

Received: 2007.05.15
Accepted: 2007.11.22
Published: 2007.12.07

Molekularne podstawy retinopatii cukrzycowej

Molecular basis of diabetic retinopathy

Paweł Rusin, Ireneusz Majsterek

Katedra Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego

Streszczenie

Jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny, w odpowiedzi na dynamiczny rozwój ludzkości, jest skuteczne zapobieganie powiększającej się grupie chorób cywilizacyjnych. Do tej grupy chorób zaliczyć można wieloczynnikowe schorzenia wzroku, a wśród nich retinopatię cukrzycową, będącą przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Nadal niepewne jest jednak, jakie mechanizmy wyznaczają podatność diabetyków na rozwój retinopatii. Wiele wskazuje na to, że schorzenie może być związane z występowaniem polimorfizmów genów *VEGF*, *SDH*, *AR*, *SDF-1*, *TIMP-3* dla czynników zaangażowanych w proces angiogenezy. Na szczególną uwagę zasługują polimorfizmy regionów promotorowych genów *VEGF-634 C/G* oraz *SDH-1214 C/G*. Konsekwencją retinopatii jest postępująca nieodwracalna utrata wzroku, dlatego zrozumienie molekularnych mechanizmów powstawania tej choroby z pewnością zaowocuje nowymi możliwościami jej leczenia.

Słowa kluczowe: retinopatia • cukrzyca • czynniki genetyczne • oko

Summary

Civilization-related diseases are an increasingly frequent problem of our times. Among these, eye diseases, including diabetic retinopathy, are found to be a very serious problem in chronic complications of diabetes mellitus. The mechanisms involved in susceptibility to and the progression of diabetic retinopathy remain unclear. Much evidence suggests that diabetic retinopathy may be associated with gene polymorphisms of factors involved in angiogenesis, including the *VEGF*, *SDH*, *AR*, *SDF-1*, and *TIMP-3* genes. Especially polymorphisms of the promotor regions of the *VEGF* (634 C/G) and *SDH* (1214 C/G) genes might contribute to the development of diabetic retinopathy. It is believed that an understanding of the molecular basis of diabetic retinopathy might help in designing new therapeutic approaches for human treatment.

Key words: retinopathy • diabetes mellitus • molecular factors • eye

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11520.pdf

Word count: 4810

Tables: –

Figures: 4

References: 59

Adres autora: prof. nadzw. dr hab. Ireneusz Majsterek; Katedra Genetyki Molekularnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; e-mail: imajst@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **AR** – reduktaza aldozowa (aldose reductase); **bFGF** – czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); **IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insuline-like growth factor-1); **IL-8** – interleukina 8 (interleukin-8); **NPDR** – retinopatia nieproliferatywna (non-proliferative diabetes retinopathy); **PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction); **PDR** – retinopatia proliferatywna (proliferative diabetes retinopathy); **SDF-1** – czynnik wzrostu szpiku kostnego (stromal cell derived factor-1); **SDH** – dehydrogenaza sorbitolu (sorbitol dehydrogenase); **T2DM** – cukrzyca typu drugiego (diabetes mellitus type 2); **TIMP-3** – tkankowy inhibitor macierzowej metaloproteazy 3 (tissue inhibitors of metalloproteinases 3); **VEGF** – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor).

WSTĘP

Niemal dwa miliony Polaków jest chorych na cukrzycę. Lekarze szacują jednak, że co najmniej drugie tyle choruje, ale o tym nie wie, bo objawy cukrzycy są często lekceważone. Dynamiczny wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2 osiągnął w krajach wysoko rozwiniętych stan epidemii, a w krajach rozwijających się występowanie choroby wzrasta w coraz większym tempie. Ta dramatyczna sytuacja sprawiła, że cukrzycę obok nowotworów, zaburzeń układu krążenia, czy nadczynności tarczycy zaczęto zaliczać do tzw. chorób cywilizacyjnych.

Choroby cywilizacyjne mogą być zarówno następstwem zmian w otaczającym nas środowisku, wydłużania się przeciętnej długości życia jak i predyspozycji genetycznych. Cukrzyca towarzyszy wiele powikłań, które są główną przyczyną przewlekłych chorób, do których zalicza się również schorzenia wzroku. Retinopatia cukrzycowa, która dotyczy uszkodzeń siatkówki zasługuje na szczególną uwagę, ponieważ jest schorzeniem łączącym wszystkie z cech chorób cywilizacyjnych. W krajach rozwiniętych około 8% wszystkich przypadków ślepoty jest spowodowane rozwojem właśnie retinopatii cukrzycowej. Szczególnie ciekawy wydaje się aspekt genetyczny tej choroby. Zwiększona podatność na rozwój retinopatii u diabetyków może być związana z występowaniem polimorfizmów genów *VEGF*, *SDH*, *AR*, *SDF-1*, *TIMP-3* – czynników zaangażowanych w proces angiogenezy. Poznanie molekularnych podstaw tej choroby stwarza więc potencjalną szansę na szybką diagnozę i skuteczne leczenie retinopatii u diabetyków.

CHARAKTERYSTYKA OKA

Oko ma w przybliżeniu kształt kuli wypełnionej w większości bezpostaciową substancją utrzymywaną pod stałym ciśnieniem pozwalającym na utrzymanie właściwego kształtu gałki ocznej. Analizując budowę morfologiczną, możemy wyróżnić następujące elementy oka: twardówka, rogówka, naczyniówka, siatkówka, tęczęwka oraz soczewka.

Twardówka (*sclera*) jest najbardziej zewnętrzną częścią oka. Zbudowana jest z nieprzeźroczystej łącznotkankowej błony włóknistej, która w przedniej części oka przechodzi w rogówkę. Rogówka (*cornea*) kształtem przypomina wypukłe szkielek zegarkowe i zbudowana jest z przeźroczystej błony włóknistej. Naczyniówka (*choroidea*) leży między twardówką, a siatkówką i wraz z tęczęwką (*iris*) oraz ciałem rzęskowym (*corpus ciliare*) tworzy błonę naczyniową, w której znajdują się naczynia krwionośne. Ciało rzęskowe natomiast utrzymuje soczewkę w odpowiednim położeniu wpływając na akomodację oka oraz wytwarza

ciecz wodnistą kontrolując ciśnienie wewnątrz gałki ocznej. Najbardziej wewnętrzną błoną gałki ocznej jest siatkówka (*retina*), która jest receptorową częścią oka. Rozciąga się od tarczy nerwu wzrokowego do brzegu źrenicznego tęczęwki, podzielić ją można na dwie części: ślepą pokrywającą ciało rzęskowe i tylną powierzchnię tęczęwki oraz część światłoczułą składającą się z dziesięciu warstw:

- nabłonka barwnikowego siatkówki,
- nabłonka wzrokowego czyli warstwy fotoreceptorów (czopki i pręciki),
- błony granicznej zewnętrznej,
- warstwy jądrazastej zewnętrznej,
- warstwy spłotowej zewnętrznej,
- warstwy jądrazastej wewnętrznej,
- warstwy spłotowej wewnętrznej,
- warstwy komórek zwojowych,
- warstwy włókien nerwowych,
- błony granicznej wewnętrznej.

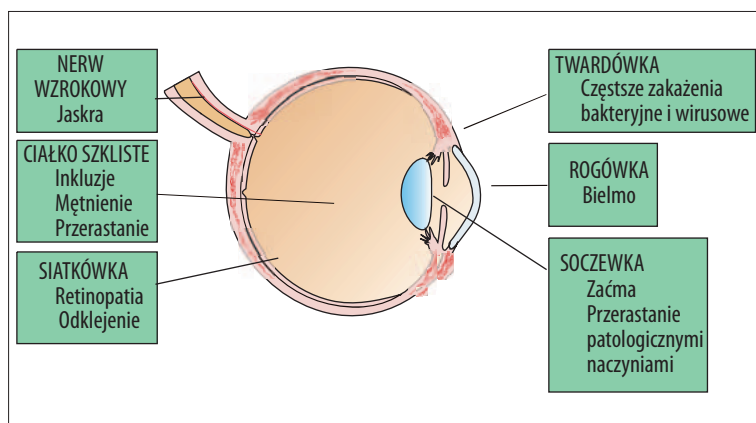
Centralną część siatkówki stanowi plamka żółta, będąca miejscem o największym skupieniu czopków, którą cechuje silna wrażliwość na światło.

