

Patogeneze diabetické retinopatie

T. Pelikánová

Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha, přednostka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

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 (AGE), tvorbě hexosaminu, akcentaci polyolové cesty a zvýšení osmoticky aktivního sorbitolu, a ke zvýšení proteinkinazy C (PKC). Závažnost vaskulární patologie je významně ovlivněna genetickou dispozicí jedince a je modifikována dalšími metabolickými a hemodynamickými faktory. Tyto podněty aktivují intracelulární signální molekuly, jako je protein kinázy B (Akt kináza), mitogeny aktivovaná protein kináza (MAPK), cyklin-dependentní kinázy či nukleární faktor- κ B (NF- κ B). Uvedené abnormality ovlivní nejprve funkci a později i morfologii celé řady cílových buněk, které zahrnují nejen buňky orgánu vlastní (endotelové buňky, pericyty, neurony, glie, pigmentový epitel), ale také imunokompetentní buňky, které infiltrují do místa patologie z cévního řečiště (nonrezidentní buňky). Aktivované buňky pak vedou k produkci řady mediátorů s vazoaktivními a růstovými vlastnostmi. 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, zmnnožení extracelulární hmoty ztlustění bazálních membrán. Důsledkem je pak rozvoj morfologicky fixované orgánové patologie. Poznání patofyziologických mechanismů rozvoje DR dává naději na možnou kauzální léčbu a prevenci.

Klíčová slova: diabetická retinopatie – hyperglykemie – oxidační stres – hexosaminy – pokročilé produkty glykace – hypertenze – růstové faktory – cytokiny

Pathogenesis of diabetic retinopathy

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, increased polyol metabolism of glucose. The severity of vascular injury depends on the individual genetic background and is modified by other metabolic and haemodynamic factors influencing numbers of intracellular signalling molecules such as PKC, MAPK or NF- κ B. 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, vasoactive agents, 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 patterns, and finally in angiogenesis and tissue remodelling. The insights into pathophysiological mechanisms responsible for DR that are presented here could help in the development of a more targeted approach to its prevention and treatment.

Key words: diabetic retinopathy – hyperglycemia – oxidative stress – hexosamine – advanced glycation end products

Úvod

Diabetická retinopatie (DR) je typickou pozdní komplikací diabetu. Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob v produktivním věku. Spolu s diabetickou nefropatií a neuropatií ji tradičně řadíme mezi mikrovaskulární komplikace diabetu.

V povědomí laické, ale často i odborné veřejnosti, panuje mylná před-

stava, že mikroangiopatie je svázána spíše s diabetem 1. typu a makroangiopatie s diabetem typu 2. Přitom je prakticky důležité, že nemocný může být postižen mikro- i makrovaskulárními komplikacemi, nezávisle na typu diabetu. Dalším dogmatem, které přestalo v posledních letech platit, je tvrzení, že mikrovaskulární postižení je „specifickou“ komplikací diabetu. V epidemiologických studiích bylo

doloženo, že řada abnormit, které jsou typické pro počínající stádia diabetické retinopatie či nefropatie, je přítomna už u osob s poruchou tolerance glukózy či hraniční glykemií nalačno [36]. Například v nizozemské průřezové epidemiologické studii (Hoorn study), která zahrnovala 2 484 osob ve věku 50–70 let, byla nalezena přítomnost DR u 9 % osob s normální tolerancí glukózy, u 11 % osob s poruchou

