

Nehematogenní působení erythropoetinu

Luboslav Stárka, Michaela Dušková

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn

Cytokine erythropoetin je hlavním hematopoetickým faktorem a je syntetizován převážně v ledvinách. Erythropoetin a jeho receptory se však vyskytují i v některých dalších tkáních a mají pleiotropní účinek mimo krvinečnou tvorbu. Erythropoetin má antiapoptotickou účinnost a má potenciální neuroprotektivní, nefroprotektivní a kardioprotektivní úlohu při ischemii a jiných tkáňových poškozeních. Má také svou úlohu v angiogenezi, neurogenezi a imunitní odpovědi. Může také zabraňovat některým nepříznivým metabolickým odchylkám, cévní a nervové degeneraci a aktivaci imunitních buněk. U diabetických pacientů snižuje hyperglykemii a zpomaluje průběh proliferativní retinopatie. Z těchto důvodů může erythropoetin mít svou léčebnou cenu v řadě různých onemocnění. Tento krátký přehled dává možnost nahlédnout do nehematologické role erythropoetinu, do jeho mechanismů působení a možností využití k léčbě. K odstranění nebo snížení možné polycytemie po podání erythropoetinu byla připravena analoga bez hematopoetické účinnosti, která byla testována na zvířatech nebo v několika případech i v klinických studiích.

Klíčová slova: diabetes – energetický metabolismus – erythropoetin – pleiotropní působení – proliferativní (diabetická) retinopatie – tkáňově protektivní účinek

Non-hematogenic activity of erythropoietin

Summary

The cytokine erythropoietin is the main hemopoietic factor synthesized mainly by the kidney. However, erythropoietin and its receptors are expressed in several tissues and exert pleiotropic activities also in nonhemopoietic tissues. Erythropoietin has an antiapoptotic activity and plays a potential neuroprotective, nephroprotective and cardioprotective role against ischemia and other type of injury. Erythropoietin is also involved in angiogenesis, neurogenesis, and the immune response. It can prevent metabolic alterations, vascular and neuronal degeneration, and inflammatory cell activation. Erythropoietin reduces hyperglycaemia and retards proliferative retinopathy in diabetic patients. Consequently, erythropoietin may be of therapeutic value for a variety of disorders. This short review provides an insight into the nonhemopoietic role of erythropoietin and its mechanisms of action. For elimination of polycythaemia after erythropoietin administration analogues without haematopoietic activity were prepared and tested in animals and in some cases also evaluated in clinical trials.

Key words: diabetes – energetic metabolism – erythropoietin – pleiotropic action – proliferative retinopathy

Úvod

V roce 1890 pozoroval Francois-Gilbert Viault, francouzský lékař a profesor anatomie v Bordeaux, že po 2 týdnech cesty z Limy v Peru od hladiny moře do horské oblasti Morococha (4 200 m n. m.) vzrostl počet jeho červených krvinek z $5,0 \times 10^6/\text{mm}^3$ na $7,1 \times 10^6/\text{mm}^3$. Byl to první doklad o regulaci tvorby erytrocytů. Již v roce 1903 existenci hormonu řídícího produkci červených krvinek v experimentu prokázal francouzský lékař Paul Carnot a nazval ho *hémopoietine*. Následně bylo obtížné reprodukovat jeho pokusy, což vedlo k pochybnostem a zapomnění. Až v roce 1947 finská lékařka Eva Bonsdorff pokusy úspěšně zopakovala a následně izolovala aktivní substanci, kterou nazvala erythropoietine.

Přečištěný erythropoetin (EPO) byl však získán až v roce 1977. V roce 1985 byl izolován gen pro EPO a uměle připravený erythropoetin byl poprvé použit k úspěšné léčbě anémie v roce 1987. V současnosti umožňuje dostupnost rekombinantního lidského erythropoetinu účinnou léčbu některých anémií, zejména u chronického renálního selhání, u infekcí virem vyvolávajícími imunodeficienci nebo u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy, u perioperativních anémií, zejména v gynekologii, u anémií navozených chemoterapií nebo u postradiačních myelodysplazií.

