

Effect of Captopril on Aqueous Levels of Angiotensin II in Diabetic Patients

Shahshahan M, MD; Peyman M, MD; Ghanbari H, MD; Peyman A, MD

Purpose: To determine whether angiotensin II levels in aqueous humor is related to diabetes mellitus and to evaluate the effect of captopril.

Methods: In a case-control study, aqueous humor samples were obtained during cataract surgery from 58 eyes of 58 patients, of which 37 were diabetic. From these latter subjects, 16 had taken captopril (captopril group) and 21 had not taken any angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (non-captopril group). Angiotensin level was assessed by radioimmunoassay. Severity of macular edema was evaluated by clinical examination after surgery. Mann Whitney U test was used to assess the statistical difference of mean angiotensin II and Hb A1C levels between the groups and Spearman's rank-order correlation coefficient was used to evaluate the correlation between aqueous levels of angiotensin II and severity of macular edema.

Results: The aqueous level of angiotensin II was significantly higher in diabetic patients (31.0 ± 7.3 pg/ml) compared to non-diabetics (6.28 ± 2.8 pg/ml). ($P < 0.0001$) Aqueous concentration of angiotensin II in the captopril group (16.3 ± 6.5 μ g/ml) was significantly lower than in the non-captopril group (75.73 ± 9.36). ($P < 0.0003$) Severity of macular edema was significantly lower in the captopril group as compared to the non-captopril group such that 68.75% of the captopril group vs 33.3% of the non-captopril group had no macular edema ($P < 0.005$).

Conclusion: These findings suggest that the aqueous level of angiotensin II is significantly correlated with the severity of macular edema and may have a role in pathogenesis of macular edema in diabetic patients. It seems that modulation of the renin-angiotensin system may become a very important target for medical treatment in patients with diabetic macular edema.

Key words: aqueous, angiotensin II, diabetic macular edema, captopril

- Bina J Ophthalmol 2006; 11 (3): 301-306.

اثر کاپتوپریل بر میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد مبتلا به دیابت

دکتر سید مرتضی شهشهان^۱، دکتر محمدرضا پیمان^۲، دکتر حشمت‌اله قنبری^۳ و دکتر علیرضا پیمان^۴

چکیده

هدف: تعیین اثر کاپتوپریل بر میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه و ادم دیابتی ماکولا.

روش پژوهش: این مطالعه با ساختار مورد-شاهدی بر روی ۵۸ چشم از ۵۸ بیمار کاندید جراحی آب‌مروراید شامل ۳۷ فرد مبتلا به دیابت نوع II و ۲۱ فرد غیردیابتی (گروه شاهد) انجام شد. از ۳۷ فرد دیابتی، ۱۶ نفر تحت درمان با کاپتوپریل قرار گرفته بودند (گروه کاپتوپریل) و بقیه از هیچ داروی مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) استفاده نمی‌کردند (گروه غیرکاپتوپریل). نمونه‌های زلالیه از همه چشم‌ها در ابتدای جراحی آب‌مروراید گرفته شد. غلظت آنژیوتانسین II به روش رادیوایمونواسی مورد سنجش قرار گرفت. شدت ادم ماکولا نیز بعد از عمل جراحی، به وسیله معاینه بالینی ارزیابی گردید. از آزمون آماری Mann Whitney U test برای مقایسه میزان آنژیوتانسین II و Hb A_{1c} بین

گروه‌ها و از Spearman's rank-order correlation coefficients برای یافتن رابطه بین میزان آنژیوتانسین II و شدت ادم ماکولا استفاده شد.

