

УДК 616.379-008.64+616-06/617.735

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166>Кирилюк М.А.¹ , Сук С.А.² ¹ Академічний медичний центр, Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна² Міська клінічна офтальмологічна лікарня, м. Київ, Україна

Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури

For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(3):180-183. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166

Резюме. В огляді наведені дані про патогенез діабетичного макулярного набряку (ДМН). Вказано на значущість судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α (TNF- α), моноцитарного хемоатрактантного білка 1, P-селектину, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу у розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Особлива увага приділяється ролі sICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) в адгезії лейкоцитів до васкулярного ендотелію (лейкостазі) та сприянні ендотеліальному апоптозу. Існують три основні стадії мікросудинних змін, що виникають унаслідок неспецифічного запалення: розширення капілярів та збільшення кровотоку, мікросудинні структурні зміни та просочування білків плазми крові з кровотоку, трансміграція лейкоцитів через ендотелій і накопичення в місці пошкодження. Судинна дисфункція при діабетичній ретинопатії (ДРП) та ДМН обумовлена в першу чергу лейкостазом, в основі якого лежить вербування та адгезія лейкоцитів до судинної системи сітківки. Лейкостаз — це перший крок у послідовності подій адгезії та активації, що призводять до просочування лейкоцитів через ендотелій. Лейкоцити, які беруть участь у лейкостазі, викликають проникність судин шляхом вивільнення цитокінів, включаючи VEGF і TNF- α , сприяють ушкодженню ендотеліального з'єднання білків, підвищуючи рівні реактивних оксидативних речовин, та викликають загибель перичитів та астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини. Таким чином, існуючі дані щодо головних аспектів патогенезу ДМН свідчать про те, що запалення є важливим чинником процесів, які лежать в основі розвитку ДМН та ДРП. Але нове розуміння фізіології сітківки ока дозволяє припустити, що патогенез ураження сітківки за ЦД 2-го типу може розглядатися як зміна нейросудинної одиниці сітківки ока.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; патогенез; огляд

Хронічна гіперглікемія спричиняє виникнення мікросудинних та макросудинних ускладнень у багатьох органах та тканинах в організмі. За викликані гіперглікемією пошкодження відповідають чотири основні ланки патогенезу: підвищена активність поліолового та гексозамінового шляху, активація протеїнкінази С і накопичення кінцевих продуктів глікації.

Ці шляхи метаболізму активізуються підвищеним рівнем різних метаболітів глюкози в межах гліколізного шляху [1]. Підвищена активність кожного з цих шляхів призводить до збільшення клітинного оксидативного стресу і, як наслідок, до ініціації індукованого

хронічною гіперглікемією запалення через збільшення продукції низки гормонів, системних та локальних медіаторів запалення, таких як цитокіни (хемокіни) та молекули адгезії [2, 3], а також збільшення активності мікроглії [4–6]. Кожен з цих шляхів пов'язаний з патогенезом діабетичної ретинопатії (ДРП) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) [4]. При цьому ДМН може виникати на будь-якій стадії ДРП [7]. Можна сказати, що через особливості анатомічної будови сітківки ока неспецифічні запальні процеси, пов'язані з цукровим діабетом (ЦД), досягають вищої точки саме в очному дні [8].



© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кирилюк Михайло Лазарович, д.м.н., професор, керівник ендокринологічної служби Академічного медичного центру, професор кафедри внутрішньої медицини Інституту біології та медицини КНУ імені Тараса Шевченка, вул. Рогнідинська, 5/14, м. Київ, 01004, Україна; e-mail: info@amcenter.com.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

For correspondence: Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the endocrinological service of Academic Medical Center, professor of Department of Internal Medicine of Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko Kyiv National University, Rognidinska st., 5/14, Kyiv, 01004, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

Full list of author information is available at the end of the article.

