

اثر کاپتوپریل بر میزان آنژیوتانسین II و عامل رشد اندوتلیوم عروق موجود در مایع زلالیه در ادم ماکولار دیابتی

چکیده

مقدمه: ادم ماکولار دیابتی شایع ترین علت کاهش حدت بینایی در افراد مبتلا به دیابت است و این در حالی است که آسیب شناسی این ناهنجاری هنوز کاملاً شناخته شده نیست. در پاسخ به این پرسش که آیا میزان آنژیوتانسین II موجود در مایع زلالیه که جزئی از سیستم رنین - آنژیوتانسین موضعی چشم است با عوامل به وجود آورنده ی بیماری در پیوند است یا خیر، همچنین، اثر پذیری میزان آن و میزان عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF) از داروی کاپتوپریل چگونه است، پژوهش حاضر انجام گرفته است. **روش کار:** در نمونه های زلالیه ی به دست آمده از ۵۸ چشم در طی عمل آب مروارید، ۳۷ نفر مبتلا به ادم ماکولار دیابتی بودند که از این شمار، ۱۶ نفر در حال درمان با کاپتوپریل بودند و دیگران از هیچ گونه داروی مهار کننده ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEIs) استفاده نمی کردند. غلظت آنژیوتانسین II به وسیله ی رادیوایمونواسی و غلظت VEGF به روش الیزا مورد سنجش گرفت. شدت ادم ماکولار نیز پس از عمل جراحی با معاینه ی بالینی ارزیابی گردید. **یافته ها:** غلظت VEGF و آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی به گونه ای معنا دار بالاتر بود (به ترتیب $p=0/005$, $p<0/001$). میزان VEGF و آنژیوتانسین II در بیماران مبتلا به ادم ماکولار دیابتی، که در حال درمان با کاپتوپریل بودند، پایین تر از افراد مبتلایی بود، که در حال درمان با داروهای ACEIs نبودند (به ترتیب $p=0/003$, $p<0/001$). **نتیجه:** افزایش میزان VEGF و همچنین آنژیوتانسین II در افراد مبتلا به ادم ماکولار دیابتی مؤید نقش احتمالی آنها در آسیب شناسی بیماری می باشد. کاهش متناسب میزان VEGF و آنژیوتانسین II در افراد در حال درمان با کاپتوپریل می تواند تحت تأثیر داروی کاپتوپریل باشد.

دکتر محمدرضا پیمان*،
دکتر سید مرتضی شهشهان**،
دکتر اعظم بختیاری*،
دکتر علیرضا پیمان***،
دکتر حشمت ا. قنبری†،
دکتر علی امینی هرندی*،
*پزشک عمومی،
***چشم پزشک،
**استادیار گروه چشم،
†دانشیار گروه چشم،
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نویسنده مسوول:
دکتر محمدرضا پیمان
اصفهان، صندوق پستی:
۸۱۶۴۵-۶۴۱
تلفن: ۰۹۱۳۳۱۰۰۱۴۱
E-mail: drmpyman@
yahoo.com

کلید واژه ها: کاپتوپریل - آنژیوتانسین II، زلالیه، عامل رشد اندوتلیوم عروق، ادم ماکولار دیابتی

مقدمه

VEGF به وسیله ی آنژیوتانسین II، نقش کلیدی این عامل را در پیشرفت و تشکیل ادم ماکولار دیابتی نشان می دهد، که این مسأله همچنان به بررسی های بیشتر نیاز دارد [۵]. با توجه به نبود درمان و پیشگیری قطعی از ادم ماکولار دیابتی نیز، عوارض چشمگیر درمان های موجود، نیاز به درمان های کم عارضه و پیشگیری کننده ی دارویی و غیر تهاجمی به شدت احساس می شود. همان گونه که گفته شد، پژوهش های اخیر بیان کننده ی این مطلب بودند که ناهنجاری هایی در سیستم رنین- آنژیوتانسین می تواند نقشی مهم در پیشرفت بیماری شبکه در افراد دیابتی داشته باشد. تنظیم این سیستم احتمالا می تواند هدف درمانی بسیار مهمی در درمان دارویی و پیشگیری از به وجود آمدن یا پیشرفت ادم ماکولار دیابتی باشد. از سویی، داروهایی که بتوانند سیستم رنین- آنژیوتانسین را تنظیم کنند، در دسترس هستند. بر پایه ی مطالب گفته شده و یافته های موجود، برای تعیین اثر کاپتوپریل بر میزان آنژیوتانسین II و همچنین سایتوکین درون چشمی دخیل در سیر بیماری و شدت ادم ماکولار دیابتی، در این پژوهش میزان آنژیوتانسین II و VEGF مایع زلالیه در افراد مبتلا به DME، که در حال درمان با کاپتوپریل بودند در مقایسه با افرادی که از داروهای تنظیم کننده ی سیستم رنین- آنژیوتانسین استفاده نمی کردند، بررسی شده اند.