V hematologii je tedy erythropoetin již pevně zabydlen. Novější poznatky však upozorňují, že tento hormon má i účinky mimo krvinečnou tvorbu a že tyto aktivity pravdě-

podobně v dohledné době rozšíří jeho užití a zejména užití jako modifikovaných analogů i na další medicínské obory.

Erythropoetin

Erythropoetin je glykoproteinový hormon složený ze 165 aminokyselin o molekulové hmotnosti 30,4 kDa. Spolu s dalšími faktory podporuje tvorbu červených krvinek. Největší podíl EPO vzniká v intersticiálních fibroblastech ledviny v těsném sousedství peritubulárních kapilár, asi v 10 % je také produkován v perisinusoidálních buňkách jater. Jaterní produkce převažuje ve fetálním a perinatálním období. V malém množství vzniká erythropoetin také v některých jiných tkáních, např. v mozkových pericytech nebo v retině. U zdravého člověka se jeho koncentrace v krevním oběhu pohybuje v rozmezí 5–30 IU/ml.

Molekula EPO je tvořena 4 helixy (α - δ nebo A-D) a je stabilizována siřnými můstky. Pro erythropoetickou aktivitu je nejdůležitější helix A a B a z jejich složení jsou odvozeny některé jednodušší molekuly s erythropoetickou účinností.

Úloha erythropoetinu v krvetvorbě

Podnětem pro tvorbu erythropoetinu je hypoxie; hypoxický signál je přenášen transkripčním faktorem indukovaným hypoxií (HIF). Hladina EPO se zvyšuje i pod vlivem glukokortikoidů, androgenů, hormonů štítné žlázy nebo růstového hormonu. Spolu s dalšími faktory, jako je kyselina listová, železo nebo vitamin B₁₂, stimuluje v kostní dřeni diferenciaci pluripotentních hematopoetických buněk směrem do červené krevní řady a zvyšuje tak tvorbu erytrocytů. Mechanismus jeho působení na krvetvorbu byl detailně prozkoumán. Erythropoetin cirkuluje v krvi s 7–8hodinovým poločasem a váže se na erythropoetinový receptor (EPOR), který je v případě hematogenní aktivity EPO dimerem (EPOR)₂ základní jednotky. Odhaduje se, že vazebných míst je asi 1 000/buňku. Vazba EPO na (EPOR)₂ na povrchu progenitorových buněk pro červené krvinky aktivuje signální kaskádu JAK2 a to otevírá cesty STAT5, PIK3 a Ras MAPK pro diferenciaci, přežití a proliferaci erytroidních buněk.

V souvislosti se schopností EPO zvyšovat počet červených krvinek, a tím zlepšovat sportovní výkon, je EPO také ve značné míře zneužíván ve sportovním doping, obzvláště ve vytrvaleckých disciplínách, s cílem dosáhnout polyglobulii, a tím zvýšit VO_{2max} a aerobní kapacitu. Ve sportu je doping EPO od roku 1990 zakázán.

Erythropoetin a nehematogenní působení

Skutečnost, že receptory pro erythropoetin se mimo kostní dřev nacházejí na mnoha dalších místech organismu – v mozku, ledvinách, v retině, v některých solidních nádorech – vedla k úvahám, zda neexistují další aktivity EPO mimo jeho hematopoetické působení. Bylo zjištěno, že EPO má protektivní efekt v řadě orgánů, zejména v ledvině a srdci a že zmírňuje neuropatické bolesti [1–4]. Experimentální výsledky vedly k závěrům, že tento protektivní mechanismus má povahu multifak-

toriální a že zahrnuje inhibici apoptické buněčné smrti a stimulaci buněčné regenerace a inhibici cest vedoucích k orgánovým poškozením.

