

Agnieszka Kłyćh, Agnieszka Kosowska

Katedra i Zakład Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski w Katowicach

# Metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej i ich inhibitory. Udział w rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej

Matrix metalloproteinases and their inhibitors.  
The role in the development of diabetic microangiopathy

## STRESZCZENIE

Mikroangiopatia jest jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy. Obejmuje ona zaburzenia w drobnych naczyniach krwionośnych o średnicy poniżej 100  $\mu\text{m}$ . W jej przebiegu najważniejsze klinicznie zmiany zachodzą w obrębie naczyń siatkówki (retinopatia), nerek (nefropatia), układu nerwowego (neuropatia) i serca (kardiomiopatia). Zmiany te są związane przede wszystkim z rozrostem komórek mięśni gładkich, ekspansją macierzy pozakomórkowej oraz pogrubieniem błony wewnętrznej. Przypuszcza się, że ich rozwój spowodowany jest między innymi zaburzeniami w układzie metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Dlatego też udział tych enzymów w rozwoju powikłań cukrzycy jest od dłuższego czasu przedmiotem intensywnych badań. Niniejsze opracowanie podsumowuje obecny stan wiedzy na temat udziału metaloproteaz w mikroangiopatii cukrzycowej. (Diabet. Klin. 2012; 1, 3: 114–120)

**Słowa kluczowe:** metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej, inhibitory metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej, mikroangiopatia cukrzycowa

Adres do korespondencji: mgr Agnieszka Kłyćh  
Katedra i Zakład Biochemii ŚUM  
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice  
Tel./faks: 32 252 50 88  
e-mail: agnieszkaklych@wp.pl  
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 3, 114–120  
Copyright © 2012 Via Medica  
Nadesłano: 10.07.2012

Przyjęto do druku: 03.08.2012

## ABSTRACT

Microangiopathy is the chronic diabetic complication. It is associated with disorders in small blood vessels — diameter less than 100  $\mu\text{m}$ . The most important clinical changes occur in the retina (retinopathy), kidneys (nephropathy), nervous system (neuropathy) and in the heart (cardiomyopathy). These changes are primarily connected with smooth muscle cells proliferation, extracellular matrix expansion and thickening of the intima. It is thought that their development is due to disturbances in the matrix metalloproteinases system. Consequently, the role of these enzymes in the development of diabetic complications has been the subject of intensive research. This report summarizes the contribution of metalloproteinases to diabetic microangiopathy. (Diabet. Klin. 2012; 1, 3: 114–120)

**Key words:** matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, diabetic microangiopathy

## Wstęp

Cukrzyca to choroba społeczna, która wiąże się z dużym ryzykiem rozwoju licznych powikłań naczyniowych mających charakter mikro- i makroangiopatii. Około 70–80% chorych umiera na skutek tych powikłań. Ich rozwojowi sprzyja długotrwała hiperglikemia i pojawiająca się insulinooporność. Znacznie przyspieszają one rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach zaopatrujących serce, mózg oraz koń-

czynny dolne, prowadząc do zawału serca, udaru czy amputacji kończyn. Badania epidemiologiczne dowodzą, że miażdżyca występuje 4-krotnie częściej w przebiegu cukrzycy, w porównaniu do osób z prawidłową gospodarką węglowodanową [1]. Wobec tych faktów w swoich zaleceniach Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej III Panel Leczenia Dorosłych (NCEP ATP III) cukrzycę określa nie jako czynnik ryzyka, lecz ekwiwalent choroby wieńcowej. Ponadto u chorych na cukrzycę szczególnie często rozwijają się zmiany w obrębie drobnych naczyń krwionośnych, które prowadzą do nefropatii, retinopatii oraz neuropatii.

W zapobieganiu występowania i progresji późnych powikłań cukrzycy największą rolę odgrywa ścisła kontrola glikemii. Wyniki licznych badań potwierdzają, że intensywne leczenie cukrzycy i utrzymanie glikemii na odpowiednim poziomie zmniejsza ryzyko pojawienia się powikłań [2, 3]. Analiza epidemiologiczna *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dowodzi, że obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) o 1% powoduje zmniejszenie o 37% zagrożenia powikłaniami mikroangiopatycznymi [4]. Niestety, mimo intensywnego leczenia u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą nie zawsze osiąga się cele terapeutyczne, co przekłada się na ciągle wzrastającą liczbę chorych z widocznymi powikłaniami. Dlatego też poszukuje się nowych metod leczenia cukrzycy i jej powikłań oraz dąży do dokładnego poznania mechanizmów biochemicznych leżących u podstaw tych procesów.

