

# Diabetes mellitus 2. typu + glaukóm = diabetes mellitus 4. typu

Štefan Sotak

KATOS MED, s. r. o., Humenné

Pojem „diabetes mellitus (DM) typu 4“ nie je všeobecne uznávaný. Vyskytuje sa skôr v populárno-náučnej a nie odbornou-náučnej literatúre. Definícia tohto druhu diabetu je, že ide o taký diabetes 2. typu, ktorý sa vyskytuje u pacientov s glaukómom. Hoci vzťah medzi akýmkoľvek typom glaukómu a DM akéhokoľvek typu bol v minulosti predmetom diskusie, kumulatívne epidemiologické dôkazy potvrdzujú, že riziko vzniku glaukómu, konkrétne primárneho glaukómu s otvoreným uhlom, sa u diabetologickej populácie zvyšuje. Iné typy glaukómu pri diabete skúmané v podstate neboli. DM 4. typu sa v tomto ponímaní nechápe ako samostatný typ diabetu, ale skôr ako súhrnné pomenovanie dvoch rôznych ochorení, medzi ktorými s najväčšou pravdepodobnosťou existuje prepojenie.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 4. typu, primárny glaukóm s otvoreným uhlom, inzulínová rezistencia, slepota.

## Type 2 diabetes mellitus + glaucoma = type 4 diabetes mellitus

The term “type 4 diabetes mellitus (DM)” is not generally recognized. It occurs more in popular science than in professional science literature. However, it is interesting that this term has two meanings, two different definitions. The first definition of this type of diabetes is that it is a type 2 DM that occurs in patients with glaucoma. Although the relationship between any type of glaucoma and any type of DM has been debated in the past, cumulative epidemiological evidence confirms that the risk of developing glaucoma, specifically primary open-angle glaucoma, is increased in the diabetic population. Other types of glaucoma in diabetes have not been studied. Type 4 DM is not understood as a separate type of diabetes, but rather as a collective name for two different diseases, between which there is most likely a connection.

**Key words:** type 4 diabetes mellitus, primary open-angle glaucoma, insulin resistance, blindness.

## Úvod

Glaukóm je chronická, progresívna a ireverzibilná neuropatia zrakového nervu (1). Ide o skupinu klinicky odlišných ochorení rôznej etiológie, všetky však vedú k poškodeniu zrakových funkcií. Vo svojom konečnom štádiu vedie choroba k slepote. Je to ochorenie multifaktoriálne, pre ktorého rozvoj je dôležitým rizikovým faktorom zvýšený vnútroočný tlak (intraocular pressure, IOP) (1).

Hodnota IOP u zdravého oka je závislá od tvorby a odtoku vnútroočnej tekutiny. Vnútroočná tekutina je tvorená v pars plicata corpus ciliare, prúdi zrenicou do prednej komory a odteká trávčinou uhla prednej komory do Schlemmovho kanála, odkiaľ sa cez episklerálne a intrasklerálne vény vracia do celkového obehu. V menšej miere je vnútroočná tekutina absorbovaná dúhovkou alebo riasnatým telesom.

Pri glaukóme býva zvýšený IOP kvôli obštrukcii alebo poruche absorpčnej funkcie trávčiny. Zvýšený IOP spôsobuje zníženie perfúzneho tlaku ciev v oblasti papily zrakového nervu. To vedie k dysfunkcii a smrti gangliových buniek sietnice (retinal ganglion cells, RGC). Niekedy môže dôjsť k situácii, že vrodená abnormalita zrakového nervu (exkavácia, nedostatočné prekrvenie) zrakový nerv činí menej odolným voči IOP. Tento variant, keď k poškodzovaniu zrakového nervu dochádza i pri normálnom IOP, sa nazýva normotenzný glaukóm (1).

Rizikových faktorov glaukómu je veľmi veľa, okrem genetickej predispozície, veku, pohlavia, rasy to môže byť aj diabetická retinopatia (1).

Ako základné vyšetrenie sa na zistenie glaukómu používa periméter, ktorým sa zisťujú prípadné skotómy. Na ešte presnejšie sledovanie rizika alebo prípadného vývoja choroby sa používajú vyšetrenia ako

optická koherentná tomografia, ktorá sa môže kombinovať s angiografiou. K vyšetreniu patrí, samozrejme, tiež meranie IOP. Tým sa síce nediagnostikuje glaukóm ako taký, ale môže to napovedať, ako veľké je jeho riziko alebo ako úspešná je prípadná liečba. Veľmi podstatným faktorom je pri glaukóme i genetika a rodinná anamnéza (1).

