجود آگزودای سخت در ۵۰۰ میکرون از مرکز ماکولا همراه با ضخیم‌شدگی شبکیه مجاور (۳) افزایش ضخامت شبکیه به میزان یک دیسک دیامتر به شرطی که در فاصله‌ای به اندازه یک دیسک دیامتر از مرکز ماکولا باشد^{۱۸} این بیماران تحت لیزر فوکال یا Grid قرار گرفتند.

چشم‌های با ادم منتشر پاسخ مطلوبی به لیزر ندارند، هم‌چنین از این درمان (فرم فوکال) باید در بیمارانی که ایسکمیک ماکولا دارند اجتناب شود. عوارض لیزر شامل آسیب بافت‌های اطراف به دلیل انتشار حرارت حین درمان و هم‌چنین ایجاد اسکار لیزر است که ممکن است تا ۳۰۰ درصد گسترش یابد و ایجاد اسکوتوم کانونی نماید. عوارض دیگر لیزر شامل کاهش دید رنگ، نورگزایی کورویید، فیبروز متاپلازی سلول‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (ERM) و لیزر ناخواسته ناحیه ماکولا می‌باشد^{۲۱}.

PRP برای PDR پرخطر و گلوکوم نورگزا توصیه می‌شود، به این منظور که با انهدام ناحیه ایسکمیک از محیط شبکیه تولید عوامل آنژیوژنیک کاهش یابد^{۱۹}. در بیمارانی که NPDR شدید یا بسیار شدید دارند ولی هنوز به مرحله PDR نرسیده‌اند، PRP در شرایط زیر توصیه می‌شود: پیش‌رفت سریع تغییرات شبکیه، پی‌گیری نامناسب، دیابت نوع I یا II طول کشیده، سابقه خانوادگی مثبت قوی، وجود هم‌زمان سایر بیماری‌هایی که پیش‌رفت سریع رتینوپاتی دیابتی را مطرح می‌کنند^{۲۰}.

روش جدید، ساب تره شولد میکروپالس دیود فتوکواگولاسیون می‌باشد که سوختگی‌های غیر قابل دید در سلول‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای ایجاد می‌کند و لایه شبکیه حساسه را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد، اثر مشابه یا بهتر و عوارض کم‌تری نسبت به روش

بهبود بینایی و کاهش ضخامت ماکولا بیش‌تر از MLG است و ترکیب آن‌ها اثر اضافه‌ای ندارد.^{۳۵}

اثر درمانی استروئید طی یک هفته شروع می‌شود^{۱۶} اما مهم‌ترین محدودیت IVTA، عود ادم ماکولا است که به دلیل نیمه عمر کوتاه آن می‌باشد لذا تزریقات مکرر لازم است^{۳۶}. در یک مطالعه، غلظت قابل اندازه‌گیری تریامسینولون در چشم‌هایی که ویتراکتومی نشده‌اند بیش از سه ماه نبود^{۳۷}.

در مطالعه Diabetic Retinopathy Clinical (DRCR.net Research Network) نتایج دو ساله مقایسه IVTA با MLG برای ادم ماکولا مطرح شد که پس از ۴ ماه متوسط دید در IVTA، به میزان ۴ میلی‌گرم بهتر از لیزر و دوز ۱ میلی‌گرم بود ولی پس از دو سال نتایج لیزر از استروئید بهتر بود^{۳۸}. با توجه به نیاز به تکرار تزریقات داخل زجاجیه تریامسینولون یک Non Biodegradable Intravitreal Implant به نام Retisert ابداع شد که به صورت تدریجی فلوسینولون استوناید را به مدت ۱۰۰۰ روز آزاد می‌کند و FDA آن را برای ادم مزمن ماکولا ثانویه به یوویت تایید کرده است اگر چه عوارض قابل توجه، مصرف آن را محدود می‌کند^{۳۹}.