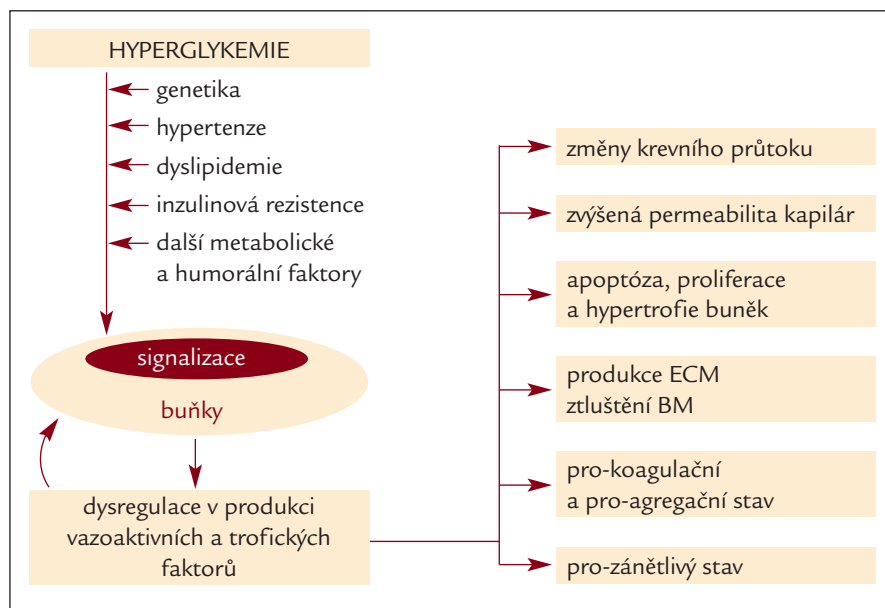


Schéma 1. Patogeneze diabetické retinopatie.

glukózové tolerance, u 13 % osob s nově zjištěným diabetem a 34 % nemocných se známou diagnózou diabetu [24].

Rozvoj mikrovaskulárních komplikací

V posledních letech bylo shromážděno rozsáhlé množství nových poznatků týkajících se patogenetických mechanismů rozvoje diabetické angiopatie, které by se mohly odrazit v jejich případné prevenci a léčbě. Zjednodušené schéma rozvoje mikrovaskulárních komplikací znázorňuje schéma 1. Uvedené 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, s tím rozdílem, že při diabetu jsou spouštěny hyperglykemií.

- Základní metabolickou odchylkou, která hraje nejdůležitější roli při vzniku DR, je hyperglykemie. Závažnost vaskulární patologie je však významně ovlivněna genetickou dispozicí jedince a je modifikována dalšími metabolickými a hemodynamickými faktory.
- Uvedené abnormality 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 (nonrezidentní).

- Aktivované buňky pak vedou k produkci řady mediátorů s vazoaktivními a růstovými vlastnostmi.
- 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. Přitom změny v extracelulární hmotě nejsou pouze kvantitativní, ale zahrnují i změny kvalitativní (relativní zmnožení kolagenu typu IV, lamininu a fibronektinu; relativní pokles heparansulfatu). Důsledkem je pak rozvoj morfologicky fixované orgánové patologie.

Poškození buněk

Typické je, že klasické mikrovaskulární komplikace postihují orgány, jejichž buněčný energetický metabolismus je vázaný na oxidaci glukózy a nemají enzymatickou výbavu, která by umožnila využít jako zdroj energie mastné kyseliny. Obecně se glukóza do buněk

dostává dvěma různými mechanismy: a) na inulinu závislým transportem glukózy, který je zprostředkován glukózovými transportéry 4 (GLUT 4) a b) na inulinu nezávislým transportem. Ten je zajištěn také glukózovými transportéry, které však jsou jinak geneticky kódovány, mají pozměněné složení aminokyselin. Důležité je, že nejsou aktivovány inulinem, ale zejména hyperglykemií a hypoxií. Pro většinu buněk orgánů, které jsou postiženy klasickými mikrovaskulárními komplikacemi, je charakteristické, že nejsou vybaveny GLUT 4. Transport glukózy do těchto buněk je zajištěn na inulinu nezávislými mechanismy a závisí především na koncentračním spádu. Buňky tak mají omezenou schopnost regulovat vstup glukózy a bránit se jejímu „toxickému vlivu“ při hyperglykémii.

Ačkoli hovoříme o mikrovaskulárních komplikacích diabetu a vyzdvihujeme tak cévní složku orgánového poškození, je jasné, že morfologické a funkční změny se týkají nejen endotelu a cévní stěny, ale celé řady dalších buněk, ať již rezidentních či buněk imunokompetentních, které infiltrují postižený orgán.

Typy buněk, které jsou poškozovány v retině a jejich funkční a morfologické projevy, uvádí tab. 1. Z ní vysvítá, že kromě buněk cévní stěny, jsou poškozeny i neurony, glie a pigmentový epitel sítnice.

Buňky cévní stěny. Cévní stěna retinální mikrovaskulatury obsahuje endotelové buňky a pericyty, které mezi sebou čile komunikují a jejich vzájemné interakce jsou ovlivněny vlastnostmi extracelulární matrix (ECM).

Pericytům je v poslední době věnována velká pozornost. 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 důležitý činitel, který kontroluje novotvorbu cév [11,12].

Tab. 1. Morfologické a funkční změny buněčných struktur oka.

