

# 糖尿病視網膜病變治療的新趨勢

署立基隆醫院 \*台大醫院 眼科部 游建章 楊長豪\*

## 前言

由於社會型態及生活習慣的改變與環境的變遷，糖尿病的盛行率逐年上升，糖尿病是開發中及已開發國家失明的主要原因之一。估計目前全世界有超過3億人口患有糖尿病，尤其在亞洲新興國家，其中有1/3在印度及中國。而根據世界衛生組織（WHO）統計糖尿病患比沒有糖尿病的人高出10-20倍的失明機會。在台灣糖尿病視網膜病變也是台灣中老年失明最重要的原因。而不論是第一型或第二型糖尿病的患者，都會受到糖尿病視網膜病變的影響。

在Wisconsin糖尿病視網膜病變流行病學研究(wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy, WESDR)發現糖尿病視網膜病變的盛行率在第一型糖尿病病患確診三年、五年、十年、十五年後，分別為8%、25%、60%及80%，發病二十年後幾乎全部患者呈現不同程度的視網膜病變。反觀第二型糖尿病患者於診斷成立之初，就有21%患者有視網膜病變，而在發病二十年後則有60%患者發生視網膜病變。糖尿病對眼睛的影響甚多，主要是視網膜病變，尤其以增殖性視網膜病變及黃斑水腫最會危及視力。糖尿病黃斑水腫造成視力損傷約有2.75%，對生活機能及品質的影響巨大。

糖尿病視網膜病目前一般接受的致病機轉如下：糖尿病病人在高血糖的狀況下，會經由polyol (聚醇)及hexosamine(己糖胺)途徑會合成diacylglycerol-prtein kinase C (DAG-PKC)、自由基、及醣化產物(advanced glycosylation endproducts, AGEs)。而這些正是糖尿病網膜

病變的主要成因<sup>1,2</sup>。另外，有許多研究顯示，發炎反應在糖尿病網膜病變致病機轉上扮演重要的角色<sup>3</sup>。而這些途徑被活化後會導致視網膜神經層及視網膜微血管病變。這些影響包括增加細胞凋亡、神經膠細胞活化，及glutamate代謝異常。重要的是糖尿病病患在血管病變被臨床上檢查到之前即有視覺功能上減退的現象，利用視網膜電生理檢查可發現有異常波形產生。發生在視網膜血管病變最早的現象包括：血管基底膜增厚、內皮細胞受損、內皮細胞的連結破壞、及周圍細胞(pericyte)的減少。周圍細胞和內皮細胞相接，相當於大血管的平滑肌層。周圍細胞在內皮細胞經由基底膜相接可以抑制內皮細胞的增生。如果周圍細胞受損會因transforming growth factor-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ )的分泌使微血管的血管張力調節異常及引起內皮細胞增生<sup>4</sup>。在臨床上，我們可觀察到微血管瘤(microaneurysm)及視網膜點狀出血，這就是基底型糖尿病視網膜病變 (BDR) 的特徵之一。當內皮細胞受傷時，內皮細胞會合成血管擴張因子——一氧化氮(NO)。增厚的基底膜及細胞之間的連結被破壞時，視網膜微血管會滲漏，此時的血管視網膜屏障就被破壞。在臨床上可以觀察到硬性滲出物，表示血液中的成份，特別是脂質及蛋白質滲出血管外。黃斑也會因此而水腫，而造成視力的下降。在基底型糖尿病視網膜病變時，內皮細胞因受損，反而會分泌血管收縮物質。而一氧化氮會被醣化產物吸收，如此造成血管收縮，進一步形成組織缺氧。當疾病進行下去，內皮細胞數目會減少，微血管因為增厚的基底膜會容易栓塞及白血球累積，進一步會使組織缺氧惡化。臨床上

