

Diabetická retinopatie: patogeneze a terapeutické implikace

Terezie Pelikánová

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Souhrn

Diabetická retinopatie (DR) je typickou mikrovaskulární komplikací diabetu 1. i 2. typu. Ve vyspělých zemích je nejčastější příčinou slepoty u osob v produktivním věku. Základní metabolickou odchylkou, která hraje nejdůležitější roli při jejím vzniku, je hyperglykemie. Hyperglykemie zvyšuje mitochondriální produkci reaktivních kyslíkových radikálů a oxidační stres, vede k hromadění pokročilých produktů glykace, tvorbě hexosaminu, akcentaci polyolové cesty a zvýšení osmoticky aktivního sorbitolu a také ke zvýšení proteinkinázy C. Závažnost vaskulární patologie je významně ovlivněna genetickou dispozicí jedince a je modifikována dalšími epigenetickými (včetně microRNA), metabolickými a hemodynamickými faktory, jako je dyslipidemie, hypertenze, inzulinová rezistence a další. Uvedené abnormality ovlivní nejprve funkci a později i morfologii celé řady cílových buněk, které zahrnují nejen vlastní buňky retiny (endotelové buňky, pericyty, neurony, mikroglie, makroglie, pigmentový epitel), ale také imunokompetentní buňky, které infiltrují do místa patologie z cévního řečiště (non-rezidentní buňky). Aktivované buňky pak vedou k produkci řady mediátorů s vazoaktivními a růstovými vlastnostmi, které dále zhoršují oxidační stres a subklinický zánět. Zdrojem těchto mediátorů mohou být i další tkáně, např. tuková tkáň, játra, CNS, střevo, kosterní sval a další. Výsledkem je komplex, zpočátku funkčních a později strukturálních změn, které se projeví v dysregulaci (a) krevního průtoku, (b) buněčného růstu – apoptóza, proliferace, hypertrofie, a vedou k (c) proliferaci vaziva, zmnožení extracelulární hmoty ztlustění bazálních membrán. Důsledkem je pak rozvoj morfologicky fixované orgánové patologie. Léčba a prevence DR se v současné době opírá (a) o režimovou a farmakologickou léčbu ovlivnitelných rizikových faktorů, to znamená snahu o normalizaci hladin glykemie, krevního tlaku a hladin lipidů, (b) aktivní screening DR a (c) specializovanou oftalmologickou léčbu, která zahrnuje laserovou fotokoagulaci, intravitreální aplikaci farmak a vitreoretinální chirurgické postupy. Poznání patofyziologických mechanismů rozvoje DR dává naději na možnou kauzální léčbu a prevenci.

Klíčová slova: anti-VEGF – diabetická retinopatie – hyperglykemie – hypertenze – mikroRNA – oxidační stres – růstové faktory

Diabetic retinopathy: pathogenesis and therapeutic implications

Summary

Diabetic retinopathy (DR) develops in patients with both type 1 and type 2 diabetes and is the major cause of vision loss and blindness in the working population. The main risk factor of DR is hyperglycemia accompanied by enhanced mitochondrial production of reactive oxygen species and oxidative stress, formation of advanced glycation end products (AGE) and hexosamines, increase in polyol metabolism of glucose. The severity of vascular injury depends on the individual genetic background and is modified by other epigenetic, metabolic and haemodynamic factors, including hypertension, dyslipidemia and oxidative stress. In diabetes, damage to the retina occurs in the vasculature (endothelial cells and pericytes), neurons and glia, pigment epithelial cells and infiltrating immunocompetent cells: monocytes, granulocytes, lymphocytes. These activated cells change the production pattern of a number of mediators such as growth factors, proinflammatory cytokines, vasoactive molecules, coagulation factors and adhesion molecules resulting in increased blood flow, increased capillary permeability, proliferation of extracellular matrix and thickening of basal membranes, altered cell turnover (apoptosis, proliferation, hypertrophy), procoagulant and proaggregant pattern, and finally in angiogenesis and tissue remodelling. Brain, liver, adipose tissue, GUT, skeletal muscle and other tissues could be another source of mediators. Therapeutic approaches used for patients with or at risk for diabetic retinopathy include drug therapy to reduce modifiable risk factors, laser photocoagulation, intravitreous administration of anti-VEGF agents/steroids and intraocular surgery. Screening plays an important role in early detection and intervention to prevent the progression of diabetic retinopathy. Described insights into pathophysiological mechanisms responsible for DR, could help in the development of more targeted approach for prevention and treatment of diabetic retinopathy.

Key words: anti-VEGF – diabetic dyslipidemia – growth factors – hyperglycemia – hypertension – microRNA – oxidative stress – retinopathy

Úvod

Diabetická retinopatie (DR) je typickou pozdní komplikací onemocnění diabetes mellitus (DM) [1,2]. Postihuje nemocné s diabetem 1. a 2. typu (DM1T/DM2T) i s ostatními typy diabetu. Přestože o DR hovoříme jako o specifické komplikaci, bylo v epidemiologických studiích doloženo, že řada abnormit, které jsou typické pro počínající stadia DR, je přítomna už u osob s poruchou tolerance glukózy či hraniční glykemií nalačno [3].

Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace stále nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob v produktivním věku a absolutní počet případů nemocných s DR stoupá paralelně s přibývajícím počtem registrovaných diabetiků [1,4,5]. Výjimkou není ani Česká republika, v níž podle statistik ÚZIS bylo v roce 2013 registrováno 102 783 osob s DR (11,9 %), z toho 27,3 % mělo proliferativní formu, a z celkového počtu pacientů s DR bylo 2,4 % slepých v důsledku této komplikace. Vlastní příčinou poklesu zrakové ostrosti a slepoty je krvácení z novotvořených cév při proliferativní formě DR a makulární edém (ME) [1,2]. ME je vůbec nejčastější příčinou poklesu zrakové ostrosti a v ČR není jeho výskyt statisticky sledován [6].

Přes uvedené nepříznivé epidemiologické charakteristiky DR jde zároveň o komplikaci, v jejíž prevenci a případné léčbě jsme relativně velmi úspěšní. Nepochybně se uplatňuje léčba hyperglykemie, hypertenze a dalších rizikových faktorů, i pečlivé oftalmologické sledování s včasnou indikací laserové fotokoagulace, intravitreální aplikace farmak či sofistikovaných chirurgických výkonů. Také v ČR můžeme doložit jasné zlepšení péče o nemocné s diabetem z hlediska prevence a léčby DR v posledních letech. Přestože nemocných s diabetem stále přibývá, je z dat VZP patrné, že kontinuálně klesá potřeba fotokoagulací a stagnuje potřeba vitrektomií. Např. počet vykázaných fotokoagulací klesl v letech 2010–2013 u skupiny nemocných se záznamem antidiabetické léčby z 1,8 na 1,5 % a u skupiny nemocných léčených inzulinovou pumpou dokonce z 5,4 na 4,8 % (data VZP, nepublikováno). To vše nepřímě svědčí pro nižší výskyt komplikovaných forem DR u těchto skupin nemocných.