Typ buňky	Typ alterace	Funkční a morfologické projevy
neurony	dysfunkce a apoptóza	snížená exprese nNOS a ↓ NO zvýšení endotelinu
glie (Müllerovy buňky, astrocyty)	Časné změny: dysfunkce a hyperplazie Pozdní změny: dysfunkce a hyperplazie	↑ GFAP, ↑ Bcl-2, ↓ GS glutamátová excitotoxicita zvýšená permeabilita kapilár invaze do kapilár a obliterace průsvitu
buňky cévní stěny (pericyty a endotel)	Časné změny: dysfunkce endotelu a apoptóza pericytů Pozdní změny: apoptóza endotelu hypertrofie a hyperplazie endotelu a pericytů	změny průtoku, zvýšená permeabilita zvýšená transcelulární leak dysbalance v sekreci vazoaktivních a trofických faktorů vznik acelulárních kapilár kapilární okluze a novotvorba cév expres adhezních molekul, trombóza angiogeneza
pigmentový epitel	dysfunkce	↓ PEDF – novotvorba cév
imunokompetentní buňky	Adheze leukocytů a leukostáza (infiltrace struktur oka)	aktivace monocytů, lymfocytů a granulocytů – ↑ exprese adhezních molekul – produkce cytokinů a interleukinů – tvorba trombů a progres DR

nNOS – neuronální syntetáza kyslíčnicku dusnatého, GFAP – glial fibrillary acidic protein, GS – glutamin syntetáza, PEDF – pigment epithelium derived factor

Endotel vytváří selektivní bariéru mezi intra- a extravaskulárním kompartmentem. Omezení průniku látek do extravaskulárního prostoru je podmíněno třemi mechanismy: a) obsahem specifických transportérů a enzymů v buňkách endotelu, b) zanedbatelnou pinocytózou, která omezuje transcelulární průnik látek a c) přítomností mezibuněčných „tight junctions“, které brání paracelulárnímu úniku látek z cévního řečiště. Dále endotel reguluje funkce pericytů, produkuje extracelulární matrix (ECM), řadu vazoaktivních látek jako je vaskulární endoteliální growth faktor (VEGF), kyslíčnick dusnatý (NO), endotelin, plazminogen aktivátor inhibitor 1 (PAI-1), složky renin-angiotenzinového systému (RAS) a na svém povrchu exprimuje adhezní molekuly. Vzájemné interakce mezi endotelem a pericyty významně ovlivňuje množství a kvalita ECM [3].

Mezi časné projevy poruchy funkce pericytů a endotelu patří zvýšený transcelulární a intercelulární leak provázený zvýšenou expresí specifických proteinů (PAL-E, occludin) 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 diabetické retinopatie 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 stadiích DR, a to přes to, že apoptóze podléhají i buňky endotelu [31]. Endotel podléhající apoptóze exprimuje 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 ECM, jejichž výsledkem je angiogeneze a novotvorba cév v sítnici [11,12,26].

Neurony a glie. Porucha barvocitu [39], porucha vnímání kontrastu [8] a abnormality v elektroretinogramu u diabetiků bez známek vaskulárních změn na očním pozadí dokládají,

že funkční poškození neuroglie může při rozvoji DR předcházet změny cévní.

Specifickými buňkami makroglie v sítnici savců jsou Müllerovy buňky. Obalují neurony, části axonů ganglií a cévy. Jejich funkcí je udržovat iontové a metabolické mikroprostředí v sítnici. Obsahují GLUT 1 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 glutamin-syntetázu (GS), která detoxikuje glutamát. Známkou jejich poškození při diabetu je zvýšená exprese nespecifického proteinu GFAP a zvýšená aktivita transportérů pro glutamát, která je v souladu se zvýšenými hladinami toxického glutamátu nalézánými u nemocných s diabetem v různých kompartmentech oka [2,25].