可以看到的軟性滲出物(cotton-wool spots)即是視網膜缺血的表現。擴張的微血管及動脈靜脈之間的交通形成視網膜內微血管異常。另外，視網膜靜脈會擴張、扭曲，動脈會變窄、阻塞，最終的進展就形成增殖型糖尿病視網膜病變(PDR)。因此，血管病變→血管發炎→血管阻塞→新生血管形成，是PDR的形成過程。

### 糖尿病視網膜病變治療

#### 內科病情控制

糖尿病控制及併發症臨床試驗(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)發現嚴格的血糖控制可以降低視網膜病變的發生率達76%，糖尿病網膜病變惡化機會達63%，黃斑水腫發生機會達23%，及56%需要視網膜雷射的機會，而且這種效果可持續四年之久。相似的結果也在UKPDS的研究報告中顯示。最近的研究也顯示，持續性的黃斑水腫和醣化血色素有直接的相關。貧血和高危險性PDR有直接關係，因此，矯正貧血對PDR的控制是很重要。早期糖尿病視網膜病變治療研究(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)說明血液中的膽固醇及低密度脂蛋白(LDL)和硬性滲出物嚴重程度有直接關係，且是形成黃斑下纖維化的主要因子。因此atorvastatin(膽固醇形成抑制劑)已被用於治療廣泛黃斑水腫<sup>5</sup>。蛋白尿和PDR的惡化在一些研究中被報告有相關，所以利用血管收縮素轉換酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制劑或angiotension受體抑制劑，甚至血液透析治療腎病變可以穩定視網膜病變<sup>6</sup>。

視網膜雷射光凝固治療：視網膜雷射光凝

固治療的適應症是黃斑水腫及高危險性PDR病變。但如果有下列因素的存在會加速BDR或早期PDR病人惡化成PDR則須接受視網膜光凝固治療：懷孕、腎病變、心衰竭、冠狀動脈疾病、曾經接受白內障手術及後囊雷射切開術、血糖控制不良、第二型糖尿病病人最近接受胰島素治療、及病人不能定期門診追蹤者。

糖尿病黃斑部雷射的治療主要是針對黃斑水腫，在黃斑的微血管瘤及黃斑中心的外圍施予光凝固治療。ETDRS研究發現，直接對微血管瘤雷射，及黃斑水腫及微血管阻塞部位進行柵狀(grid)雷射，可以阻止中度以上的視力損失(ETDRS視力表損失15字以上)達24%。這樣的黃斑雷射可以在4-6個月後再重覆一次。

ETDRS也發現對於高危險性PDR應施予全網膜雷射。因全視網膜雷射可能會惡化黃斑水腫，所以在全網膜雷射之後最好補作黃斑雷射以減少黃斑水腫發生的機會。糖尿病視網膜病變研究(Diabetic Retinopathy Study, DRS)也發現全網膜雷射可預防病人二至四年內視力損失達50%以上。對於高危險性PDR病人全網膜雷射可使嚴重視力損失從26%降至11%。在接受全網膜雷射後，門診追蹤如果殘留的新生血管或雷射沒打到的區域可以在先前雷射點之間再補雷射。現今有新的掃描式雷射(patterned scanning laser photocoagulation, PASCAL)可以一次同時作多點網膜雷射，是很方便的設計。

坦部玻璃體切除手術(pars plana vitrectomy, PPV)廣泛用於治療糖尿病網膜病變所引發的併發症。主要適應症包括：無法吸收

的玻璃體出血，影響或將影響黃斑部的牽引性視網膜剝離，或同時合併裂孔性視網膜剝離。其他的適應症包括：合併厚且黏的後部玻璃體膜黃斑部水腫，牽引性黃斑異位，視網膜前膜增生，嚴重的黃斑前出血，新生血管青光眼合併玻璃體混濁，及血影細胞性青光眼(ghost cell glaucoma)。糖尿病視網膜病變玻璃體切除研究(Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study, DRVS)顯示<sup>7</sup>，視力在20/400以上，早期的玻璃體切除手術並無好處。但視力小於5/200且持續六個月以上，則對第一型糖尿病患、雙側性病變、或只剩單眼的病患有好處。但如果視力已只剩下光覺的患者，則應立即接受玻璃體手術。隨著手術的器械及技術的進步，玻璃體切除手術的適應症已擴展到包括廣泛性視網膜水腫合併厚且黏的後部玻璃體膜時，因在手術時可同時移除玻璃體黃斑牽引，又可清除玻璃體中的血管增生因子及發炎因子等，進一步改善黃斑水腫。如果同時在手術時合併移除視網膜的內限膜(internal limiting membrane, ILM)，會有更好的效果。

