

(53)

# Ocena stężenia VEGF i IGF-1 we krwi obwodowej wcześniaków – próba korelacji z rozwojem retinopatii wcześniaczej, implikacje kliniczne

*Evaluation of VEGF and IGF-1 plasma levels in preterm infants – potential correlation with retinopathy of prematurity, clinical implications*

Anna Machalińska<sup>1,3</sup>, Monika Modrzejewska<sup>2</sup>, Violetta Dziedziejko<sup>3</sup>, Maciej Kotowski<sup>3</sup>, Krzysztof Safranow<sup>3</sup>, Aleksandra Herbowska<sup>3</sup>, Danuta Karczewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Zakładu Histologii i Embriologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

<sup>2</sup> Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

<sup>3</sup> Z Katedry Fizjopatologii i Zakładu Patologii Ogólnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bogusław Machaliński

## Summary:

**Purpose:** Insulin-like growth factor-1 plays an important role in fetal growth and development, and its level increases with gestational age. The latest reports show that IGF-1 can directly influence the production of VEGF and regulate the development of blood vessels. Thus, the aim of the study was to evaluate the plasma concentrations of IGF-1 and VEGF as well as analyze their mutual correlation in preterm infants with retinopathy of prematurity (ROP), compared with preterm infants without ROP and full-term babies.

**Material and methods:** To address this issue, peripheral blood samples (PB) were analyzed and collected 10 weeks after delivery from: 25 preterm infants with proliferative stage of retinopathy of prematurity (ROP) and neovascularization (stage 3 or more advanced), 25 preterm infants without ROP, and 25 healthy full-term control infants. Plasma concentrations of VEGF and IGF-1 were measured using high-sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

**Results:** Increased concentrations of VEGF ( $p < 0.05$ ), were found in the PB of the preterm infants with ROP compared with the preterm babies without retinopathy as well as with the full-term control infants, in whom the lowest levels of the growth factor were observed. The plasma concentrations of IGF-1 in the preterm infants were significantly lower than those of the full-term babies ( $p < 0.001$ ). After adjustment for gestational age as a independent variable, a tendency to higher concentrations of IGF-1 was observed in the preterm infants with ROP.

**Conclusions:** Disturbances in the interactions of VEGF and IGF-1 at early stages of ROP, leading to uncontrolled increases in their levels in the proliferative phase of disease, can play an important role in the pathogenesis of retinopathy of prematurity.

## Słowa kluczowe:

VEGF, IGF-1, retinopatia wcześniacza, neowaskularyzacja siatkówkowa.

## Key words:

VEGF, IGF-1, retinopathy of prematurity, retinal neovascularization.

Retinopatia wcześniacza (ang. retinopathy of prematurity – ROP) jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia u dzieci przedwcześnie urodzonych. Istotę choroby stanowi zaburzenie fizjologicznego procesu unaczynienia siatkówki wywołane przedwczesnym porodem i jego następstwami. Największe znaczenie w rozwoju ROP mają czynniki związane ze stopniem niedojrzałości noworodka, takie jak niska urodzeniowa masa ciała oraz niski wiek płodowy. Wiele danych potwierdza także, że ryzyko wystąpienia ROP zwiększają powikłania okresu okołoporodowego, takie jak dysplazja oskrzelowo-płucna, niewydolność oddechowa, krwotoki śródmózgowe, posocznica, zakażenia wielonarządowe oraz wielokrotne transfuzje krwi (1,2).

