

Bogna Wierusz-Wysocka

Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Szpital im. F. Raszei w Poznaniu
Pracownia Edukacji Diabetologicznej Katedry Profilaktyki Zdrowotnej Wydziału Nauk o Zdrowiu Akademii Medycznej
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Patologia śródbłonna w cukrzycy — możliwości ingerencji terapeutycznej

Endothelial dysfunction in diabetes — therapeutic possibilities

Patogeneza przewlekłych powikłań cukrzycy

Teoria zapalna przewlekłych powikłań cukrzycy zyskuje w ostatnich latach coraz więcej zwolenników. Liczne badania eksperymentalne i kliniczne dostarczyły wielu przekonujących dowodów, że hiperglikemia może wywoływać sekwencję zjawisk komórkowych i humoralnych, odpowiadających reakcji zapalnej [1–3]. Zapalenie z definicji jest złożonym, wieloczynnikowym procesem, podlegającym precyzyjnej regulacji odpowiedzi na różne uszkodzające czynniki zewnętrzne lub wewnętrzne. Mimo jego złożoności zasadniczy schemat reakcji zapalnej jest stały. Zawsze musi istnieć czynnik wywołujący, uruchamiający mechanizmy ostrej fazy zapalenia, który, powodując uwalnianie wtórnych mediatorów, może prowadzić do przejścia w fazę przewlekłą. Komórkami odpowiedzi zapalnej, stanowiącymi pierwszą linię obrony przed obcymi dla organizmu czynnikami, są granulocyty obojętnochłonne (PMN, *polymorphonuclear neutrophils*), oddziałujące na inne komórki reakcji zapalnej, do których zalicza się monocyty, limfocyty, płytki krwi, komórki śródbłonna. Aktywowane komórki odpowiedzi zapalnej stają się z kolei źródłem pierwotnych i wtórnych osoczowych mediatorów zapalenia.

Hiperglikemia jest ogniwem łączącym wszystkie postacie cukrzycy, niezależnie od mechanizmów pato-

genetycznych ich rozwoju. Chociaż przyjmuje się, że głównym czynnikiem wywołującym przewlekłą reakcję zapalną jest hiperglikemia [4], to w cukrzycy typu 2 nie można również wykluczyć udziału w tym procesie zaburzeń lipidowych [5], nadciśnienia tętniczego [6] oraz czynników humoralnych uwalnianych z tkanki tłuszczowej [7]. Wykazano bowiem, że tkanka tłuszczowa jest źródłem wielu mediatorów reakcji zapalnej, a zwłaszcza prozapalnych cytokin: czynnika martwicy guza TNF α (*tumor necrosis factor α*) i interleukiny 6 (IL-6) [8]. Koncepcja zapalna cukrzycowych zmian naczyniowych może tłumaczyć różną dynamikę rozwoju mikro- i makroangiopatii w cukrzycy typu 1 oraz 2.

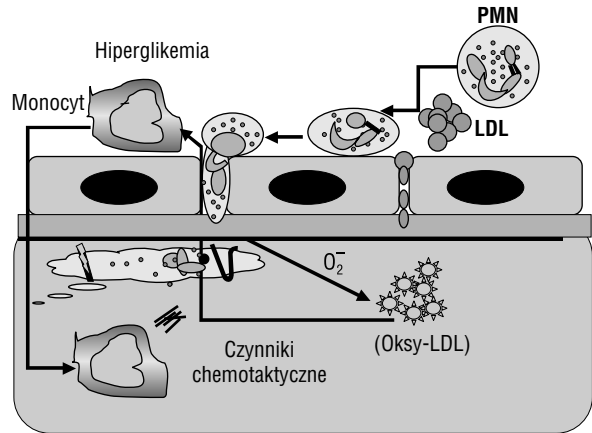
Ściana naczyń krwionośnych dużego i średniego kalibru różni się istotnie swoją budową od ścian tętniczek i mikrokrążenia. Naczynia krwionośne o średnicy mniejszej niż 200 μ m fizjologicznie są przepuszczalne dla roztworów glukozy. W warunkach hiperglikemii przekroczenie zdolności jej utylizacji przez komórki mięśni gładkich naczyń warunkuje wiązanie glukozy z białkami błony podstawnej w procesie nieenzymatycznej glikozylacji (glikacji) [9]. Nagromadzenie w błonie podstawnej końcowych produktów nasilonej glikacji (AGE, *advanced glycosylation end product*) powoduje tworzenie nieprawidłowych wiązań między włóknami kolagenu. Zjawisko to jest odpowiedzialne za utratę elastyczności ściany naczyniowej. Dodatkowo, w warunkach hiperglikemii aktywowane są elementy morfotyczne krwi, a przede wszystkim — granulocyty obojętnochłonne [10]. O aktywacji tych komórek świadczy nie tylko wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych na ich powierzchni, lecz również specyficzne zaburzenia czynnościowe obserwowane u chorych na cukrzycę. W stanie pobudzenia granulocyty obojętnochłonne

