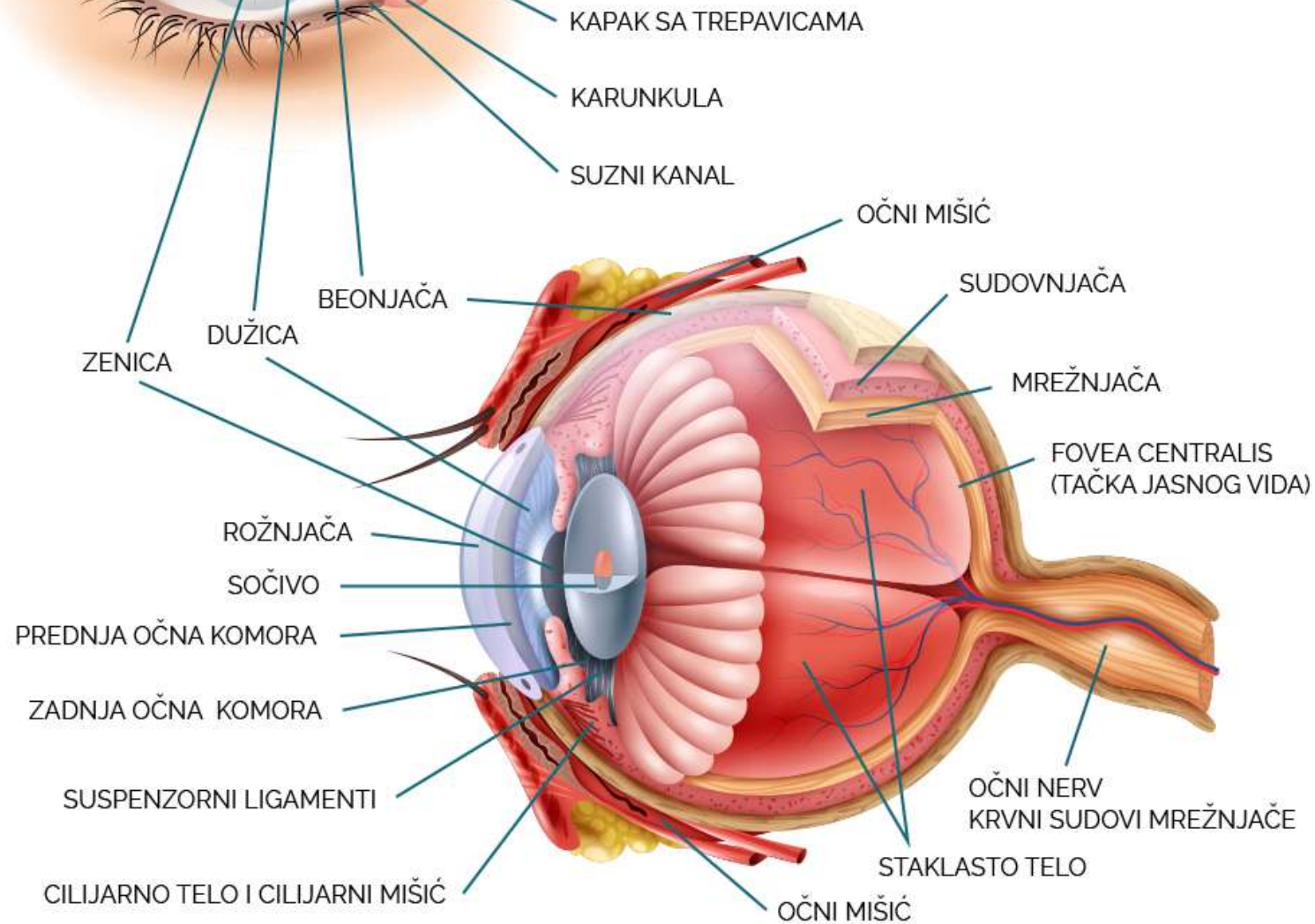


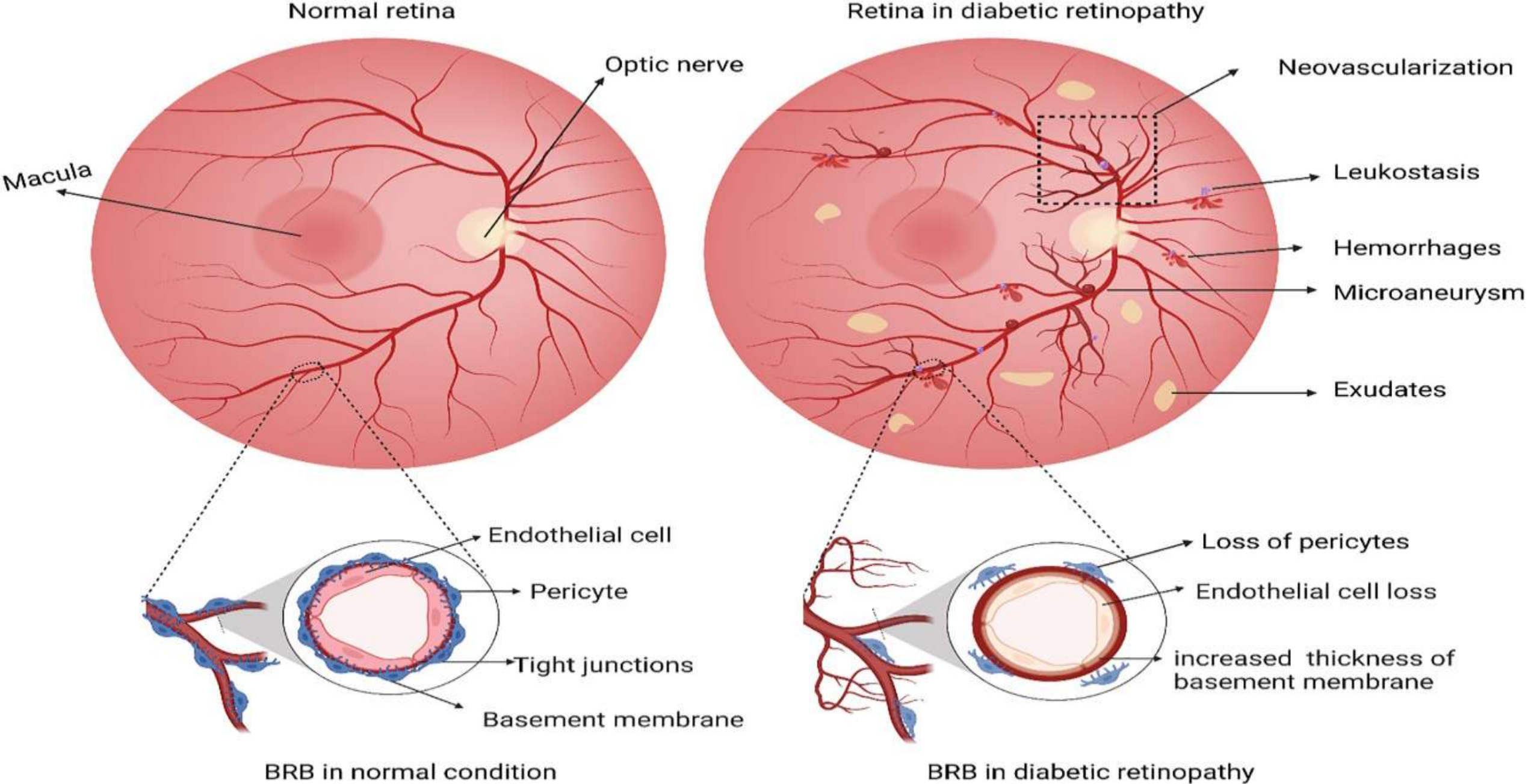
Dijabetesna retinopatija – vrste, simptomi i lečenje

Dr Ana Pavlović

Prof dr Dušan Djurić

GRAĐA OKA





Dijabetesna retinopatija

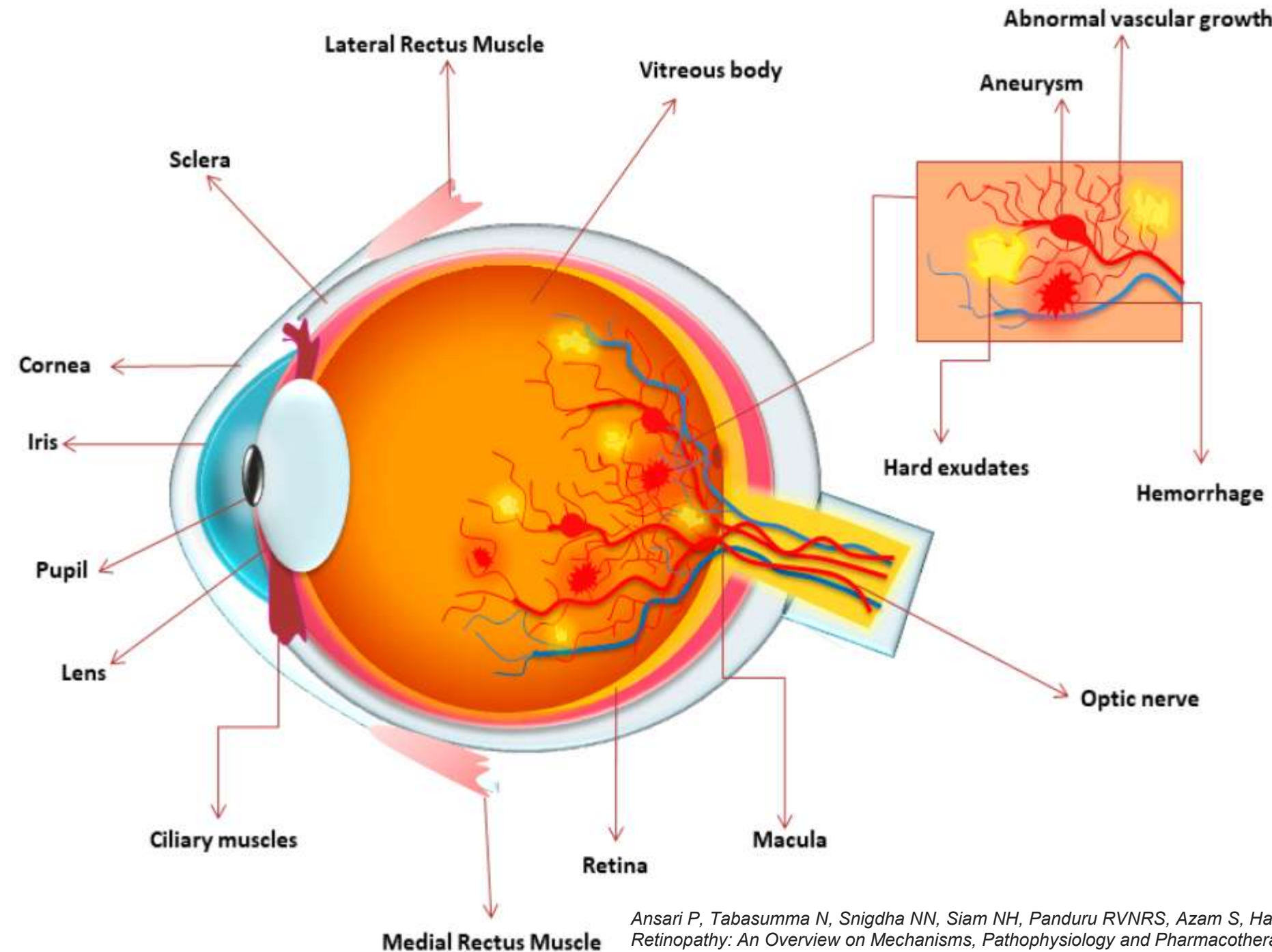
- Dijabetesna retinopatija (DR) uključuje mikroaneurizme ili teže lezije koje utiču na najmanje jedno oko.
- To je jedna od **najprisutnijih sekundarnih mikrovaskularnih komplikacija**, intrinzičnih za dijabetes melitus (DM), izazvana curenjem usled propadanja unutrašnje krvno-retinalne barijere i mikrovaskularne okluzije.
- DR igra vitalnu **ulogu u slepilu i oštećenju vida** u populaciji starosti 20–65 godina, širom sveta.
- Ukupno 2,6% globalnog slepila je posledica hiperglikemije.
- Nekoliko epidemioloških studija sugerise da je DR češći kod mladih osoba sa DM tipa 1, a ne tipa 2 i stoga predstavlja značajno opterećenje za socio-ekonomiju zbog svojih efekata na radno sposobne osobe.

Dijabetesna retinopatija je skoro asimptomatska

- Vrlo malo vizuelnih ili oftalmoloških simptoma primećuje se pre potpunog slepila.
- Njegova patogeneza nije sigurna, iako su neke studije pokazale značajnu korelaciju sa:
 - apnejom u snu,
 - post-translacionim izmenama histona unutar hromatina i metilacijom DNK i nekodirajućim RNK.
- Neki specificirani faktori rizika za DR uključuju:
 - hiperglikemiju,
 - hipertenziju,
 - gojaznost,
 - godine,
 - pol, rasu i genetiku.
- DR je progresivan zdravstveni izazov, ali prevencija je moguća, a poboljšano znanje o osnovnim mehanizmima bolesti i njenom ranom otkrivanju moglo bi da minimizira gubitak vida.

Mehanizam dijabetesne retinopatije i klasifikacija I/II

- DR je klasifikovan kao najveća sekundarna komplikacija koja se najčešće javlja kod osoba sa dijagnozom DM.
- Klasifikovan je kao **najdokumentovanija mikrovaskularna pretnja za dijabetičare.**
- Nedostatak dijagnoze ili blagovremene terapijske intervencije može dovesti do:
 - oštećenja vida,
 - delimičnog slepila i
 - oftalmoloških komplikacija izvan ovih efekata.
- Razumevanje mehanizama uključenih u DR od velike je važnosti kako bi se obezbedila:
 - pravilna dijagnoza,
 - procena i
 - lečenje ove bolesti.



Različite patološke komplikacije kod dijabetičke retinopatije:

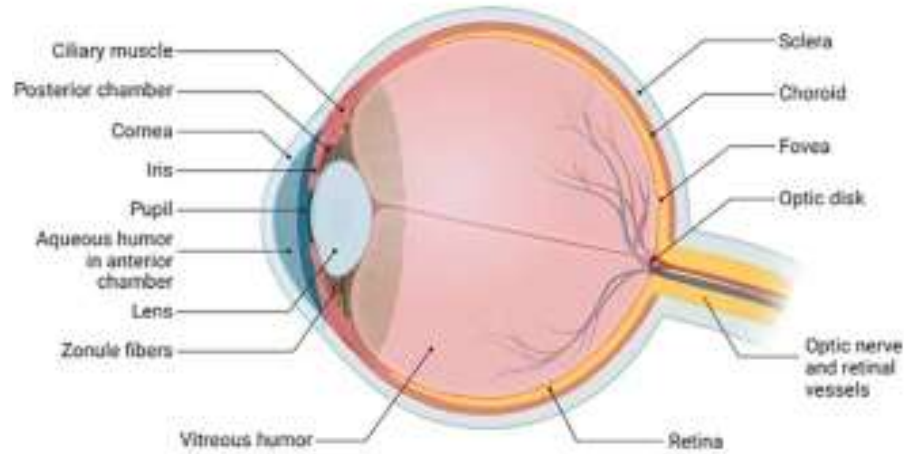
Anatomija komplikacija sa kojima se suočavaju kao što su krvarenje i mikroaneurizme u retinalnim sudovima, abnormalni razvoj krvnih sudova na površini mrežnjače i akumulacija žućkaste guste tečnosti prema sredini mrežnjače dovodi do formiranja edema.

Mehanizam dijabetesne retinopatije i klasifikacija

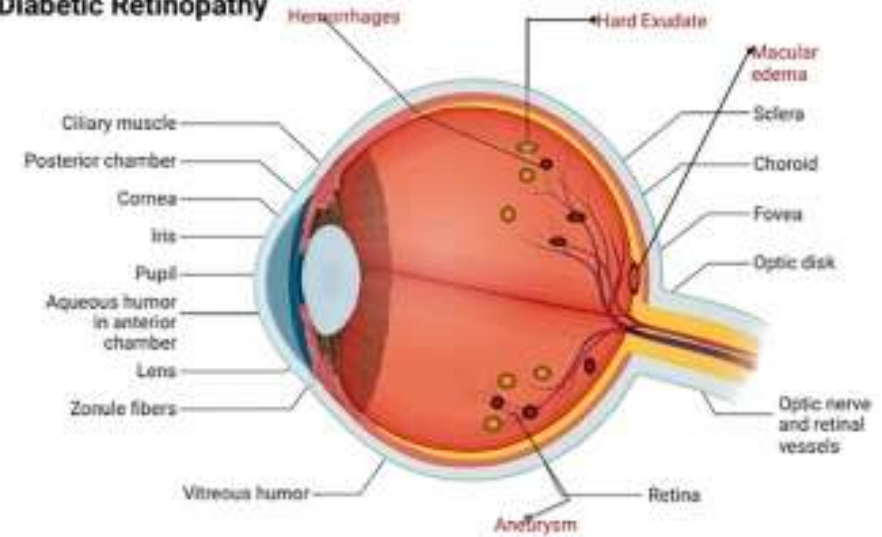
II/II

- U zavisnosti od patofiziologije mikrovaskularnih aneurizmi, preretinalne vaskularizacije, hemoragije u mrežnjači, intraretinalnih mikrovaskularnih abnormalnosti (*intraretinal microvascular abnormalities*, IRMA) i drugih kliničkih obrazaca, DR se može diferencirati u dve glavne klase, naime, PDR i NPDR.
 - **PDR** prvenstveno počinje abnormalnim rastom fibroznog vezivnog tkiva na površini mrežnjače.
 - **NPDR** nastaje usled lezija unutar retinalnih kapilara koje su rezultat edema, krvarenja, mikroaneurizme krvnih sudova i/ili začepljenja kapilara.
- Uporni DME kao i vaskularno curenje izazivaju formiranje tvrdih eksudata u jezgru makule.
- Ovi obrasci mogu varirati od blagih do teških, u zavisnosti od početka i trajanja komplikacija.
- Više vrsta istraživanja je sprovedeno i u toku je, ali patološki mehanizam DR ostaje nejasan kao rezultat odsustva uzoraka retine životinja i nedostupnosti uzoraka ljudi.
- U obrascu formiranja DR različitih medijatora uključujući citokine, faktore rasta, faktore koagulacije, neurotrofične faktore, vazoaktivne agense i upale

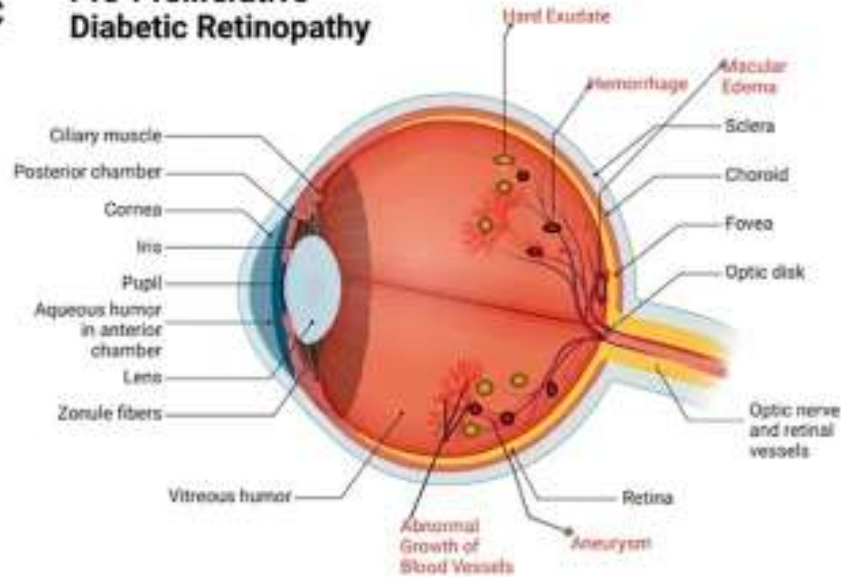
A NORMAL VISION



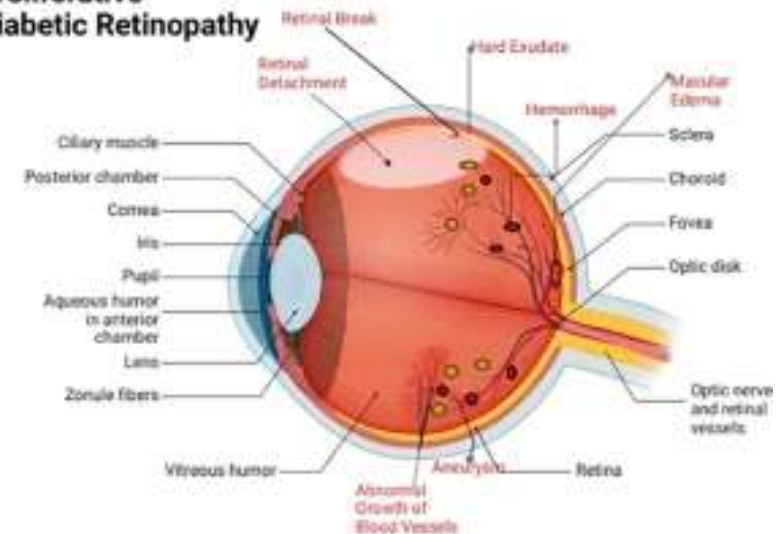
B Non Proliferative Diabetic Retinopathy



