

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۲ شماره ۶ بهمن و اسفند ۱۳۸۹ صفحات ۲۱-۱۷

تأثیر لواستاتین بر حدت بینایی و ضخامت ماکولا در ماکولوپاتی دیابتی

علیرضا جوادزاده: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

امیر قربانی حق جو: گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: ghorbaniamir@hotmail.com

دیما عندلیب: گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

جاوید صفا: گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۸/۴/۱۴، پذیرش: ۸۹/۲/۲۹

چکیده

زمینه و اهداف: رتینوپاتی دیابتی یکی از عوارض شایع دیابت است که می‌تواند موجب کوری غیرقابل برگشت شود. در مطالعه حاضر اثر قرص لواستاتین روی حدت بینایی و ضخامت ماکولا در بیمارانی که مبتلا به ادم ماکولای دیابتی بوده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در یک مطالعه از نوع قبل و بعد ۴۰ بیمار با ماکولوپاتی دیابتی وارد مطالعه شده و به مدت سه ماه قرص لواستاتین ۲۰ میلی گرم روزانه داده شد و اثر آن روی حدت بینایی (با معیار logMAR) و تغییرات ضخامت ماکولا (با استفاده از Optical Coherence Tomography) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین بهترین دید اصلاح شده در چشم راست و چپ در زمان ورود به مطالعه (به ترتیب $0/42 \pm 0/2$ و $0/46 \pm 0/3$) و سه ماه پس از شروع درمان (به ترتیب $0/42 \pm 0/2$ و $0/46 \pm 0/3$) و ضخامت ماکولای بیمارانی در زمان ورود به مطالعه در چشم راست و چپ (به ترتیب 275 ± 34 و 286 ± 54) و سه ماه پس از شروع درمان (به ترتیب 278 ± 34 و 287 ± 76) به واحد میکرون بود که اختلاف معنی داری را نشان نداد.

نتیجه گیری: در مطالعه ما مصرف روزانه ۲۰ میلی گرم قرص لواستاتین به مدت ۳ ماه روی حدت بینایی و ادم ماکولای ناشی از دیابت تأثیری را نشان نداد.

کلید واژه‌ها: ادم ماکولای دیابتی، استاتین‌ها، حدت بینایی، رتینوپاتی دیابتی، ضخامت ماکولا

مقدمه

اگرچه عقیده بر این است که وجود هیپرگلیسمی به مدت طولانی منجر به تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی می‌شود که می‌توانند باعث آسیب آندوتلیوم عروق شوند، ولی علت اصلی درگیری عروق کوچک در بیماری دیابت ناشناخته

دیابت از جمله اختلالات متابولیک است که با هیپرگلیسمی مزمن، اختلال در متابولیسم لیپید، پروتئین و کربوهیدرات مشخص می‌شود و در مراحل نهایی، از علل عمده نابینایی به شمار می‌رود (۱).

مطالعه شامل: ایجاد حساسیت نسبت به لواستاتین، وجود بیماری فعال کبدی یا افزایش غیر قابل توجیه آنزیمهای کبدی، بروز میوپاتی، آپاسته مدیا، ایسکمیک ماکولوپاتی، وجود آگزودای سخت hard exudate در فووا، عیب انکساری بالاتر از ۳ دیوپتر، سابقه عمل جراحی داخل چشمی، سایر پاتولوژی های ماکولا از قبیل AMD^۴ (دژنریشن ماکولا ناشی از کهولت)، گلوکوم و فشار خون بالا بود.