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Bogna Wierusz-Wysocka
Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Szpitala im. F. Raszei
ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań
tel./faks: (0 61) 847 45 79, e-mail: bww@pro.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 2, 145–152
Copyright © 2003 Via Medica
Nadesłano: 26.03.03 Przyjęto do druku: 25.04.03

mogą blokować światło naczyń krwionośnych, które w czasie hiperglikemii wykazują zmniejszoną elastyczność [11]. Komórki te mają bowiem średnicę równą lub większą od średnicy małych tętniczek i naczyń włosowatych, a hiperglikemia zmniejsza jeszcze ich podatność na odkształcanie. Zaczopowanie drobnych naczyń krwionośnych przez granulocyty obojętnochłonne lub ich agregaty pogarsza przepływ w mikrokrążeniu, sprzyjając powstawaniu zmian niedokrwiennych oraz mikrotętniaków.

W stanie aktywacji granulocyty obojętnochłonne są zdolne do nasilonej interakcji z powierzchnią śródbłonna (adhezja) [12]. Zapoczątkowuje to proces migracji komórek z łożyska naczyniowego, a tym samym — rozwój ogniska zapalnego w tkankach otaczających. W tych warunkach zwiększa się również przepuszczalność ściany naczyniowej dla nierozpuszczalnych cząsteczek oraz prozakrzepowa aktywność śródbłonna [13].

Hiperglikemia odgrywa również istotną rolę w patogenezie makroangiopatii cukrzycowej [14, 15]. Przy podwyższonym stężeniu glukozy miażdżycy rozwija się w sposób przyspieszony oraz dotyczy naczyń o mniejszej średnicy, które z racji swojej budowy są bardziej przepuszczalne dla roztworów glukozy. Ponadto, w tej grupie pacjentów zmiany są bardziej rozlane i zlokalizowane na dłuższym przebiegu naczynia. Błazka miażdżycowa jest zbudowana z typowych komórek odczynu zapalnego (makrofagi, limfocyty T, komórki mięśni gładkich i fibroblasty) [16]. Jednak nawet u chorych na cukrzycę podstawowym warunkiem jej rozwoju jest nacieczenie ściany naczyniowej przez lipidy, a zwłaszcza przez małe, gęste LDL o silnie aterogennych właściwościach, które łatwo ulegają modyfikacji oksydatywnej [17]. Szczególnie podatne na utlenianie są glikowane cząsteczki lipoprotein, powstające nawet przy niewielkiej hiperglikemii. Zmodyfikowane cząsteczki LDL stanowią silny bodziec chemotaktyczny dla komórek odpowiedzi zapalnej oraz mają potencjał immunogeny [18]. Uruchamiają nie tylko nieswoistą, ale także swoistą odpowiedź immunologiczną, której wyrazem jest produkcja przeciwciał przeciwko utlenionym LDL. Glikowane i utlenione LDL, stymulując monocyty i makrofagi, prowadzą do uwolnienia w obrębie ściany naczyniowej monokin, czynników wzrostu i wolnych rodników tlenowych [19]. Nagromadzone w przestrzeni podśródbłonkowej makrofagi pochłaniają lipoproteiny o małej gęstości, szczególnie łatwo formy oksydowane i glikowane. Przeładowane lipidami makrofagi stają się komórkami piankowatymi (ryc. 1).

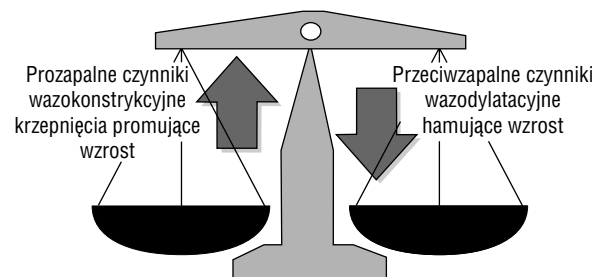


Rycina 1. Ściana naczyniowa

Rola śródbłonna w rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy

Miejscowa reakcja zapalna, prowadząca do utworzenia blaszki miażdżycowej, ma ścisły związek z uogólnionym, przewlekłym procesem zapalnym wywoływanym przez dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, a zwłaszcza przez hiperglikemię. Poprzez różne mechanizmy schorzenia te wywołują zaburzenia metabolizmu, a wtórnie — także czynności komórek śródbłonna, odgrywającego kluczową rolę w rozwoju wszelkich patologii naczyniowych [20].

