

JOANNA ADAMIEC, JOLANTA OFICJALSKA-MŁYŃCZAK, MARIA HANNA NIŻANKOWSKA

Rola wybranych cytokin w rozwoju retinopatii cukrzycowej

The Role of Cytokines in the Development of Diabetic Retinopathy

Katedra i Klinika Okulistyki AM we Wrocławiu

Streszczenie

Patomechanizm rozwoju retinopatii cukrzycowej pozostaje wciąż niewyjaśniony. Doniesienia z ostatnich lat zdają się przemawiać za immunologiczno-zapalnym podłożem zmian śródbłonna naczyniowego siatkówki. Przewlekłe niedotlenienie tej struktury gałki ocznej wiąże się z rozwojem patologicznych naczyń oraz błon włóknisto-naczyniowych w przestrzeni witreoretinalnej. Kluczową rolę w tym procesie spełniają cytokiny prozapalne. W pracy przedstawiono patogenetyczne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej z udziałem TNF- α i IL-6 (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1301–1305).

Słowa kluczowe: retinopatia cukrzycowa, czynnik martwicy nowotworu α , interleukina 6, hiperglikemia, hipoksja.

Abstract

The development of proliferative diabetic retinopathy's pathogenesis is still unknown. Last years publications seems to show an immuno-inflammatory base of structural and functional retinal vessels endothelial cells's changes. Chronical retinal ischemia leads to the development of pathological vessels and formation of fibro-vascular tissue at the vitreoretinal interface. Of particular importance in the development and progression of diabetic retinopathy is the role of proinflammatory cytokines. This publication tries to estimate the role of TNF- α and IL-6 in the pathogenesis of diabetic retinopathy (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1301–1305).

Key words: diabetic retinopathy, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6, hyperglycaemia, hypoxia.

Retinopatia cukrzycowa pozostaje wiodącą przyczyną utraty wzroku wśród zawodowo aktywnej populacji uprzemysłowionych krajów świata. Wciąż wzrasta liczba chorych na cukrzycę. W najbliższych latach powikłania tej choroby będą więc poważnym problemem społecznym. Wczesne rozpoznanie opisywanej endokrynopatii ma podstawowe znaczenie w zapobieganiu mikroangiopatii cukrzycowej. Nie tylko glikemia, ale również inne czynniki, takie jak: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, są wskaźnikami wymagającymi ciągłej, wnikliwej kontroli. W toku badań przeprowadzonych przez *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) oraz *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS) wykazano, iż intensywna insulino-terapia, nawet w przypadkach okresowego wzrostu glikemii, w znacznej mierze zapobiega progresji zmian na dnie oka. Aby skutecznie le-

czyć, należy jednak dokładnie poznać wiele procesów prowadzących do powstania opisywanej mikroangiopatii. Znaczny postęp wysokospecjalistycznych metod badawczych umożliwił przesunięcie ciężaru badań z histologii i biochemii na poziom molekularny. Zidentyfikowano część procesów biochemicznych związanych z cukrzycowym uszkodzeniem siatkówki w następstwie aktywacji białkowej kinazy C- β , zwiększonej produkcji VEGF (*vascular endothelial growth factor*), nasilenia procesów oksydacyjnych, wzmożonego metabolizmu glukozy szlakiem fruktozowym oraz wewnątrzkomórkowego wzrostu stężenia sorbitolu i końcowych produktów glikacji białek (AGEs – *advanced glycosylation end products*) [1].