ادم ماکولار دیابتی (DME) شایع ترین علت کاهش حدت بینایی در میان افراد مبتلا به دیابت است [۱]. همچنین به عنوان یکی از علل بسیار مهم کاهش بینایی در افراد در سنین کار و در کشورهای توسعه یافته است [۲].

پژوهش های اخیر نشان داده اند که عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF) تغییرات شکلی در پیوستگاه های سخت (Tight Junction) سلول های اندوتلیال عروق شبکه ایجاد می کند و نقشی مهم در افزایش نفوذ پذیری عروق در چشم های افراد دیابتی بازی می کند. تولید VEGF به واسطه ی عوامل دیگر انجام می گیرد و این در حالی است که فرایند آن همچنان روشن نمی باشد [۱]. VEGF واسطه ی کلیدی آنژیوژنز در رتین است [۳]. بررسی ها نشان داده اند که در چشم یک سیستم رنین- آنژیوتانسین به صورت موضعی و جداگانه از گونه ی عمومی وجود دارد [۴] که در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، ناهنجاری هایی در این سیستم مشاهده شده است [۳] و این در حالی است که نقش سیستم رنین- آنژیوتانسین چشمی هنوز در هاله ای از ابهام است. توانایی VEGF در افزایش نفوذ پذیری عروق و پیشرفت رگ زایی (آنژیوژنز) بیان کننده این فرضیه است که افزایش احتمالی تولید

مواد و روش

(Mean \pm 2SD) داشتند و میانگین مدت ابتلا به دیابت آنها نیز، $10/1 \pm 3/70$ سال بود. میانگین هموگلوبین A1c $7/9 \pm 2/8$ درصد محاسبه گردید. هیچ اختلاف معنادار میان دو گروهی که کاپتوپریل مصرف می کردند و گروه شاهد از نظر سن، طول مدت ابتلا به دیابت و HbA1c وجود نداشت (به ترتیب $p=0/69$, $p=0/08$, $p=0/1$). در گروه غیر دیابتی نیز که شامل 11 مرد و 10 زن بودند میانگین سنی $57 \pm 8/70$ سال بود که در مقایسه با گروه دیابتی هیچ اختلاف معنادار وجود نداشت ($p=0/75$). این پژوهش از گونه ی گذشته نگر مورد-شاهدی بود، که در بیمارستان های دکتر شریعتی اصفهان، فاطمه الزهراى نجف آباد و مرکز چشم پزشکی فیض، در استان اصفهان انجام گردید. رده بندی ادم ماکولار در این پژوهش، بر پایه ی تشخیص بالینی تعریف گردیده است. در مدت 48 ساعت پس از عمل جراحی، معاینه ی بالینی و ارزیابی چشم بیماران به وسیله ی یک چشم پزشک انجام می گرفت. شدت ادم ماکولار به ترتیب زیر تعیین می گردید:

درجه ی صفر: بدون ادم ماکولار

درجه ی 1: ادم ماکولای موضعی

درجه ی 2: ادم ماکولای منتشر یا سیستمیک

در آغاز عمل جراحی آب مروارید چشم، 0/1 تا 0/2 میلی لیتر از مایع زلالیه ی رقیق نشده با سرنگ انسولین گرفته شده و سپس سریعاً به لوله های سترون انتقال داده شدند. نمونه ها تا هنگام ارزیابی و آزمایش های لازم در دمای منهای