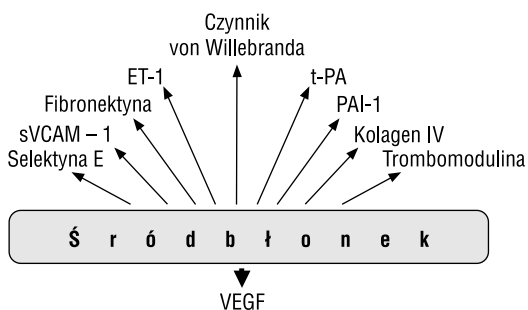
Śródbłonek jest nie tylko selektywną barierą oddzielającą ścianę naczyniową od strumienia krwi. Zapewnia on także utrzymywanie stanu równowagi między czynnikami regulującymi napięcie ściany naczyniowej (czynnikami wazodylatacyjnymi i wazokonstrykcyjnymi), czynnikami krzepnięcia i fibrynolizy, czynnikami promującymi i hamującymi wzrost oraz czynnikami pro- i przeciwzapalnymi [21]. Śródbłonek może ponadto adaptować się do czasowych lub miejscowych potrzeb ustroju. Zaburzenia specyficznych właściwości śródbłonna określa się mianem **dysfunkcji śródbłonna** (ryc. 2). Zwiększone napięcie ściany



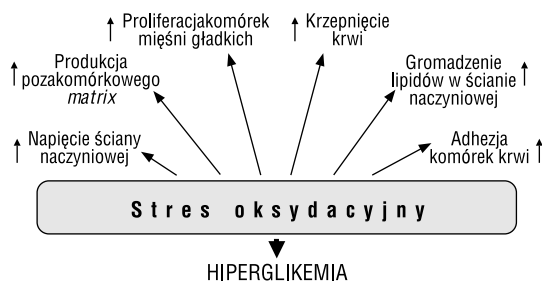
Rycina 2. Dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy

naczyniowej jest odpowiedzialne za wzrost jej przepuszczalności. Utrata przez komórki śródbłonka właściwości przeciwzakrzepowych (zaburzenia interakcji trombomodulina-białko C i siarczan heparanu-antytrombina III) oraz profibrynolitycznych (obniżona produkcja tkankowego aktywatora plazminogenu-tPA i zwiększona synteza inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1) sprzyjają powstawaniu lokalnych zakrzepów. Zaburzenie równowagi między aktywnością prostacyliny (PGI_2) i tromboksanu A_2 (TXA_2) warunkuje wzmożoną agregację płytek krwi. Wyrazem dysfunkcji śródbłonka jest również nasilona ekspresja molekuł adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyna E) na powierzchni komórek (ryc. 3), co zwiększa interakcje komórek krwi ze śródbłonkiem z następową adhezją leukocytów i migracją poza łożysko naczyniowe. Aktywacja komórek śródbłonka prowadzi także do nasilonej ekspresji i zwiększonej sekrecji białek macierzy pozakomórkowej (ryc. 4). Poszczególne zaburzenia czynności śródbłonka nie muszą się ujawniać równocześnie i mogą się różnić w zależności od rodzaju uszkodzenia oraz jego lokalizacji (śródbłonek tętniczy, żylny lub mikrokrążenia) [22–24].

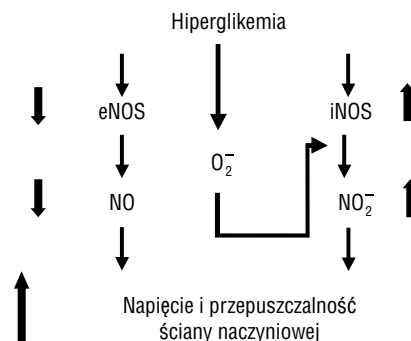
Upośledzenie zależnej od śródbłonek relaksacji naczyń w warunkach hiperglikemii może być spowodowane zmniejszoną produkcją i/lub nasiloną inaktywacją NO (ryc. 5), ograniczoną syntezą prostanooidów, między innymi prostacyliny (PGI_2) czy prostaglandyny F_2 , a także zwiększoną produkcją czyn-



Rycina 3. Wskaźniki dysfunkcji śródbłonka



Rycina 4. Następstwa dysfunkcji śródbłonka



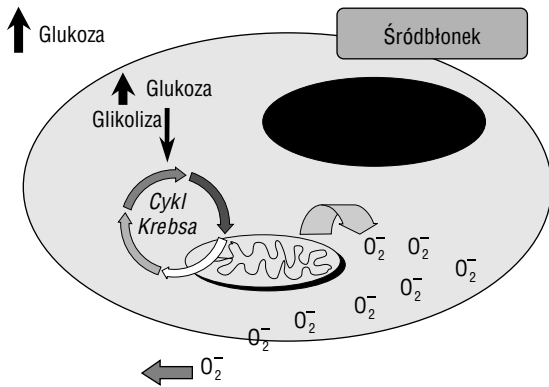
Rycina 5. Napięcie i przepuszczalność ściany naczyniowej; eNOS — konstytutywna syntaza NO; miejsce syntazy — śródbłonek; iNOS — indukowalna syntaza NO; miejsce syntazy — śródbłonek komórki krwi

ników naczyniokurczących, takich jak: endotelina 1, angiotensyna II, tromboksan A_2 (TXA_2), czynnik aktywujący płytki (PAF) i aniony ponadtlenkowe (O_2^-). Zmiany napięcia ściany naczyniowej w cukrzycy mogą być również uwarunkowane zmniejszoną odpowiedzią mięśni gładkich naczyń na działanie czynników relaksacyjnych (neuropatia autonomiczna) [25, 26].