Mechanismus nehematogenního působení

V odpovědi na poškození tkání pak EPO působí protektivně prostřednictvím receptoru TPR (Tissue Protective Receptor), který je složen z monomerního receptoru pro EPO (EPOR) a β -obecného receptoru (β Common Receptor – β CR). Zatímco afinita erythropoetinu k (EPOR)₂ je vysoká, k složenému receptoru EPOR/ β CR je podstatně nižší a k jeho aktivaci k protektivní tkáňové účinnosti je třeba vyšší koncentrace EPO než k stimulaci červené krvetvorby [5].

Spektrum nehematologického působení erythropoetinu

Erythropoetin a jeho receptory jsou exprimovány v různých tkáních, ve kterých vyvolávají pestré aktivity a mají různé účinky na nehematogenní buňky. Erythropoetin má antiapoptické vlastnosti a schopnost neuroprotektce a kardioprotektce při ischemii. Ovlivňuje také angiogenezi, neurogenezi a imunitní odpověď. Je schopen zabránit některým nepříznivým metabolickým změnám, neuronální a vaskulární degeneraci a aktivaci prozánětlivých cytokinů, stimuluje hojení po zranění a zabraňuje destrukci tkáně v okolí rány. Proto může erythropoetin mít léčebné účinky ve velmi různých situacích.

Nedořešenou otázkou je úloha často pozorované exprese EPOR v nádorové tkáni, která by mohla vést k předpokladu, že průběh onemocnění je erythropoetinem zhoršován. Nezdá se však, že by tato skutečnost hrála roli v progresi tumorů [6]. EPO terapie je u nádorů využívána hlavně k udržení koncentrace hemoglobinu a ke snížení únavy. V případě kolorektálního karcinomu je účinek EPO využíván terapeuticky s dobrým výsledkem [7].

Receptory pro EPO jsou exprimovány v neuronech i v astrocytech glie ve specifických oblastech mozku, EPO je přítomen v cerebrospinální tekutině. Přesvědčivé doklady máme o tom, že EPO v mozku působí jako neurotropon a neuroprotektivní faktor. EPO zabraňuje zániku nervových buněk z důvodu poškození hypoxií nebo kyselinou glutamovou a podporuje neuronální přežití při mozkové ischemii. EPO hraje roli ve vývoji a maturaci mozku a má neurotropon a neuroprotektivní účinky v různých situacích poškození mozku, jako je hypoxie, cerebrální ischemie nebo subarachnoidální hemoragie [1,2]. Neuroprotektivní schopnosti EPO byly potvrzeny i v klinické praxi u pacientů s akutním iktem. Potvrzena byla i regenerace nervové soustavy po spinálním poškození [8]. EPO má též široké spektrum působení na kognitivní funkce. Zlepšuje kognitivní výkon u schizofrenie, u pacientů s bipolární poruchou zlepšuje pozornost, rozpoznávání tváří a urychluje zpracování informací v průběhu učení ve srovnání s placebem. U pacientů s depresí může EPO posilovat rozpoznávání, paměť a verbální schopnosti [9].

Vliv EPO na cévní systém se týká jak působení na endotel, tak na hladké svalstvo. EPO podporuje angiogenezi,

stimuluje produkci endotelinu a dalších vazoaktivních mediátorů. Receptory EPOR se nalézají i v kardiomyocytech a úloha EPO jako myokardiálního protektivního faktoru je v současnosti předmětem zájmu medicínského výzkumu [2].

EPO receptory byly prokázány jak v proximálních, tak v distálních tubulech ledvin. Včasné podávání EPO zpomaluje progresi renálního selhání [10]. Snižuje chronickou hypoxii ledvin a následné poškození tubulointerstiálního systému. O mechanismu tohoto efektu byla vedena diskuse, zda není spíše důsledkem hemato-poetického působení EPO, protože zvýšení hemoglobinu samo má protektivní efekt na tubulointersticiu. Ve prospěch názoru, že jde o nehematopoetické působení, svědčí klinický výsledek studií o působení karbamyl-erythropoetinu (CEPO), analoga EPO bez hemato-poetické účinnosti. CEPO měl významný protektivní účinek při poškození ledvin ischemií/reperfuzí nebo unilaterální obstrukcí [11].

