

糖尿病视网膜病变药物治疗的研究进展

蒲一民, 杨君, 杨田

作者单位:(614000)中国四川省乐山市人民医院眼科
作者简介:蒲一民, 硕士, 主治医师, 研究方向:眼底病。
通讯作者:蒲一民. puyim@126. com
收稿日期:2011-08-15 修回日期:2011-10-18

Recent advances of the study on pharmacotherapies for diabetic retinopathy

Yi-Min Pu, Jun Yang, Tian Yang

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Leshan, Leshan 614000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yi-Min Pu. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Leshan, Leshan 614000, Sichuan Province, China. puyim@126. com

Received:2011-08-15 Accepted:2011-10-18

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the common and severe complications in patients with diabetes, which is the leading cause of impairment of vision in diabetic patients. In recent years, following advanced research of diabetic etiopathogenesis, further advances in pharmacotherapy have shown promise in the treatment of DR, including corticosteroids, vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, protein kinase C (PKC) inhibitors, renin-angiotensin system blockers Candesartan and fenofibrate. This review will focus on DR present and potential future pharmacologic treatments.

• KEYWORDS: diabetes; diabetic retinopathy; pharmacotherapies

Pu YM, Yang J, Yang T. Recent advances of the study on pharmacotherapies for diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(12):2134-2137

摘要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见和严重的并发症之一,是糖尿病患者视力损害的最主要原因。随着对糖尿病发病机制的深入研究,近年来多种药物用于DR的防治并取得了一定疗效,包括糖皮质激素、血管生长因子抑制剂、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)抑制剂、肾素-血管紧张素受体拮抗剂坎地沙坦及非诺贝特等,我们就近年来药物治疗DR的现状与进展作一综述。

关键词:糖尿病;糖尿病视网膜病变;药物治疗

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 12. 024

蒲一民, 杨君, 杨田. 糖尿病视网膜病变药物治疗的研究进展. 国际眼科杂志 2011;11(12):2134-2137

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)仍然是世界范围的一种主要的可预防性致盲疾病。过去几十年来,对DR的标准治疗为严格的血糖和血压控制、有效的视网膜光凝和玻璃体视网膜手术。但是,即使得到及时而适宜的治疗,目前临床上应用的各种治疗方法均无法完全阻止病情的发展,相当一部分DR患者最终仍不可避免走向失明,这也迫切需要我们开辟新的治疗途径。近年来,一些药物在治疗DR方面得到不断深入和探索,现就药物治疗的研究现状与进展进行综述。

1 糖皮质激素类药物

糖皮质激素可降低血管渗透性、减少血-视网膜屏障破坏、下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产物,并抑制某些基质金属蛋白酶活性。目前临床应用及研究较多的主要有曲安奈德、地塞米松和氟西奈德缓释剂。

1.1 曲安奈德 玻璃体腔注射曲安奈德治疗DR是一种辅助治疗措施,虽然玻璃体腔用药已进行了多年,但是自2002年以来应用才较为广泛^[1]。研究表明,玻璃体腔用药效果优于其它方式,所以已成为目前最常用的给药方式。Gillies等^[2]进行了一项为期2a的临床试验,研究玻璃体腔注射曲安奈德治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的安全性及有效性。研究对象为43例69眼患者,试验组34眼,对照组35眼,均为接受激光治疗后视力持续下降或改善后又再次下降的患眼,结果显示给予玻璃体腔注射曲安奈德的干预组较对照组视力平均提高5.7个字母,显示出玻璃体腔用药较好的安全性和耐受性。2009年,Gillies等^[3]又再次报道了曲安奈德治疗顽固性DME的5a研究结果,指出一开始疗效较好的患者,5a后效果仍然较好,并认为对于其他治疗无效的DME患者,曲安奈德治疗仍为一种可行的选择^[3]。但也有研究显示,对于高危增殖型DR(proliferative diabetic retinopathy, PDR)和有临床意义的DME患者,加用曲安奈德并非较标准的视网膜光凝更为有益^[4]。曲安奈德用于玻璃体腔的一些并发症主要为眼压升高(约30%~50%)、白内障,此外,少见的还有眼内炎及继发严重而顽固性的开角性青光眼等^[5]。玻璃体腔注射曲安奈德引起的其它并发症还包括视网膜脱离、玻璃体积血。也有学者尝试曲安奈德球周注射,其发生眼内炎或其它并发症的风险性相对较小,但是治疗效果也显著降低。DR临床研究网报道,给予DR患者进行球周曲安奈德注射的2期随机、前瞻性、多中心的临床试验结果显示,无论有无联合局部视网膜光凝,对于DME不严重的患者,曲安奈德球周注射并未明显改善视力^[6]。