تمامی بیماران قبل از تجویز دارو معاینه کامل شده و دید بیمار با تابلوی اسنلن و ضخامت ماکولا با OCT^۵ و وضعیت عروق رتین با فلورسئین آنژیوگرافی بررسی شدند. از تمامی بیماران انتخاب شده رضایت نامه کتبی اخذ شد. نمونه گیری بعد از یک شب ناشتایی (۱۴-۱۲ ساعت) با اخذ حدود ۵ میلی لیتر خون وریدی انجام و بعد از جداسازی سرم جهت آزمایشات مربوطه به آزمایشگاه منتقل شد. آزمایشات با کیت های تهیه شده از شرکت پارس آزمون انجام شده است. همین بررسی ها مجدداً در زمان قطع دارو و یکماه پس از قطع دارو صورت گرفت. به تمامی بیماران انتخاب شده داروی لواستاتین با دوز ۲۰ میلی گرم (یک قرص) هر شب تجویز شده و کل زمان درمان با لواستاتین ۳ ماه در نظر گرفته شد. نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.13 و بوسیله روشهای آماری توصیفی، و آزمون طرح اندازه گیری های مکر (RMA) جهت مقایسه نتایج قبل، حین و بعد از تجویز لواستاتین و روند تغییرات آنها مورد بررسی آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین سنی بیماران ۵۴±۶ سال بود. خصوصیات مربوط به آزمایش خون و ادرار بیماران در زمان ورود به مطالعه در جدول ۱ آمده است. همانگونه که ملاحظه می شود سطح متوسط گلوکز ناشتایی بیماران ۱۵۵±۶۰ mg/dl می باشد که مقدار آن نسبت به سطح نرمال هموگلوبین A1C اندازه گیری شده بروش کروماتوگرافی (۷/۴۶±۱/۷۶ درصد) همخوانی دارد. همچنین میانگین سطح سرمی تری گلیسرید، HDL^۶ و LDL^۱ بیماران در زمان ورود به مطالعه و مقدار نرمال آن را نشان می دهد. نتایج بدست آمده از علایم بالینی و دیگر علایم مورد نظر در جدول ۲ در زمان ورود به مطالعه، ۳ ماه پس از تجویز دارو و یک ماه پس از قطع آن نشان دهنده این است که مقایسه میانگین حدت بینایی در هر چشم قبل و بعد از درمان اختلاف معنی داری نداشته است (۲/۶۸ و ۱/۱۷ p=). همچنین میانگین ضخامت رتین در ناحیه مرکزی ماکولا قبل و بعد از درمان در هر چشم اختلاف معنی داری نشان نداده است (۱/۳۴ و ۰/۹۸ p=). به همین ترتیب مقایسه میانگین دید در زمان قطع دارو و یکماه پس از قطع دارو در

است (۲). اختلالات هماتولوژیک و بیوشیمیایی که مرتبط با شیوع و شدت رتینوپاتی هستند شامل افزایش چسبندگی پلاکتی، افزایش چسبندگی اریتروسیت، سطح سرمی لیپید آنرمال، نقص هورمون رشد شامل VEGF^۱ (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) و آنومالی ویسکوزیته خون و سرم می باشند. ولی نقش هر یک از این عوامل چه بصورت تنها یا در ارتباط با سایر عوامل هنوز به خوبی شناخته نشده است. LDL^۱ (لیپوپروتئین با وزن کم) خصوصاً فرم اکسیده آن باعث افزایش بروز عواملی از قبیل IL-6^۲ (ایتیلوکین-۶) و β TNF- می گردد که عوامل مهمی در ایجاد پاسخ التهابی و تکثیر سلولهای مزانزیال می باشد (۳). مطالعات اخیر نشان می دهند که لیپوپروتئین (a) عاملی در پیشرفت رتینوپاتی بیماران دیابتی باشد. گزارشات نشان داده اند که درمانهای پایین آورنده لیپید در رتینوپاتی و نفروپاتی دیابتی سودمند هستند و خصوصاً مهارکننده های هیدروکسی میتل گلو تاریل کو آنزیم A ردوکتاز (استاتین ها) ممکن است در جلوگیری و نیز به تاخیر انداختن عوارض میکروواسکولر موثر باشند (۵،۴). استاتین ها نقش موثری در پیشگیری اولیه و ثانویه در بیماریهای آترواسکلروتیک عروقی دارند.