Soczewka (*lens*) jest elementem optycznym oka zawieszonym między tęczęwką a ciałem szklistym na obwodce rzęskowej. Składa się z torebki (*capsule*), kory (*cortex*) oraz jądra (*nucleus*), ma dwie wypukłe powierzchnie – przednią i tylną. Tęczęwka (*iris*) jest umięśnioną częścią błony naczyniowej otaczającą otwór zwany źrenicą. Dzięki zawartemu w niej pigmentowi jest kolorowa. Mięśnie tęczęwki pozwalają na zwiększanie lub zmniejszanie dopływającego do wnętrza oka światła przez regulację wielkości źrenicy. Wnętrze oka wypełnia natomiast przezroczysta, galaretowata substancja, nazywana ciałem szklistym (*corpus vitreum*). Dodatkowo przednia część gałki ocznej i wewnętrzna część powiek pokryte są spojówką (*tunica conjunctiva*).

CHOROBY OKA

Należy sobie zdać sprawę, że każda z części narządu wzroku jest narażona na inne uszkodzenia, dlatego choroby oczu mają najczęściej postać skomplikowanych wieloczynnikowych zespołów. Problemy ze wzrokiem mogą się objawiać w postaci zaburzeń lub ograniczenia pola widzenia oraz dolegliwości, takich jak ból, pieczenie, swędzenie, mroczki, łzawienie, czy też ogólny dyskomfort widzenia (ryc. 1).

Wśród najczęściej występujących zaburzeń wzroku wymienić można zespół suchego oka. Obejmuje on szeroką grupę nieprawidłowości wielorakiego pochodzenia, spo-



Ryc. 1. Schemat budowy oka z zaznaczeniem najczęściej występujących uszkodzeń

wodowanych niedostatecznym wydzielaniem, zmienionym składem lub jego niestabilnością filmu łzowego. Prowadzi to do postępujących uszkodzeń mechanicznych rogówki oraz spojówki oka.

Kolejne, znacznie groźniejsze dla wzroku schorzenie to jaskra. Jej przyczyny nie są do końca wyjaśnione, choć prowadzić może do bezpowrotnej utraty wzroku. Jaskrę można najlepiej określić jako złożony zespół nieprawidłowości prowadzących do zaniku nerwu wzrokowego. Choroba spowodowana jest wzrostem ciśnienia śródgłowego powodującego nacisk na nerw wzrokowy bądź jego niedostateczne ukrwienie. W prawidłowych warunkach fizjologicznych istnieje stan równowagi pomiędzy wytwarzaniem cieczy wodnistej przez ciała rzęskowe a jej odpływem. Zaburzenia tego stanu, najczęściej w postaci utrudnionego odpływu, prowadzą do wzrostu ciśnienia śródgłowego. Osoby chore na cukrzycę mają o 40% wyższe ryzyko rozwoju jaskry, zwiększa się ono wraz z wiekiem i wydłużonym czasem trwania choroby.

Zaćma (katarakta) to również, jak dwa poprzednie schorzenia, choroba o wielorakim podłożu. Zaciemnienie soczewki można podzielić na wrodzoną oraz nabytą. Najczęściej spotykaną odmianą tej choroby jest zaćma starcza, której rozwój jest związany z wiekiem. Zarówno zaćma jak i jaskra są częstym powikłaniem w cukrzycy. U diabetyków występuje o 60% większe ryzyko rozwoju tej choroby, ponadto przebiega ona u nich znacznie szybciej niż u osób niechorujących na cukrzycę. W zapobieganiu zaciemnieniu ważną jest ochrona przed szkodliwym promieniowaniem świetlnym. W skrajnych przypadkach, gdy zaćma w znacznym stopniu upośledza widzenie, chorą soczewkę usuwa się i wszczepia sztuczną.

Zapalenie spojówek ma zupełnie inne podłoże niż dotychczas wymienione choroby. Charakteryzuje je zaczerwienienie spojówek, łzawienie oraz światłowstręt. Może zostać wywołane przez wirusy (głównie adenowirusy), bakterie (najczęściej z grupy *Staphylococcus*) lub rozwijać się z powodu nabytych alergii.

Zwyrodnienia spojówki – skrzydlak oraz tłuszczak to zgrubienia podrażniające rogówkę. Skrzydlak jest konsekwencją drażniącego działania światła słonecznego i pyłu, natomiast pojawianie się tłuszczaku związane jest z procesem starzenia.

Retinopatia jest chorobą narządu wzroku występującą jako mikronaczyniowe powikłanie innych chorób, a najczęściej przewlekłej cukrzycy. Choroba polega na uszkodzeniu i niekontrolowanym wzroście nowych naczyń krwionośnych siatkówki. Ze względu na przyczyny, które powodują wystąpienie retinopatii możemy wyróżnić kilka odmian tej choroby, w tym retinopatię nadciśnieniową, retinopatię wcześniaków, retinopatię Purtschera oraz retinopatię cukrzycową.

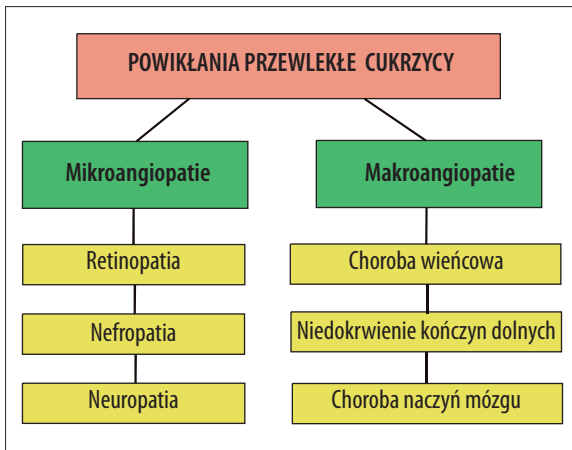
Ponadto uszkodzenia mechaniczne oczu powodują różnego rodzaju powikłania, takie jak krwotoki do ciała szklanego, odklejenie siatkówki, czy erozje rogówki. Urazy mechaniczne mogą także prowadzić do powstawania oraz pękania mikrotętniaków i żyłaków oka.

Na koniec należy wymienić choroby nowotworowe oka, do których jako najczęściej występujące zaliczyć można czerniak złośliwy oraz siatkówczak. Oba przypadki wymienionych nowotworów oka mają swoje ognisko w siatkówce, charakteryzują się słabą podatnością na leczenie i dają liczne, szybko rosnące przerzuty do ognisk wtórnych [29].

RETINOPATIA

Najczęściej występującym typem tego schorzenia jest retinopatia nadciśnieniowa. Charakterystyczne dla tej choroby oczu są zmiany nadciśnienia tętniczego wynikające, we wczesnym jej stadium z postępującej sklerotyzacji ściany naczyń krwionośnych. W stadium bardziej zaawansowanym można obserwować miejscowe poszerzenie naczyń żylnych powyżej uciskającego (zwężonego) naczynia tętniczego. W konsekwencji tych zmian naczynia krwionośne stają się bardziej kruche i przy nagłym wzroście ciśnienia mogą pękać powodując wylewy do ciała szklanego oka.

Niezwykle niebezpieczna jest odmiana retinopatii występująca u wcześniaków. Dzieci przedwczesnie urodzone przychodzą na świat z niedostatecznie ukształtowanymi wieloma narządami, dotyczy to może także siatkówki oka. U wcześniaków rozwija się ona nieprawidłowo, ponieważ jest niedostatecznie ukrwiona. Gdy po porodzie szybkość unaczyniania siatkówki wzrasta zbyt szybko, może w konsekwencji doprowadzić do utraty wzroku. Im mniejsza jest masa urodzeniowa wcześniaków, tym większe prawdopodobieństwo uszkodzenia siatkówki.



Ryc. 2. Przewlekłe powikłania cukrzycy z podziałem ze względu na rodzaj uszkodzonych naczyń krwionośnych. Mikroangiopatie – dotyczą małych naczyń, a makroangiopatie – dużych naczyń

Retinopatia Purtschera to rzadkie powikłanie występujące w konsekwencji ostrego niedokrwienia siatkówki. Może występować jedno- bądź obustronnie jako następstwo odległego urazu, najczęściej po kompresyjnych urazach głowy lub klatki piersiowej. Charakteryzuje się ono krwawymi wylewami spowodowanymi zatkaniem naczyń siatkówki przez konglomeraty granulocytów.

Ponadto, u osób cierpiących na cukrzycę w wyniku długo utrzymującego się wysokiego poziomu cukru we krwi (hiperglikemia) może dochodzić do licznych powikłań, które są przyczyną przewlekłych chorób, a nawet zgonów. Rozwijająca się retinopatia jako powikłanie cukrzycy jest główną przyczyną utraty wzroku u diabetyków. Wiele innych chorób, takich jak uszkodzenia naczyń obwodowych, mikroangiopatie, zawał serca, udar mózgu, czy zawał mózgu mogą mieć również swoją przyczynę w utrzymującej się hiperglikemii.