由于考虑到市售的各种曲安奈德中防腐剂可能存在的毒性作用(主要是苯甲醇),Allergan公司生产了一种不含防腐剂的曲安奈德,目前仅用于DR临床研究网治疗

DME 和美国国立眼科研究所治疗视网膜静脉阻塞两项研究。2008 年,一项为期 2a 的比较不含防腐剂的曲安奈德与黄斑格栅样光凝治疗 DME 的多中心随机临床试验结果显示,治疗 4mo 后,给予玻璃体腔注射无防腐剂曲安奈德 4mg 组视力优于 1mg 组及单纯激光组;而 2a 后,激光组则优于曲安奈德组;毒副作用也随着曲安奈德用量增加而增加。2009 年又跟踪报道了第 3a 结果,与第 2a 结果一致^[7,8]。研究还发现,对于 DME,无论球周注射还是玻璃体腔注射均无长效。而对于弥散性的 DME 患者,就改善视力及黄斑部水肿而言,黄斑部格栅样光凝比曲安奈德玻璃体腔用药效果更好,并且认为激光治疗仍是目前最好的治疗方式^[9]。

1.2 地塞米松 地塞米松为一种缓释性玻璃体腔用药,可在眼内维持有效浓度 6mo。它也是一种可生物降解的多元酸共聚物,随着地塞米松的释放,聚合物缓慢降解为水和二氧化碳,并逐渐自眼内排除,无须手术取出^[10]。2010 年的一项多中心 2 期临床试验,将 DR、视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎等各种病因引起的持续性黄斑水肿患者随机分为 3 组(均单眼),分别给予地塞米松缓释剂 350 μ g,700 μ g 和观察 3 种处理因素。结果显示,90d 时给予地塞米松缓释剂 700 μ g 的患者中约 33.3% 最佳矫正视力提高 10 个字母以上,350 μ g 组为 21.1%,而观察组为 12.3%;在 180d 时这一数字分别为 30%,19% 和 23%。在荧光素渗漏及视网膜厚度方面,治疗组较观察组均明显改善^[11]。Kuppermann 等^[12]报道的一项多中心随机对照也显示,地塞米松缓释剂对 DME 有较好疗效,可显著提高患者的最佳矫正视力,并且可维持 180d 以上。该制剂的 3 期临床试验仍在研究中。

1.3 氟西奈德 Retisert 为一种氟西奈德埋植剂,大小约 2mm \times 2mm \times 6mm,可持续缓释氟西奈德达 1 000d。最初被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗慢性、非感染性后葡萄膜炎^[13]。植入物需在手术室经睫状体平坦部切口植入,并缝合于巩膜上,与更昔洛韦植入相似。现在也被尝试用来治疗 DME, Grover 等^[14]总结分析治疗 DME 的 3a 随访结果,58.0% 患者视网膜水肿消退,视力提高,但出现白内障和眼压升高现象较玻璃体腔注射曲安奈德明显加重,5.0% 的患眼甚至需取出植入物以控制眼压。在最近一项研究氟西奈德安全性及有效性的临床试验中,持续 DME 患者被随机分为 3 组,分别给予缓释 0.2 μ g/d,0.5 μ g/d 植片和标准对照组。24mo 时,试验组患者的黄斑水肿消退情况、黄斑中心厚度及 DR 均有明显改善。其主要副作用包括眼压升高,甚至部分需行小梁切除术,出现严重白内障则需行白内障摘除术^[15,16]。

2 血管生长因子抑制剂

临床前期研究已表明,VEGF 的高表达是眼部病理性新生血管形成的必要条件。抗 VEGF 治疗不但可以通过抑制眼部新生血管的形成使新生血管萎缩,还可以通过降低血管的通透性减少血管渗漏,而二者分别为 PDR 及 DME 的标志^[17]。目前主要的抗 VEGF 制剂有:Pegaptanib (Macugen),Bevacizumab (Avastin),Ranibizumab (Lucentis)和 Aflibercept。

