

Patofyziologie diabetické retinopatie

P. Kolář

Oční klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednostka prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.

Souhrn: Diabetická retinopatie (DR) je postižení sítnice u pacientů s diabetes mellitus (DM). Základním vyvolávajícím faktorem je dlouho-trvající hyperglykemie. DR je mikroangiopatií, tj. postižením sítnicových kapilár. Patofyziologie DR je velmi složitá a podílí se na ní mnoho faktorů. Prvním a nejdůležitějším faktorem je porucha hematoretinální bariéry (HRB). Základním mechanismem působícím poruchu HRB jsou produkty pokročilé glykace (AGE). Na poruše vnitřní HRB se podílí ztráta endoteliálních buněk kapilár společně se ztrátou pericytů. Velmi významnou roli v poruše HRB hraje také zvýšená adhezivita leukocytů. Nezanedbatelnou úlohu hrají také AGE a jejich receptor RAGE. Stimulují celou kaskádu patologických dějů poškozujících HRB. Druhým významným faktorem v patofyziologii DR jsou vazoaktivní faktory. Nejvýznamnější je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), dále proteinkináza C (PKC), histamin, angiotenzin II, matrixmetaloproteinázy a další. Třetím faktorem významným v patofyziologii DR je vitreoretinální rozhraní. Zde hraje roli odchlípení zadní plochy sklivce, kortikální sklivec, vnitřní limitující membrána.

Klíčová slova: diabetická retinopatie – patofyziologie – diabetes mellitus – hematoretinální bariéra – VEGF – vitreoretinální rozhraní

Patophysiology of diabetic retinopathy

Summary: Diabetic retinopathy (DR) is the affection of the retina in patients with diabetes mellitus (DM). The basic causative factor is prolonged hyperglycaemia. DR is microangiopathy, ie impairment of retinal capillaries. Pathophysiology of DR is very complex and there are involved in many factors. The first and most fundamental factor is the failure blood-retinal barrier (BRB). The major mechanism causing malfunction of BRB are advanced glycation end-products (AGE). In the failure of the inner BRB are involved losses of endothelial cells in capillaries, together with the losses of pericytes. A very important role in the failure of BRB plays too increased adhesivity of leukocytes. Further important role play also AGE and their receptor RAGE. They stimulate cascade of pathological processes damaging BRB. The second important factors in the pathophysiology of DR are vasoactive factors. The most important is vascular endothelial growth factor (VEGF), further than protein kinase C (PKC), histamine, angiotensin II, matrix metalloproteinases. The third important factor in the pathophysiology of DR is the vitreoretinal interface. There plays important role detachment of posterior vitreous, cortical vitreous, internal limiting membrane.

Key words: diabetic retinopathy – pathophysiology – diabetes mellitus – hematoretinal Barrier – VEGF – vitreoretinal interface

Úvod

Diabetická retinopatie (DR) je postižení sítnice u pacientů s diabetes mellitus (DM). Jeho etiopatogeneze je komplexní. Hlavním vyvolávajícím faktorem je chronická hyperglykemie (vysoká hladina krevní glukózy). Do procesu vzniku a rozvoje DR se zapojují mnohé retinální buňky, jako jsou Müllerovy buňky, buňky retinálního pigmentového epitelu (RPE), gangliové buňky, endoteliální buňky a pericyty. Chronická hyperglykemie, neuronální dysfunkce a chronická zánětlivá reakce jsou hlavními vyvolávajícími faktory vzniku a progresu DR [1].

DR je mikroangiopatií, tj. postižením kapilárního cévního systému sítnice. Mikroangiopatie se projevuje jednak zvýšením kapilární permeability,

jednak také kapilární obliterací. Výsledkem tohoto procesu je makulární edém, retinální ischemie a neovaskularizace. Diabetická retinopatie je považována za mikroangiopatii, ale neuronální změny bývají popisovány ještě před vznikem mikroangiopatie [1].