در حال حاضر دگزامتازون داخل زجاجیه به روش Drug Delivery System نتایج خوبی در درمان ادم ماکولا با علل مختلف از جمله ادم ماکولای دیابتی به همراه داشته است^{۴۰}. بازتاب (Reflectivity) لایه‌های داخلی شبکیه در OCT یک یافته مهم در پیش‌بینی بهبود بینایی با تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون است. بیمارانی که بازتاب بالا در لایه‌های داخلی شبکیه در OCT داشتند، دید بهتری به دست می‌آوردند اگر چه ضخامت ماکولا پس از تزریق تریامسینولون در هر دو گروه کاهش یافت. این فرضیه مطرح شده که کاهش بازتاب لایه‌های داخلی شبکیه به دلیل آتروفی آن‌ها است و به همین علت شانس بهبود بینایی در آن‌ها کم‌تر است^{۴۱}.

نتایج IVTA به عنوان درمان همراه با PRP ارزیابی شده است. این دارو سبب می‌شود که PRP بدون تشدید ادم ماکولا و پیش‌رفت رتینوپاتی در بیماران جوان با رتینوپاتی دیابتی قابل انجام باشد^{۴۲}.

دو عارضه مهم IVTA افزایش فشار چشم و ایجاد آب‌مروراید است.

مهارکننده‌های عامل رشد اندوتلیوم عروقی: VEGF
پاسخ به کاهش اکسیژن (هیپوکسی) ناشی از آسیب مویرگ‌ها یا ایجاد میکروآنوریزم ایجاد می‌شود و یک واسطه اصلی در ایجاد رگ‌زایی و آسیب سد خونی شبکیه در جریان ایسکمی شبکیه می‌باشد. بنابراین ممانعت از فعالیت VEGF نقش مهمی در

منتشر ماکولا، آسیب گیرنده‌های نوری آسیب دیده با برداشتن ILM بیش‌تر می‌شود و احتمال سمیت ماده رنگ آمیزی (Dye) هنگام برداشتن ILM وجود دارد^{۵۹،۶۰}.

روش‌های جدید درمان

مهارکننده‌های آنزیم پروتیین کیناز C (Protein Kinase C Inhibitor)

C Inhibitor): هیپرگلیسمی منجر به فعال شدن ایزوآنزیم PKC به ویژه PKC-β می‌شود. فعال شدن PKC موجب تغییر در جریان عروقی، افزایش ضخامت غشا پایه، وسیع شدن ماتریکس خارج سلولی، افزایش نفوذپذیری عروق و افزایش آپوپتوز می‌گردد^{۲۷}.

دو مهارکننده PKC برای کاهش عوارض عروق کوچک در بیماران دیابتی شناخته شده است. Roboxistaurin که مهارکننده اختصاصی PKC-β است، عوارض عروقی دیابت در مدل‌های حیوانی^{۲۸} و اختلالات جریان خون شبکیه در بیماران را بهبود بخشیده است و با غلظت مناسب به شبکیه می‌رسد^{۲۹}.

در مطالعه‌ای نشان داده شده که بیان (Expression) اندوتلین I (ET-1) که با فعال شدن PKC همراه است، در اوایل دیابت ایجاد می‌شود و مهارکننده می‌تواند Up regulation ET-1 را برگرداند^{۳۰}.

نتایج PKC-β Inhibitor Diabetic Tetinopathy Study 2 (PKC-DR₂) نشان داد که دارو، متوسط دید (Moderate Visual Loss) را تا ۴۰ درصد در بیمارانی که NPDR شدید یا خیلی شدید دارند کاهش می‌دهد و بهبود بینایی دو برابر ایجاد می‌کند. همچنین این دارو پیش‌رفت CSME و نیاز به لیزر کانونی را کاهش می‌دهد^{۳۱}. دومین مهارکننده PKC-412, PKC است که کاهش ادم ماکولا و بهبود بینایی در بیماران دیابتی با این دارو نشان داده شده است^{۳۲}.

تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون استوناید

تزریق داخل زجاجیه استروئید آهسته‌رهش تریامسینولون استوناید که سبب مهار التهاب، کاهش نشت (Extravasation) از عروق و ممانعت از ازدیاد سلول‌های فیبرواسکولر می‌شود، به عنوان درمان برای ادم ماکولای مقاوم به لیزر مطرح شده است^{۳۳}.

