



## Wprowadzenie do patofizjologii retinopatii cukrzycowej

Magdalena Kupis<sup>1,2</sup>, Katarzyna Samelska<sup>1,2</sup>, Anna Zaleska-Żmijewska<sup>1,2</sup>, Jacek Szaflik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się systematyczny wzrost zachorowalności na cukrzycę. Retinopatia cukrzycowa – powikłanie mikronaczyniowe cukrzycy – jest jedną z głównych przyczyn ślepoty w grupie wiekowej ludzi aktywnych zawodowo. Patofizjologia retinopatii cukrzycowej jest bardzo złożona. Jedną z pierwszych obserwowanych zmian w retinopatii cukrzycowej jest zmniejszony siatkówkowy przepływ krwi. Hipoksja i hiperglikemia przyczyniają się do rozwoju retinopatii cukrzycowej w kilku następujących mechanizmach: wzrost aktywności szlaku sorbitolu, zwiększenie nieenzymatycznej glikacji białek, wzrost aktywności szlaku diacy-

loglicerolu i kinazy białkowej C, nadprodukcja czynników wzrostu (głównie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego – VEGF i insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF-1), zmiany hemodynamiczne, nasilenie stresu oksydacyjnego, aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron, subkliniczne zapalenie wraz z leukostazą. W patofizjologii retinopatii cukrzycowej istotną rolę odgrywają zmiany neurodegeneracyjne. Analiza wymienionych w artykule szlaków patogenezы retinopatii cukrzycowej może służyć opracowaniu skutecznej terapii zmian cukrzycowych na dnie oka.

**SŁOWA KLUCZOWE:** retinopatia cukrzycowa, kinaza białkowa C, VEGF, leukostaza, zmiany neurodegeneracyjne

### WSTĘP

W ostatnich latach na całym świecie obserwuje się systematyczny wzrost zachorowalności na cukrzycę, a chorobie tej przypisuje się miano globalnej epidemii. W 2015 r. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna oszacowała, iż w ciągu 25 lat liczba chorych na cukrzycę wzrośnie z 415 milionów do 642 milionów w roku 2040 [1]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2018 r. w Polsce chorowało na cukrzycę 2,86 miliona dorosłych Polaków [2].

Retinopatia cukrzycowa jest jednym z głównych powikłań mikronaczyniowych cukrzycy. W związku ze słabą kontrolą glikemii oraz rosnącą insulinopornością retinopatia cukrzycowa staje się główną przyczyną ślepoty w grupie wiekowej ludzi aktywnych zawodowo [3]. Wyróżnia się dwa typy retinopatii cukrzycowej – nieproliferacyjną (*nonproliferative diabetic retinopathy* – NPDR) oraz proliferacyjną (*proliferative diabetic retinopathy* – PDR), charakteryzującą się neowaskularyzacją siatkówkową. Głównym czynnikiem wpływającym na progresję retinopatii jest czas trwania choroby. Według badań epidemiologicznych – 20 lat po rozpoznaniu choroby u prawie wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 i u około 80% pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zmiany o charakterze retinopatii cukrzycowej [4].

Patofizjologia zmian cukrzycowych na dnie oka jest bardzo złożona i pomimo wieloletnich badań nie do końca wyjaśniona. Zmniejszony siatkówkowy przepływ krwi zaobserwowany już w początkowej fazie choroby, zmiany neurodegeneracyjne, zmiany o charakterze zapalnym, leukostaza, okluzja naczyń prowadzą do niedotlenienia oraz dalszej progresji choroby [5]. Tak w uproszczeniu można przedstawić patogenezę zmian zachodzących w retinopatii cukrzycowej.

### HIPOKSJA I HIPERGLIKEMIA

Jedną z pierwszych zmian, jaką obserwuje się w retinopatii cukrzycowej, jest zmniejszony siatkówkowy przepływ krwi. Już w początkowej fazie choroby dochodzi do zaburzeń krążenia kapilarnego siatkówki. Zmiany te można zaobserwować za pomocą laserowej techniki Dopplera, a także wideo angiografii fluoresceinowej [6, 7]. Dochodzi do hipoperfuzji siatkówkowej i hipoksji.