Nejdůležitějšími rizikovými faktory výskytu a progresu DR a ME jsou chronická hyperglykemie (zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu), hypertenze, onemocnění ledvin (albuminurie a pokles glomerulární filtrace), délka trvání diabetu a genetická predispozice, ale roli může hrát i, ale i dyslipidemie, reziduální funkce pankreatu, nízký sociálně-ekonomický stav a vyšší věk pacientů [5,7].

Patogeneze diabetické retinopatie a makulárního edému

Patogenetické mechanismy, které se podílejí na vzniku a rozvoji DR a ME, které by se mohly odrazit v jejich případné prevenci a léčbě, nejsou dosud beze zbytku objas-

něny a zatím jsou stále výzvou pro systematický výzkum. Zjednodušené schéma rozvoje DR a ME znázorňuje obr. 1. Mechanismy, které vedou k remodelaci tkání, nejsou specifické pouze pro diabetickou mikroangiopatii, ale obdobné procesy se uplatňují také v průběhu řady dalších degenerativních nebo autoimunitních vaskulopatií, ovšem s tím rozdílem, že při diabetu jsou spouštěny hyperglykemií. Hyperglykemie je nepochybně základní metabolickou odchylkou, která hraje roli při vzniku a progresu DR. Uplatňují se však také další faktory, které modifikují průběh postižení a které se mohou např. vysvětlovat rozdíly mezi klinickým průběhem DR u DM1T a DM2T. Patří k nim genetická predispozice, epigenetické, metabolické a hemodynamické faktory. Uvedené abnormity ovlivní nejprve funkci a později i morfologii celé řady cílových buněk, které tvoří nejen buňky orgánu vlastní (rezidentní), ale také imunokompetentní buňky, které infiltrují do místa patologie z cévního řečiště (non-rezidentní). Tyto aktivované buňky pak vedou k produkci řady mediátorů s vazoaktivními a růstovými vlastnostmi, které jsou zdrojem subklinického zánětu a oxidačního stresu. Výsledkem je komplex, zpočátku funkčních a později strukturálních změn, které se projeví v dysregulaci

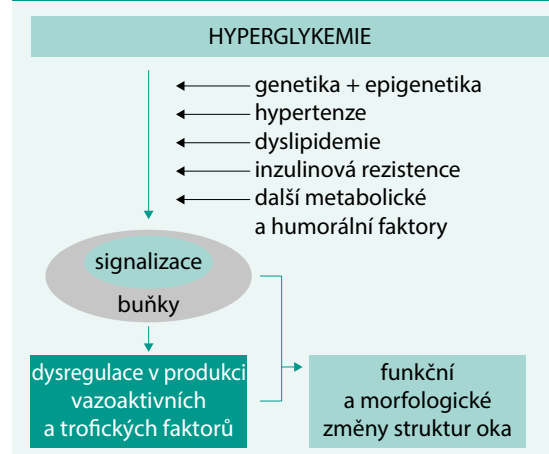
- krevního průtoku
- buněčného růstu (apoptóza, proliferace, hypertrofie)

a vedou k

- proliferaci vaziva, zmnožení extracelulární hmoty ztlusnění bazálních membrán

Přítom změny v extracelulární hmotě nejsou pouze kvantitativní, ale zahrnují i změny kvalitativní (relativní zmnožení kolagenu typu IV, lamininu a fibronektinu; relativní

Schéma 1. Znázornění rozvoje diabetické retinopatie a makulárního edému



pokles heparansulfátu). Důsledkem je pak rozvoj morfolicky fixované orgánové patologie.

Příčiny diabetické retinopatie

Faktory, které se podílejí na rozvoji DR, můžeme schematicky rozdělit na abnormality metabolické a hemodynamické, s vědomím že závažnost vaskulárního postižení je významně ovlivněna genetickou predispozicí a epigenetickými modifikacemi.

Genetické faktory

Přes prokazatelně dlouhodobě špatnou metabolickou kompenzaci, jsou někteří nemocní po desetiletích trvání diabetu bez orgánových komplikací, a naopak u jiných pacientů je jejich rozvoj extrémně urychlen, ačkoli podle objektivních kritérií nevybočuje jejich kompenzace z průměru. Významnou úlohu genetické predispozice v rozvoji DR byla potvrzena řadou epidemiologických studií a studií na identických dvojčatech, které jsou v posledních letech sledovány nárůstem počtu genetických studií, ať už typu asocičních studií či studií které využívají analýzy celého genomu pomocí mikročipových metod (genome-wide association studies – GWAS). Těmito metodami se podařilo odhalit řadu genových polymorfizmů, které by se mohly podílet na zvýšeném riziku rozvoje DR. Jedná se např. o polymorfizmy genů pro angiotenzin konvertující enzym či PAI1, VEGF, TGF, PDGF, PKC, transportní systémy pro sodík, RAGE, NO-syntézu či aldooreduktázu. Výsledky však nejsou přesvědčivé a zůstávají zatím bez konkrétního klinického dopadu [8,9].

Epigenetika

Možnost modifikace genové exprese je intenzivně diskutovaným tématem v etiopatogenezi řady onemocnění. Vlivy, které se uplatňují jinou cestou, než jsou klasické mutace v DNA, označujeme jako epigenetické faktory.

Mezi klasické epigenetické mechanismy patří modifikace DNA a histonů vlivem metylace, acetylace, fosforylace či ubikvitinace, které vedou ke změnám genové exprese. Ukazuje se, že epigenetické mechanismy mohou hrát důležitou roli také při rozvoji DR. Změněné spektrum produktů metylace v plazmě bylo nalezeno u osob s proliferativní DR a mohlo by sloužit např. jako marker rizika progresu vaskulopatie [10].