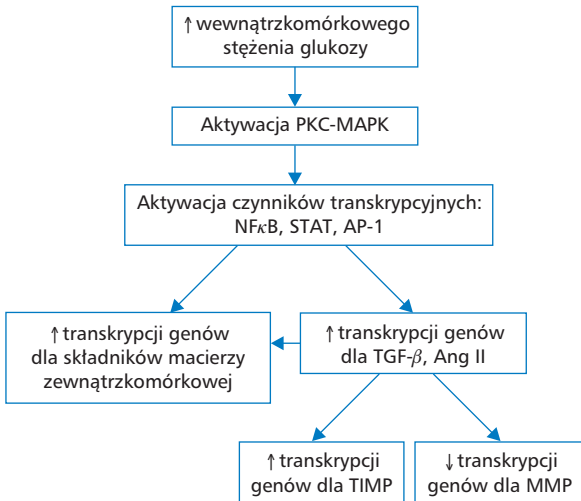
W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi udział metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) i ich inhibitorów (TIMP, *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*) w rozwoju późnych powikłań cukrzycy. Dotychczas dosyć dobrze poznano ich rolę w patogenezie zmian miażdżycowych; nie do końca jasny jest jednak ich udział w progresji mikroangiopatii. Tymczasem liczne badania wskazują, że MMP stanowią ważny element w rozwoju nefropatii, retinopatii, a także neuropatii cukrzycowej.

### MMP a nefropatia cukrzycowa

Nefropatia cukrzycowa jest w krajach uprzemysłowionych najczęstszą przyczyną przewlekłej schyłkowej niewydolności nerek i rozwija się u 25–40% chorych na cukrzycę. Dotychczas zidentyfikowano kilka czynników ryzyka, które wpływają na szybkość rozwoju choroby nerek. Są to między innymi wiek pacjenta, czas trwania cukrzycy, predyspozycje genetyczne oraz stosowana dieta.

W przebiegu nefropatii cukrzycowej można wyróżnić kilka etapów. Początkowo choroba objawia się zwiększoną filtracją kłębuszkową oraz powiększeniem nerek. Następnie obserwuje się pogrubienie błony podstawnej kłębuszków nerkowych i rozrost mezangium, co w konsekwencji prowadzi do mikroalbuminurii oraz obniżenia wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. W dalszej perspektywie dochodzi do jawnego białkomoczu, ciężkiego nadciśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Postuluje się, że wczesne zmiany w grubości i składzie błony podstawnej kłębuszków nerkowych ostatecznie skutkują upośledzeniem filtracji kłębuszkowej, prowadząc najpierw do zwiększonego wydalania z moczem albuminy, a następnie białkomoczu. Charakterystyczny dla nefropatii cukrzycowej rozrost mezangium spowodowany jest zarówno wzmożoną syntezą, jak i zmniejszoną degradacją białkowych składników macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen, laminina i fibronektyna. W badaniach wykazano, że w komórkach mezangium eksponowanych na wysokie stężenia glukozy dochodzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego PKC-MAPK, co wzmacnia aktywności czynników transkrypcyjnych oraz niektórych czynników wzrostu, na przykład transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF, *insulin growth factor*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [5, 6]. W efekcie obserwuje się wzmożoną ekspresję tych genów i podwyższone stężenie ich białkowych produktów. Wytworzone cytokiny, zwłaszcza TGF- $\beta$ , pobudzają ekspresję genów dla kolagenu, lamininy i fibronektyny, hamując jednocześnie ekspresję metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej (ryc. 1) [7, 8]. Ponadto duże stężenia glukozy indukują w komórkach mezangium ekspresję inhibitorów metaloproteaz [9]. Wszystko to przyczynia się do nadmiernego gromadzenia się składników macierzy i osłabionej ich degradacji, co skutkuje przerostem błony podstawnej.