## 糖尿病視網膜病變新治療

### 抗血管增生因子治療

目前許多糖尿病的併發症大多因為血管病變導致組織缺氧，缺氧的組織會釋放血管增生因子。其中，糖尿病視網膜病變為最典型的例子。而在視網膜的血管新生因子中，血管內皮細胞增生因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的因子之一。VEGF主要由視網膜色素上皮細胞、血管周圍細胞及血管內皮細胞所分泌。VEGF也會引起發炎及細

胞間黏合因子-1(ICAM-1)的表現，同時導致血管內白血球滯留，進一步惡化微血管阻塞。因此抑制VEGF可以預防血管增生及血流異常。類固醇被報告可以抑制VEGF的表現，類固醇可能經由抑制發炎因子，如色素上皮生長因子或血小板活化因子<sup>8</sup>，也可能經由防止血液視網屏障的破壞來下降VEGF的產生。綜合以上，最近玻璃體內注射抗VEGF的藥物對於廣泛視網膜水腫及增生的血管退縮可以得到很好的效果。如pegaptanib sodium (Macugen)、ranibizumab (Lucentis)、及bevacizumab (Avastin)。其中利用眼球內注射類固醇或血管增生因子抑制劑 (anti-VEGF) 來治療黃斑部水腫及抑制增殖性糖尿病視網膜病變的新生血管甚至是玻璃體出血是較受重視與熱門的新治療方式。因此近來多種抗血管內皮生長素如樂舒晴 (Ranibizumab, lucentis)、癌思停 (Bevacizumab, avastin)、macugen (Pegaptanib)及Aflibercept (VEGF-Trap)均有研究結果顯示，能有效地減少黃斑水腫並有改善視力的可能性<sup>9-12</sup>，其中樂舒晴已被美國食品藥物管理局(FDA)及台灣衛生署核准作用於糖尿病黃斑水腫的治療。抗血管內皮生長素 (Anti-VEGF)的使用最大的問題是需重複注射與價格高昂。而Avastin也是抗VEGF的藥物之一，原有用於治療大腸癌，用來玻璃體內注射為適應症仿單外的使用，但價格相對便宜很多。根據研究，發現Avastin和其他抗VEGF藥物的效果相當<sup>13</sup>。但需注意血中藥物的濃度。眼球內注射治療的主要併發症為：眼內感染，視網膜剝離等，但發生率很低。而對於有心血管疾病，或有中風病史或危險的病人建議不適

合使用。因此，在使用時需與病患詳細的告知，並簽同意書。

另外研究發現玻璃體內注射或後Tenon氏囊下(post-subtenon)注射類固醇Triamcinolone可以改善黃斑水腫及視網膜血管的增生。對於糖尿病的黃斑部水腫，眼球內注射類固醇的治療效果可能優於Anti-VEGF，需注意的是眼球內類固醇注射會有較高的眼壓上升及產生白內障的機會。只是這兩種藥物的注射對於黃斑部水腫的治療效果是暫時性的，黃斑部水腫可能在數個月再次發生。最近另一種長效緩釋型Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex)試驗結果顯示可有效減少水腫並提升視力，副作用較Triamcinolone少，也許是將來另一種不錯的選擇<sup>14</sup>。