C Pre-Proliferative Diabetic Retinopathy



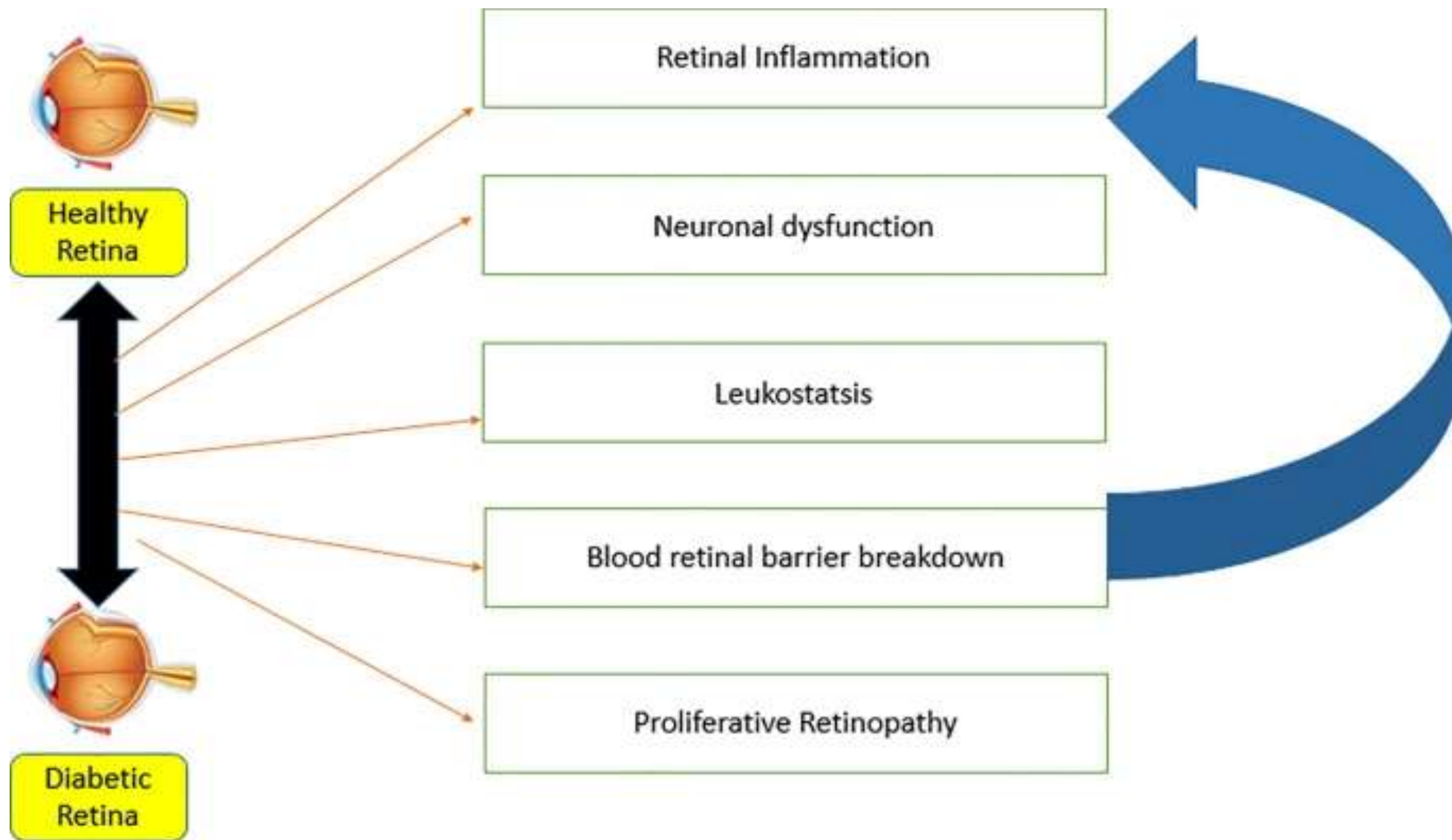
D Proliferative Diabetic Retinopathy



Hiperglikemija kod dijabetesne retinopatije

I/IV

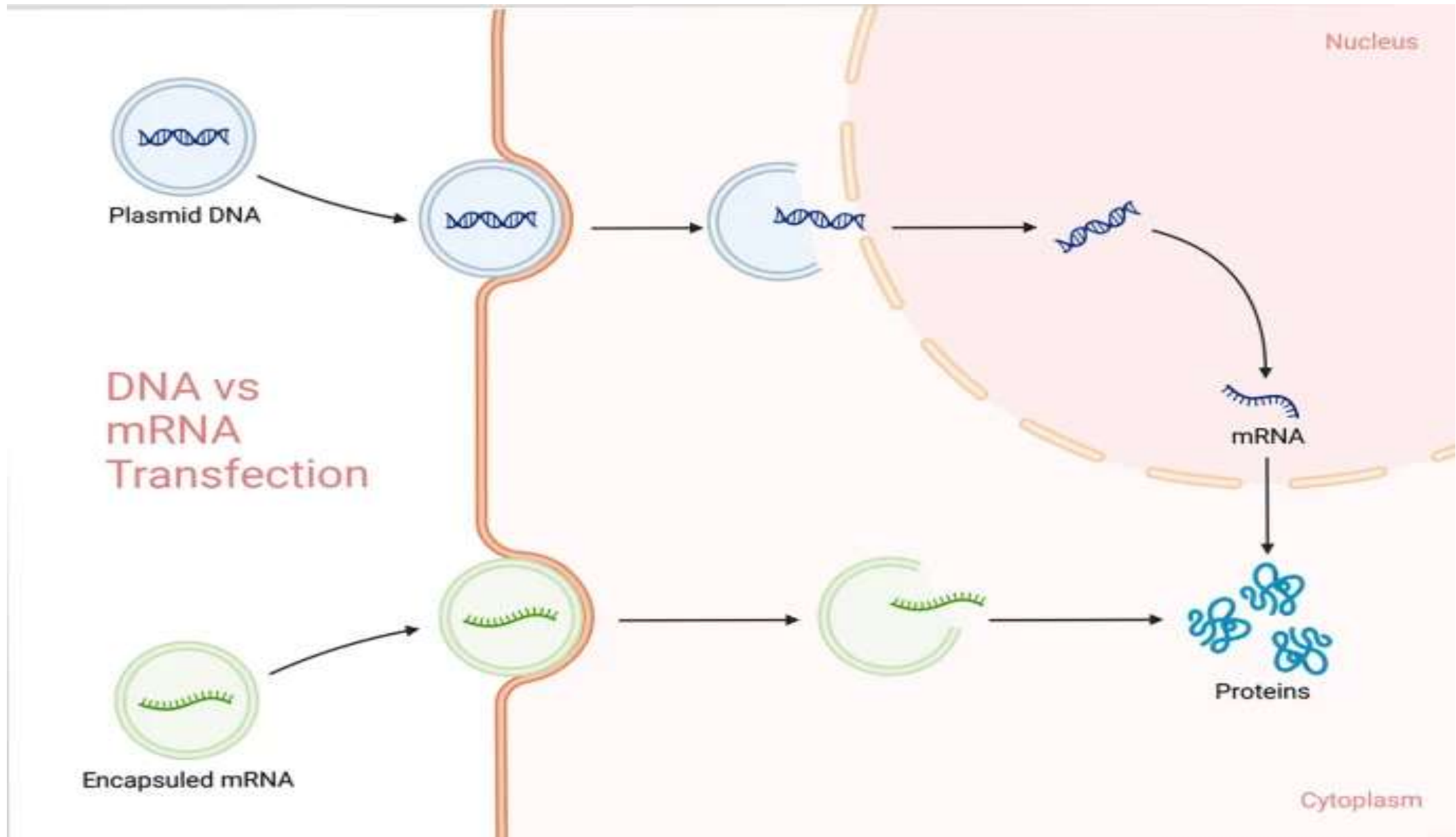
- Hiperglikemija je klinička manifestacija dijabetesa i odnosi se na eskalirani nivo glukoze u krvi zbog insuficijencije insulina.
- Povišen nivo glukoze izaziva neenzimsku glikozilaciju koja uzrokuje povećanje složenih umreženih supstanci poznatih kao **krajnji proizvodi napredne glikacije** (*advanced glycation end products, AGE*).
- Formiranje AGE dovodi do brojnih sekundarnih komplikacija, na primer, povećanja **intracelularnih reaktivnih vrsta kiseonika** (*reactive oxygen species, ROS*), što uzrokuje oštećenje ćelija retine izazvano oksidativnim stresom.
- Eskalirajuća proizvodnja AGE je pokazala smanjenje standardnih nivoa mRNA **faktora koji potiče od pigmentnog epitela** (*pigment epithelium-derived factor, PEDF*), koji koherentno inicira upalu i oštećenje unutar mikrovaskularnih endotelnih ćelija mrežnjače, pošto PEDF ima zaštitnu ulogu.



Hiperglikemija kod dijabetesne retinopatije

II/IV

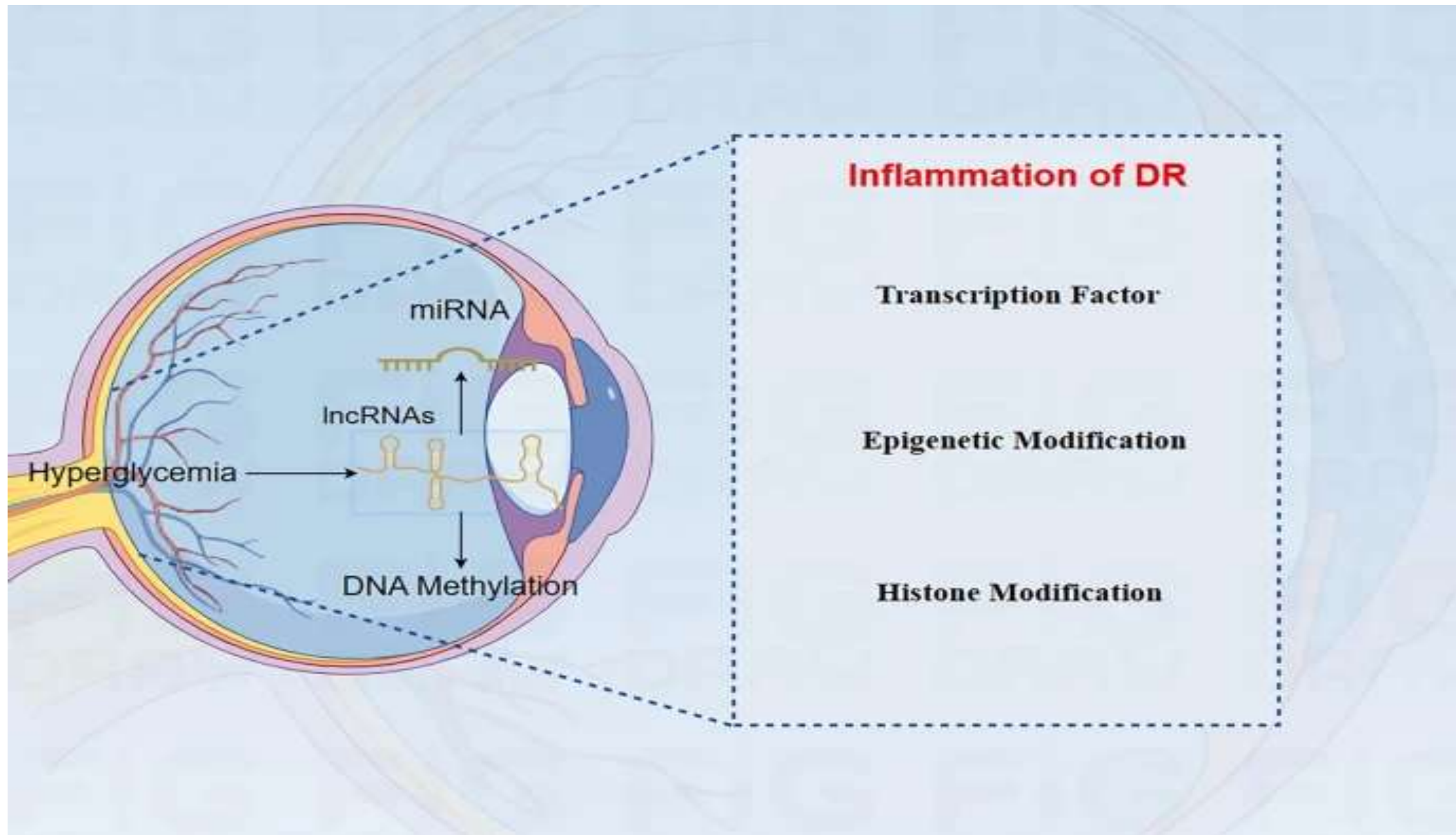
- Ovo istovremeno pokreće enzimski kompleks nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADPH) oksidazu i nuklearni faktor-B (*nuclear factor-B*, NF- κ B), što dovodi do:
 - **upale i**
 - **oštećenja ćelija.**
- Upala izazvana u sudovima uključuje aktivnosti biomolekula kao što su lipoprotein-PLA2, sekretorna fosfolipaza A2 IIA i proinflamatorni citokini (TNF- α i IL-1 β).
- Slično, povišenje nivoa glukoze aktivira metabolički put poliola, koji u hiperglikemijskim uslovima izaziva proizvodnju sorbitola iz glukoze sa kofaktorom NADPH.
- Sorbitol se posledično metaboliše u fruktozu pomoću sorbitol dehidrogenaze pomoću kofaktora NAD⁺, a reakcija se reguliše enzimom zvanim aldoza reduktaza (*aldose reductase*, AR).
 - Zbog svojih hidrofилnih karakteristika, hiperprodukcija sorbitola oštećuje ćelije retine izazivajući **intracelularni osmotski disbalans**.
 - Metabolizam fruktoze proizvodi njene glikozilirajuće derivate 3-deoksiglukozon i fruktoza-3-fosfat, koji naknadno eskalira oksidativni stres u pericitima i drugim ćelijama retine putem promocije AGE.



Hiperglikemija kod dijabetesne retinopatije

III/IV

- Očigledno je da indukcija oksidativnog stresa, koji kompromituje ćelije retine, direktan put da se **hiperglikemija razvije u dijabetičnu retinopatiju**.
- Ovaj sve veći oksidativni stres uzrokuje gubitak neuronskih i pericitnih ćelija, što dovodi do blokiranih kapilara.
- Začepljeni kapilari i povećan broj krvnih sudova izazivaju izobličenje i deformaciju mikrovaskularne strukture mrežnjače.
- **Degeneracija ćelija pericita** počinje progresivnom stimulacijom PKC- δ signalizacije, uzrokovanom povišenim nivoima glukoze u krvi.
- Nalet signalizacije stimuliše ekspresiju protein kinaze C- δ (*protein kinase C- δ* , PKC- δ , koju kodira *Prkc d*) i p38 mitogen-aktivirane protein kinaze, i uzrokuje **defosforilaciju PDGF receptora** i smanjuje njihovu signalizaciju u nishodnom toku i na taj način dovodi do samoposredovane smrti ćelije pericita.
- U hiperglikemijskim situacijama, povišeni nivoi glukoze izazivaju fluks u glikolitičkom putu, koji zatim eskalira intracelularne nivoe NADH, dajući istovremeno povećanje ciklusa trikarboksilne kiseline i odnosa laktata i piruvata u tkivu.



Hiperglikemija kod dijabetesne retinopatije

IV/IV

- Ova reakcija napreduje u **priliv prekomernih elektrona u mitohondrije** koji utiču na formiranje reaktivnih vrsta kiseonika, što opet dovodi do **retinalnog oksidativnog stresa**.
- Ovo uzrokuje metabolizam DNK koji potencira nuklearni enzim PARP (*poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase*, poli-adenozin difosfat-riboza polimeraza) i naglašavanje aktivacije NF- κ B, što pojačava formiranje faktora tumorske nekroze- α (*umor necrosis factor- α* , TNF- α) i gena zavisnih od NF- κ B , izazivajući pogoršanje oksidativnog stresa.
- Kontrolisano istraživanje sprovedeno na modelima pasa sa galaktozemijom, ilustrovalo je značajne tačke i mrlje hemoragije i retinalne vaskularne aneurizme nakon manifestacije retinopatije.
- Obrnuto dejstvo ekstremnog oštećenja obično prouzrokovano mikrovaskularnim ćelijama retine ne može se lako izvesti, čak ni uz visoko intenzivan tretman i efikasnu kontrolu glikemije.

Poremećaj insulinske signalizacije kod retinopatije I/II

- **Peptidni anabolički hormon**, insulin, ima veliki uticaj na apsorpciju različitih makromolekula, kao što su masne kiseline, ugljeni hidrati, proteini, u ćelijama.
- Insulin u obrnutoj interakciji sa glukagonom reguliše metabolizam glukoze u jetri.
- Ove reakcije su posredovane putem transdukcije signala.
- **Krvno-retinalna barijera** deluje prirodno pružajući privilegiju imuniteta oku; tako, na fiziološkom standardnom nivou insulina, mehanizam transporta preko ove barijere snažno funkcioniše.
- Sa abnormalnom koagulacijom ili nedostatkom insulina, ovaj mehanizam je poremećen.

Poremećaj insulinske signalizacije kod retinopatije

II/II

- Rezultati istraživanja sprovedenog na iskrvavljenim životinjama radi ispitivanja nivoa transporta insulina sugerišu opadanje brzine transporta insulina jer je poremećena fiziološka funkcija glijalnih, neuronskih i vaskularnih ćelija retine.
 - Tačan put kojim je ugrožen mehanizam transporta nije u potpunosti razjašnjen, ali su predloženi neki verovatni uzroci.
- Nedavna istraživanja su otkrila da aktivacija insulinskog receptora u mikrovaskularnim ćelijama retine ima različite efekte kao što su preklapanje insulinskih receptora, supstrata insulinskog receptora-1 (*insulin receptor substrate-1*, IRS-1), fosfatidilinozitol 3-kinaze (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3K) i fosfotirozina u neuronskim ćelijama pacova.
 - Pošto je signalni put insulina regulisan različitim proteinima, različite IR podgrupe će verovatno signalizirati drugačije.
- Druga studija, sprovedena na hiperglikemijskim pacovima, pokazala je povećanje nivoa insulinskih receptora u ćelijama mrežnjače.
 - Evidentno je da postoji korelacija nivoa insulina sa retinopatijom; međutim, potrebno je sprovesti dalja istraživanja kako bi se razjasnio mehanizam.

Patofiziologija

I/VI

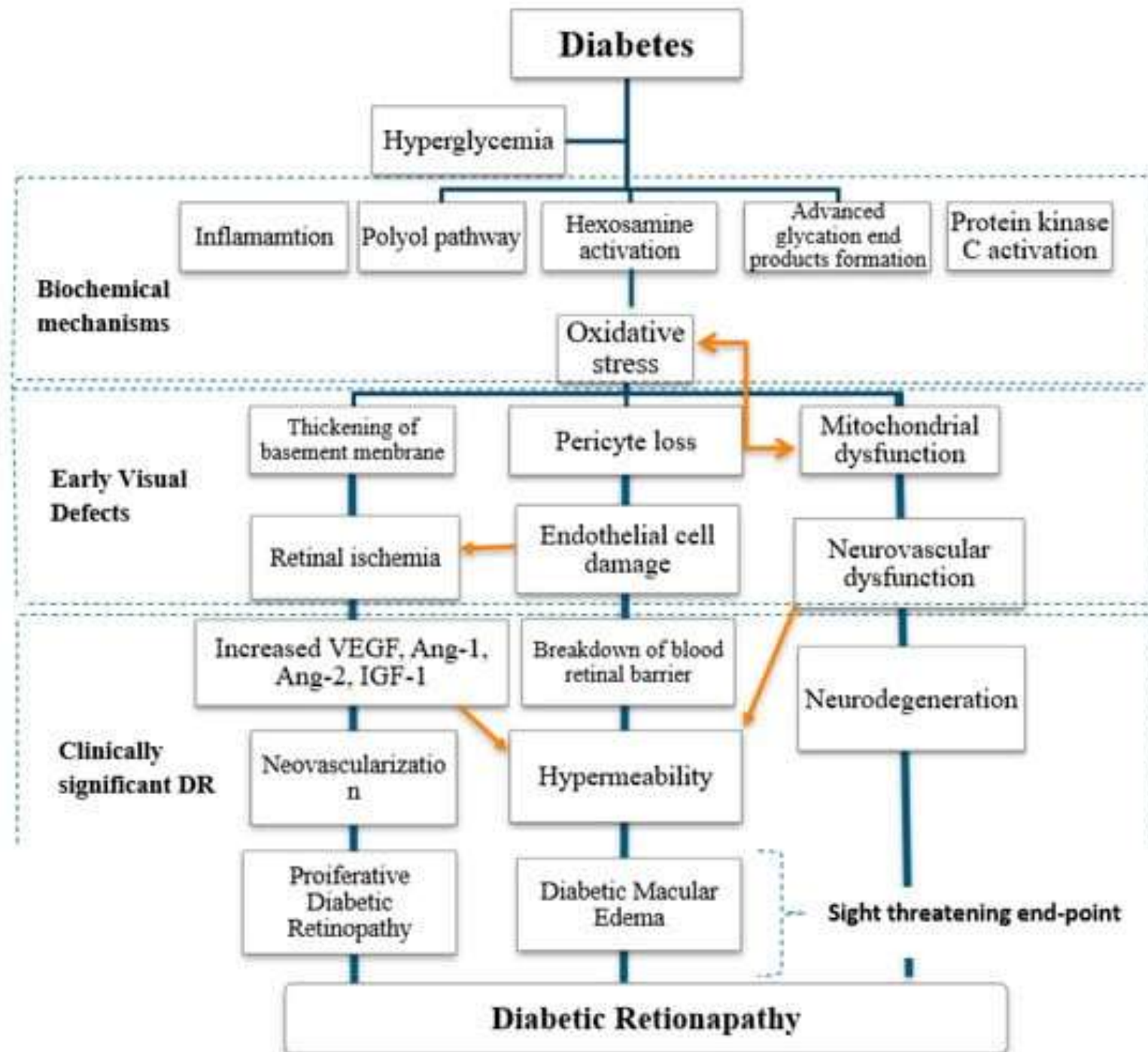
- Dijabetička retinopatija je **mikrovaskularno oboljenje** koje se na različite načine karakteriše na osnovu povišenog vaskularnog protoka i vaskularnog curenja usled:
 - prisustva vaskularnih lezija,
 - zapaljenja ćelija,
 - edema u tkivima,
 - ekspresije adhezionih molekula i citokina,
 - reaktivne glije,
 - apoptoze unutrašnje ćelije retine i
 - neovaskularizacija.
- U patogenezi dijabetične retinopatije, **hiperglikemija** igra važnu ulogu.

Patofiziologija

II/VI

- Biohemijski putevi povezani sa vaskularnim oštećenjem izazvanim hiperglikemijom uključuju:
 - **povišen fluks glukoze putem poliolnog puta,**
 - **akumulaciju AGE-produkata, zapaljenje**
 - **aktivaciju protein kinaze C** (heksozaminski put).
- Preobilje superoksida u mitohondrijama izazvano hiperglikemijom dovodi do oksidativnog stresa, koji deluje kao stresor, povezujući sve ove metaboličke puteve.

Diagrammatic synopsis of the pathogenesis and pathophysiology of Diabetic Retinopathy.