Системні і локальні запальні ускладнення, сприяючи ушкодженню сітківки ока, можуть мати різні ефекти [9]. Так, системні прозапальні цитокіни, як правило, мають низьку активність і виробляються вісцеральною жировою тканиною та макрофагами, які проникають у жирову тканину у стані резистентності до інсуліну при ожирінні та ЦД 2-го типу [10]. Навпаки, локальні прозапальні цитокіни утворюються пігментним епітелієм сітківки та гліальними клітинами [9].

Загальні комплекси запальних факторів, зокрема інтерлейкін-6 (interleukin-6 — IL-6), IL-8, фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF), фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α — TNF- α) та моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP-1) мають підвищену регуляцію як у системному, так і в локальному середовищі у пацієнтів з діабетичним ушкодженням сітківки [9], P-селектин і молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу сприяють адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що є першим кроком до пошкодження ендотелію, спричиняє руйнування ендотеліальної стінки та витікання рідини. IL-8 активує нейтрофіли і T-лімфоцити і сприяє ангиогенезу, тоді як IL-6 збільшує продукцію VEGF. VEGF чинить неоваскуляризацію сітківки, стимулює лейкоцитоз, підвищує проникність судин та бере таким чином участь у порушенні функції гематоретинального бар'єру (ГРБ). MCP-1 індукує рекрутмент (вербування) та активацію лейкоцитів. Ангіопоетин-2 сприяє ушкодженню ГРБ та сенсibiлізації ендотеліальних клітин до TNF- α , який також сприяє біосинтезу молекули клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule 1 — ICAM-1, також CD54 (cluster of differentiation 54 — кластер диференціювання 54)) і розщепленню ГРБ [9, 11, 12].

Одним із локальних медіаторів запалення є молекули міжклітинної адгезії, зокрема їх розчинна (плазмова) форма sICAM-1. На жаль, на сьогодні оцінка рівнів розчинних молекул sICAM-1 сироватки крові у хворих із ДРП обмежена кількістю опублікованих даних [13].

ICAM-1 присутня в низькій концентрації на мембранах лейкоцитів і ендотеліальних клітин. При стимуляції цитокінами, особливо IL-1 і TNF- α , експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко збільшується. ICAM-1 є лігандом рецептора інтегрину LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1), що виявляється на лейкоцитах, які після рекрутування активуються, зв'язуються з ендотелієм за допомогою комплексу ICAM-1/LFA-1 і проникають до ділянки запалення [14].

Так, ICAM-1- і CD18-опосередкована адгезія лейкоцитів збільшується в сітківці судинної мережі мишей з тривалим ЦД або за експериментальної гіпергалактоземії і пояснює багато важливих уражень гематоретинального бар'єра за ДРП [15]. Адгезія лейкоцитів до васкулярного ендотелію за ЦД може сприяти ендотеліальному апоптозу через механізм активації трансмембранного ліганду CD95 (Fas/APO-1)L, у результаті чого відбувається руйнування ГРБ, що є однією із основних ознак ДРП та ДМН.

Інгібування адгезії лейкоцитів запобігає втраті перичитів, які зазвичай не перебувають в безпосередньому контакті з адгезивними лейкоцитами в судинній

мережі. Зменшена експресія ICAM-1 або інтегрину β (CD18) лейкоцитів значно пригнічує утворення безклітинних капілярів в експериментальних моделях ДРП. Автори вважають, що безклітинні капіляри є кінцевим продуктом хронічного, рецидивуючого лейкоцитарного пошкодження судинної мережі. Причому ураження виникають вже на початку розвитку ЦД унаслідок досягнення реплікативного старіння судинних клітин [15].

За власними даними, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДМН виявлено вірогідне зменшення середнього значення sICAM-1 для групи ДМН 0-ї стадії порівняно з умовно об'єднаною (ДМН 1 — ДМН 3) групою хворих. У хворих на ЦД 2-го типу та ДМН вірогідно зменшуються шанси наявності не низького значення (значення понад QI) товщини area thickness макули із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл. Зв'язок концентрації sICAM-1 із товщиною area thickness макули має середній ступінь вираженості. Також у хворих на ЦД 2-го типу та ДМН вірогідно зменшуються шанси наявності не низького значення (значення понад QI) volume macula із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл. Зв'язок концентрації sICAM-1 із volume macula має середній ступінь вираженості [16, 17].