Hipoksja i hiperglikemia przyczyniają się do rozwoju retinopatii cukrzycowej w kilku następujących mechanizmach: wzrost aktywności szlaku sorbitolu, zwiększenie nieenzymatycznej glikacji białek, wzrost aktywności szlaku diacyloglicerolu (DAG) i kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC), nadprodukcja czynników wzrostu (czynnik wzro-

### ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Magdalena Kupis, Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. W. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, e-mail: magdalennakupis@gmail.com

stu śródbłonka naczyniowego, *vascular endothelial growth factor* – VEGF i insulinopodobny czynnik wzrostu, *insulin-like growth factor* – IGF-1), zmiany hemodynamiczne, nasilenie stresu oksydacyjnego, aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron, subkliniczne zapalenie wraz z leukostazą [8].

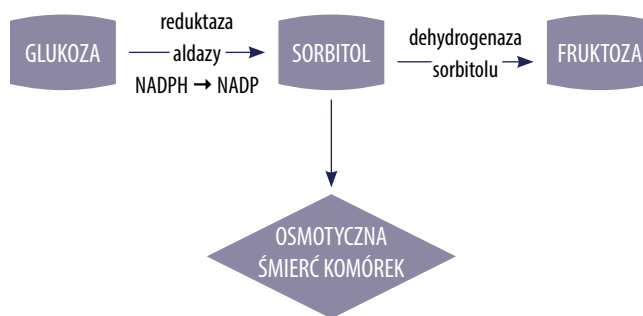
### SZLAK SORBITOLU

W cukrzycy nadmiar glukozy ulega przekształceniu w dwuetapowym szlaku sorbitolu (rycina 1, [8]). W komórkach siatkówki reduktaza aldozowa (*aldose reductase* – AR) redukuje glukozę do sorbitolu, którego później dehydrogenaza sorbitolu (*succinate dehydrogenase* – SDH) przekształca we fruktozę. Sorbitol jest nieprzepuszczalny dla błon komórkowych, zostaje akumulowany w nadmiarze i doprowadza do osmotycznego uszkodzenia komórek [9]. Zwiększenie utleniania NADPH<sup>-</sup> (dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) do NADP<sup>+</sup> oraz redukcji NAD<sup>+</sup> do NADH doprowadza do niedotlenienia tkanek. Stan taki nazywany jest pseudohipoksją hiperglikemiczną [10].

Nadaktywność szlaku sorbitolu próbowano wykorzystać w farmakoterapii retinopatii cukrzycowej. Badanie przeprowadzone na szczurach karmionych galaktozą pokazały, iż inhibitory reduktazy aldozowej (*aldose reductase inhibitors* – ARIs) zmniejszają częstość i zaawansowanie cukrzycowych zmian siatkówkowych [11]. Skuteczność sorbinilu (jednego z ARI) w leczeniu retinopatii cukrzycowej pozostaje jednak wątpliwa [12]. Wydaje się, iż ograniczona efektywność tego leku może wynikać ze zbyt słabej inhibicji szlaku sorbitolowego w ludzkiej tkance w porównaniu z tkankami zwierzęcymi [12]. Trwają badania nad wykorzystaniem innych niż sorbinil ARI w profilaktyce i zmniejszeniu progresji retinopatii cukrzycowej. Wyniki będą znane w niedalekiej przyszłości.

### NIEENZYMATYCZNA GLIKACJA BIAŁEK

W naszym ciele dochodzi do reakcji między resztami aminowymi białek, lipidów, kwasów nukleinowych z grupą aldehydową glukozy, czyli nieenzymatycznej glikacji. W normalnych warunkach proces ten zachodzi powoli i końcowe produkty glikacji (*advanced glycation end-products* – AGEs) gromadzą się w czasie. W cukrzycy w wyniku nadmiaru dostępności glukozy dochodzi do zwiększonej produkcji AGEs i ich nadmiernej akumulacji. Nadmierna produkcja AGEs przyczynia się do rozwoju retinopatii cukrzycowej w kilku mechanizmach. Jednym z nich jest odkładanie się półproduktów AGEs w macierzy, błonie podstawnej i ścianie naczyń krwionośnych [8]. Innym mechanizmem jest interakcja AGEs z receptorami na ścianie błon komórkowych, np. receptorem zaawansowanych produktów glikacji (*receptor for advanced glycation end-products* – RAGEs), receptorem galektyny-3, CD36 oraz receptorami zmiataczami, co przyczynia się do aktywacji stanu zapalnego [13, 14]. Powstałe kompleksy AGE–receptor doprowadzają do dysfunkcji komórek. Kompleks AGE-RAGE na błonie komórek śródbłonka pobudza ich proliferację, zwiększa ich przepuszczalność oraz przyczynia się do powstawania zakrzepów [15–17].