مطالعات کلینیکی و تجربی نشان می دهند اثرات آنتی ترومبواسکلروتیک متعدد استاتین ها بیشتر از اثر پایین آورنده لیپید می توانند در فواید درمانی آنها موثر باشند. این اثرات شامل بهبود عملکرد اندوتلیال، عملکرد آنتی ترومبوتیک، ثابت کننده پلاکتی و کاهش روند التهاب عروقی و اثر آنتی اکسید اسیونی می باشد (۶). همچنین عملکرد مثبت استاتین ها می تواند قسمتی به علت طبیعی کردن میزان NOS^۳ (نیتریک اکسید سنتتاز) و سوپراکسید در نتیجه بهبود عملکرد اندوتلیال باشد (۷). اثر استاتین ها در جلوگیری از عوارض عروقی دیابت در انسان و موش صحرایی مبتلا به دیابتیک رتینوپاتی که قند خون بالا دارند. به اثبات رسیده است که این اثرات را مربوط به خواص ذکر شده و آنتی اکسیدانی آن می دانند (۸-۱۰) ولی تا کنون اثرات آنتی اکسیدانی استاتین ها روی بیماران دیابتی مبتلا به دیابتیک رتینوپاتی که ناشی از عوارض عروقی دیابت می باشد بررسی نشده است. در مطالعه حاضر اثر ۲۰ میلی گرم قرص لواستاتین روی حدت بینایی و ادم ماکولای بیماران مبتلا به ماکولوپاتی دیابتی بوده اند بررسی شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع قبل و بعد بوده و نمونه مورد مطالعه شامل ۴۰ بیمار دیابتی با ماکولوپاتی دیابتی است. شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: جنس مذکر، سن بین ۷۰-۴۰ سال، داشتن دیابتیک ماکولوپاتی، در صورت داشتن سابقه لیزر تراپی برای ضایعات شبکیه از آخرین لیزر تراپی حداقل ۴ ماه گذشته و تمایل به شرکت داشته باشد. شرایط خروج از

1. Low Density Lipoprotein (LDL)
2. Interlukin-6 (IL-6)
3. Nitric Oxide Synthesize (NOS)

5. Age Related Macular Degeneration (AMD)
6. Optical Coherence Tomography (OCT)
7. High Density Lipoprotein (HDL)

است. نقش افزایش دهنده فیبرینولیتیک استاتین‌ها نیز در جلوگیری از آسیب‌های ثانویه بسیار مهم بوده که عمدتاً این عمل را با مکانیسم افزایش t-PA و مهار بیان فاکتور مهار کننده فعالگر پلاسمینوژن انجام می‌دهند. همچنین نقش آنتی‌اکسیدانی و بهبود وضعیت سیستم مرکزی عصبی نیز از اثرات مفید استاتین‌ها می‌باشد که در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱۱-۱۳).

در مطالعه حاضر، اثر قرص لواستاتین خوراکی به مقدار ۲۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۳ ماه روی علائم ماکولوپاتی دیابتی بررسی گردید ولی نتایج آماری معنی داری از اثر این دارو بر روی حدت بینایی و ضخامت ماکولا بدست نیامد. در یک مرور سیستماتیک Mire و همکاران نشان دادند، دیس لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابتیک رتینوپاتی می‌تواند با تغییر دادن سیستم Coagulation-Fibrinolytic و تغییر در پرمثابیلیته عروقی، تخریب سلول‌های اندوتلیال و افزایش آرتریواسکلروز موجب پیشرفت رتینوپاتی شود (۵). میانگین بهترین دید اصلاح شده (با واحد logMAR) و ضخامت ماکولای بیماران در زمان ورود به مطالعه و سه ماه پس از شروع درمان (زمان خاتمه دوره مصرف قرص لواستاتین) و یکماه پس از قطع دارو (washout دارویی) با استفاده از تست ANOVA اندازه‌گیری شده در جدول ۲ نوشته شده است.