### 口服藥物治療

已發生黃斑部水腫或PDR的併發症時，雷射治療及玻璃體切除手術都是治標的方法，無法恢復受傷視網膜的功能。然而，如果能在糖尿病病變發生後但尚未惡化時，血管新生的作用能被中止，那麼就可防止病人視力受傷害。這些治療就是屬於治本的辦法。有許多的研究都在針對PDR之前的血管發炎病變進行研究。其中，Protein kinase C(PKC)在調節血管的滲透度有關，同時，PKC也是VEGF的重要的調節因子。口服PKC- $\beta$ 抑制劑如ruboxistaurin對於BDR的病人雖然不能減少進展到PDR，但對病人視力的損失有降低的效果，同時也會改善黃斑水腫的程度<sup>15</sup>。Aldose reductase在polyol途徑產生sorbitol上扮演重要的角色。而sorbitol的疊積會造成血管周圍細胞及視網

膜細胞的傷害，因此aldose reductase抑制劑如sorbinil、ponalrestat、及tolrestat，可以減少微血管細胞死亡、微血管瘤、及微血管滲漏，但這些藥仍在臨床試驗中<sup>16</sup>。Cyclooxygenase-2(COX-2)可以經由prostanoids刺激VEGF的表現，進一步增加內皮細胞增生。因此，COX-2抑制劑可以減少血管新生的情況。Angiotensin II會刺激VEGF的表現，因此angiotensin II受器抑制劑對PDR有防止惡化的作用<sup>17</sup>，目前這些藥物都在臨床試驗階段。

近來FIELD及ACCORD研究報告指出降血脂藥物Fenofibrate的使用可減少雷射治療糖尿病視網膜病變及黃斑水腫的需求性。而FIELD研究發現，fenofibrate可以減少糖尿病視網膜病變需要雷射治療的可能性<sup>18</sup>。Fenofibrate可以減少黃斑水腫需要雷射治療達31%，減少需要雷射治療的PDR病變達30%。這樣的結果跟ACCORD視網膜病變研究是一致的，進一步證實fenofibrate確實可以減緩糖尿病視網膜病變的惡化<sup>19</sup>。在ACCORD研究中指出，嚴格的血脂肪控制和血糖控制，可以減緩糖尿病視網膜病變惡化速度，而嚴格血壓控制則否。此外在接受視網膜雷射治療的這群糖尿病患者中，和不需接受雷射治療的糖尿病患者相比，前者有較差的血糖和血壓控制和較多的糖尿病微小血管病變。值得注意的一是fenofibrate減少需要進行雷射治療的視網膜病變和血脂肪的變化似乎無關，而是可能藉由抑制血管增生因子VEGF的作用，進而減少血管新生，發炎和細胞遷移，或者是藉由其它的作用機制。研究者推論使用fenofibrate能減少雷射治療視網膜病變、減少

截肢風險、減緩白蛋白尿惡化可能的作用機制如下：(一)Fenofibrate具有抗發炎和抗氧化的能力：Fenofibrate可以降低血液中丙二醛(malondialdehyde)的濃度，而丙二醛是氧化壓力的一個重要指標，且其濃度變化也和三酸甘油脂的變化呈現正相關的關係。反之，Statin並沒有見到如此的現象。(二) Fenofibrate改善內皮功能：Fenofibrate可以促進AMP-活化蛋白激(AMP-activated protein kinase; AMPK)，磷酸化內皮細胞一氧化氮合成酶(Endothelial nitric oxide synthase; eNOS)，增加一氧化氮的產生，而進一步去保護內皮功能和抑制粥狀硬化。它同時可減少動脈硬度和改善代表內皮功能的指標，例如細胞間黏附因子(intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)、血管細胞黏附因子(vascular cellular adhesion molecule-1; VCAM-1)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor-  $\alpha$  ; TNF-  $\alpha$  )、介白素-6 (interleukin-6; IL-6)等。(三)Fenofibrate具有神經保護作用：在小鼠動物實驗上fenofibrate可以減少缺血性腦中風的不良後果，而這改善情形和血脂肪代謝無關，而是透過 peroxisome proliferator-activated receptor-  $\alpha$  (PPAR-  $\alpha$  )的活化，因其在PPAR-  $\alpha$  缺失的小鼠身上看不到這樣的神經保護作用。綜合以上幾點作用機制，或許纖維酸類藥物對微小血管的保護，不僅是增加HDL-C和降低三酸甘油脂的改善血脂作用而已<sup>20</sup>。至於fenofibrate使用起來的安全性，在FIELD研究中並沒有橫紋肌溶解症病例的報告。在2005年FIELD研究對心血管影響結果出爐後，說明纖維酸類藥物以目前證據來講不足以取代Statin對心血管疾病的初級或次級預防。那麼