در مطالعه Gillies و همکاران^{۳۴} که تزریق داخل زجاجیه تریامسینولون IVTA (۴mg) با دارونما مقایسه شد نتایج پس از دو سال نشان داد بهبود بینایی و کاهش ضخامت ماکولا به صورت واضح از گروه شاهد بهتر بود.

در مطالعه دیگری که اثر IVTA و لیزر Grid ماکولا (MLG) با مجموع دو روش مقایسه شد، یافته‌ها حاکی از آن بود که در IVTA

PRP موثر است و با کاهش بیش‌تری در عروق جدید نشت‌کننده نسبت به PRP به تنهایی همراه است.^{۵۳}

استفاده از IVB چند روز قبل از ویتروکتومی برای درمان عوارض PDR به عنوان درمان همراه برای تسهیل جراحی، ممانعت از خونریزی مجدد و تسریع پاک شدن خونریزی زجاجیه است.^{۵۵}

بررسی اثر آواستین روی ایسکمی ماکولا که به صورت بزرگ شدن بیش از صد میکرونی FAZ با شکسته شدن حلقه شبکه مویرگی اطراف فووا و ناحیه مشخص اختلال خون‌رسانی مویرگ‌ها (منطقه مویرگی بدون خون‌رسانی) در یک دیسک دیامتری مرکز Fovea در مرحله ترانزیت آنژیوگرافی تعریف می‌شود، نتایج نامطلوبی داشت و در پی‌گیری سه ماهه، ۵۰ درصد بیماران یک خط یا بیش‌تر افت دید داشتند.^{۵۶}

Enzymatic Vitrolysis: این روش به عنوان یک روش کم‌تر تهاجمی (Minimally Invasive) برای درمان خونریزی زجاجیه مطرح شده است. تزریق داخل زجاجیه هیالورونیداز گوسفندی، جذب خونریزی را با آبکی شدن زجاجیه تسهیل می‌کند که منجر به لیزر گلبول‌های قرمز و فاگوسیتوز می‌شود. مطالعه کارآزمایی بالینی برای ارزیابی این روش در خونریزی پایدار زجاجیه (Persistent Vitreous Hemorrhage) ناشی از PDR و علل دیگر انجام شد که نتایج قابل قبولی را نشان داد (بهبود خونریزی زجاجیه در مدت کم‌تر از سه ماه در حدی که بیماری زمینه‌ای دیده شود و درمان آن انجام گیرد).^{۶۱}

ACE Inhibitors Blockers (ACE): آنژیوتانسین II به صورت موضعی به وسیله سلول‌های اندوتلیال RPE ایجاد می‌شود. غلظت آنژیوتانسین II و VEGF در زجاجیه بیماران دیابتی با ادم ماکولا به صورت واضحی بالاتر از افراد غیردیابتی است.^{۶۲}

آنژیوتانسین II، رگ‌زایی شبکه را احتمالاً از طریق فعالیت VEGF تحریک می‌کند. در مطالعه Euro Diab نشان دادند که Lisinopril احتمال پیش‌رفت DR و ایجاد PDR را در بیماران با فشار خون طبیعی و نوع I دیابت کم می‌کند.^{۶۳}

در مطالعه UKPDS^۸ و ABCD^{۱۳} اثر مفیدی از مهارکننده‌های ACE دیده نشد، با این وجود مطالعه دیگری اثر مفید Trandolapril روی پیش‌رفت رتینوپاتی را نشان داد.^{۷۳} اگرچه در مطالعه دیگری تاثیر مطلوب پایین آوردن فشار خون یا کنترل شدید قند در کاهش بروز یا پیش‌رفت رتینوپاتی را نشان ندادند.^{۷۲}

مهارکننده‌های هورمون رشد (GHI: Growth Hormon Inhibitors): GH یک عامل مهم در پیش‌رفت PDR است که با مشاهده پیش‌رفت رتینوپاتی حین بلوغ و نادر بودن رتینوپاتی

پیش‌گیری از PDR دارد.^{۲۸} در حالی که شبکه طبیعی حاوی VEGF است هیپوکسی آن را Up regulate می‌کند.^{۴۳} سطح VEGF-A در چشم‌های با ادم ماکولای دیابتی بالاتر است.^{۴۴} هم‌چنین غلظت VEGF-A در چشم‌های با نشت وسیع در مقایسه با نشت مختصر بالاتر است.^{۴۵}