V neuronech retiny byla kromě apoptózy nalezena snížená exprese

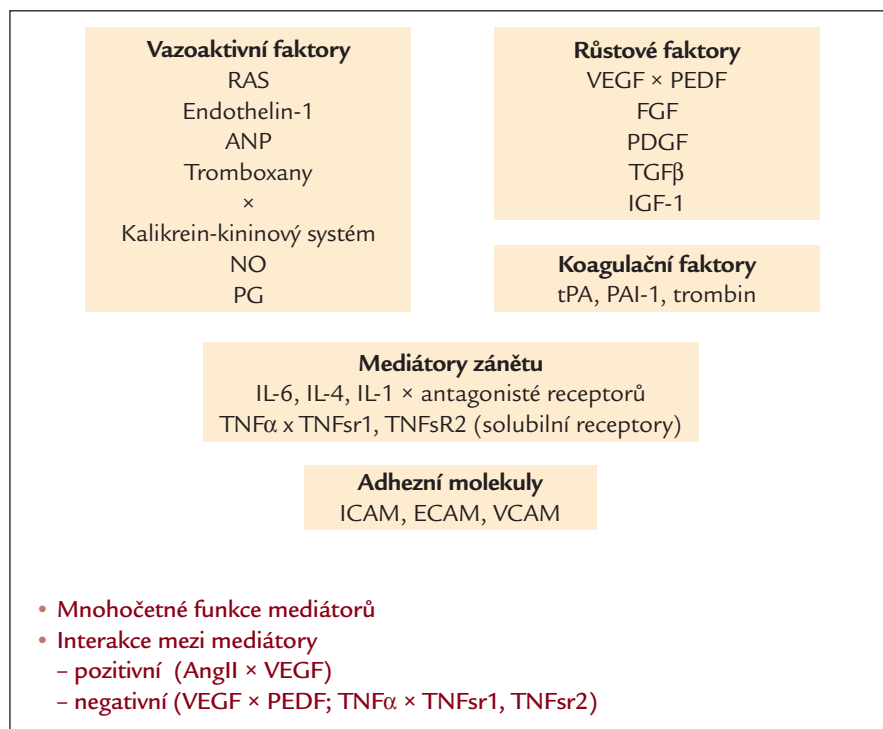


Schéma 2. Mediátory (cytokiny).

nNOS a GLUT1 a zvýšená exprese endothelinu a VEGF [26].

Pigmentový epitel. Tyto buňky produkují pigment epithelium derived factor (PEDF), který má neurotrofní účinky a je fyziologickým antagonistou VEGF a inhibitorem angiogeneze. Nízká koncentrace PEDF ve sklivci je známou rizika progresu DR [5].

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 stádiích potencují angiogenezi.

Mediátory funkčních a morfologických změn

Aktivace rezidentních i infiltrujících buněk vede k produkci řady mediátorů, které můžeme rozdělit na skupinu působků s vazoaktivními vlastnostmi, ať již vazokonstrikčními či vazodilatačními, skupinu růstových faktorů, a látek, které se uplatňují jako mediátory zánětu či mají prokoagulační a pro-

trombotické vlastnosti (schéma 2). Jednotlivé mediátory jsou z důvodů přehlednosti zařazeny do uvedených kategorií, ačkoli téměř pravidelně mají více různých funkcí. Například angiotenzin II (Ang 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 například u Ang II a vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) v sítnici, kde akcentují proliferaci a angiogenezi, nebo se mohou naopak uplatňovat jako antagonisté. Příkladem může být vazokonstrikční účinek Ang II a vazodilatační efekt kyslíčnicku dusnatého (NO) 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 [30]. Konečně posledním faktorem, který je třeba zmínit, je koncentrace mediátoru, která podmiňuje způsob jeho účinku. Například 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 peroxinitratu.

Jednotlivé mediátory, jejich genetická determinace a role v patogeneze mikrovaskulárních komplikací, jsou v posledních letech intenzivně studovány. Přestože novinek je celá řada, nemají v současné době, s výjimkou blokady renin-angiotenzinového systému (RAS), konkrétní dopady v terapii a prevenci. Přehledy informací byly publikovány v řadě souhrnných sdělení [1,9–11,15,32,37,42,43]. V rámci klinických studií je velká pozornost věnována blokádě vybraných růstových faktorů. Pozitivní jsou výsledky intervenčních studií zaměřených na blokádu produkce VEGF pomocí monoklonálních protilátek či modifikovaných receptorů pro VEGF (pegaptanib, ranizumab, VEGF-Trap) [1,32,37]. Použití protilátek proti VEGF bylo schváleno pro klinické použití v léčbě makulární degenerace, užití v indikaci DR a makulárního edému při diabetu zatím není obecně doporučeno. Rozpačitý výsledek přinesla i v letošním roce ukončená studie se sandostatinem LAR Novartis CSMS995 0802 a 804 [10,11], jejíž výsledky byly poprvé zveřejněny na kongresu Americké diabetologické asociace roku 2006. Studie testovala vliv podávání sandostatinu LAR pacientům s středně pokročilou a velmi pokročilou neproliferativní (NPDR) či málo rizikovou proliferativní diabetickou retinopatií (PDR) v 6letém sledování na snížení progresu retinopatie, riziko makulárního edému a pokles vize. V USA (804) bylo zařazeno 313 pacientů, jimž bylo podáváno 30 mg oktreotidu s.c., v Evropě (802) bylo zařazeno 155 nemocných, kteří byli léčeni 30 mg (n = 155) nebo 20 mg (n = 155) oktreotidu. Výsledky 804 doložily 1. významnou redukci rizika progresu DR (p < 0,043) a 2. významné zpomalení ztráty vize, zatímco výskyt makulárního edému nebyl ovlivněn. Naproti tomu