Rozwój unaczynienia siatkówki rozpoczyna się na tarczy nerwu wzrokowego i postępuje promieniście w kierunku obwo-

du, osiągając skroniowy biegun dopiero w około 40. tygodniu wieku ciążowego. Stopień unaczynienia siatkówki i jej rozległość w momencie narodzin są zatem odwrotnie proporcjonalne do dojrzałości noworodka i jego wieku. Retinopatię wcześniaczą charakteryzuje zaburzenie prawidłowego rozwoju naczyń prowadzące do niedotlenienia nieunaczynionej siatkówki i rozwoju patologicznej neowaskularyzacji siatkówkowej. Choroba przebiega w dwóch fazach. Fazę początkową cechuje zahamowanie fizjologicznego unaczynienia siatkówki w odpowiedzi na względną hiperoksję środowiska zewnętrznego, wg porównania z warunkami panującymi wewnątrzmacicznie. Zarówno wyższa saturacja hemoglobiny tlenem (100%), jak i wyższe ciśnienie parcjalne tlenu obecne we krwi po urodzeniu (60-100 mmHg), w porównaniu z wartościami doświadczanymi w życiu płodo-

wym (saturation – 70%, PaO<sub>2</sub> – 30%), wpływają hamująco i supresyjnie na rozwój naczyń. W miarę wzrostu noworodka i jego rozwoju wzrastają potrzeby metaboliczne siatkówki, co wobec jej niedostatecznego unaczynienia prowadzi do narastania objawów niedotlenienia. Kolejna, druga, faza retinopatii wcześniaczej objawia się niekontrolowanym patologicznym unaczynieniem siatkówki, co prowadzi do powstania błon włóknisto-naczyniowych, krwotoków i ostatecznie – odwarstwienia siatkówki (3,4).

Hiperoksja w pierwszym okresie życia po urodzeniu stanowi ustalony czynnik odpowiedzialny za rozwój ROP – jeden z najważniejszych. Związek choroby z niedojrzałością płodową skłania jednak do poszukiwania innych czynników sprawczych biorących udział w procesach wzrostu i rozwoju, mogących jednocześnie współuczestniczyć w patofizjologii zmian w przebiegu ROP. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor 1 – IGF-1) stanowi ważny czynnik wzrostu regulujący wzrost płodu i jego rozwój, którego stężenie istotnie wzrasta w trzecim trymestrze ciąży. W świetle wielu ostatnich badań stanowi on istotny element w patogenezie retinopatii wcześniaczej. Postuluje się, że znaczny spadek stężenia IGF-1 po urodzeniu związany pośrednio z niedostateczną produkcją przez niedojrzałą wątrobę wcześniaka może się przyczyniać do zaburzenia fizjologicznego procesu unaczynienia siatkówki. Doniesienia ostatnich lat dowodzą, że IGF-1 może bezpośrednio oddziaływać na produkcję naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. vascular-endothelial growth factor – VEGF) i wpływać na rozwój naczyń krwionośnych.

## Cel

Celem pracy jest ocena poziomu czynników IGF-1 oraz VEGF i ich wzajemnej korelacji w osoczu wcześniaków z retinopatią i porównanie ww. parametrów z występującymi u wcześniaków bez retinopatii oraz u dzieci urodzonych o czasie.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano dzieci urodzone w wieku powyżej 33. tygodnia życia płodowego diagnozowane i leczone w Poradni Wcześniaczej Kliniki Okulistyki PAM. Obecność retinopatii wcześniaczej oraz jej stopień zaawansowania oceniano zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Retinopatii Wcześniaczej (5). W przypadku asymetrii zmian chorobowych w obojgu oczach klasyfikacji dokonywano na podstawie bardziej zaawansowanego stadium choroby. Badanie dziecka przeprowadzano w znieczuleniu kroplowym po rozszerzeniu źrenicy 0,5% cyklopentolatem i 2,5% neosyneyfryną, za pomocą wziernika pośredniego Fissona oraz soczewki 28 D, a w wybranych przypadkach – także aparatu RetCam 120. Badaniem uzupełniającym była ultrasonografia gałki ocznej w prezentacji B (USG-B) za pomocą aparatu Oculus Echo Scan 3300. Zakwalifikowane do badania wcześniaki podzielono na 2 grupy. Pierwszą grupę (grupa 1.) stanowiły dzieci z retinopatią wcześniaczą w fazie proliferacyjnej (stadium 3. lub wyższe) (n = 25). Drugą grupę (grupa 2.) stanowiły wcześniaki bez cech retinopatii (n = 25). W każdym przypadku zbierano dokładny wywiad dotyczący przebytych chorób okresu okołoporodowego. Grupę kontrolną (kontrola) stanowiły zdrowe dzieci urodzone o czasie (n = 25). Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej.