Diabetes mellitus typu 2 (DM 2), najbežnejší typ diabetu, sa definuje ako patologický stav charakterizovaný chronickou hyperglykémiou a relatívnym, neskôr absolútnym nedostatkom inzulínu, pričom auto-protiľátky proti  $\beta$ -bunkám Langerhansových ostrovčekov pankreasu a inzulínu sú neprítomné (2). DM 2 je asociovaný s inzulínovou rezistenciou (IR). Rizikových faktorov IR je mnoho, medzi najdôležitejšie patria obezita a vyšší vek (cca 45 rokov a viac). Ďalej sa spája s rodinnou anamnézou diabetu a so sedavým spôsobom života (2, 3). IR pri DM 2 je čiastočne sprostredkovaná zníženou expresiou inzulínového receptora, aktivitou inzulínového receptora tyrozínkinázy, expresiou inzulínového receptorového substrátu typu 1 a/alebo aktiváciou fosfatidyl-inozitol-3 kinázy (PIK) v kostrovom svalе a adipocytoch (4, 5, 6).

## Patogenéza

Celkovo väčšina štúdií naznačuje, že prevalencia primárneho glaukómu s otvoreným uhlom (primary open-angle glaucoma, POAG) (7), ktorý predstavuje cca 70 % všetkých glaukómov (8), je približne dva až trikrát vyššia u diabetických populácií v porovnaní s nediabetickými populáciami (7).

RGC sú populáciou neurónov centrálného nervového systému, ktoré slúžia ako jediný výstup pre neurotransmisiu zo sietnice do mozgu prostredníctvom svojich axónov v zrakovom nerve. Selektívna smrť RGC je ústredným prvkom v patofyziológii glaukómu (9).

Koncentrácie inzulínu v mozgu sú desať až stokrát vyššie v porovnaní s plazmatickou koncentráciou (10). Signalizácia inzulínu v mozgu je prostredníctvom svojich antiapoptotických a protizápalových účinkov spojených s inhibíciou aktivácie gliových buniek, excitotoxicity glutamátu a oxidačného stresu kritická pre prežitie neuronálnych buniek a RGC v hlave zrakového nervu (11). Signalizácia inzulínu tiež zohráva kľúčovú úlohu pri regulácii IOP prostredníctvom udržiavania trabekulárnej siete a prostredníctvom oxidu dusnatého aj pri regulácii odtoku očnej vody (12). Zdá sa, že aberantná signalizácia inzulínu v RGC a ich axónoch môže byť spustená zvýšením IOP s následnou mitochondriálnou dysfunkciou, apoptózou RGC, poškodením hlavy zrakového nervu a synaptickou degeneráciou s optickým „cupingom“, čo vedie ku glaukómu (13). Centrálna IR a aberantná signalizácia inzulínu sa tiež spájajú s vznikom a rozvojom neurodegenerácie pri glaukóme nezávisle od zvýšeného IOP prostredníctvom akumulácie proteínov amyloidu  $\beta$  a  $\tau$  proteínu spojených s vaskulárnymi zmenami, ktoré sú charakterizované amyloidnou angiopatiou (14). To vedie k degenerácii v okcipitálnej kôre a laterálnom genikulárnom jadre zostupujúcom do RGC v hlave zrakového nervu. Preto je strata citlivosti na inzulín v zrakových dráhach spojená s glaukómom tak s vysokým ako aj normálnym IOP (15).

## Genetická asociácia medzi DM 2 a glaukómom

K dnešku (koniec roka 2025) bolo identifikovaných celkovo 178 jednonukleotidových polymorfizmov lokalizovaných v 79 génoch,

ktoré môžu vysvetľovať genetickú asociáciu medzi DM 2 a glaukómom. Za kľúčových sa považuje týchto 5 génov: CCND2, SVEP1, ST6GAL1, TCF7L2 a HMGA2 (16).

Pleiotropné gény, čiže gény, ktoré ovplyvňujú viacero zdanlivo nesúvisiacich fenotypových prejavov (v takomto prípade jeden gén kóduje jeden proteín, ktorý sa uplatňuje v rôznych tkanivách alebo rôznych bunkových procesoch) (17), boli obohatené v dráhach súvisiacich so sekreciou inzulínu metabolizmom malých molekúl, migráciou epitelových buniek a morfogenezou sietnice, čiže biologickými procesmi, ktoré sú kľúčové pre metabolickú reguláciu aj vývoj oka. Je pozoruhodné, že prítomnosť tzv. obohatených génov („enriched genes“) zapojených do morfogenezы sietnice naznačuje, že dysregulácia vývoja sietnice a homeostáza mikroprostredia môžu prispievať k citlivosti tkanív sietnice pri oboch ochoreniach (16).