výsledky evropské větve neprokázaly významné snížení progresu DR ani výskytu makulárního edému. Pouze při vyšší dávce oktreotidu (30 mg) se významně snížila rychlost poklesu vizu. Závěrem lze konstatovat, že nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinami takového významu, aby to opravňovalo přikročit k používání Sandostatinu v léčbě DR.

Mechanismy poškození

Faktory, které se podílejí na rozvoji diabetické mikroangiopatie, můžeme schematicky rozdělit na abnormity metabolické a hemodynamické s vědomím, že závažnost vaskulárního poškození je významně modifikována genetickou predispozicí.

1. Metabolické faktory

Mezi metabolickými faktory sehrává nejvýznamnější roli hyperglykemie, nepochybně se však uplatňuje i dyslipidemie, inzulinová rezistence a změny v metabolismu proteinů.

a) **Hyperglykemie.** Intracelulární metabolismus glukózy znázorňuje schéma 3. Po vstupu glukózy do buněk je glukóza fosforylována na glukózo-6-fosfát. Její metabolické cesty za fyziologických podmínek znázorňuje levá část obrázku: probíhá oxidace glukózy, glykolýza, která je provázena tvorbou glyceryl-3-fosfátu a diacyl-glycerolu (DAG) a je syntetizován zásobní glykogen. V případě nadbytku glukózy intracelulárně, k němuž dochází při hyperglykemii zejména v non-inzulin-dependentních tkáních, jsou patologicky zvýšené náhradní metabolické cesty, které se za fyziologických podmínek uplatňují pouze minimálně. Jde o a) neenzymatickou glykaci a tvorbu pokročilých produktů glykace (AGE), b) tvorbu hexosaminu, c) akcentaci polyolové cesty a zvýšení osmoticky aktivního sorbitolu a konečně d) o indukci oxidačního stresu. Mechanismy, kterými hyperglykemie zvyšuje oxidační stres, je několik. Sama glukóza podléhá autooxidaci (glykooxidace)

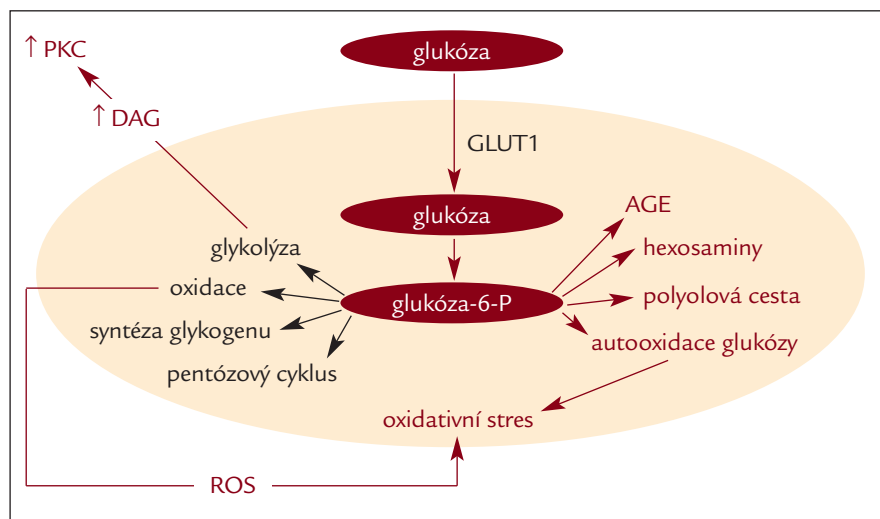


Schéma 3. Intracelulární metabolismus glukózy.