Krew żylną (~1 ml) pobierano średnio w 10. tygodniu po urodzeniu. W przypadku dzieci z retinopatią krew pobierano bezpośrednio przed podjęciem panfotokoagulacji laserowej. Krew wirowano (2000 rpm, 4 °C, 10 min) i odciążano osocze, które następnie przechowywano w temperaturze -80 °C do momentu podjęcia oznaczeń.

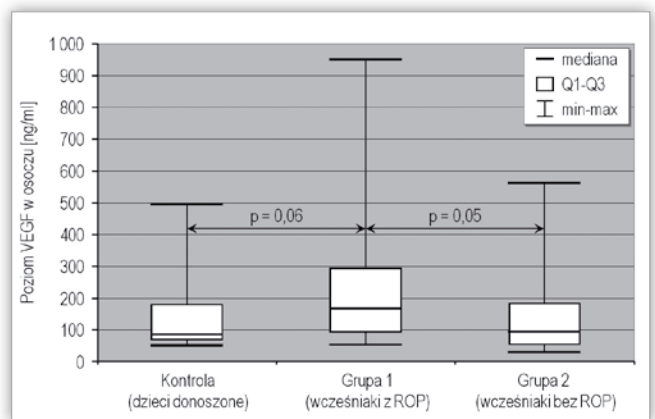
Poziom IGF-1 oraz VEGF oznaczano metodą ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) za pomocą komercyjnie dostępnego testu – Quantikine human immunoassays (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA), zgodnie z protokołem załączonym przez producenta. Poziom absorbancji został odczytany przy długości fali 450 nm za pomocą spektrofotometru Microplate Reader EL<sub>x</sub> 808<sub>JD</sub> (Bio-Tek Instruments Inc).

Podczas analizy statystycznej w ocenie różnic w wielkości mierzonych parametrów w trzech badanych grupach zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa, a następnie test U Manna-Whitney'a w celu porównania trzech grup. Z uwagi na odbiegające od rozkładu normalnego rozkłady badanych parametrów przedstawiono ich mediany, kwartyle oraz wartości minimalne i maksymalne. Różnice w wartościach zmiennych nominalnych między grupami analizowano za pomocą testu  $\chi^2$  oraz dokładnego dwustronnego testu Fishera. Korelacje między porównywanymi grupami oceniano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana. Aby sprawdzić, czy różnice parametrów między grupami są niezależne od wieku ciążowego, zastosowano metodę wielokrotnej regresji liniowej. Zmienne o rozkładzie odbiegającym od rozkładu normalnego poddano transformacji logarytmicznej. Jako próg istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Charakterystykę badanych dzieci w poszczególnych grupach zebrano w tabeli I. Wykazano wyraźny wzrost poziomu VEGF ( $p < 0,05$ ) w grupie wcześniaków z retinopatią – wg porównania z wcześniakami bez retinopatii i z grupą kontrolną, w której obserwowano najniższe poziomy VEGF (ryc. 1). Po uwzględnieniu wieku ciążowego (Hbd) jako zmiennej niezależnej różnica pozostała istotna statystycznie. W grupie wcześniaków z retinopatią poziom osoczowego VEGF dodatkowo korelował zarówno z wiekiem ciążowym (Hbd), jak i urodzeniową masą ciała.