Postuluje się, że zaburzenia w układzie MMP/TIMP odgrywają kluczową rolę w patogenezie nefropatii cukrzycowej. Wyniki badań biochemicznych nie są jednak jednoznaczne. Wielu naukowców oznacza stężenie MMP w moczu pacjentów chorych na cukrzycę jako wskaźnik ich stężenia nerkowego. W takich badaniach wykazano podwyższone stężenie MMP-2, MMP-9, MMP-8, MT1-MMP (*membrane type 1 matrix metalloproteinase* — metaloproteaza błonowa 1) i TIMP-1 w moczu pacjentów z nefropatią cukrzycową [10–12]. Jednak wysokie stężenie badanych enzymów w moczu może wynikać nie tyl-



**Rycina 1.** Mechanizm prowadzący do zwiększonej syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej w komórkach mezangium w warunkach podwyższonego stężenia glukozy

ko z podwyższonej wewnątrznerkowej produkcji białka, ale także ze zwiększonej jego filtracji, nieprawidłowego wchłaniania zwrotnego bądź też, w przypadku metaloproteaz błonowych, nadmiernej utraty komórek. Dlatego też bardziej miarodajne wydają się badania prowadzone na materiale biopsyjnym, które jednak — ze względu na ograniczenia — są prowadzone znacznie rzadziej. W takich badaniach dotychczas udało się stwierdzić jedynie zmniejszenie ekspresji MMP-2 u tych chorych [13]. Z drugiej jednak strony w podobnym badaniu z wykorzystaniem biopłatów nerki zaobserwowano zwiększoną ekspresję MT5-MMP (*membrane type 5 matrix metalloproteinase*, metaloproteaza błonowa 5), który jest aktywatorem MMP-2 [14]. Jednak wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki jest udział metaloproteaz w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Mimo to istnieje wiele doniesień, które wskazują, że hiperglikemia zmniejsza ekspresję MMP (głównie MMP-2 i MMP-9), a zwiększa stężenie TIMP (przede wszystkim TIMP-1) w nerkach [15–18]. Co więcej, wysokie stężenie glukozy we krwi prowadzi do wzrostu stężenia angiotensyny II (Ang II), transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ , czynnika wzrostowego tkanki łącznej oraz ekspresji inhibitora aktywatora plazminogenu. Czynniki te zmniejszają w mezangium syntezę MMP, zwiększają natomiast aktywność ich inhibitorów [19]. Spadek aktywności metaloproteaz w połączeniu ze zwiększoną opornością składników macierzy zewnątrzkomórkowej na degradację proteolityczną skutkuje nadmiernym gromadzeniem się macierzy. Zauważono także, że stężenie

MMP-9 we krwi u chorych na cukrzycę wzrasta kilka lat przed wystąpieniem pierwszych zaburzeń ze strony nerek [20]. Zmiany te bez wątpienia skutkują dysproporcjami w składzie macierzy zewnątrzkomórkowej, lecz przyczyna tego zjawiska do tej pory nie została wyjaśniona.

Niezależnie od typu cukrzycy, osiągnięcie kryteriów jej wyrównania ma podstawowe znaczenie w zmniejszeniu ryzyka i hamowaniu rozwoju nefropatii. W wielu przypadkach powoduje nawet cofnięcie się nefropatii we wczesnym stadium. Badania UKPDS pokazały, że zmniejszenie odsetka HbA<sub>1c</sub> o 0,9% punktu procentowego skutkuje zmniejszeniem ryzyka rozwoju mikroalbuminurii o 33% i białkomoczem o 34% [21]. W przypadku istniejącej już mikroalbuminurii, oprócz dalszego intensywnego leczenia mającego na celu normalizację stężenia glukozy we krwi, należy rozpocząć terapię farmakologiczną poprawiającą stan nerek. Badania wykazały, że wysokie stężenie glukozy indukuje syntezę angiotensyny II, która wiążąc się ze swoim receptorem (AT1R) na powierzchni komórek mezangium, pobudza odkładanie się macierz zewnątrzkomórkowej (ryc. 1). Dokładny mechanizm tego działania nie został dotychczas poznany. Przypuszcza się jednak, że proces ten odbywa się poprzez aktywację TGF- $\beta$  [22]. Ponadto w badaniach *in vivo* zaobserwowano obniżenie aktywności MMP-2 i wzrost stężenia TIMP-2 w ludzkich komórkach mezangium stymulowanych angiotensyną II [23]. Wobec tych informacji oczywisty wydaje się fakt, że czynniki hamujące aktywność układu renina–angiotensyna wywierają działanie protekcyjne na nerki, między innymi poprzez pobudzenie aktywności MMP. W celu poprawy funkcjonowania nerek obecnie stosuje się przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) oraz antagonistów receptora angiotensynowego. Metaanaliza obejmująca 698 chorych dowiodła, że leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii o 62% [24]. Dodatkowo w badaniach prowadzonych na modelu zwierzęcym wykazano, że inhibicja ACE skutkuje wzrostem aktywności MMP-2 i MMP-9 w nerkach szczurów [25, 26].

