proLékaře.cz | 28.11.2026

Nehematogenní působení erytropoetinu

Luboslav Stárka, Michaela Dušková

Endokrinologický ústav, Praha

Souhrn
Cytokin erytropoetin je hlavním hematopoetickým faktorem a je syntetizován převážně v ledvinách. Erytropoetin a jeho receptory se však vyskytují i v některých dalších tkáních a mají pleiotropní účinek mimo krvetvorbu. Erytropoetin 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 erytropoetin mít svou léčebnou cenu v řadě různých onemocnění. Tento krátký přehled dává možnost nahlédnout do nehematologické role erytropoetinu, do jeho mechanizmů působení a možností využití k léčbě. K odstranění nebo snížení možné polycytemie po podání erytropoetinu byla připravena analoga bez hematopoetické účinnosti, která byla testována na zvířatech nebo v několika případech i v klinických studiích.

Klíčová slova: diabetes – energetický metabolizmus – erytropoetin – 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, nefroprotective 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 – pleitropic 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 $5{,}0 \times 10^6/mm^3$ na $7{,}1 \times 10^6/mm^3$. 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 *hémopoïétine*. 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 érythropoïétine. Přečištěný erytropoetin (EPO) byl však získán až v roce 1977. V roce 1985 byl izolován gen pro EPO a uměle připravený erytropoetin byl poprvé použit k úspěšné léčbě anémie v roce 1987. V současnosti umožňuje dostupnost rekombinantního lidského erytropoetinu účinnou léčbu některých anémií, zejména u chronického renálního selhání, u infekcí viry 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 erytropoetin již pevně zabydlen. Novější poznatky však upozorňují, že tento hormon má i účinky mimo krvetvorbu a že tyto aktivity pravdě-

proLékaře.cz | 28.11.2026

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

Erytropoetin

Erytropoetin 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 erytropoetin 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 sirnými můstky. Pro erytropoetickou aktivitu je nejdůležitější helix A a B a z jejich složení jsou odvozeny některé jednodušší molekuly s erytropoetickou účinností.

Úloha erytropoetinu v krvetvorbě

Podnětem pro tvorbu erytropoetinu 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 B_{12}, stimuluje v kostní dřeni diferenciaci pluripotentních hematopoetických buněk směrem do červené krevní řady a zvyšuje tak tvorbu erytrocytů. Mechanizmus jeho působení na krvetvorbu byl detailně prozkoumán. Erytropoetin cirkuluje v krvi s 7–8hodinovým poločasem a váže se na erytropoetinový 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 ta otvírá 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 dopingu, 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.

Erytropoetin a nehematogenní působení

Skutečnost, že receptory pro erytropoetin se mimo kostní dřeň nacházejí na mnoha dalších místech organizmu – 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 zmiňuje neuropatické bolesti [1–4]. Experimentální výsledky vedly k závěrům, že tento protektivní mechanizmus má povahu multifaktoriální a že zahrnuje inhibici apoptické buněčné smrti a stimulaci buněčné regenerace a inhibici cest vedoucích k orgánovým poškozením.

Mechanizmus 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 – βCR). Zatímco afinita erytropoetinu k $(EPOR)_2$ je vysoká, k složenému receptoru EPOR/βCR 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 erytropoetinu

Erytropoetin a jeho receptory jsou exprimovány v různých tkáních, ve kterých vyvolávají pestré aktivity a mají různé účinky na nehematogenní buňky. Erytropoetin má antiapoptické vlastnosti a schopnost neuroprotekce a kardioprotekce při ischemii. Ovlivňuje také angiogenezi, neurogenezi a imunitní odpověď. Je schopen zabraňovat 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 erytropoetin 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 erytropoetinem 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 neurotropní 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 neurotropní 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,

proLékaře.cz | 28.11.2026

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 tubulointersticiálního systému. O mechanizmu tohoto efektu byla vedena diskuse, zda není spíše důsledkem hematopoetického působení EPO, protože zvýšení hemoglobinu samo má protektivní efekt na tubulointersticium. Ve prospěch názoru, že jde o nehematopoetické působení, svědčí klinický výsledek studií o působení karbamyl-erytropoetinu (CEPO), analoga EPO bez hematopoetické účinnosti. CEPO měl významný protektivní účinek při poškození ledvin ischemií/reperfuzí nebo unilaterální obstrukcí [11].

Erytropoetin a energetický mechanizmus

Jedním z prvních podnětů zkoumání účinku EPO na glukózový metabolizmus 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 metabolizmu 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 metabolizmu značené glukózy bylo zjištěno [17], že podání erytropoetinu 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 [^{3}H]-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 hypotalamus-hypofýza-nadledvina [18] a že tyto efekty nejsou závislé na hematopoetické účinnosti EPO. Podávání EPO pokusným zvířatům, ale i podávání lidem [19], zlepšuje glykemickou kontrolu, snižuje glykemii a hladiny inzulinu 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 metabolizmu působí, jsou multifunkční a byly hledány ve vlivu na sekreci proopiomelatoninu v hypotalamu 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 PPARα (Peroxisome Proliferator-Activated 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].

Erytropoetin 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 hematoretinální bariéry. Nejvážnější 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 erytropoetin, který působí v oblasti ochrany těsných spojů v hematoretinální bariéře [29].

Erytropoetinovou mRNA v retině a erytropoetin 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. Erytropoetin 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 spíš za kompenzační neuroprotektivní mechanizmus, 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 VEFG [33]. Podle těchto a dalších dokladů, jako

proLékaře.cz | 28.11.2026

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 erytropoetinu. V klinické praxi je nejdéle používán epoetin, rekombinantní humánní erytropoetin (rHu-EPO), který je připravován vpravením genu pro lidský EPO do buněk ovarií křečíků 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 erytropoetin 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-erytropoetin (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 erytropoetické 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 erytropoetické účinnosti, a tím i rizika nežádoucích důsledků erytrocytózy.

Závěr

Erytropoetin 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. Připraveny byly malé peptidy, které vyvolávají pouze nehematogenní efekt erytropoetinu. Zkoušeny byly většinou pouze v preklinických studiích, ale otevírají další cestu ke zlepšení zdravotního stavu diabetiků nejen úpravou glukózového metabolizmu, 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. Erythropietin-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, Borrone 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. PPARα 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>.

proLékaře.cz | 28.11.2026

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. Hojman 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 PPARγ-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.
✉ **lstarka@endo.cz**

Endokrinologický ústav, Praha
www.endo.cz

Doručeno do redakce 10. 1. 2019
Přijato po recenzi 11. 2. 2019