Rycina 1. Szlak sorbitolu

Prowadzono liczne badania kliniczne oceniające skuteczność inhibitorów nieenzymatycznej glikacji w leczeniu retinopatii cukrzycowej. Stosowanie inhibitora produkcji AGEs, jakim jest chlorowodorek aminoguanidyny, zmniejszyło patologię w obrębie naczyń krwionośnych – uszkodzenie perycytów, bezkomórkowość naczyń włosowatych czy tworzenie mikrotętniaków [13].

### SZLAK DIACYLOGLICEROLU I KINAZY BIAŁKOWEJ C

W patogenezie retinopatii cukrzycowej kluczową rolę odgrywa także szlak DAG i PKC. W cukrzycy, w warunkach nadmiaru glukozy DAG jest syntezowany z produktów pośrednich glikolizy: fosfodihydroksyacetonu (*dihydroxyacetone phosphate* – DHAP) i gliceraldehydo-3-fosforanu [18]. W wyniku nadmiaru DAG u pacjentów z cukrzyką dochodzi do zwiększonej aktywności PKC. Kinaza białkowa C jest zaangażowana w wiele fizjologicznych procesów. Zwiększona aktywność PKC wpływa na rozwój retinopatii cukrzycowej m.in. na skutek zwiększonej produkcji białek macierzy pozakomórkowej, zwiększonej przepuszczalności i proliferacji komórek śródbłonka, skurczu komórek mięśni gładkich, leukostazy, aktywacji VEGF, upośledzenia siatkówkowego przepływu krwi [8].

W badaniach eksperymentalnych i klinicznych sprawdzano skuteczność dobrze tolerowanego inhibitora PKC, jakim jest ruboksytauryna. Udowodniono, że lek ten nie przynosi korzyści w prewencji retinopatii cukrzycowej [19]. Według badań klinicznych u pacjentów objawowych (zwłaszcza tych, z cukrzycowym obrzękiem płamki) ruboksytauryna może przyczynić się jednak do istotnej poprawy ostrości wzroku i zmniejsza potrzebę laserowej fotokoagulacji siatkówki [19, 20].

### CZYNNIKI WZROSTU

Innym istotnym mechanizmem rozwoju retinopatii cukrzycowej jest wzrost aktywności czynników wzrostu. Najbardziej przebadanym pod kątem wpływu na rozwój retinopatii jest VEGF. Wspominano już w artykule o tym, że jego aktywacja następuje w wyniku działania PKC. Czynniki wzrostu

śródbłonna naczyniowego przyczynia się do załamania bariery krew–siatkówka, zwiększa przepuszczalność naczyń, stymuluje proliferację komórek śródbłonna naczyń i neowaskularyzację [21–23]. W tych mechanizmach wywołuje nasiloną angiogenezę siatkówkową. W Polsce doszkliskowe iniekcje leków antyneowaskularyzacyjnych (aflibercept, bewacyzumab, ranibizumab) są powszechnie stosowane w leczeniu powikłań retinopatii cukrzycowej. Niestety, coraz częściej przypisuje się tym substancjom działanie neurodegeneracyjne. W badaniu Hombrebueno długotrwałe podawanie anty-VEGF cierpiącym na cukrzycę myszom wywołało uszkodzenie fotoreceptorów, komórek amakrynowych, komórek zwojowych siatkówki oraz połączeń synaptycznych [24].

W patogenezie retinopatii cukrzycowej biorą udział również inne czynniki wzrostu, np. czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), IGF-1, płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF) [8]. Mechanizm wpływu wyżej wymienionych czynników na rozwój retinopatii cukrzycowej nie jest do końca poznany, dlatego też ich inhibitory nie są wykorzystywane w leczeniu powikłań cukrzycy.

Zmiany hemodynamiczne w postaci nadciśnienia tętniczego oraz aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron mają istotny wpływ na rozwój retinopatii cukrzycowej. Wysokie ciśnienie krwi uszkadza komórki śródbłonna naczyń oraz zwiększa aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron [8].

## UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

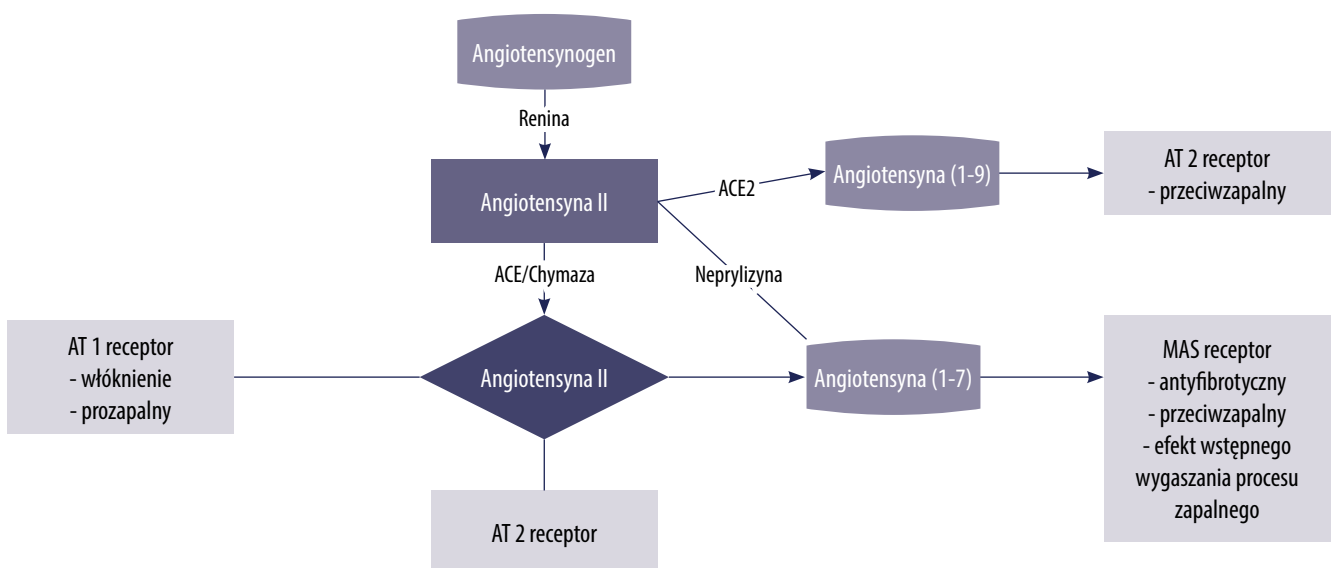
W proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej udowodniono podwyższoną aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron, a zwłaszcza reniny, enzymów konwertujących – ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) i ACEII, receptorów dla angiotensyny [25, 26]. Mechanizm wpływu układu RAAS (*renin-angiotensin-aldosterone system*) na rozwój

siatkówkowych zmian cukrzycowych nie jest pewny. W piśmiennictwie mowa o oddziaływaniu angiotensyny II z PKC i VEGF [27]. Na podstawie eksperymentalnego badania na myszach udowodniono związek między produktem degradacji angiotensyny II – Ang 1-7 a retinopatią cukrzycową [28]. Ang 1-7 hamuje siatkówkową proteinową O-GlcNAcyłację, tym samym zmniejsza ryzyko rozwoju zmian cukrzycowych na dnie oka [2]. Wykorzystanie tego mechanizmu w terapii retinopatii cukrzycowej może stać się alternatywą dla ACE-inhibitorów i blokerów receptora angiotensyny (*angiotensin receptor blockers* – ARBs) (rycina 2, [33]).

## LEUKOSTAZA

Już kilka tygodni od początku cukrzycy dochodzi do zjawiska zwanego leukostazą. Leukocyty ściśle przylegają do komórek śródbłonna naczyniowego i doprowadzają do zablokowania drobnych naczyń, zmniejszenia przepływu krwi i lokalnego niedokrwienia [29]. W cukrzycy dochodzi do zwiększonego stężenia cytokin prozapalnych, cząstek adhezyjnych, co przyciąga leukocyty i wpływa na reakcje leukocytów z komórkami śródbłonna [29]. Badania udowodniły, że poziom leukocytów, cytokin prozapalnych i czynników adhezyjnych koreluje ze stopniem progresji retinopatii cukrzycowej [31].