2.1 Pegaptanib Pegaptanib 是一种选择性的 VEGF 拮抗剂,对 VEGF₁₆₅ 具有特异性和高亲和力,也是首个通过美国 FDA 认证的治疗湿性年龄相关性黄斑变性(age-related

macular degeneration, AMD)的血管抑制剂。药代动力学研究显示,玻璃体内注射 Pegaptanib 后药物可缓慢进入全身血液循环。Pegaptanib 治疗 AMD 患者的临床试验令人鼓舞,由此也产生了治疗 DR 的试验性研究。由于价格昂贵,大规模多中心研究较少。2006 年的一组研究发现,对 172 例 DME 患者部分给予 Pegaptanib 干预,随访 9mo,结果显示,给予 Pegaptanib 注射组视力好于非注射组,水肿的视网膜厚度减轻,需接受局部光凝的患眼减少^[18]。近来 González 等^[19]也发现,玻璃体腔给予 Pegaptanib 可使糖尿病视网膜新生血管在短期内快速明显的消退。对于非特异性抗 VEGF 因子 Ranibizumab,Bevacizumab 和 Aflibercept 而言,由于作用广泛,其在抑制新生血管方面可能比特异性的 Pegaptanib 更为有效。但是,VEGF₁₆₅ 能够干预病理性新生血管的发生,却并不影响生理性新生血管形成,所以对于心脑血管及外周血管血流灌注受损的糖尿病患者来说,Pegaptanib 是避免全身副作用的最好选择。

2.2 Bevacizumab Bevacizumab 是一种人源化抗 VEGF 全长抗体,2004-02 美国 FDA 批准用于晚期结肠直肠癌扩散患者的治疗用药,是世界上首个批准上市的 VEGF 抑制剂,未确定眼内给药。尽管如此,由于其疗效与 Pegaptanib 和 Ranibizumab 相似,且价格低廉,半衰期长,许多眼科医师仍用于玻璃体腔注射治疗 AMD 及 PDR 新生血管。2005-07 Rosenfeld 等^[20]在美国视网膜专科年会上提出 Bevacizumab 玻璃体腔注射治疗 AMD 继发的脉络膜新生血管有效,引起人们广泛关注。此后该药应用于局部玻璃体腔注射治疗血管源性眼病逐渐成为研究热点,如视网膜静脉阻塞,病理性近视所致脉络膜新生血管、新生血管性青光眼及早产儿视网膜病变等。玻璃体腔注射 Bevacizumab 可使 PDR 生长活跃的新生血管迅速消退,渗漏减少,积血吸收,视力改善,并可改善接受全视网膜光凝治疗后的严重 PDR 病情^[21-23]。对于需进行玻璃体切除的严重 PDR 和玻璃体出血的患者,也显示出良好的效果及安全性,甚至对于部分常规治疗无效的患者仍然有效。而且对于顽固性有临床意义的 DME 也不加重其缺血性改变^[24]。但是,作为一种眼内用药,其同样存在的注射风险性、用药合理性及合法性仍受质疑。

2.3 Ranibizumab Ranibizumab 又称 rhuFabV2,是一种人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体片段,由 Bevacizumab 的部分抗体片段衍生形成,对人 VEGF 的所有亚型都具有特异性和亲和力,主要结合于 VEGF₁₆₅,VEGF₁₂₁ 和 VEGF₁₁₀,阻止血管渗漏和新生血管形成。由于其分子量小,较 Bevacizumab 更易穿透视网膜内界膜。药代动力学显示,玻璃体腔用药时局部药物浓度最高,而血清药物浓度很低,全身毒副作用更小。和 Pegaptanib 相比,Ranibizumab 能够抑制人 VEGF 所有亚型生物活性,并能产生免疫性。对于有临床意义的 DME,可改善最佳矫正视力及减轻视网膜水肿^[25]。2009 年一项为期 6mo 的研究显示,单纯给予 Ranibizumab 玻璃体腔注射治疗 DME,其预后视力明显好于单纯格栅样或局灶性光凝^[26]。