CUKRZYCA

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną, której podstawowym objawem jest podwyższony poziom glukozy we krwi. Cukrzyca typu pierwszego (diabetes melitus type 1 – DMT1) zwana także cukrzycą młodzieńczą bądź insulinozależną jest spowodowana uszkodzeniem komórek β trzustki, odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny. Powodem choroby jest reakcja autoimmunologiczna organizmu lub zapalenie trzustki. Na typ pierwszy cierpi ogółem 15–20% diabetyków głównie ludzi młodych oraz dzieci. Jedynym możliwym sposobem leczenia tej choroby jest dieta niskocukrowa i podawanie insuliny.

Około 80–85% wszystkich pacjentów z cukrzycą stanowią chorzy na cukrzycę typu drugiego (diabetes melitus type 2 – DMT2). Ten rodzaj cukrzycy występuje najczęściej u ludzi starszych. Cukrzyca typu 2 jest określana również jako cukrzyca dorosłych bądź cukrzyca insulinozależna. Przyczyną jest insulinooporność skojarzona z upośledzoną czynnością wydzielniczą komórek β trzustki. Najczęściej cukrzyca typu 2 towarzyszy otyłość oraz nadciśnienie tętnicze. Początkowo leczenie tej choroby opiera się na stosowaniu odpowiedniej diety oraz podawaniu doustnych le-

ków hipoglikemizujących (przeciwcukrzycowych). Niestety po dłuższym czasie, wszyscy chorzy na cukrzycę tego typu wymagają leczenia insuliną.

Wyróżnić można ponadto zaliczaną do cukrzycy typu 2 starszych ludzi – występującą u młodych tzw. MODY (maturity onset diabetes of the youth), na którą cierpi grupa osób poniżej 35 roku życia oraz cukrzycę ciężarnych (gestational diabetes mellitus – GDM), która jest rozpoznawana podczas trwania ciąży i występuje do chwili urodzenia dziecka. W grupie kobiet z cukrzycą ciężarnych istnieje również wyższe ryzyko zachorowania w przyszłości na cukrzycę typu drugiego.

Cukrzyca wtórna to najbardziej zróżnicowana etiologicznie grupa cukrzyca, które łącznie stanowią około 2–3% wszystkich typów tej choroby w Europie i Ameryce Północnej. Charakterystyczne dla tej postaci są współistniejące z cukrzycą inne zaburzenia lub zespoły chorobowe. Przykładem mogą być powikłania polekowe w chorobach układu krążenia (leki steroidowe, tiazdy lub inne leki moczopędne, szczególnie w zestawieniu z beta-blokerami). Inną przyczyną wystąpienia cukrzycy wtórnej mogą być endokrynopatie (choroby gruczołów dokrewnych), w tym zespół Cushinga, akromegalia, nadczynność tarczycy, czy guz chromochłonny nadnerczy. Wreszcie wśród powodów wystąpienia cukrzycy wtórnej wymienić można zaburzenia przemiany materii, w tym hemochromatozę, przewlekłe zapalenie lub rak trzustki. Cukrzyca wtórna może również wystąpić na tle niewłaściwego odżywiania, głównie wśród ludności strefy międzyzwrotnikowej, w krajach Azji, Afryki i Ameryki Południowej, czyli regionach, w których powszechny jest głód.

POWIKŁANIA W CUKRZYCY

Główną przyczyną przewlekłych, wynikających z długiego czasu trwania schorzenia, powikłań cukrzycy jest utrzymujący się zbyt wysoki poziom cukru we krwi. Hiperglikemia jest przyczyną zaburzeń metabolizmu, które w konsekwencji prowadzą do uszkodzenia drobnych naczyń krwionośnych (mikroangiopatie) oraz naczyń krwionośnych o średniej i dużej średnicy (makroangiopatie). Doprowadza to do zaburzeń ukrwienia oraz uszkodzenia wielu narządów wewnętrznych i zewnętrznych (ryc. 2).

Makroangiopatie

Do powikłań makroangiopatycznych zalicza się chorobę wieńcową, niedokrwienie kończyn dolnych oraz chorobę naczyń mózgu. Choroba wieńcowa znacznie częściej występuje u chorych na cukrzycę i jest spowodowana zwężeniem tętnic wieńcowych, odpowiedzialnych za ukrwienie serca. Choroba ta może doprowadzić do zawału serca. Objawem choroby są charakterystyczne bóle (palące, piekące) za mostkiem, początkowo zwykle tylko po wysiłku fizycznym później znacznie bardziej dolegliwe. Niestety, niektórzy chorzy na cukrzycę mogą nie odczuwać żadnych dolegliwości, podczas gdy czyni ona dramatyczne spustoszenie w organizmie. Najbardziej dramatycznym przykładem takiego stanu jest choroba niedokrwienna kończyn dolnych (stopa cukrzycowa) wywołana miażdżycą tętnic. Początkowo objawia się bólami nóg w czasie chodzenia (chromanie przestankowe) niestety w przypadku bardziej

nasilonych zmian miażdżycowych może doprowadzić do martwicy dystalnych (obwodowych) części stopy (palcie, pięta) lub całej nogi. U chorych na cukrzycę pojawiają się również częściej zaburzenia ukrwienia mózgu, które mogą doprowadzać do przejściowych niedowładów (przemijające ataki niedokrwienne) oraz do udaru mózgu, przy którym występują porażenia kończyn.

Mikroangiopatie

Do powikłań wynikających z uszkodzenia drobnych naczyń krwionośnych należą nefropatia, neuropatia oraz retinopatia. Nefropatia cukrzycowa jest powikłaniem polegającym na uszkodzeniu kłębuszków nerkowych, odpowiedzialnych za filtrowanie krwi oraz usuwanie z organizmu zbędnych i szkodliwych produktów przemiany materii. Nefropatia cukrzycowa prowadzi do niewydolności nerek, przy czym początkowo zwiększa się wydalanie albumin w moczu (mikroalbuminuria), następnie wydalane są większe ilości białka w moczu (jawny białkomocz). Zwykle w tym stadium pojawia się dodatkowo nadciśnienie tętnicze. Na kolejnym etapie stopniowo wzrastają stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, a w najbardziej zaawansowanych stadiach nefropatii konieczne jest dializowanie pacjentów. W neuropatii cukrzycowej dochodzi natomiast do uszkodzenia nerwów. Najczęściej występuje polineuropatia obwodowa, która objawia się bardzo charakterystycznym uczuciem palenia i pieczenia stóp oraz dłoni, głównie w godzinach nocnych. U chorych z neuropatią częściej dochodzi również do powstania tzw. stopy cukrzycowej.

Retinopatia cukrzycowa to powikłanie, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia siatkówki. Choroba ta jest wymieniana jako najczęstsze schorzenie oka w cukrzycy i dotyczy około 97% osób z typem 1 cukrzycy (insulinozależnej) oraz 80% z typem 2 (insulino niezależnej) przynajmniej po 15 latach trwania choroby.

Retinopatia cukrzycowa

Szacuje się, że w krajach rozwiniętych około 8% wszystkich przypadków ślepoty jest spowodowane rozwojem retinopatii cukrzycowej. Retinopatia cukrzycowa jest schorzeniem związanym ze zmianami w siatkówce, jej uszkodzenie powoduje upośledzenie widzenia. U większości chorych z długo trwającą cukrzycą na dnie oka występują zmiany charakterystyczne dla retinopatii związane właśnie z uszkodzeniem siatkówki. Retinopatię cukrzycową dzieli się na prostą – w większości wypadków wymagającą tylko obserwacji pacjenta oraz przedproliferacyjną i proliferacyjną. Dwa ostatnie stadia wymagają intensywnej terapii okulistycznej i często leczenia laserem (laseroterapii). Nieleczona retinopatia może prowadzić do całkowitej utraty wzroku.

Zgodnie z wytycznymi Departamentu Zdrowia i Usług Społecznych USA (U.S. Department of Health and Human Services) wyróżnia się cztery stadia rozwoju retinopatii cukrzycowej:

- łagodna retinopatia nieproliferacyjna; na tym etapie choroby obserwuje się w naczyniach krwionośnych siatkówki mikrotętniaki, oraz niewielkie wybroczyny,
- umiarkowana retinopatia nieproliferacyjna; pojawia się coraz więcej mikrotętniaków, niektóre obszary siat-

kówki zostają odcięte od dopływu tlenu i składników odżywczych,

- ciężka retinopatia nieproliferacyjna; większość naczyń krwionośnych zostaje zablokowana, co powoduje odcięcie znacznych obszarów siatkówki od tlenu i składników odżywczych dostarczanych przez krew; na skutek występującej hipoksji komórki zaczynają wysyłać sygnały stymulujące powstawanie nowych naczyń krwionośnych,
- retinopatia proliferacyjna – ostatnie, najgroźniejsze stadium choroby; czynniki wzrostu wytwarzane przez komórki doświadczające deficytu tlenowego stymulują powstawanie nowych naczyń krwionośnych, które powstają nie tylko w siatkówce, ale także w przestrzeni ciała szklistego oraz w tęczęwce.