是否可以Statin再加上纖維酸類藥物去得到更好血脂肪控制和心血管疾病的預防效果呢？ACCORD研究指出，同時使用simvastatin和fenofibrate雖並不會比單獨使用simvastatin者，更降低心血管疾病的發生率，但在LDL-C已達治療目標但有其它血脂異常(如高三酸甘油脂和低HDL-C)的糖尿病患者身上，卻可以進一步減少31%所有心血管疾病的發生率。另外於合併使用fenofibrate之病患，可以減少白蛋白尿和減緩糖尿病視網膜病變的惡化，而且其使用上是安全的，不會增加橫紋肌溶解症，肌炎或其它嚴重副作用。顯然於ACCORD研究結果，再次發現Statin再加上fenofibrate對小血管併發症的益處，雖其詳細作用機轉仍需要更進一步的研究證實。

### 參考文獻

1. Yamagishi SK, Nakamura, Matsui T: Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) system in diabetic retinopathy. Curr Drug Discov Technol 2006; 3: 83-8.
2. Kakehashi A, Inoda S, Maneuda C, et al: Relationship among VEGF, VEGF receptor, AGEs, and macrophages in proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract 2008;79: 438-45.
3. Adamis AP: Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br J Ophthalmol 2002; 86: 363-5.
4. Gacka M, Adamiec J: The role of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Przegl Lek 2006; 63: 296-8.

5. 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(4): 675-82.
6. Ferriss JB: ACE inhibitors and diabetic retinopathy. *Ir Med J* 1998; 91(5): 163-4.
7. Flynn HW, Jr., Chew EY, Simons BD, et al: Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1992; 99: 1351-7.
8. Rosenberg AS : Diabetic retinopathy: further experiences with anabolic steroid. *J S C Med Assoc* 1965; 61: 375-8.
9. Frampton JE: Ranibizumab: in diabetic macular oedema. *Drugs* 2012; 72: 509-23.
10. Querques G, Bux AV, Martineli D, et al: Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen) for diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 623-30.
11. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al: One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1658-65.
12. Yeh PT, Yang CH , Yang CM: Intravitreal bevacizumab injection for recurrent vitreous haemorrhage after diabetic vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(7): 634-40.
13. Gunther J, Ip M: Intravitreal steroid versus macular laser for treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 272-6.
14. Sharma A, Madhusudha RJ, Nadahalli, et al: Change in macular thickness in a case of refractory diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant in comparison to intravitreal bevacizumab: a case report. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 234-5.
15. Strom C, Sander Bm, Klemp K, et al: Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3855-8.
16. van Gerven JM, Boot JP, Lemkes HH, et al: Effects of aldose reductase inhibition with tolrestat on diabetic retinopathy in a six months double blind trial. *Doc Ophthalmol* 1994; 87: 355-65.
17. Kim JH, Yu YS, CHO CS, et al: Blockade of angiotensin II attenuates VEGF-mediated blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 621-8.
18. Hermans MP: Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 180-9.
19. Firth J: Fenofibrate and diabetic retinopathy. *Lancet* 2008;371: 722; author reply 722.
20. Wright AD, Dodson PM: Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)* 2011; 25: 843-9. 