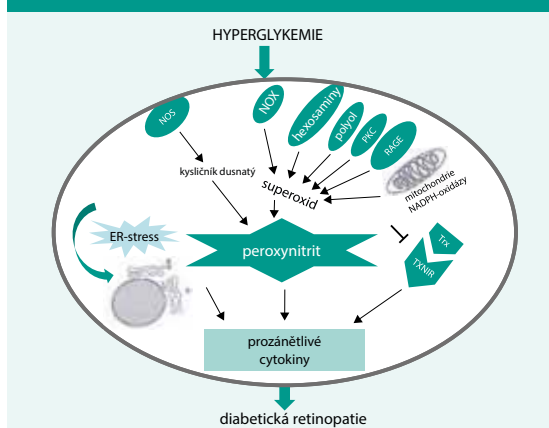
Další epigenetický mechanismus, který kontroluje genovou expresi, představují mikroRNA (miR). Jsou to krátké nekódující molekuly RNA, které obsahují asi 22 nukleotidů. Nekódující znamená, že nekódují žádný protein a mají pouze roli regulační. Kontrolují genovou expresi na posttranskripční úrovni cestou suprese již syntetizované mRNA. Po vazbě na mRNA buď zabráni její translaci (tj. blokují tvorbu bílkoviny), nebo způsobí její degradaci. MiR je možné prokázat nejen ve tkáních, ale i v cirkulaci [11]. V současné době jsou miR jsou žhavým tématem také v etiopatogenezi DR a po zadání hesla miR a DR se na portálu EpubMed objeví 128 prací s uvedenou tematikou, které byly publikovány v posledních 5 letech. Z nich 76 prací se týká člověka a většina z nich souvisí s regulací angiogeneze v retině. Do současné doby bylo studo-

váno asi 30 typů miR. Nejsilnější a nejkonstantnější asociace s progresí DR byly nalezeny pro následující 4 typy miR, které by možná byly použitelné jako případný biomarker rizika. U DM s proliferativní DR bylo nalezeno zvýšení hladin miR-155 v séru, které negativně koreluje s TGFβ a množstvím regulačních T-lymfocytů [12]. S progresí DR je konstantně asociováno také zvýšení miR-126 [13], a miR-320 a naopak pokles miR-27b. Kromě uvedených asociací se postupně daří objevovat mechanismy účinku těchto miR a jejich cílové struktury. Např. proangiogenní účinky miR-126 a antiangiogenní účinky miR-27b jsou zprostředkované ovlivněním trombospondinu-1 [14]. Uvedené výzkumné aktivity nemají zatím reálný dopad v léčbě DR. Vývoj léčebných postupů založených na ovlivnění miR je patrný zejména v onkologii, ale klinická hodnocení začínají probíhat i na poli metabolických chorob [11], a ovlivnění regulačních miR, které byly zmíněny výše, a to buď se snahou navodit jejich zvýšení pomocí tzv. miR mimik nebo jejich potlačení pomocí tzv. anti-miR, je velmi nadějným konceptem v léčbě a prevenci DR.

Hyperglykemie, oxidační stres a subklinický zánět

Chronická hyperglykemie je mimo jakoukoli pochybnost základní příčinou rozvoje DR. Mechanizmů, kterými se může uplatnit, znázorňuje obr. 2. Kromě přímého glukotoxického efektu na buněčné struktury se uplatňují produkty náhradních metabolických cest metabolismu glukózy. Jedná se o neenzymatickou glykaci a tvorbu pokročilých produktů glykace (AGE), tvorbu hexosaminu, akcentaci polyolové cesty a zvýšení osmoticky aktivního sorbitolu, aktivaci proteinkinázy C a konečně o indukci oxidačního stresu a subklinického zánětu. Uvedené mechanismy byly opakovaně v literatuře popsány [15,16]. Oxidačnímu stresu a tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů (ROS) je věnována stále mimořádná pozornost, protože se jedná pravděpodobně o jeden z nejdůležitějších induktorů roz-

Schéma 2. Mechanismy působení chronické hyperglykemie na rozvoj DR



NOS – nitric-oxid-syntáza NOX – nikotinamid dinukleotidfosfát oxidázy
 PKC – proteinkináza C RAGE – receptor pro produkty pokročilé glykace/receptor for advanced glycation end products TRX – thioredoxin
 TXNIP – thioredoxin interacting protein

voje DR. V sítnici je velmi vysoká koncentrace polynenasycených mastných kyselin a sama retina má extrémně vysoké nároky na zásobení kyslíkem. Lidská sítnice spotřebuje 3–6krát více kyslíku než kůra mozková nebo myokard [17], a proto je extrémně citlivá k oxidačnímu stresu.

Zdrojem ROS v retině může být kromě výše uvedených produktů metabolismu glukózy také mitochondriální dýchací řetězec, xantinoxidáza, nitric-oxid-syntáza (NOS), cyklooxygenáza či lipooxygenáza. Z hlediska potenciálního terapeutického využití je v současné době věnována velká pozornost rodině enzymů, které oxidují nikotinamid dinukleotidfosfát (NADPH) a které označujeme jako NADPH oxidázy (NOX). Katalyzují přenos elektronů z NADPH přes biologické membrány a umožňují vznik reaktivního superoxidu. V současné době je studováno 6 těchto enzymů NOX1, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 a DUOX2. V sítnici člověka je kvantitativně nejvíce zastoupena NOX4, a proto se do její blokady vkládají největší naděje [16,18]. Superoxid reaguje s dalšími molekulami za vzniku hyperreaktivních radikálů, které mohou mít ještě silnější oxidační potenciál. V retině byla např. potvrzena vyšší tvorba peroxynitrátu, který vzniká reakcí kyslíčnicku dusnatého (NO) se superoxidem, a který může různými mechanismy urychlovat rozvoj DR, např. snižuje dostupnost NO, zvyšuje vaskulární permeabilitu a vede k apoptóze endoteliálních a nervových buněk a subklinickému zánětu v retině [19].

Hyperglykemie patří mezi jasné rizikové faktory, pro které jsou k dispozici data z intervenčních studií. Intenzivní léčba provázená poklesem HbA_{1c} redukuje riziko diabetické retinopatie a její progresi, stejně jako riziko makulárního edému či riziko katarakty u obou typů diabetu [20,21]. U nemocných s DM2T byl ve studii UKPDS pokles hladiny HbA_{1c} o 1 % asociován s redukcí rizika DR o 31 % a redukcí rizika katarakty o 19 %. Při tom je tato asociace lineární bez náznaku křivky J nebo U a redukce rizika závisí na absolutním poklesu HbA_{1c} nikoli na jeho počáteční hodnotě [22]. Prakticky to znamená, že pro konkrétního pacienta je prospěšné jakékoli snížení HbA_{1c} , i když není dosaženo cílových hodnot. Podobná redukce rizika DR byla nalezena i u nemocných s DM1T ve studii DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [21]. Obě intervenční studie měly extenzi, během níž byli nemocní standardně léčeni a redukce rizika u původně intenzivně léčené skupiny přetrvávala i po dalších letech sledování [23,24]. Proto se v souvislosti s rozvojem komplikací diabetu hovoří o metabolické (glykemické) paměti. V klinické praxi jsou však požadované hodnoty kompenzace dosahovány pouze u méně než 30 % nemocných s diabetem. Proto je léčba vycházející z poznání molekulárních mechanismů působení hyperglykemie tak atraktivní. Cílená inhibice neenzymatické glykace (aminoguanidin), polyolového metabolismu (inhibitory aldozoreduktázy) či modulace oxidačního stresu (antioxidanty) v prevenci DR jsou naděje v experimentu, nicméně podávání těchto látek v klinických studiích bylo buď bez efektu, nebo bylo spojeno s významnou toxicitou. Obdobně nejsou přesvědčivá data pro