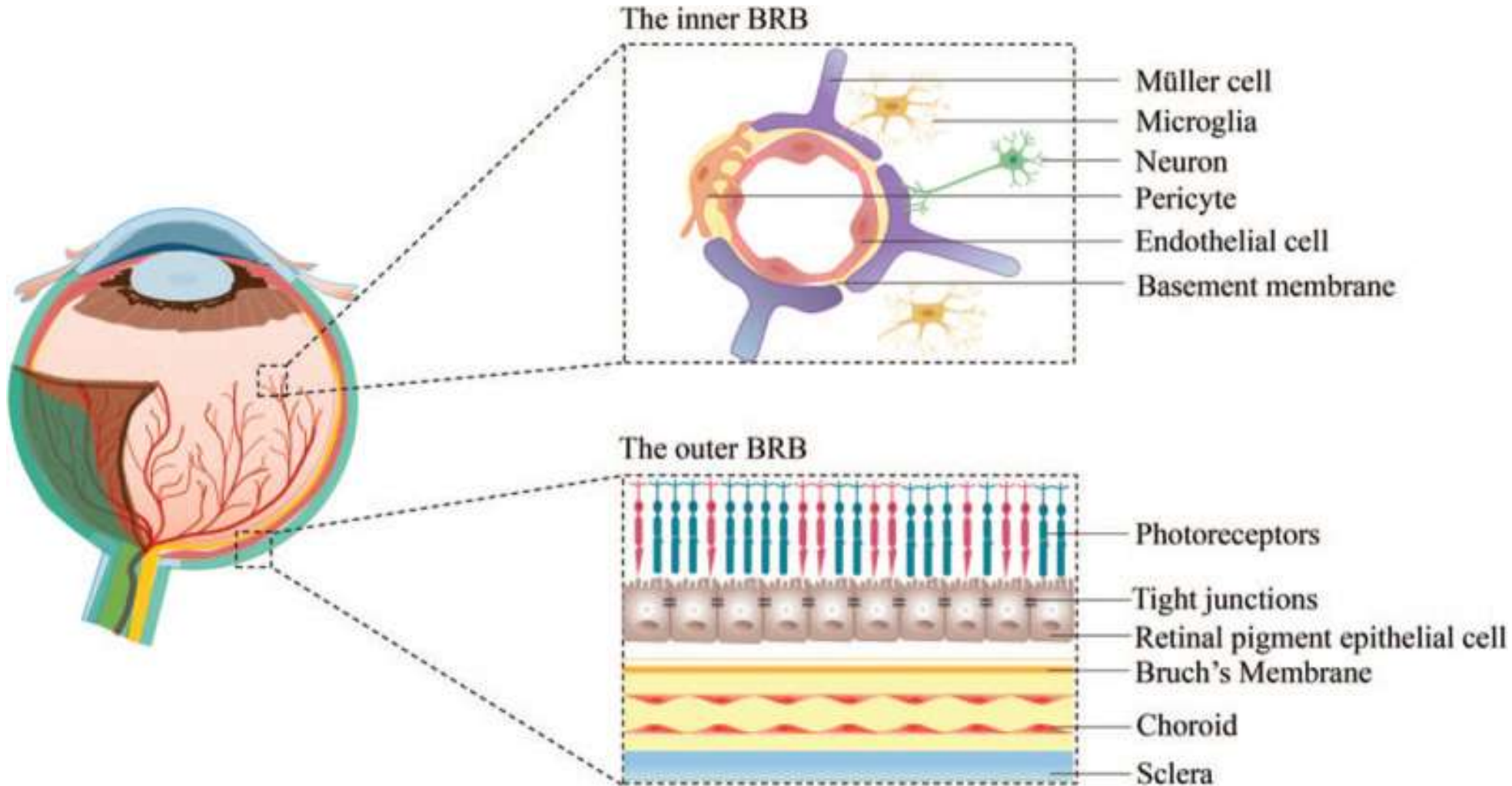


Patofiziologija

III/VI

- Oksidativni stres dovodi do višestrukih ranih kliničkih obeležja dijabetične retinopatije (DR) koji uključuju **zadebljanu bazalnu membranu, apoptozu pericita i mitohondrijalnu disfunkciju**, što sve zajedno dovodi do **raspada krvno-retinalne barijere** (*Blood-retinal barrier*, BRB).
- Oštećenje BRB zadebljava mrežnjaču, kao i povećanje leukocitoze, što je **intravaskularni imuni odgovor** i jedna od ranih klinički prepoznatljivih patologija DR.
- On uzrokuje prijanjanje belih krvnih zrnaca (*white blood cells*, WBC) za endotelne ćelije koje oblažu krvne sudove koje utiču na **začepljenje kapilara i vaskularno curenje**.

Structure of the blood-retinal barrier (BRB)



Patofiziologija

IV/VI

- DR nastaje usled oksidativnog stresa izazvanog hiperglikemijom kroz niz biohemijskih mehanizama.
- Prema mikrovaskularnoj patologiji, oštećenje endotela usled gubitka pericita izaziva hipoperfuziju koja dovodi do **neovaskularizacije** i ugrožava integritet BRB.
- Ovo na kraju dovodi do tačaka koje ugrožavaju vid, koje su glavne komplikacije DR.
- S druge strane, periciti pružaju strukturnu podršku kapilarima;
 - stoga je gubitak pericita povezan sa oštećenjem endotelnih ćelija, zajedno sa oblačastim infiltratima, mikroaneurizmama i tačkastim i mrljastim krvarenjima.

Patofiziologija

V/VI

- Gubitak pericita i oštećenje endotela dovodi do okluzije kapilara i lokalne ishemije, što aktivira faktor 1 koji izaziva hipoksiju (*hypoxia-inducible factor*, 1HIF-1).
- Nakon toga, aktivacija ovog faktora dodatno povećava ekspresiju faktora rasta vaskularnog endotela (*vascular endothelial growth factor*, VEGF).
- Zajedno sa drugim angiogenim faktorima Ang-1 i Ang-2, VEGF indukuje **vaskularnu permeabilnost**.

Patofiziologija

VI/VI

- U završnoj fazi patologije, neovaskularizacija i neurodegeneracija igraju ključnu ulogu.
- **Neurodegeneracija** je rezultat smanjene regulacije nekoliko vitalnih neurotrofičnih faktora izazvane hiperglikemijom, uključujući:
 - NGF (faktor rasta nerava),
 - PEDF (faktor koji potiče od pigmentnog epitela),
 - RBP (protein koji vezuje retinoid interfotoreceptora) i
 - Somatostatin.
- **Neovaskularizacija** uključuje:
 - pojačanu regulaciju pro-angiogenih faktora (VEGF, Ang-1, Ang-2),
 - faktor rasta izveden iz trombocita (PDGF) i
 - faktori rasta vazoaktivnih hepatocita.
- Neovaskularizacija stvara delikatne i propusne krvne sudove koji pogoduju krvarenju u staklastom telu.
- Ponavljanje takvih krvarenja dovodi do formiranja fibrovaskularnih ožiljaka i glioze, čija kontrakcija izaziva krajnje tačke koje ugrožavaju vid, naime, PDR i DME.

Epidemiologija

- Dijabetes melitus predstavlja skup metaboličkih bolesti i na osnovu svojih mehanizama klasifikovan je uglavnom u dve kategorije, dijabetes tipa 1 i tip 2.
- Povezan je sa širokim spektrom makrovaskularnih i mikrovaskularnih (retinopatija, neuropatija, nefropatija) komplikacija.
- Studijska grupa za kontrolu dijabetesa i komplikacija (*The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)–EDIC), (DCCT)–EDIC (Epidemiologija intervencija dijabetesa) nedavno je sproveda 30-godišnju studiju praćenja na osobama sa dijabetesom tipa 1 i procenila da su osobe bez DR podložnije progresiji vizuelnog oštećenje (2,9%) nego oni sa manjim DR na početku (5,7%).
- Druga slična studija je otkrila da je učestalost DR veća među muškarcima sa dijabetesom jer je utvrđeno da imaju viši nivo hemoglobina A1c, produženi period dijabetesa, veći sistolni krvni pritisak i čestu upotrebu insulina.

Faktori rizika dijabetičke retinopatije (DR)

- DR je uporno stanje očnog dna koje čini 80% gubitka vida kod osoba sa dijabetesom i stoga utiče na kvalitet života, kao i na povećanje finansijskog tereta za društvo.
- Faktori rizika dijabetičke retinopatije su:
 - **njeno trajanje,**
 - **prisustvo dijabetičke nefropatije,**
 - **neuropatija,**
 - **čir na stopalu i amputacija,**
 - **hipertenzija,**
 - **nivo holesterola i triglicerida u serumu,**
 - **glukoza u krvi natašte,**
 - **nivo HbA1c i**
 - **starost pacijenta.**

Genetski faktori rizika od retinopatije

- U skladu sa različitim studijama blizanaca, DR je klasifikovan kao **poligeni poremećaj koji je genetski nasleđen**, pri čemu su istraživači otkrili očigledno porodično grupisanje.
- Utvrđeno je da su DR i PDR 27% i 52% nasledni.
- Studije su pokazale da porodična anamneza DR povećava rizik od DR među pojedincima skoro dva do tri puta.
- Na pojavu dijabetičke retinopatije utiče i etnička pripadnost prema (Afroamerikanaci).

Drugi faktori rizika za dijabetičku retinopatiju

- dislipidemija,
- visok BMI,
- pubertet,
- trudnoća,
- operacija katarakte.

Dijagnoza I/VI

- Dijagnostičke tehnike koje se mogu koristiti za dijagnozu, identifikaciju i ispitivanje dijabetične retinopatije, kao i efikasnost lečenja, su:
 - **direktna i indirektna oftalmoskopija,**
 - **stereoskopska digitalna i fotografija fundusa,**
 - **midrijatična ili nemidrijatična digitalna fotografija u boji ili monohromatska fotografija u jednom polju,**
 - **ultraširokog polja fluoresceinska angiografija fundusa (*ultrawide-field fundus fluorescein angiography*, UVFA),**
 - **optička koherentna tomografija (*optic coherence tomography*, OCT) i**
 - **optička koherentna tomografija-angiografija (*optic coherence tomography-angiography*, OCT-A),**
 - **fluoresceinska angiografija.**
- Najčešći metod dijagnoze dijabetičke retinopatije je **oftalmoskopija.**

Dijagnoza II/VI

- U poređenju sa stereoskopskom fotografijom u boji u sedam polja, nedilatirana oftalmoskopija ima nisku osetljivost, posebno kada je izvode praktičari koji nisu uključeni u lečenje očiju.
- **Direktna oftalmoskopija**, kada se radi od strane neoftalmologa, može otkriti približno 50% slučajeva proliferativne retinopatije u normalnim kliničkim situacijama.
- Grupa za istraživanje dijabetičke retinopatije (*The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) za rano lečenje potvrdila je ocenjivanje stereoskopskih fotografija fundusa u boji u sedam standardnih polja (*seven standard fields*, SSF) kao priznati standard za dijagnozu DR.
- Iako je ovaj metod precizan i ponovljiv, zahteva upotrebu profesionalnih fotografa i čitača fotografija, kao i naprednu fotografsku opremu, obradu filma i arhiviranje.

Dijagnoza III/VI

- Takođe je korišćena metodologija dijagnoze dijabetičke retinopatije na osnovu jednopoljne fotografije fundusa.
- Pacijenti sa dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 su uzastopno fotografisani kroz nefarmakološki proširenu zenicu korišćenjem digitalne monohromatske nemidrijatske fotografije sa jednim poljem (*single-field digital monochromatic non-mydratic photography*, SNMDP), a zatim farmakološki prošireni pre nego što ih je pregledao oftalmolog pomoću oftalmoskopije i sa stereoskopijom u boji od 30° fotografije snimljene u SSF-ovima.
- Komparativne studije koje su bile dobro planirane pokazale su da se fotografija fundusa u jednom polju može koristiti kao rana dijagnostička tehnika za dijabetičku retinopatiju, otkrivajući osobe sa retinopatijom i preporučujući ih za oftalmičku dijagnozu i negu.
- ETDRS grupa je uvela standardne stereoskopske fotografije fundusa u sedam polja za dijagnozu težine dijabetičke retinopatije.
- Za dobijanje novog rekorda korišćena je fotografija fundusa; stoga se preporučuje metodologija za procenu retinopatije.

Dijagnoza IV/VI

- Jedan od najznačajnijih razvoja u poslednjoj deceniji bila je sve veća upotreba **ultraširokog polja fluoresceinske angiografije fundusa** (*ultrawide-field fundus fluorescein angiography*, UVFA) i OCT-a u DR za dijagnozu.
 - UVFA snima do 200° periferne mrežnjače u samo jednom kadru.
 - Prema nedavnim istraživanjima, može se koristiti za pregled 3,2 puta veće površine mrežnjače za razliku od konvencionalnih sedam standardnih polja.
 - U poređenju sa tipičnih sedam standardnih polja, otkriveno je da UVFA prikazuje:
 - 3,9 puta više neperfuzije,
 - 1,9 puta više neovaskularizacije i
 - 3,8 puta više fotokoagulacije panretine.
- Njegovo korišćenje za bolje snimanje periferije retine može imati značajne implikacije na lečenje DR kod pacijenata.

Dijagnoza V/VI

- U dijagnozi DR, oftalmolozi čak koriste fluoresceinsku angiografiju i OCT za ispitivanje permeabilnosti (curenja) i debljine krvnih sudova u mrežnjači.
- Napredne tehnologije, kao što je **OCT angiografija**, postaju sve popularnije.
- Od svog nastanka, OCT je transformisao kliničku sliku za procenu i kontrolu bolesti kod većine poremećaja retine, uključujući DME.
 - To je neinvazivna metoda snimanja za dobijanje slike poprečnog preseka mrežnjače visoke rezolucije, sloja retinalnih nervnih vlakana i glave optičkog nerva.
- Trenutna tehnologija **optičke koherentne tomografije** (*optic coherence tomography*, OCT) treće generacije koristi izvor svetlosti sa *swept-source* (SS) za proizvodnju trodimenzionalnih rasterskih fotografija sa velikom mikrostrukturnom rezolucijom, opšte poznatom kao optička histologija.
 - **Optička koherentna tomografija angiografija** (*Optical coherence tomography angiography*, OCT-A), nedavni napredak, revolucionirala je sposobnost profesionalaca da istražuju složenu vaskulaturu mrežnjače bez upotrebe kontrastne boje.
 - **OCT-A** je neinvazivna dijagnostička tehnika koja generiše slike koje podsećaju na angiografske slike korišćenjem slike sa kontrastom pokreta.
 - Daje veoma detaljan prikaz vaskulature mrežnjače, omogućavajući precizno određivanje fovealne avaskularne zone (*foveal avascular zone*, FAZ) i dijagnozu manjih mikrovaskularnih anomalija kao što su proširenje FAZ-a, kapilarne neperfuzijske oblasti i intraretinalni cistični prostori.

Dijagnoza VI/Vl

- Sposobnost otkrivanja mikrovaskularnih promena u očima dijabetičara pre pojave očiglednih mikroaneurizme mogla bi imati dalekosežne posledice u budućnosti.
- **Fluoresceinska angiografija** je invazivna, skupa i dugotrajna procedura za otkrivanje vaskularnih promena uzrokovanih rupturom unutrašnje i spoljašnje krvno-retinalne barijere kod DR.
- Međutim, vaskulatura mrežnjače se može videti sa velikom preciznošću, što omogućava ispitivaču da uoči male mikroaneurizme i napravi razliku između njih (hiperfluorescentne) i punktiformne hemoragije (hipofluorescencija zbog efekta maskiranja).
- To je neophodna pretraga pre nego što se odluči za lasersku terapiju, kao što je razlikovanje ishemijskog edema mrežnjače od curenja, koje postaje belo nakon akumulacije boje (hipofluorescentno).
- Upotreba laserskih efekata u ovim okolnostima se ne predlaže jer povećava ishemiju retine.

Menadžment I/X

- Intervencije spadaju u tri sledeće kategorije kako bi se smanjio rizik od gubitka vida usled dijabetične retinopatije:
 - **primarna prevencija mikrovaskularnih problema,**
 - **rana identifikacija retinopatije i**
 - **efikasan tretman postojeće bolesti.**

Menadžment II/X

- Regulacija glukoze u krvi i krvnog pritiska moraju se striktno poštovati da bi se ograničila brzina i progresija DR.
- Neke randomizovane kontrolisane studije su pokazale da je regulacija krvnog pritiska nezavisni faktor rizika za ishode DR.
 - Prema istraživanju EDIC-a, svaki porast srednjeg krvnog pritiska za 5 mmHg ($p < 0,001$) povećava verovatnoću DR za 11%.
 - Uprkos činjenici da je tačan značaj regulacije krvnog pritiska kod optimalnih očnih ishoda pacijenata sa dijabetesom nejasan, treba podsticati strogu kontrolu krvnog pritiska .
- Lečenje dijabetesa, vođeno merenjem glukoze u krvi, smanjuje pojavu i razvoj DR kod dijabetesa tipa 1 i tipa 2.
 - Ozbiljnost diabetes melitusa (DM) je proporcionalna srednjem indeksu glikovanog hemoglobina (HbA1c), a striktno upravljanje glukozom pruža dugoročne prednosti u odlaganju ili izbegavanju DM, čak i kada je naknadna kontrola slaba.
- Oftalmološka randomizovana kontrolisana ispitivanja (RCT) potvrdila su da su upravljanje krvnim pritiskom i stroga kontrola glikemije ključni faktor koji se može promeniti i koji može smanjiti incidencu i razvoj DR.

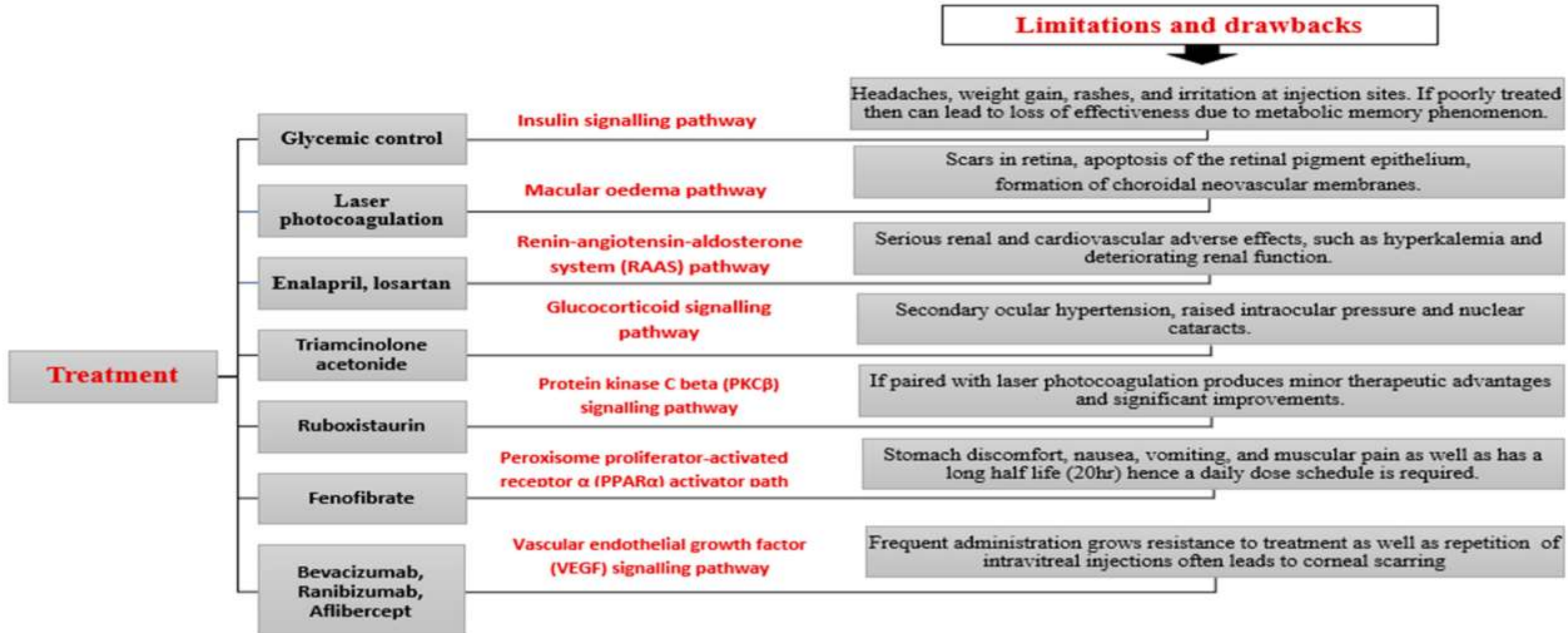
Menadžment III/X

- **Panretinalna laserska fotokoagulacija** (*Pan-retinal laser photocoagulation*, PRP), koja uključuje laserske punktate postavljene preko cele retine, isključujući centralnu makulu, je uspostavljena metoda za lečenje teške neproliferativne i proliferativne DR.
- Kod osoba sa teškom neproliferativnom i proliferativnom retinopatijom, panretinalna laserska fotokoagulacija smanjuje verovatnoću umerenog i teškog gubitka vida za 50 procenata.
- Utvrđeno je da su tretmani klinički izraženog dijabetičkog makularnog edema efikasna terapija, **koristeći fokalnu ili mrežnu lasersku fotokoagulaciju**, kao što je utvrđeno u studijskoj grupi za rano lečenje dijabetičke retinopatije na osnovu kliničkog pregleda fundusa.
- Postoji značajan dokaz da fokalna laserska fotokoagulacija smanjuje rizik od blagog gubitka vida za 50% do 70% i povećava mogućnost poboljšanja vida.

Menadžment IV/X

- Neki stručnjaci za mrežnjaču tvrde da bi **vazogeni antagonizam** mogao u potpunosti da zameni lasersku fotokoagulaciju, navodeći nove rezultate.
- Zbog svojih dugoročnih prednosti, ovaj vid tretmana ostaje značajan element terapijskog arsenala DR.
- Veća je verovatnoća da će makularna fotokoagulacija dati slične rezultate kao kod periferne panretinalne fotokoagulacije (*peripheral pan-retinal photocoagulation*, PRP), tj. ablacijom ishemijskog tkiva retine da bi se smanjilo oslobađanje VEGF-a iz hipoksičnih izvora.
- Od pionirskog istraživanja ETDRS-a i studije o dijabetičkoj retinopatiji (*Diabetic Retinopathy Study*, DRS), fotokoagulacija je ostala osnova terapije DR.
- Ovi tretmani su povezani sa:
 - niktalopijom,
 - prezbiopijom i laserskim skotomom,
 - smanjenjem perifernog polja.

Rezime trenutnih terapijskih tehnika za lečenje dijabetičke retinopatije (DR), uključujući njihova ograničenja i nedostatke



Menadžment V/X

- U jednoj studiji upoređeni su efekti **inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)** enalapрила na razvoj DR sa **inhibitorima receptora angiotenzina II** tipa 1 losartanom.
 - Mehanizmi ova dva leka za suzbijanje renin angiotenzin aldosteronskog sistema (RAAS) nemaju statistički značajne varijacije, što sugerše da su oba podjednako efikasna.
 - Kod dijabetičke retinopatije koja nije bila izražena i umerena dijabetička retinopatija uzrokovana dijabetes melitusom tipa 1, pokazalo se da upotreba kandesartan cileksetil, inhibitora receptora angiotenzina-II, smanjuje progresiju stanja.
- Međutim, u kliničkim ispitivanjima na ljudima, istraživačka grupa je identifikovala vrlo mala poboljšanja u gubitku vida, a uticaj **ruboksistaurina**, inhibitora C- β (*protein kinase C- β* , PKC- β) specifičnog za protein kinaze, bio je značajan samo kada je uparen sa laserskom fotokoagulacijom.
 - Iako rana istraživanja pokazuju da lečenje pacijenata sa dijabetesom **ruboksistaurinom**, inhibitorom protein kinaze C- β (PKC- β)-specifičnim, može poboljšati gubitak vida kod pacijenata sa DR.

Menadžment VI/X

- Iako najnoviji dokazi ukazuju na to da tretman **fenofibratom** smanjuje šanse za početak i progresiju DR kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, mehanizam kojim se ovo javlja izgleda da je nezavisan od smanjenja sistemskih lipida visoke gustine i srednjeg nivoa triglicerida koji se vidi u FIELD i klinička ispitivanja.
- **Somatostatin** (SST) je endogeni ciklični tetra dekaeptidni hormon koji proizvodi retina, pri čemu je pigmentni epitel retine (*retinal pigment epithelium* RPE) primarni izvor u ljudskom oku.
 - Somatostatinski receptori su mete analoga somatostatina kao što je oktreotid, za koje se pokazalo da su veoma efikasni u lečenju DR i DME.
- Upotreba lekova protiv vaskularnog endotelnog faktora rasta (*anti-vascular endothelial growth factor*, A-VEGF) kao što su **bevacizumab**, **ranibizumab** i **pegaptanib** u lečenju DR ispitana je u nedavnim istraživanjima.