Hyperglykemie je základní rizikový faktor, který způsobuje strukturální a funkční změny buněk sítnice. Hyperglykemie vede k vysoké koncentraci glukózy uvnitř buněk, formování volných kyslíkových radikálů a aktivaci proteinkinázy C (PKC), která je zodpovědná za zvýšení cévní permeability a kapilární okluzi [2]. Hlavní roli hrají produkty pokročilé glykace (advanced glycation end-products – AGE). Ukládají se v bazálních membránách kapilár a tím způsobují jejich poškození.

Dále dochází k aktivaci aldózo-reduk-tázového systému s akumulací polyolu [3]. Akumulace AGE ve sklivci je spojena s procesem retinální neovaskularizace [4].

Zánětlivá reakce je doprovázena zvýšenou produkcí vaskulárního endoteliálního faktoru (VEGF), endoteliální dysfunkcí, zvýšenou leukocytární adhezí a zvýšenou produkcí PKC [4].

Velmi významnou roli v patofyziologii DR hraje také vitreoretinální rozhraní, tj. vztah sklivce a jeho zevní limitující membrány a sítnice. Ztluštění zadní plochy sklivce spolu s chronickou tangenciální nebo anterioposteriorní trakcí, působí negativně na hematoretinální bariéru, vede k vyplavení vazogenních faktorů a tvorbě retinálního a makulárního edému.

Hematoretinální bariéra a makulární edém

Porucha hematoretinální bariéry (HRB) je hlavním faktorem zodpovědným za vznik makulárního a retinálního edému u DR. HRB vytváří ochranu neurosenzorické části sítnice před přímým kontaktem s vaskulárním systémem oka. Jde o promyšlený systém ochrany podobný hematoencefalické bariéře chránící mozek. Vysoce specializované buňky sítnice a mozku totiž nemají schopnost se znovu dělit a nahradit tím poškozené elementy. HRB se skládá ze dvou součástí: zevní a vnitřní HRB. Vnitřní HRB je tvořena pevnými vazbami mezi endoteliálními buňkami cévního systému sítnice. Zevní HRB je tvořena pevnými spoji mezi buňkami RPE.

U pacientů s DM můžeme pozorovat poruchu jak zevní, tak vnitřní HRB. Porucha vnitřní HRB je hlavní příčinou retinálního edému, ale i porucha zevní HRB vede k nedostatečnému odstranění intraretinálně akumulované tekutiny [5]. Pohyb vody přes HRB je jak pasivní, a to oběma směry, tak aktivní směrem ze sítnice do choriocapillaris. Aktivní transport zajišťují vodní pumpy buněk RPE.

Mechanismus poruchy vnitřní hematoretinální bariéry je způsoben ztrátou endoteliálních buněk cév a pericytů, poruchou tight junctions endoteliálních buněk, retinální cévní dilatací a vitreomakulární trakcí [6–8].

Gliální buňky jsou podpůrnými sítnicovými elementy. Jejich porucha je pozorována již na počátku hyperglykemie a je spojena s vysokou koncentrací AGE, která je pro gliální buňky toxická.

Pericyty jsou buňky, které obklopují kapiláry a jsou důležité pro cévní stabilitu [8]. Jejich úbytek a morfologické změny jsou patrné již na počátku DM. Buňky ztrácejí charakteristický protáhlý tvar a stávají se okrouhlejšími, zmenšuje se počet jejich výběžků, jimiž regulují průměr kapilár [9]. Ztráta pericytů vyvolává tvorbu mikroaneurysmat a poruchu vnitřní HRB [9]. Přesný mechanismus vedoucí k úbytku peri-

cytů není zatím znám. Může souviset s akumulací AGE a adhezí leukocytů ke stěně kapilár. Pericyty vytvářejí AGE receptory a jsou proto náchylné k poškození zvýšenou koncentrací AGE. Ztráta pericytů může pravděpodobně souviset také se ztrátou endoteliálních buněk.