نمونه های رقیق نشده ی زلالیه از 58 چشم و در آغاز عمل جراحی آب مروارید به دست آمد که 37 نفر از این شمار مبتلا به ادم ماکولار دیابتی دچار بودند. از این شمار، 16 نفر در حال درمان با کاپتوپریل و دیگران از هیچ گونه داروی مهار کننده ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا بلوک کننده ی گیرنده ی آنژیوتانسین استفاده نمی کردند. همزمان نمونه ی پلاسمای آنها نیز گرفته شد. این پژوهش، بر پایه ی پیمان هلسینکی 1975، که در سال 1983 بازنگری شده است و نیز با تأیید شورای پژوهش دانشگاه انجام گرفته است. معیار ورود برای گروه مبتلا به دیابت که ACEIs استفاده می کردند، شامل مصرف روزانه ی دست کم 50 میلی گرم کاپتوپریل به مدت شش ماه بوده است. معیارهای خروج از بررسی نیز شامل، جراحی پیشین چشم، پیشینه ی التهاب چشم، پیشینه ی فوتوکواگولاسیون ماکولا، رتینوپاتی پرولیفراتیو دیابتی Rubeosis Iridis و بیماری های چشمی که ماکولا را درگیر نماید بود. پیشینه ی مصرف داروهای بلوک کننده ی سیستم رنین آنژیوتانسین (ARB) و مهار کننده ی این سیستم بجز کاپتوپریل (در گروه مورد نظر) نیز باعث خروج افراد از پژوهش بود. همه ی بیماران از یک منطقه (نجف آباد اصفهان) و با سن کمتر از 65 سال برگزیده شدند. بیماران دیابتی که 20 مرد و 17 زن بودند، میانگین سنی $55/50 \pm 6/94$ سال

جدول ۱: مشخصات افراد مورد بررسی

بیماران دیابتی که ACEI یا ARB استفاده نکرده اند	بیماران دیابتی که کاپتوپریل استفاده کرده بودند	گروه غیر دیابتی	
۲۱ (۹/۱۲)	۱۶ (۶/۱۰)	۲۱ (۱۰ / ۱۱)	شمار (مرد / زن)
۵۶ ± ۶/۷	۵۴ ± ۹/۳	۵۷ ± ۸/۷۰	سن (Mean ± 2SD)
۱۴۰ ± ۲/۷۲	۱۳۵ ± ۲/۲۰	۱۲۵ ± ۱/۸۱	فشار خون سیستولی mmHg
۹۰ ± ۱/۱۰	۸۵ ± ۱/۳۲	۸۰ ± ۰/۸	فشار خون دیاستولی mmHg

ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

ARB: Angiotensin Receptor Blocker

mmHg : میلیمتر جیوه

و اکاوی های آماری به وسیله نرم افزار آماری SPSS version 10 (Chicago, USA) انجام گرفته است. یافته ها به صورت Mean \pm 2SD بیان شد و فاصله های اطمینان ۹۵ درصد محاسبه گردید. همبستگی اسپرمن و من ویتنی نیز انجام شد. p دو طرفه کمتر از ۰/۰۵ معنادار انگاشته گردید.

یافته ها

از ۳۷ بیمار مبتلا به ادم ماکولار دیابتی که در این پژوهش شرکت داشته اند به ترتیب ۲۶ بیمار ادم ماکولاری موضعی و ۱۱ بیمار گونه ی منتشر یا سیستمیک داشتند. در گروه دریافت کننده ی کاپتوپریل، پنج بیمار سیستمیک ادم ماکولار و ۱۱ بیمار ادم گونه ب موضعی داشتند (جدول ۱ و ۲). میزان VEGF مایع زلالیه ی افراد مبتلا به ادم ماکولار دیابتی، $117 \pm 12/2$ پیکوگرم در میلی لیتر و فاصله ی اطمینان ۹۵ درصد، $110/6 - 15/2$ بود

۸۰ درجه ی سانتی گراد نگهداری گردیدند. نمونه های خون نیز از افراد مورد بررسی گرد آوری و پلاسما ی آن به وسیله ی سانتریفوژ جدا شد و سپس در دمای منهای ۸۰ درجه ی سانتی گراد نگهداری گردیدند.