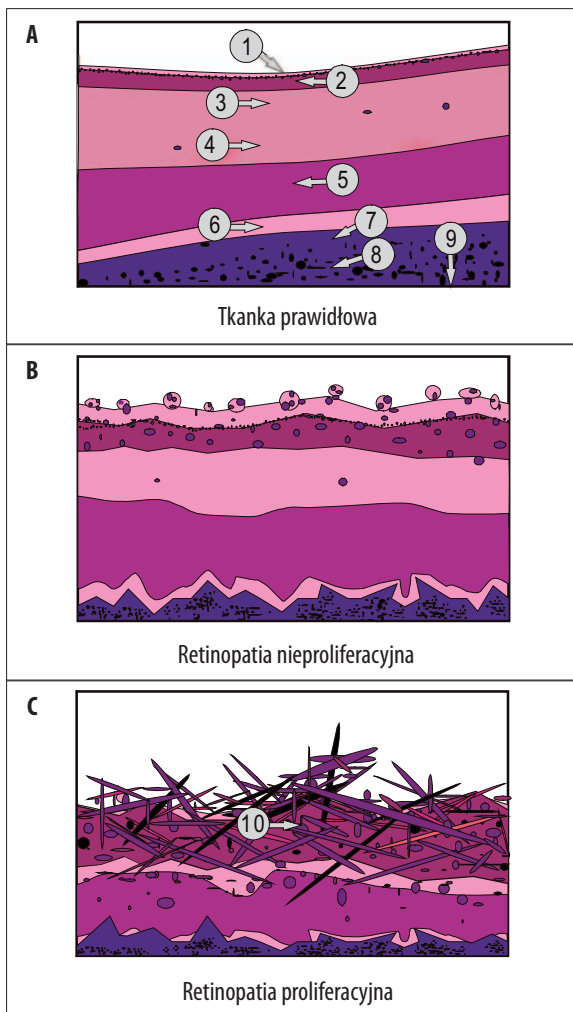
W badaniach okulistycznych w celu zakwalifikowania pacjentów do analizowanych grup wyróżnia się kolejne stadium, tzw. stadium zerowe dla chorych bez cech retinopatii cukrzycowej [34].

W podsumowaniu dokonanego podziału należy podkreślić, że w ostatniej fazie retinopatii proliferacyjnej nowo powstałe naczynia krwionośne mogą być bezpośrednią przyczyną utraty wzroku. Naczynia te są bowiem wyjątkowo kruche, a ich ściany charakteryzują się zwiększoną przepuszczalnością, co prowadzi do krwotoków przedsiatkówkowych lub do ciała szklistego. W następstwie krwotoków, bliznowacenie błony może doprowadzić do obkurczenia i odwarstwienia siatkówki, co w konsekwencji prowadzi nieodwracalnie do utraty wzroku. Nowo powstałe naczynia krwionośne w tęczęwce oraz kącie przesączania mogą również doprowadzić do rozwoju wtórnej jaskry neowaskularnej (ryc. 3).

MECHANIZM RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Już w latach 60 ubiegłego wieku wykazano znaczne różnice w lepkości krwi pochodzącej od diabetyków, w porównaniu z osobami zdrowymi była ona wyższa o 20% [45]. Stuart i wsp. wykazali istotne różnice w szybkości przepływu erytrocytów przez organizm osoby chorej na cukrzycę [48], natomiast Wautier i wsp. udowodnili [54], iż erytrocyty diabetyka wykazują większą adhezję do wysięlających wewnętrzną ścianę naczyń krwionośnych komórek endothelium, niż erytrocyty osób zdrowych. Adhezja spowodowana była zwiększoną zawartością czynników koagulujących, takich jak fibrynogen i fibronektyna [8].

Obecnie wiemy, że zwiększona zdolność adhezji erytrocytów wraz ze wzrostem lepkości krwi może prowadzić do powstawania mikrotętniaków i zatorów w małych naczyniach krwionośnych, występujących m.in. w oku. W przypadku siatkówki duże znaczenie ma także geometria naczyń krwionośnych. Wszelkie zmiany powodujące m.in. powstawanie mikrotętniaków obniża efektywność dostarczenia tlenu i składników odżywczych komórkom siatkówki [46]. Z czasem powstaje więcej zatorów i krew przestaje docierać do coraz szerszych obszarów siatkówki. W wyniku niedoboru tlenu, pogłębiająca się hipoksja (niedotlenienie) stymuluje wytwarzanie czynników wzrostu odpowiedzialnych za powstawanie nowych naczyń krwionośnych, czyli angiogenezę. W siatkówce oraz ciele szklistym, w stanach patologicznych, stwierdzono zwiększony poziom następujących czynników wzrostu: śródbłonna naczyniowego



Ryc. 3. Budowa morfologiczna siatkówki; **A** – przekrój poprzeczny, 1 – tkanka prawidłowa: część barwnikowa siatkówki (*pars pigmenti retinae*), 2 – warstwa światłoczuła (*stratum photosensorium*) zawierająca czopki (*coni*) i pręciki (*bacilli*), 3 – warstwa jądrowa zewnętrzna (*stratum nucleare externum*), 4 – warstwa spłotowata zewnętrzna (*stratum plexiforme externum*), 5 – warstwa jądrowa wewnętrzna (*stratum nucleare internum*), 6 – warstwa spłotowata wewnętrzna (*stratum plexiforme internum*), 7 – warstwa zwojowa nerwu wzrokowego (*stratum ganglionale nervi optici*), 8 – warstwa włókien nerwowych (*stratum neurofibrarum*), 9 – warstwa graniczna wewnętrzna (*stratum limitans internum*); **B** – retinopatia nieproliferacyjna; powstają pierwsze zmiany w architektonice siatkówki, które są odwracalne po zastosowaniu leczenia; **C** – retinopatia proliferacyjna, 10 – naczynia krwionośne rozrastające się w sposób niekontrolowany, powstają zbliznowacenia i inne nieodwracalne zmiany w siatkówce

(vascular endothelial growth factor – VEGF;) [1,2], fibroblastów (basic fibroblast growth factor – bFGF) [44], insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insuline-like growth factor-1 – IGF-1) [22,32], interleukina 8 (interleukin-8 – IL-8) [16,59], czynnik wzrostu szpiku kostnego 1 (stromal cell derived factor-1 – SDF-1) [12] oraz angiogeniny (angiogenin – Ang) [36].

U zdrowego człowieka wystąpienie hipoksji, podobnie jak w przypadku stwierdzenia retinopatii, stymuluje pro-

ces angiogenezy, jednakże u diabetyków powstające naczynia są „nieszczelne”. Gardnem i wsp. [21] wykazali, iż może mieć to związek z zaburzeniem ekspresji białka ZO-1. ZO-1 jest zaangażowane w budowę obwódki zwierzających, które spajają komórki endothelium zmniejszając przepuszczalność naczyń krwionośnych. W warunkach zwiększonego stężenia glukozy i zmniejszonego stężenia insuliny Gardnem i wsp. odnotowali istotny spadek zawartości białka ZO-1 w komórkach endothelium [21]. Ponadto badania przeprowadzone na myszach przez Kondo i wsp. [28] oraz Vincenta i wsp. wskazują na istotny związek pomiędzy zaburzeniami angiogenezy i niedoborem insuliny [52]. Po wyciszeniu ekspresji receptorów insuliny (IR i IGF-R) w komórkach endothelium stwierdzono, iż proces neowaskularyzacji stymuluje rozwój słabych (nieszczelnych) naczyń krwionośnych. Zatem, z całą pewnością można odnotować, że badania te wskazują na bezpośredni związek pomiędzy występowaniem cukrzycy i zaburzeniami angiogenezy, które leżą u podstaw rozwoju retinopatii u ludzi.

UWARUNKOWANIA GENETYCZNE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Markery molekularne są obecnie powszechnie wykorzystywane w badaniach mających na celu wykrycie genów zmutowanych, swoistych dla określonych jednostek chorobowych. Czynniki genetyczne mogą mieć zasadnicze znaczenie dla ryzyka wystąpienia bądź nasilenia wielu chorób, w tym cukrzycy. Wydaje się więc, że określenie uwarunkowań genetycznych charakterystycznych dla powstawania i rozwoju retinopatii stworzy nowe możliwości diagnostyki, a być może również jej skutecznego leczenia. Dotychczas wykazano, że zwiększona podatność na rozwój retinopatii u diabetyków może być związana z występowaniem polimorfizmów genów *VEGF*, *SDH*, *AR*, *SDF-1*, *TIMP-3* czynników zaangażowanych w proces angiogenezy.