Erythropoetin a energetický mechanismus

Jedním z prvních podnětů zkoumání účinku EPO na glukózový metabolismus byl klinický poznatek, že u dialyzovaných diabetiků při léčbě anémie se snižuje jejich glykemie a inzulinová rezistence [12], při čemž nálezy nesvědčily pro přímou souvislost zlepšení glukózového metabolismu s úpravou anémie. U pacientů s diabetem, a to i u těch, kteří byli bez komplikací, byl zaznamenán častější deficit EPO než u zdravých osob [13,14]. Závěry z desítek klinických pozorování byly podpořeny výsledky pokusů na zvířatech, zejména na obézních myších [15,16]. U potkanů při sledování metabolismu značené glukózy bylo zjištěno [17], že podání erythropoetinu signifikantně snížilo glykemii a že záchyt glukózy byl významně zvýšen v adipocytech kultivovaných v prostředí se zvýšenou koncentrací glukózy, ale nikoli při její normální koncentraci. Pod vlivem EPO byla zvýšena fosforylace kináz ERK (extracelulárním signálem regulovaná kináza) a Akt (protein kináza B) a záchyt [³H]-deoxy-D-glukózy v důsledku zvýšené aktivity transportéru Glu4 na buněčné membráně.

Pokusy na zvířatech ukázaly, že EPO působí zejména na tukovou tkáň a na osu hypothalamus-hypofýza-nadledvina [18] a že tyto efekty nejsou závislé na hemato-poetické účinnosti EPO. Podávání EPO pokusným zvířatům, ale i podávání lidem [19], zlepšuje glykemickou kontrolu, snižuje glykemii a hladiny inzulínu v krvi, snižuje hmotnost a podíl tukové tkáně, inzulinovou rezistenci a zlepšuje glukózovou toleranci. Na glykemii je závislý i počet receptorů pro EPO, hyperglykemie indukuje zvýšení jejich počtu [20]. Cesty, jakými EPO v glukózovém metabolismu působí, jsou multifunkční a byly hledány ve vlivu na sekreci proopiomelatoninu v hypothalamu nebo ACTH hypofýzou [21], ve zlepšení záchytu glukózy v kosterním svalstvu [22], ve zvýšené oxidaci ve svalech [23], ve snížení glukoneogeneze [24], v působení na hnědou tukovou tkáň a termogenezi [15], a to za účasti PPAR α (Peroxisome Proliferator-Ac-

tivated Receptor α) a sirtuinu Sirt1 [16,25], nebo ve snížení známek zánětu v tukové tkáni [26]. Potvrzena byla i vyšší aktivita pankreatických B-buněk [27]. Objevil se i názor, že jde o nespecifický důsledek úpravy mikrocirkulace [28].

Erythropoetin a proliferativní retinopatie

Diabetická retinopatie patří mezi časté poruchy zraku – podle WHO je její podíl na celosvětové prevalenci slepoty 1 %. Onemocnění v první fázi je neproliferativní poruchou, která může přejít do proliferativní retinopatie nebo do diabetického makulárního edému. Oba tyto stavy hrozí slepotou, a i když jsou makroskopicky zcela rozdílné, je jejich příčina společná. Je jí mikroangiopatie vyvolaná narušením hemoretinální bariéry. Nejzávažnější a pro zrak nejnebezpečnější děj je pak kontrakce fibrózní složky proliferace, která je hlavní příčinou trakčního odchlípení sítnice.

V poslední době bylo potvrzeno nejméně 16 faktorů protektivních pro retinu, které by mohly být východiskem pro nové potenciální směry v léčbě diabetické retinopatie. Jedním z nich je erythropoetin, který působí v oblasti ochrany těsných spojů v hemoretinální bariéře [29].