میزان VEGF به روش الیزا و با استفاده از کیت ویژه بررسی شدند (Biosource, USA). کیت سنجش VEGF مورد استفاده قادر به تشخیص دو ایزوفرم از چهار ایزوفرم VEGF ($VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$) می باشد که این دو ایزوفرم از بافت چشمی ترشح می شوند. ارزیابی ها بر پایه ی راهنمایی کارخانه ی سازنده کیت انجام شد. پادتن مونوکلونال در این کیت نشان داد که واکنش متقاطع با سایتوکین های دیگر مانند عامل نکروز تومور آلفا، عامل رشد β یا عامل رشد هپاتوسیتی اتفاق نیفتاده است. سنجش میزان آنژیوتانسین II پلاسما و زلالیه، به وسیله ی رادیو ایمونواسی (RIA) انجام گردید.

دیابت وجود نداشت ($p=0/1$). در دو گروه بیماران مبتلا به DME از نظر استفاده از کاپچوپریل، نتایج زیر به دست آمد: میزان آنژیوتانسین II و VEGF مایع زلالیه در دو گروه اختلاف معنادار وجود داشت (به ترتیب $p<0/0001$ و $p=0/003$) [نمودار ۱ و ۲]. در مقایسه ی میزان VEGF پلاسما و زلالیه ی هیچ رابطه ی معنادار دیده نشد ($p=0/1$). میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه ارتباطی معنادار نسبت به پلاسما نداشت ($p=0/07$).

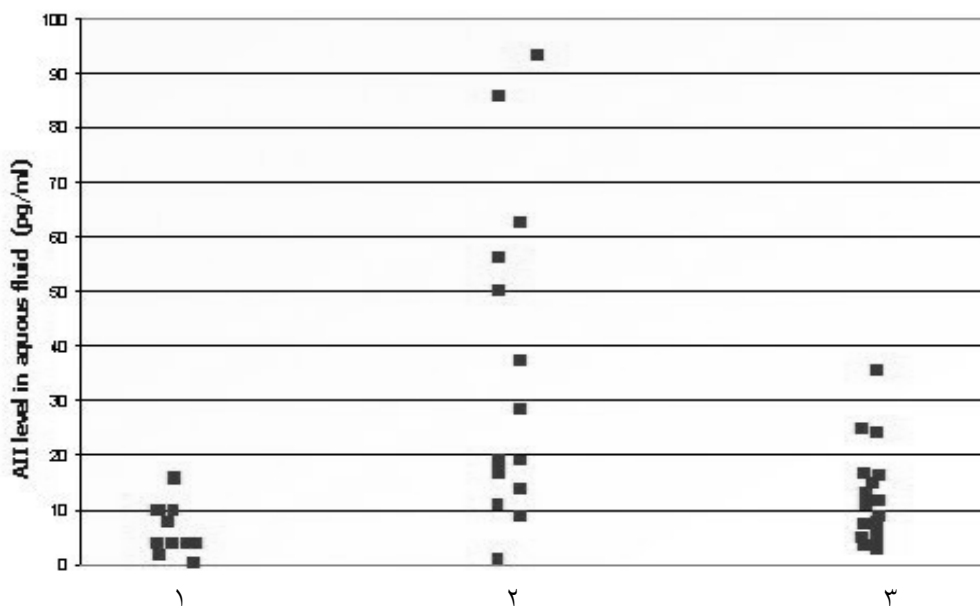
بحث

در بیماران مبتلا به دیابت، شکسته شدن سد شبکیه ای - خونی و افزایش نفوذ پذیری عروق معمولاً منجر به ادم ماکولار دیابتی و کاهش بینایی می شود. یافته های پژوهش های پیشین، بیانگر افزایش میزان VEGF و ایترلوکین ۶ در مایع زلالیه و زجاجیه و نقش آن ها در آسیب شناسی بیماری بوده است. رابطه ای مستقیم نیز، میان هر یک از این سایتوکین ها میان زلالیه و زجاجیه تایید گردیده است [۶]. از سویی، ناهنجاری هایی نیز در سیستم رنین - آنژیوتانسین چشمی گزارش شده است. فوناتسو و همکاران، افزایش میزان آنژیوتانسین II در افراد مبتلا به دیابتیک رتینوپاتی در مایع زجاجیه را به همراه VEGF گزارش کردند [۷]. افزایش میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در این پژوهش در کنار افزایش این میزان در مایع زجاجیه ی بیماران مبتلا به ادم ماکولار دیابتی