یافته‌ها: میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد دیابتی (31.0 ± 7.3 pg/ml) به شکل معنی‌داری بالاتر از افراد غیردیابتی (6.28 ± 2.8 pg/ml) بود ($P < 0.001$). هم‌چنین غلظت آنژیوتانسین II مایع زلالیه در گروه کاپتوپریل (16.3 ± 6.5 mg/ml)، پایین‌تر از افراد گروه غیر کاپتوپریل (45.73 ± 9.36 mg/ml) بود ($P = 0.003$). شدت ادم ماکولا نیز در گروه کاپتوپریل پایین‌تر از گروه غیر کاپتوپریل بود به طوری که 68.75% درصد موارد در گروه کاپتوپریل و 33.3% درصد موارد در گروه غیر کاپتوپریل بدون ادم ماکولا بودند ($P < 0.005$).

نتیجه‌گیری: افزایش میزان آنژیوتانسین II در افراد دیابتی و بالاتر بودن شدت ادم دیابتی ماکولا در افرادی که ACE-I دریافت نمی‌کردند؛ موید نقش احتمالی آن در پاتوژنز ادم دیابتی ماکولا است. کاهش مناسب میزان آنژیوتانسین II در افراد تحت درمان با کاپتوپریل نیز می‌تواند ناشی از تاثیر کاپتوپریل باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۵؛ دوره ۱۱، شماره ۳: ۳۰۶-۳۰۱.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدرضا پیمان (e-mail: drmpyman@yahoo.com)

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد

۲- پزشک عمومی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد

۳- دانشیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴- دستیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

اصفهان- صندوق پستی ۸۱۶۴۵/۶۴۱

• هزینه انجام این طرح تحقیقاتی به وسیله دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد تامین شده است.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴ فروردین ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۱۴ فروردین ۱۳۸۵

مقدمه

ادم دیابتی ماکولا (DME) شایع‌ترین علت کاهش حدت بینایی در افراد مبتلا به دیابت است^۱. تغییر شیوه زندگی و طولانی‌تر شدن عمر بشر، منجر به افزایش بروز دیابت و تبدیل شدن رتینوپاتی دیابتی به چالشی بزرگ در هزاره جدید شده است^۲. عامل رشدی اندوتلیوم عروقی (VEGF)، اینترلوکین-۶، اندوتلین و اکسید نیتریک، واسطه‌های مهمی در ایجاد اختلالات عملکردی و ساختاری رتینوپاتی دیابتی هستند^۳.

مطالعات نشان داده‌اند که در چشم، یک سامانه رنین- آنژیوتانسین به صورت موضعی و مستقل از سامانه سیستمیک وجود دارد^۴. بررسی‌های اخیر نشان‌دهنده اختلالاتی در این سامانه در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی بوده‌اند^۵. در درمان ادم دیابتی ماکولا، فوتوکواگولیشن لیزری و ویتراکتومی، آثار سودمند اثبات‌شده‌ای دارند ولی متاسفانه هر دوی این درمان‌ها از خطر کاهش مضاعف دید و عوارض دیگری برخوردارند و هیچ یک قادر به بازگرداندن کامل حدت بینایی نمی‌باشند^۶.

مطالعات در محیط غیرزنده (in vitro) نشان داده‌اند که آنژیوتانسین II یک عامل آنژیوژن است. آنژیوتانسین II در یاخته‌های کشت داده‌شده، مهاجرت یاخته‌ای را تقویت می‌کند^۴. با توجه به نبود درمان و پیش‌گیری قطعی برای ادم دیابتی ماکولا و هم‌چنین عوارض قابل توجه درمان‌های موجود، نیاز به درمان‌های کم‌عارضه و پیش‌گیری‌کننده دارویی و غیرتهاجمی، به شدت احساس می‌شود. تنظیم سامانه چشمی آنژیوتانسین، احتمالاً می‌تواند هدف درمانی بسیار مهمی در درمان دارویی و پیش‌گیری از ایجاد یا پیش‌رفت ادم دیابتی ماکولا باشد. با توجه به در دسترس بودن داروهای دارای قابلیت تنظیم سامانه رنین- آنژیوتانسین، مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثر کاپتوپریل بر میزان آنژیوتانسین II چشمی و شدت ادم دیابتی ماکولا در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان دکتر شریعتی اصفهان، بیمارستان فاطمه‌الزهرای نجف‌آباد و مرکز چشم‌پزشکی فیض در اصفهان انجام شده است.