VEGF₁₆₅ نوعی است که بیش‌تر با رگ‌زایی پاتولوژیک شبکه و افزایش نفوذپذیری عروق در ارتباط است. در حالی که انواع با وزن مولکولی پایین بیش‌تر با رگ‌زایی فیزیولوژیک مرتبط می‌باشند.^{۴۶}

داروهای Anti VEGF که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از (۱) Pegaptinib Sodium (Macugen) (۲) Ranibizumab (Lucentis) (۳) Bevacizumab (Avastin)

Pegaptinib یک Modified 28-base, Pegylated RNA Aptamer است که به VEGF₁₆₅ متصل می‌شود.^{۴۷} این دارو اولین داروی Anti VEGF می‌باشد که برای درمان AMD دژنراسانس وابسته به سن ماکولا توسط FDA، مورد تایید قرار گرفته است. مطالعه روی این دارو با پی‌گیری ۳۶ هفته در بیماران دیابتی با ادم ماکولا، نتایج بینایی بهتر، کاهش ضخامت شبکه و کاهش نیاز به فتوکواگولاسیون و هم‌چنین کاهش نشت از عروق جدید و پس‌رفت عروق جدید در بیماران PDR را نشان داد.^{۴۹}

Ranibizumab یک Anti-VEGF نوترکیب انسانی است که مانع فعالیت تمام ایزوفرم‌های VEGF-A می‌شود. این دارو برای درمان AMD مرطوب به عنوان تزریق داخل زجاجیه با میزان ۰/۵ mg/۰/۵، تایید شده است و به صورت ماهیانه تزریق می‌شود.^{۴۷} در مطالعه‌ای با این دارو، کاهش ضخامت شبکه و بهبود دید با مصرف این دارو نشان داده شده است.^{۵۰}

Bevacizumab یک آنتی‌بادی نوترکیب انسانی علیه همه ایزوفرم‌های VEGF-A است که برای درمان کاهش متاستازهای کولورکتال به صورت تزریق وریدی توسط FDA، مورد تایید قرار گرفته است. در حال حاضر همه مطالعات انجام شده در این زمینه اثر مفید تزریق ۱/۲۵ میلی‌گرم داخل زجاجیه آواستین IVB، برای درمان ادم ماکولا را نشان داده‌اند. افزایش حدت بینایی و کاهش ادم ماکولا با یک تزریق IVB برای ۶-۴ هفته همراه است.^{۵۱} در مطالعه‌ای گزارش شده که IVB در ادم ماکولای دیابتی، اثری روی دید و ادم ماکولا در چشم‌هایی که قبلاً ویتروکتومی شده‌اند ندارد.^{۵۲}

استفاده از IVB به عنوان یک درمان مؤثر همراه PRP در بیماران با PDR پرخطر^{۵۳} و گلوکوم نورگزا^{۵۴} نشان گزارش شده است. تزریق IVB قبل از PRP در ممانعت از افزایش ضخامت ماکولا به دنبال

گلوکز سرم موجب اتصال آن به زنجیره پروتئین و ایجاد محصولات نهایی Glycation (AGE) می‌شود.^{۲۸} افزایش AGE منجر به ایجاد عوارض عروق کوچک دیابتی می‌گردد. Aminoguanidine (مهارکننده تشکیل AGE) در ممانعت از DR در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده است اگر چه به دلیل ملاحظات حفاظتی (Saftey Consideration) مطالعه متوقف شد.

پیوند سلول‌های Islet: به تازگی مشخص شده که پیوند سلول‌های Islet سبب بهبود HbA_{1c} و پیشرفت کم‌تر رتینوپاتی دیابتی در مقایسه با کنترل دقیق قند خون با درمان دارویی در طول سه ماه می‌شود.^{۲۹}

Fibrate: فیرات‌ها داروهای پایین‌آورنده چربی خون در درمان دیس‌لیپیدی هستند که به تازگی نشان داده شده که مصرف طولانی مدت فنوفیرات، پیشرفت DR و نیاز به لیزر را در بیماران با دیابت نوع II کم‌تر می‌کند. اگر چه به نظر نمی‌رسد سازوکار آن به غلظت چربی سرم وابسته باشد.^{۳۰}

نتیجه‌گیری

کنترل دقیق فشار خون و قند خون، لیزر فتوکواگولاسیون و ویتراکتومی درمان‌های استاندارد رتینوپاتی دیابتی هستند. درمان‌های جدید طبی و جراحی در دسترس است اما مطالعات بیش‌تری برای اثبات اثر آن‌ها به تنهایی یا همراه با هم مورد نیاز می‌باشد.