Endoteliální buňky retinálních cév u pacientů s DM vykazují změny tvaru. S postupující nemocí se ztenčují a postupně zanikají. Ztráta endoteliálních buněk je základní známkou vzniku a progresu DR [9]. Jejich zánikem vznikají aculární kapiláry a mikroaneurysmata. Aculární kapiláry nejsou perfundovány a vzniká a prohlubuje se retinální ischemie. Základním vyvolávajícím momentem je vysoká adheze leukocytů k endoteliálním buňkám, která je spojena s poruchou vnitřní HRB a kapilárními uzávěry [10]. Aculární kapiláry jsou výsledkem chronického leukocytů způsobeného poškození endotelu [11].

Leukostáza v retinálních cévách

Zánětlivá odpověď hraje v patofyziologii DR významnou roli, přestože onemocnění není primárně zánětlivého charakteru [12]. Jak už bylo uvedeno, leukostáza hraje zásadní roli při smrti endoteliálních buněk. Adheze leukocytů k endoteliu způsobuje také, jak již bylo uvedeno, smrt pericytů. Interakce mezi leukocyty a endoteliemi je způsobena hlavně intercelulární adhezivní molekulou (ICAM-1). Leukostáza pozitivně koreluje právě s expresí ICAM-1. Zajímavé je, že blokáda ICAM-1 monoklonální protilátkou zabraňuje adhezí leukocytů a udržuje neporušenou HRB [12]. Expresí ICAM-1 je tedy počátečním inzultem pozorovaným u DR. Je podporována zvýšenou koncentrací AGE [12].

Advanced glycation end-products

Chronická hyperglykemie vede ke zvýšené produkci AGE, která je příčinou mikroangiopatie. AGE modifikují funkce dalších proteinů [10]. AGE aktivují, jak již bylo uvedeno, především

ICAM-1 v endoteliálních buňkách. Existuje nepřímá souvislost mezi koncentrací AGE a leukostázou na základě vyšší koncentrace ICAM-1. AGE se nachází ve sklivci a na vitreoretinálním rozhraní. Receptory pro AGE (RAGE) jsou situovány na bazálních výběžcích Müllerových buněk. S tím souvisí i fakt, že AGE způsobují strukturální změny zadní plochy sklivce a vnitřní limitující membrány [13]. AGE modifikují VEGF expresi, která je závislá na délce trvání a dávce a roste s hypoxií [14].

Tight junctions proteins

Existuje 8 proteinů, které hrají roli ve struktuře tight junctions. Jejich podrobný popis je nad odbornou úroveň této publikace. Nicméně je vhodné zmínit alespoň protein occludin. Tento protein je lokalizován pouze v tight junctions. Hraje zásadní roli ve funkci HRB. Pokud není jeho koncentrace dostatečná, dochází k poruše HRB [15]. Tight junctions selektivně zabraňují přestupu molekul bílkovin a tuků a selektivně propouštějí pouze elektrolyty a vodu [15].

Vazoaktivní faktory

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF je základním vazogenním faktorem důležitým pro fyziologickou obnovu cévního systému. Koncentrace VEGF je zvyšována jak hyperglykemií, tak ischemií. Hypoxie je způsobena vazokonstrikcí a poruchou kapilární sítě [16]. VEGF je hlavním faktorem způsobujícím zvýšení cévní permeability a novotvorbu cév [16,17]. Koncentrace VEGF je zvýšena u pacientů postižených DR [18]. VEGF je produkován buňkami RPE, gangliovými buňkami, Müllerovými buňkami, endoteliálními buňkami, gliálními buňkami a neurony [19,20]. VEGF způsobuje změny tight junctions. Rozvolňuje jejich strukturu na základě změn occludinu a dalších proteinů, a tím zvyšuje cévní permeabilitu. Také další cytosiny, jako insulin-like growth factor (IGF), interleukin-6 (IL-6), proteinkináza C-β

(PKC-B) způsobují zvýšenou sekreci VEGF a poruchu HRB [16].