Próbowano wykorzystać mechanizm przeciwwzrostowy w farmakoterapii retinopatii cukrzycowej. Iniekcje doszkliskowe steroidów (triamcinolonu) czy niesteroidowych leków przeciwwzrostowych (nepafenaku) są skuteczne w zmniejszaniu objawów retinopatii cukrzycowej, zwłaszcza w jej zaawansowanych stadiach, ale wiążą się z ryzykiem działań niepożądanych typowych dla iniekcji doszkliskowych, np. jaskrą, zapaleniem wnętrza gałki ocznej [31]. Najbardziej pożądaną formą leków i dającą najmniej powikłań ogólnoustrojowych lub groźnych dla funkcji widzenia jest forma kroplowa.



Rycina 2. Układ renina–angiotensyna–aldosteron

W Polsce powszechnie stosowanym lekiem w formie kroplowej jest nepafenak, który charakteryzuje się dużą skutecznością w leczeniu cukrzycowego obrzęku siatkówki [34].

## STRES OKSYDACYJNY

Kolejnym mechanizmem patogenezy retinopatii cukrzycowej jest stres oksydacyjny. Odgrywa on kluczową rolę w patofizjologii cukrzycy – w warunkach hiperglikemii i stresu oksydacyjnego dochodzi do nasilonej glikolizy, nadprodukcji NADP i zwiększonego wytwarzania wolnych rodników tlenowych (*reactive oxygen species* – ROS) [10]. W badaniach eksperymentalnych na szczurach z cukrzycą wykryto podwyższony poziom wolnych rodników w komórkach siatkówki w porównaniu z grupą kontrolną – szczurów z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi [32]. Reaktywne formy tlenu doprowadzają do apoptozy komórek, w tym apoptozy komórek śródbłonna, co skutkuje nasileniem leukostazy. Udowodniono, iż zmniejszenie stresu oksydacyjnego wpływa także na inne mechanizmy istotne w retinopatii cukrzycowej – hamuje szlak sorbitolu, zmniejsza aktywność PKC [10].

## ZMIANY NEURODEGENERACYJNE

Na koniec w artykule opisano istotę zmian neurodegeneracyjnych w patogenezie retinopatii cukrzycowej. Według istniejących badań zmiany neurodegeneracyjne – glioza, zmniejszona aktywność i apoptoza komórek nerwowych siatkówki pojawiają się przed zmianami typu mikroangiopatii cukrzycowej [35–37]. Najbardziej narażone na „zaprogramowaną śmierć” są komórki zwojowe siatkówki i komórki amakrynowe; apoptozie ulegają również fotoreceptory – czopki i pręciki [38].

Do oceny zmian neurodegeneracyjnych w cukrzycy zastosowanie znalazło badanie metodami optycznej koherentnej tomografii (*optical coherence tomography* – OCT) i multifokalnej elektretinografii (*multifocal electroretinography* – mfERG) –

w OCT obserwuje się zmniejszoną grubość włókien nerwowych siatkówki, w mfERG – wydłużoną latencję fali [39].

Potencjalnych mechanizmów apoptozy komórkowej w retinopatii cukrzycowej jest wiele. Do tych najczęściej przytaczanych należy wzmocniona pozakomórkowa akumulacja glutaminy, zmniejszone stężenie czynników przetrwania komórek nerwowych (np. neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego, insuliny, płytkopochodnego czynnika wzrostu), wzmocniony stres oksydacyjny oraz lokalny proces zapalny z leukostazą [40].

Próbowano wykorzystać neurodegeneracyjną teorię w farmakoterapii retinopatii cukrzycowej. Badanie z randomizacją Simó i wsp. (2017) nie udowodniło skuteczności podawanych kroplowo leków neuroprotektoryjnych (brymonidyny i somatostatyny) w profilaktyce i progresji retinopatii cukrzycowej [41]. Niewykluczone, iż w przyszłości będą prowadzone inne badania wykorzystujące ten mechanizm w leczeniu powikłań cukrzycy.

## PODSUMOWANIE

W artykule opisano kilka istotnych szlaków patogenezy retinopatii cukrzycowej. Większość z nich łączy się ze sobą – głównie za sprawą aktywności PKC, wzrostu aktywności VEGF czy leukostazy. Pomimo tego, że świat nauki bada patofizjologię retinopatii cukrzycy od lat i analizuje mechanizmy rozwoju powikłań w jej przebiegu, nie jest znana skuteczna metoda zapobiegania i leczenia, umożliwiającego zapewnienie chorym dobrej ostrości wzroku w długoterminowych obserwacjach. Nadzieję na odkrycie innowacyjnej, skutecznej terapii retinopatii cukrzycowej być może przyniosą nowsze techniki obrazowania siatkówki.

## OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y i wsp. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40-50.
2. zdrowie. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostępne na: [https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_cukrzyca](https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca).
3. Dierschke SK, Toro AL, Barber AJ i wsp. Angiotensin-(1-7) attenuates protein O-GlcNAcylation in the retina by EPAC/Rap1-Dependent Inhibition of O-GlcNAc Transferase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 24.
4. Klein R, Klein BR, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab* 1989; 5: 559-570.
5. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis. *Eye (Lond)* 2009; 23: 1496-1508.
6. Fekete GT, Buzney SM, Ogasawara H i wsp. Retinal circulatory abnormalities in type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2968-2975.
7. Bursell SE, Clermont AC, Shiba T i wsp. Evaluating retinal circulation using video fluorescein angiography in control and diabetic rats. *Curr Eye Res* 1992; 11: 287-295.
8. Tarr JM, Kaul K, Chopra M i wsp. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol* 2013; 2013: 343560.
9. Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 288: 831-836.
10. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J i wsp. Cukrzyca i dysfunkcja śródbłonna – krótkie spojrzenie na złożony problem. *Folia Cardiol Excerpta* 2011; 6: 109-116.
11. Frank RN, Keirn RJ, Kennedy A i wsp. Galactose-induced retinal capillary basement membrane thickening: prevention by Sorbinil. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 1519-1524.
12. Sun W, Oates PJ, Couthcher JB i wsp. A selective aldose reductase inhibitor of a new structural class prevents or reverses early retinal abnormalities in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2006; 55: 2757-2762.

13. Hammes HP, Martin S, Federlin K i wsp. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11555-11558.
14. Zong H, Ward M, Stitt AW. AGEs, RAGE, and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 244-252.
15. Stern DM, Yan SD, Yan SF i wsp. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 1-15.
16. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect* 2004; 6: 1219-1225.
17. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
18. Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001; 18: 945-959.
19. Clarke M, Dodson PM. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 573-586.
20. Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP i wsp. Effect on roboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 1-4.
21. Comer GM, Ciulla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 508-518.
22. Ishida S, Usui Y, Yamashiro K i wsp. VEGF164 is proinflammatory in the diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2155-2162.
23. Zhang XL, Wen L, Chen YJ i wsp. Vascular endothelial growth factor up-regulates the expression of intracellular adhesion molecule-1 in retinal endothelial cells via reactive oxygen species, but not nitric oxide. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 338-343.
24. Hombrebueno JR, Ali IHA, Xu H i wsp. Sustained intraocular VEGF neutralization results in retinal neurodegeneration in the Ins2 (Akita) diabetic mouse. *Sci Rep* 2015; 5: 18316.
25. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 752-765.
26. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y i wsp. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 311-315.
27. Otani A, Takagi H, Suzuma K i wsp. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 1998; 82: 619-628.
28. Semba RD, Huang H, Luttly GA i wsp. The role of O-GlcNAc signaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics Clin Appl* 2014; 8: 218-231.
29. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A i wsp. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001; 158: 147-152.
30. Doganay S, Evereklioglu C, Er H i wsp. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2002; 16: 163-170.
31. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA i wsp. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 309-317.
32. Kowluru RA. Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta Diabetol* 2001; 38: 179-185.
33. Galvão I, Rago F, Moreira IZ. Angiotensin 1-7 and Inflammation. W: Santos RAS (red.). *Angiotensin-(1-7). A Comprehensive Review*. Springer Nature Switzerland, Cham 2019; 201-218.
34. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 689-692.
35. Barber AJ, Lieth E, Khin SA i wsp. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791.
36. Carrasco E, Hernández C, Miralles A i wsp. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care* 2007; 30: 2902-2908.
37. García-Ramírez M, Hernández C, Villarreal M. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2009; 52: 2633-2641.
38. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018; 61: 1902-1912.
39. Simó R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 23-33.
40. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The Significance of Vascular and Neural Apoptosis to the Pathology of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1156-1163.
41. Simó R, Bandello F, Egan C i wsp. Topical administration of somatostatin and brimonidine in the early stages of diabetic retinopathy: results of the EUROCONDOR study. 2017 ARVO Annual Meeting Abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 5797.