2.4 Aflibercept Aflibercept 又称 VEGF Trap-Eye,是一种融合蛋白,包含人 VEGF 受体 1 和受体 2 的细胞外域部分,可抑制 VEGF 所有 6 种蛋白(VEGF-A ~ VEGF-E 以及胎盘生长因子)。Aflibercept 目前用于治疗湿性 AMD 及 DME 的临床实验阶段。和其它抗 VEGF 相比,Aflibercept 与受体具有更强的亲和力,剂量小,作用时间更久,单次玻

璃体腔注射可以维持结合 VEGF 10 ~ 12wk^[27]。在已经开始的治疗 DME 患者的临床研究中,给予单纯 Aflibercept 玻璃体腔用药,初步显示出良好的生物活性及耐受性^[28]。

相对而言, VEGF 抑制剂较糖皮质激素类药物出现眼压升高、白内障及眼内炎的风险性较小。对于治疗 PDR, VEGF 抑制剂效果较好;但是对于治疗 DME,似乎曲安奈德更胜一筹^[29]。目前,许多糖皮质激素及 VEGF 抑制剂需要通过玻璃体腔注射用药,这是一种侵袭性治疗,增加了眼球损伤的几率。而且为维持有效的治疗浓度,需要经常注射,也增加了并发症出现的风险性。长期玻璃体腔注射 VEGF 抑制剂可能导致视网膜神经细胞变性以及脉络膜血管结构和循环异常,这均值得我们关注^[30]。

3 蛋白激酶 C 抑制剂

在 DR 形成的途径中,PKC 活性增强和非酶性糖基化终产物形成过程中关键蛋白的糖基化比多元醇堆积和氧化应激等学说更为重要。PKC 的激活可引起细胞改变、基底膜增厚、视网膜血管渗透性增强、血流改变以及新生血管形成。

实验表明,血管组织暴露在高糖状态下,PKC 活性及其激活剂二酰甘油浓度均会升高。PKC- β 是高糖状态下血管组织主要激活的亚型之一。PKC- β 在调节内皮细胞渗透性方面起重要作用,也是 VEGF 的一种重要的信号成分。由于 PKC 参与多种细胞水平的生理生化过程,所以抑制 PKC 的所有亚型将引起机体的功能异常。Ruboxistaurin 为一种针对 PKC- β_1 和 β_2 的特异抑制因子,也是第一种可长时间降低视力损害的口服制剂,可阻止和逆转糖尿病动物模型的微血管并发症及视网膜缺血导致的新生血管形成,并可抑制由于 VEGF 导致的视网膜渗漏和内皮细胞生长。2006 年,为期 3a 的多中心评估口服 Ruboxistaurin 对糖尿病患者视力影响的 3 期试验结果发表:685 例患者纳入了筛选并且每 3mo 随访一次,研究口服 Ruboxistaurin (32mg/d) 对中度到重度非增殖性 PDR 患者视力的影响。研究显示,给予安慰剂组患者中 9.1% 出现了持续性视力下降,而治疗组为 5.5%。此外,治疗组有临床意义的黄斑水肿患者也较安慰剂组明显减少,使中度及严重的 NPDR 患者的视力丧失威胁减少 40%,并且使患者视力改善^[31]。近来研究也显示,Ruboxistaurin 也可改善长期 DME 引起的视力下降,其作用可能与神经保护有关^[32,33]。但是在另一项稍早研究 Ruboxistaurin 对 DME 影响的试验中,超过 30mo 的随访发现,该治疗并不能延缓疾病的进展^[34]。因此,Ruboxistaurin 对糖尿病患者的作用仍需进一步临床研究。

4 血管紧张素受体拮抗剂

坎地沙坦是一种新型的血管紧张素 II 受体拮抗剂,通过作用于肾素-血管紧张素系统的终端受体—血管紧张素 II-1 型受体起作用。治疗 DR 不是由于其能降低血压。DR 坎地沙坦试验 (diabetic retinopathy candesartan trials, DIRECT) 研究了坎地沙坦对 DR 的发生、发展和转归的作用^[35,36]:1 905 例轻度至中度视网膜病变的 2 型糖尿病患者纳入研究,患者随机分入坎地沙坦组 (患者 951 例,男性占 49%,平均年龄 56.9 岁) 或安慰剂组 (患者 954 例,男性占 51%,平均年龄 56.8 岁)。坎地沙坦组患者给予坎地沙坦 16mg/d,治疗 1mo 后,剂量增加到 32mg/d,所有患者至少随访 48mo。上述试验结果显示,无论是否患有高血压,合并轻度至中度视网膜病变的 2 型糖尿病患者经坎