Hiperglikemia wpływa także pośrednio na śródbłonek. Aktywując komórki mięśni gładkich ściany naczyniowej, wywołuje wzrost ekspresji czynników wzrostu w komórkach warstwy podśródbłonnej. Transformujący czynnik wzrostu, produkowany między innymi przez komórki mezangium ($\text{TGF}\beta$), a także śródbłonnekowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), stymulują komórki śródbłonek oraz hamują ich zdolność do regeneracji po uszkodzeniu [27].

Nie do końca wyjaśniono mechanizmy, przez które hiperglikemia może bezpośrednio wywoływać dysfunkcję śródbłonka. Z badań eksperymentalnych wynika, że pod wpływem stężonych roztworów glukozy zmieniają się właściwości jego komórek. Specyfika ich metabolizmu wiąże się z obecnością białka transportującego glukozę GLUT 1. Aktywność GLUT 1, w przeciwieństwie do GLUT 2 i GLUT 4, nie podlega zjawisku *down regulation* pod wpływem zmieniających się stężeń glukozy. W rezultacie wszelkie wahania jej stężenia we krwi prowadzą równoległe do zaburzeń wewnątrzkomórkowego transportu i metabolizmu glukozy.

W obrębie komórek przemiana glukozy zachodzi z udziałem kilku szlaków metabolicznych (tor glikolityczny, pentozowy, heksozaminowy, polyolowy). W warunkach hiperglikemii nasileniu metabolizmu glukozy w komórkach śródbłonka towarzyszy zwiększona produkcja wolnych rodników tlenowych [28]. Fizjologicznie miejscem powstawania reaktywnych



Rycina 6. Łańcuch oddechowy mitochondriów (wg M. Brownlee)

form tlenu jest łańcuch oddechowy mitochondriów (ryc. 6). Nie mogą one jednak ujawniać swojego destrukcyjnego działania, ponieważ produkowane są wówczas w niewielkich ilościach i ulegają natychmiastowej inaktywacji przez biologiczne układy antyutleniaczy. Jak wykazały ostatnio badania Nishikawa i wsp., wzrost aktywności glikolitycznej w czasie hiperglikemii, niezależnie od dominującego w danym rodzaju komórek toru przemian, prowadzi do zwiększonej syntezy pirogronianów [29]. Są one transportowane do mitochondriów i ulegają dalszemu przemianom w cyklu kwasów trójkarboksylowych (cykl Krebsa). W rezultacie dochodzi do nasilonego tworzenia dinukleotydów NADH i FADH_2 , głównych nośników energii dla produkcji ATP. W trakcie intensywnego transportu elektronów pewna ich część opuszcza główny łańcuch reakcji, dając początek tworzeniu anionów nadtlenkowych (O_2^-), kluczowego związku z grupy wolnych rodników tlenowych. Ucieczka elektronów jest w pewnym sensie wyrazem fizjologicznej niedoskonałości mechanizmów łańcucha transportu elektronów. Nasilona w warunkach hiperglikemii produkcja wolnych rodników prowadzi więc do wewnątrzkomórkowych zaburzeń równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, określanej mianem stresu oksydacyjnego [30].

W warunkach hiperglikemii w komórkach śródbłonna nasileniu ulega też metabolizm glukozy szlakiem polyolowym [31]. W wyniku aktywacji tego toru przemian dochodzi do obniżenia stosunku dinukleotydów NADPH/ NADP^+ oraz wzrostu stosunku NADH/ NAD^+ . Zaburzenia oksydacji NADH do NAD^+ , określane jako pseudohipoksja hiperglikemiczna, są odpowiedzialne także za wzrost produkcji reaktywnych form tlenu [32]. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowej zawartości NADPH redukuje z kolei jego dostępność dla wielu szlaków metabolicznych, w tym również

dla układu glutationu, stanowiącego jeden z podstawowych systemów antyoksydacyjnych [33]. Zwiększona produkcja toksycznych pochodnych tlenu, przy równocześnie zmniejszonej sprawności układów antyutleniaczy, dodatkowo potęguje zjawisko stresu oksydacyjnego.