Proteinkináza C (PKC)

PKC je proteinkinázou, která se vyskytuje ve 12 izoformách. Podrobný popis jednotlivých izoform je opět nad odborným rámcem této publikace. Inhibice PKC-B redukuje cévní permeabilitu u pacientů s DR. Proto byly provedeny klinické studie s použitím inhibitorů PKC-B. Jejich výsledek ale nebyl úspěšný [1]. Hyperglykemie přímo zvyšuje koncentraci PKC. Zvýšená koncentrace PKC snižuje krevní průtok v cévním systému sítnice a způsobuje vazokonstrikci zvýšením koncentrace endotelinu [21]. Endoteliny působí přes endotelinový receptor situovaný na pericytech a způsobují vazokonstrikci [22].

Histamin

Syntéza histaminu je zvýšená u pacientů s DR [23]. Histamin působí na proteiny tight junctions, které rozvolňuje prostřednictvím histaminového receptoru H_1 a H_2 a zvyšuje permeabilitu HRB.

Angiotenzin II

Koncentrace angiotenzinu II je zvýšená u pacientů s DR a zvyšuje se společně s rostoucí koncentrací VEGF. Angiotenzin II přímo stimuluje sekreci VEGF [24].

Matrixmetaloproteinázy (MMP)

MMP jsou enzymy, které ovlivňují extracelulární matrix. Hrají významnou roli v rozvoji proliferací u proliferativní DR [25]. MMP remodelací extracelulární matrix ovlivňují funkci endoteliálních buněk a mohou zvyšovat cévní permeabilitu [26].

Pigment epithelium derived factor (PEDF)

PEDF je glykoprotein s antiangiogenní aktivitou. Jde o antagonistu VEGF. Oba faktory jsou ve zdravé sítnici v rovnováze. U pacientů s DR je koncentrace PEDF snížena, převažuje tedy proangiogenní efekt VEGF [27].

Platelet derived growth factor (PDGF)

PDGF je velmi důležitý pro správný rozvoj pericytů. Je tedy zásadní pro udržení cévní stability a tím funkčnosti HRB [28].

Basic fibroblast growth factor (b-FGF)

B-FGF hraje zásadní roli v procesu angiogeneze. Stimuluje proliferaci endoteliálních buněk a formaci tubulárních struktur. B-FGF je produkován hlavně Müllerovými buňkami sítnice [29]. Jeho nadprodukce u pacientů s DR vede k proliferaci astrocytů a hyalocytů a tím k ztlustění zadní sklivcové membrány [30].

Vitreoretinální rozhraní

Abnormality ve struktuře vitreoretinálního rozhraní hrají významnou roli v patogenezi DR a diabetického makulárního edému (DME) [31].

Sítnice postižená diabetickou retinopatií je velmi vulnerabilní, pokud je postižena trakcí. Zadní plocha sklivce a sítnice mají nejpevnější vztah v oblasti fovey a sklivcové baze [32].

Odchlípení zadní plochy sklivce

Zadní plocha sklivce hraje významnou roli v patogenezi DME. Pacienti s přiloženou zadní plochou sklivce mají signifikantně vyšší výskyt DME (3,4krát) než pacienti s ablací zadní plochy sklivce [33]. Spontánní ablace zadní plochy sklivce u pacientů s DR mladších 50 let je velmi vzácná [34]. Oproti tomu u pacientů bez známek DR je ve stejné věkové skupině daleko častější. K ablaci zadní plochy sklivce dochází v důsledku věkem podmíněných změn sklivce: likvifikace sklivce, jeho kolaps a snížení vitreoretinální adheze. U pacientů s DR dochází ale vlivem vysoké koncentrace AGE ke zvýšenému provázání kolagenních vláken zadní plochy sklivce s vnitřním povrchem sítnice, a co je velmi zajímavé, vitreoretinální adheze se udrží přesto, že dojde k likvifikaci sklivce [13,35].