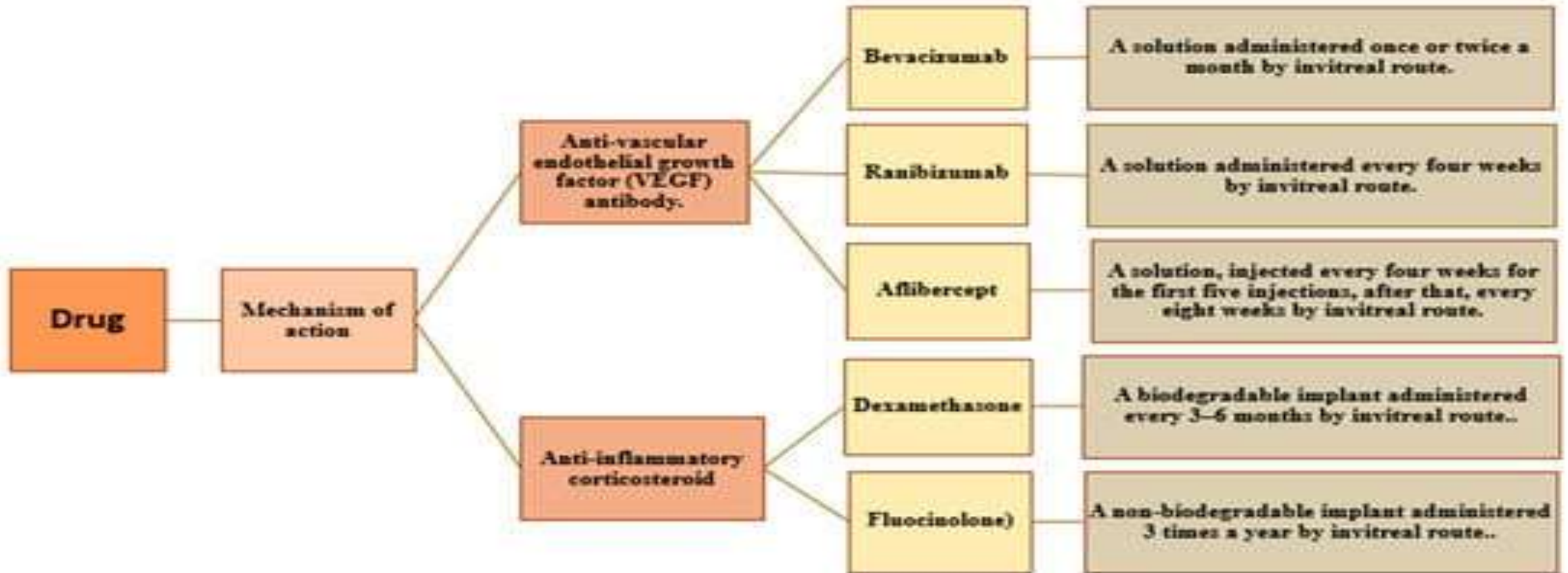
Menadžment VII/X

- Efekat **ranibizumaba** na dijabetički makularni edem proučavan je samo u jednoj velikoj randomizovanoj kontrolisanoj studiji.
 - Ranibizumab je 48-kDa fragment antitela koje cilja na sve izoforme humanog A-VEGF i ima veći afinitet vezivanja i kraći sistemski poluživot od bevacizumaba, ispunjenog rekombinantnog humanizovanog A-VEGF antitela koje je prvo korišćeno za lečenje raka debelog creva.
 - Ispitivanja RISE (*clinicaltrials.gov ID: NCT00473330*) i RIDE (*clinicaltrials.gov ID: NCT00473382*), koja su upoređivala ranibizumab 0,3 ili 0,5 mg sa placebo terapijom na mesečnom nivou, bila su ključna u upotrebi ranibizumaba za DME.
- Upotreba **bevacizumaba** za lečenje DR bez DME zasniva se na malom broju podataka.
 - Za lečenje klinički značajnog makularnog edema (CSME), studija BOLT (bevacizumab ili laserska terapija) je uporedila bevacizumab sa makularnim laserom (MLT).

Menadžment VIII/X

- Studije VISTA (*clinicaltrials.gov ID: NCT01363440*) i VIVID (*clinicaltrials.gov ID: NCT01331681*) rezultirale su odobrenjem **aflibercepta** za lečenje DME.
 - Aflibercept 2 mg primenjen svake 4 nedelje i aflibercept 2 mg svakih 8 nedelja nakon 5 mesečnih doza, i fokalni/mrežni laser su takođe testirani u ovim ispitivanjima.
 - Od početne do tri godine, osnovni vid se povećao za 10,5 slova, 10,4 slova i 1,4 slova ($p < 0,0001$).
 - Najčešći zabeleženi značajan neželjeni događaj na oku bila je katarakta.
 - Obe grupe aflibercepta imale su tri puta veće šanse da poboljšaju svoj DRSS (skala ozbiljnosti dijabetičke retinopatije) skor za najmanje dva koraka.
 - Upala je glavni faktor u DR; stoga se kortikosteroidi koriste u lečenju DR, posebno DME.
 - Kada je upareno sa fokusiranom laserskom fotokoagulacijom, značajno istraživanje Mreže za klinička istraživanja dijabetičke retinopatije (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, DRCR.net*) procenilo je efikasnost intra-vitrealnog triamcinolona u centru koji uključuje DME.

Rezime tretmana za dijabetički makularni edem koji su trenutno dostupni na tržištu



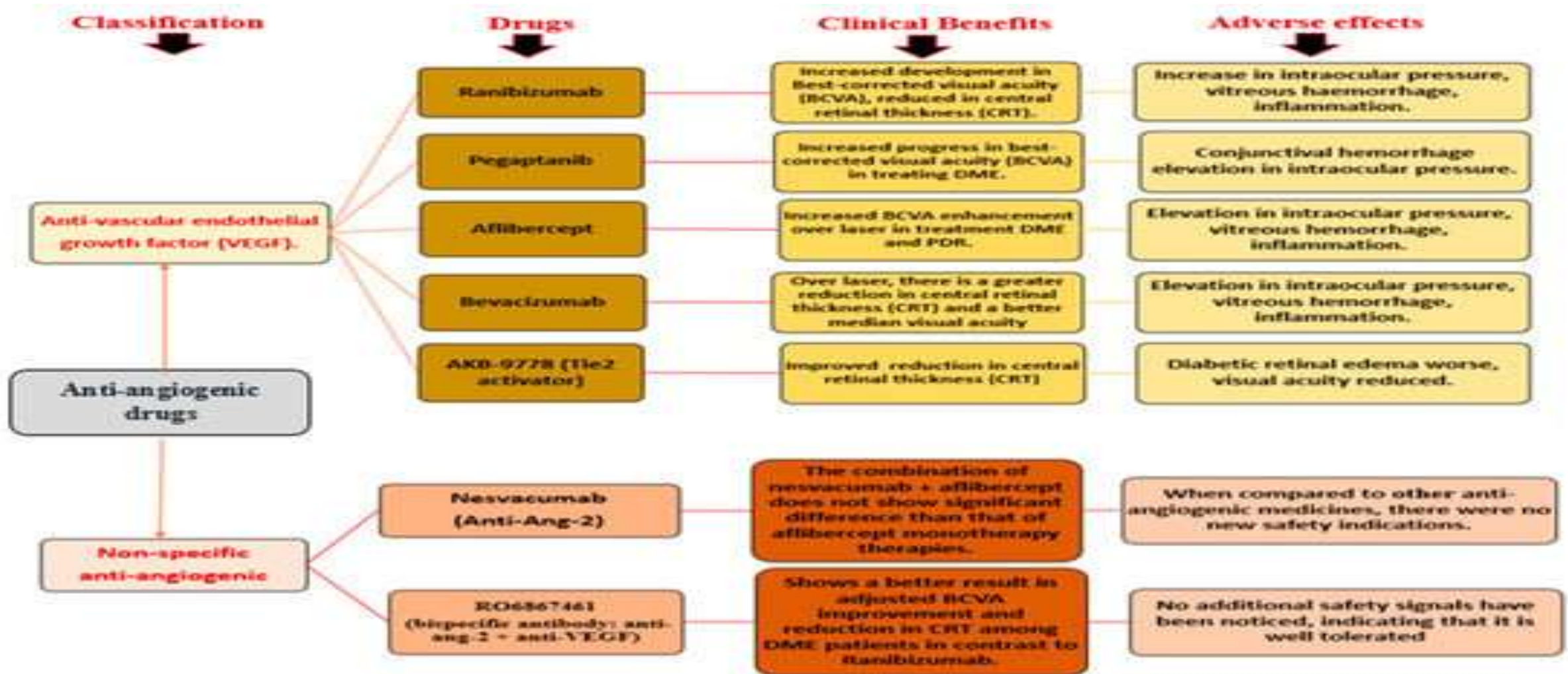
Menadžment IX/X

- Pored toga, anti-VEGF lekovi, drugi anti-angiogeni lekovi kao što je **skvalamin** se sada proučavaju u kliničkim ispitivanjima.
 - **Skvalamin** je inhibirao različite angiogene faktore, kao što su VEGF, trombocitni faktor rasta (*platelet-derived growth factor*, PDGF) i osnovni faktor rasta fibroblasta (*basic fibroblast growth factor*, b-FGF), što je rezultiralo boljim oporavkom vida kod pacijenata sa makularnim edemom u odnosu na kontrolne grupe.
- Kliničko ispitivanje koje procenjuje efekte **skvalamina u kombinaciji sa ranibizumabom** kod pacijenata sa DME je sada u toku (*clinicaltrials.gov ID: NCT02349516*).
- Takođe su identifikovani novi lekovi koji ciljaju učesnike u signalnom putu angiopoetin-Tie2.
- **AKB-9778** je mali molekul koji inhibira Tie2 preko vaskularne endotelno-protein tirozin fosfataze (*vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase*, VE-PTP), negativnog regulatora, što izaziva aktivaciju Tie2 i smanjuje vaskularnu permeabilnost.
 - AKB-9778 je sada pod kliničkim ispitivanjem za lečenje DME (NCT01702441).

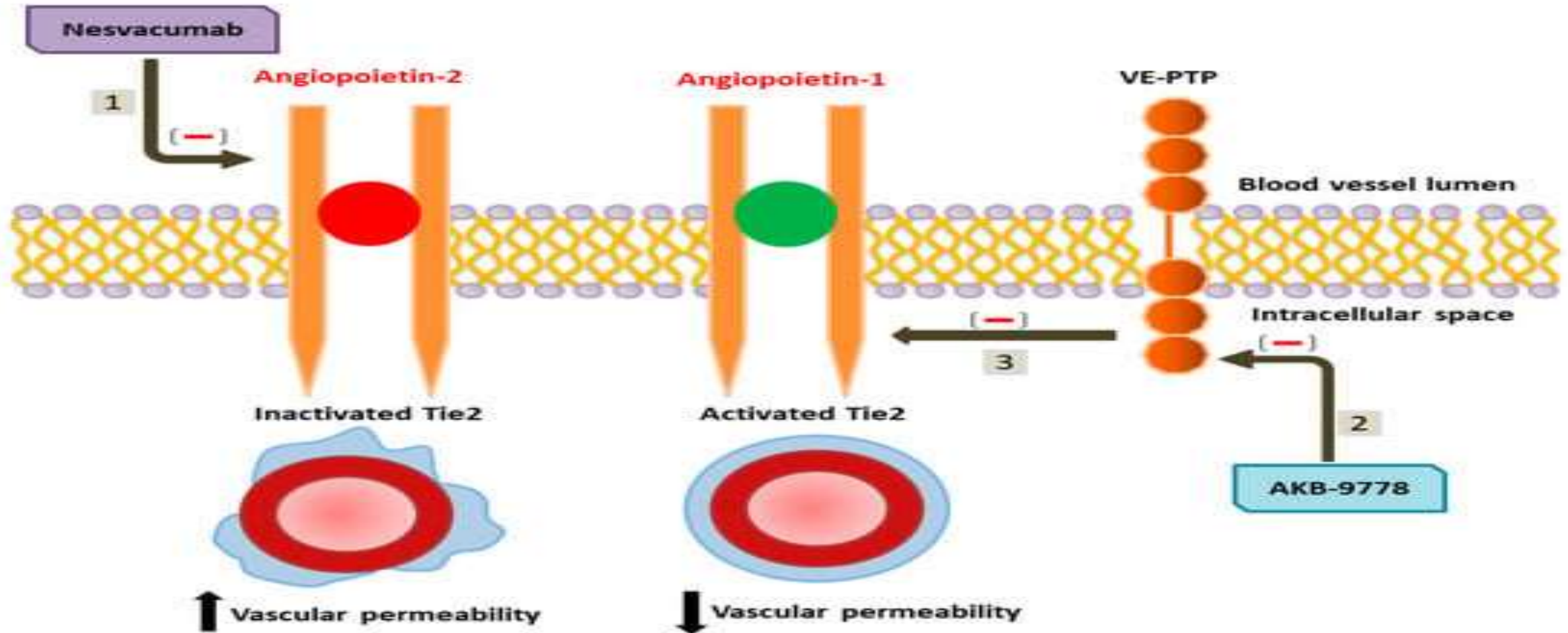
Menadžment X/X

- **Nesvacumab** je anti-Ang-2 monoklonsko antitelo koje deluje tako što aktivira Tie2 i na taj način smanjuje vaskularnu permeabilnost.
 - U ispitivanju faze 2, nesvacumab u kombinaciji sa VEGF inhibitorom afliberceptom se istražuje kod pacijenata sa DME (RUBI studija, *Clinicaltrials.gov ID: NCT02712008*).
- Još jedno bispecifično antitelo, **RO6867461**, se testira kod pacijenata sa DME.
 - On cilja i Ang-2 i VEGF (BOULEVARD studija, klinički trials.gov ID: NCT02699450)

Anti-angiogeniski lekovi za lečenje dijabetičke retinopatije



(1) Nesvacumab stimulates Tie-2 signaling and suppresses vascular permeability by inhibiting Ang-2, a Tie-2 antagonist. (2) AKB-9778 stimulates Tie-2 signaling by inhibiting (3) a Tie-2 negative regulator, VE-PTP



Farmakološki ciljevi i buduće perspektive

I/III

- Dijabetička retinopatija se može farmakološki lečiti na više načina.
- Visok nivo glukoze u krvi izaziva značajne promene u ćelijskom metabolizmu, kao što je endotelna disfunkcija, koja pokreće morfološki proces dijabetičke retinopatije.
- Mnogi dijabetičari pate od DR, što može dovesti do niza drugih ozbiljnih bolesti, koje zahtevaju tretman laserske fotokoagulacije, kao i kontrolu nivoa glukoze u krvi i krvnog pritiska.
- Farmakološki, metaboličko oštećenje uzrokovano hroničnom hiperglikemijom može biti značajno pogodoeno, iako ne nužno obnovljeno, sa različitim grupama lekova koji su sada u razvoju.
- **Kao rezultat toga, strogo upravljanje glikemijom, zajedno sa efikasnom oftalmološkom detekcijom i programom praćenja kod pacijenata sa diabetesom, predstavlja kritičan korak u izbegavanju početka ili progresije DR.**

Farmakološki ciljevi i buduće perspektive

II/III

- Pokazalo se da antiagregacioni lekovi usporavaju evoluciju dijabetičke retinopatije u njenim ranim fazama, uključujući smanjeni stepen mikroaneurizme, što sugerise da je umešana endotelna disfunkcija.
- Nova strategija za regulisanje endotelne disfunkcije, uglavnom upotrebom VEGF inhibitora, izgleda obećavajuća.
 - Ovi lekovi mogu biti posebno korisni u lečenju PDR-a.
- Antioksidativni lekovi i inhibitori razvoja krajnjih produkata napredne glikacije, takođe, su imali pozitivne rezultate.
- Uz značajne finansijske i društvene posledice, DR utiče na pacijente i psihički.
- Uzimajući ovo u obzir, naučnici naporno rade na razvoju terapije za DR.
- Put poliola, napredni krajnji proizvodi glikacije, protein kinaza C i oksidativni stres su svi umešani u razvoj DR, a takođe, su preduzete brojne terapijske studije da bi se procenila efikasnost različitih lekova.
- Nedavni rezultati pokazuju da DR ima karakteristike povezane sa hroničnim inflamatornim i neurološkim oboljenjima, povećavajući mogućnost farmakoterapijskog upravljanja.

Farmakološki ciljevi i buduće perspektive

III/III

- Zbog svoje multifaktorske prirode, DR je komplikovano očno stanje.
- Glavni terapijski izazov je pronaći lek koji može da cilja nekoliko puteva koji su uključeni u razvoj DR.
- **Dijabetična retinopatija se može kategorisati kao vaskularna degeneracija mrežnjače i mitohondrijalna disfunkcija.**
- Obnavljanje mitohondrijalne aktivnosti i normalizacija vaskularne degeneracije je održiva terapijska strategija za upravljanje progresijom bolesti.
- Nastavak istraživanja u ovoj oblasti sigurno će doneti nove uvide u prevenciju i lečenje DR

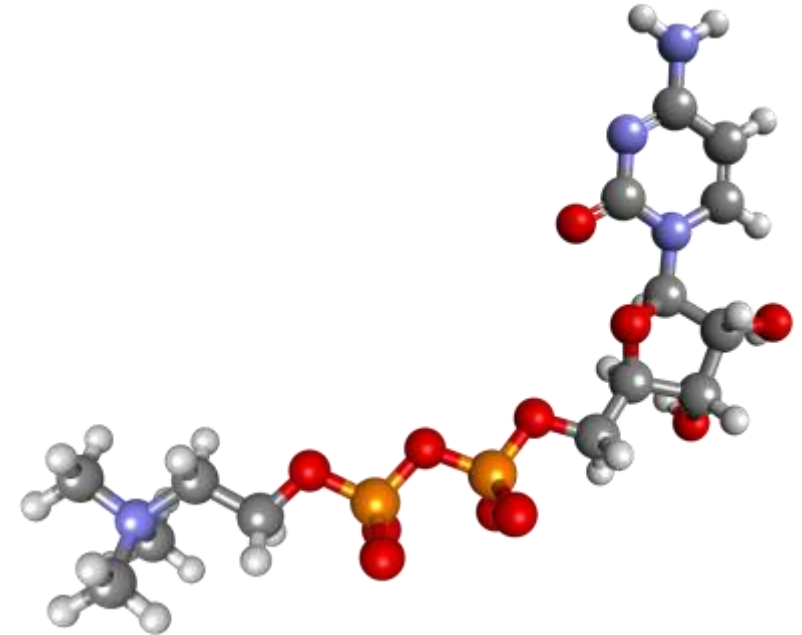
Istaknuti istraživački terapijski ciljevi za dijabetičnu retinopatiju

Reddy SK, Devi V, Seetharaman
ATM, Shailaja S, Bhat KMR,
Gangaraju R and Upadhyya D
(2024) Cell and molecular targeted
therapies for diabetic
retinopathy. Front.
Endocrinol. 15:1416668.

Drug/protein/Biologics	Target	Clinical/preclinical studies and indications	References
Bevacizumab (Avastin)	VEGF-A	Off-label drug for DR, FDA-approved for neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) and macular edema following retinal vein occlusion	(184)
Ranibizumab (Lucentis)	VEGF A	FDA-approved for the treatment of DR in patients with DME and for other eye conditions such as neovascular AMD and macular edema following retinal vein occlusion.	(185)
Aflibercept (Eylea)	VEGF B, PIGF 1, PIGF-2	FDA-approved for DR in patients with DME and other eye conditions such as neovascular AMD and macular edema following retinal vein occlusion.	(186)
Faricimab (VABYSMO)	VEGF-A and angiopoietin-2 (Ang-2),	FDA-approved for neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD) and DME in clinical trials for DR	(187)
Brolucizumab (Beovu)	VEGF	FDA-approved for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) and in clinical trials for DME and DR.	(188)
Infliximab	TNF- α	Clinical studies: Decreased macular thickness and improved visual acuity in a diabetic model.	(189)
SAR 1118	antagonist of LFA-1	Preclinical studies: Reduced leukostasis and retinal vascular leakage. Potential therapeutic for DR or other retinal vascular disorders.	(190)
Losartan, an AT1R blocker, or Enalapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor	RAS	Clinical studies: Reduced progression of retinopathy by 70%, while treatment with Enalapril reduced it by 65% in a clinical trial involving type 1 diabetes patients with normotensive and normoalbuminuria. RAS blockade is potentially therapeutic in preventing or delaying the development of DR.	(191)
Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF)	PEDF	Preclinical studies: PEDF overexpression prevented neovascularization in a murine adult model of retinopathy, indicating a protective effect against abnormal blood vessel growth in the retina, a hallmark of DR and age-related macular degeneration.	(192)
miR-182–5p	angiogenin and BDNF	Preclinical studies: miR-182–5p exerts an inhibitory effect on retinal neovascularization, indicating its regulatory role in the formation of abnormal blood vessels in the retina, which is a characteristic feature of diabetic retinopathy and retinopathy of prematurity	(193)
Angiopoietin-like 4	ANGPTL4	Preclinical studies: Gene therapy mediated modulation of ANGPTL4 expression, a potential therapeutic approach for stabilizing blood vessels and reducing vascular leakage in diabetic retinopathy.	(194)
Syn3	BDNF enhancer	Preclinical studies: Syn3 demonstrated significant protection against RGC loss in DR	(135)
Anti-IL17A	IL 17-A	Preclinical studies: anti IL-17A injection halted diabetes-mediated retinal inflammation, vascular impairment, and the onset of diabetic retinopathy (NPDR)	(27)
UPARANT	Urokinase receptor-derived peptide inhibitor	Preclinical studies: Protected the BRB integrity and prevented neovascularization in DR.	(195)
XMD8–92 {2-[[2-Ethoxy-4-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-5,11-dihydro-5,11-dimethyl-6H-pyrimido[4,5-b] [1,4]benzodiazepin-6-one]	ERK 5	Preclinical studies: XMD8–92 reduced diabetes mediated retinal inflammation, oxidative stress, vegf production, capillary degeneration and vascular leakage	(25)

Citiholin

- Citiholin (citidin difosfat-holin (*cytidine diphosphate-choline*, CDP-holin) ili citidin 5'-difosfoholin je intermedijer u stvaranju fosfatidilholina iz holina, uobičajenog biohemijskog procesa u ćelijskim membranama.
- Citiholin se prirodno nalazi u ćelijama ljudskog i životinjskog tkiva, posebno u organima.