podávání inhibitorů $PKC\beta$ (např. ruboxistaurinu), ačkoli v experimentu redukuje angiogenezi. Mezi naděje látky, které inhibují subklinický zánět, brání neurodegeneraci a zkouší se v léčbě DR, patří kanabidiol, resveratrol či nesteroidní antiflogistika [25]. Zatím však nejsou dostupná dostatečná klinická data, která by podpořila použití specifických farmak v klinické praxi. Snad s výjimkou intravitreální aplikace diklofenaku, který má za sebou randomizovanou dvojité slepou studii, dokládající jeho významně lepší efektivitu v léčbě diabetického ME než je léčba bevacizumabem [26].

Dyslipidemie

Má obdobné důsledky ve smyslu indukce oxidačního a karbonylového stresu a indukce vazoaktivních a růstových faktorů i subklinického zánětu jako hyperglykemie. V experimentu bylo doloženo, že LDL-cholesterol, IDL, VLDL, Lp(a), zejména modifikované částice (glykované a oxidované), indukují proliferaci a hypertrofii buněk, produkci růstových faktorů a adhezních molekul, fibroproliferaci a interferují s vazodilatačním účinkem NO. Epidemiologická šetření průřezového i prospektivního charakteru nalézají významné vztahy mezi výskytem tvrdých ložisek na sítnici a hladinami LDL-cholesterolu v séru a stejně tak pozitivní asociace mezi sérovými hladinami LDL-cholesterolu a závažností DR. Obdobně jsou se závažností retinopatie asociovány hladiny triglyceridů v séru, které vycházejí dokonce jako nezávislé rizikové faktory pro nově vzniklou DR i její progresi [15,27].

Randomizované intervenční studie primárně designované na testování efektu hypolipidemické léčby na progresi DR nejsou k dispozici. Nicméně zajímavé výsledky přinesly subanalýzy velkých mortalitních studií, které byly zaměřené na kardiovaskulární mortalitu. Např. subanalýza studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) prokázala vysoce významné snížení počtu ošetření laserovou fotokoagulací ve skupině DM2T léčených fenofibrátem (o 30 %; $p < 0,005$) ve srovnání s placebem. Celkově byla progresi DR zpomalena v 79 % případů [28]. Podobně pozitivní výsledky má přidání fibrátu do kombinace se statinem ve srovnání s monoterapií statinem (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [29]. Skupina pacientů užívající tuto kombinaci měla o 40 % nižší relativní riziko progresi DR, než placebová skupina, a to ve shodě s poklesem hladiny triglyceridů.

Zajímavé je, že statiny, ačkoli LDL-cholesterol je v silné vazbě k DR ve výše uvedených experimentálních i epidemiologických sledováních, nemají za sebou žádné validní intervenční hodnocení. Pokus o podobnou subanalýzu jako pro fibráty byl proveden ve studii CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study), která sledovala vliv atorvastatinu na kardiovaskulární mortalitu. Výsledky byly pro statin zcela nevýznamné, ale dlužno objektivně přiznat, že vzhledem k primárně jinému zaměření studie, neměla většina osob opakované oční vyšetření a výsledky nejsou proto hodnotitelné [30]. Seriózní hodnocení efektu léčby zaměřené na snížení LDL-cholesterolu, ať už

pomocí statinů nebo pomocí inhibitorů proprotein-konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9), na průběh DR, je zatím otevřeně.

Hypertenze

První funkční změnou, která signalizuje rozvoj DR, je zvýšený průtok krve retinou a zvýšená permeabilita retinálních cév. Je logické, že v pozadí hemodynamických změn i jejich vlivu na rozvoj DR jsou již zmíněné vazoaktivní a trofické humorální systémy, které mohou být geneticky determinované, indukované výše uvedenými metabolickými faktory, ale i změnami v krevním tlaku. Hypertenze je standardně považována za rizikový faktor DR, byť i toto tvrzení bylo ve světle výsledků studií z posledních let mírně přehodnoceno. Kromě jasných experimentálních a epidemiologických dat se příznivý efekt antihypertenzní léčby na průběh DR opíral o intervenční studie, které proběhly u DM2T – UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [31] a DM1T – EUCLID (Examining Use of tiCagrelor In paD) [32]. Ty doložily, že snížení krevního tlaku vede k redukci rizika vzniku i rozvoje DR. Subanalýzy ukázaly, že největší profit z antihypertenzní léčby mají nemocní, jejichž vstupní hodnoty systolického krevního tlaku byly nad 150 mm Hg, zatímco průběh DR u nemocných s hodnotami nižšími nebo normálními ovlivněn významně nebyl nebo byl, ale jen velmi málo. Stejně tak studie ACCORD [29,33] neprokázala významný efekt antihypertenzní léčby na průběh DR u nemocných s DM2T. Zdá se, že ani tak jasný rizikový faktor, jako je krevní tlak, neobstojí ve světle interpretací dat z intervenčních studií. Slabinou všech subanalýz uvedených mortalitních studií však zůstává, že v nich DR nebyla primárním cílem sledování a data byla sbírána pouze formou hlášení nežádoucích příhod. Podle recentních závěrů systematické metaanalýzy studií, které se zabývají uvedenou problematikou, můžeme shrnout, že redukce krevního tlaku snižuje incidenci DR, tj. vznik nové léze (data existují pouze pro prvních 4–5 let léčby), avšak nemá vliv na progresi již existující DR [34]. Otázkou zůstává, zda jednotlivé skupiny antihypertenziv mohou mít i specifický vliv na průběh DR. Při léčbě hypertenze jsou u diabetiků lékem volby ACE inhibitory a sartany. Důkazy pro jejich výhodnost se však opírají o jejich kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky, z hlediska progresu retinopatie není volba farmaka podle současného stavu evidence rozhodující.