REDUKTAZA ALDOZOWA (AR)

Reduktaza aldozowa (aldose reductase – AR; ALDR1) jest razem z dehydrogenazą sorbitolu (sorbitol dehydrogenase – SDH; SORD) elementem dwuetapowego szlaku metabolicznego przekształcającego glukozę do fruktozy. Reduktaza aldozowa (AR) jest enzymem przekształcającym za pośrednictwem redukcji, z użyciem NADPH glukozę do sorbitolu. Obecność AR można zaobserwować w wątrobie, komórkach Schwanna, nerwach obwodowych, łożysku, pęcherzykach nasiennych, erytrocytach, soczewce oraz siatkówce oka. Podwyższony poziom reduktazy aldozowej jest skojarzony z występowaniem powikłań w cukrzycy [25], ponadto dowiedziono, że reduktaza aldozowa bierze udział w rozwoju retinopatii [14]. Zidentyfikowano osiem alleli polimorficznego genu AR: Z+6, Z+4, Z+2, Z, Z-2, Z-4, Z-6 oraz Z-8. Allel Z-2 znacznie zwiększa ryzyko rozwoju retinopatii u osób rasy kaukaskiej chorych na cukrzycę typu drugiego. Petrowic i wsp. dowiedli tego porównując grupę diabetyków z rozwiniętą retinopatią z osobami chorymi na cukrzycę przez ponad 10 lat bez retinopatii [29,38].

DEHYDROGENAZA SORBITOLU (SDH)

Glukoza jest bezpośrednim substratem reduktazy aldozowej, którą przekształca do sorbitolu. Następnie sorbitol prze-

kształcany jest do fruktozy dzięki aktywności dehydrogenazy sorbitolu, wykorzystującej NAD^+ jako kofaktor [27, 57]. Amano i wsp. udowodnili niedawno, iż nadekspresja genu *SDH* może prowadzić do zwiększonej cytotoksyczności glukozy w komórkach endothelium wyściełających ściany naczyń krwionośnych, określanych jako perycyty [3]. Może to prowadzić do znacznej utraty komórek perycytów, co jest jednym z najwcześniejszych histopatologicznych przejawów retinopatii cukrzycowej [13,58]. Ponadto Tilton i wsp. po zastosowaniu inhibitora dehydrogenazy sorbitolu zaobserwowali zmniejszenie objawów retinopatii proliferacyjnej u szczurów, mimo iż stężenie sorbitolu w tkankach oka było 11 razy większe niż u zdrowych osobników [51]. Badania te sugerują zależność pomiędzy poziomem ekspresji *SDH*, a rozwojem retinopatii cukrzycowej, jednakże mechanizm ten nie jest do końca poznany.

Amano i wsp. [3] podają, że nadekspresja dehydrogenazy sorbitolu w tkankach oka u diabetyków może być związana z występowaniem dwóch polimorfizmów w regionie promotorowym genu *SDH*. Pierwszy z nich to polimorfizm C/G w pozycji -1214, natomiast drugi to polimorfizm G/C w pozycji -888. Pacjenci z retinopatią cukrzycową, w porównaniu z osobami zdrowymi, posiadają w pozycji -1214 przewagę allelu C, a w pozycji -888 przewagę allelu G (C^{-1214/G-888}). Dalsze badania wykazały, iż polimorfizm (C^{-1214/G-888}) może być bezpośrednio odpowiedzialny za podwyższenie aktywności regionu promotorowego i w konsekwencji wzrost poziomu *SDH*.

NACZYNIOWO-ŚRÓDBŁONKOWY CZYNNIK WZROSTU (VEGF)

Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF), zwany również czynnikiem przepuszczalności naczyń (vascular permeability factor – VPF) lub waskulotropiną (vasculotropin), jest uważany obecnie za główny czynnik regulujący angiogenezę. VEGF stymuluje proliferację oraz wpływa na zwiększenie przepuszczalności komórek śródbłonka żył, tętnic oraz naczyń limfatycznych [19,20]. Czynnik ten jest homodimeryczną glikoproteiną o masie 45 kDa [20,35], należąca do szerokiej rodziny czynników wzrostu. Od odkrycia Adamisa i wsp. z 1994 r., dotyczącego zwiększonej ekspresji tej glikoproteiny w tkankach oka u osób dotkniętych retinopatią cukrzycową, naukowcy na całym świecie opublikowali wyniki ponad 500 badań dotyczących roli VEGF w schorzeniach związanych z cukrzycą [1]. Uważa się, iż VEGF jest odpowiedzialny za neowaskularyzację oraz uszkodzenia spowodowane przez nadmierną przepuszczalność naczyń krwionośnych [15,17,18,56]. Zwiększony poziom ekspresji tego czynnika wzrostu zauważany jest już we wczesnych stadiach rozwoju retinopatii [4,11]. Od wielu już lat naukowcy próbują ustalić dokładny mechanizm odpowiedzialny za wzrost stężenia VEGF u chorych. Jedną z możliwości jest mutacja w regionie promotorowym genu *VEGF*, prowadząca do zwiększenia jego ekspresji. Potwierdzenie tej zależności mogłoby w przyszłości posłużyć jako marker genetyczny do określania stopnia ryzyka wystąpienia retinopatii.

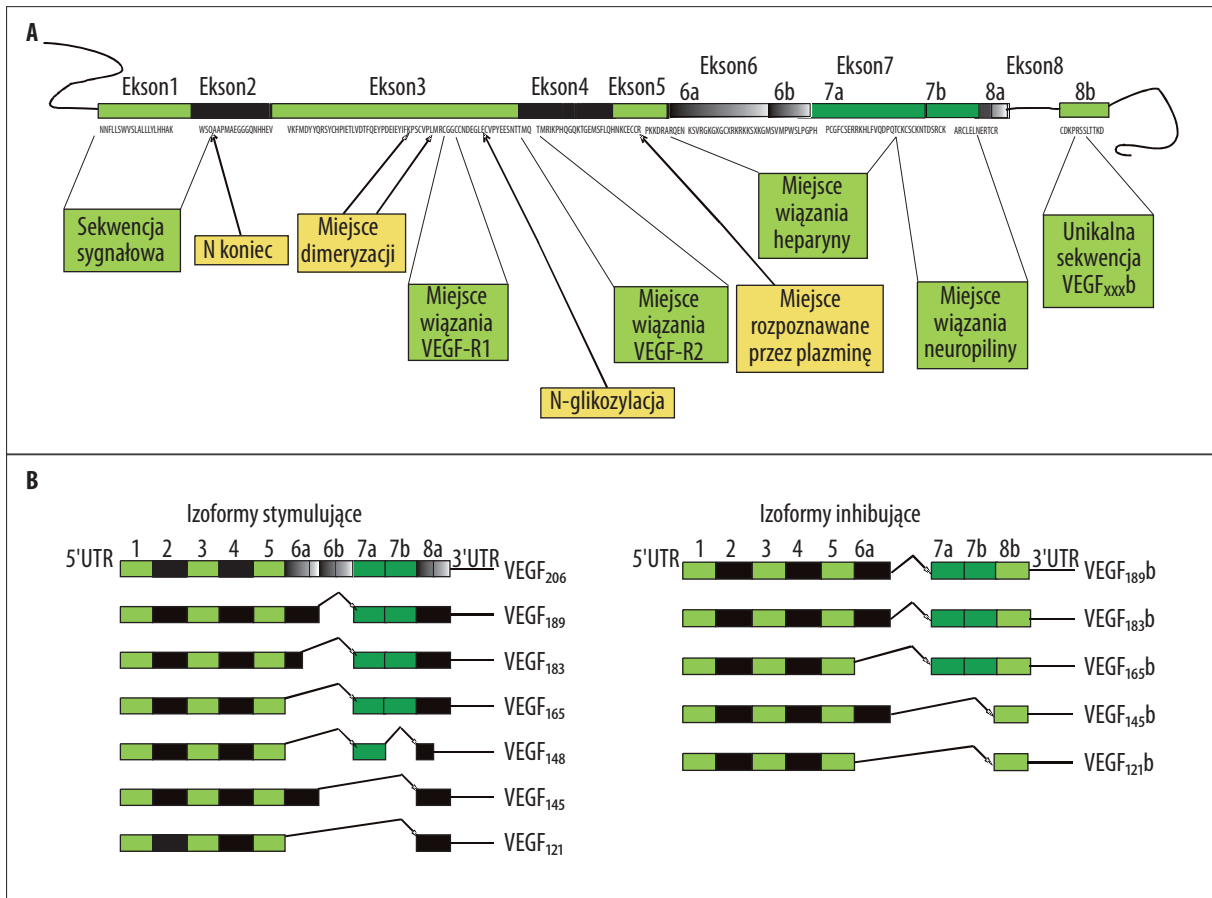
Takuya i wsp. odkryli, iż polimorfizm C/G w regionie promotorowym *VEGF* w pozycji -634 może mieć zasadniczy wpływ na predyspozycję rozwoju retinopatii cukrzycowej [7]. Wykazali oni, że allel -634C występuje znacznie czę-

ściej u osób z retinopatią niż u osób niedotkniętych tym schorzeniem. Ponadto stwierdzili, że genotyp C/C występuje częściej u osób z retinopatią proliferatywną niż u pacjentów z wcześniejszymi stadiami choroby. Watson i wsp. zasugerowali możliwość, w której polimorfizm -634 C/G wchodzi w skład potencjalnej sekwencji rozpoznawanej przez czynnik transkrypcyjny MZF1 [39]. Ray i wsp. analizowali występowanie polimorfizmu C/G w regionie promotorowym genu *VEGF* w pozycji -460 [40]. Genotypowanie wykazało, że allel C odnajdywany jest częściej w grupie osób chorych na retinopatię niż u osób zdrowych. Nosicielstwo allelu C może być związane ze wzrostem aktywności promotora *VEGF*, nawet o ponad 70% [47,53].