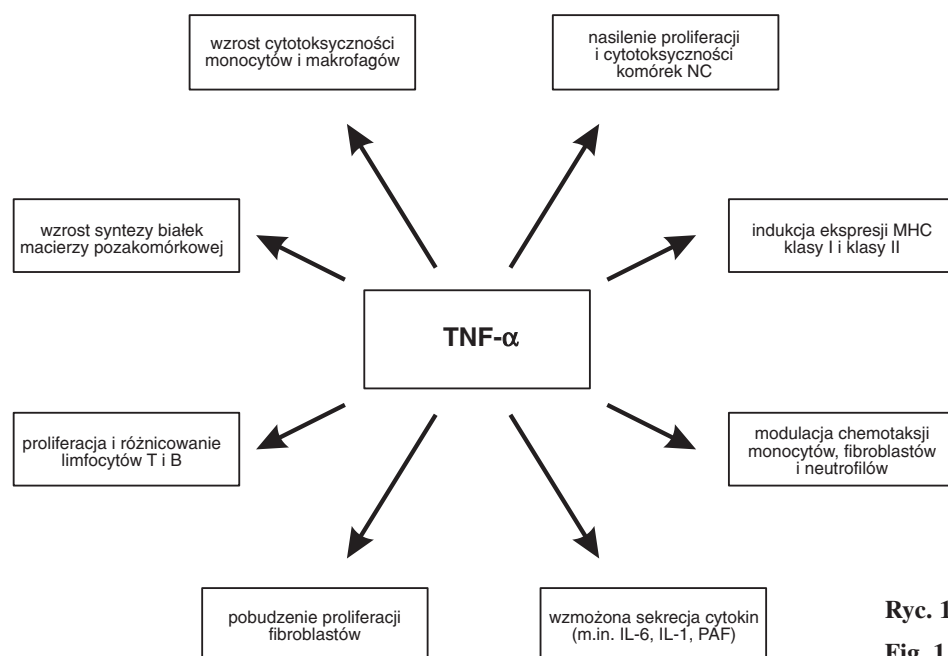
W przeprowadzonych badaniach doświadczalnych wykazano, iż w rozwoju opisywanej mikroangiopatii, obok reakcji o podłożu immunologicz-

nym, istotną rolę odgrywają procesy zapalne. Retinopatię cukrzycową cechuje wyraźny wzrost zależnej od przeciwciał odpowiedzi immunologicznej. Współczesne badania kliniczne z tego zakresu koncentrują się na roli cytokin i czynników wzrostu w patogenezie powikłań naczyniowych cukrzycy. Zaburzenie śródbłonna, wynikające ze zwiększonego w tej chorobie wytwarzania wolnych rodników tlenowych, ma fundamentalne znaczenie w patologicznym skurczu naczyń. Towarzyszące cukrzycy, od samego jej początku, zaburzenia metaboliczne (długotrwała hiperglikemia) są odpowiedzialne za degenerację i zanik pericytów, pogrubienie błony podstawnej i wreszcie uszkodzenie szczelności śródbłonna. W retinopatii prostej wykazano, iż przepływ siatkówkowy jest znacznie zwiększony przez rozszerzenie kapilarów przy jednoczesnej zaburzonej autoregulacji naczyń siatkówki. Przerwanie bariery krew-siatkówka jest kluczowym momentem w progresji zmian ze stadium nieproliferacyjnego w proliferacyjne. Stadium proliferacyjne charakteryzuje aktywacja i rozplem komórek śródbłonna przy jednoczesnej adhezji leukocytów do ściany naczyń siatkówki, co skutkuje zamknięciem ich światła. Dochodzi do hipoksji tkanek, niedokrwienia i w dalszej kolejności neowaskularyzacji z udziałem czynników wazoproliferacyjnych. Proliferacyjną retinopatię cukrzycową (PDR – *proliferative diabetic retinopathy*) cechuje neowaskularyzacja w obrębie siatkówki oraz ciała szklistego, przebiegająca z tworzeniem się błon włóknisto-naczyniowych w przestrzeni witreoretinalnej.

Istotne znaczenie w rozwoju powikłań ocznych cukrzycy odgrywają TNF- α , IL-1, IL-6. Czynniki te są polipeptydami zaangażowanymi

w komunikację między komórkami. Ich znaczący udział wykazano w rozwoju wielu stanów chorobowych o podłożu zapalnym oraz autoimmunologicznym. TNF- α , IL-6 są cytokinami prozapalnymi, indukującymi przerwanie bariery krew-siatkówka przez rozluźnienie ścisłych połączeń między poszczególnymi komórkami śródbłonna naczyń siatkówki, a także między komórkami nabłonka barwnikowego siatkówki. TNF- α , oprócz udziału w procesach zapalnych, odgrywa znaczącą rolę w neowaskularyzacji i reakcjach naczynioruchowych. Czynniki znacznie pobudzającymi wydzielanie opisywanej cytokiny są hipoksja oraz patologicznie zmodyfikowane białka (*methylglyoxal-modified proteins*), które zwiększają stopień ekspresji mRNA TNF- α . Swoje liczne funkcje spełnia między innymi dzięki zdolnościom do pobudzania syntezy innych cytokin sprzężonych czynnościowo z TNF- α , białek macierzy pozakomórkowej, modulację chemotaksji monocytów i fibroblastów, a także wpływ na stopień ekspresji molekuł adhezyjnych w naczyniach siatkówki. Nie bez znaczenia jest również stwierdzenie obecności opisywanej cytokiny w ciele szklistym pacjentów z PDR, a także infiltracja TNF- α w obszarze śródbłonna naczyń i białek macierzy pozakomórkowej błon proliferacyjnych w przebiegu proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej [3].