地沙坦治疗可使视网膜病变好转,但对严重 DR 无改善,其明确效果和临床重要性仍需为期 4a 的观察。而其它研究也显示其能改善 DR^[37]。

5 降血脂药

血脂异常和 DR 及黄斑水肿呈正相关。血脂障碍可引起硬性渗出增加。非诺贝特的主要作用为降低血浆甘油三酯和低密度胆固醇并升高高密度胆固醇。近来的研究发现,无论血脂高低,非诺贝特均可降低 DR 患者需要接受视网膜激光治疗的风险性,可减轻糖尿病患者的黄斑水肿,使 30% 的增殖性视网膜病变免于激光光凝,并能阻止视网膜病变的发展^[38,39]。这一特异机制可能与其抑制 VEGF 受体及抗视网膜内皮细胞凋亡作用有关^[40]。

6 结语

虽然药物治疗 DR 已经取得了一定的疗效,但是,各种制剂目前尚不宜作为临床常规治疗方法,仍需大样本、多中心的随机对照试验来明确其长期应用的安全性和有效性。应该强调的是,在目前治疗 DR 最重要的措施仍是控制血糖、血压和定期检查。相信随着对糖尿病并发症更深入的理解,许多治疗措施将更为有力,不久的将来有望研制出对 DR 各阶段均有疗效的药物。

参考文献

- Chieh JJ, Roth DB, Liu M, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina* 2005;25(7):828-834
- Gillies MC, Sutter FKP, 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(9):1533-1538
- Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116(11):2182-2187
- Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, et al. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina* 2010;30(2):254-259
- Quiram PA, Gonzales CR, Schwartz SD. Severe steroid-induced glaucoma following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 2006;141(3):580-582
- Chew E, Strauber S, Beck R, et al. Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 2007;114(6):1190-1196
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447-1449
- Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, et al. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2009;127(12):1566-1571
- Aiello LP, Edwards AR, Beck RW, et al. Factors associated with improvement and worsening of visual acuity 2 years after focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(5):946-953
- Augustin AJ. Upcoming therapeutic advances in diabetic macular edema: an intravitreal dexamethasone drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8(2):271-279
- Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in

- patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):289-296
- 12 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(3):309-317
- 13 Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(6):1020-1027
- 14 Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD005656
- 15 Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):626-635
- 16 Schwartz SG, Flynn HW Jr. Fluocinolone acetonide implantable device for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(3):347-351
- 17 Wirosko B, Wong TY, Sim R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6):608-621
- 18 Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113(1):23-28
- 19 González VH, Giuliani GP, Banda RM, et al. Intravitreal injection of pegaptanib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93(11):1474-1478
- 20 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335
- 21 Schmidinger G, Maar N, Bolz M, et al. Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 2011;89(1):76-81
- 22 Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009;116(5):927-938
- 23 Erdol H, Turk A, Akyol N, et al. The results of intravitreal bevacizumab injections for persistent neovascularizations in proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation therapy. *Retina* 2010;30(4):570-577
- 24 Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010;117(6):1078-1086
- 25 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(10):1706-1712
- 26 Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116(11):2175-2181
- 27 Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et al. A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(9):1522.e1-1522.e14
- 28 Do DV, Nguyen QD, Shah SM, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009;93(2):144-149
- 29 Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):854-861
- 30 D'Amore PA. Vascular endothelial cell growth factor- α : not just for endothelial cells anymore. *Am J Pathol* 2007;171(1):14-18
- 31 PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(12):2221-2230
- 32 Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP, et al. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(1):1-4
- 33 Liu X, Mameza MG, Lee Y, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins induce insulin-resistance in the retina and promote survival of retinal cells. *Diabetes* 2008;57(6):1651-1658
- 34 The PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):318-324
- 35 Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: Randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372(9647):1394-1402
- 36 Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9647):1385-1393
- 37 Miller AG, Tan G, Binger KJ, et al. Candesartan attenuates diabetic retinal vascular pathology by restoring glyoxalase-I function. *Diabetes* 2010;59(12):3208-3215
- 38 Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9600):1687-1697
- 39 Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233-244
- 40 Kim J, Ahn JH, Kim JH, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res* 2007;84(5):886-893