Nasilenie metabolizmu glukozy szlakiem polyolowym prowadzi również do zwiększenia syntezy diacylglicerolu (DAG). Odpowiedzią na każdy wzrost wewnątrzkomórkowego DAG są aktywacja i translokacja kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) [34]. Enzym ten odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnałów i jest odpowiedzialny za pojawienie się na powierzchni komórek receptorów, enzymów, białek kurczliwych, czynników transkrypcyjnych, a także innych kinaz. Aktywacja PKC zwiększa między innymi syntezę NO, VEGF oraz zaburza aktywność Na^+/K^+ ATP-azy. W tych warunkach zwiększa się przepuszczalność śródbłonek, wzrasta ekspresja molekuł adhezyjnych oraz nasila się produkcja cytokin: interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6, czynnika martwicy guza TNF α . Aktywację kinazy białkowej C może wywoływać również angiotensyna II, poprzez jej związanie z receptorem dla AT_1 , a także końcowe produkty nasilonej glikacji (AGE, *advanced glycation endproducts*) [35].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują istnienie ścisłych związków metabolicznych między zaburzeniami uwarunkowanymi tworzeniem AGE a aktywacją kinazy białkowej C. Zarówno interakcja AGE ze swoistym receptorem, jak i metaboliczna aktywacja PKC prowadzą do dysocjacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF- κ B) [36]. Rozewanie jego połączenia ze swoistym inhibitorem w cytozolu komórki umożliwia translokację NF- κ B do jądra komórki. Zjawisko to przebiega z równoczesną aktywacją wielu docelowych genów, na przykład z ekspresją molekuł adhezyjnych, ekspresją genu dla VEGF, dla PAI-1, czy AT_1 [37] (ryc. 7).



Rycina 7. Hiperglikemia, stres oksydacyjny i wzrost aktywności PKC

W ostatnim czasie sugeruje się również wpływ pośrednich, karbonylowych produktów nasilonej glikacji (stres karbonylowy) na rozwój cukrzycowej patologii śródbłonka [38]. Do gromadzenia się w ustroju karbonylowych prekursorów końcowych produktów nasilonej glikacji może dochodzić na każdym etapie jej złożonych reakcji. Ich źródłem są również produkty żywnościowe, na przykład konserwowane lub poddawane obróbce cieplnej, a także papierosy. Wiążąc się ze swoistym receptorem na komórkach śródbłonka, mogą prowadzić do nasilenia stresu oksydacyjnego. Notowane w cukrzycy zaburzenia stosunku NADPH/NADP⁺, NADH/NAD⁺, a także upośledzenie antyoksydacyjnego działania układu glutationu ograniczają możliwości usuwania karbonylowych prekursorów AGE, a tym samym dodatkowo nasilają intensywność stresu karbonylowego [39, 40].

Możliwości leczenia zaburzeń czynności śródbłonka w cukrzycy

Wiele lat trwają poszukiwania środków farmakologicznych hamujących rozwój powikłań cukrzycy. Od czasu opublikowania w 1993 roku wyników randomizowanych, kontrolowanych badań *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wiadomo jednak, że tylko optymalna kontrola metaboliczna cukrzycy może zapobiec występowaniu i progresji mikroangiopatii cukrzycowej [41]. Wyniki badań *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), obejmujących grupę ponad 5000 chorych na cukrzycę typu 2, po około 20 latach obserwacji także potwierdziły istnienie wyraźnych związków między stopniem kontroli metabolicznej cukrzycy a częstością groźnych dla życia jej przewlekłych powikłań [42]. W tej postaci choroby istotne znaczenie prewencyjne ma również możliwie wczesne wykrycie cukrzycy oraz skuteczne leczenie niewielkich nawet zaburzeń metabolizmu glukozy. Nadal jednak poszukuje się dodatkowych możliwości terapeutycznej ingerencji w wewnątrzkomórkowe mechanizmy aktywowane hiperglikemią. Mimo dużych oczekiwań nie potwierdziło się klinicznie działanie aminoguanidyny ograniczającej proces tworzenia AGE [43]. Bardziej obiecujących wyników dostarczyły badania prowadzone z zastosowaniem inhibitorów reduktazy aldozy. Preparaty z tej grupy okazały się jednak przydatne tylko w początkowych stadiach neuropatii cukrzycowej [44]. Nie ma również przekonujących dowodów skuteczności prewencyjnego działania środków przeciwzapalnych. Rola witamin E, C, kwasu liponowego, polifenoli z czerwonego wina, a także innych zmiataczy wolnych rodników nie została jeszcze w pełni udokumentowana [45–47]. W tej sytuacji coraz więk-