Citiholin - istraživanja

- Pamćenje i obrada podataka
 - Studije sugerišu, ali nisu potvrdile, potencijalne koristi citiholina za kognitivna oštećenja.
- Ishemijski moždani udar
 - Neka preliminarna istraživanja sugerišu da citiholin može smanjiti stopu smrti i invaliditeta nakon ishemijskog moždanog udara.
 - Međutim, najveće kliničko ispitivanje citiholina do sada (randomizovano, placebom kontrolisano, sekvencijalno ispitivanje na 2.298 pacijenata sa umerenim do teškim akutnim ishemijskim moždanim udarom u Evropi) nije pokazalo nikakvu korist od primene citiholina na preživljavanje ili oporavak od moždanog udara.
 - Meta-analiza sedam studija pokazala je da nema statistički značajne koristi za dugoročno preživljavanje ili oporavak.
- Vizuelne funkcije
 - Uticaj citiholina na vizuelnu funkciju je proučavan kod pacijenata sa glaukomom, sa mogućim pozitivnim efektom na zaštitu vida.

Neuroprotektivni efekt

- Citiholin može imati neuroprotektivne efekte zbog očuvanja kardiolipina i sfingomijelina, očuvanja sadržaja arahidonske kiseline fosfatidilholina i fosfatidiletanolamina, delimičnog obnavljanja nivoa fosfatidilholina i stimulacije sinteze glutationa.
- Efekti citiholina se mogu objasniti smanjenjem aktivnosti fosfolipaze A2.
- Citiholin povećava sintezu fosfatidilholina.
- Mehanizam za to može biti:
 - Pretvaranjem 1,2-diacilglicerola u fosfatidilholin
 - Stimuliše sintezu SAMe, koji pomaže u stabilizaciji membrane i smanjuje nivoe arahidonske kiseline. Ovo je posebno važno nakon ishemije kada je nivo arahidonske kiseline povišen.

Citicoline;neuroprotective.mechanisms.in.cerebral.ischemia

- Citidin-5'-difosfoholin (citiholin ili CDP-holin), intermedijer u biosintezi fosfatidilholina (PtdCho), pokazao je korisne efekte u brojnim modelima povreda CNS-a i patološkim stanjima mozga.
- Citiholin je poboljšao ishod u nekoliko kliničkih ispitivanja moždanog udara faze III, ali je dao neuverljive rezultate u nedavnim kliničkim ispitivanjima.
- Smatra se da je terapeutsko dejstvo citiholina uzrokovano stimulacijom sinteze PtdCho u povređenom mozgu, iako su eksperimentalni dokazi za to ograničeni.
- Studije o prolaznoj cerebralnoj ishemiji sugerišu da citiholin može poboljšati rekonstrukciju (sintezu) PtdCho i sfingomijelina, ali može delovati inhibiranjem destruktivnih procesa (aktivacija fosfolipaza).
- **Neuroprotekcija citiholinom može uključivati:**
 - očuvanje kardiolipina (ekskluzivne komponente unutrašnje mitohondrijalne membrane) i sfingomijelina;
 - očuvanje sadržaja arahidonske kiseline u PtdCho i fosfatidiletanolamina;
 - delimično vraćanje nivoa PtdCho;
 - stimulisanje sinteze glutationa i aktivnosti glutation reduktaze;
 - slabljenje peroksidacije lipida;
 - obnavljanje aktivnosti Na(+)/K(+)-ATPaze.
- Ovi uočeni efekti citiholina mogu se objasniti slabljenjem aktivacije fosfolipaze A(2). Na osnovu ovih nalaza, postavljena je hipoteza o jedinstvenom mehanizmu ujedinjenja. Citiholin obezbeđuje holin za sintezu neurotransmitera acetilholina, stimulaciju aktivnosti tirozin hidroksilaze i oslobađanje dopamina.

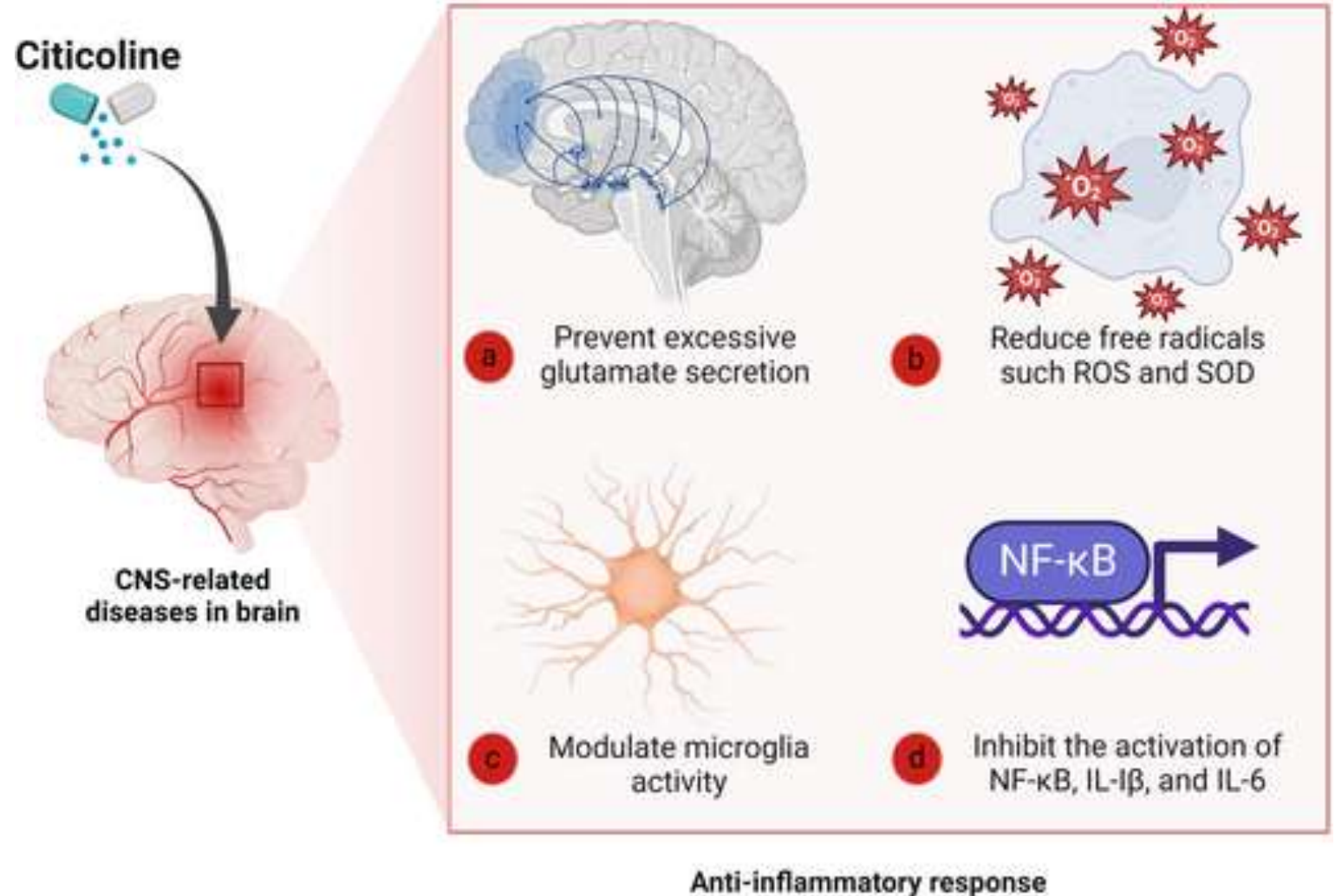
Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues

- Citiholin je generički naziv farmaceutske supstance koja je hemijski citidin-5'-difosfoholin (CDP-holin), koji je identičan prirodnom intracelularnom prekursoru fosfolipidnog fosfatidilholina.
- Nakon injekcije ili ingestije, veruje se da citiholin prolazi kroz brzu hidrolizu i defosforilaciju da bi se dobio citidin i holin, koji zatim odvojeno ulaze u mozak i koriste se za resintezu CDP-holina unutar moždanih ćelija.
- Neuroprotektivna aktivnost citiholina je više puta pokazana u pretkliničkim modelima ishemije i traume mozga, ali dva nedavna, velika, ključna klinička ispitivanja nisu otkrila nikakve koristi kod ishemijskog moždanog udara i traumatske povrede mozga.
- Međutim, čini se da je supstanca korisna kod nekih sporo napredujućih neurodegenerativnih poremećaja kao što su glaukom i blago vaskularno kognitivno oštećenje.
- Zaključeno je da trenutno ne postoji adekvatan opis mehanizma(a) farmakološkog dejstva ove supstance.
 - Treba razmotriti i ispitati mogućnost da su, uprkos očigledno brzom katabolizmu, netaknuti molekul citiholina ili fosforilovani intermedijarni proizvodi njegove hidrolize, citidin monofosfat i fosfoholin, farmakološki aktivni.

Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders

Protective effects of citicoline

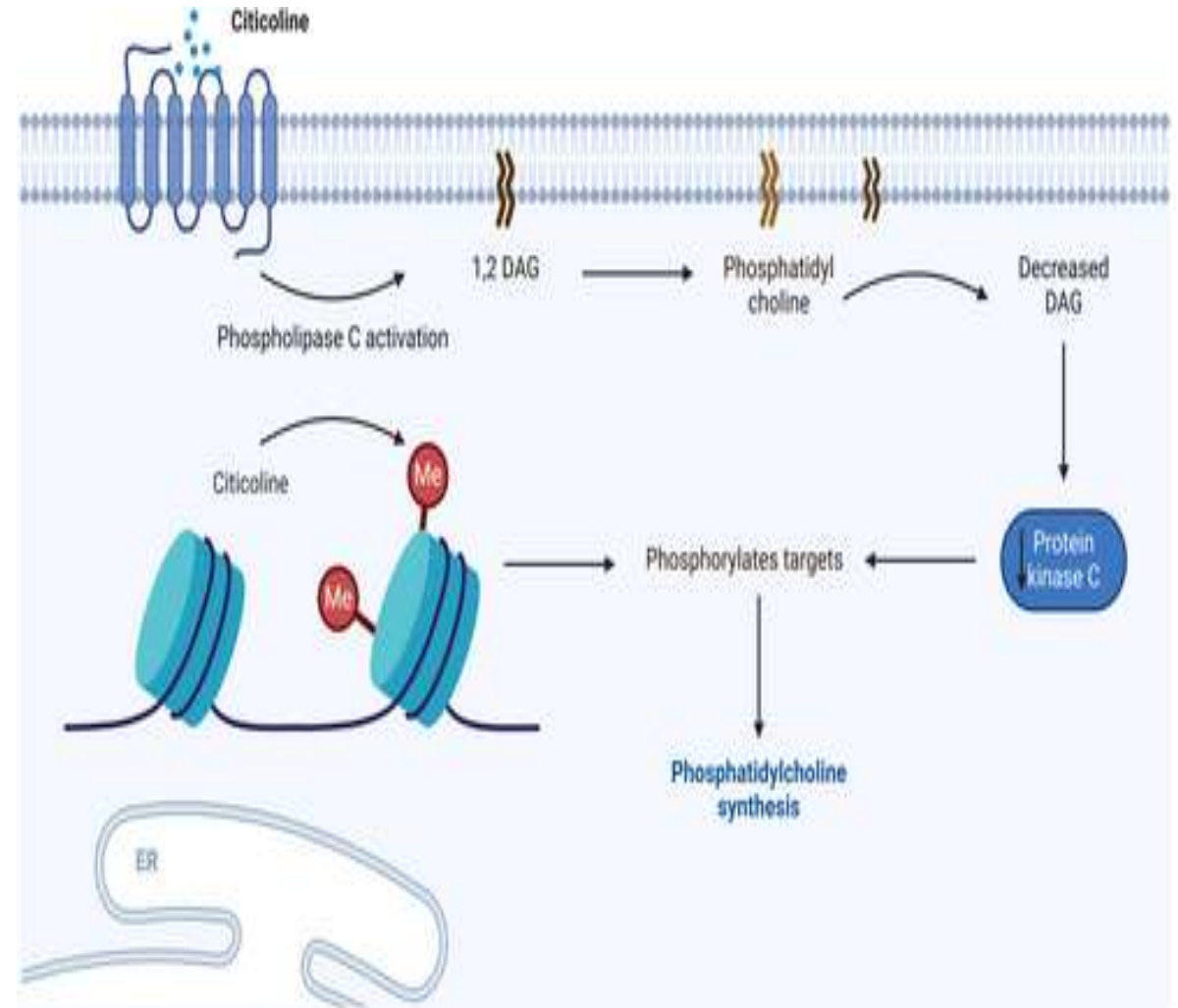
- Citicoline demonstrates its anti-inflammatory prowess through a multifaceted approach.
- It inhibits the activation of NF- κ B, leading to reduced production of pro-inflammatory cytokines like TNF- α , IL-1 β , and IL-6.
- Furthermore, it serves as a scavenger for ROS, enhances the activity of antioxidant enzymes like SOD and GPx, moderates microglial function, and restricts the entry of peripheral immune cells into the CNS by reducing the expression of adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1.



Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders

Effect on phosphatidylcholine synthesis

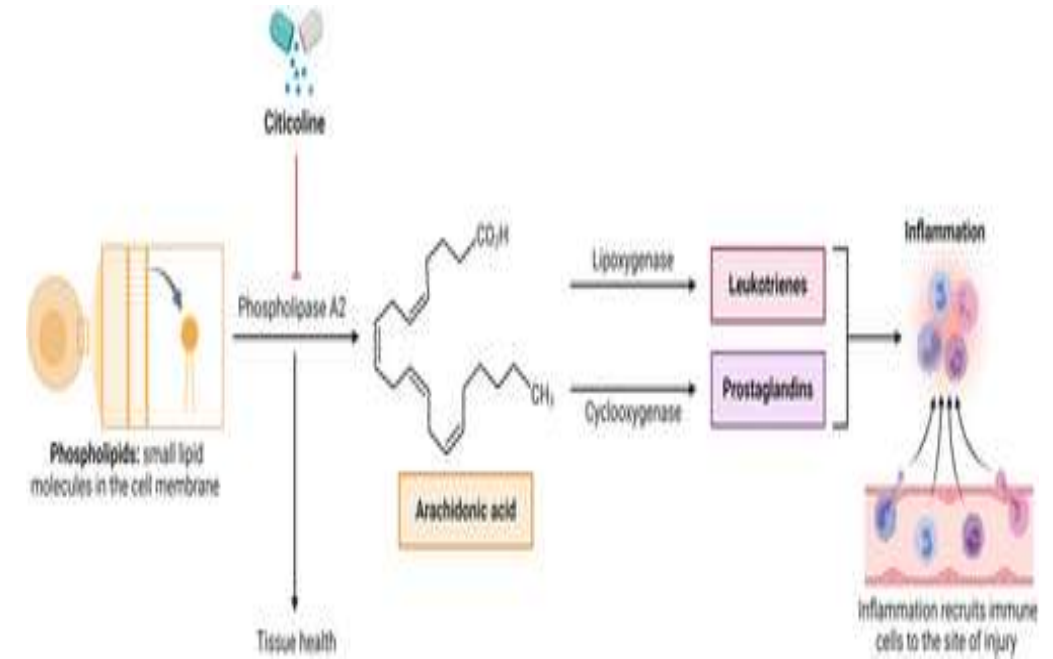
- The mechanism involves the conversion of DAG, a byproduct of phospholipase C activation, into phosphatidylcholine.
- This action prevents DAG accumulation and reduces the activation of PKC, a signaling molecule known to trigger cell death and inflammation.
- Another mechanism involves Citicoline donating methyl groups to SAM, a cofactor necessary for methylation reactions essential for phosphatidylcholine synthesis.



Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders

Effect of citicoline on COX pathway

- A schematic representation illustrating how citicoline inhibits phospholipase activity, potentially leading to reduced production of COX-2, lipoxygenase, and inflammatory mediators, improved cellular membrane integrity, and enhanced neuroprotective effect.



Unveiling
citicoline's
mechanisms
and clinical
relevance in
the treatment
of
neuroinflamm
atory
disorders

TABLE 1 Molecular neuroprotective mechanism of citicoline.

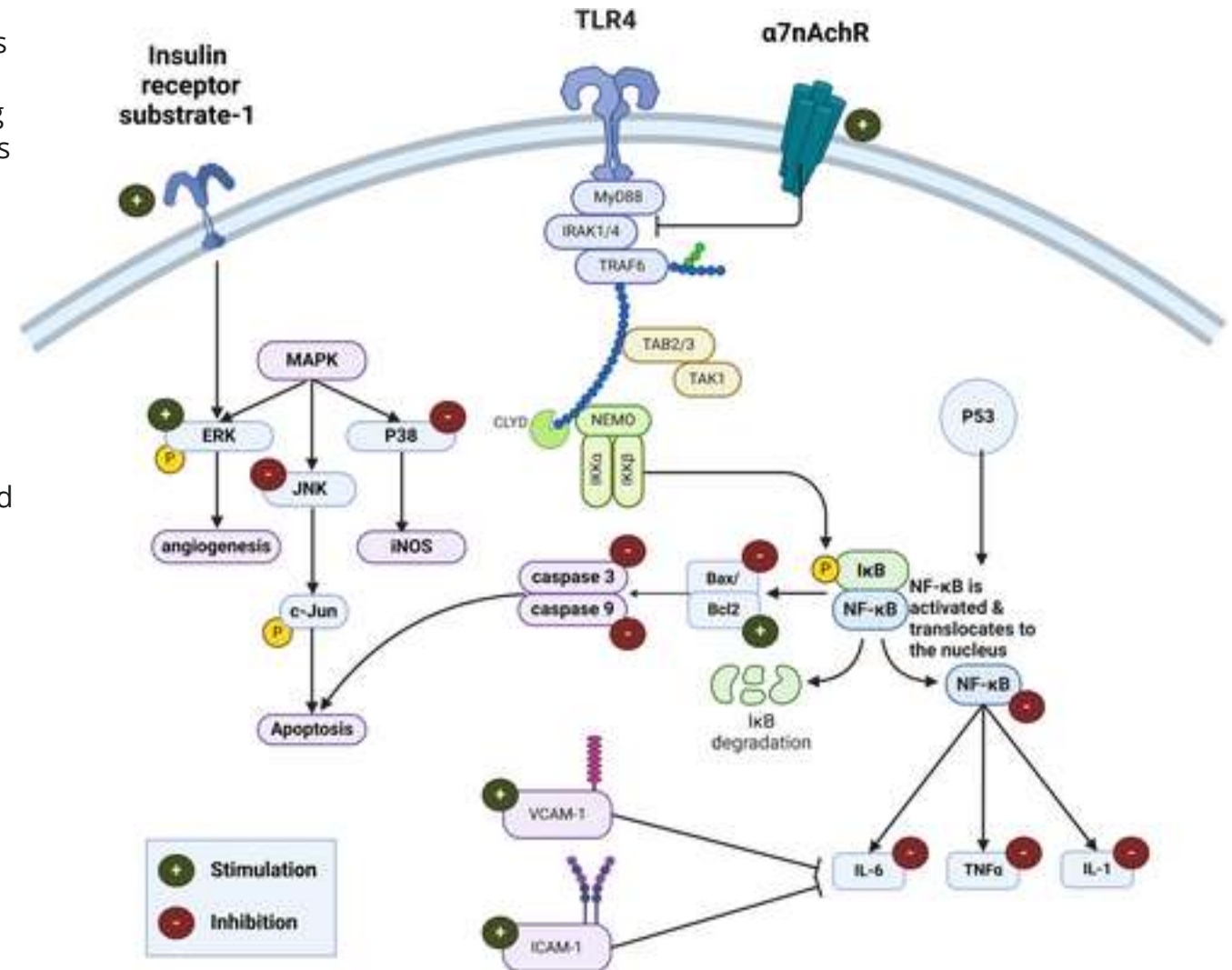
Target pathway	Model	Mechanism of citicoline
Glutamate neurotransmitter	- Stroke - TBI - AD	- Modulating NMDA receptors - Reducing calcium influx - Enhancing glutamate transporter activity - Increasing glutathione synthesis - Promoting neurotrophic factor expression - Facilitating synaptic connections
Phosphatidylcholine synthesis	- Brain injury - Stroke - Hypoglycemia - Cerebral ischemia - Hypoxia	- Converting 1, 2-DAG to phosphatidylcholine - Donating methyl groups to SAM for phosphatidylcholine synthesis - Enhancing Ach production - Protecting neurons from oxidative stress, excitotoxicity, inflammation, apoptosis - Improving cerebral blood flow and glucose metabolism
Pro-inflammatory cytokines	- Brain injury - AD - PD - TBI - Stroke	- Reducing levels of TNF-α, IL-1β, IL-6, interacting with P2Y6 receptors on microglia - Enhancing SIRT1 expression - Reducing neuronal inflammatory response - Reducing neuronal apoptosis - Promoting neuronal proliferation - Inhibiting phospholipase A2 - Decreasing ROS
NF- κ B	- Cerebral ischemia–reperfusion injury - Glutamate excitotoxicity	- Inhibiting NF-κB activation - Reducing pro-inflammatory cytokine production - Interacting with NEMO, IKKs, IκBs, or NF-κB dimers
COX-2	Cancer	- Binding to the 20S proteasome modulates its activity - Reducing COX-2 expression by decreasing phospholipase A2 stimulation
iNOS	- Diabetic neuropathy - Glaucoma	- Inhibiting iNOS activity - Reducing oxidative stress - Enhancing nerve regeneration
MMP-9	- Ischemic stroke - Ocular damage	- Lowering MMP-9 levels and activity - Increasing TGF-β1 expression - Promoting neuroprotection and axonal regeneration by modulating MMP activity - Modulating Ach receptors to regulate MMP-9 expression and function
MAPK pathway	- Focal cerebral ischemia - Human brain microvessel endothelial cells	- Inhibiting p38 MAPK and JNK activation - Stimulating ERK phosphorylation - Increasing IRS-1 expression - Enhancing angiogenesis, wound healing, and survival of endothelial cells - Decreasing microglial activation and astrocytic proliferation
STAT pathway	AD	- Inhibiting JAK2 and STAT3 activation - Decreasing pro-inflammatory cytokine production
CAP	AD	- Increasing Ach levels by increasing ChAT and α7nAChR expression - Stimulating the release of Ach, and directly activates α7nAChR to reduce inflammation and oxidative stress - Improving neurogenesis, synaptic plasticity, and neurotransmission
Apoptosis	- Ocular hypertension - Diabetic neuropathy - Transient focal ischemia	- Reducing caspase-3 and caspase-9 levels - Lowering pro-apoptotic protein expression - Increasing anti-apoptotic protein expression - Reducing caspase-8 activation - Promoting the expression of neurotrophic factors and neurite regeneration
Autophagy	AD	- Activating AMPK and Sirtuin1, - Inhibiting mTOR and increasing beclin-1 levels - Increasing LC3-II - Decreasing p62 levels - Increasing Beclin-1 and Atg5 expression

Cavalu S, Saber S, Ramadan A, Elmorsy EA, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, Youssef ME. Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. FASEB J. 2024 Sep 15;38(17):e70030.