a je zdrojem reaktivních forem kyslíku, které mohou indukovat řetězovou reakci vzniku dalších kyslíkových radikálů (oxidační stres) provázenou poškozením řady struktur. Zároveň se takto mění v reaktivní dikarbyony (karbonylový stres), které reagují s aminokyselinami bílkovin ještě rychleji než intaktní glukóza a ještě účinněji podporují vznik síťových vazeb a AGE. Reaktivní dikarbyony mohou vznikat nejen jako produkty glykooxidace, ale polyolovou cestou zpracování glukózy při přeměně fruktózy, či při oxidaci lipidů. Zdrojem reaktivních forem kyslíku (ROS) je i zvýšená „fyziologická“ oxidace glukózy. Dalším samostatným mechanismem je zvýšená aktivace klasických izoform proteinkinázy C (cPKC- α , cPKC- β I, cPKC- β II, cPKC- γ), které jsou jasně ve vztahu k rozvoji mikrovaskulárních komplikací a které jsou při hyperglykemii aktivované v nadbytku se tvořícím DAG [1,17,23,32,37,38]. V retině PKC zvyšuje expresi růstových faktorů, zejména VEGF.

Hyperglykemie patří mezi jasné rizikové faktory, pro které jsou k dispozici data z intervenčních studií dokládající redukci rizika vzniku a progresu DR po zlepšení kompenzace cukrovky [7,40]. V klinické praxi jsou však požadované hodnoty kompenzace dosahovány pouze u méně než 30 % nemocných s diabetem, protože další zintenzivnění léčby je limitováno vý-

skytem hypoglykemií. Cílená inhibice neenzymatické glykace (aminoguanidin), polyolového metabolismu (inhibitory aldozoreduktázy) či modulace oxidačního stresu (vitaminy, kyselina thioctová) v prevenci DR je nadějná v experimentu, nicméně podávání těchto látek je často spojeno s významnou toxicitou a zatím nejsou dostupná klinická data, která by podpořila jejich použití v klinické praxi. Obdobně inhibitory PKC β (například ruboxistaurin), ačkoli v experimentu redukují angiogenezi, v klinických podmínkách nejsou pro jejich podávání přesvědčivě doložené studie o jeho účinnosti a bezpečnosti [17].

b) **Dyslipidemie.** Má obdobné důsledky ve smyslu indukce oxidačního a karbonylového stresu a indukce vazivoaktivních a růstových faktorů jako hyperglykemie. V experimentu bylo doloženo, že LDL, IDL, VLDL, Lp(a), zejména modifikované částice (glykované a oxidované), indukují proliferaci a hypertrofii buněk, produkci růstových faktorů a adhezních molekul, fibroprodukcí a interferují s vazodilatačním účinkem NO. Klinický význam dyslipidemie při vzniku a rozvoji DR však není prokázán. Epidemiologická šetření průřezového i prospektivního charakteru nalézají významné vztahy mezi výskytem tvrdých ložisek na sítnici a hladinami LDL-cholesterolu v séru

Normalizace glykemie
Normalizace krevního tlaku

Léčba dyslipidemie
 Léčba inzulinové rezistence (glitazony)
 Snížení tvorby volných radikálů
 Zvýšení antioxidační kapacity
 Blokáda oxidativní modifikace cílových struktur
 Blokáda tvorby a urychlení degradace AGE
 Blokáda účinků AGE
 Blokáda polyolové cesty
 Selektivní blokáda vazoaktivních a trofických-růstových faktorů
 (antagonisté, solubilní receptory, monoklonální protilátky)
 Selektivní blokáda signálních cest: PKC, NF- κ B, MAPK
 Genoterapie

Schéma 4. Konzervativní léčba a prevence diabetické retinopatie.

– Hoorn Study [24], Wisconsin Epidemiologic Study [21] či Atherosclerosis Risk in Communities Study [22], vztahy LDL k závažnosti DR [24, 29,34] a asociace mezi DR a tloušťkou media – intima měřenou na arteria carotis [22]. Přítomnost DR se ukázala být prediktorem mortality po koronární angioplastice [20]. Obdobně hladiny triglyceridů v séru jsou v epidemiologických studiích asociovány se závažností retinopatie a v prospektivních studiích vyšly jako nezávislý rizikový faktor pro nově vzniklou DR i její progresi [24,34].