### MMP a retinopatia cukrzycowa

Retinopatia cukrzycowa jest częstym powikłaniem pojawiającym się jako efekt długotrwałej hiperglikemii oraz jedną z głównych przyczyn utraty wzroku w krajach uprzemysłowionych. Początkowe zmiany pojawiające się w retinopatii obejmują przede wszystkim selektywną utratę perycytów zlokalizowanych w naczyń włosowatych siatkówki. Prowadzi to do ścięczenia błony podstawnej

i przerwania wewnętrznej bariery krew–siatkówka. Dochodzi do zamykania się włóścińcek, tworzenia mikrotętniaków, a w efekcie — do zwyrodnienia siatkówki. Ponadto pojawiają się nieprawidłowości w naczyniach żylnych i tętniczych. Po tym etapie, podczas którego rozwija się przewlekły stan zapalny, następuje etap nasilonej retinopatii proliferacyjnej. Na dnie oka formują się nieprawidłowe naczynia krwionośne, krwotoki przedsiatkówkowe i błony proliferacyjne włóknisto-naczyniowe [27–29]. Wszystko to prowadzi do zaburzenia prawidłowego funkcjonowania siatkówki, jej zmian anatomicznych i czynnościowych, a w rezultacie — do obniżenia ostrości wzroku. Mimo licznych badań prowadzonych w celu poznania patogenezy retinopatii cukrzycowej, dokładny mechanizm jej powstawania ciągle pozostaje niejasny. Wydaje się, że istotną rolę w jej rozwoju i progresji odgrywają zaburzenia równowagi między układem metaloproteaz i ich inhibitorów. Wiadomo, że hiperglikemia poprzez aktywację cytokin prozapalnych może powodować zaburzenia ekspresji MMP i TIMP w różnych rodzajach komórek, między innymi w komórkach śródbłonna naczyń czy nabłonka barwnikowego siatkówki. W materiale pobranym od pacjentów z retinopatią stwierdzono znaczny wzrost stężenia proenzymów i aktywnych form MMP-2 oraz MMP-9 w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili chorzy na cukrzycę bez zauważalnych powikłań. Wzrost ten widoczny był zarówno w ciele szklistym, jak i włóknistaczyniowych tkankach oka [30, 31]. Dodatkowo stężenie MMP-2 ulega podwyższeniu w cieczy wodnistej oka [32]. Natomiast wzrost stężenia MMP-9 obserwowany jest również we krwi pacjentów z retinopatią, co może być wykorzystane jako marker tego zaburzenia [33].

W szerokim zakresie udokumentowano udział MMP w angiogenezie [34, 35]. Warunkiem koniecznym do zapoczątkowania tego procesu jest degradacja składników błony podstawnej oraz macierzy zewnątrzkomórkowej, co umożliwi proliferację i migrację komórek śródbłonna naczyniowego. Najważniejszą rolę odgrywają tutaj żelatynazy: MMP-2 i MMP-9, które są głównymi enzymami hydrolizującymi kolagen typu IV (zasadniczy składnik błon podstawnych) [36]. Ponieważ neowaskularyzacja jest jednym z ważniejszych procesów towarzyszących chorobom oczu pojawiających się w cukrzycy, przypuszczać można, że wzrost aktywności obu enzymów u pacjentów z retinopatią związany jest właśnie z tym procesem.