هر چشم اختلاف معنی داری را نشان نداده (۰/۶۲) و $p=2/68$) و میانگین ضخامت رتین در ناحیه مرکزی ماکولا در زمان قطع دارو و یکماه پس از قطع دارو اختلاف معنی داری نداشته است (۰/۷۵ و $p=0/86$). در آنالیز انجام شده ملاحظه می‌شود که مصرف ۲۰ میلی‌گرم لواستاتین خوراکی به مدت ۳ ماه در حدت بینایی و ادم ماکولای دیابتی در چشم راست و چپ بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی اختلاف معنی داری را نشان نداده است (بترتیب اول $p=0/95$ ، $p=0/79$ و $p=0/68$) (جدول ۲).

بحث

هرچند مطالعات متعددی در خصوص آثار مثبت استاتین‌ها و بخصوص لواستاتین جهت کاهش سطح پروپیل لیپیدی و بهبود اثرات اولیه و ثانویه حاصل از این کاهش انجام شده است، مطالعات سالهای اخیر بر نقش استاتین‌ها بویژه اثر مستقیم آنها در کاهش فاکتورهای التهابی نظیر TNF α و پروتئین فازحاد (hsCRP) داشته‌اند. از طرف دیگر نقش استاتین‌ها در بهبود مسیر NO و نیز نقش مستقیم آن در کاهش LDL های اکسیده شده و اندوتلین ۱ (ET-1) اجتناب ناپذیر بوده و دلالت بر نقش استاتین‌ها در بهبود و اصلاح فاکتورهای اندوتلیال دارد. کاهش پلاک‌های ماکروفازی نقش مثبت دیگر استاتین‌ها می‌باشد که در مطالعات جدیدتر به آن اشاره شده

جدول ۱: سن و نتایج آزمایشگاهی بیماران در ابتدای ورود به مطالعه

بیمار	سطح نرمال
سن (سال)	۵۴±۶
قند خون ناشتا (Mg/dl)	۱۵۵±۶۰
کلسترول (Mg/dl)	۱۷۵±۹۴
تری‌گلیسرید (Mg/dl)	۱۷۵±۹۴
HDL (Mg/dl)	۴۰±۵
LDL (Mg/dl)	۱۱۸±۴۳
هموگلوبین A1C (%)	۷/۴۶±۱/۷۶

جدول ۲: تغییرات متغیرهای مورد مطالعه قبل و پس از شروع قرص لواستاتین

p-value (ANOVA)	یکماه پس از قطع دارو	سه ماه پس از شروع دارو	قبل از شروع دارو	VA (logMAR)
۰/۹۵	۰/۴۱±۰/۲	۰/۴۲±۰/۲	۰/۴۲±۰/۲	OD
۱	۰/۴۶±۰/۳	۰/۴۶±۰/۳	۰/۴۶±۰/۳	OS
۰/۶۸	۲۸۳±۵۰	۲۷۸±۳۴	۲۷۵±۳۴	OD
۰/۷۹	۲۹۶±۹۰	۲۸۷±۷۶	۲۸۶±۵۴	OS