Molecular mechanisms of anti-inflammatory effects of citicoline

- Citicoline shows a wide spectrum of neuroprotective and neuroregenerative attributes, and exerts a profound influence across a network of interconnected molecular pathways within the body.
- It takes center stage in modulating vital ERK, JNK, and MAPK signaling pathways that underpin cell growth, differentiation, and survival, thus enhancing cellular resilience and fostering holistic neuroprotection.
- Furthermore, citicoline actively promotes angiogenesis, facilitating heightened blood circulation and nutrient delivery, especially within the brain, thereby fortifying tissue repair and the path to recovery.
- Its pivotal role in the regulation of apoptosis becomes evident as it fine-tunes the equilibrium between Bax) and Bcl-2 factors, safeguarding cells from premature demise and reinforcing their survival.
- Citicoline also exerts a significant impact on the caspase-3 and caspase-9 activity, the key player enzymes orchestrating programmed cell death, thereby mitigating cellular attrition and augmenting cellular longevity.
- Beyond this, Citicoline's anti-inflammatory properties extend their reach to encompass NF- κ B modulation, effectively countering the adverse effects of inflammation.
- Simultaneously, it restricts the production of the inflammatory cytokines, actively participating in the dampening of inflammatory responses.
- The intricate interplay between Citicoline and the $\alpha 7$ nAChR influences a diverse array of neuroprotective mechanisms, including synaptic plasticity and the modulation of neuroinflammation, thus contributing to its cognitive enhancement and overall neuroprotective effects.

Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders



Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders

Clinical relevance and applicability of citicoline

Cavalu S, Saber S, Ramadan A, Elmorsy EA, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, Youssef ME. Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. FASEB J. 2024 Sep 15;38(17):e70030.

Disease	Key findings
Acute ischemic stroke	- Citicoline is associated with a significant reduction in mortality and disability at 3 months - Citicoline is associated with a significant improvement in neurological outcomes at 12 weeks - Citicoline is associated with a significant reduction in symptomatic intracranial hemorrhage and mortality - Citicoline reduces pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules, inhibiting inflammation
Traumatic brain injury	- Citicoline improves recovery of consciousness, independence, and memory in TBI patients - Citicoline significantly increases the rate of independence in TBI patients - Citicoline is well-tolerated and has a potential benefit for functional recovery in ICH
Glaucoma	- Citicoline improves the quality of life in chronic OAG patients - Citicoline protects the retinal nerve fiber layer and may slow down visual field changes
Multiple sclerosis	- Citicoline has beneficial effects on demyelination and remyelination in animal models of MS - Citicoline improves VEPs and retinal nerve fiber layer thickness in MS patients
Alzheimer's disease	Citicoline supplementation improves cognitive performance and reduces inflammation in AD patients
Parkinson's disease	Citicoline may improve motor function, delay cognitive impairment, and reduce levodopa dosage in PD
COVID-19-related complications	Citicoline may have neuroprotective and cognitive-enhancing effects in COVID-19-related complications
Bipolar disorder	Citicoline reduces inflammation and improves depressive symptoms and cognitive function in bipolar disorder
Major depressive disorder	Citicoline reduces inflammation and improves depressive symptoms and cognitive function in MDD

Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review

- Citiholin ima velika neuroprotektivna svojstva posredovana kroz različite mehanizme.
- To uključuje održavanje nivoa sfingomijelina i kardiolipina (od suštinskog značaja za transport mitohondrijalnih elektrona u unutrašnjoj mitohondrijalnoj membrani), obnavljanje nivoa fosfatidilholina, povećanu aktivnost glutathion reduktaze i sintezu glutathiona, smanjenje peroksidacije lipida i [obnavljanje aktivnosti Na⁺ ATP-aze.].
- Citiholin povećava nivoe acetilholina, dopamina, noradrenalina i serotonina u različitim regionima mozga i stimuliše oslobađanje dopamina u retini.

Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review

- Uzimajući u obzir neuroprotektivna svojstva, citiholin je istražen kao mogući obećavajući tretman za nekoliko neuroloških stanja, uključujući glaukom, ishemiju mozga i Parkinsonovu i Alchajmerovu bolest.
- Danas je citiholin globalno dostupan kao dodatak ishrani i koristi se kao lek u mnogim zemljama.
- Može se davati intravenozno ili oralno, sa veoma dobrom biodostupnošću.
- Kada se apsorbuje, brzo se metaboliše u citidin i holin i distribuira po celom telu; prelazi krvno-moždanu barijeru i stiže do centralnog nervnog sistema, gde se ugrađuje u membransku fosfolipidnu frakciju.
- Citiholin pokazuje minimalnu toksičnost, što ga čini sigurnim molekulom sa malo štetnih efekata.
 - Jedini prijavljeni neželjeni efekat je digestivna intolerancija nakon oralne primene.

Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review

- Dokazana dnevna terapijska doza citiholina kod ljudi je 500–2000 mg (7–28 mg/kg), a trenutno je dostupna i za lokalnu terapiju i može se primenjivati kao kapi za oči kako bi se poboljšala komplijansa i adherentnost pacijenata.
- Citiholin je uključen u ublažavanje RGC (*retinal ganglion cell*) disfunkcije i sprečavanje njihove apoptoze.
 - Citiholin je pokazao antiapoptotičke efekte na oštećene RGC i poboljšanu regeneraciju aksona u eksplantu mrežnjače miša.
- Nekoliko ispitivanja je pokazalo terapijsku efikasnost terapije citiholinom kod pacijenata sa glaukomom.
- Lečenje citiholinom tokom 2-8 godina kod pacijenata sa glaukomom sa umerenim oštećenjima vida poboljšalo je funkciju mrežnjače i nervnu provodljivost.
- Nastavak lečenja značajno je usporio, stabilizovao ili čak poboljšao glaukomatoznu vizuelnu disfunkciju.

Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review

- Studija *Ottobellija et al.* potvrdila je trajnu korist oralne suplementacije citiholinom, što sugerije da bi ova intervencija mogla značajno da ublaži progresiju glaukoma.
- Uloga citiholina je ispitivana u vezi sa drugim neuroprotektivnim proizvodima.
- *Melecchi* i kolege su izvestili da je citiholin u kombinaciji sa niacinom bio efikasan u obnavljanju RGC aktivnosti u životinjskom modelu indukovane očne hipertenzije.
- Štaviše, kombinacija ovih supstanci je pokazala bolju efikasnost u odnosu na svako pojedinačno jedinjenje u smanjenju markera inflamatornog i oksidativnog stresa i očuvanju mitohondrijalne funkcije.
- Slično, *Mastropaskua et al.* opisao sinergistički efekat citiholina, koenzima K10 i vitamina B3, koji su poboljšali mitohondrijalnu aktivnost, smanjili upalu i oksidaciju i pokazali neuroprotektivna svojstva *in vitro*.

Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders

- Citiholin, jedinjenje koje se prirodno proizvodi u malim količinama u ljudskom telu, preuzima ključnu ulogu u sintezi fosfatidilholina, dinamičkog sastojka membrana neurona.
 - U različitim modelima povrede mozga i neurodegeneracije, citiholin je pokazao svoj potencijal kroz neuroprotektivne i antiinflamatorne efekte.
 - Anti-inflamatorna snaga citiholina je ukorenjena u njegovoj sposobnosti da stabilizuje ćelijske membrane, čime se obuzdava prekomerno oslobađanje glutamata - proinflamatornog neurotransmitera.
 - Aktivno smanjuje slobodne radikale i proizvodnju inflamatornih citokina, koji bi inače mogli da naškode neuronima i izazovu neuroinflamaciju.
- Pokazuje potencijal da modulira aktivnost mikroglije, rezidentnih imunoloških ćelija mozga, i ometa aktivaciju NF-kB, faktora transkripcije koji upravlja genima upale.
 - Klinička ispitivanja su podvrgla citikolin rigoroznoj kontroli kod pacijenata koji se bore sa akutnim ishemijskim moždanim udarom, traumom glave, glaukomom i oštećenjem pamćenja vezanim za uzrast. Iako su nalazi iz ovih ispitivanja pomešani, brojne studije sugerišu da bi citikolin mogao da doprinese poboljšanju neuroloških funkcija, smanjenju invaliditeta, ubrzanom oporavku i prevenciji kognitivnog pada unutar ovih grupa.
- Citikolin se može pohvaliti povoljnim bezbednosnim profilom i visokom podnošljivošću.
- **Citikolin je obećavajući agens, koji ima i neuroprotektivni i antiinflamatorni potencijal u čitavom spektru neuroloških stanja.**

Neuronska membrana

- Mozak prvenstveno koristi holin za sintezu acetilholina.
- Ovo ograničava količinu holina dostupnog za sintezu fosfatidilholina.
- Kada je dostupnost holina niska ili se potreba za acetilholinom povećava, fosfolipidi koji sadrže holin mogu se katabolisati iz neuronskih membrana.
- Ovi fosfolipidi uključuju sfingomijelin i fosfatidilholin.
- Suplementacija citiholinom može povećati količinu holina dostupnog za sintezu acetilholina i pomoći u obnavljanju zaliha membranskih fosfolipida nakon iscrpljivanja.
- Citiholin smanjuje stimulaciju fosfolipaze.
- Ovo može smanjiti nivoe hidroksilnih radikala nastalih nakon ishemije i sprečiti da se kardiolipin kataboliše fosfolipazom A2.
- Takođe, može raditi na obnavljanju nivoa kardiolipina u unutrašnjoj mitohondrijalnoj membrani.

Ćelijska signalizacija

- Citiholin može poboljšati ćelijsku komunikaciju povećanjem nivoa neurotransmitera.
- Holin komponenta citiholina se koristi za stvaranje acetilholina, koji je neurotransmiter u ljudskom mozgu.
- Klinička ispitivanja su otkrila da suplementacija citiholinom može poboljšati fokus i pažnju.

Transport glutamata

- Citiholin snižava povećane koncentracije glutamata i podiže smanjene koncentracije ATP-a izazvane ishemijom.
- Citiholin povećava unos glutamata povećanjem ekspresije EAAT2, glutamatnog transportera, *in vitro* u astrocitima pacova.
- Pretpostavlja se da su neuroprotektivni efekti citiholina nakon moždanog udara delimično posledica sposobnosti citiholina da smanji nivoe glutamata u mozgu.

Farmakokinetika

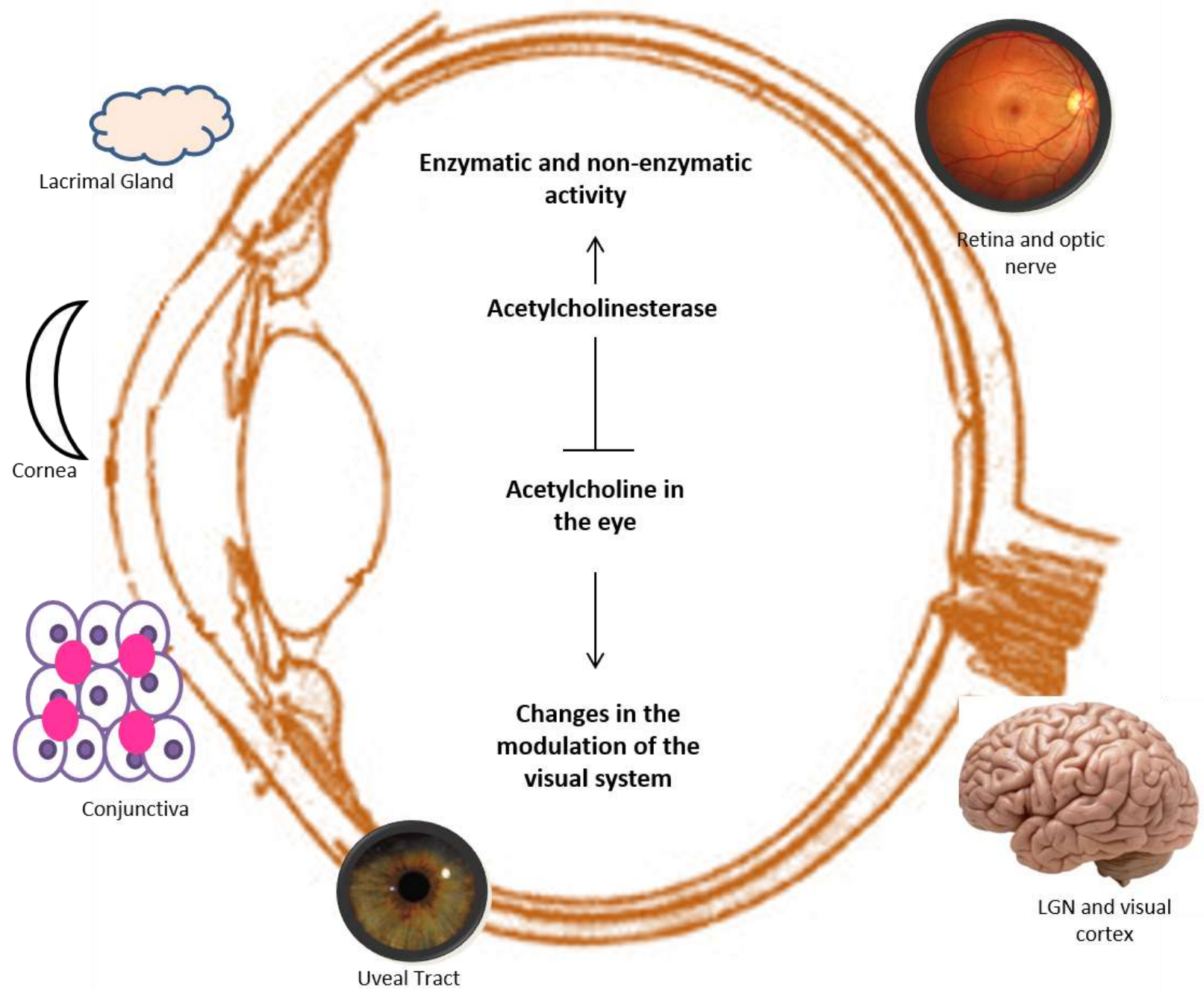
- Citiholin je rastvorljiv u vodi, sa više od 90% oralne bioraspoloživosti.
- Nivoi citiholina u plazmi dostižu maksimum jedan sat nakon oralnog uzimanja, a većina citikolina se izlučuje kao CO₂ u disanju, dok se preostali citiholin izlučuje urinom.
- Farmakokinetički profil citiholina ne može se opisati jednim uravnoteženim eksponencijalnim smanjenjem tokom vremena.
- Prijavljeno je poluvreme eliminacije citiholina kao približno 50 sati za citiholin koji se uklanja disanjem i približno 70 sati za citiholin uklonjen urinom.
- Nivoi holina u plazmi dostižu maksimum oko četiri sata nakon ingestije.

Neželjeni efekti

- Citiholin ima veoma nizak profil toksičnosti kod životinja i ljudi.
- Klinički, primećene su i odobrene doze od 2000 mg dnevno.
- Manji prolazni neželjeni efekti su retki i najčešće uključuju bol u stomaku i dijareju.
- Studija iz 2020. je objavila da se pojavila zabrinutost da hronična upotreba citiholina može imati štetne psihijatrijske efekte, međutim, meta-analiza relevantne literature studije nije podržala ovu hipotezu.
- Citiholin može da pogorša psihotične epizode ili da stupi u interakciju sa antipsihotičnim lekovima.

Sinteza *in.vivo*

- Fosfatidilholin je glavni fosfolipid u ćelijskim membranama eukariotskih ćelija.
- Blisko regulisanje njegove biosinteze, degradacije i distribucije je od suštinskog značaja za pravilno funkcionisanje ćelije.
- Fosfatidilholin se *in vivo* sintetiše na dva puta
 - **Kenedijev put**, koji uključuje transformaciju holina u citiholin, putem fosforilholina, proizvodi fosfatidilholin kada se kondenzuje sa diacilglicerolom.
 - Fosfatidilholin se može proizvesti **putem metilacije**, gde se fosfatidiletanolamin sekvencijalno metiluje.

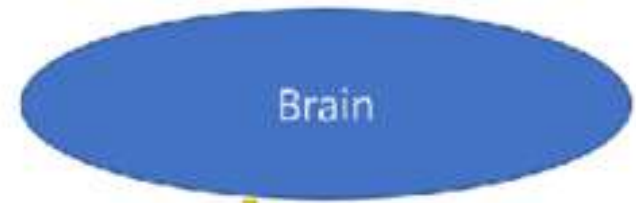


Uloga holina u očnim bolestima – uvod

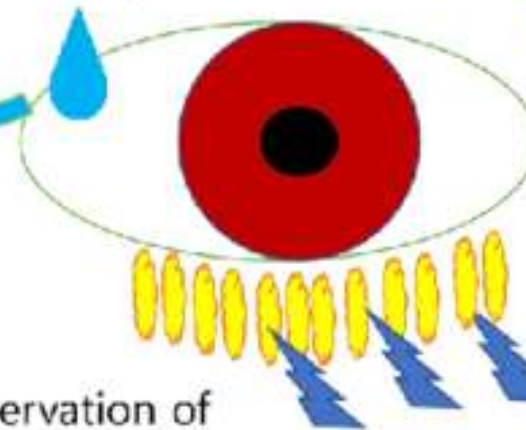
- Holin je važan za **održavanje strukture i normalne funkcije ćelija**.
- **Prekursor** je acetilholina, fosfatidilholina i metil-donora betaina.
- **Metaboliti holina** uključuju:
 - trimetilamin N-oksid,
 - betain,
 - fosfoholin,
 - glicerofosfoholin,
 - fosfatidilholin,
 - sfingomijelin,
 - lizofosfatidilholin i acetilholin (Ach).
- Holin je uključen u **razvoj i diferencijaciju mrežnjače**.
- Prijavljeno je da je nedostatak holina povezan sa:
 - bolestima mrežnjače,
 - glaukomom,
 - sindromom suvog oka,
 - poremećajima sočiva, optičkog nerva i vizuelnog korteksa mozga.
- Dodatak holina može zaštititi oko od bolesti i biti efikasan tretman za različite očne bolesti

Parasympathetic innervation in lacrimal glands

Antinociceptive effects in pain of central nerve system



Component in tear film



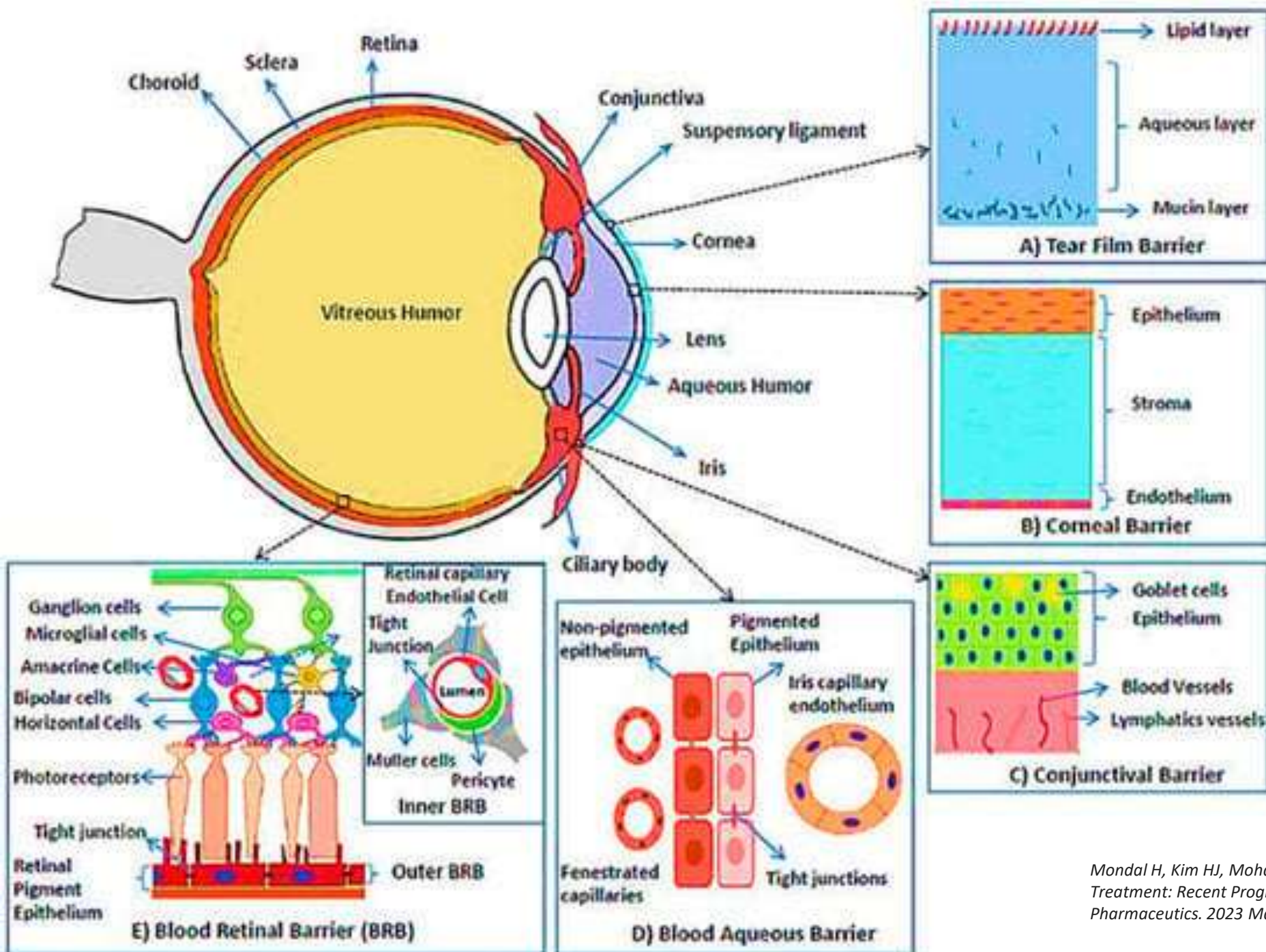
Anti-inflammatory in
Inflammation of ocular
surface

Parasympathetic innervation of
meibomian glands and ocular
surface

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

I/XIV

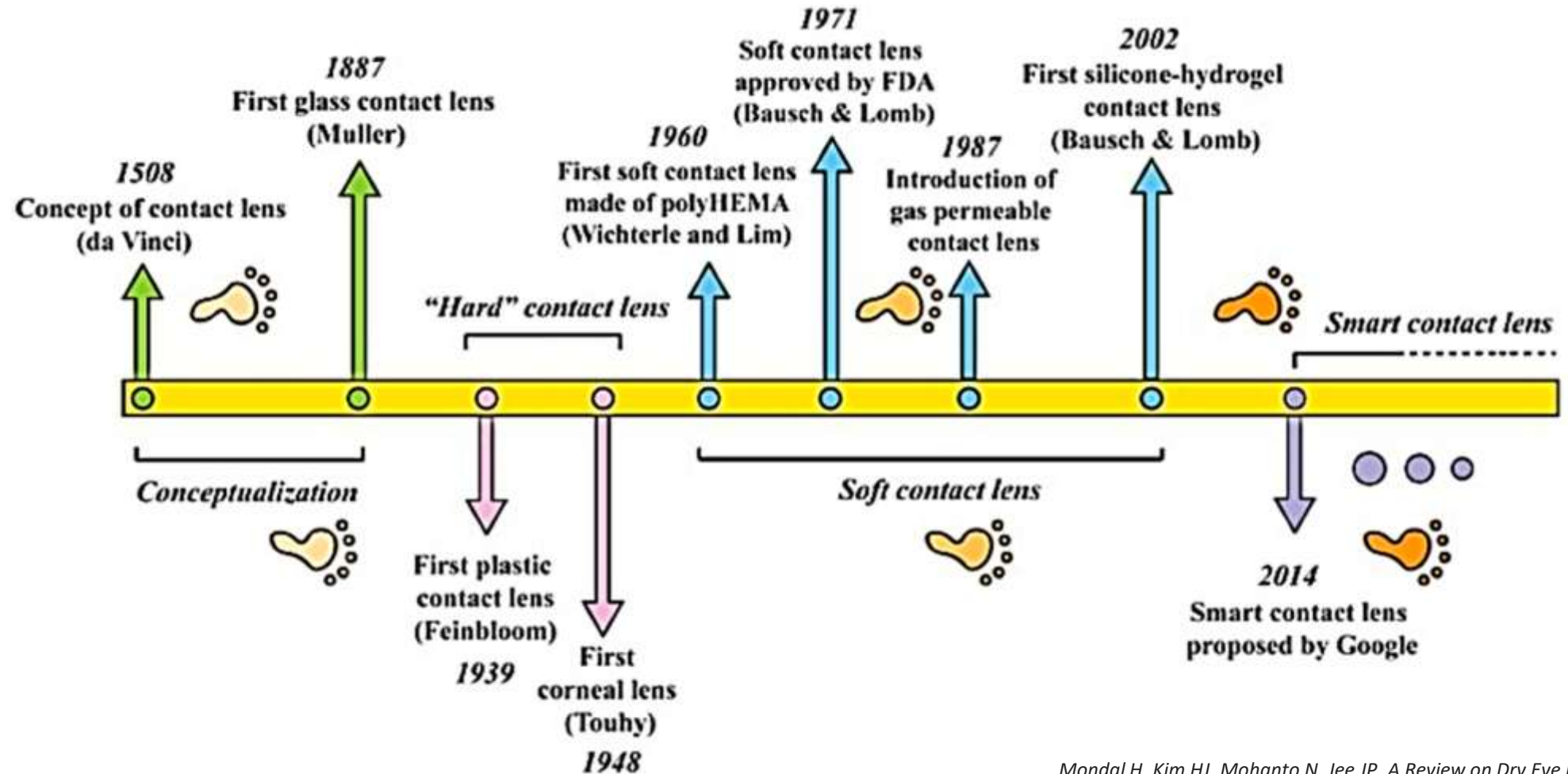
- Sindrom suvog oka je najrasprostranjenija očna bolest u svetu.
- Karakteriše ga:
 - nelagodnost oka,
 - funkcionalni poremećaji vida,
 - nestabilnost suznog filma i
 - promene površine oka.
- Suzni film se sastoji od tri sloja:
 - lipidnog sloja spolja,
 - vodenog sloja u sredini i
 - unutrašnjeg sloja sluzi.