Ponadto MMP, zwłaszcza MMP-2 i MMP-9, mogą uwalniać zarówno molekuly angiogenne, jak

i antyangiogenne z błon komórkowych oraz połączeń ze składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej. W ten sposób zwiększają one biodostępność czynników pobudzających tworzenie nowych naczyń krwionośnych, takich jak VEGF czy FGF (*fibroblast growth factor*). Żelatynazy te mogą także degradować białka hamujące neowaskularyzację, na przykład PEDF (*pigment epithelium derived factor*) [37]. Należy jednak zaznaczyć, że metaloproteazy mogą również działać antyangiogenne. MMP degradują plazminogen z wytworzeniem angiostatyny hamującej podziały i migrację komórek śródbłonna [38]. W związku z tym przypuszczać można, że wpływ MMP na proces neowaskularyzacji zachodzącej w retinopatii cukrzycowej zależy od równowagi wytworzonej między dwoma przeciwnymi efektami ich działania.

Prawdopodobnie metaloproteazy odgrywają również rolę we wczesnych etapach rozwoju retinopatii cukrzycowej, które obejmują przerwanie bariery krew–siatkówka i osłabienie połączeń między komórkami śródbłonna. Giebel i wsp. przeprowadzili badania na modelu zwierzęcym, udowadniając, że MMP, głównie MMP-2 i MMP-9, odpowiadają za degradację okludyny [39]. Dokładna rola okludyny w utrzymaniu szczelności bariery krew–siatkówka nie jest jasna. Wiadomo jedynie, że wraz z innymi białkami zapewnia kontakt komórek śródbłonna poprzez tworzenie połączeń ścisłych. Jak się okazuje, proteolityczna degradacja tego białka może prowadzić do zmian funkcjonalnych w obrębie tych połączeń, co w efekcie przyczynia się do przerwania bariery i powstania obrzęków płamki żółtej. Obserwowany w przebiegu cukrzycy wzrost aktywności metaloproteaz: MMP-2 i MMP-9 w oku może być jednym z czynników przyczyniających się zarówno do rozwoju jak i dalszej progresji retinopatii.

### MMP a inne powikłania cukrzycy

Cukrzyca często towarzyszy wiele innych powikłań, przede wszystkim neuropatia oraz zespół stopy cukrzycowej, który rozwija się pod wpływem czynnika neuropatycznego i naczyniowego. Neuropatia jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy, w którym dochodzi do uszkodzenia nerwów obwodowych oraz układu autonomicznego. Hiperglikemia uruchamia liczne mechanizmy patogenetyczne prowadzące do odcinkowej demielinizacji, zaniku i zwyrodniania aksonów oraz zaniku neuronów. Widoczne są też zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. Istnieje niewiele doniesień na temat udziału metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju neuropatii cukrzycowej. Wia-

domo, że obserwowana u pacjentów podwyższona ekspresja MMP-9 i MMP-2 przyczynia się do powstania zmian makroangiopatycznych, głównie miażdżycy tętnic. Zwężenie tętnic może prowadzić do niedokrwienia tkanki nerwowej, a w efekcie — do obumierania neuronów. Co więcej, przypuszcza się, że enzymy te zaangażowane są także w demielinizację aksonów komórek nerwowych [40].

Zespół stopy cukrzycowej jest powikłaniem, które charakteryzuje się licznymi zmianami patologicznymi dotyczącymi naczyń, nerwów, skóry, mięśni i kości. Prowadzą one do owrzodzeń, deformacji i martwicy stopy, co często kończy się amputacją. Dotychczasowe badania wskazują, że równowaga między TIMP i MMP ma duże znaczenie w procesie gojenia się ran. Degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej umożliwia migrację komórek i tworzenie nowych naczyń, a także jest niezbędna w procesie usuwania uszkodzonych elementów tkanek. Wszystko to warunkuje prawidłowy przebieg poszczególnych etapów gojenia się rany. Jednak nadmierna produkcja metaloproteaz prowadzi do nasilonej proteolizy i powstawania przewlekłych zmian. W materiale pobranym z ran pacjentów z rozwiniętym zespołem stopy cukrzycowej obserwuje się zwiększone stężenia MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9, natomiast stężenie inhibitorów TIMP-1 i TIMP-2 jest znacznie obniżone w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili zdrowi pacjenci po urazach [41–43]. Co więcej, okazuje się, że wysokie stężenie MMP-9 oraz wysoki stosunek MMP-9/TIMP-1 w ranach u chorych na cukrzycę może wskazywać na upośledzenie gojenia się tych ran [41]. Pomiar stężenia MMP-9 może więc mieć znaczenie prognostyczne i pozwoli na zastosowanie odpowiedniej terapii.