W badaniach przeprowadzonych przez ośrodek w Japonii wykazano, że im bardziej zaawansowane stadium retinopatii cukrzycowej, tym większe wytwarzanie TNF- α przez pobudzone komórki wielojądrzaste [4]. Tanaka et al. [4] opublikowali wyniki badań na zwierzętach, dokumentując związek retinopatii cukrzycowej ze stałym wzrostem stężenia TNF- α we krwi. Przeprowa-



Ryc. 1. Wybrane funkcje TNF- α

Fig. 1. The role of TNF- α

dzone przez Doganay et al. [2] badania *in vivo* potwierdziły powyższą zależność. Uzyskane dane pozwalają wysunąć hipotezę, iż nadmierna synteza TNF- α wiąże się z inicjacją i progresją powłok naczyńowych w cukrzycy.

Aktywność TNF- α jest ściśle związana z występowaniem swoistych dla tego czynnika receptorów: TNF-RI oraz TNF-RII. Oba typy tych cząsteczek występują na powierzchni prawie wszystkich komórek. Rozpuszczalne ich formy są wydzielane przez komórki wytwarzające TNF- α (w tym przez komórki nabłonka barwnikowego siatkówki oraz komórki głojowe) w wyniku proteolitycznego rozpadu [3, 5]. Czynnikiem indukującym ten proces jest sam TNF- α . Zakres funkcji spełnianych przez TNF-R obejmuje stabilizację samego TNF- α , zmniejszenie wrażliwości komórek na działanie opisywanego czynnika, a także hamowanie biologicznej aktywności TNF- α [5]. U zdrowych osób stwierdzono znaczne gromadzenie się omawianych struktur receptorowych zarówno w ciele szklistym, jak i w surowicy krwi.

Badaniem współzależności TNF- α – TNF-R w odniesieniu do stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej zajął się zespół z Londynu pod kierunkiem Limba [3]. Określano stężenie TNF-R w surowicy krwi chorych na cukrzycę z towarzyszącą PDR lub retinopatią prostą. Uzyskane wyniki odnoszono do wytwarzania *in vitro* TNF- α przez elementy morfotyczne krwi i same komórki jednojądrzaste stymulowane LPS (lipopolisacharydy – *lipopolysaccharides*). Kluczowym wnioskiem było stwierdzenie, iż w surowicy osób z aktywną retinopatią cukrzycową występują znacznie wyższe stężenia TNF-RI i TNF-RII w porównaniu z grupą pacjentów wolnych od mikroangiopatii siatkówki oraz osób zdrowych.

W modelu doświadczalnym, po stymulacji LPS komórek wielojądrzastych stwierdzono znacząco niższe stężenie aktywnego i immunoreaktywnego TNF- α w surowicy pacjentów z retinopatią proliferacyjną w stosunku do pacjentów leczonych z powodu cukrzycy, u których nie obserwowano zmian na dnie oka oraz u osób zdrowych. Po aktywacji LPS komórek mononuklearnych wykazano natomiast istotny wzrost stężenia aktywnej formy TNF- α w surowicy pacjentów z PDR w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez towarzyszącej retinopatii oraz u osób zdrowych [3]. Wyniki takie sugerują, iż nasilone wytwarzanie TNF- α przez izolowane komórki jednojądrzaste jest trudne do wykrycia ze względu na obecność większej ilości TNF-R. Tezę tę potwierdzają późniejsze obserwacje po zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko TNF-RI oraz TNF-RII. Wykazano znacznie wyższe stężenie biologicznie aktywnej postaci TNF- α u chorych

z występującą proliferacyjną retinopatią cukrzycową [3]. Opisany wyżej mechanizm kontroli działania TNF- α przez TNF-R pozwala na wysunięcie hipotezy, iż duże stężenie TNF-R w surowicy pacjentów leczonych z powodu cukrzycy bez objawów proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej może hamować bezpośrednie działanie TNF- α na struktury naczyńowe siatkówki. Udowodniono jednak stabilizujące działanie rozpuszczalnej postaci TNF-R w stosunku do aktywnej postaci TNF- α , wyrażające się hamowaniem inaktywacji TNF- α i wydłużeniem jego okresu półtrwania w krwiobiegu [3].