روش پژوهش

این مطالعه با ساختار مورد-شاهدی بر روی ۵۸ چشم از ۵۸ بیمار کاندید جراحی آب مروارید شامل ۳۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع II و ۲۱ بیمار غیردیابتی (گروه شاهد) که طی شهریور تا بهمن ۱۳۸۳ به مراکز انجام مطالعه مراجعه نمودند؛ انجام شد. در بیماران دیابتی، براساس جدول اعداد تصادفی، ۱۶ نفر که تحت درمان با کاپتوپریل (گروه کاپتوپریل) قرار داشتند و ۲۱ نفر که از هیچ نوع داروی مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I) یا مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین (ARB) استفاده نمی‌کردند (گروه غیر کاپتوپریل)؛ انتخاب شدند. این مطالعه، مطابق با معاهده هلسینکی ۱۹۷۵ که در سال ۱۹۸۳ بازنگری شده است و هم‌چنین با تایید شورای پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد، انجام پذیرفته است.

معیار ورود برای افراد دیابتی، مصرف حداقل ۵۰ mg کاپتوپریل به طور روزانه به مدت ۶ ماه بود و بیماران غیردیابتی نیز در صورت عدم مصرف هرگونه داروی ACE-I یا ARB وارد مطالعه شدند. افراد دارای سابقه جراحی قبلی چشم، سابقه التهاب چشم، سابقه فوتوکواگولیشن ماکولا، وجود ریبیوزیس عنبیه (rubeosis iridis)، رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو یا بیماری چشمی دیگری که ماکولا را درگیر نموده باشد و بیماران دچار فشار خون کنترل نشده، وارد مطالعه نشدند.

چشم بیماران، ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی، توسط یک چشم‌پزشک مجرب تحت معاینه بالینی و ارزیابی ادم ماکولا قرار گرفت. درجه‌بندی ادم ماکولا بر اساس تشخیص بالینی، به ترتیب زیر تعریف گردید:

- درجه صفر: بدون ادم ماکولا
- درجه ۱: ادم کانونی ماکولا (FME)
- درجه ۲: ادم منتشر ماکولا (DME) یا ادم سیستوئید ماکولا (CME).

FME به نشت مویرگی به صورت کانونی (میکروآنوریزم و قسمت‌های اتساع یافته مویرگی) با ضخیم شدن شبکه به اندازه‌ای کم‌تر از یک سطح دیسک اطلاق شد. DME بر اساس نشت منتشر عروق گشادشده شبکه از میان قطب خلفی (posterior pole) تعریف گردید که منجر به ضخیم شدن شبکه به میزان یک سطح دیسک یا بیش‌تر شود.^۱

در آغاز جراحی آب مروارید، نمونه رقیق نشده زلالیه از همه بیماران تهیه شد و به طور هم‌زمان، نمونه خون آن‌ها نیز گرفته شد. مایع زلالیه رقیق نشده، به وسیله سرنگ انسولین گرفته و بلافاصله به لوله‌های استریل انتقال داده شد. نمونه‌ها تا هنگام ارزیابی و آزمایش‌های لازم در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. نمونه‌های خون نیز بلافاصله بعد از گرفتن، در یخ قرار داده شدند. پلاسمای نمونه خون، به وسیله سانتریفوژ جدا شد و سپس به دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت.

آنژیوتانسین II زلالیه و پلاسما، به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. حداقل میزان آنژیوتانسین II قابل سنجش، ۴ pg/ml با ضریب تغییرات (CV: coefficient of variant) برابر ۶۱۰ درصد بود.

فشار خون بیماران و در بیماران دیابتی، نوع درمان، میزان Hb A_{1c} و وجود پروتئینوری نیز بررسی شدند.