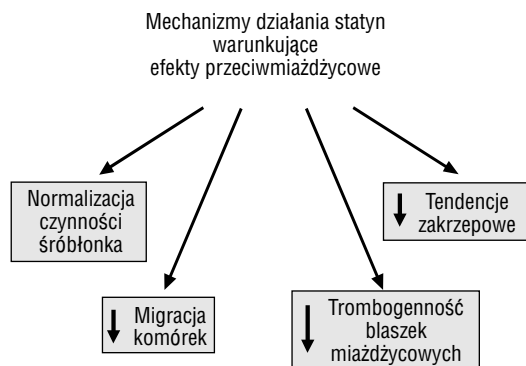


Rycina 8. Całkowita zdolność antyoksydacyjna osocza (wg O'Brien., *J. Diab. Compl.* 2000)

sze zainteresowanie wśród chorych na cukrzycę typu 2 budzi stosowanie gliklazylu, znanej już od dawna pochodnej sulfonilomocznika. Wykazano bowiem, że jest to związek o szerokim działaniu plejotropowym. Poza właściwościami hipoglikemizującymi charakteryzuje się dodatkowo działaniem antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym i modulującym zaburzone czynności komórek śródbłonka [48–50] (ryc. 8). Jednak dotychczas nie ma wyników wielośrodkowych badań klinicznych potwierdzających wielokierunkowe działanie tej pochodnej sulfonilomocznika.

Dobrze udokumentowane klinicznie opracowania dotyczą zastosowania statyn u chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) wykazały, że preparaty z tej grupy przedłużają życie chorym nie tylko przez obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL [51]. Dalsze badania eksperymentalne ujawniły, że statyny charakteryzują się działaniem plejotropowym, skutecznie ograniczającym powstawanie patologicznych zmian w obrębie ściany naczyniowej [52]. Hamują one bowiem proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, zmniejszają agregację płytek krwi, wykazują działanie przeciwzapalne, a przede wszystkim przywracają prawidłową funkcję śródbłonka (ryc. 9). Ostatnio wykazano także, że nasilają one gojenie śródbłonka uszkodzonego w czasie PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*), zapobiegając w ten sposób restenozie [53]. Sugerowano, że proces ten jest następstwem mobilizacji pod wpływem statyn, szpikowych prekursorów komórek śródbłonka i osadzenia ich w miejscu uszkodzenia. Pojawia się także coraz więcej doniesień wskazujących na onkoprotekcyjne działanie statyn, poprzez ich wpływ na nasilenie apoptozy komórek nowotworowych [54].

Plejotropowe działanie statyn wiąże się przede wszystkim z hamowaniem przemian kwasu mewa-

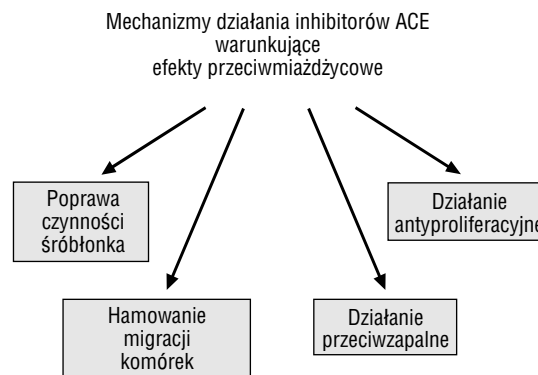


Rycina 9. Mechanizmy działania statyn warunkujące efekty przeciwmiażdżycowe

lonowego będącego prekursorem nie tylko cholesterolu, lecz również wielu niesteroidowych składowych isoprotenoidów [55]. Prawdopodobnie statyny wywołują również fosforylację kinaz białkowych (serynowo-treoninowej kinazy białkowej), wpływając w ten sposób korzystnie na metabolizm komórkowy i procesy proliferacji.

Lekami o udowodnionym od dawna korzystnym wpływie na śródbłonna naczyniowe, zwłaszcza u chorych na cukrzycę, są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Hamując tworzenie angiotensyny II, ograniczają stymulację receptora AT_1 , zarówno w komórkach mięśni gładkich ściany naczyniowej, jak i w komórkach śródbłonna [56]. W ten sposób ograniczają również tworzenie odczynu zapalnego. Wiadomo bowiem, że angiotensyna II ułatwia przechodzenie monocytów i makrofagów w głąb ściany naczyniowej poprzez uwalnianie z komórek mięśni gładkich białka chemotaktycznego dla monocytów. Jest ona także odpowiedzialna za ekspresję niektórych molekuł adhezyjnych (VCAM-1) na powierzchni komórek śródbłonna. Inhibitory ACE hamują także produkcję transformującego czynnika wzrostu β przez komórki mięśni gładkich naczyń. Poprzez te mechanizmy ograniczają one produkcję macierzy pozakomórkowej (ryc. 10).