جدول ۲: مشخصات افراد مبتلا به دیابت، شمار (درصد)

طول مدت ابتلا (سال)	۱۰/۱ ± ۳/۷۰
درمان	
رژیم غذایی	۷ (۱۸/۹)
داروهای کاهنده ی قند خون	۱۲ (۳۲/۵)
خوراکی	
انسولین	۱۸ (۴۸/۶)
HB A1c	۷/۹ ± ۲/۸
وجود پروتئین در ادرار	
ندارد	۱۶ (۴۳/۲)
دارد	۲۱ (۵۶/۸)

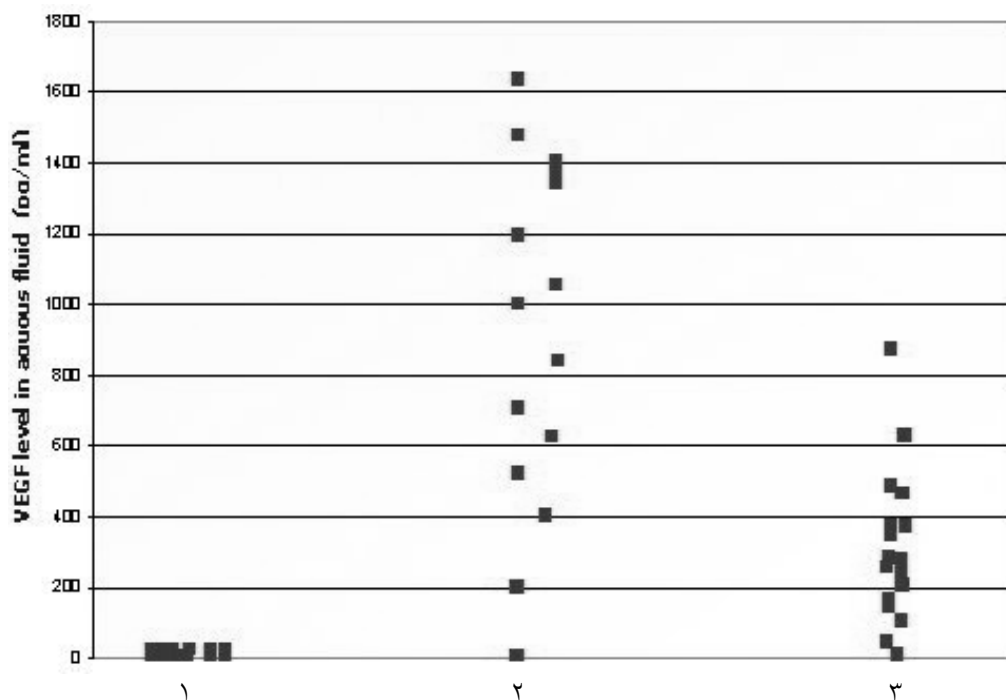
که به گونه ای معنا دار با شدت ادم ماکولار ارتباط داشت ($p=0/05$, $p=0/73$). بر پایه ی یافته های پژوهش، میانگین میزان آنژیوتانسین II در بیماران مبتلا به ادم ماکولار دیابتی، $31 \pm 7/32$ پیکوگرم در میلی لیتر و فاصله ی اطمینان ۹۵ درصد، $40/01 - 22/32$ بود که با شدت ادم ماکولار رابطه ای معنا دار نشان می داد ($p=0/009$, $p=0/78$). در مقایسه ی افراد مبتلا به ادم ماکولار دیابتی با گروه شاهد، هر دو عامل مورد بررسی یعنی VEGF و آنژیوتانسین II، افزایش معنادار مشاهده شد (به ترتیب $p<0/0001$, $p<0/0001$). میان میزان آنژیوتانسین II و VEGF رابطه ای معنادار وجود داشت ($p<0/05$). میان میزان هموگلوبین A1c و سطح آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد مبتلا به دیابت، رابطه ای معنادار وجود داشت ($p=0/025$). هیچ رابطه ی معنادار میان میزان هموگلوبین A1c و VEGF در افراد مبتلا به