شدید در افراد مبتلا به کمبود GH مطرح شد.^{۶۵} بنابراین آنالوگ‌های سوماتواستاتین احتمالاً به طور مستقیم از طریق گیرنده‌های سوماتواستاتین که روی سلول‌های اندوتلیال وجود دارد و به طور غیرمستقیم از طریق مهار پیغام Post Receptor عامل رشد مثل VEGF و Insulin like GF-1 بر روی رگ‌زایی موثرند.^{۶۶} در یک مطالعه اکروتاید (Octerotide) آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین، میزان نیاز به لیزر فتوکواگولاسیون را در مقایسه با درمان مرسوم کم کرده است.^{۶۵}

آنتی‌اکسیدان‌ها: هیپرگلیسمی با افزایش استرس اکسیداتیو همراه است و اکسیژن فعال، مسوول آسیب عروق کوچک است. در مدل‌های حیوانی نشان داده شده که آنتی‌اکسیدان‌ها مثل Vit. E می‌توانند مانع اختلال عملکرد عروق در دیابت شوند.^{۶۷} مطالعات اخیر نشان داده‌اند که Vit. E خوراکی در کوتاه‌مدت وضعیت همودینامیک شبکیه و کلیه را در بیماران دیابتی به وضعیت طبیعی نزدیک کند با وجود این که اثری روی کنترل قند خون ندارد.^{۶۸}

مهارکننده‌های سیکلواکسیناز ۲: Cox-2 آنزیمی است که باعث رگ‌زایی در پاسخ به التهاب می‌شود. این آنزیم در شبکیه بیماران دیابتی ظاهر می‌شود. مطالعه برای بررسی اثر Celecoxib روی PDR در حال انجام است.^{۲۸}

مهارکننده‌های محصولات نهایی Glysatin: میزان بالای

منابع

- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S99-S102.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
- Preferred practice pattern:diabetic retinopathy. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology;2003.
- Ferris FL 3rd, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999;341:667-678.
- Davis MD, Blodi BA. Proliferative diabetic retinopathy. In Rayan SJ, editor, *Retina*. St Louis: Mosby;2001.
- Salam A, Dacosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:821-826.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes control and complications trial Research Grop. *N Eng J Med* 1993;329:977-86.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Diabetes control and complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus:10 years after the Diabetes Control and Complications trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1707-1715.
- The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes control and complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116: 874-886.
- Suzuma I, Hata Y, Clemont A, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive Type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
- Gupta A, Gupta V, Thapar S, et al. Lipid-Lowering drug

- atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;137:675-682.
15. Sen K, Misra A, Kumar A, et al. Simvastatin retards Progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:1-16.
 16. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, et al. Diabetic Macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009;54:1-32.
 17. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
 18. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98 (5 suppl) 766s-785 s
 19. Ciulla TA, Amandor AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-64.
 20. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156.
 21. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, et al. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1549-151.
 22. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, et al. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35:640-644.
 23. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:74-80.
 24. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified early treatment diabetic retinopathy study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:469-480.
 25. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial diabetic retinopathy vitrectomy study report 3. The diabetic retinopathy vitrectomy study research group. *Ophthalmology* 1988;95:1307-20.
 26. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43:491-507.
 27. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase activation and the vascular complications of diabetic. *Pharmacol Res* 2007;55:498-510.
 28. Comer GM, Ciulla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:508-518.
 29. Aiello LP, Clermont A, Arora V, et al. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:86-92.
 30. Zhu Q, Xu X, Xia X, et al. Role of protein kinase on the alteration of retinal endothelin-1 in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Eye Res* 2005;81:200-206.
 31. PKC-DRS2 group; Aiello LP, Davies MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-2230.
 32. Campochiaro PA; C99-PKC412-003 study group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:922-931.
 33. Ip MS. Intravitreal injection of triamcinolone; an emerging treatment for diabetic macular edema. *Diabetes care* 2004;27:1794-797.
 34. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-8.
 35. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoids macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140:695-702.
 36. Massin P, Audren F, Haochine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-224.
 37. Beer PM, Bakri Sj, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetamide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
 38. Diabetic retinopathy clinical research network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetamide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-1459. Over a 2-year period, focal/grid photocoagulation is more effective and has fewer side effects than 1-mg or 4-mg doses of preservative-free intravitreal triamcinolone for patients with DME.
 39. Pearson P, Levy B, Comstock T. Fluocinolone acetamide implant study group. Fluocinolone acetamide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 3-year results of a multicenter clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5442.
 40. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125:309-317.
 41. Gibran SK, Khan K, Jungkin S, et al. Optical coherence tomographic pattern may predict visual outcome after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:890-894.
 42. Bandello F, Pognuz DR, Pirracchio A, et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for florid proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42:1024-1027.
 43. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-1487.
 44. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-1807.
 45. Early treatment diabetic retinopathy study research group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early treatment diabetic retinopathy study report number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
 46. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, et al. VEGF 164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2155-2162.
 47. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:335-344.
 48. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegatanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic

- macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
49. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
 50. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
 51. Fang X, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol* 2008;86:800-805.
 52. Yanyali a, Aytug B, Horozoglu F, Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 2007;144:124-126.
 53. Mason JO III, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative biabetic retinopathy. *Retina* 2008;28:1319-1324.
 54. Beutel J, Peters S, Luke M, et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008. Epub ahead of point
 55. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:837-842.
 56. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, et al. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic edema. *Retina* 2008;28:957-63.
 57. La Heji EC, Hendrikes F, Kessels AGH, Derhaag PJFM. Vitrectomy results in diabetic macular edema without evident vitreomaculr traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:264-270.
 58. Yanyali A, Horozogiu F, Celik E, et al. Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with ILM removed in diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:557-566.
 59. Kamura Y, Sato Y, Isomae T, et al. Effects of ILM peeling in vitrectomy on diabetic cystoids macular edema patients. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:297-300.
 60. Ikgawa H, Yoneda M, Iwaki M, et al. Chemical toxicity of ICG damages RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2531-2539.
 61. Kuppermann BD, Thomas EL, de Smet MD, et al. Vitrase for vitreous hemorrhage study group. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of a single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrase) for the management of vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2005;140:573-584.
 62. Danser AH, Vanden Dorpel MA, Deinum J, et al. Renin prorenin and immunoreactive rennin in vitreous fluid from eyes with and without biabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 68;1989:160-167.
 63. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in nomotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependents diabetes mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
 64. Ruggenti P, Iliev I, Filipponi M, et al. Effect of trandolapril on regression of retinopathy in hypertensive patients with type2 diabetes:a prespecified analysis of the benedict trial. *J Ophthalmol* 2010. Epub 2010 Jun 10.
 65. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy:a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2000;23:504-509.
 66. Hernandez C, Carrasco E, Casamitjana R, Deulofeu R, Garcia-Arumi J, Simo R. Somatostatin molecular variants in the vitreous fluid:a comparative study between diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy and nondiabetic control subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1941-1947.
 67. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, et al. Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J physiol* 1995;269:E239-46.
 68. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalized retinal blood flow and cratinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1245-1251.
 69. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine clinical trial in overt type 2 diabetic nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials* 1999;20:493-510.
 70. Thompson DM, Begg IS, Harris C, et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2008;85:1400-1405.
 71. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study):a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-1697.
 72. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus:a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2027-2036.
 73. Ruggenti P, Iliev I, Filipponi M, et al. Effect of trandolapril on regression of retinopathy in hypertensive patients with type 2 diabetes:a prespecified analysis of the benedict trial. *J Ophthalmol* 2010: 106384 doi:10.1155/2010.