Zadní kortikální sklivce

Chronická hyperglykemie vede k urychlení věkem podmíněných změn sklivce (likvifikaci, kolapsu sklivce) [36]. Likvifikace sklivce společně s jeho kolapsem vede společně s jeho adhezí k vnitřní ploše sítnice k trvalé sklivcové trakci a formaci retinálního edému [37]. V mnoha případech bývá přítomna lakuna ve sklivci v premakulární oblasti, která je charakteristická velmi tenkou pevně lpící vrstvou kortikálního sklivce a která může chronickým tangenciálním tahem způsobovat DME [38].

Ztlustění a napnutí zadní sklivcové membrány

Část očí vykazuje na zadním očním pólu ztlustělou napjatou zadní sklivcovou membránu, která tvoří chronický horizontální a vertikální tangenciální tah [39]. Ke ztlustění zadní plochy sklivce dochází infiltrací gliálními a zářetlivými buňkami [37]. Elektronová mikroskopie zde prokazuje buňky RPE, astrocyty a Müllerovy buňky, dále hyalocyty a tkáňové makrofágy [37]. Aktivaci těchto buněk stimulují a udržují VEGF, fibroblast growth factor (FGF) a PKC [30]. FGF je produkován především Müllerovými buňkami. VEGF je produkován, jak již bylo uvedeno výše, buňkami RPE, gangliovými a Müllerovými buňkami, pericyty, endoteliálními buňkami, gliálními buňkami, neurony a hladkými svalovými buňkami [40].

Makulární trakce u proliferativní diabetické retinopatie

Proliferativní DR je charakteristická formováním hutných fibrotických epiretinálních membrán. Jejich kontrakce vede k tvorbě a progresi makulárního a retinálního edému. Stav může dále zhoršovat anterio-posteriorní a tangenciální trakce.

Role vnitřní limitující membrány (ILM)

ILM je tvořena apozicí výběžků Müllerových buněk, na nichž jsou lokalizovány receptory pro AGE (RAGE). AGE

jsou ve vysoké koncentraci přítomny ve sklivci pacientů s DR. RAGE poté způsobují strukturální změny ILM. Odstranění ILM operativně při pars plana vitrektomii (PPV) je stále kontroverzní [41]. Odstranění ILM vede ke stimulaci Müllerových buněk a remodelaci sítnice, která je postižena edémem. PPV s peelingem ILM zlepšuje zrakovou ostrost a zmenšuje edém u pacientů postižených DME [42].

Role sklivce

PPV se ukázala být efektivní i u očí, u kterých nebyla přítomna trakce a proběhla ablace zadní plochy sklivce [43]. Sklivec funguje jako rezervoár vazogenních faktorů, z nějž se postupně uvolňují. PPV zvyšuje oxygenaci prostoru sklivce. Zkřížení sklivcových vláken je u diabetiků dvakrát četnější než u pacientů, kteří diabetes nemají. Zkřížení sklivcových vláken vede k silnější vitreoretinální adhezi. Koncentrace AGE je ve sklivci diabetiků 20–30krát vyšší než ve sklivci nediabetiků. Odstranění sklivce u diabetiků vede k poklesu koncentrace AGE, a tím i k poklesu koncentrace VEGF a poklesu cévní permeability.

Závěr

Závěrem lze říci, že patofyziologie DR je velmi komplexní. Mnohé bylo již objeveno a zodpovězeno, ale zbývá mnoho nezodpovězených otázek, na které snad najdeme odpověď v budoucnosti.