### Znaczenie kliniczne MMP w cukrzycy

Wiele opublikowanych danych sugeruje możliwość wykorzystania stężeń MMP we krwi pacjentów jako czynnika prognostycznego przebiegu cukrzycy, zwłaszcza ryzyka pojawienia się jej przewlekłych powikłań. Badania wskazują na związek między stężeniem MMP we krwi osób chorych na cukrzycę a możliwością wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Zauważono, że podwyższone stężenie MMP-1 jest dodatnio skorelowane z ryzykiem pojawienia się choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę [44]. Ponadto wzrost stężenia MMP-9 wiąże się z częstszym występowaniem wstrząsu kardiogenego u tych pacjentów [45]. Wydaje się także, że oznaczanie stężenia tych enzymów może mieć znaczenie w diagnostyce powikłań nerkowych. Udowodniono, że zwiększone osoczowe stężenie

MMP-9 poprzedza wystąpienie mikroalbuminurii i tym samym może być markerem nefropatii cukrzycowej [46]. Stężenie tego enzymu wzrasta także w moczu chorych i koreluje ze stopniem uszkodzenia nerek [47].

Syntetyczne substancje będące inhibitorami MMP wpływają na układ metaloproteaz i ich inhibitorów. Wiele spośród tych związków wykazuje działanie cytostaticzne i antyangiogenne. Podejmowane są próby terapii cukrzycy i jej powikłań z użyciem tych leków. Na przykład, w badaniach na mysim modelu cukrzycy typu 1 (NOD) zastosowano prinomastat. Podawanie leku skutkowało całkowitym zahamowaniem migracji limfocytów T do wysp trzustkowych, a w efekcie — częściowym odnowieniem funkcji komórek  $\beta$  i zwiększeniem produkcji insuliny [48]. W innym eksperymencie udowodniono, że podanie inhibitorów metaloproteaz szczurom T2DN (zwierzęcy model nefropatii cukrzycowej) w znacznym stopniu zmniejsza wydalanie białka z moczem oraz stopień stwardnienia kłębuszków nerkowych [49].

Mimo obiecujących wyników przedstawionych w powyższych badaniach, możliwości zastosowania MMP w diagnostyce i terapii powikłań cukrzycy ciągle pozostają ograniczone. W swoich eksperymentach większość naukowców ogranicza się do oznaczenia stężenia tych enzymów. Natomiast złożony proces aktywacji metaloproteaz powoduje, że zmiany ich stężenia nie muszą być równoznaczne ze zmianami aktywności. Bardziej zasadne wydawałoby się więc zastosowanie metod pozwalających określić aktywność tych enzymów w materiale pobranym od pacjentów.

### Podsumowanie

Cukrzyca jest obecnie jednym z największych problemów zdrowotnych krajów rozwijających się. Towarzyszące cukrzycy hiperglikemia i insulinooporność prowadzą do licznych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przyspieszają, między innymi, rozwój zmian miażdżycowych, które zwiększają ryzyko zawału serca. Dotychczas stosowane terapie przeciw cukrzycowe skupiają się na kontroli glikemii. Ciągłe poszukuje się jednak leków o działaniu pleiotropowym, które ponadto ograniczą rozwój powikłań cukrzycowych. Dlatego też prowadzone są intensywne badania, których celem jest dokładne opisanie mechanizmów zaangażowanych w rozwój zarówno samej choroby, jak i jej powikłań. Dotychczas udowodniono, że w tych procesach ważną rolę odgrywają metaloproteazy macierzy zewnątrzkomórkowej oraz ich inhibitory. Szczególnie