Inzulinová rezistence

Oxidační stres, zvýšení prozánětlivých cytokinů, endotelální dysfunkce, zvýšená trombogenní pohotovost jsou experimentálně doložené mechanismy, které se podílejí na rozvoji DR, jsou zároveň klasickými projevy metabolického syndromu, a tedy i inzulinové rezistence. Logicky byly v epidemiologických šetřeních potvrzeny pozitivní asociace mezi výskytem DR a metabolickým syndromem [35,36]. Vztahy k inzulinové rezistenci či dalším projevům metabolického syndromu, např. k BMI nejsou v dostupných průřezových studiích konzistentní. Ačkoli existuje

řada experimentálních prací, které dokládají potenciální příznivé účinky farmak ovlivňujících inzulinovou rezistenci (glitazonů) v retině, např. snížení retinální apoptózy, snížení ischemie a koncentrací TNF α , inhibici tvorby neovaskularizací, které byly navozené injekcí VEGF, intervenční studie u člověka zatím chybí. V SPC pioglitazonu i v literatuře se můžeme naopak setkat s upozorněním na vyšší riziko makulárního edému při léčbě glitazonu, které souvisí se známým rizikem retence tekutin.

Poškození buněk

Přestože u DR obvykle vyzdvihujeme cévní složku poškození a hovoříme o mikrovaskulární komplikaci diabetu, morfologické a funkční změny se týkají nejen endotelu a cévní stěny, ale celé řady dalších buněk, které můžeme schematicky rozdělit na buňky rezidentní a buňky imunkompetentní, které infiltrují postižený orgán (monocyty, lymfocyty, granulocyty). Mezi rezidentní buňky patří buňky cévní stěny, neuroretina (neurony, glie, fotoreceptory), pigmentový epitel sítnice. Energetický metabolismus drtivě většiny těchto buněk je vázaný na oxidaci glukózy a buňky nemají enzymatickou výbavu, která by umožnila využít jako zdroj energie např. mastné kyseliny. Glukóza se do nich dostává na inzulinu nezávislým transportem převážně pomocí glukózových transportéru GLUT1. Tyto transportní mechanismy nejsou aktivovány inzulinem, ale zejména hyperglykemií a hypoxií. Buňky tak mají omezenou schopnost regulovat vstup glukózy a bránit se jejímu „toxickému vlivu“ při hyperglykemii [15].

Buňky cévní stěny

Stěna retinálních cév je tvořena endotelovými buňkami a pericyty, které mezi sebou komunikují a jejich vzájemné interakce jsou ovlivněny vlastnostmi extracelulární matrix [1,2,37,38].

Pericyty udržují stabilitu cévní stěny, produkují řadu vazoaktivních látek, jako je prostacyklin, a chrání endotel před poškozením lipoperoxidy. Jejich hlavní funkcí však je inhibovat proliferaci endotelu. Uplatňují se proto jako důležité činitele, který kontroluje novotvorbu cév.

Endotel vytváří selektivní bariéru mezi intravaskulárním a extravaskulárním kompartmentem. Omezení průniku látek do extravaskulárního prostoru je podmíněno 3 mechanismy:

- obsahem specifických transportérů a enzymů v buňkách endotelu,
- zanedbatelnou pinocytózou, která omezuje transcelulární průnik látek a
- přítomností mezibuněčných „tight junctions“, které brání paracelulárnímu úniku látek z cévního řečiště.

Dále endotel reguluje funkce pericytů, produkuje extracelulární matrix, řadu vazoaktivních látek, jako je vaskulární endotelální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor), kyslíčnický dusnatý (NO), endotelin, inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI1), složky renin-angiotenzinového systému (RAS) a na svém povrchu exprimuje adhezni molekuly.

Mezi časné projevy poruchy funkce pericytů a endotelu patří zvýšený transcelulární a intercelulární leak provázený zvýšenou expresí specifických proteinů (PAL-E, okcludin) a poruchy v sekreci vazoaktivních a trofických faktorů. Časnou morfologickou změnou je apoptóza pericytů, jejichž typickým projevem je vznik acelulárních kapilár, které jsou méně odolné vůči hydrostatickému tlaku a predisponují ke vzniku mikroaneuryzmat. Ztráta pericytů je typickým projevem DR a nebyla pozorována při vaskulopatiích sítnice jiné etiologie. Poměr pericytů a endoteliálních buněk klesá z normálních hodnot 1 : 1 na 0,3 : 1 až 0,1 : 1 v pokročilejších stádiích DR, a to přesto, že apoptóza podléhá i buňky endotelu. Endotel podléhající apoptóze exprikuje na svém povrchu řadu adhezních molekul, objevuje se mikrotrombóza a okluze kapilár. K pozdějším projevům patří buněčná hypertrofie a hyperplazie endotelu a pericytů spolu se zvýšenou produkcí extracelulární matrix, jejichž výsledkem je angiogeneze a novotvorba cév v sítnici.

Neuroretina (neurony a glie)

Funkční a morfologické změny neuroretiny jsou v současné době považovány za klíčovou abnormitu v rozvoji DR, která se uplatňuje souběžně s cévním postižením. Řada funkčních změn neuroretiny, jako je porucha barvocitu, porucha vnímání kontrastu či abnormality v elektroretinogramu, se u diabetiků objevuje dříve, než zachytíme změny cévní [25,38].

Neuroretina je vysoce specializovaná nervová tkáň, která je součástí centrálního nervového systému. Buňky neuroretiny můžeme rozdělit do 3 skupin neuron-like buněk:

1. buňky, které mají funkci fotoreceptorů (tyčinky a čípky) a bipolární buňky
2. amakrinní buňky, axonální buňky a buňky ganglia
3. buňky neuroglie [25,38].

Fotoreceptory

Tyčinky a čípky jsou specializované světločivné nervové buňky sítnice. Jejich potenciální role v rozvoji DR je studována relativně krátce. Poprvé na ně upozornil Arden et al, který ukázal, že nemocní s DM, kteří trpí retinitis pigmentóza (tj. mají degeneraci fotoreceptorů), mají zároveň mírnější formy DR než diabetici bez této poruchy [39]. Tyto nálezy potvrdily i experimenty u zvířat delecí mutací pro rodopsin (Rho-/-), a tudíž s chybějícími fotoreceptory [40].