تحلیل‌های آماری توسط نرم‌افزار آماری SPSS، نگارش دهم (Chicago, USA) انجام شدند. Mann-Whitney U test برای مقایسه میزان آنژیوتانسین II زلالیه و Hb A_{1c} بین دو گروه و رابطه میزان آنژیوتانسین II زلالیه و شدت ادم ماکولا استفاده شد. میزان P دوطرفه کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

بیماران غیردیابتی شامل ۱۱ مرد و ۱۰ زن با میانگین سنی ۵۵/۶±۸/۲ سال و بیماران دیابتی شامل ۲۲ مرد و ۱۵ زن با میانگین سنی ۵۵/۵±۶/۹ سال و میانگین طول ابتلا به دیابت ۱۰/۱±۳/۷ سال بودند. میانگین Hb A_{1c} در بیماران دیابتی ۷/۹±۲/۸ درصد بود. هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه کاپتوپریل و گروه غیرکاپتوپریل از نظر سن، طول مدت ابتلا به دیابت و Hb A_{1c} وجود نداشت. میانگین سنی بیماران غیردیابتی نیز با میانگین سنی بیماران دیابتی، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱ و ۲).

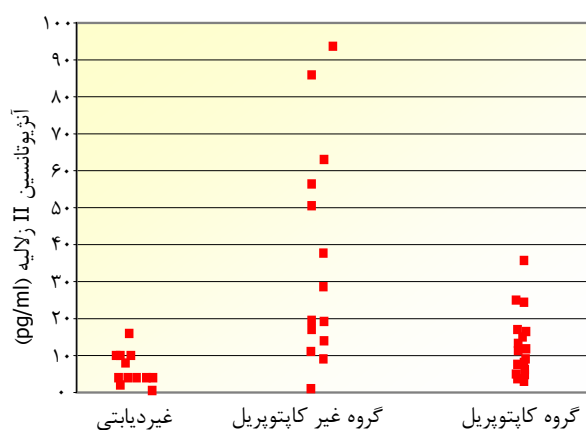
در ۳۷ چشم از ۳۷ بیمار دیابتی، به ترتیب ۱۸ چشم بدون ادم ماکولا، ۱۳ چشم دچار FME و ۶ چشم دچار CME یا DME بودند (جدول ۲). شدت ادم ماکولا در گروه کاپتوپریل، به شکل معنی‌داری نسبت به گروه غیرکاپتوپریل کم‌تر بود؛ به طوری که

در گروه کاپتوپریل ۶۸٫۷۵ درصد موارد بدون ادم ماکولا و ۳۱٫۲۵ درصد موارد دچار ادم ماکولای درجات ۱ و ۲ بودند ولی این وضعیت‌ها در گروه غیرکاپتوپریل معکوس و به ترتیب دارای فراوانی‌های ۳۳٫۳ درصد و ۶۶٫۷ درصد بودند ($P < ۰٫۰۵$). میانگین میزان آنژیوتانسین II زلالیه در بیماران دیابتی

۳۱٫۰ ± ۷٫۳ pg/ml بود ($CI_{95\%}$: ۲۲٫۳ - ۴۰٫۰) که با شدت ادم ماکولا رابطه معنی‌داری را نشان می‌داد ($P = ۰٫۰۰۹$, $\rho = ۰٫۷۸$). میانگین میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در گروه کاپتوپریل به‌طور معنی‌داری از گروه غیرکاپتوپریل ($۱۶٫۳ \pm ۶٫۵$ pg/ml) کم‌تر بود ($P < ۰٫۰۰۰۱$) (نمودار ۱).