Erythropoetinovou mRNA v retině a erythropoetin ve sklivci lze prokázat u člověka již v embryonálním stadiu a v této době je koncentrace v sklivci vyšší než v krevním oběhu. To, že EPO hraje roli ve vývoji sítnice, potvrzují i zkušenosti s retinopatií předčasně narozených dětí. Na rozdíl od pokusných zvířat a dětí porozených v termínu není u nedonošenců retina vaskularizována. Erythropoetin v časném poporodním období podporuje vaskularizaci sítnice, ale také má některé neuroprotektivní účinky, např. zlepšuje kognitivní schopnosti v dětství [30].

Při analýzách očních struktur v postmortem vzorcích byl EPO i jeho receptor nalézán v sítnici, především v neuroretině. Koncentrace u diabetiků bez zjevné retinopatie byly vyšší než u zdravých osob a ještě vyšší byly u diabetiků s proliferativní retinopatií. Hladiny EPO ve sklivci u pacientů s diabetickou retinopatií dosahují 400–500 mU/ml [31] a někteří autoři považují tyto vysoké hodnoty za rizikový faktor, ale většina ostatních spíše za kompenzační neuroprotektivní mechanismus, tedy spíše za důsledek než příčinu patologických změn při diabetické retinopatii.

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEFG) je významným negativním faktorem vyvolávajícím a prohlubujícím nepříznivé změny ve vaskularizaci sítnice. Podání EPO intraperitoneálně nebo intravitreálně potkanům s diabetem indukovaným streptozocinem snižovalo expresi VEGF, zlepšovalo vaskularizaci a zabraňovalo některým neurodegenerativním změnám diabetické retiny [32]. EPO také pomáhá udržet v buňkách sítnice úroveň intracelulárního zinku, porušenou u diabetu. Dalším přínosem je schopnost snižovat v retině potkanů se streptozocinovým diabetem hladinu některých prozánětlivých cytokinů a VEGF [33]. Podle těchto a dalších dokladů, jako

je např. příznivý účinek EPO na diabetický makulární edém, se usuzuje, že EPO má v retině zřejmě neuroprotektivní, antiapoptotický, protizánětlivý, antioxidační a angiogenní účinek [34].

Analoga EPO

Pro terapii anémie slouží celá řada farmaceutických přípravků, které jsou odvozeny od erythropoetinu. V klinické praxi je nejdéle používán epoetin, rekombinantní humánní erythropoetin (rHu-EPO), který je připravován vpravením genu pro lidský EPO do buněk ovarií křeččích čínských. Epoetin α a epoetin β mají totožný peptidový základ a liší se v sacharidové složce. Další variantou je epoetin ω , θ (omega, theta) a ζ (dzéta). Tytéž látky jsou připravovány i synteticky. Darbepoetin je podobně připravován za použití modifikovaného genu pro lidský erythropoetin a pegpoetin β je vyráběn fúzí epoetinu β a metoxypolyetylenglykolu. Všechna tato analoga se váží na membránové receptory EPOR.

Tyto přípravky mají vysokou účinnost na krvetvorbu erytrocytů, což při využívání nehematologických účinků EPO představuje určitou nevýhodu danou potenciálním zvýšením hematokritu nad horní hranici rozmezí a zvýšení krevního tlaku. Polycytemie může vést k hyperviskozitě krve, jejímž následkem mohou být trombotické komplikace. Proto byla vyvinuta analoga se zachovalou nehematogenní účinností, ale potlačenou schopností podpory tvorby erytrocytů [35]. Tomuto cíli se blíží např. carbamyl-erythropoetin (CEPO), který v pokusu na potkanech se streptozocinovým diabetem zřejmě inhiboval apoptózu a oxidačním stresem vyvolané poškození retinálních buněk, aniž by ovlivnil angiogenezi [36]. Ještě výhodnější se zdá komplexnější zásah do struktury EPO. K sestrojení vhodného peptidu pomáhal poznatek, že ze 4 helixů EPO se na erythropoetické aktivitě podílejí jen 3: A, C a D. Proto byla připravena analoga EPO [3,37,38], která měla neuroprotektivní účinnost a při tom byla zbavena erythropoetické účinnosti, a tím i rizika nežádoucích důsledků erytrocytózy.