Механізми, які можуть нести відповідальність за пошкодження ГРБ, включають опосередковане лейкоцитами пряме ураження і загибель ендотеліальних клітин, пошкодження перичитів, відкриття герметичних сполук, вивільнення факторів проникності, таких як VEGF, що можуть безпосередньо впливати на щільні сполуки і фенестрування ендотеліального бар'єра. За даними низки авторів, вищі рівні sICAM-1, VEGF, IL-6 визначаються в склоподібному тілі пацієнтів з ЦД при дифузному клінічно значущому ДМН порівняно з контролем. Їх рівні корелюють з тяжкістю ДРП, ступенем ангиографічної флуоресценції і товщиною central fovea [18–20].

В одному із клінічних досліджень вимірювали рівні sICAM-1, VEGF, розчинного рецептора VEGF-2 (sVEGFR-2), MCP-1 і пентраксину 3 (PTX3) склоподібної рідини у 36 пацієнтів з ДМН. Макулярний набряк досліджували за допомогою оптичної когерентної томографії. Рівні sICAM-1, VEGF, sVEGFR-2, MCP-1 і PTX3 у склоподібній рідині були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контролі. Спостерігалась вірогідна кореляція між рівнем sVEGFR-2 склоподібної рідини і рівнями sICAM-1, MCP-1 і PTX3. Результати свідчать про те, що запальні фактори можуть індукувати збільшення проникності судин і порушувати ГРБ у пацієнтів з ДМН [21].

Н. Funatsu і співавт. досліджували зв'язок судинного ендотеліального фактора росту sICAM-1 або VEGF з ДМН. Було проведено ретроспективне дослідження випадків у 33 пацієнтів, які мали ДМН, та у 13 пацієнтів з недіабетичною хворобою очей (контрольна група). Зразки склоподібної рідини були отримані під час вітреоретинальної хірургії, а рівні VEGF і sICAM-1 у склоподібній рідині вимірювалися методом ІФА. Було виявлено, що рівні sICAM-1 і VEGF у склоподібній рідині були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контрольних пацієнтів. Рівень sICAM-1 склоподібного тіла вірогідно корелював з рівнем VEGF [19].

За даними N. Dong і співавт., саме ICAM-1, IL-6 та MCP-1 відіграють головні ролі у формуванні та розвит-

ку ДМН, як і VEGF [22]. Виявлено, що зниження цих запальних цитокінів зменшує фовеальну товщину та знижує ДМН [12].

Запалення ініціює як нервову, так і судинну дисфункцію, що сприяє розвитку ДМН. У васкулярному компоненті сітківки адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин у ретинальній судинній системі, ушкодження замикаючих зон між клітинами, загибель пігментних ендотеліальних клітин сітківки та загибель перичитів відіграють важливу роль у пошкодженні судин та розвитку ДМН [23].

Існують три основні стадії мікросудинних змін, що виникають унаслідок неспецифічного запалення:

1. Розширення капілярів та збільшення кровотоку.
2. Мікросудинні структурні зміни та просочування білків плазми крові з кровотоку.
3. Трансміграція лейкоцитів через ендотелій і накопичення в місці пошкодження [11].

Судинна дисфункція при ДРП та ДМН обумовлена в першу чергу лейкостазом, в основі якого лежить вербування та адгезія лейкоцитів до судинної системи сітківки. Лейкостаз — це перший крок у послідовності подій адгезії та активації, що призводять до просочування лейкоцитів через ендотелій [9]. Лейкоцити, які беруть участь у лейкостазі, викликають проникність судин шляхом вивільнення цитокінів, включаючи VEGF і TNF- α , сприяють ушкодженню ендотеліального з'єднання білків, підвищуючи рівні реактивних оксидативних речовин, та викликають загибель перичитів та астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини [9, 24].