Interesującego odkrycia dokonali Perrin i wsp., którzy dowiedli istnienia nowej grupy izoform VEGF (ryc. 4) [37]. Gen *VEGF* zawiera osiem eksonów, z czego eksony od 6 do 8 są dodatkowo podzielone na jednostki kodujące a i b. W ostatnim, 8 eksonie podjednostki a i b oddziela trakt polipirymidynowy (poliPy). Dotychczas znane izoformy *VEGF* różniły się tylko ilością kodowanych aminokwasów (*VEGF_{xxx}* – gdzie xxx to ilość kodowanych aminokwasów), a ich cechą charakterystyczną była obecność w dojrzałych transkryptach eksonu 8a (*VEGF_{xxxa}*). Wszystkie scharakteryzowane odmiany enzymu powstałe w wyniku ekspresji genów struktury łącznie z eksonem 8a były odpowiedzialne za stymulowanie angiogenezy. Cechą charakterystyczną nowo odkrytych izoform *VEGF* jest obecność w złożonych transkryptach zamiast eksonu 8a eksonu 8b (*VEGF_{xxxb}*). Nowo odkryte *VEGF_{xxxb}* kodują białka, które nie stymulują angiogenezy, a pełnią raczej funkcję inhibitorów tego procesu poprzez wiązanie z produktem dla *VEGF_{xxxa}*, w stosunku 1:1. U osób chorych na retinopatię cukrzycową obserwuje się dość duże zaburzenie proporcji pomiędzy poziomem białek *VEGF_{xxxa}* i *VEGF_{xxxb}* na korzyść izoformy kodowanej przez ekson 8b. Niestety, nie potrafimy wyjaśnić jakie czynniki mogą wpływać na składanie transkryptu genu *VEGF*. Podwyższony poziom białka *VEGF_{xxxb}* stymulującego angiogenezę w tkankach diabetyków z retinopatią sugeruje jednak, że sposób regulacji obróbki posttranskrypcyjnej dla obu grup izoform zasadniczo różni się od siebie. Ponieważ w eksonie 8b nie stwierdzono, aby jakkolwiek polimorfizm genetyczny miał wpływ na ekspresję białka *VEGF_{xxxb}*, jest możliwe, że mają na to wpływ polimorfizmy znajdujące się w innych regionach genu (na przykład -460C).

TKANKOWY INHIBITOR MACIERZOWEJ METALOPROTEAZY 3 (TIMP-3)

Tkankowy inhibitor macierzowej metaloproteazy 3 (tissue inhibitors of metalloprotease-3 – TIMP-3) należy do endopeptydaz wiążących Zn, zaangażowanych w przebudowę i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej. Odkryli go Apte i wsp. [6] podczas mapowania ludzkiego chromosomu 22, jako kolejnego przedstawiciela z grupy białek TIMP. Enzym ten kodowany jest przez gen *TIMP3*, który zawiera 5 eksonów o łącznej długości 55 kpz. Sekwencja genu *TIMP3* wykazuje duże podobieństwo do sekwencji wcześniej zidentyfikowanych *TIMP1* oraz *TIMP2*. Otwarta ramka odczytu koduje 211 aminokwasowy prekursor, dojrzały polipeptyd ma masę 21,6 kDa. Właściwości biologiczne *TIMP3* związane są z blokowaniem wiązania czynnika VEGF do receptora VEGFR2 i w następstwie hamowaniem angiogenezy. W sekwencji regulatorowej



Ryc. 4. Schemat mechanizmu alternatywnego składania genu VEGF; **A** – struktura genu z wyróżnieniem eksonów 6, 7, 8 zaangażowanych w procesie dojrzewania transkryptu mRNA^{VEGF}, **B** – alternatywne struktury mRNA dwóch izoforn białka VEGF. Izoforny stymulujące – (VEGF_{xxx}a) wykazujące aktywność stymulowania angiogenezy składanych do początku eksonu 8 (ekson 8a). Izoforny inhibujące – (VEGF_{xxx}b) wykazujące aktywność hamowania angiogenezy składanych do dystalnej części eksonu 8 (ekson 8b). W rezultacie alternatywne postaci białek różnią się sześcioma aminokwasami na końcu C

genu *TIMP3*, w pozycji -892 występuje polimorfizm C/T – odpowiedzialny za wewnątrzkomórkową syntezę izomorficznego białka o zmienionych właściwościach, które nie blokuje VEGF. W ten sposób polimorfizm -892 C/T ma istotne znaczenie nie tylko w predyspozycji do rozwoju retinopatii cukrzycowej [6], ale również innych groźnych schorzeń narządu wzroku, takich jak dystrofia plamki żółtej Sorsby’ego (Sorsby fundus dystrophy – SFD) [43]. W regionie promotorowym genu *TIMP3* zidentyfikowano także polimorfizmy -899T/A, -915A/G oraz -1296T/C. Dotychczasowe badania nie potwierdzają jednak ich bezpośredniego związku z rozwojem retinopatii u osób chorych na cukrzycę [9].

CZYNNIKI WZROSTU SZPIKU KOSTNEGO (SDF-1)

Czynnik SDF-1 (stromal cell-derived factor) określane również jako chemokina (motywu CXC) lub ligand 12 (CXCL12) jest małą cytokiną należącą do grupy chemokin. Wyróżnia się dwie izoforny *SDF-1α* oraz *SDF-1β*, powstające w procesie dojrzewania mRNA w wyniku alternatywnego składania genów [43]. Izoforna *SDF-1α* powstaje ze złożenia eksonów od 1 do 3, natomiast izoforna *SDF-1β* zawiera dodatkowo jeszcze sekwencję eksonu 4. Cały ludzki gen ma w przybliżeniu wielkość 10 kb [42].

W odpowiedzi na stan zapalny, SDF-1 stymuluje w szpiku kostnym oraz w miazdze zębów prekursorów limfocytów [10,24]. Wykazano również, że w stanach patologicznych SDF-1 jest niezbędny do rozwoju retinopatii proliferacyjnej [11]. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną obserwuje się wzrost stężenia SDF-1 w ciele szklistym, tym większy im ostrzej przebiega choroba. Czynnikiem ten w komórkach nabłonkowych oka indukuje ekspresję molekuł adhezyjnych VCAM-1, redukuje natomiast ekspresję okludyn (białek międzybłonowych). Interesującego odkrycia dokonali Hong i wsp., którzy dowiedli, że poziom SDF-1 oraz jego receptora CXCR4 podlega regulacji przez VEGF [23,26]. Wykazali oni, że w tkankach zmienionych patologicznie VEGF znacznie wzmacnia ekspresję białek SDF-1 i CXCR4 [41]. Udział czynnika SDF-1 w patogenezie retinopatii potwierdzono na modelu mysim. U myszy, po egzogennym podaniu SDF-1 do poziomu u chorych, obserwowano burzliwy wzrost naczyń krwionośnych i szybki rozwój retinopatii [33].

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Należy zaznaczyć, że codzienne kontrolowanie poziomu cukru we krwi to podstawowa metoda profilaktyki wszystkich powikłań cukrzycy. Ponadto, przynajmniej raz w roku pacjent chory na cukrzycę powinien przeprowadzać pełne

badanie okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem badania oftalmoskopowego dna oka. Jeżeli stwierdzi się kliniczne objawy obrzęku, wskazane jest wykonanie angiografii fluoresceinowej, która jest podstawowym badaniem pozwalającym na dokładną identyfikację miejsc wysięków i krwotoków naczyniowych siatkówki. Obecnie coraz większego znaczenia nabierają metody diagnostyczne oparte na laserowym obrazowaniu oka czyli Optyczną Koherentną Tomografię. Polega ona na penetrowaniu dna oka wiązką promieniowania podczerwonego, w wyniku którego otrzymuje się barwne przekroje siatkówki, w których kolory odpowiadają właściwościom optycznym poszczególnych jej struktur. Umożliwia to bardzo dokładną ocenę obrzęku, dodatkowo jest to badanie nieinwazyjne, co pozwala na częste wykonywanie tego zabiegu.