Závěr

Erythropoetin kromě klasické hematogenní účinnosti má i další působení s výsledným efektem neuroprotektivním, antiapoptotickým, protizánětlivým, antioxidačním a angiogenním. Zlepšuje také porušenou glukózovou homeostázu. Tyto nehematogenní účinky jsou zprostředkovány jiným receptorovým systémem než účinky hematogenní. Přípraveny byly malé peptidy, které vyvolávají pouze nehematogenní efekt erythropoetinu. Zkoušeny byly většinou pouze v preklinických studiích, ale otevírají další cestu ke zlepšení zdravotního stavu diabetiků nejen úpravou glukózového metabolismu, ale i renoprotekcí a kardioprotekcí.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761).

Literatura

1. Bartnicki P, Kowalczyk M, Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Med Sci Monit* 2013; 19: 599–605. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12659/MSM.889023>>.
2. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83(11): 673–686. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00277-004-0911-6>>.
3. Pulman KG, Smith M, Mengozzi M et al. The erythropoietin-derived peptide ARA290 reverses mechanical allodynia in the neuritis model. *Neuroscience* 2013; 233: 174–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.022>>.
4. Zhang Y, Chen W, Wu Y et al. Renoprotection and mechanisms of erythropoietin and its derivatives Helix B surface peptide in kidney injuries. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18(12): 1183–1190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1389203717666160909144436>>.
5. Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *J Int Med* 2008; 264(5): 405–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x>>.
6. Sabbatini M, Bosetti M, Borroni A et al. Erythropoietin stimulation of human adipose tissue for therapeutic refilling releases protective cytokines. *J Tissue Eng* 2016; 7: 2041731416671278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2041731416671278>>.
7. Tankiewicz-Kwedlo A, Hermanowicz JM, Domaniewski T et al. Simultaneous use of erythropoietin and LFM-A13 as a new therapeutic approach for colorectal cancer. *Br J Pharmacol* 2018; 175(5): 743–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bph.14099>>.
8. Zhang H, Fang X, Huang D et al. Erythropoietin signaling increases neurogenesis and oligodendrogenesis of endogenous neural stem cells following spinal cord injury both in vivo and in vitro. *Mol Med Rep* 2018; 17(1): 264–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7873>>.
9. Li XB, Zheng W, Ning YP et al. Erythropoietin for cognitive deficits associated with schizophrenia, bipolar disorder, and major depression: A systematic review. *Pharmacopsychiatry* 2018 ; 51(3): 100–104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-114670>>.
10. Weir MR, Pergola PE, Agarwal R et al. A comparison of the safety and efficacy of HX575 (Epoetin alfa proposed biosimilar) with Epoetin alfa in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2017; 46(5): 364–370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000481736>>.
11. Imamura R, Isaka Y, Sandoval RM et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin inhibits tubulointerstitial fibrosis in remnant kidney. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(6): 852–862. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-012-0647-x>>.
12. Williams ME, Mittman N, Ma L et al. The glycemic indices in dialysis evaluation (GIDE) study: Comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 562–571. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12312>>.
13. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4): 262–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.001>>.
14. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2005; 165(4): 466–469. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.4.466>>.
15. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173661. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173661>>.
16. Wang L, Teng R, Di L et al. PPAR α and Sirt1 mediate erythropoietin action in increasing metabolic activity and browning of white adipocytes to protect against obesity and metabolic disorders. *Diabetes* 2013; 62(12): 4122–4131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0518>>.