Diskutovány jsou dva potenciální mechanismy, kterými mohou fotoreceptory přispívat k akceleraci DR. Prvním z nich je zhoršování hypoxie. Fotoreceptory jsou metabolicky nejaktivnější buňky centrálního nervového systému, mají vysokou spotřebou kyslíku, která navíc ještě vzrůstá ve tmě. Za tmy jsou fotoreceptory největším spotřebitelem kyslíku v retině a předpokládá se, že by mohly kompetovat o kyslík a zhoršovat hypoxii v ostatních strukturách retiny [41]. Druhým mechanismem by mohlo být zhoršování oxidačního stresu, který prokazatelně hraje roli v patogeneze DR a souvisí s aerobním metabolismem. Fotoreceptory jsou totiž v retině nejvýznamnějším producentem superoxidu, jehož koncentrace stoupají ve tmě a vedou k prohloubení oxidačního stresu [42].

U experimentálních modelů diabetu byla popsána degenerace fotoreceptorů a řada molekulárních změn (např. změny koncentrací rodopsinu, transducinů, rekovertinu a další), u člověka však žádné morfologické známky degenerace prokázány nebyly. Ačkoli fotoreceptory evidentně ovlivňují funkce dalších buněk retiny, jejich úloha v patogenezi DR není objasněna a zůstává výzvou pro další výzkum [41]. V klinice se objevují pokusy využít uvedené poznatky v léčbě a prevenci DR pomocí komerčně dostupné světelné masky. Kontrolované, randomizované studie, které by doložily efektivitu této metody, však nejsou k dispozici.

Neurony

Zahrnují buňky bipolární, amakrinní a nervová ganglia, v širším slova smyslu i fotoreceptory, popsané výše. Při diabetu jsou popsány časné funkční změny v produkci neuromediátorů, NO a endotelinu, i změny morfologické včetně apoptózy neuronů [25].

Neuroglie

Schematicky rozdělujeme gliální buňky sítnice na makroglie (Müllerovy buňky a astrocyty) a mikroglie. Mezi časné morfologické a funkční změny, které nalézáme při diabetu, patří jejich hyperplazie a dysfunkce, provázená zvýšenou permeabilitou kapilár a produkcí proangiogenních a prozánětlivých mediátorů. První známkou poškození glie je zvýšená exprese nespecifického proteinu GFAP (glial fibrillary acidic protein), jehož koncentrace v buňkách glie narůstá již za 1–3 měsíce po indukci diabetu [25]. Pozdějším projevem DR je invaze glie do kapilár a obliterace jejich průsvitu.

Müllerovy buňky

Jsou specifickými buňkami makroglie v sítnici savců. Obalují neurony, části axonů ganglií a cévy. Jejich funkcí je udržovat iontové a metabolické mikroprostředí v sítnici. Obsahují GLUT1 a jsou nejvýznamnějšími spotřebiteli glukózy, kterou metabolizují na laktát. Ten je pak nejvýznamnějším energetickým substrátem pro neurony. Jako jediné buňky sítnice jsou Müllerovy buňky schopné vytvářet zásobní glykogen. Obsahují řadu iontových kanálů a transportérů a účastní se regulace krevního průtoku. Plní funkci bariéry a obsahují enzym glutaminsyntetázu (GS), která detoxikuje glutamát. Kromě zvýšené exprese GFAP je známkou jejich poškození při diabetu zvýšená aktivita transportérů pro glutamát, která je v souladu se zvýšenými hladinami toxického glutamátu nalézánými u nemocných s diabetem v různých kompartmentech oka. Jsou producentem celé řady mediátorů. Při diabetu jsou edematózní a zvýšeně uvolňují celou řadu prozánětlivých a proangiogenních mediátorů (VEGF, IL1β, TNFα, MCP-1, NO, PGE2), naopak v nich klesá produkce ochranných faktorů jako je PEDF (pigment epithelium derived factor) [15,16,25]. Edémy, ruptury a apoptóza Müllerových buněk se považuje za bezprostřední příčinu makulárního edému.

Astrocyty

Jsou primárně glií mozku, kde představují asi třetinu jeho hmotnosti. V retině zásobují neurony energetickými sub-

stráty a produkují řadu mediátorů, s tím, že na hyperglykemii reagují opačně než astrocyty.

Mikroglie

Jsou mononukleární fagocyty buňky odvozené od buněk kostní dřeně, které představují nejdůležitější složku imunitního systému v sítnici. Hypertrofická mikroglie obklopuje vřetovité infiltry a novotvořené cévy v sítnici. Aktivovaná mikroglie při diabetu je důležitým zdrojem prozánětlivých a neurotoxických mediátorů.

Další buňky

Pigmentový epitel

Tyto buňky produkují PEDF, který má neurotrofní účinky a je fyziologickým antagonistou VEGF a inhibitorem angiogeneze. Nízká koncentrace PEDF ve sklivci je známkou rizika progrese DR [43].

Imunokompetentní buňky

Již časná stadia DR jsou provázena infiltrací struktur oka (leukostáza) a aktivací monocytů, lymfocytů a granulocytů, které produkují řadu prozánětlivých cytokinů a adhezních molekul a přispívají k tvorbě mikrotrombů a uzavěru kapilár v pozdějších stadiích potencují angiogenezi [1,16].

Mediátory morfologických změn

Aktivace rezidentních i infiltrujících buněk v retině vede k produkci řady mediátorů. Zdrojem těchto mediátorů však mohou být i další tkáně a buňky, které uvolňují mediátory do cévního řečiště, a ty se pak mohou do retiny dostat cestou krevního zásobení. Hovoříme o vzdálené mezibuněčné komunikaci (cross talk). Jedná se např. o tukovou tkáň (adipokiny), buňky gastrointestinálního traktu, játra (hepatokiny), CNS (neurokiny), kosterní sval (myo-

kiny). Jednotlivé mediátory, jejich genetická determinace a role v patogenezi mikrovaskulárních komplikací, jsou v posledních letech intenzivně studovány a jejich počet utěšeně roste. Přehled nejdůležitějších působků uvádí schéma 3. Schematicky je můžeme rozdělit na skupinu látek s vazodilatačními vlastnostmi, ať již vazokonstrikčními nebo vazodilatačními, skupinu růstových faktorů, a látek, které se uplatňují jako mediátory zánětu či mají prokoagulační a protrombotické vlastnosti. Jednotlivé mediátory jsou z důvodů přehlednosti zařazeny do uvedených kategorií, ačkoli téměř pravidelně mají více různých funkcí. Např. angiotenzin II (AT II) má nejenom vlastnosti vazokonstrikční, ale má i účinky trofické a prozánětlivé. Mediátory se navíc vzájemně ovlivňují. Některé z nich působí synergicky, jako je tomu např. u AT II a vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) v sítnici, v níž akcentují proliferaci a angiogenezi, nebo se mohou naopak uplatňovat jako antagonisté. Příkladem může být vazokonstrikční účinek AT II a vazodilatační efekt kyslíčnicku dusnatého nebo protikladný vliv VEGF a PEDF na angiogenezi. Protože jednotlivé mediátory často působí prostřednictvím vazby na své receptory, je jejich biologický účinek navíc negativně ovlivněn cirkulujícími solubilními receptory či receptorovými antagonisty a protilátkami. Konečně posledním faktorem, který je třeba zmínit, je koncentrace mediátoru, která podmiňuje způsob jeho účinku. Např. NO, který má při nižších koncentracích řadu „příznivých“ účinků, může mít při vyšších hladinách efekty opačné, indukuje apoptózu buněk a řadu toxických reakcí na podkladě tvorby peroxinitrátů.