نمودار ۱: میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد گروه شاهد که مبتلا به ادم ماکولار دیابتی نبوده اند (۱)، در گروه مبتلا به ادم ماکولار دیابتی که هیچ نوع داروی ACEI یا ARB دریافت نکرده بودند (۲) و گروه افراد مبتلا به ادم ماکولار دیابتی که تحت درمان با کاپتوپریل بوده اند. کاهش معناداری در غلظت آنژیوتانسین II در گروه مبتلا به DME که کاپتوپریل دریافت نموده بودند نسبت به گروه مبتلا به DME که از هیچ داروی ACEI و یا ARB استفاده نکرده بودند وجود داشت ($p < 0.05$).

میزان این سایتوکین ها و آنژیوتانسین II در مایع زلالیه با شدت ادم ماکولار است. از سویی، متعادل ساختن و مداخله ی دارویی برای مهار میزان این عوامل، احتمالا می تواند از شدت آسیب جلوگیری کند، به ویژه اینکه داروهای گوناگون در دسترس هستند که در تنظیم سیستم رنین- آنژیوتانسین دخالت دارند. داروهای مهار کننده ی سیستم رنین- آنژیوتانسین، ترشح VEGF را در مایع زجاجیه کاهش می دهند [۱۰]. این یافته ی مهم در کنار یافته های پژوهش کنونی، که در مایع زلالیه بررسی شده است،

که حاصل پژوهش های اخیر پژوهشگران می باشد، نشان دهنده ی نقش احتمالی این عامل در سیر بیماری است. اندازه گیری کمی ضخامت شبکیه در بیماران مبتلا به ادم ماکولار دیابتی نشان دهنده ی نقش احتمالی داروهای بلوک کننده ی سیستم رنین- آنژیوتانسین بوده است [۸] همچنین، در یک پژوهش پایه، نقش داروهای مهار کننده ی سیستم رنین- آنژیوتانسین با میزان کم بر عوارض میکروواسکولار و دیابتیک رتینوپاتی مثبت گزارش شده است [۹]. نکته ی جالب توجه، وجود رابطه ی میان



نمودار ۲: میزان VEGF مایع زلالیه در افراد گروه شاهد که مبتلا به ادم ماکولار دیابتی نبوده اند (۱) ، گروه مبتلا به ادم ماکولار دیابتی که هیچ نوع داروی ACEI یا ARB دریافت نکرده بودند (۲) و گروه افراد مبتلا به ادم ماکولار دیابتی که تحت درمان با کاپتوپریل بوده اند. کاهش معناداری در غلظت VEGF در گروه مبتلا به DME که کاپتوپریل دریافت نموده بودند نسبت به گروه مبتلا به DME که از هیچ داروی ACEI و یا ARB استفاده نکرده بودند وجود داشت ($p < 0/05$).

کاهش معنادار در میزان آنژیوتانسین II نسبت به بیمارانی که از این دسته ی دارویی استفاده نکرده بودند نشان می دهند. ضمن در نظر گرفتن این مطلب که سیستم رنین- آنژیوتانسین چشم به عنوان یک سیستم جداگانه و منطقه ای فعالیت می کند، این یافته نشان دهنده ی اثر احتمالی داروی کاپتوپریل است. از سویی کاهش شدت ادم ماکولار در گروه در حال درمان با کاپتوپریل نیز می تواند به اثر این دارو در تنظیم درست فشار خون این بیماران مربوط باشد ولی نمی توان اثر

نشان دهنده ی اثر این دسته ی دارویی بر سیستم منطقه ای چشم و تعدیل عوامل به وجود آورنده ادم ماکولار دیابتی است.