17. Mikolás E, Cseh J, Pap M et al. Effects of erythropoietin on glucose metabolism. *Horm Metab Res* 2012; 44(4): 279–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1301901>>.
18. Dey S, Scullen T, Noguchi CT. Erythropoietin negatively regulates pituitary ACTH secretion. *Brain Res* 2015; 1608: 14–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.052>>.
19. Vinberg M, Højman P, Pedersen BK et al. Effects of erythropoietin on body composition and fat-glucose metabolism in patients with affective disorders. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30(6): 342–349.
20. Kuo SC, Li Y, Cheng KC et al. Investigation of the pronounced erythropoietin-induced reduction in hyperglycemia in type 1-like diabetic rats. *Endocr J* 2018; 65(2): 181–191. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0353>>.
21. Dey S, Noguchi CT. Erythropoietin and hypothalamic-pituitary axis. *Vitam Horm* 2017; 105: 101–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/bs.vh.2017.02.007>>.
22. Scully MS, Ort TA, James IE et al. A novel EPO receptor agonist improves glucose tolerance via glucose uptake in skeletal muscle in a mouse model of diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 910159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2011/910159>>.
23. Højman P, Brolin C, Gissel H et al. Erythropoietin over-expression protects against diet-induced obesity in mice through increased fat oxidation in muscles. *PLoS One* 2009; 4(6): e5894. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005894>>.
24. Meng R, Zhu D, Bi Y et al. Erythropoietin inhibits gluconeogenesis and inflammation in the liver and improves glucose intolerance in high-fat diet-fed mice. *PLoS One* 2013; 8(1): e53557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0053557>>.
25. Ge Z, Zhang P, Hong T et al. Erythropoietin alleviates hepatic insulin resistance via PPAR γ -dependent AKT activation. *Sci Rep* 2015; 5: 17878. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep17878>>.
26. Alnaeeli M, Raaka BM, Gavrilova O et al. Erythropoietin signaling: a novel regulator of white adipose tissue inflammation during diet-induced obesity. *Diabetes* 2014; 63(7): 2415–2431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-0883>>.
27. Chen LN, Sun Q, Liu SQ et al. Erythropoietin improves glucose metabolism and pancreatic β -cell damage in experimental diabetic rats. *Mol Med Rep* 2015; 12(4): 5391–5398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.4006>>.
28. Shah R, Ye C, Woo M, et al. Erythropoietin and glucose homeostasis in women at varying degrees of future diabetic risk. *J Diabetes Complications* 2015; 29(1): 26–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.09.005>>.
29. Zhang C, Wang H, Nie J et al. Protective factors in diabetic retinopathy: focus on blood-retinal barrier. *Discov Med* 2014; 18(98): 105–112.
30. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012; 367(26): 2515–2526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208129>>.
31. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(8): 782–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041773>>.
32. Wang Q, Gorbey S, Pfister F et al. Long-term treatment with suberythropoietic Epo is vaso- and neuroprotective in experimental diabetic retinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27(6): 769–782. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000330085>>.
33. Lei X, Zhang J, Shen J et al. EPO attenuates inflammatory cytokines by Muller cells in diabetic retinopathy. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 201–211.
34. Reid G, Lois N. Erythropoietin in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2017; 139: 237–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2017.05.010>>.
35. Zhang C, Yang C, Zhu T. From erythropoietin to its peptide derivatives: smaller but stronger. *Curr Protein Pept Sci* 2017; 18(12): 1191–1194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1389203717666160909130006>>.
36. Xu X, Cai Y, Yu Y. Molecular mechanism of the role of carbamyl erythropoietin in treating diabetic retinopathy rats. *Exp Ther Med* 2018; 16(1): 305–309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2018.6167>>.
37. Brines M, Dunne AN, van Velzen M et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2015; 20: 658–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2014.00215>>.
38. Collino M, Benetti E, Rogazzo M, et al. A non-erythropoietic peptide derivative of erythropoietin decreases susceptibility to diet-induced insulin resistance in mice. *Br J Pharmacol* 2014; 171(24): 5802–5815. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bph.12888>>.

prof. MUDr. et RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

✉ Istarka@endo.cz

Endokrinologický ústav, Praha

www.endo.cz

Doručeno do redakce 10. 1. 2019

Přijato po recenzi 11. 2. 2019