Central macular thickness = CMT

پیدایش ایسکمی و افزایش VEGF (Vascular endothelial growth factor) از عوارض عمده دیابت است (۱۹-۱۸). به همین دلیل عمدتاً از بین بردن مناطق ایسمیک با لیزرتراپی، و استفاده از داروهای مهارکننده VEGF برای جلوگیری از عوارض رتینوپاتی دیابتی را موثر دانسته اند. هر چند عموماً نقش مفید استاتین‌ها در مطالعات مختلف مورد اشاره قرار گرفته است اما برخی مطالعات نیز به نحوه مصرف این دارو اشاره داشته و مشخص شده است که نحوه قطع دارو و بخصوص قطع ناگهانی آن می‌تواند با عوارض مختلفی نظیر افزایش حاد موقتی لیپیدها و صدمه به دیواره اندوتلیال عروق توام باشد (۲۱، ۲۰). مجموعه این شواهد شاید دلالت بر این واقعیت داشته باشند که اولاً اثرات مصرف لواستاتین می‌تواند در ابتدا بصورت فاکتورهای قابل بررسی بیوشیمیایی باشد بدون آنکه بتوان اثرات بالینی بر آن پیدا نمود. از طرفی در انجام آزمایشات و بررسی‌های مربوط به مصرف استاتین‌ها باید به نحوه قطع دارو توجه و نتایج مطالعات را با توجه به آن مورد ارزیابی و تفسیر قرار داد که این امر با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشته و بیانگر بررسی و توجه به فاکتورهای بیوشیمیایی در کنار فاکتورهای بالینی در ارزیابی اثر دارو در این دسته از بیماران است. از طرفی با توجه به نتایج مطالعات اخیر بنظر می‌رسد شاید قطع حاد دارو پس از ۳ ماه کاملاً به نفع بیمار نباشد که نیاز به مطالعات بیشتر با طراحی متفاوت را بخصوص در بیماران با رتینوپاتی دیابتی طلب می‌نماید.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، مصرف خوراکی ۲۰ میلی گرم قرص لواستاتین به مدت ۳ ماه روی حدت بینایی و ادم ماکولا در بیمارانی که رتینوپاتی دیابتی دارند اثرات معنی داری ندارد و نمی‌توان از اثرات آنتی اکسیدانی آن در این زمینه بهره برداری کرد. اینکه آیا مصرف دراز مدت و یا دوزهای بالاتر می‌تواند اثراتی را از خود نشان دهد یا خیر، نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

بیماران مطالعه مذکور علاوه بر دیابت، دیس لیپیدمی قابل توجه نیز داشته اند ولی میانگین سطح سرمی لیپید در بیماران ما در زمان ورود به مطالعه علیرغم وجود دیابت در حدود نرمال بوده و فقط برای دیابتشان دارو دریافت می‌کرده‌اند. در مطالعه دیگر که توسط Ludwig و همکاران انجام دادند ملاحظه کردند که استاتین‌ها در بیمارانی که کلسترول بالا دارند می‌توانند موجب مهار سنتز کلسترول و بدینوسیله نه تنها عوارض ماکروواسکولار بلکه عوارض میکروواسکولار در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی را کاهش دهند و همینطور با مهار کردن التهاب، استرس اکسیداتیو و تجمع پلاکتی مانع تشکیل ترومبوز شوند (۱۵-۱۴). بیماران مورد مطالعه فوق نیز برخلاف مطالعه حاضر کلسترول بالایی داشته اند.

در مطالعه Li و همکاران تاثیر استاتین‌ها در موش صحرایی که به صورت تجربی دیابتیک شده و قند خون بالاتر از ۲۵۰ mg/dl داشتند، نشان داد که این داروها می‌توانند مانع ضعیف شدن Tight junction های بین سلولی و مهار TNF آلفا که پیش فاکتور التهابی در رتینوپاتی دیابتی می‌باشد شده و بدین وسیله مانع بهم خوردن سد خونی-رتینی در چشم و ادم رتین شوند (۱۶). ولی در مطالعه ما پس از ۳ ماه درمان با لواستاتین کاهش معنی داری در ضخامت رتین در ناحیه ماکولا ملاحظه نشد که به نظر می‌رسد علت این تفاوت شدت دیابت در گروه مورد مطالعه باشد. در بررسی ما برخلاف مطالعه Li بیماران دارای قندخون کنترل شده بوده اند (۱۵۵±۶۰ mg/dl در مقابل >۲۵۰ mg/dl).