Obohatené gény sú skupina (sada) génov, ktoré sa v špecifickom súbore jedincov (napr. v tomto prípade pacienti s určitým ochorením) vyskytujú štatisticky signifikantne častejšie v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých jedincov (18). Namiesto sledovania jednotlivých génov sa hodnotia kolektívne zmeny funkčne príbuzných génov (19). Ide o dôležitý pojem v bioinformatike, ktorý pomáha identifikovať biologické procesy, dráhy alebo funkcie, ktoré sú aktívne alebo zmenené (20).

Ďalšie obohatenie génových súborov spojených s negatívnou reguláciou neurónovej smrti, reguláciou sekrecie inzulínu a homeostázou kalciových iónov v endoplazmatickom retikule podporuje hypotézu, že pleiotropné gény pôsobia prostredníctvom neurovývojových, neuroprotektívnych a metabolických dráh. Tieto dráhy sú kľúčové pre udržanie neuronálnej integrity a systémovej metabolickej rovnováhy, čo naznačuje, že narušenia spoločných bunkových regulačných mechanizmov – najmä v sietnici, pankrease a nervovom systéme – môžu byť základom komorbidity POAG a DM 2. Tieto zistenia spoločne zdôrazňujú dôležitosť integrovaných metabolických a neurobiologických procesov v patogenéze týchto dvoch ochorení (16).

## Liečba

Štandardnou liečbou glaukómu je zníženie IOP (1).

Ako už bolo spomenuté, po poškodení axónov dochádza k rýchlej dendritickej retrakcii RGC a masívnej synaptickej strate. Dospelé RGC exprimujú inzulínové receptory (21) a deficit v inzulínovej signalizácii zhoršujú rast neuritov v týchto neurónoch (22).

Humánný rekombinantný inzulín, podávaný lokálne ako očné kvapky alebo systémovo, bol schopný mohutne regenerovať poškodené RGC a obnoviť neurotransmisiu v poškodených synapsách v myších modeloch glaukómu (23). Pozorovanie, že lokálne inzulínové očné kvapky majú silný reparatívny účinok v myších modeloch glaukómu, je podporené zisteniami, že inzulín aplikovaný v dávkach až 100 U/ml, bol neškodný a pri lokálnej aplikácii u ľudí nespôsobil žiadnu zistiteľnú klinickú toxicitu (24). Inzulín sa teda javí byť ako účinný liek na obnovenie funkcie RGC pri glaukóme, čo by mohlo tvoriť základ pre použitie inzulínu ako liečby glaukómu u ľudí (15) na inom princípe ako znižovanie IOP.

Väzba inzulínu na jeho receptor stimuluje PIK a proteínovú kinázu B, čo vedie k aktivácii cicavčieho cieľa rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) 1 a 2 (25). MTORC1 sa primárne podieľa na translácii mRNA závislej od čiapočky a syntéze proteínov, zatiaľ čo mTORC2

reguluje organizáciu cytoskeletu a rast/proliferáciu buniek (26, 27). Realizované animálne štúdie naznačili, že mTORC1 sprostredkováva tvorbu nových dendritických vetiev v poškodených RGC, zatiaľ čo mTORC2 riadi inzulínom indukovaný proces predlžovania týchto vetiev (23). Úloha downstream efektorov mTOR v týchto reakciách a ich príspevok k regenerácii dendritov indukovanej inzulínom však nie sú známe (28).

O terapeutickom účinku lokálne aplikovaného inzulínu u človeka s POAG je zatiaľ predčasné hovoriť, liečba topickým inzulínom je momentálne iba vo veľmi včasnej fáze klinických skúšok. Už teraz je ale zrejmé, že už jeden mesiac aplikácie lokálneho inzulínu viedol k významnému, reverzibilnému zvýšeniu hrúbky vrstvy nervových vlákien sietnice, čo naznačuje pozitívny farmakodynamický účinok na sietnicu po lokálnom podaní (29).

## Kontrolné vyšetrenia

Na Slovensku sa odporúča očné vyšetrenie hneď po stanovení diagnózy DM 2 s následnou pravidelnou doživotnou kontrolou raz ročne. Súčasťou takéhoto vyšetrenia je štandardne aj meranie IOP, ktoré môže odhaliť prípadný glaukóm (30).

V Čechách sa podobne odporúča očné vyšetrenie hneď po stanovení diagnózy DM 2 s následnou pravidelnou doživotnou kontrolou raz ročne a mimoriadne pri začatí liečby inzulínom, pri začatí intenzifikovaného inzulínového režimu, pri začatí liečbou inzulínovej pumpy, pri začatí hemodialýzy a v gravidite. Súčasťou takéhoto vyšetrenia je štandardne aj meranie IOP, ktoré môže odhaliť prípadný glaukóm (31).