Korzystne działanie inhibitorów ACE na cukrzycowe śródbłonna wiąże się przede wszystkim ze zwiększonym pod ich wpływem uwalnianiem bradykininy [57]. Pobudza ona bowiem swoisty receptor bradykininowy B_2 , powodując uwalnianie z komórek śródbłonna czynników rozszerzających naczynia (NO, PGI_2 , śródbłonnego czynnika hiperpolaryzującego) oraz tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA, *tissue plasminogen activator*). Działanie bradykininowe inhibitorów ACE może wyjaśniać ich efekt rozszerzający naczynia, przeciwwakrzepowy i antyproliferacyjny. Badania przeprowadzone w ostat-



Rycina 10. Mechanizmy działania inhibitorów ACE warunkujące efekty przeciwmiażdżycowe

nich latach wskazują, że preparaty z tej grupy charakteryzują się również działaniem antyoksydacyjnym [58]. Hamują one bowiem aktywność śródbłonnowej oksydazy NADH//NAD(P)H, wpływając w ten sposób na zmniejszenie intensywności stresu oksydacyjnego. Złożony mechanizm działania tej wewnątrzkomórkowej oksydazy i możliwość jej hamowania przez inhibitory ACE ogranicza nie tylko produkcję wolnych rodników tlenowych, lecz również zwiększa dostępność typowych układów antyoksydacyjnych. Ingerencja tych preparatów w zjawisko określane mianem stresu oksydacyjnego może też tłumaczyć sugerowane ostatnio ich działanie przeciwnowotworowe [59].

Coraz lepsze poznawanie mechanizmów patogenetycznych przewlekłych powikłań cukrzycy pozwala wierzyć, że w niedalekiej przyszłości powstaną możliwości jeszcze skuteczniejszych działań prewencyjnych. Pewne nadzieje w tym zakresie budzą badania nad nową grupą preparatów zdolnych do hamowania kinazy białkowej C, enzymu odgrywającego istotną rolę w powstawaniu dysfunkcji śródbłonna [60]. Nadal jednak wczesne wykrywanie cukrzycy i prawidłowa jej kontrola metaboliczna pozostają najlepszą metodą hamowania rozwoju zarówno mikro-, jak i makroangiopatii.

PIŚMIENNICTWO

1. McMillan D.E.: Increased level of acute-phase serum proteins in diabetes. *Metabolism* 1989; 38: 1042–1046.
2. Zozulińska D., Majchrzak A., Markiewicz S., Wierusz-Wysocka B.: Selected markers of inflammatory response in diabetic patients. *Diabetes Research* 1996; 31: 33–39.
3. Ebeling P., Teppo A.M., Koistinen H.A., Koivisto V.A.: Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 283–287.
4. Schmid M.I., Duncan B.B., Sharett A.R.: Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atheroscle-

- rosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649–1525.
5. Yla-Herttuala S.: Oxidized LDL and atherogenesis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1999; 847: 134–137.
 6. Lacy F., O'Connor D.T., Schmid-Schöbein G.W.: Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 30: 1628–1633.
 7. Libby P., Ridker P.M., Maseri A.: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
 8. Yudkin J.S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J., Coppel S.W.: C-reactive proteins in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role of cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–978.
 9. Singh R., Barden A., Bellin L.: Advanced glycation and products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
 10. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Siekierka H., Wykretowicz A., Szczepanik A., Klimas R.: The evidence of polymorphonuclear neutrophils (PMN) activation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Leuk. Biol.* 1987; 42: 519–523.
 11. Schmid-Schönbein G.W.: The demaging potential of leukocyte activation in the microcirculation. *Angiology* 1993; 44: 45–56.
 12. Carlos T.M., Harlan J.M.: Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
 13. Shappel S.B., Smith C.W.: Acute inflammatory response: Granulocyte migration and activation. W: Adhesion Molecules. Wyd. C.D. Wegner, Hacourt Brace Co., 1994, 29.
 14. Hanefeld M., Fisher S., Julius U. i wsp.: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
 15. Decode Study Group European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621.
 16. Falk E., Shah P.K., Fuster V.: Pathogenesis of plaque disturbance. W: Fuster V., Ross R., Topol E.J. red. Atherosclerosis and coronary artery disease, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 2: 429–506.
 17. Steinberg D.: Low density lipoprotein oxidation and its pathological significance. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 20 963–20 966.
 18. Han J., Hajjar D.P., Febbraio M., Nicholson A.C.: Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor CD36. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 21 654–21 659.
 19. Khoo J.C., Miller E., Pio F., Steinberg D., Witztum J.I.: Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12: 1258–1266.
 20. Haller H.: Endothelial function. General considerations. *Drugs* 1997; 53 (supl. 1): 1–10.
 21. Born M., Rabelink T., Smith C.: Clinician's Manual on Endothelium and Cardiovascular Disease. Sci Press Ltd., London 1996.
 22. Sorbieva L., Mann G.E.: Dysfunction of endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycaemia. *Exp. Physiol.* 1997; 82: 43–53.
 23. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991; 43: 109–142.
 24. De-Meyer G.R., Herman A.G.: Vascular endothelium dysfunction. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1997; 39: 325–342.
 25. Cosentino F., Lüscher T.F.: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (supl. 3), S54–S61.
 26. Took J.E.: Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes* 1995; 44: 721–726.
 27. Stehouwer C.D.A., Lambert J., Donker A.J.M., van Hinsbergh V.W.M.: Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 55–68.
 28. Baynes J.W., Thorpe J.W.: Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective from an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
 29. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L. i wsp.: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000; 404: 787–790.
 30. Kaiser N., Sasson S., Feener E.P. i wsp.: Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1992; 42: 80–89.
 31. Lee Y., Chung S.K., Chung K.K.: Demonstration that poyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 92: 2780–2784.
 32. Ashina T., Kishigami A., Nishio Y.: Impaired activation of glucose oxidation and NADPH supply in human endothelial cells exposed to H₂O₂ in high glucose medium. *Diabetes* 1995; 44: 520–526.
 33. Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G.: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–266.
 34. Koya D., King G.L.: Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859–866.
 35. Newton A.C.: Regulation of protein Kinase C. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1997; 9: 161–67.
 36. Morigi M., Angioletti S., Imberti B. i wsp.: Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycaemia in a NF- κ B-dependent fashion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1905–1915.
 37. Park Y.L., Takahara N., Gabriele A.: Induction of endothelin 1 expression by glucose — an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000; 49: 1239–1248.
 38. Di Mario U., Pugliese G.: 15th Golgi Lecture: From hyperglycaemia to dysregulation of vascular remodelling in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 674–692.
 39. Sobal G., Sinzinger H., Menzel E.J.: Binding of long term glycosylated low density lipoprotein and AGE-albumin by peripheral monocytes and endothelial cells. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 1990; 19: 267–281.
 40. Landner H.M., Taurus J.M., Ogiste J.S., Hori O., Moss R.A., Schmidt A.M.: Activation for the receptor for AGE triggers a p21 ras dependent mitogen activated protein kinase pathway regulated by oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 17 810–17 814.
 41. The Diabetes Control and Complications Trials Research Group: The efficacy of intensive treatment of diabetes on development of complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 32: 977–986.
 42. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). 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.
 43. Kern T.S., Engerman R.L.: Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy: aminoguanidine and aspirin. *Diabetes* 2001; 50: 1636–1642.
 44. Airey M., Bennett C., Nicolucci A., Williams R.: Aldose reductase inhibitor for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, CD 002182.
 45. Castelnovo A.D., Rotondo S., Iacoviello L., Donati M.B., de-Gaetano G.: Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836–2844.
 46. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 154–160.
 47. Peticone F., Caravolo R., Candigliota M. i wsp.: Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress. Protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50: 159–165.

48. Vallejo S., Anguelo J., Peiro C.: Prevention of endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by gliclazide treatment. *J. Diab. Compl.* 2000; 14: 224–233.
49. Renier G., Desfaits A.C., Serri O.: Effect of gliclazide on monocyte-endothelium interactions in diabetes. *J. Diab. Compl.* 2000; 14: 207–214.
50. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B., Byks H., Majchrzak A., Grykiel K., Wysocki H.: Gliclazide reduces plasma hydroperoxide level in patients with type II diabetes. *Med. Sci. Monit.* 1998; 4: 68–71.
51. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
52. Indolfi C., Cioppa A., Stabile E. i wsp.: Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation *in vitro* and neointimal formation *in vivo* after vascular injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 214–221.
53. Walter D.H., Rittig K., Bahlmann F.H., Kirchmair R., Silver M., Murayama T.: Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105: 3017–3024.
54. Eto M., Kozai T., Cosentino F., Joch H., Luscher T.F.: Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002; 16: 1756–1759.
55. Yeung A.C., Tsao P.: Statin therapy. Beyond cholesterol lowering and antiinflammatory effects. *Circulation* 2002; 105: 2937–2938.
56. Tummala P.E., Chen X.L., Sundell C.L.: Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the rennin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1223–1229.
57. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M., Illiano S.C.: Endothelium-dependent effects of converting-enzyme inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992 (supl. 5): S10–S16.
58. Münzel T., Keaney J.F.: Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104: 1571–1574.
59. Miyajima A., Kosaka T., Asano T. i wsp.: Angiotensin II type I antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62: 4176–4179.
60. Gabriele A., King G.L.: Inhibitory białkowej kinazy C w leczeniu i zapobieganiu powikłaniom cukrzycy. *Current Opinion Endocrinol. Diabet.* (wyd. polskie) 2002; 1: 8–14.