W toku późniejszych badań przeprowadzonych przez zespół Limba [5] dokonano oceny stężenia TNF-RI oraz TNF-RII w ciele szklistym pacjentów z PDR, proliferacjami witreoretinalnymi (PVR – *proliferative vitreoretinopathy*), przedarciovym odwarstwieniem siatkówki (RRD – *rhegmatogenous retinal detachment*) oraz u chorych poddanych witrektomii z powodu otworu w płamce. Stwierdzono, iż liczba tych cząsteczek u pacjentów z PDR, PVR, nieskomplikowanym RRD (*rhegmatogenous retinal detachment*) znacznie przewyższa stężenia obserwowane w szkliskach pacjentów z otworem w płamce oraz materiale pobranym ze zwłok. Wartości stężenia TNF-RI oraz TNF-RII były zbliżone zarówno u pacjentów z cukrzycą typu I, jak i typu II.

Czas trwania choroby nie miał wpływu na liczbę opisywanych cząsteczek receptorowych [5]. W warunkach przerwania bariery krew–siatkówka wątpliwości może budzić pochodzenie rozpuszczalnej formy TNF-R (sTNF-R) – krew lub miejscowa, wewnątrzgałkowa sekrecja. W badaniach porównawczych między osobami z PDR bez krwotoku doszkliskowego oraz pacjentami, u których wystąpiło powikłanie wykazano zbliżone wartości TNF-R w ciele szklistym. Stąd wniosek, iż źródłem oznaczonego w ciele szklistym sTNF-R pozostaje jego miejscowa synteza. W świetle tych danych Limb określa sTNF-R jako marker aktywności TNF- α w przebiegu cukrzycowej retinopatii proliferacyjnej [5].

IL-6 to cytokina prozapalna o wielokierunkowym działaniu. Uznawana jest za jeden z głównych czynników zaangażowanych w procesy immunologiczne, reakcję zapalną oraz zjawisko krwiotworzenia. Doświadczalne podanie doszkliskowe roztworu aktywnej cząsteczki IL-6 inicjuje wewnątrzgałkowe procesy zapalne, które najczęściej są związane z przerwaniem bariery krew–siatkówka. IL-6 bezpośrednio i pośrednio (przez wzrost ekspresji VEGF) jest odpowiedzialna za zwiększoną przepuszczalność naczyń siatkówki oraz indukcję neowaskularyzacji. Wytwarzana jest przez liczne komórki, jak: makrofagi, monocyty, fibroblasty,

limfocyty T i B, komórki epidermalne, keratocyty, komórki śródbłonna, a także przez komórki mięśni gładkich naczyń. W gałce ocznej elementami wykazującymi zdolność syntezy tej cytokiny są: nabłonek barwnikowy, komórki nabłonka rogówki, keratocyty, komórki Müllera, tęczówka oraz ciało rzęskowe [7–9]. Sekrecję IL-6 pobudza niedotlenienie, końcowe produkty glikacji białek (AGE – *advanced glycation end-products*), kinaza proteinowa C oraz insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF-1 – *insulin-like growth factor*). Czynniki indukującymi jej aktywność są m.in. IL-1 oraz TNF- α . IL-6 hamuje zwrótnie wydzielanie TNF- α .

Badania Doganay et al. [2] nie wykazały wyraźnie wyższego stężenia IL-6 w monocytach osób ze źle kontrolowaną cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną. Tym niemniej Funatsu et al. [7] udokumentowali istotną zależność, iż stężenie omawianej cytokiny w cieczy wodnistej oraz ciecie szklistym koreluje z częstością występowania i aktywnością retinopatii cukrzycowej. Z badań wykluczono pacjentów, u których podczas zabiegu usunięcia zaćmy doszło do pęknięcia tylnej torby, po długotrwałych zabiegach przeciwwąskowych, z rubeozą tęczówki, a także jaskrą neowaskularną. Autorzy wykazali zależność od gradientu stężeń dyfuzję czynników wazoproliferacyjnych z tylnego do przedniego odcinka gałki ocznej, a także wzajemną korelację stężeń. Stwierdzono wyraźnie wyższe wartości stężenia analizowanej cytokiny w gałce ocznej u pacjentów z aktywną proliferacyjną retinopatią cukrzycową w porównaniu z chorymi, u których rozwój powikłań został zahamowany. Zwiększoną sekrecję cząsteczek cytokiny zaobserwowano u pacjentów z aktywną neowaskularyzacją. Jednocześnie stężenie IL-6 w gałkach ocznych tych chorych znacznie przewyższało stężenia w surowicy krwi. W toku badań nie wykazano wyraźnej korelacji między stężeniem IL-6 a HbA1c [7, 8] stąd wysunięto wniosek, iż pomiar stężenia IL-6 w cieczy wodnistej oraz ciecie szklistym chorych z retinopatią cukrzycową mógłby spełniać ważną rolę w prognozowaniu dalszego przebiegu retinopatii cukrzycowej.