Množství mediátorů, které přicházejí v úvahu, nedovoluje jejich podrobný rozbor v textu a odkazují na souhrnné publikace věnované tématu [1,15–18,37,38]. Mezi nověji diskutované látky s potenciálním terapeutickým přesahem patří např. adiponektin či erytropoetin.

Erytropoetin

Erytropoetin (EPO) je multifunkční glykoprotein produkováný fetálními játry a ledvinou při hypoxii. Má účinky antioxidantní, protizánětlivé, neuroprotektivní a antiapoptotické, ale i účinky proangiogenní. Nověji bylo zjištěno, že EPO je tvořen také přímo v sítnici [44] a jeho exprese je v retině (retinální pigmentový epitel a neuroretina) a ve sklivci významně zvýšena při DR a při makulárním edému [45]. Z hlediska léčebného využití se zvažuje jak inhibice EPO s cílem snížit neovaskularizaci [38], tak naopak podání EPO s cílem neuroprotektce, snížení apoptózy pericytů, snížení aktivace mikroglie a blokády vazoregrese.

V souvislosti s inkretinovou léčbou diabetu není bez zajímavosti, že je v retině produkován GLP1 a v neurogangliích retiny jsou exprimovány receptory pro GLP1. Experimentální práce z posledních let ukazují na neuroprotektivní účinky intravitreální aplikace GLP1 analog [46].

Vaskulární endoteliální růstový faktor

Z výše uvedené plejády různých mediátorů doznal praktického využití zatím pouze výzkum vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), jehož antago-

Schéma 3. Mediátory morfologických změn

vazoaktivní faktory RAS, endotelin 1, ANP systém kalikrein-kinin NO, PG a TX	růstové faktory VEGF x PEDF bFGF PDGF TGFβ IGF1
cytokiny IL6, IL8, IL1B, TNFα, HMBG1	tenascin-C NGF SCL EPO adiponektin
adhezní molekuly ICAM, ECAM, VCAM, solubilní vaskulární adhezní protein	
koagulační faktory tPA, PAI1, trombin	
chemokiny MCP1, IP10, MIG, SDF1, fraktalkin, MIF	další GLP1
• antagonisté receptorů a solubilní receptory • mnohočetné funkce mediátorů • interakce mezi mediátory	

SCL – faktor kmenových buněk (Stem cell factor)

nisté se v současné době používají v léčbě diabetického makulárního edému. VEGF je cytokin produkovaný zejména buňkami endotelu, ale také neuroretinou. Jeho mohutným producentem jsou např. Müllerovy buňky. VEGF zvyšuje cévní permeabilitu a stimuluje proliferaci endotelálních buněk, a tudíž novotvorbu cév. Kromě uvedeného účinku na cévy, má VEGF také neurotrofní a neuroprotektivní účinky. Ty jsou indukované hypoxií a zprostředkované molekulami, které VEGF sdílí s inzulinovou signalizační kaskádou (např. Akt/PKB či MEK/ERK) [25]. Podobně jako již zmíněný EPO, také VEGF má z hlediska léčebného využití zdánlivě protichůdné účinky, tj. proangiogenní a neuroprotektivní. Hladiny VEGF v oku korelují se závažností ME a progresí DR. V klinických studiích byl potvrzen jejich příznivý efekt v léčbě diabetického makulárního edému (viz dále léčba). Skutečnost, že u některých pacientů léčba pomocí VEGF selhává, se vysvětluje právě ztrátou neuroprotektivních vlastností VEGF.

Léčba a prevence diabetické retinopatie

Léčba a prevence se v současné době opírá

- o režimovou a farmakologickou léčbu ovlivnitelných rizikových faktorů, to znamená snahu o normalizaci hladin glykémie, krevního tlaku a hladin lipidů
- aktivní screening DR
- specializovanou oftalmologickou léčbu

Oftalmologická péče zahrnuje laserovou fotokoagulaci a u pokročilých forem s komplikacemi i chirurgické postupy.

Významným posunem v léčbě diabetického makulárního edému (ME) představuje farmakologická terapie pomocí inhibitorů VEGF a/nebo steroidů, aplikovaných transkonjunktiválně a transsklerálně do sklivce [47,48]. Mezi blokátory VEGF, které používáme, a jejichž účinnost a relativní bezpečnost byla doložena v prospektivních randomizovaných studiích (BOLT, RESOLVE, DRCR Net, READ-2, RESTOR READ-2, DRCR, RESTOR, RISE & RIDE, REVEAL, VISTA-ME, VIVID-ME), patří **ranibizumab (Lucentis®)**, bevacizumab (Avastin®) a **aflibercept (Eylea®)** [49]. Ke klinickému užití v indikaci léčby diabetického ME jsou schváleny pouze ranibizumab a aflibercept. Použití bevacizumabu je zatím v režimu off-label. V loňském roce byla publikována randomizovaná studie, která přímo srovnávala účinnost a bezpečnost výše uvedených 3 farmak v léčbě centrálního ME [49]. Všechna tři farmaka srovnatelně zlepšovala zrakovou ostrost v celé skupině, u diabetiků, ale míra účinku závisela na vstupních hodnotách zrakové ostrosti. U osob s významnějším poklesem při zahájení léčby, byl efekt afliberceptu významně větší než ranibizumabu a bevacizumabu. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl srovnatelný. Spornou otázkou zůstává, zda nitrooční injekce nemohou zvyšovat riziko systémových vedlejších účinků léčby. V ČR je léčba pomocí intravitreální aplikace farmak soustředěna do vitreoretinálních center. Úhrada léčby zdravotními pojišťovnami je však vázána

na velmi přísná indikační kritéria, která prakticky vyřadí většinu pacientů. Jde např. o vstupní hodnoty HbA_{1c} či krevního tlaku a další. Pro indikaci anti-VEGF však subanalýzy klinických hodnocení afliberceptu dokládají (VISTA-ME a VIVID-ME) [50,51], že účinnost intravitreální aplikace anti-VEGF v léčbě ME není ovlivněna vstupními hodnotami HbA_{1c} ani krevního tlaku [52].