Structure of the eye and different barriers for drug delivery.

- (A) Tear film barrier.
- (B) Corneal barrier.
- (C) Conjunctival barrier.
- (D) Blood-aqueous barrier.
- (E) Blood-retinal barrier (BRB).

The milestones of contact lens development.



Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

II/XIV

- Lakrimalna funkcionalna jedinica, koja uključuje rožnjaču, konjuktivu, meibomske žlezde i glavne i pomoćne suzne žlezde, korisna je u razumevanju dinamike suvog oka i suza.
- Suzne žlezde, koje luče elektrolite, vodu, proteine i mucine poznate kao tečnost suzne žlezde u suzni film, inervira:
 - parasimpatikus i
 - simpatikus.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka III/XIV

- **Parasimpatički sistem** pretežno reguliše sekreciju suznih žlezda.
 - Parasimpatički nervni sistem oslobađa ACh, koji deluje na muskarinske i nikotinske receptore.
- **Muskarinski receptori** su važni posrednici lučenja suznih i pljuvačnih žlezda.
 - Takođe je prijavljeno da su muskarinski receptori prisutni u rožnjači, konjuktivi i meibomskim žlezdama, što sugeriše da muskarinski receptori mogu uticati na izlučivanje ovih tkiva.
- **Holin** je prekursor Ach, koji je neurotransmitter parasimpatičkog nervnog sistema.
 - Nedostatak holina može doprineti patofiziologiji sindroma suvog oka smanjenjem parasimpatičkog tonusa.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

IV/XIV

- Drugi važan patološki mehanizam sindroma suvog oka je **zapaljenje**.
- Upala konjunktiva se manifestuje kao infiltrati T-ćelija i povećanje klastera diferencijacije (CD) 3, CD4 i CD8, kao i markera aktivacije limfocita kao što su CD11a i humani leukocitni antigen (HLA)-DR.
- Prijavljeno je da su proinflamatorni citokini, kao što su interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 i faktor nekroze tumora- α , povišeni na površini oka.
- Prijavljeno je da **nedostatak holina izaziva oksidativna oštećenja** u različitim organima.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

V/XIV

- Nedostatak holina može pojačati upalu kod sindroma suvog oka i odložiti zarastanje rana na površini oka.
- **Dodatak holina suzbija upalu tkiva i oksidativno oštećenje.**
- Suplementacija holina je predložena za upotrebu kao nova terapijska metoda za kontrolu imunološke inflamacije.
- Nikotinski receptori stimulisani ACh u inflamatornim ćelijama inhibiraju oslobađanje proinflamatornih citokina na način koji zavisi od koncentracije.
- Takođe je prijavljeno da je holin uključen u oštećenje ćelija i metabolizam, štiti od povreda sudova i vaskularnih endotelnih ćelija izazvanih hipoksijom i neophodan je za popravku tkiva nakon povrede.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

VI/XIV

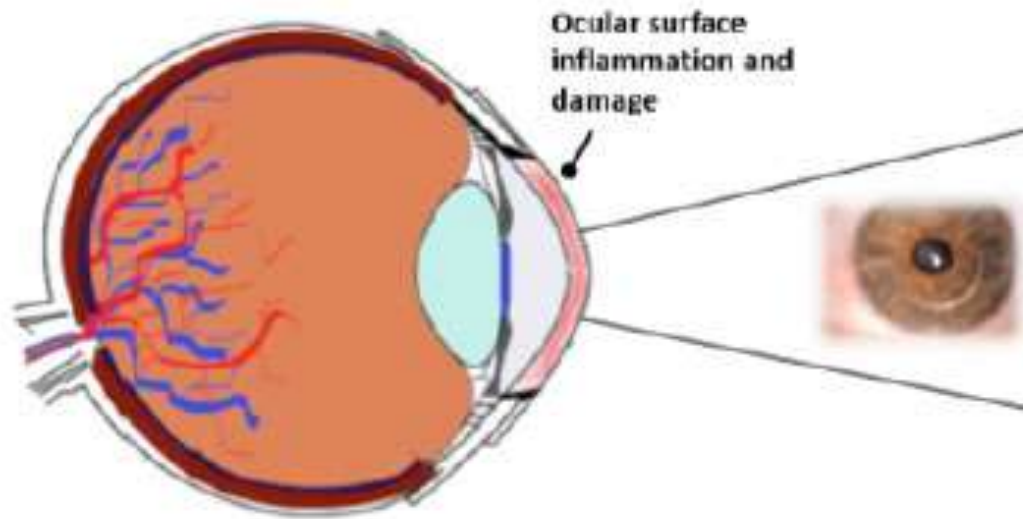
- Očna površina je ulaz izložen spoljašnjem okruženju i prima spoljašnju stimulaciju.
- Različiti hranljivi sastojci i komponente povezane sa imunitetom dovode se do površine očne jabučice kroz suzni film, a razni imuni sistemi, uključujući neutrofile i limfocite, su aktivni.
- **Postoje dve vrste imunog sistema:**
 - urođeni i
 - adaptivni.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

VII/XIV

- **Urođeni imunitet** se bori protiv infekcije sa visokom efikasnošću u ranim fazama nakon susreta sa spoljnim stimulansima dok drugi imunološki mehanizmi ne profunkcionišu.
 - Urođeni imunitet je potreban da bi se eliminisali štetni patogeni i može doprineti remodeliranju tkiva nakon povrede.
 - Ako nije pravilno regulisana, ova vrsta imunološkog odgovora može izazvati upornu upalu, koja može narušiti funkciju organa.
- **Adaptivni imunitet** je zavisan od antigena i obuhvata T- i B-limfocite .
- Urođeni imunitet obuhvata:
 - epitelne ćelije,
 - fibroblaste,
 - prirodne ćelije ubice,
 - makrofage,
 - neutrofile,
 - dendritske ćelije,
 - mastocite,
 - bazofile,
 - eozinofile,
 - mucin i
 - lizozim.

OCULAR SURFACE DYSFUNCTION (DRY EYE)



OCULAR SURFACE FUNCTIONAL UNIT

Cornea and limbus
Conjunctiva with Goblet cells
Main and accessory lacrimal glands
Meibomium glands
Peripheral nerves
Eyelids

PUFAs:	Tears quality and quantity (improved stability and osmolarity); antioxidant; antiinflammatory.
Vitamin D:	Antioxidant; antiinflammatory; immune modulation; antalgic.
Vitamin A:	Antiapoptotic.
Lactoferrin:	Antioxidant, antiinflammatory, antimicrobial, wound healing promotion.
Aminoacids:	Antioxidant, antiinflammatory, wound healing promotion.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

VIII/XIV

- Neutrofili uklanjaju spoljašnje patogene formiranjem **neutrofilnih ekstracelularnih zamki** (*neutrophil extracellular traps*, NET) za velike spoljašnje patogene u ćelijskom jezgri i mitohondrijama (*cell nucleus and mitochondria*, NEToza), koji su uključeni u autoimune i inflamatorne bolesti očne površine.
- Pored izgradnje otpornosti na spoljašnje patogene, neutrofili na površini oka učestvuju u različitim inflamatornim reakcijama.
- Poslednjih godina otkriveno je da utiče na sindrom suvog oka i autoimune bolesti.
- Prijavljeno je da holin ima tendenciju da smanji koncentraciju haptoglobina u plazmi, što sugerise da holin smanjuje sistemsku upalu.
- Holin modulira funkciju inflamatornih ćelija i podiže nivoe mRNA enzima i receptora uključenih u metabolizam.
- Oštećeno uzimanje ili fosforilacija holina smanjuje sintezu mitohondrijalnog adenozin trifosfata (ATP), što dovodi do aktivacije protein kinaze aktivirane AMP (*AMP-activated protein kinase*, AMPK) i indukuje mitofagiju koja izaziva upalu.

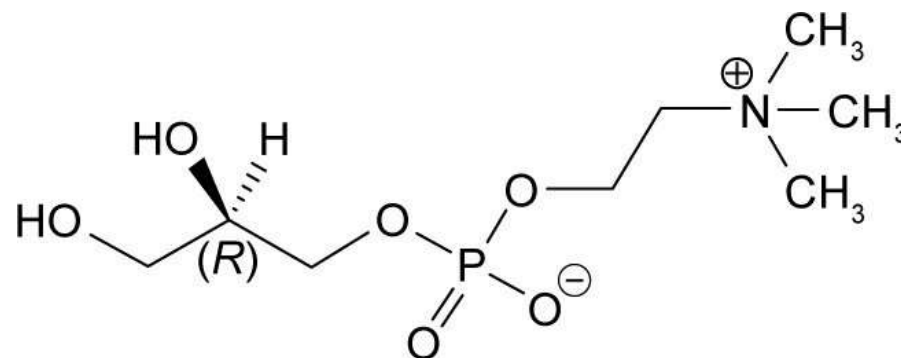
Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

IX/XIV

- **Očni bol i nelagodnost su karakteristični simptomi sindroma suvog oka.**
- Glavni simptomi sindroma suvog oka uključuju suvoću, svrab, peckanje, peckanje, peskavost, osećaj stranog tela, suzenje, umorne oči, crvenilo i zamagljen vid.
- **Bol** je rezultat mrežne aktivnosti više oblasti povezanih sa senzornim, kognitivnim i emocionalnim funkcijama.
- Putevi bola u centralnom nervnom sistemu su modulirani holinergičkim sistemom.
- Postoje dve vrste ACh:
 - muskarinski i
 - nikotinski receptori.
- **Muskarinski acetilholinski receptori** se sveprisutno nalaze u cerebralnom korteksu.
- Percepcija bola je modifikovana holinergičkom transmisijom.
- Holin ima analgetički efekat aktivacijom $\alpha 7$ nikotinskih receptora.
- **Antinociceptivni efekti** holinergičkih agonista povezani su sa gama-aminobutirnom kiselinom-ergičnom (GABA-ergičnom) signalizacijom, kao i sa nikotinskom i muskarinskom modulacijom nociceptivne transmisije.
- Nedostatak holina može doprineti razvoju očnih simptoma povezanih sa sindromom suvog oka.

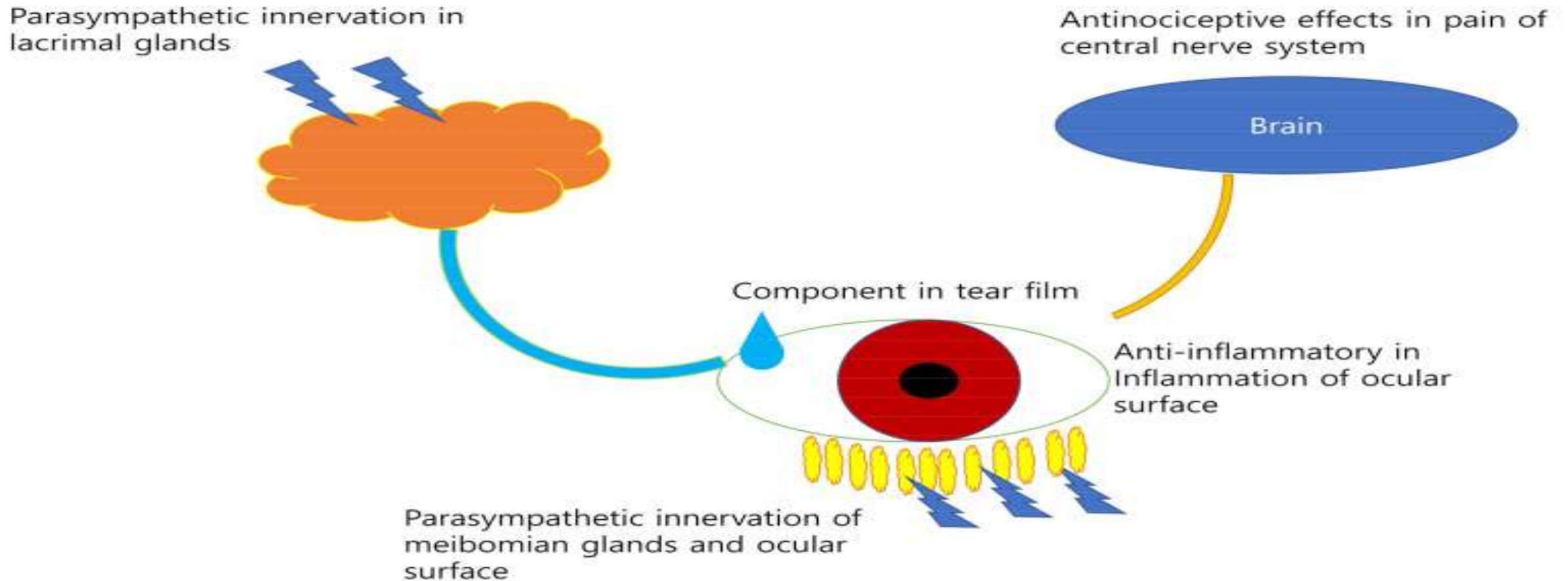
Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

X/XIV



- Holin je prekursor fosfatidilholina i komponenta suznog filma.
- Holin alfoscerat je surfaktant koji može stabilizovati vodeni i lipidni sloj suznog filma.
 - Efekat oralnog holin alfoscerata je zabeležen kod pacijenata sa sindromom suvog oka.
 - Holin alfoscerat može uticati na sindrom suvog oka uglavnom kroz antinocicepciju u centralnom nervnom sistemu i poboljšanje stabilnosti suza kao emulgatora u suzama.
 - Holin alfoscerat, u kombinaciji sa inhibitorom holinesteraze, može imati dovoljan efekat na lučenje suza.

The role of choline in dry eye syndrome.



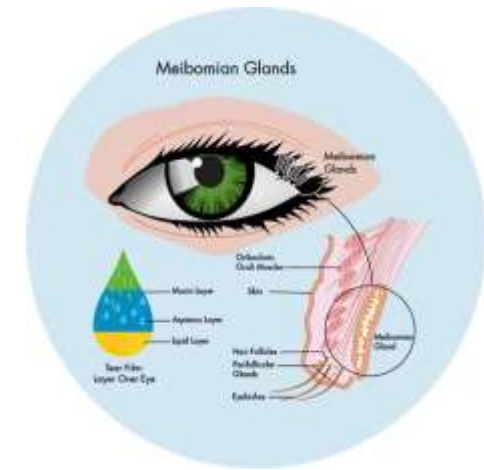
Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

XI/XIV

- Prijavljeno je da **betain**, koji je intermedijer holina, smanjuje bojenje rožnjače i štiti integritet očne površine od stresa koji isušuje okolinu kao osmoprotektant i antiinflamatorno sredstvo.
- Betain smanjuje osmolarnost suze i inflamatorne citokine, uključujući:
 - faktor nekroze tumora- α , IL-1,
 - IL-8,
 - *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) i
 - *C-C motif chemokine ligand 20* (CCL20).
- **Hiperosmolarnost suza** je suštinski mehanizam koji leži u osnovi sindroma suvog oka kao snažnog inflamatornog stresa koji narušava normalne ćelijske funkcije epitelnih ćelija rožnjače i konjunktive.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

XII/XIV



- **Meibomske žlezde** (tarzalne žlezde, palpebralne žlezde i tarzokonjunktivalne žlezde), koje se nalaze u očnim kapcima, luče lipide ili meibum na očnu površinu.
- **Hiperkeartinizacija i opstrukcija** kanala meibomske žlezde dovode do disfunkcije meibomske žlezde sa atrofijom meibocita i promenom gama receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma.
- **Disfunkcija meibomske žlezde** je najčešći uzrok evaporativnog sindroma suvog oka.
- **Meibum** uključuje vosak, digliceride, trigliceride, ugljovodonike, slobodne masne kiseline, sfingomijelin, fosfatidilholin i ceramide.
- Fosfolipidi čine samo mali deo, ali, kao surfaktanti, lipidni sastojci su dobro raspoređeni po **suznom filmu**.
- Sfingomijelin se metaboliše sekvencijalno u ceramid, sfingoizin i sfingoizin-1-fosfat.
- Kvalitet meibuma je povezan sa promenama njegovih sfingolipida u meibumu.

Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

XIII/XIV

- **Ceramid** i **sfingozin** indukuju zaustavljanje ćelijskog ciklusa, starenje, apoptozu i diferencijaciju ćelija.
- Prijavljeno je da su ceramidi i trigliceridi povišeni kod sindroma suvog oka kao odgovor na hiperosmolarnost suza i da bi se olakšalo lučenje inflamatornih citokina.
- Neutralna sfingomijelinaza 2 može igrati ključnu ulogu u ćelijskim odgovorima na hiperosmolarni stres, uključujući lučenje citokina i formiranje lipidnih kapljica nakon proizvodnje ceramida.
 - Sfingozin-1-fosfat promoviše preživljavanje ćelija, proliferaciju, migraciju, anti-apoptozu i angiogenezu.
 - Sfingozin-1-fosfat modulira inflamatorne odgovore, cilja na histon deacetilazu i reverznu transkriptazu humane telomerase i pokreće kanonsku signalizaciju receptora spojenih sa G proteinom kao što je Rac, kinaze regulisane ekstracelularnim signalom, fosfatidilinozitol-3 kinaza/Akthopass, CF put vezivanjem za sfingozin-1-fosfatne receptore.
- Pokazalo se da Fingolimod (FTI720), inhibitor sfingozin-1-fosfatnog receptora, poboljšava sindrom suvog oka inhibiranjem migracije leukocita, signalnog puta kinaze regulisanog ekstracelularnim signalom i inflamatorne sekrecije citokina.

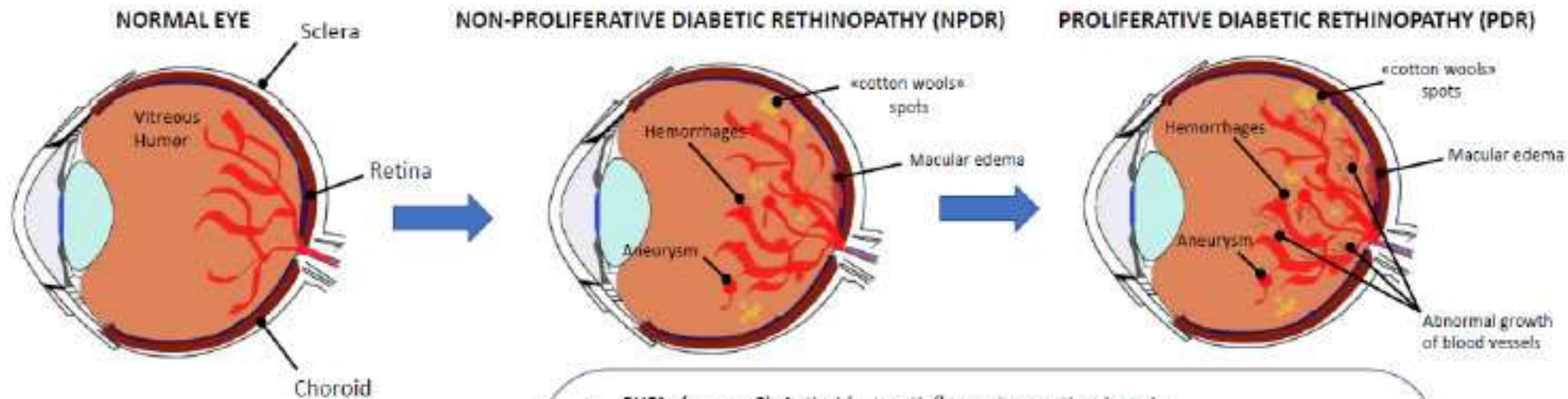
Holin u „sindromu suvog oka“ i površini oka

XIV/XIV

- Holin acetiltransferaza i acetilholinesteraza su pronađene u epitelu rožnjače.
- **Holinergička signalna** stimulacija epitela rožnjače promoviše usmerenu migraciju epitelnih ćelija rožnjače i zarastanje rana preko muskarinskih acetilholinskih receptora (mAChRs) i nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChRs).
- Holin acetiltransferaza se potpuno regeneriše 28 dana nakon abrazije rožnjače.
- Citiholin kapi za oči su primenjene za oporavak osetljivosti rožnjače nakon laserske *in situ* keratomileuze poboljšanjem inervacije rožnjače.
- **Holin salicilat** je razvijen za povećanje viskoziteta kapi za oči.
- *Nitrogen mustard*, koji je vezikant odgovoran za ireverzibilnu povredu rožnjače, oštećuje epitel i stromu rožnjače putem sfingomijelin-ceramidnog puta.
- **Hemikalije deterdženta**, koje se široko koriste u proizvodima za domaćinstvo, su toksične i izazivaju zapaljenje putem promene metabolizma fosfolipida i sfingolipida.