Oceniając poziom IGF-1, wykazaliśmy istotnie niższe stężenie IGF-1 w osoczu wcześniaków – wg porównania ze stężeniem u dzieci urodzonych o czasie ( $p < 0,001$ ) (ryc. 2). Podczas

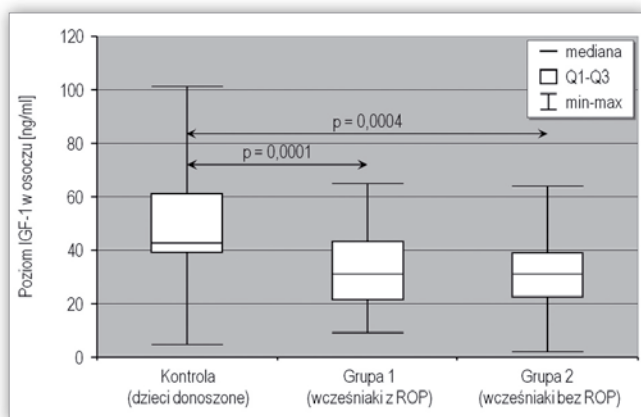


Ryc. 1. Poziom VEGF w osoczu niemowląt w poszczególnych grupach. Fig. 1. VEGF plasma concentrations in the study groups.

	Grupa 1 ( wcześniaki z ROP)/ Premature infants with ROP	Grupa 2 ( wcześniaki bez ROP)/ Premature infants without ROP	Kontrola (noworodki donoszone)/ Control group (mature infants)
	n	n	n
Liczebność / Quantity	25	25	25
	Średnia ±/ Mean ± SD	Średnia/ ± Mean ± SD	Średnia ±/ Mean ± SD
Wiek ciążowy (Hbd)/ Pregnancy age (Hbd)	27,07 ± 2,46	30,52 ± 2,72	39,24 ± 1,09
Urodzeniowa masa ciała/ Birth body mass	1038,2 ± 408,6	1462,1 ± 340,4	3575,5 ± 404,2
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
Liczba zastosowanych transfuzji krwi/ Number of blood transfusion	3 (4)	1 (2)	0 (0)
	%	%	%
Przebyte martwicze zapalenie jelit/Necrotic inflammation of intestines in anamnesis	12,00	0,00	0,00
Przebyte zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych/ Cerebrospinal meningitis in anamnesis	14,81	0,00	0,00
Ciąża mnoga/ Multiple pregnancy	18,52	29,17	0,00
Dysplazja oskrzelowo-płucna w wywiadzie/ Bronchopulmonary dysplasia in anamnesis	40,74	4,17	0,00
Krwawienie do OUN w wywiadzie/ Bleeding in CNS in anamnesis	61,54	41,67	0,00
Posocznica w wywiadzie/ Septicemia in anamnesis	11,54	0,00	0,00
Zakażenie układu moczowego w wywiadzie/ Urinary inflammation in anamnesis	3,70	0,00	0,00
Zapalenie płuc w wywiadzie/ Pneumonia in anamnesis	74,07	41,67	0,00

Tab. I. Charakterystyka kliniczna niemowląt w poszczególnych grupach.

Tab. I. Clinical characteristics of the study groups.



Ryc. 2. Poziom IGF-1 w osoczu niemowląt w poszczególnych grupach.

Fig. 2. IGF-1 plasma concentrations in the study groups.

analizy jednoczynnikowej poziom IGF-1 u dzieci z retinopatią nie różnił się istotnie w porównaniu z poziomem IGF-1 w grupie wcześniaków bez retinopatii. Jednakże podczas analizy wieloczynnikowej z uwzględnieniem wieku ciążowego (Hbd) jako zmiennej niezależnej pojawiła się tendencja ( $p = 0,06$ ) do wyższych stężeń IGF-1 u wcześniaków z retinopatią proliferacyjną. Wykazano również istotną statystycznie korelację między poziomem IGF-1 a wiekiem płodowym wcześniaków w grupie bez

retinopatii, gdzie niskim wartościom Hbd towarzyszyły stosunkowo niższe wartości IGF-1 ( $p = 0,02$ ). Poziom IGF-1 korelował także ze stwierdzaną w okresie okołoporodowym posocznicą ( $p = 0,05$ ).