Literatura

- Pinach S, Berrone E et al. Retinal heat shock protein 25 in early experimental diabetes. *Acta Diabetol* 2011; published online <http://link.springer.com/article/10.1007/s00592-011-0346-1>.
- Coral K, Angayarkanni N, Gomathy N et al. Homocysteine levels in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: its modulating role on lysyl oxidase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3607–3612.
- Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 475–486.
- Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I et al. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2012; 50: 1–20.
- Wong HC, Boulton M, McLeod D et al. Retinal pigment epithelial cells in culture produce retinal vascular mitogens. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1439–1443.
- Gillies MC, Su T, Stayt J et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 635–642.
- Grimes PA, Laties AM. Early morphological alteration of the pigment epithelium in streptozotocin-induced diabetes: increased surface area of the basal cell membrane. *Exp Eye Res* 1980; 30: 631–639.
- Kristinsson JK, Gottfredsdottir MS, Stefansson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 274–278.
- Dosso AA, Leuenberger PM, Rungger-Brandle E. Remodeling of retinal capillaries in the diabetic hypertensive rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2405–2410.
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A et al. Leukocytemediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158: 147–52.
- Joussen AM, Poulaki V, Le ML, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J* 2004; 18: 1450–1452.
- Kaji Y, Usui T, Ishida S et al. Inhibition of diabetic leukostasis and blood – retinal barrier breakdown with a soluble form of a receptor for advanced glycation end products. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 858–865.
- Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2916–2924.
- Lu M, Kuroki M, Amano S et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219–1224.
- Antonetti D, Lieth E, Barber A et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Sem Ophthalmol* 1999; 14: 240–248.
- Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A et al. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 2009; 54: 1–32.
- Aiello LP, Bursell SE, Clermont A et al. Vascular endothelial growth factor – induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta isoform selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473–1480.
- Sone H, Kawakami Y, Okuda Y et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997; 40: 726–730.
- Hammes HP, Lin J, Bretzel RG et al. Upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat. *Diabetes* 1998; 47: 401–406.
- Murata T, Nakagawa K, Khalil A et al. The relation between expression of vascular endothelial growth factor and breakdown of the blood-retinal barrier in diabetic rat retinas. *Lab Invest* 1996; 74: 819–825.
- Chakrabarti S, Sima AAF. Endothelin 1 and endothelin 3 like immunoreactivity in the eyes of diabetic and non-diabetic BB/W rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 37: 109–120.
- Chakravathy U, Gardiner TA, Archer DB et al. The effect of endothelin 1 on the retinal microvascular pericyte. *Microvasc Res* 1992; 43: 241–254.
- Carroll WJ, Hollis TM. Aortic histamine synthesis and aortic albumin accumulation in diabetes: activity-uptake relationships. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 344–352.
- Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Upregulation of vascular endothelial growth factor by angiotensin II in rat heart endothelial cells. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1401: 187–194.
- Jin M, Kashiwagi K, Iizuka Y et al. Matrix metalloproteinases in human diabetic and nondiabetic vitreous. *Retina* 2001; 21: 28–31.
- Das A, McGuire PG, Eriqat C et al. Human diabetic neovascular membranes contain high levels of urokinase and metalloproteinase enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 809–813.
- Ogata N, Tombran-Tink J, Nishikawa M et al. Pigment epithelium-derived factor in the vitreous is low in diabetic retinopathy and high in rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 378–382.
- Lindahl P, Johansson BR, Leveen P et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997; 277: 242–245.
- McNeil PL, Muthukrishnan L, Warder E et al. Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol* 1989; 109: 811–822.
- Sakamoto T. Cell biology of hyalocytes. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2003; 107: 866–882, discussion 883.
- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ et al. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 405–413.
- Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreoretinal interface. *Eye* 1992; 6: 541–552.
- Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 170–175.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181.
- Jalkh AE, Takahashi M, Topilow HW et al. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 1982; 100: 432–434.
- Sebag J. Aging of the vitreous. *Eye* 1987; 1: 254–262.
- Jumper JM, Embabi SN, Toth CA et al. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina* 2000; 20: 63–68.
- Kon CH, Occlstone NL, Charteris D. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1524–1529.
- Massin P, Erginay A, Haouchine BJ et al. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 102–108.
- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1538–1544.
- Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: (Suppl.): 493–498.
- Amin RH, Frank RN, Kennedy A et al. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 36–47.
- Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: The role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 369–377.

doc. MUDr. Petr Kolář, Ph.D.

www.med.muni.cz/ocniboh/indexcz.htm

e-mail: pkolar@med.muni.cz,

pkolar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 7. 2. 2013