در مطالعه دیگری Miyahara و همکاران به موش هایی که به صورت تجربی دچار دیابت شده بودند و قند خون بالای ۲۵۰ mg/dl داشتند به مدت ۲ هفته استاتین خوراکی داده، سپس ملاحظه کردند که تعداد لکوسیت های چسبیده به اندوتلیوم عروق و داخل بافتی رتین نسبت به گروه شاهد بطور معنی داری کمتر است (۴۱٪ به ۷۲/۹٪) (۱۷). در مطالعه مذکور گروه مورد با گروهی که دیابتیک بوده و قند خون آنان با دارو تحت کنترل بوده و استاتین دریافت کرده‌اند مقایسه نشده است بنابراین نمی‌توان با مطالعه ما که بیماران قند خون کمتری داشته اند مقایسه کرد (۱۵۵±۶۰ mg/dl در مقابل >۲۵۰ mg/dl).

References:

1. Bloomgarden ZT. Diabetes complications. *Diabetes Care* 2004; **27**(6): 1506-1514.
2. Yagihashi S, Wada R, Yamagishi S. Diabetic microangiopathy: pathology and current understanding of its pathogenesis. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2002; **86**(2): 91-100.
3. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**(4): 589-599.
4. Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Keane WF. Human mesangial cell production of monocyte chemoattractant protein-1:

- modulation by lovastatin. *Kidney Int* 1995; **48**(2): 363-371.
5. Misra A, Kumar S, Kishore VN, Kumar A. The role of lipids in the development of diabetic microvascular complications: implications for therapy. *Am J Cardiovascular Drugs* 2003; **3**(5): 325-338.
 6. Yildirim A, Muderrisoglu H. Non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; **2**(4): 309-318.
 7. Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress. *Hypertension* 2004; **44**(2): 186-190.
 8. Yalcin S, Koksoy C, Ergul E, Demirel E, Yalcin B. Vascular reactivity in the experimental, simvastatin-treated diabetes with endothelial dysfunction. *Bratisl Lek Listy* 2008; **109**(11): 477-482.
 9. Tawfik HE, El-Remessy AB, Matragoon S, Ma G, Caldwell RB, Caldwell RW. Simvastatin improves diabetes-induced coronary endothelial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; **319**(1): 386-395.
 10. Martin JH, Mangiafico S, Kelly DJ. Role of statins in diabetes complications. *Curr Diabetes Rev* 2009; **5**(3): 165-170.
 11. Kleemann R, Princen HMG, Emeis JJ. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect in APOE*3-Leiden transgenic mice: evidence for anti-inflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003; **108**: 1368-1374.
 12. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; **352**: 29-38.
 13. Tseng M, Kirkpatrick PJ. Statins ameliorate cerebral vasospasm, maintain cerebral auto regulation, and reduce the incidence of ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; **36**: 435.
 14. Ludwig S, Shen GX. Statins for diabetic cardiovascular complications. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; **4**(3): 245-251.
 15. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovascular Diabetol* 2006; **5**(1): 20.
 16. Li J, Wang JJ, Chen D, Mott R, Yu Q, Ma JX. Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes. *Exp Eye Res* 2009; **89**(1): 71-78.
 17. Miyahara S, Kiryu J, Yamashiro K, Miyamoto K, Hirose F, Tamura H. Simvastatin inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Am J Pathol* 2004; **164**(5): 1697-1706.
 18. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabraway M, Platt DH. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005; **6**(4): 511-524.
 19. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Curr Pharm Des* 2004; **10**(27): 3331-3348.
 20. Huang CY, Wu TC, Lin WT. Effects of simvastatin withdrawal on serum matrix metalloproteinase in hypercholesterolemia patients. *Eur J Clin Invest* 2006; **36**: 76-84.
 21. Lee KT, Lai WT, Chu CS. Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. *Cardiology* 2004; **102**: 166-170.