وجود رابطه ی معنادار میان میزان هموگلوبین A1c که نشانه ای از تنظیم بلند مدت قند خون است با میزان آنژیوتانسین II، احتمالاً برخاسته از برهم خوردن تعادل سیستم رنین- آنژیوتانسین بر اثر هیپرگلیسمی مزمن است. یافته های این بررسی بیان کننده ی این موضوع است که بیماران مبتلا به DME که در حال درمان با کاپتوپریل بودند،

احتمالی و مهم آن را بر عوارض میکروواسکولار و نیز تنظیم سیستم رنین-آنژیوتانسین چشمی نادیده گرفت. نبود ارتباط میان میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه و سرم و اثر کاپتوپریل بر آن، یکی از یافته های جالب در این پژوهش است. همان گونه، که در مقدمه گفته شده است، وجود سیستم رنین-آنژیوتانسین جداگانه در چشم و اثر پذیری جداگانه از داروهای مهار کننده ی این سیستم توجیه کننده ی این یافته است. امیدهای درمانی و پیشگیری کننده ی این ناهنجاری با کمک درمان دارویی کنترل کننده ی عوامل به وجود آورنده یا تشدید کننده ی آن، از جمله آنژیوتانسین II و VEGF و دیگر سایتوکین های دخیل، چشم اندازی نوین را در این پهنه ترسیم می کند.

Effect of Captopril on Aqueous Humor Level of Angiotensin II and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Diabetic Macular Edema

Background: Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of decreased visual acuity among diabetic subjects but its pathogenesis is still poorly understood. This study was undertaken to determine if the levels of angiotensin II (AII) and other related cytokines in the aqueous humor have any relationship to DME. The effect of captopril administration was also studied in this regard. **Patients and Methods:** Aqueous humor samples were obtained during cataract surgery from 58 eyes of which 37 were diabetic patients. From these subjects, 16 had taken captopril and 21 cases had not taken any angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs). The level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the aqueous fluid was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Angiotensin level was assessed by radioimmunoassay. Severity of macular edema was evaluated by clinical examination after surgery. **Results:** The aqueous levels of angiotensin II and VEGF were significantly higher in patients with DME compared to non-diabetic cases ($p < 0.001$ and $p = 0.0005$, respectively). Aqueous concentrations of both angiotensin II and VEGF were significantly lower in patients with diabetic macular edema treated with captopril than in patients with diabetic

M. Peyman, M.D. *,
M. Shahshahan,
M.D. **,
A. Bakhtiari, M.D. **,
A. Peyman, M.D. ***,
H. Ghanbari, M.D. ¥,
A. Amini Harandi,
M.D. *
*General Practitioner,
*** Ophthalmologist,
**Assistant Professor of
Ophthalmology,
¥Associate Professor of
Ophthalmology,
Isfahan University of
Medical Sciences,
Isfahan, Iran

macular edema not treated with ACEIs ($p < 0.0003$ and $p < 0.0001$, respectively). **Conclusion:** The findings of this study suggest that the aqueous level of angiotensin II has a significant correlation with the severity of macular edema and this may play a role in the pathogenesis of macular edema in correlation with VEGF. It seems that modulation of the renin-angiotensin system may become a very important target for drug treatment in patients with DME.

Keywords: Captopril, Angiotensin II, Vascular endothelial growth factor, Aqueous humor

Correspondence:
**Mohammadreza
Peyman**
P. O. Box :81645/641
Isfahan, Iran
Tel: 09133100141
E-mail:
drmpeyman@
yahoo.com

منابع

- [1]Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110(9):1690-6.
- [2]Balasubramanyam M, Mohan R, Premanand C: Biochemical and molecular mechanisms of diabetic retinopathy. *Current Science* 2002;83:1506-14.
- [3]Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 2002;133(4):537-43.
- [4]Funatsu H, Yamashita H: Modulation of the renin-angiotensin system and retinopathy. *Heart* 2000;84 Suppl 1:i29-31.
- [5]Funatsu H, Yamashita H: Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol* 2003;23(6):495-501.
- [6]Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al.: Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(1):3-8.
- [7]Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S: Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(3):311-5
- [8]Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, et al.: Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(3):219-27.
- [9]Pradhan R, Fong D, March C, et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition for the treatment of moderate to severe diabetic retinopathy in normotensive type 2 diabetic patients. A pilot study. *J Diabetes Complications* 2002;16(6):377-81.
- [10]Hogeboom van Buggenum IM, Polak BC, Reichert-Thoen JW, et al.: Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002;45(2):203-9.