Doklady z randomizovaných intervenčních studií, které by doložily, že hypolipidemická léčba sníží riziko progresu DR zatím nejsou k dispozici. Nicméně zajímavé výsledky přinesly subanalýzy velkých mortalitních studií. Například studie FIELD s počtem 9 795 zařazených diabetiků 2. typu ukázala vysoce významné snížení počtu ošetření laserovou fotokoagací ve skupině diabetiků léčených fenofibrátem o 30 % ($p < 0,005$) ve srovnání s placebem [19]. Pokus o podobnou subanalýzu byl proveden ve studii CARDS, která sledovala vliv atorvastatinu na kardiovaskulární mortalitu. Vzhledem k primárně jinému zaměření studie neměla většina osob opakované oční vyšetření a výsledky nejsou proto hodnotitelné [6].

c) **Inzulinová rezistence.** Oxidační stres, zvýšení prozánětlivých cytokinů, endoteliální dysfunkce, zvýšená trombogenní pohotovost jsou experimentálně doložené mechanismy, které se podílejí na rozvoji DR a zároveň jsou klasickými projevy metabolického syndromu, a tedy i IR. V experimentu bylo prokázáno, že thiazolidindiony inhibují vznik retinálních neovaskularizací, které jsou navozené injekcí VEGF [28]. V epidemiologických šetřeních u člověka průřezového charakteru však nalézáme rozporná data, týkající se přímého vztahu mezi DR a inzulinovou rezistencí [16,27], a stejně tak chybí doklady z intervenčních studií.

2. Hemodynamické faktory

Zvýšený průtok krve retinou je stejně jako glomerulární hyperfiltrace první funkční změnou, která signalizuje rozvoj orgánového poškození. Klinická i experimentální pozorování přinesla důkazy o tom, že zároveň urychluje jeho progresi. 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 nepochybným rizikovým faktorem DR. V intervenčních studiích je jasné doloženo, že snížení krevního tlaku vede k re-

dukci rizika vzniku i rozvoje DR u diabetiků 1. i 2. typu [14,41] nezávisle na volbě antihypertenziva. Antihypertenzivy první volby z hlediska diabetické nefropatie jsou ACE-inhibitory a sartany. Obdobné výsadní postavení inhibitorů RAS z hlediska DR není intervenčními studiemi přesvědčivě doloženo. V často citované studii EUCLID, v níž lisinopril vedl k redukci rizika DR, byl totiž mezi srovnávanými skupinami rozdíl také v krevním tlaku [14]. Definitivnější odpověď na otázku volby antihypertenziva by měly přinést běžící intervenční studie DIRECT a ADVANCE.

3. Genetické faktory

Pro skutečnost, že genetické faktory určují predispozici ke vzniku mikrovaskulárních komplikací, svědčí klinická pozorování a epidemiologické studie. 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. S pokroky imunogenetiky se množí studie, hledající tzv. kandidátní geny predisponující ke vzniku diabetické mikroangiopatie, jde například o polymorfismy genů pro angiotenzin konvertující enzym či PAI-1, VEGF, TGF, PDGF, PKC, transportní systémy pro sodík, RAGE, NO syntetázu či aldoreduktázu. Studovány jsou další genové polymorfismy, zatím bez konkrétního dopadu na možnost léčebného využití [4,35].

Buněčná signální kaskáda

Účinek metabolických a hemodynamických faktorů na buněčné funkce a produkci výše uvedených mediátorů nelze diskutovat odděleně. Univerzálním pojítkem mezi nimi jsou změny buněčné signalizace. Buněčnou signalizací rozumíme kaskádu fosforylačně-defosforylačních reakcí zprostředkovanou řadou kináz, během nichž jsou

postupně aktivovány signální molekuly. Smyslem této signalizace je převod stimulů z vnějšího prostředí do nitra buňky a zprostředkování buněčné odpovědi na tyto podněty. Řada různých podnětů, včetně hyperglykemie, AGE, dyslipidemie, změn v osmotickém a hydrostatickém tlaku a změn v koncentracích různých hormonů a cytokinů, aktivuje shodné signální molekuly. Přitom může jít o ovlivnění přímé či prostřednictvím indukce oxidačního stresu. Některé ze signálních molekul působí jako transkripční faktory. Výsledkem procesu je změna genové exprese a aktivace syntézy již uvedených vazoaktivních, růstových, prozánětlivých, prosklerotických a protrombogenních faktorů, které ve svém důsledku vedou k tkáňové remodelaci. Kromě již zmíněné PKC, je ve vztahu k diabetické retinopatii věnována pozornost řadě dalších signálních molekul. Studována je například role protein kinázy B (Akt kináza), mitogeny aktivované protein kinázy (MAPK), cyklin-dependentních kináz či nukleárního faktoru- κ B (NF- κ B), jejichž změny byly v retině popsány ve vazbě na procesy, které se uplatňují při rozvoji DR, např. apoptózu pericytů či angiogenezi [11–13].