## Záver

DM 2 aj glaukóm predstavujú významné problémy predovšetkým u staršej populácie nielen na Slovensku, ale celosvetovo. Zahraníčními štúdiami bolo preukázané, že diabetici 2. typu majú zvýšené riziko vzniku glaukómu, bola zistená príčinná súvislosť medzi týmito dvoma ochoreniami, preto tento DM 2 s glaukómom dostal polooficiálny názov DM 4. Vzhľadom na potenciál využitia včasnej detekcie a liečby na významné zníženie straty zraku spôsobenej glaukómom aj diabetickou retinopatiou u rizikových jedincov si možná úloha rutinného vyšetrenia glaukómu u diabetikov zaslúži ďalšie zváženie. V rámci výskumu boli zahrnutí len jedinci s POAG, iné druhy glaukómu prakticky neboli skúmané.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Fichtl M, Růžičková E, Rezková L. Glaukom. In: Heissigerová J, et al., editors. Oftalmologie. Praha: Maxdorf; 2021:251-267.
- Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:262.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
- Jellinger KA. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis.* 2008;5(3-4):118-121.
- Nisar O, Pervez H, Mandalia B, et al. Type 3 Diabetes Mellitus: A Link Between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2020;12(11):e11703.
- Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, et al. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3165.
- Song BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(12):124.
- Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e144-e160.
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081-2090.
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, et al. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:161.
- Ito M. Insulin or bFGF and C2 ceramide increase newborn rat retinal ganglion cell survival rate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;301(2):564-571.
- Kim JW. Insulin enhances nitric oxide production in trabecular meshwork cells via de novo pathway for tetrahydrobiopterin synthesis. *Korean J Ophthalmol.* 2007;21(1):39-44.
- Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4(1):R1-R15.
- Yoneda S, Hara H, Hirata A, et al. Vitreous fluid levels of beta-amyloid(1-42) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49(2):106-108.
- Al-Taeie IK, Al-Safar JJ, Al-Falahi YS, et al. The Clinical Significance of  $\beta$ -2-microglobulin in End-Stage Renal Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2003;14(4):492-496.
- Wang Y, Tian Y, Quan Y, et al. New insights into genetic comorbidity mechanisms: type 2 diabetes and primary open-angle glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol.* 2025;10(1):e002219.
- King R, Stansfield W. *A Dictionary of Genetics.* New York: Oxford University Press; 1997:264.
- Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(43):15545-15550.
- Holden M, Deng S, Wojnowski L, et al. GSEA-SNP: applying gene set enrichment analysis to SNP data from genome-wide association studies. *Bioinformatics.* 2008;24(23):2784-2785.
- Zhu Q, Sun Y, Zhou Q, et al. Identification of key genes and pathways by bioinformatics analysis with TCGA RNA sequencing data in hepatocellular carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(6):597-606.
- Bu SY, Yu GH, Xu GX. Expression of insulin-like growth factor 1 receptor in rat retina following optic nerve injury. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):e427-e431.
- Song J, Kang SM, Kim E, et al. Impairment of insulin receptor substrate 1 signaling by insulin resistance inhibits neurite outgrowth and aggravates neuronal cell death. *Neuroscience.* 2015;301:26-38.
- Agostinone J, Alarcon-Martinez L, Gamlin C, et al. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain.* 2018;141(7):1963-1980.
- Bartlett JD, Slusser TG, Turner-Henson A, et al. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):101-107.
- Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017;168(6):960-976.
- Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol.* 2004;6(11):1122-1128.
- Thoreen CC, Chantranupong L, Keys HR, et al. A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation. *Nature.* 2012;485(7396):109-113.
- El Hajji S, Shiga Y, Belforte N, et al. Insulin restores retinal ganglion cell functional connectivity and promotes visual recovery in glaucoma. *Sci Adv.* 2024;10(32):ead15722.
- Saludares M, Wennberg-Smith Z, Beykin G, et al. A Phase I Randomized Trial of Topical Insulin for Glaucoma: Safety and Efficacy Outcomes. *Ophthalmol Sci.* 2025;6(2):101032.
- Molnárová M, Pražnicová M. Chronické komplikácie diabetes mellitus a ich manažment. *Retinopatia.* In: Martinka E, et al., editors. *Interdisciplinárne odporúčania pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení – 2021.* Forum Diab. 2021;10(Suppl 2):91-93.
- Studnička J, Němčanský J, Vyslouzilová D, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. *Čes Slov Oftalmol.* 2023;79(5):238-247.