Ogólnie obowiązującą zasadą w retinopatii jest leczenie kompleksowe, w którym farmakoterapia, laseroterapia (fotokoagulację laserem) oraz leczenie chirurgiczne wzajemnie się uzupełniają. Fotokoagulacja laserowa siatkówki stanowi główną metodę leczenia retinopatii. Krótkie i intensywne błyski światła laserowego w tej metodzie, mogą zasklepić przepuszczające krew naczynia niszcząc je, zapobiegają także tworzeniu nowych, patologicznych naczyń zmniejszając zapotrzebowanie tkanki na tlen a co za tym idzie zmniejszenie ekspresji czynników modulujących angiogenezę. Stosując fotokoagulację laserem w leczeniu obrzęku plamki żółtej, z użyciem metody ogniskowej, można uzyskać redukcję ryzyka utraty wzroku aż o 50%. Inną techniką laseroterapii jest metoda kwadrantowej (panfotokoagulacja) stosowana do leczenia zarówno retinopatii proliferacyjnej jak i nieproliferatywnej. Metoda daje szczególnie dobre wyniki obkurczając nowo powstające naczynia, niestety może również powodować częściową utratę widzenia, szczególnie kolorów i widzenia w nocy. Mimo to laseroterapia jest obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia retinopatii. Leczenie to przeprowadza się w każdym okresie rozwoju retinopatii cukrzycowej. Celem leczenia jest zachowanie aktualnej ostrości wzroku na obecnym poziomie i zapobieganie dalszemu jej spadkowi. Poprawa ostrości wzroku może wystąpić w niewielkim odsetku oczu poddanych temu leczeniu i zależy od wielu czynników. Ważne jest rozpoczęcie leczenia we wczesnym okresie powstania zaburzeń widzenia związanych z rozwojem retinopatii cukrzycowej. W zaawansowanej postaci choroby, kiedy dochodzi do znacznej utraty wzroku z powodu wylewów krwawych do ciała szklistego, można usunąć jego część uzupełniając odpowiednio stężonym roztworem soli, tzw. zabieg witrektomii [50].

W farmakologicznym, wspomagającym leczeniu retinopatii używa się leków antyagregacyjnych zmniejszających krzepliwość krwi, fibrynolitycznych zwiększających jej przepływ oraz przeciwkrwotocznych uszczelniających naczynia krwionośne. Zaleca się również stosowanie antyoksydantów (witamin A, E, C) oraz minerałów (cynk, mangan, selen). Warunkiem skuteczności leczenia jest systematyczność i długotrwałe podawanie leków. Niestety, obecnie nie dysponujemy metodami pozwalającymi na pełne wyleczenie oka w zaawansowanych stadiach rozwoju retinopatii, dlatego nie mniej od zastosowanych me-

tod leczenia ważna jest skutecznie prowadzona profilaktyka tego schorzenia.

Oprócz tradycyjnych metod leczenia retinopatii najbardziej obiecujące wydają się przedkliniczne próby terapii na poziomie molekularnym. Badania dotyczą dwóch najlepiej poznanych czynników VEGF oraz SDF-1 o właściwościach angiogenicznych, odpowiedzialnych za patogenezę retinopatii [43,65]. Eksperymenty przeprowadzone na myszach ze sztucznie wywołaną retinopatią wypadły bardzo obiecująco. Myszom podawano bezpośrednio do ciała szklistego przeciwciała IgG anti-SDF-1. Po podaniu przeciwciała, we wczesnych etapach retinopatii obserwowano zahamowanie tworzenia się nowych słabych naczyń krwionośnych. W drugim przypadku przeciwciała podawano po laseroterapii i również nie zaobserwowano nasilenia angiogenezy. Podobne badania przeprowadzone zostały z przeciwciałami anti-VEGF, które blokowały łączenie czynnika VEGF z jego receptorem i w konsekwencji hamowały angiogenne właściwości tego białka. Wskazuje to wyraźnie na możliwość zapobiegania retinopatii na poziomie molekularnym. Obecnie przeprowadzane próby przedkliniczne na zwierzętach, pozwalają mieć nadzieję, że w niedalekiej przyszłości będziemy mogli z powodzeniem stosować tę strategię u ludzi [12].