Podczas analizy wzajemnej korelacji IGF-1 i VEGF nie wykazano związku między stężeniem badanych czynników w osoczu wcześniaków (grupa 1. oraz grupa 2.). W grupie dzieci donoszonych (kontrola) stwierdzono jednakże wyraźną dodatnią korelację w zakresie stężeń obydwu czynników wzrostu ( $p = 0,01$ ).

### Dyskusja

VEGF jest kluczowym mediatorem regulującym wzrost naczyń krwionośnych i ich rozwój zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych. Rozwój unaczynienia siatkówki u rozwijającego się płodu poprzedza zasiedlenie siatkówki przez proliferujące komórki glejowe tworzące wzorek dla przyszłych naczyń. Komórki te w odpowiedzi na wzrost zapotrzebowania metabolicznego siatkówki produkują VEGF i wydzielają go, indukując proliferację komórek endotelialnych oraz innych komórek odpowiedzialnych za tworzenie sieci naczyniowej i ich migrację. W warunkach przedwczesnego porodu względny nadmiar tlenu docierający za pośrednictwem naczyń naczyniówki zaburza produkcję VEGF i indukuje apoptozę komórek śródbłonna, prowadząc do wazooobliteracji naczyń siatkówki. Brak towarzyszącego

unaczynienia, w miarę wzrostu potrzeb metabolicznych rozwijającej się obwodowej siatkówki, stanowi bodziec stymulujący produkcję VEGF. W konsekwencji może dochodzić do rozwoju patologicznej neowaskularyzacji, która rozprzestrzenia się w kierunku ciała szklonego (6). W naszych badaniach wykazaliśmy istotny wzrost osoczowego stężenia VEGF u wcześniaków z proliferacyjnym stadium ROP, w porównaniu ze wzrostem osoczowego stężenia VEGF w grupie wcześniaków bez retinopatii, co świadczy o istotnej roli tego czynnika w progresji choroby. Można wnioskować, że systemowy wzrost VEGF we krwi obwodowej znajduje odzwierciedlenie w lokalnych jego zaburzeniach w siatkówce oka, co potwierdzają badania wykazujące wysokie stężenie VEGF w próbkach ciała szklonego u dzieci operowanych w zaawansowanym stadium ROP (7). Ponadto doszkliskowe podanie inhibitorów VEGF w fazie proliferacyjnej retinopatii skutecznie hamuje rozwój nowotwórstwa naczyniowego, co wskazuje na kluczową rolę VEGF jako czynnika odpowiadającego za rozwój zmian proliferacyjnych w retinopatii wcześniaczej (8).