Principy péče o nemocného s DR jsou předmětem v letošním roce revidovaných společných doporučení České diabetologické společnosti, České oftalmologické společnosti a České vitreoretinální společnosti pro diagnostiku a léčbu DR [53].

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00023001.

Literatura

1. Sosna T. Diabetická retinopatie – diagnostika, prevence, léčba. Axonite: Praha 2016. ISBN 978–80–88046–05–9.
2. Kalvodová B. Diabetická oftalmopatie. In: Škrha J (ed.) Diabetologie. Galén: Praha 2009: 177–188. ISBN 978–80–7262–607–6.
3. Singleton JR, Smith AG, Russell JW et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. Diabetes 2003; 52(12): 2867–2873.
4. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. Ophthalmic Epidemiol 2007; 14(4): 179–183.
5. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Meta-Analysis for Eye Disease Study G. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35(3): 556–564.
6. Kalvodová B, Kalvoda J. Diabetický makulární edém. In: Ernest J (ed.) Makulární edémy. Mladá fronta: Praha 2014: 120–155. ISBN 978–80–204–3472–2.
7. Hammes HP, Welp R, Kempe HP et al. [DPV Initiative—German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus]. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. PLoS One 2015; 10(7): e0132492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132492>>.
8. Cho H, Sobrin L. Genetics of diabetic retinopathy. Curr Diab Rep 2014; 14(8): 515.
9. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in elucidating the genetics of diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol 2014; 132(1): 96–107.
10. Agardh E, Lundstig A, Perfiljev A et al. Genome-wide analysis of DNA methylation in subjects with type 1 diabetes identifies epigenetic modifications associated with proliferative diabetic retinopathy. BMC Med 2015; 13: 182.
11. Novák J, Bienertová-Vašková J, Slabý O. Mikrorna a diabetes mellitus. In: Kvapil M (ed.) Diabetologie 2014. Triton: Praha 2014: 225–233. ISBN 9788073877552.
12. Yang TT, Song SJ, Xue HB et al. Regulatory t cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by mir-155. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19(11): 2010–2015.
13. McAuley AK, Dirani M, Wang JJ et al. A genetic variant regulating mir-126 is associated with sight threatening diabetic retinopathy. Diab Vasc Dis Res 2015; 12(2): 133–138.
14. Zampetaki A, Willeit P, Burr S et al. Angiogenic microRNAs linked to incidence and progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. Diabetes 2016; 65(1): 216–227.
15. Pelikánová T. Patogeneze diabetické retinopatie. Vnitř Lék 2007; 53(5): 498–505.
16. Tarr JM, Kaul K, Chopra M et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. ISRN Ophthalmol 2013; 2013: 343560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/343560>>.
17. Wilkinson-Berka JL, Rana I, Armani R et al. Reactive oxygen species, nox and angiotensin ii in angiogenesis: Implications for retinopathy. Clin Sci (Lond) 2013; 124(10): 597–615.

18. Kowluru RA, Mishra M. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(11): 2474–2483.
19. Coucha M, Elshaer SL, Eldahshan WS et al. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy: Potential therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(2): 135–144.
20. [UK prospective diabetes study (UKPDS) group]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
21. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complication in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405–412.
23. White NH, Sun W, Cleary PA et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12): 1707–1715.
24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
25. Yu Y, Chen H, Su SB. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 141.
26. Soheilian M, Karimi S, Ramezani A et al. Intravitreal diclofenac versus intravitreal bevacizumab in naive diabetic macular edema: A randomized double-masked clinical trial. *Int Ophthalmol* 2015; 35(3): 421–428.
27. Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(9): 1079–1084.
28. 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.
29. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. [ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group]. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233–244. Erratum in *N Engl J Med* 2011; 364(2): 190. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2458.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (cards): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1565–1576.
32. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The euclid study group. *Eurodiab controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus*. *Lancet* 1998; 351(9095): 28–31.
33. Chew EY, Davis MD, Danis RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group]. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) eye study. *Ophthalmology* 2014; 121(12): 2443–2451.
34. Do DV, Wang X, Vedula SS et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD006127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006127.pub2>>.
35. Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D et al. [Metascreen Writing Committee]. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: Results from metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2701–2707.
36. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(3): 252–255.
37. Hammes HP, Feng Y, Pfister F et al. Diabetic retinopathy: Targeting vasoregression. *Diabetes* 2011; 60(1): 9–16.
38. Semeraro F, Cancarini A, dell’Omo R et al. Diabetic retinopathy: Vascular and inflammatory disease. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 582060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/582060>>.
39. Arden GB. The absence of diabetic retinopathy in patients with retinitis pigmentosa: Implications for pathophysiology and possible treatment. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(3): 366–370.
40. de Gooyer TE, Stevenson KA, Humphries P et al. Retinopathy is reduced during experimental diabetes in a mouse model of outer retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(12): 5561–5568.
41. Kern TS, Berkowitz BA. Photoreceptors in diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4): 371–380.
42. Du Y, Veenstra A, Palczewski K et al. Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(41): 16586–16591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1314575110>>.
43. Boehm BO, Lang G, Volpert O et al. Low content of the natural anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (pedf) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2003; 46(3): 394–400.
44. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 782–792.
45. Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2028–2033.
46. Simo R, Hernandez C. [European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR)]. Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(1): 23–33.
47. Studnička J. Indikace ranibizumabu v oftalmologii. *Remedia* 2012; 22(5): 341–344.
48. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: Meta-analysis of randomized trials. *Retina* 2014; 34(4): 629–635.
49. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. [Diabetic Retinopathy Clinical Research Network]. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1193–1203.
50. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122(10): 2044–2052.
51. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2247–2254.
52. Evans M, Katz TA, Crane M. Effects of baseline haemoglobin a1c and on-treatment blood pressure on outcomes in the vivid-dme and vista-dme studies. *EASD* 2015. Abstract #235. Dostupné z WWW: <<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/effects-of-baseline-haemoglobin-a1c-and-on-treatment-blood-pressure-on-outcomes-in-the-vivid-dme-and-vista-dme-studies-2>>.
53. Kalvodová B, Sosna T, Ernest J et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. Doporučení české diabetologické společnosti, české oftalmologické společnosti a české vitreoretinální společnosti. *DMEV* 2016; 19(2): 64–71.

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

✉ terezie.pelikanova@ikem.cz

Centrum diabetologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 5. 8. 2016

Přijato po recenzi 10. 8. 2016