Mehanizmi holina kod sindroma suvog oka

References	Mode of Action or Mechanism	Organ
<i>Dartt 2009</i>	Parasympathetic innervation	Lacrimal glands
<i>Naser et al., 2018, Kusuda et al., 2020</i>	Pain signaling pathway	Cholinergic nervous system in brain
<i>Zhou et al., 2012, Choi et al., 2020</i>	Components of tear film	Ocular surface
<i>Chen et al., 2013, Hua et al., 2015, Robciuc et al., 2012</i>	Tear osmolarity and inflammation	Ocular surface
<i>McCulley et al., 2003, Paranjpe et al., 2019</i>	Components of meibum	Meibomian glands
<i>Cinar et al., 2019</i>	Wound healing	Ocular surface



- **PUFAs (*omega*-3):** Antioxidant, antiinflammatory, antiangiogenic.
- **Polyphenols**
 - **Flavonoids**
 - Anthocyanins: Antioxidant
 - Quercetin: Antioxidant, antiinflammatory
 - **Non-flavonoids**
 - Resveratrol: Antioxidant, antiinflammatory, antiapoptotic, antiedema
 - Curcumin: Antioxidant, antiinflammatory, antimicrobial, hypoglycemic
- **Carotenoids**
 - Carotenes (Provitamin A): Antioxidant, precursor of photoreceptors pigment
 - Xanthophylls
 - Lutein-Zeaxanthin: Antioxidant
 - Astaxanthin: Antioxidant, antiinflammatory, antiangiogenic
- **Vitamin C:** Antioxidant, antiedema
- **Alpha Lipoic Acid:** Antioxidant, antiinflammatory, antiedema.

Holin u mrežnjači I/ VI

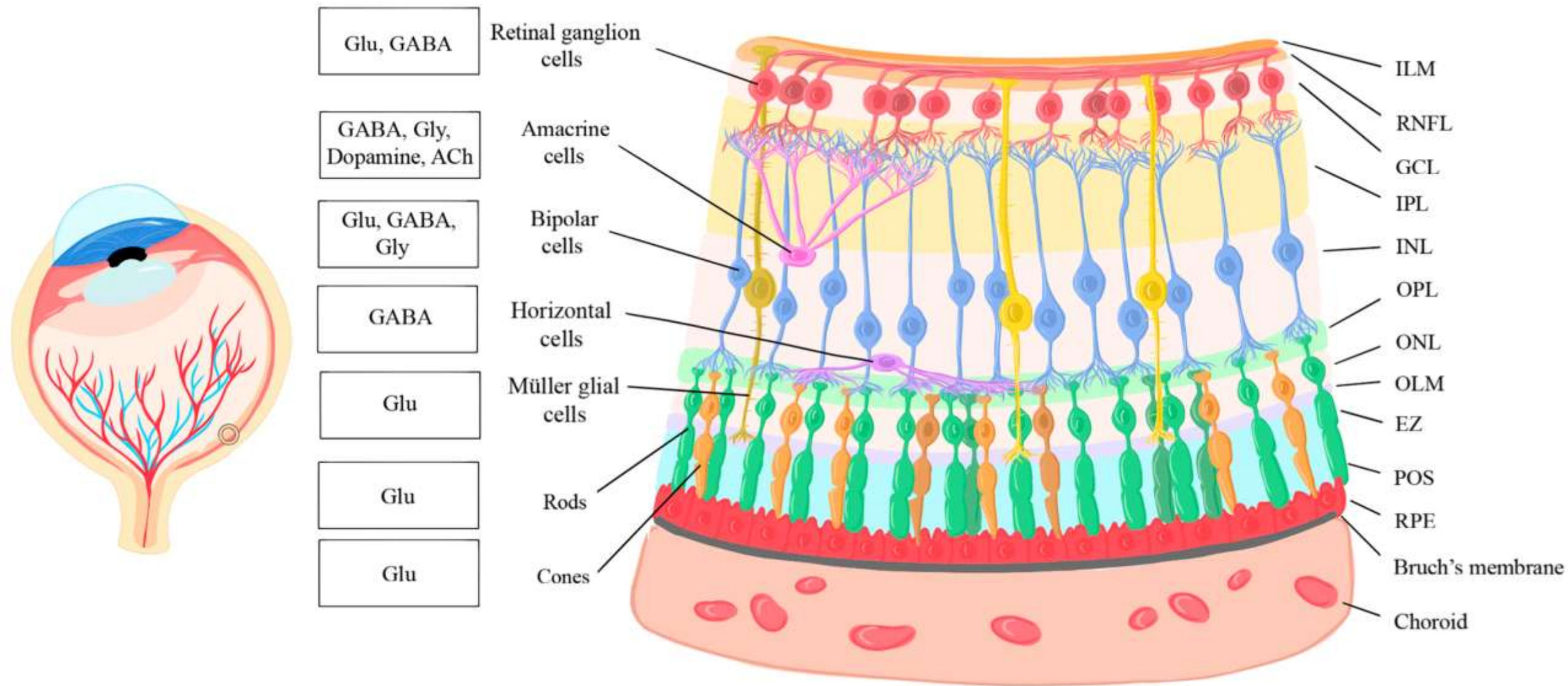
- Retina se sastoji od više slojeva ćelija koje primaju svetlost i pretvaraju ih u signale koji se prenose u mozak.
- U retini postoji pet tipova ćelija:
 - **fotoreceptori,**
 - **bipolarne ćelije,**
 - **ganglionske ćelije,**
 - **horizontalne ćelije,**
 - **amakrine ćelije.**
- Bolesti mrežnjače mogu dovesti do zamagljenog vida i slepila.
- Razvoj modaliteta lečenja bolesti mrežnjače je važan za očuvanje vida i zaštitu od slepila.

Holin u mrežnjači II/VI

- Holin je esencijalni nutrijent koji je neophodan za optimalan razvoj mozga.
- Retina je izvedena iz neuroepitela ventralnog diencefalona.
- **Holin olakšava optimalan razvoj retine.**
- Retinalne amakrine ćelije koje eksprimiraju holin acetiltransferazu postoje u retini ljudi i kičmenih životinja.
 - Tokom razvoja retine, holin acetiltransferaza se eksprimira i u unutrašnjem i u spoljašnjem pleksiformnom sloju tokom embrionalnog života zebrice, a amakrine ćelije obojene holin acetiltransferazom nalaze se tek nakon izleganja.
- Holin acetiltransferaza u spoljašnjem pleksiformnom sloju mrežnjače polako se smanjuje tokom razvoja fetusa.

Holin u mrežnjači III/VI

- Holin igra ključnu ulogu u regulaciji **vremenske progresije retinogeneze**, a adekvatna suplementacija holina je neophodna za optimalan razvoj vizuelnog sistema.
- Nedostatak holina dovodi do oštećenja u diferencijaciji neuronskih ćelija retine, kao što su:
 - gustine rano formiranih ganglijskih ćelija mrežnjače, amakrinih i horizontalnih ćelija i prekursora konusnih fotoreceptora.
- Nedostatak holina tokom retinogeneze izaziva uporne **citoarhitektonske defekte retine**, u rasponu od:
 - fokalnih lezija sa izmeštanjem neurona retine u subretinalni prostor do
 - teške hipocelularnosti i ultrastrukturnih defekata u organizaciji fotoreceptora.



Holin u mrežnjači IV/VI

- **ACh je glavni neurotransmitter retine** koji modulira vizuelnu obradu kroz mnoge funkcije holinergičkih receptora koji se nalaze u različitim ćelijama retine.
 - ACh se luči iz retinalnih amakrinih ćelija pod skotopskim vizuelnim uslovima.
 - Holin acetiltransferaza se eksprimuje u retinalnim amakrinim ćelijama i retinofugalnim vlaknima optičkog nerva kičmenjaka.
 - Acetilholinesteraza (AChE) se nalazi u unutrašnjem pleksiformnom sloju retine.
 - AChE se primećuje na sinaptičkim i nesinaptičkim mestima.
- Reakcioni proizvod iz AChE nalazi se u amakrinim ćelijama, bipolarnim ćelijama, ganglionskim ćelijama i Milerovim ćelijama.
- Izrazite distribucije holin acetiltransferaze (+) naspram AChE (+) ćelija u unutrašnjoj polovini mrežnjače obezbeđuju stepenovane distribucije ACh, koje mogu da usmere diferencijaciju ćelija i formiranje mreže.
 - Holinergička diferencijacija retinalnih ćelija novorođenčeta pacova *in vitro* je stimulisana IL-4.
- Molekuli povezani sa acetilholinom u mrežnjači su uključeni u komunikaciju između fotoreceptora i pigmentnog epitela retine.

Holin u mrežnjači V/VI

- Holin se koristi isključivo u **fotoreceptorskim ćelijama sisara** za sintezu fosfolipida.
- **Citiholin**, koji je poznat kao citidin difosfat-holin (CDP-holin) ili citidin 5'-difosfoholin i predstavlja **intermedijer u sintezi fosfatidilholina**, ima zaštitni efekat na oštećene ganglijske ćelije retine u retini kulture miša.
- Prijavljen je kao citoprotektivni molekul u starosnoj degeneraciji makule.
- Citiholin je predložen kao mogući agens za neuroprotektivnu i regenerativnu terapiju.

Holin u mrežnjači VI/VI

- **Makularna degeneracija** povezana sa uzrastom je degenerativna bolest koju karakteriše:
 - **apoptoza fotoreceptora,**
 - **atrofija pigmentnog epitela retine**
 - **patološka neovaskularizacij.**
- **Ceramid** je suštinski drugi glasnik za aktivaciju apoptoze u fotoreceptorima.
 - Inhibicija proizvodnje ceramida štiti ćelije retine od apoptoze.

- **Sfingozin-1-fosfat** može biti uključen u patogenetske mehanizme koji leže u osnovi makularne degeneracije povezane sa uzrastom, kao što su:
 - fibroza,
 - upala,
 - neovaskularizacija i
 - migracija Milerovih glijalnih ćelija kroz transaktivaciju i proizvodnju faktora rasta vaskularnog endotela, faktora rasta fibroblasta, trombocita -izvedeni faktor rasta i drugi faktori rasta.
- Nasuprot tome, sfingozin-1-fosfat promoviše opstanak fotoreceptora i ganglijskih ćelija.
- **Betain** je povezan sa smanjenim rizikom od makularne degeneracije povezane sa uzrastom i može zaštititi mrežnjaču.

Holin u retinalnim sudovima I/V

- Sudovi mrežnjače su nepropusni i formiraju krvno-retinalnu barijeru.
- Vaskularne endotelne ćelije mrežnjače čvrsto prijanjaju jedna za drugu i imaju čvrste spojeve, što sprečava curenje proteina plazme iz sudova.
- Narušavanje integriteta krvno-retinalne barijere dovodi do makularnog edema, koji se javlja kod različitih oboljenja mrežnjače i povezan je sa smetnjama vida.
- Holin i njegovi metaboliti imaju zaštitno dejstvo na različite stresom izazvane povrede sudova i vaskularnih endotelnih ćelija.

Holin u retinalnim sudovima

II/V

- **Nedostatak holina** izaziva očne hemoragične lezije nakon razvoja renalne nekroze.
- **Holin** efikasno ublažava ishemijsku povredu mozga putem vazodilatacije vaskularnog endotela zavisne od ACh.
 - Kardiovaskularno oštećenje je oslabljeno holinom kroz poboljšanje tonusa vagusa, što rezultira smanjenjem otkucaja srca, vazodilatacijom krvnih sudova i aktivnosti žlezda u srcu, plućima i digestivnom traktu, između ostalog, i potiskuje inflamatorni odgovor kod hipertenzivnih pacova .
 - Ovo sugerije da holin ima **kardiovaskularne zaštitne efekte** i da se može koristiti kao pomoćna terapija za hipertenziju.
- Veće koncentracije fosfatidilholina u plazmi su povezane i sa **povoljnim profilom kardiometaboličkog faktora rizika**, uključujući:
 - veće koncentracije lipoproteina visoke gustine (HDL) holesterola,
 - niži indeks telesne mase (BMI),
 - niže šanse za hipertenziju i dijabetes i
 - nepovoljan profil uključujući veće koncentracije lipoproteina niske gustine (LDL) holesterola i triglicerida.
- **Viši nivoi betaina** u plazmi su povezani sa povoljnim profilom, kao što je:
 - niži LDL holesterol i
 - niže šanse za dijabetes.

Holin u retinalnim sudovima III/V

- **Dijabetička retinopatija** je teška mikrovaskularna bolest koja je komplikacija dijabetes melitusa i primarni je uzrok gubitka vida usled patološke neovaskularizacije.
- Smanjeno snabdevanje krvlju retine, rani znak dijabetičke retinopatije, povezano je sa deficitom i neuronskih i vaskularnih elemenata.
- Nedostaci holinergičkih ćelija su povezani sa smanjenim protokom krvi kod dijabetičke retinopatije.
- ACh je snažan vazodilatator koji luče holinergične amakrine ćelije.
- Vaskularne mete ACh su muskarinski receptori tipa 3 (*muscarinic type 3 receptors*, m3AChRs) eksprimirani i na vaskularnim endotelnim ćelijama i na pericitima.
- Optogenetska stimulacija holinergičkih amakrinih ćelija povećava kapilarno snabdevanje retinalne krvi kod dijabetičke retinopatije.

Holin u retinalnim sudovima IV/V

- **Betain** inhibira patološku vaskularizaciju supresijom Akt-a u mrežnjači hiperglikemijskih pacova izazvanih streptozotocinom, što sugerije da betain može biti koristan kao potencijalni terapijski pristup za odlaganje početka komplikacija dijabetičke retinopatije inhibiranjem patološke neovaskularne retinalne retine kod pacijenata sa dijabetesom.
 - Betain se dobija ishranom ili oksidacijom holina, koji je njegov prethodnik.
 - Betain, intermedijer u sintezi holina, ima antiangiogeno dejstvo na neovaskularizaciju mrežnjače kod retinopatije izazvane kiseonikom smanjenjem reaktivnih vrsta kiseonika, faktora rasta vaskularnog endotela i Akt signalizacije.
- **Citiholin** (citidin 5-difosfokolin), koji je intermedijer u sintezi fosfatidilholina, ima anti-apoptotičko dejstvo, povećava koncentraciju dopamina u retini i suprotstavlja se stanjivanju sloja retinalnih nervnih vlakana.
 - Lokalne kapi citiholina nisu imale značajan uticaj na površne i duboke mikrovaskularne strukture retine ili horiokapilarisa.

Holin u retinalnim sudovima

V/V

- **Očni ishemijski sindrom** je retka teška okularna bolest uzrokovana očnom hipoperfuzijom usled stenozе ili okluzije zajedničke ili unutrašnje karotidne arterije.
 - Kod pacijenata sa okularnim ishemijskim sindromom, u grupi koja je primala holin alfoscerat primećeno je brže i stabilnije poboljšanje vidne oštrine.
- Sfingozin-1-fosfat igra suštinsku ulogu u angiogenezi preko Rho i Rac GTPaze.
 - Inhibicija proizvodnje sfingozin-1-fosfata smanjuje proliferaciju endotelних ćelija retine indukovanu faktorom rasta vaskularnog endotela i vaskularno curenje retine.
- Aktivacija kisele sfingomijelinaze je uključena u dijabetičku retinopatiju.
- Nivo mitohondrijalnog ceramida je povišen kod dijabetičke retinopatije, koja je povezana sa višim nivoima kisele sfingomijelinaze.
- Blokiranje kisele sfingomijelinaze štiti mitohondrijalnu funkciju regulacijom broja mitohondrija i formiranjem reaktivnih vrsta kiseonika.

Role of choline and choline metabolite in retina and retinal vessel diseases

References	Mode of Action or Mechanism	Disease
<i>Trujillo-Gonzalez et al., 2019</i>	Differentiation during retinogenesis	Retinal cytoarchitectural defects
<i>Bikbova et al., 2017</i>	Neuroprotection	Age-related macular degeneration
<i>German et al., 2006</i>	Anti-apoptosis	Age-related macular degeneration
<i>Spiegel et al., 2003</i>	Protection against inflammation, fibrosis and neovascularization	Age-related macular degeneration
<i>Nakazawa et al., 2007; Ivanova et al., 2020</i>	Enhancement of blood supply	Diabetic retinopathy
<i>Kim et al., 2015; Park et al., 2017</i>	Protection against pathologic neovascularization	Diabetic retinopathy
<i>Parisi et al., 2018</i>	Anti-apoptosis and elevation of retinal dopamine level	Diabetic retinopathy

Holin u optičkom nervu

I/VI

- Optički nerv povezuje oko sa mozgom i prenosi vizuelne informacije od mrežnjače do vizuelnog korteksa mozga.
- Reprezentativne bolesti očnog nerva su:
 - **glaukom** i
 - **optička neuropatija,**
- Njih karakterišu:
 - poremećaji vida i
 - specifični defekti vidnog polja.

Holin u optičkom nervu II/VI

- Glaukom je neurodegenerativna bolest koja pogađa primarnu optičku neuropatiju, sa sekundarnim efektima na centralni nervni sistem.
- Patofiziološki mehanizmi glaukoma uključuju:
 - visok intraokularni pritisak,
 - poremećaj očnog krvotoka,
 - sistemsku hipotenziju,
 - sindrom opstruktivne apneje/hipopneje u snu,
 - neurovaskularnu disregulaciju.

Holin u optičkom nervu III/VI

- Glaukom je klasifikovan kao:
 - **glaukom otvorenog ugla,**
 - **glaukom zatvorenog ugla.**
- Glaukom visokog pritiska i glaukom zatvorenog ugla karakteriše visok intraokularni pritisak i promene na optičkom nervu usled očnog pritiska.
- Može se sugerisati da je glaukom normalne tenzije povezan sa autoimunom, genetskom ili sistemskom patogenezom optičkog nerva jer je intraokularni pritisak normalan.
- Holinergični nervni sistem igra važnu ulogu u neurokognitivnim funkcijama u mozgu i vizuelnoj neurofiziologiji.
- ACh je ključan za preživljavanje i održivost ganglijskih ćelija retine.

Holin u optičkom nervu IV/VI

- Za lečenje glaukoma korišćeni su holinergični lekovi.
- Holinergički agonisti kao što su **ACh**, **pilokarpin**, **karbakol** i **ehotiofat** mogu sniziti intraokularni pritisak suženjem zenice ili miozom, što direktno ili indirektno smanjuje otpor na odliv očne vodice.
- **Citiholin**, koji je intermedijer u sintezi fosfatidilholina, štiti od progresije defekta vidnog polja kod pacijenata sa glaukomom.
 - Lečenje citiholinom povećava koncentraciju dopamina u retini kod zečeva i spasava ganglijske ćelije mrežnjače nakon delimičnog nagnječenja optičkog nerva kod pacova.
 - Obnavlja mitohondrijalne funkcije, promoviše sintezu ACh i mijelina, stimulise antioksidativnu aktivnost i sprečava smrt neuronskih ćelija.
 - Predloženo je da lokalni citiholin ima neuroprotektivno dejstvo, iako ne utiče na vaskulaturu mrežnjače i horiokapilarisu.

Holin u optičkom nervu V/VI

- **Nearteritična ishemijska optička neuropatija**, koja je ireverzibilna, bezbolna i akutna ishemijska bolest optičkog nerva, karakteriše se:
 - naglim gubitkom vida i
 - gubitkom vidnog polja.
- **Lečenje citiholinom** promoviše neuropoboljšanje poboljšanjem funkcije ganglijskih ćelija retine i neuronske provodljivosti duž vizuelnih puteva i demonstrira neuroprotekciju u ljudskim modelima nearteritične ishemijske optičke neuropatije koja uključuje brzu degeneraciju ganglijskih ćelija retine usled nemodifikovanih ili poboljšanih stanja sloja retinalnih nervnih vlakana.

Holin u optičkom nervu VI/VI

- Holinergički neuroni, koji su definisani kao holin acetiltransferaze, lokalizovani su u moždanoj kori.
- Čelije holin acetiltransferaze (+) su raspoređene u kortikalnim slojevima II-VI, iako su uglavnom koncentrisane u slojevima II-III.
- Čelije holin acetiltransferaze (+), sa obilnim granama i varikozitetima, lokalizovane su u svim slojevima vizuelnog korteksa, što sugeriše da mogu imati funkcionalni doprinos vizuelnom korteksu.
- Holinergična vlakna mogu posredovati u kortikalnoj obradi kontrolisanjem sinaptičkog prenosa i plastičnosti.
- Holinergični neuroni imaju snažan potencijal da poboljšaju vizuelnu percepciju.
- Holinergičko poboljšanje promoviše funkciju i plastičnost u vizuelnom korteksu i ublažava supresiju percepcije tokom binokularnog rivalstva;
 - stoga, smanjuje ukupnu stopu interokularnog nadmetanja dok istovremeno poboljšava vidljivost superponiranja mešovutih percepcija.

Role of choline and choline metabolite in visual pathway.

References	Mode of Action or Mechanism	Organ
<i>Parisi et al., 2018; Gandolfi et al., 2020</i>	Restoration of mitochondrial functions and anti-apoptosis	Retinal ganglion cell and optic nerve
<i>Parisi et al., 2019</i>	Anti-degeneration	Optic nerve
<i>Zhao et al., 2011</i>	Cortical processing	Brain

Holin u sočivu

- **Sočivo** sadrži lipide kao što su fosfatidiletanolamin, fosfatidilholin, dihidrosfingomijelin i fosfatidna kiselina.
 - Lipidi sočiva doprinose održavanju transparentnosti sočiva, a promene u sastavu lipida sočiva sa starenjem doprinose nastanku katarakte.
 - Pretpostavlja se da oksidacija lipida dovodi do značajnog gubitka nezasićenih fosfolipida, uključujući fosfatidilholin, i relativnog obilja dihidrosfingomijelina sa godinama i tokom katarakte.
- **Prezbiopija**, koja nastaje usled očvršćavanja sočiva, karakteriše gubitak akomodacije, a leči se nošenjem naočara za blizinu ili za čitanje.
 - Prijavljeno je da topikalne kapi za oči holin estra lipoične kiseline poboljšavaju skoro vidnu oštrinu kod pacijenata sa prezbiopijom u studiji na miševima i preliminarnom ispitivanju efikasnosti.
- **Kataraktu**, замуćenje sočiva, karakteriše progresivni gubitak vida i potreba za hirurškom intervencijom.
 - α -kristalin sočiva stupa u interakciju sa fosfolipidima i fosfoholinom.
 - Smanjenje sinteze fosfoholina je povezano sa otokom i замуćenjem sočiva kod pacova.

VFAQ-25

..... stands for

**Visual Function
Questionnaire, 25 questions**



Abbreviations.com