Kolejne badania z tego zakresu, m.in. Funatsu [6, 10], potwierdziły korelację stężenia IL-6 z częstością występowania retinopatii cukrzycowej oraz stopniem jej zaawansowania.

Na uwagę zasługują obserwacje dotyczące stężeń IL-6 u pacjentów z obrzękiem płamki [6, 10]. Podłożem tego zaburzenia jest przerwanie bariery krew–siatkówka, co prowadzi do przenikania płynu z uszkodzonych kapilarów w struktury histologiczne siatkówki, uwalniania czynników wazoproliferacyjnych do szklistki oraz zwiększonego przylegania ciała szklistego do pola płamkowego. U badanych stwierdzono wyższe stężenie IL-6

w ciecie szklistym w porównaniu z grupą kontrolną, rekrutującą się spośród osób niechorujących na cukrzycę. Dodatkowo w wykonanej angiografii fluoresceinowej uwidoczniono znacznie bardziej zaawansowane zmiany w postaci zmniejszenia stopnia szczelności naczyń u pacjentów z wyższymi wartościami IL-6 i VEGF w porównaniu z pacjentami, u których nasilenie zmian anatomicznych było mniejsze [10]. Monocytna synteza IL-6, podobnie jak TNF- α , wyraźnie wzrasta w hiperglikemii. Wzrost jej stężenia prowadzi do przegrupowania mikrofilamentów aktyny oraz zmian morfologicznych w komórkach śródbłonna, co skutkuje zwiększoną przepuszczalnością naczyń siatkówki [10]. Oprócz działania bezpośredniego, opisywana cząsteczka powoduje zmiany w przepuszczalności naczyń przez pobudzenie sekrecji VEGF w wyniku interakcji monocytów z komórkami mięśni gładkich naczyń [6, 10]. Grupa badaczy z Japonii wykazała znaczny udział IL-6 w patomechanizmie cukrzycowego obrzęku płamki, szczególnie w aspekcie wzajemnych korelacji z VEGF [6, 8, 10].

Wyniki uzyskane przez grupę badaczy pod kierunkiem Funatsu potwierdzają obserwacje zespołu Yuuki et al. [11]. Badano nie tylko stężenie IL-6, VEGF, ale także TNF- α i IL-8. Stężenie IL-6 oraz IL-8 w ciecie szklistym było wyraźnie wyższe u chorych z zaawansowaną retinopatią cukrzycową, przy prawidłowych wartościach stężeń tych cytokin w surowicy. Stężenie TNF- α natomiast było znacznie podwyższone zarówno w ciecie szklistym, jak i w surowicy chorych z retinopatią cukrzycową proliferacyjną. Takie wyniki pozwalają wysunąć sugestię, iż cytokiny zapalne mogą mieć znaczenie w patomechanizmie opisywanej mikroangiopatii. Argumentem przemawiającym za trafnością powyższej hipotezy jest niewystępowanie w surowicy chorych na cukrzycę cytokin niezapalnych, takich jak: IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ [11].

Na podstawie tych danych, a także kolejnych badań, Funatsu wysuwa następującą hipotezę: w cieczy wodnistej stężenia IL-6 i VEGF ściśle korelują ze stężeniem białek, a występowanie cukrzycowego obrzęku płamki w znacznym stopniu zależy od zmian w obrębie części ciała szklistego przylegającego do pola płamkowego [6]. Stężenie opisywanych cytokin w komorze przedniej przewyższające stężenie w surowicy wyraźnie wskazuje na ich miejscową syntezę. Nie jest więc skutkiem przerwania bariery krew–siatkówka i biernego przenikania IL-6 i VEGF ze światła naczyń [6]. W przypadku ścisłego przylegania korowej części ciała szklistego do pola płamkowego jest wskazany zabieg witrektomii, co sprzyja wycofywaniu się zmian. Obserwowane zmiany w strukturze ciała szklistego są następstwem hiperglikemii i wyraźnie korelują ze zwiększonym stężeniem IL-6 i VEGF w ciecie szklistym i cieczy

wodnistej. Dochodzi do zmniejszenia przepuszczalności obwodowej szklistki, co powoduje większe nagromadzenie substancji indukujących obrzęk płamki i dłuższe działanie na struktury siatkówki.