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های مورد بررسی در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه‌ها

شاخص‌ها	گروه‌ها:	میانگین (انحراف معیار)	
	غیردیابتی	دیابتی- کاپتوپریل	دیابتی- غیر کاپتوپریل
سن (سال)	۵۷ (۸٫۷۰)	۵۴ (۹٫۳)	۵۶ (۶٫۷)
فشار خون (mmHg): سیستولی	۱۲۵ (۱٫۸۱)	۱۳۵ (۲٫۲۰)	۱۴۰ (۲٫۷۲)
دیاستولی	۸۰ (۰٫۸)	۸۵ (۱٫۳۲)	۹۰ (۱٫۱۰)
طول مدت ابتلا به دیابت (سال)	-	۹٫۱ (۳٫۱)	۱۱٫۲ (۴٫۳)
درصد Hb A _{1c}	-	۷٫۳ (۲٫۴)	۸٫۵ (۳٫۲)
میزان آنژیوتانسین II (mg/ml): زلالیه	۵٫۱۸ (۲٫۷۳)	۱۶٫۳ (۶٫۵)	۴۵٫۷۳ (۹٫۳۶)
سرم	۱۴٫۸ (۳٫۴۸)	۱۲٫۴ (۴٫۱)	۲۹٫۰ (۵٫۶۵)



نمودار ۱- میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

میان میزان Hb A_{1c} و سطح آنژیوتانسین II مایع زلالیه در افراد مبتلا به دیابت، رابطه معنی‌داری وجود داشت ($P = ۰٫۰۲۵$). میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه ارتباط معنی‌داری با میزان پلاسمایی آن نداشت ($P = ۰٫۰۷$).

جدول ۲- مقایسه افراد دیابتی به تفکیک دریافت کاپتوپریل

ویژگی‌ها	کاپتوپریل (n=۱۶)	غیر کاپتوپریل (n=۲۱)	جمع (n=۳۷)
جنس: مرد	۱۰ (۶۲٫۵)	۱۲ (۵۷٫۱)	۲۲ (۵۹٫۵)
زن	۶ (۳۷٫۵)	۹ (۴۲٫۹)	۱۵ (۴۰٫۵)
درمان: برنامه غذایی	۳ (۱۸٫۷۵)	۴ (۱۹٫۱)	۷ (۱۸٫۹)
داروی خوراکی	۵ (۳۱٫۲۵)	۷ (۳۳٫۳)	۱۲ (۳۲٫۴)
انسولین	۸ (۵۰)	۱۰ (۴۷٫۶)	۱۸ (۴۸٫۷)
پروتئینوری: خیر	۹ (۵۶٫۲۵)	۷ (۳۳٫۹)	۱۶ (۴۳٫۲)
بله	۷ (۴۳٫۷۵)	۱۴ (۶۶٫۷)	۲۱ (۵۶٫۸)
درجه ادم ماکولا: صفر	۱۱ (۶۸٫۷۵)	۷ (۳۳٫۳)	۱۸ (۴۸٫۷)
۱	۴ (۲۵٫۰)	۹ (۴۲٫۹)	۱۳ (۳۵٫۱)
۲	۱ (۶٫۲۵)	۵ (۲۳٫۸)	۶ (۱۶٫۲)

بحث

در بیماران مبتلا به دیابت، شکسته شدن سد شبکیه‌ای-خونی و افزایش نفوذپذیری عروق، معمولاً منجر به ادم دیابتی ماکولا و کاهش بینایی می‌شود. یافته‌های مطالعات قبل بیانگر افزایش میزان VEGF و اینترلوکین-۶ در مایع زلالیه و زجاجیه

احتمالاً ناشی از برهم خوردن تعادل سامانه رنین - آنژیوتانسین بر اثر هایپرگلاسمی مزمن می‌باشد.

نتایج حاصل از این مطالعه مطرح‌کننده آنند که در بیماران مبتلا به ادم دیابتی ماکولا و تحت درمان با کاپتوپریل نسبت به بیماران مشابهی که از این دسته دارویی استفاده نکرده بودند؛ کاهش معنی‌داری در میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه رخ می‌دهد. با در نظر گرفتن این مطلب که سامانه رنین - آنژیوتانسین چشم به عنوان یک سامانه مستقل و موضعی فعالیت می‌نماید؛ این نتایج، موید اثر احتمالی کاپتوپریل بر آن می‌باشند.