istotny wydaje się udział dwóch enzymów MMP-2 i MMP-9, a także inhibitora TIMP-1. Zmiany poziomu tych czynników obserwuje się niemal na wszystkich etapach rozwoju cukrzycy i jej powikłań. Możliwe, że zastosowanie odpowiednich czynników wpływających na równowagę w układzie MMP/TIMP umożliwi zatrzymanie postępu choroby i jej powikłań.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Brand F.N., Abbott R.D., Kannel W.B. Diabetes, intermittent claudication and risk of cardiovascular events. The Framingham Study Diabetes 1989; 38: 504–509.
- Tkác I. Effect of intensive glycaemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009; 86 (supl. 1): S57–S62.
- Wu H., Xu M.J., Zou D.J., Han Q.J., Hu X. Intensive glycaemic control and macrovascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2010; 123: 2908–2913.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 32: 405–412.
- Kikkawa R., Koya D., Haneda M. Progression of diabetic nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: S19–S21.
- Toyoda M., Suzuki D., Honma M. i wsp. High expression of PKC-MAPK pathway mRNAs correlates with glomerular lesions in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 66: 1107–1114.
- Yang Q., Xie R.J., Yang T. i wsp. Transforming growth factor-beta1 and Smad4 signaling pathway down-regulates renal extracellular matrix degradation in diabetic rats. *Chin. Med. Sci. J.* 2007; 22: 243–249.
- Gruden G., Perin P.C., Camussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology. *Curr. Diabetes Rev.* 2005; 1: 27–40.
- McLennan S.V., Wang X.Y., Moreno V., Yue D.K., Twigg S.M. Connective tissue growth factor mediates high glucose effects on matrix degradation through tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1: implications for diabetic nephropathy. *Endocrinology* 2004; 145: 5646–5655.
- Lauhio A., Sorsa T., Srinivas R. i wsp. Urinary matrix metalloproteinase -8, -9, -14 and their regulators (TRY-1, TRY-2, TATI) in patients with diabetic nephropathy. *Ann. Med.* 2008; 40: 312–320.
- McKittrick I.B., Bogaert Y., Nadeau K. i wsp. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 301: F1326–F1333.
- van der Zijl N.J., Hanemaaijer R., Tushuizen M.E. i wsp. Urinary matrix metalloproteinase-8 and -9 activities in type 2 diabetic subjects: a marker of incipient diabetic nephropathy? *Clin. Biochem.* 2010; 43: 635–639.
- Del Prete D., Anglani F., Forino M. i wsp. Down-regulation of glomerular matrix metalloproteinase-2 gene in human NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 1449–1454.
- Romanic A.M., Burns-Kurtis C.L., Ao Z., Arleth A.J., Ohlstein E.H. Upregulated expression of human membrane type-5 matrix metalloproteinase in kidneys from diabetic patients. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281: F309–F317.
- Boucher E., Mayer G., Londono I., Bendayan M. Expression and localization of MT1-MMP and furin in the glomerular wall of short- and long-term diabetic rats. *Kidney Int.* 2006; 69: 1570–1577.
- Inada A., Nagai K., Arai H. i wsp. Establishment of a diabetic mouse model with progressive diabetic nephropathy. *Am. J. Pathol.* 2005; 167: 327–336.
- Li Q., Sun S.Z., Wang Y., Tian Y.J., Liu M.H. The roles of MMP-2/TIMP-2 in extracellular matrix remodelling in the hearts of STZ-induced diabetic rats. *Acta Cardiol.* 2007; 62: 485–491.
- Qing-Hua G., Ju-Ming L., Chang-Yu P., Zhao-Hui L., Xiao-Man Z., Yi-Ming M. The kidney expression of matrix metalloproteinase-9 in the diabetic nephropathy of Kkay mice. *J. Diabetes Complications* 2008; 22: 408–412.
- Nee L., Tuite N., Ryan M.P., McMorrow T. TNF-alpha and IL-1 beta-mediated regulation of MMP-9 and TIMP-1 in human glomerular mesangial cells. *Nephron Exp. Nephrol.* 2007; 107: e73–e86.
- Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide H. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 544–550.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Ban C.R., Twigg S.M. Fibrosis in diabetes complications: pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008; 4: 575–596.
- Singh R., Alavi N., Singh A.K., Leehey D.J. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 1999; 48: 2066–2073.
- The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trial Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin converting enzyme inhibitors? *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 370–379.
- Sun S.Z., Wang Y., Li Q., Tian Y.J., Liu M.H., Yu Y.H. Effects of benazepril on renal function and kidney expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in diabetic rats. *Chin. Med. J. (Engl)* 2006; 119: 814–821.
- McLennan S.V., Kelly D.J., Cox A.J. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia* 2002; 45: 268–275.
- Kowluru R.A., Zhong Q., Santos J.M. Matrix metalloproteinases in diabetic retinopathy: potential role of MMP-9. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012; 21: 797–805.
- Rangasamy S., McGuire P.G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2012; 19: 52–59.
- Tremolada G., Del Turco C., Lattanzio R. i wsp. The Role of Angiogenesis in the Development of Proliferative Diabetic Retinopathy: Impact of Intravitreal Anti-VEGF Treatment. *Exp. Diabetes Res.* 2012 (epub 2012).
- Noda K., Ishida S., Inoue M. i wsp. Production and activation of matrix metalloproteinase-2 in proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 2163–2170.
- Salzmann J., Limb G.A., Khaw P.T. i wsp. Matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2000; 84: 1091–1096.
- Klysik A.B., Naduk-Kik J., Hrabec Z., Goś R., Hrabec E. Intraocular matrix metalloproteinase 2 and 9 in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy. *Arch. Med. Sci.* 2010; 6: 375–381.
- Jacqueminet S., Ben Abdesselam O., Chapman M.J. i wsp. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in type 1 diabetic patients with and without retinopathy. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 367: 103–107.