IGF-1 stanowi anaboliczny czynnik wzrostu o plejotropowym działaniu stymulującym rozwój siatkówki i towarzyszących naczyń krwionośnych. Jego ekspresja jest indukowana przez hormon wzrostu (GH). Przyjmuje się, że istotny wzrost produkcji IGF-1 przez łożysko obserwowany w ostatnim tryestrze ciąży stanowi ważny czynnik odpowiedzialny za prawidłowy rozwój zarówno układu nerwowego, jak i niedojrzałej siatkówki (9). Przeprowadzone przez nas badania wykazują istotną różnicę w poziomach IGF-1 w osoczu wcześniaków i dzieci urodzonych o czasie, wskazując, że przedwczesny poród skutkuje znacznym obniżeniem systemowego poziomu IGF-1. Ponadto niskie stężenie IGF-1 koreluje dodatkowo z wiekiem urodzeniowym dziecka i pośrednio – ze stopniem jego niedojrzałości. Deficyt IGF-1 przyczynia się do zaburzenia prawidłowego rozwoju naczyń krwionośnych siatkówki, co znajduje potwierdzenie zarówno w badaniach klinicznych, jak i doświadczalnych. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym wykazują, że myszy z supresją genu IGF-1 są obciążone zahamowaniem prawidłowego unaczynienia siatkówki po urodzeniu (10). Zaburzenia układu naczyniowego siatkówki zaobserwowano również u ludzi z zespołem Laron, genetycznie uwarunkowanym defektem w osi GH/IGF-1 odpowiedzialnym za zmniejszenie syntezy endogennego IGF-1. U pacjentów tych, w porównaniu ze zdrowymi osobami w tym samym wieku, stwierdzono znamienne rzadszą siatkę naczyń krwionośnych siatkówki w obrazie dna oka (9). Badania kliniczne u dzieci przedwczesnie urodzonych dowodzą, że ryzyko ROP i stopień jej zaawansowania zależą od poziomu IGF-1 ocenianego w pierwszych tygodniach po urodzeniu. Postuluje się, że poziom osoczowego IGF-1 razem z niską masą urodzeniową i niskim wiekiem płodowym mogą stanowić istotny wskaźnik zagrożenia retinopatią wcześniaczą (11,12).

Istnieją doniesienia wskazujące, że IGF-1 aktywując kinazę p44/42 MAPK (ang. mitogen-activated protein kinase), może także pośrednio wzmacniać efekty działania VEGF, co wskazuje na hierarchię wzajemnych oddziaływań obu czynników wzrostu i ich komplementarność. Odpowiedni poziom IGF-1 warunkuje prawidłowy i maksymalny efekt działania VEGF i w konsekwencji – rozwój naczyń krwionośnych (13). Przedłużony deficyt

IGF-1 związany z wczesnym porodem, powikłaniami okresu okołoporodowego czy niewłaściwym odżywianiem hamuje fizjologiczny wzrost naczyń mimo obecności naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, prowadząc do akumulacji VEGF w ciele szklonym. W miarę upływu czasu wzrasta poziom IGF-1 i w obecności wysokiego stężenia VEGF dochodzi do gwałtownego i niekontrolowanego wzrostu naczyń w postaci neowaskularyzacji siatkówkowej (10). Powyżej wspomniana hipoteza znajduje potwierdzenie w naszych badaniach wykazujących wyższe stężenie IGF-1 u dzieci z retinopatią wcześniaczą podczas analizy wieloczynnikowej z uwzględnieniem wieku ciążowego (Hbd) jako zmiennej niezależnej. Progresja nowotwórstwa naczyniowego w przebiegu ROP jest zatem uwarunkowana obecnością zarówno wyższych wartości VEGF, jak i IGF-1, czynników wzrostu o komplementarnym i uzupełniającym się działaniu stymulującym rozwój naczyń krwionośnych.

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników, a także doniesień innych autorów można wnioskować, że VEGF pełni kluczową rolę w progresji retinopatii wcześniaczej. Istnieją jednak inne czynniki, które bezpośrednio lub pośrednio, poprzez modulację działania VEGF, wpływają na rozwój naczyń krwionośnych w rozwijającej się siatkówce. Spośród nich należy wymienić IGF-1, którego poziom jest istotnie niższy u wcześniaków w porównaniu z poziomem u niemowląt urodzonych o czasie. Zaburzenia wzajemnych interakcji VEGF i IGF-1 we wczesnych etapach ROP, prowadzące w efekcie do niekontrolowanego wzrostu ich stężenia w fazie proliferacyjnej, mogą stanowić istotny element w patogenezie retinopatii wcześniaczej.