از طرفی کاهش شدت ادم ماکولا در گروه تحت درمان با کاپتوپریل نیز می‌تواند به اثر این دارو در کنترل صحیح فشار خون این بیماران مربوط باشد ولی نمی‌توان اثر احتمالی و مهم آن را بر عوارض میکروواسکولار و هم‌چنین کنترل محور رنین - آنژیوتانسین چشمی انکار نمود. عدم یافتن ارتباط بین میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه و سرم و اثر کاپتوپریل بر آن‌ها، یکی از یافته‌های جالب این مطالعه می‌باشد. همان‌گونه که در مقدمه ذکر شده است؛ وجود سامانه رنین - آنژیوتانسین مستقل در چشم و اثرپذیری مستقل آن از داروهای مهارکننده این سامانه، توجیه‌کننده این یافته می‌باشد. امیدهای درمانی و پیش‌گیری‌کننده این اختلال با کمک درمان‌های دارویی کنترل‌کننده عوامل به وجودآورنده یا تشدیدکننده آن، از جمله آنژیوتانسین II و VEGF و سایر سایتوکین‌های دخیل، چشم‌انداز نوینی را در این عرصه ترسیم می‌نماید.

و نقش این دو ماده در پاتوژنز بیماری بوده‌اند¹. رابطه مستقیمی نیز بین زلالیه و زجاجیه از نظر هر یک از این سایتوکین‌ها تاییدگردیده است. از طرفی اختلالاتی نیز در سامانه رنین - آنژیوتانسین چشمی گزارش شده است¹¹.

Funatsu و همکاران⁴ در سال ۲۰۰۵ در افراد مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، افزایش میزان آنژیوتانسین II را به همراه VEGF در زجاجیه گزارش نمودند. افزایش میزان آنژیوتانسین II مایع زلالیه در این مطالعه در کنار افزایش این میزان در مایع زجاجیه بیماران مبتلا به ادم دیابتی ماکولا که حاصل مطالعات اخیر پژوهشگران می‌باشد؛ نشان‌دهنده نقش احتمالی این عامل در سیر بیماری است. اندازه‌گیری کمی ضخامت شبکیه در بیماران مبتلا به ادم دیابتی ماکولا، نشان‌دهنده نقش احتمالی داروهای مسدودکننده سامانه رنین - آنژیوتانسین بوده است⁴. هم‌چنین در یک مطالعه مقدماتی، نقش داروهای مهارکننده سامانه رنین - آنژیوتانسین با مقدار کم، بر عوارض میکروواسکولار و رتینوپاتی دیابتی، مثبت گزارش شده است⁹.

نکته جالب توجه، وجود رابطه بین میزان این سایتوکین‌ها و آنژیوتانسین II در مایع زلالیه، با شدت ادم ماکولاست. از طرفی، متعادل نمودن و مداخله دارویی جهت کنترل میزان این عوامل، احتمالاً می‌تواند از شدت ضایعه جلوگیری نماید؛ به ویژه این که داروهای مختلفی برای کنترل سامانه رنین - آنژیوتانسین وجود دارند.

وجود رابطه معنی‌دار بین میزان Hb A_{1c} (که نشانه‌ای از کنترل بلندمدت قند خون است) با میزان آنژیوتانسین II،

منابع

- 1- Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-1696.
- 2- Balasubramanyam M, Rema Mohan, Premanand C. Biochemical and molecular mechanisms of diabetic retinopathy. *Curr Sci* 2002;83:1506-1514.
- 3- Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003;23:495-501.
- 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, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. 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;133:537-543.
- 6- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653-2664.

- 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;86:311-315.
- 8- Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, Mimura T, Nakamura S, Hori S. Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:219-227.
- 9- Pradhan R, Fong D, March C, Jack R, Rezapour G, Norris K, Davidson MB. 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;16:377-381.
- 10- Funatdu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002;133:70-77.
- 11- Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graetes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:3-8. Epub 2004 Jul 17.