Крім того, накопичення лейкоцитів призводить до судинної оклюзії та подальшої травматизації тканини [25]. Наступні після лейкостазу зміни цілісності зв'язків та замикаючих зон білків порушують єдність моношару ендотеліальних клітин. Це пошкодження внутрішнього ГРБ призводить до судинної проникності і просочування лейкоцитів та медіаторів запалення в екстраваскулярний простір сітківки. Крім того, загибель перичитів та астроцитів, що оточують ендотелій, призводить до подальшого розщеплення ГРБ та ще більш вираженого просочування рідини через судини [9, 26].

Таким чином, існуючі дані щодо головних аспектів патогенезу ДМН свідчать про те, що запалення є важливим чинником процесів, які лежать в основі розвитку ДМН та ДРП [27]. Але нове розуміння фізіології сітківки ока дозволяє припустити, що патогенез ураження сітківки за ЦД 2-го типу може розглядатися як зміна нейросудинної одиниці сітківки ока.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Інформація про фінансування. Робота є частиною наукової теми «Роль гормональних та метаболічних факторів у діабетичній ретинопатії» (номер держреєстрації 0119U001420, 2018–2020). Установою фінансування роботи є МОЗ України.

Особистий внесок авторів у роботу над статтею. Курилюк М.Л. — ідея, корекція тексту; Сук С.А. — написання огляду, виконання власних досліджень.

References

1. Oliveira MIA, de Souza EM, de Oliveira Pedrosa F, et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. *J Bras Patol Med Lab.* 2013;49(2):97-108. doi:10.1590/S1676-24442013000200004.
2. Afarid M, Attarzadeh A, Farvardin M, Ashraf H. The Association of Serum Leptin Level and Anthropometric Measures With the Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2018 Winter;7(4):156-162.
3. Sun Q, Tang L, Zeng Q, Gu M. Assessment for the Correlation Between Diabetic Retinopathy and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Apr 22;14:1773-1781. doi:10.2147/DMSO.S265214.
4. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int.* 2014;2014:801269. doi:10.1155/2014/801269.
5. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020 Oct;37:101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799.
6. Li X, Yu ZW, Li HY, Yuan Y, Gao XY, Kuang HY. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. *Vis Neurosci.* 2021 May 3;38:E006. doi:10.1017/S0952523821000031.
7. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye (Lond).* 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi:10.1038/s41433-020-0961-6.
8. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2019 Jul 29;19(9):68. doi:10.1007/s11892-019-1188-4.
9. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Jan;19(1):52-59. doi:10.4103/0974-9233.92116.
10. Mannino G, Longo A, Gennuso F, et al. Effects of High Glucose Concentration on Pericyte-Like Differentiated Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 27;22(9):4604. doi:10.3390/ijms22094604.
11. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, et al. Cytokine Levels in Human Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Cells.* 2021 Apr 30;10(5):1069. doi:10.3390/cells10051069.
12. Yao Y, Li R, Du J, Long L, Li X, Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res.* 2019 May;44(5):564-574. doi:10.1080/02713683.2019.1570274.
13. Xie Z, Liang H. Association between diabetic retinopathy in type 2 diabetes and the ICAM-1 rs5498 polymorphism: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Ophthalmol.* 2018 Nov 12;18(1):297. doi:10.1186/s12886-018-0961-5.
14. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Lusinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):584-592. doi:10.1182/blood-2004-12-4942.
15. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. doi:10.3390/ijms19061816.
16. Suk SA, Kyrlyuk ML, Rykov SA. Blood sICAM-1 levels in patients with type 2 diabetes and diabetic macular edema in association with data of instrumental fundus studies. *Ophthalmology. East-*

ern Europe. 2020;10(1):65-73. doi:10.34883/PI.2020.10.1.007. (in Russian).

17. Suk SA, Kyrlyuk ML, Rykov SO. Blood sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus patients with various grades of DME. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2019;(5):18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821. (in Ukrainian).

18. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. *Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New*. *Diabetes Metab J*. 2018 Oct;42(5):364-376. doi:10.4093/dmj.2018.0182.

19. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005 May;112(5):806-816. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.045.

20. Yao Y, Du J, Li R, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019 Mar;95(1121):162-168. doi:10.1136/postgrad-medj-2018-136102.

21. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):127-135. doi:10.1159/000364955.

22. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1734-1746.

23. Figueira J, Henriques J, Carneiro Â, et al. *Guidelines for the Management of Center-Involving Diabetic Macular Edema: Treat-*

ment Options and Patient Monitorization. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jul 30;15:3221-3230. doi:10.2147/OPTH.S318026.

24. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Dec;66(12):1736-1750. doi:10.4103/ijo.IJO_1240_18.

25. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Feb;5(2):143-155. doi:10.1016/S2213-8587(16)30052-3.

26. Suvas P, Liu L, Rao P, Steinle JJ, Suvas S. Systemic alterations in leukocyte subsets and the protective role of NKT cells in the mouse model of diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2020 Nov;200:108203. doi:10.1016/j.exer.2020.108203.

27. Kyrlyuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(7):567-575. doi:10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061. (in Ukrainian).

Отримано/Received 11.03.2022

Рецензовано/Revised 02.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.05.2022 ■

Information about authors

Mykhailo Kyrlyuk, MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the endocrinological service of Academic Medical Center, professor of Department of Internal Medicine of Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; http://orcid.org/0000-0002-4996-8712

Sviatoslav Suk, MD, PhD, ophthalmologist, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-3472-2859

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is part of the scientific theme "Role of hormonal and metabolic predictors in diabetic retinopathy" (State Registration No 0119U001420, 2018–2020). The work funding institution is the Ministry of Health of Ukraine.

Authors' contribution. Kyrlyuk M.L. — idea, correction of the text; Suk S.A. — writing a review, organizing of own researches.

M.L. Kyrlyuk¹, S.A. Suk²

¹ Academic Medical Center, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital, Kyiv, Ukraine

Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review

Abstract. The review presents data on the pathogenesis of diabetic macular edema (DME). DME is a major cause of visual impairment in type 2 diabetes mellitus (DM) patients. Non-specific inflammation is an important factor of the underlying processes of DME. The importance of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1, vascular cell adhesion molecule-1 in the development of diabetes microvascular complications is indicated. Intercellular adhesion molecules (ICAM), particularly, soluble ICAM-1 (sICAM-1), are a local inflammatory mediator involved in the pathogenesis of diabetic injury to the layers of the eye. The literature is scant on the assessment of sICAM-1 in type 2 DM patients with diabetic injury to the neurovascular system of the eye (i.e. adhesion of leukocytes to the vascular endothelium (leukostasis) and the concurrent endothelial apoptosis). There are three main stages of microvascular changes due to nonspecific inflammation: dilation of capillaries and increased blood flow, microvascular structural changes and leakage of plasma proteins from the bloodstream, transmi-

gration of leukocytes through the endothelium and accumulation at the site of injury. Vascular dysfunction in diabetic retinopathy (DR) and DME is caused primarily by leukostasis, which is based on the recruitment and adhesion of leukocytes to the retinal vascular system. Leukostasis is the first step in the sequence of adhesion and activation events that lead to the infiltration of leukocytes through the endothelium. Leukocytes involved in leukostasis induce vascular permeability by releasing cytokines, including VEGF and TNF- α , contributing to endothelial protein binding, increasing levels of reactive oxidative substances, and killing pericytes and astrocytes surrounding the endothelium. Thus, the existing data on the main aspects of the pathogenesis of DME indicate that inflammation is an important factor in the processes underlying the development of DME and DR. But a new understanding of the physiology of the retina suggests that the pathogenesis of retinal lesions in type 2 DM can be considered as a change in the neurovascular unit of the retina.

Keywords: diabetic macular edema; type 2 diabetes mellitus; pathogenesis; review