#### Piśmiennictwo:

1. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM: *Retinopathy of prematurity in the United States*. Br J Ophthalmol 2008, 92, 320-325.
2. Modrzejewska M: *Retinopatia wcześniaków – patogeneza i występowanie*. Annalaes Medicae Stetinensis 2006, Tom LII, Nr 1, 67-72.
3. Chen J, Smith LE: *Retinopathy of prematurity (Review)*. Angiogenesis 2007, 10, 133-140.
4. Fruttiger M.: *Development of the retinal vasculature (Review)*. Angiogenesis 2007, 10, 77-88.
5. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity: *The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited*. Arch Ophthalmol 2005, 123, 991-999.
6. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME: *Vascular endothelial growth factor in eye disease*. Prog Retin Eye Res 2008, 27, 331-371.
7. Sonmez K, Dresner KA, Capone A Jr, Trese MT: *Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity*. Ophthalmology. 2008, 115, 1065-1070.
8. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, Prieto I, Pires G, van Velze R, Valido A, Machado M: *Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2007, 38, 233-237.
9. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, Segnestam K, Boguszewski M, de Lacerda L, Savage M, Svensson E, Smith L, Weinberger D, Albertsson Wikland K, Laron Z: *IGF-I is critical*

for normal vascularization of the human retina. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87, 3413-3416.

10. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, Hard AL, Liu JL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Sjedell L, LeRoith D, Senger DR, Smith LE: *Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity.* Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98, 5804-5808.
11. Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Niklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE: *Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth.* Pediatrics 2003, 112, 1016-1020.

12. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hård AL, Niklasson A, Smith LE, Hellström A: *Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity.* Arch Ophthalmol 2006, 124, 1711-1718.
13. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, Kinose F, Xu X, Robinson G, Driver S, Bischoff J, Zhang B, Schaeffer JM, Senger DR: *Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor.* Nat Med 1999, 5, 1390-1395.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.02.2009 r. (1106)  
Zakwalifikowano do druku 30.10.2009 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

**dr n. med. Anna Machalińska**  
**Pomorska Akademia Medyczna**  
**Katedra Fizjopatologii, Zakład Patologii Ogólnej**  
**Al. Powstańców Wlkp. 72**  
**70-111 Szczecin**  
**e-mail: machalin@sci.pam.szczecin.pl**



Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie, Katedra i Klinika Okulistyki  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 03-709 Warszawa, ul. Sierakowskiego 13  
tel. +48(22) 618 63 53, 618 84 85 w. 5232, fax. +48(22) 618 66 33, www.pto.com.pl, e-mail: pto@pto.com.pl

Szanowna Pani Doktor,  
Szanowny Panie Doktorze,

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, opracowaliśmy dla Państwa PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.

Program został przygotowany w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.

Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.

Szuję, że opracowania tematyczne, jakie będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej.

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik  
Przewodniczący Zarządu Głównego PTO

## PLAN WYDAŃ NA LATA 2008-2009

- ZESZYT 1., marzec 2008  
DIAGNOSTYKA ZMIAN JASKROWYCH  
– PRAKTYCZNE ASPEKTY
- ZESZYT 2., czerwiec 2008  
LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE
- ZESZYT 3., wrzesień 2008  
CUKRZYCA
- ZESZYT 4., grudzień 2008  
SUCHE OKO
- ZESZYT 5., marzec 2009  
STANY ZAPALNE NARZĄDU WZROKU U DZIECI  
I MŁODZIEŻY
- ZESZYT 6., czerwiec 2009  
ALERGIA
- ZESZYT 7., wrzesień 2009  
OBJAWY CHOROÓB OGÓLNYCH W OKULISTYCE
- ZESZYT 8., grudzień 2009  
AMD

Partner programu:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce  
ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. Nr 18/107  
02-366 Warszawa

Dystrybucją zeszytów edukacyjnych zajmują się przedstawiciele firmy Santen Oy S.A.

W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt telefoniczny:

+48(22) 668 60 04  
+48(22) 668 59 88

lub mailowy na adres: [biuro@santen.com.pl](mailto:biuro@santen.com.pl)

**Informacje dotyczące programu**  
**dostępne są na stronie [www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**