Nakamura et al. [8] u chorych na cukrzycę podjęli próbę ustalenia korelacji między stężeniami IL-6 i AGEs w ciele szklistym. Dokonano analizy stężenia pentozydyny – jednego z produktów nieenzymatycznej glikacji i glikooksydacji białek. Wykazano cztero-, pięciokrotnie wyższe stężenia AGEs u pacjentów z retinopatią proliferacyjną w porównaniu z osobami zdrowymi. Także stężenie IL-6 u chorych znacznie przewyższało wartości grupy kontrolnej [8]. Dodatkowo ustalono wprost proporcjonalną zależność zmian stężeń obu badanych substancji.

Na tej podstawie Nakamura wysunął hipotezę, iż hiperglikemia oraz AGEs pobudzają uwalnianie IL-6 przez komórki Müllera, co może inicjować

bądź też przyspieszać progresję zmian w przebiegu mikroangiopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią cukrzycową wikłaną krwotokiem do szklistkowym stężenie IL-6 w ciele szklistym było wyższe niż u pacjentów z analizowaną mikropatią, u których nie stwierdzono wylewu krwi do komory ciała szklistego [8].

Ustalenie udziału TNF- α oraz IL-6 w rozwoju proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej nadal pozostaje problemem otwartym. Istotne znaczenie spełniają bowiem nie tylko odrębne funkcje poszczególnych cytokin, ale także wzajemne ich interakcje w procesach metabolicznych prowadzących nieuchronnie do rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej w gałce ocznej. Szczegółowe poznanie kaskady reakcji z udziałem cytokin pozwoli na opracowanie nowych metod terapeutycznych zarówno w zapobieganiu retinopatii cukrzycowej, jak i w leczeniu samego powikłania.

Piśmiennictwo

- [1] **Brownlee M:** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001, 414, 813–820.
- [2] **Doganay S, Evereklioglu C, Er H, Türkoz Y, Sevinç A, Mehmet N, Şavli H:** Comparison of serum NO, TNF- α , IL-1 β , sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Eye* 2002, 16, 163–170.
- [3] **Limb G, Soomro H, Janikoun S, Hollifield RD, Shilling J:** Evidence for control of tumor necrosis factor- α activity by TNF receptors in patients with diabetic retinopathy. *Clin Exp Immunol* 1999, 115, 409–414.
- [4] **Ohmori M, Harada K, Kitoh Y, Nagasaka S, Saito T, Fujimura A:** The functions of circulatory polymorphonuclear leukocytes in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Life Sci* 2000, 66, 1861–1870.
- [5] **Limb G, Hollifield R, Webster L, Charteris D, Chignell A:** Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001, 142, 1586–1591.
- [6] **Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Yamashita T, Hori S:** Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol* 2002, 133, 70–77.
- [7] **Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, Hori S:** Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, 243, 3–8.
- [8] **Nakamura N, Hasegawa G, Obayashi H, Yamazaki M, Ogata M, Nakano K, Yoshikawa T, Watanabe A, Kinoshita S, Fujinami A, Ohta M, Imamura Y, Ikeda T:** Increased concentration of pentosidine, an advanced glycation end product and interleukin-6 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003, 61, 93–101.
- [9] **Yoshida S, Sotozono C, Ikeda T, Kinoshita S:** Interleukin-6 [IL-6] production by cytokine-stimulated human Müller cells. *Curr Eye Res* 2001, 22, 341–347.
- [10] **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S:** Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003, 110, 1690–1696.
- [11] **Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, Kishi S:** Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications* 2001, 15, 257–259.

Adres do korespondencji:

Joanna Adamiec
Katedra i Klinika Okulistyki AM
ul. Chałubińskiego 2a
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.01.2005 r.

Po recenzji: 27.02.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 30.03.2005 r.

Received: 21.01.2005

Revised: 27.02.2005

Accepted: 30.03.2005