34. Pullen N.A., Anand M., Cooper P.S., Fillmore H.L. Matrix metalloproteinase-1 expression enhances tumorigenicity as well as tumor-related angiogenesis and is inversely associated with TIMP-4 expression in a model of glioblastoma. *J. Neurooncol.* 2012; 106: 461–471.
35. Bekes E.M., Schweighofer B., Kupriyanova T.A. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *Am. J. Pathol.* 2011; 179: 1455–1470.
36. Redondo P., Lloret P., Idoate M., Inoges S. Expression and serum levels of MMP-2 and MMP-9 during human melanoma progression. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30: 541–545.
37. Notari L., Miller A., Martinez A. i wsp. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 2736–2747.
38. Brauer R., Beck I.M., Roderfeld M., Roeb E., Sedlacek R. Matrix metalloproteinase-19 inhibits growth of endothelial cells by generating angiotatin-like fragments from plasminogen. *BMC Biochem.* 2011; 12: 38.
39. Giebel S.J., Menicucci G., McGuire P.G., Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab. Invest.* 2005; 85: 597–607.
40. Jann S., Ramerio M.A., Beretta S. i wsp. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP. *Neurology.* 2003; 61: 1607–1610.
41. Liu Y., Min D., Bolton T i wsp. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009; 32: 117–119.
42. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G., Waldmann K., Schiweck S., Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1011–1016.
43. Muller M., Trocme C., Lardy B., Morel F., Halimi S., Benhamou P.Y. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet. Med.* 2008; 25: 419–426.
44. Drzewoski J., Sliwińska A., Przybyłowska K. i wsp. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 1042–1048.
45. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M.J., Kaski J.C. High serum matrix metalloproteinase-9 level predict increased risk of in-hospital cardiac events in patients with type 2 diabetes and ST segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2008; 196: 365–371.
46. Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide H. Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 544–550.
47. Tashiro K., Koyanagi I., Ohara I. i wsp. Levels of urinary matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J. Clin. Lab. Anal.* 2004; 18: 206–210.
48. Lim N.K., Villemagne V.L., Soon C.P. i wsp. Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 26: 779–786.
49. Williams J.M., Zhang J., North P. I wsp. Evaluation of metalloproteinase inhibitors on hypertension and diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011; 300: F983–F998.