Léčba a prevence diabetické retinopatie

Léčba a prevence se v současné době opírá a) o režimovou a farmakologickou léčbu ovlivnitelných rizikových faktorů, to znamená snahu o normalizaci krevního tlaku a hladin glykemie, b) aktivní screening DR a c) specializovanou oftalmologickou léčbu [18,33]. Další perspektivní léčebné přístupy, které se opírají o poznání patofyziologických mechanismů rozvoje a progresu DR uvádí schéma 4. S výjimkou blokády RAS není žádný z těchto přístupů v současné době klinicky ověřen a není prakticky použitelný.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00023001.

Literatura

1. Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 839–841.
2. Ambati J, Chalam KV, Chawla DK et al. Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 161–166.
3. Beltramo E, Buttiglieri S, Pomeroy F et al. A study of capillary pericyte viability on extracellular matrix produced by endothelial cells in high glucose. *Diabetologia* 2003; 46: 409–415.
4. Bendlová B (komentář k článku: Yang B, Cross DF, 2003. Polymorphism of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* (české vydání) 2003; 1: 226–228.
5. Boehm BO, Lang G, Volpert O et al. Low content of the natural ocular anti-angiogenic agent pigment epithelium-derived factor (PEDF) in aqueous humor predicts progression of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2003; 46: 394–400.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. 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: 685–696.
7. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977–986.
8. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L et al. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 136–142.
9. Grant MB, Afzal A, Spoerri P et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1275–1293.
10. Grant MB, Caballero S jr. The potential role of octreotide in the treatment of diabetic retinopathy. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 199–203.
11. Hammes HP. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes Complications* 2003; 17(2 Suppl): 16–19.
12. Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2005; 37(Suppl 1): 39–43.
13. Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25: 149–164.
14. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28–31.
15. Chiarelli F, Giannini C, Di Marzio D et al. Treating diabetic retinopathy by tackling growth factor pathways. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 395–409.
16. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P et al. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148–1154.
17. Joy SV, Scates AC, Bearely S et al. Ruboxistaurin, a protein kinase C beta inhibitor, as an emerging treatment for diabetes microvascular complications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1693–1699.
18. Kalvodová B, Sosna T, Řehák J et al. Standardy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie a jejích komplikací. Doporučení České diabetologické společnosti a České oftalmologické společnosti. *Vnitř Lék* 2003; 49: 314–318.
19. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
20. Kim YH, Hong MK, Song JM et al. Diabetic retinopathy as a predictor of late clinical events following percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2002; 14: 599–602.
21. Klein BE, Moss SE, Klein R et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261–1265.
22. Klein R, Sharrett AR, Klein BE et al. ARIC Group. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1225–1234.
23. Leal EC, Santiago AR, Ambrosio AF. Old and new drug targets in diabetic retinopathy: from biochemical changes to

inflammation and neurodegeneration. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 421–434.

24. Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 1320–1325.

25. Li Q, Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Muller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3109–3116.

26. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001; 44: 791–804.

27. Maneschi F, Mashiter K, Kohner EM. Insulin resistance and insulin deficiency in diabetic retinopathy of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1983; 32: 82–87.

28. Murata T, Hata Y, Ishibashi T et al. Response of experimental retinal neovascularization to thiazolidinediones. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 709–717.

29. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH et al. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1059.

30. Pelikánová T, Šimková R, Tesař V et al. Effect of acute hyperglycaemia on se-

lected plasma and urinary cytokine antagonists in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46: 470–474.

31. Podesta F, Romeo G, Liu WH et al. Bax is increased in the retina of diabetic subjects and is associated with pericyte apoptosis in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 2000; 156: 1025–1032.

32. Porta M, Allione A. Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopathy. *Pharmacol Ther* 2004; 103: 167–177.

33. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002; 45: 1617–1634.

34. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2001; 44: 2203–2209.

35. Rogers MS, D'Amato RJ. The effect of genetic diversity on angiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312: 561–574.

36. Singleton JR, Smith AG, Russell JW et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867–2873.

37. Sjoelie AK, Moller F. Medical management of diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2004; 21: 666–672.

38. Škrha J. Patogeneze vaskulárních komplikací diabetu. In: Bartoš V, Pelikánová

T (eds). *Praktická diabetologie*. 3. ed. Praha: Maxdorf 2003; 211–218.

39. Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. S-cone pathway sensitivity in diabetes measured with threshold versus intensity curves on flashed backgrounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 680–684.

40. 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: 837–853.

41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.

42. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005; 293: 1509–1513.

43. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 752–765.

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

www.ikem.cz

e-mail: terezie.pelikanova@medicon.cz

Doručeno do redakce: 27. 6. 2006

www.csnn.eu