PODSUMOWANIE

Poszukiwanie nowych skutecznych metod leczenia, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach retinopatii cukrzycowej sprawia, że niezmiernie ważnego znaczenia nabierają badania zmierzające do poznania molekularnych mechanizmów powstawania tej choroby. Ponadto, określenie genetycznych uwarunkowań choroby pozwolić może w przyszłości na określenie predyspozycji, szybką diagnostykę i wreszcie skuteczne leczenie osób objętych wysokim ryzykiem jej rozwoju. Przeprowadzone badania sugerują, że spośród poznanych czynników zarówno VEGF, jak i SDF-1 są dobrym celem badań, chociaż obecnie można mówić o umiarkowanym sukcesie terapii molekularnej. Triamcinolon (Triamnicolone; nazwy handlowe: Aristopack, Kenalog, Aristocort, Nasacort, Tri-Nasal, Triderm, Azmacort, Fougera) był pierwszym testowanym lekiem „molekularnym”, który podano pacjentom z rozpoznaną retinopatią. Triamcinolon (9-fluoro-11,16,17-trihydroksylo-17-(2-acetylohydroksylo)-10,13-dimetylo 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-pentadodecylohydroksylo[α]penhydraten-3-jeden) jest syntetycznym kortykosteroidem stosowanym jako środek przeciwzapalny i przeciwalergiczny, który jak się okazało obniża miejscowo poziom SDF-1 w ciele szklistym. Po jego podaniu, u pacjentów z retinopatią cukrzycową zaobserwowano zahamowanie powstawania nowych naczyń krwionośnych pomimo obecności wysokiego poziomu VEGF. Lek ten niestety nie nadaje się do konsekwentnie prowadzonego, długotrwałego leczenia z powodu działań niepożądanych, u części pacjentów pojawiały się objawy jaskry [12,31,49]. Wydaje się więc, że dopiero dogłębne poznanie molekularnych podstaw retinopatii pozwoli na skuteczną walkę z jej rozwojem i zapobieganie utraty wzroku u ludzi cierpiących na cukrzycę.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adamis A.P., Miller J.W., Bernal M.T., D'Amico D.J., Folkman J., Yeo T.K., Yeo K.T.: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994; 118: 445–450
- [2] Aiello L.P., Avery R.L., Arrigg P.G., Keyt B.A., Jampel H.D., Shah S.T., Pasquale L.R., Thieme H., Iwamoto M.A., Park J.E.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 1480–1487
- [3] Amano S., Yamagishi S., Koda Y., Tsuneoka M., Soejima M., Okamoto T., Inagaki Y., Yamada K., Kimura H.: Polymorphisms of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Med. Hypotheses*, 2003; 60: 550–551
- [4] Amin R.H., Frank R.N., Kennedy A., Elliott D., Puklin J.E., Abrams G.W.: 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
- [5] Antonetti D.A., Barber A.J., Hollinger L.A., Wolpert E.B., Gardner T.W.: Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 23463–23467
- [6] Apte S. S., Mattei M.G., Olsen B. R.: Cloning of the cDNA encoding human tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and mapping of the TIMP3 gene to chromosome 22. *Genomics*, 1994; 19: 86–90
- [7] Awata T., Inoue K., Kurihara S., Ohkubo T., Watanabe M., Inukai K., Inoue I., Katayama S.: A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002; 51: 1635–1639
- [8] Barnes A., Willars E.: Diabetes. In: *Clinical Hemorheology: Applications in Cardiovascular and Hematological Disease, Diabetes, Surgery and Gynecology*, ed.: S. Chien, J. Dormandy, E. Ernst, A. Matrai; Kluwer Boston 1987: 275–309
- [9] Beránek M., Kanková K., Tschöplová S., Kolár P., Vácha J.: Three novel polymorphisms in the promoter region of the TIMP-3 gene are not associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Curr. Eye. Res.*, 2003; 27: 91–93
- [10] Bleul C.C., Fuhlbrigge R.C., Casasnovas J.M., Aiuti A., Springer T.A.: A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J. Exp. Med.*, 1996; 184: 1101–1109
- [11] Boulton M., Foreman D., Williams G., McLeod D.: VEGF localisation in diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.*, 1998; 82: 561–568
- [12] Butler J.M., Guthrie S.M., Koc M., Afzal A., Caballero S., Brooks H.L., Mames R.N., Segal M.S., Grant M.B., Scott E.W.: SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 86–93
- [13] Cogan D.G., Toussaint D., Kuwabara T.: Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1961; 66: 366–378
- [14] Demaine A., Cross D., Millward A.: Polymorphisms of the aldose reductase gene and susceptibility to retinopathy in type 1 diabetes mellitus investigative ophthalmology and visual. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 4064–4068
- [15] Duh E., Aiello L.P.: Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes*, 1999; 48: 1899–1906
- [16] Elnor S.G., Strieter R., Bian Z.M., Kunkel S., Mokhtarzaden L., Johnson M., Lukacs N., Elnor V.M.: Interferon-induced protein 10 and interleukin 8, C-X-C chemokines present in proliferative diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1998; 116: 1597–1601
- [17] Ferrara N.: The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer. Res. Treat.*, 1995; 36: 127–137
- [18] Ferrara N.: Vascular endothelial growth factor: the trigger for neovascularization in the eye. *Lab. Invest.*, 1995; 72: 615–618
- [19] Ferrara N., Davis-Smyth T.: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.*, 1997; 18: 4–25
- [20] Ferrara N., Gerber H.P.: The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol.*, 2001; 106: 148–156
- [21] Gardner T.W., Leshner T., Khin S., Vu C., Barber A.J., Brennan W.A. Jr: Histamine reduce ZO-1 tight-junction protein ekspresion in cultured retinal microvascular endothelial cells. *Biochem. J.*, 1996; 320: 717–721
- [22] Grant M., Russell B., Fitzgerald C., Merimee T.J.: Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes*, 1986; 35: 416–420
- [23] Hatch H.M., Zheng D., Jorgensen M.L., Petersen B.E.: SDF-1/CXCR-4: A possible mechanism for bone marrow derived hepatic oval cell recruitment to the rat liver. *Cloning Stem Cells*, 2002; 4: 339–351
- [24] Hattori K., Heissig B., Rafii S.: The regulation of hematopoietic stem cell and progenitor mobilization by chemokine SDF-1. *Leuk. Lymphoma*, 2003; 44: 575–582
- [25] Heesom A.E., Hibberd M.L., Millward A., Demaine A.G.: Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 1997; 46: 287–291
- [26] Hong X., Jiang F., Kalkanis S., Zhang Z., Zhang X., deCarvalho A., Katakowski M., Bobbitt K., Mikkelsen T., Chopp M.: SDF-1 and CXCR4 are up-regulated by VEGF and contribute to glioma cell invasion. *Cancer Lett.*, 2006; 236: 39–45
- [27] Kinoshita J.H., Nishimura C.: The involvement of aldose reductase in diabetic complications. *Diabetes Metab. Rev.*, 1998; 4: 323–337
- [28] Kondo T., Vicent D., Suzuma K., Yanagisawa M., King G.L., Holzenberger M., Kahn C.R.: Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protects against retinal neovascularization. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1835–1842
- [29] Lajer M., Tarnow L., Fleckner J., Hansen B.V., Edwards D.G., Parving H.H., Boel E.: Association of aldose reductase gene Z+2 polymorphism with reduced susceptibility to diabetic nephropathy in Caucasian Type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.*, 2004; 21: 867–873
- [30] Łojko A., Komarnicki M.: Naczyniowo śródbłonkowy czynnik wzrostu a angiogeneza w chorobach nowotworowych. *Współcz. Onkol.*, 2004; 8: 1–4
- [31] McCuen B.W., Bessler M., Tano Y., Chandler D., Machermer R.: The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetate. *Am. J. Ophthalmol.*, 1981; 91: 785–788
- [32] Meyer-Schwickerath R., Pfeiffer A., Blum W. F., Freyberger H., Klein M., Losche C., Rollmann R., Schatz H.: Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in non-diabetic and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92: 2620–2625
- [33] Mirshahi F., Pourtau J., Li H., Muraine M., Trochon V., Legrand E., Vannier J., Soria J., Vasse M., Soria C.: SDF-1 activity on microvascular endothelial cells: consequences on angiogenesis *in vitro* and *in vivo* models. *Thromb. Res.*, 2000; 99: 587–594
- [34] National Institute of Health U.S. Department of health and human services, National Eye Institute.: Diabetic retinopathy: What you should know., 2006; NIH Publication No: 03-2171
- [35] Neufeld G., Cohen T., Gengrinovitch S., Poltorak Z.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.*, 1999; 13: 9–22
- [36] Ozaki H., Hayashi H., Oshima K.: Angiogenin levels in the vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic. Res.*, 1996; 28: 356–360
- [37] Perrin R.M., Konopatskaya O., Qiu Y., Harper S., Bates D.O., Churchill A.J.: Diabetic retinopathy is associated with a switch in splicing from anti- to pro-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor. *Diabetologia*, 2005; 48: 2422–2427
- [38] Petrovic M., Peterlin B., Hawlina M., Petrovic D.: Aldose reductase (ACN) gene polymorphism and susceptibility to diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in Caucasians. *J. Diabetes Complications*, 2005; 19: 70–73
- [39] Quandt K., Frech K., Karas H., Wingender E., Werner T.: MatInd and MatInspector: new fast and versatile tools for detection of consensus matches in nucleotide sequence data. *Nucleic Acids Res.*, 1995; 23: 4878–4884
- [40] Ray D., Mishra M., Ralph S., Read I., Davies R., Brenchley P.: Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes*, 2004; 53: 861–864
- [41] Salcedo R., Wasserman K., Young H.A., Grimm M.C., Howard O.M., Anver M.R., Kleinman H.K., Murphy W.J., Oppenheim J.J.: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induce expression of CXCR4 on human endothelial cells: *In vivo* neovascularization induced by stromal-derived factor-1alpha. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 1125–1135

- [42] Shirozu M., Nakano T., Inazawa J., Tashiro K., Tada H., Shinohara T., Honjo T.: Structure and chromosomal localization of the human stromal cell-derived factor 1 (SDF1) gene. *Genomics*, 1995; 28: 495–500
- [43] Sierra De La Luz, Yang F., Narazaki M., Salvucci O., Davis D., Yarchoan R., Zhang H.H., Fales H., Tosato G.: Differential processing of stromal-derived factor-1alpha and beta explains functional diversity. *Blood*, 2004; 103: 2452–2459
- [44] Sivalingam A., Kenney J., Brown G.C., Benson W.E., Donoso L.: Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 1990; 108: 869–872
- [45] Skovborg F., Nielsen A.V., Schlichtkrull J., Ditzel J.: Blood viscosity in diabetic patients. *Lancet*, 1966; 1: 129–131
- [46] Stanton A.V., Mullaney P., Mee F., O'Brien E.T., O'Malley K.: A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J. Hypertens.*, 1995; 13: 41–48
- [47] Stevens A., Soden J., Brenchley P.E., Ralph S., Ray D.W.: Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter. *Cancer Res.*, 2003; 63: 812–816
- [48] Stuart J., Juhan-Vague I.: Erythrocyte rheology in diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol.*, 1987; 7: 239–245
- [49] Tano Y., Chandler D., Machemer R.: Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am. J. Ophthalmol.*, 1980; 90: 810–816
- [50] The Diabetic Retinopathy Study Research Group: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 1976; 81: 383–396
- [51] Tilton R.G., Chang K., Nyengaard J.R., Van den Enden M., Ido Y., Williamson J.R.: Inhibition of sorbitol dehydrogenase. Effects on vascular and neural dysfunction in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1995; 44: 234–242
- [52] Vicent D., Ilany J., Kondo T., Naruse K., Fisher S.J., Kisanuki Y.Y., Bursell S., Yanagisawa M., King G.L., Kahn C.R.: The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1373–1380
- [53] Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E.: Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 2000; 12: 1232–1235
- [54] Wautier J.L., Wautier M.P., Guillausseau P.J.: Pharmacological modulation of erythrocyte adhesion to endothelium in diabetes mellitus. *Clin. Hemorheol.*, 1989; 9: 855–860
- [55] Weber B.H., Vogt G., Pruetz R.C., Stohr H., Felbor U.: Mutations in the tissue inhibitor metalloproteinases-3 (TIMP3) in patients with Sorsby's fundus dystrophy. *Nat. Genet.*, 1994; 8: 352–356
- [56] Witmer A.N., Vrensen G.F., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O.: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2003; 22: 1–29
- [57] Yabe-Nishimura C.: Aldose reductase in glucose toxicity: a potential target for the prevention of diabetic complications. *Pharmacol. Rev.*, 1998; 50: 21–33
- [58] Yamagishi S., Kobayashi K., Yamamoto H.: Vascular pericytes not only regulate growth, but also preserve prostacyclin-producing ability and protect against lipid peroxide-induced injury of co-cultured endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 190: 418–425
- [59] Yoshida A., Yoshida S., Khalil A.D., Ishibashi T., Inomata H.: Role of NF-kappaB-mediated interleukin-8 expression in intraocular neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39: 1097–1106