

Cukrzyca i dysfunkcja śródbłonna — krótkie spojrzenie na złożony problem

Karolina Obońska¹, Zofia Grąbczewska¹, Jacek Fisz², Jacek Kubica¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Zakład Informatyki i Metodologii Pracy Naukowej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Cukrzyca obok nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii, palenia tytoniu stanowi jeden z najistotniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Chorzy na cukrzycę są obarczeni niemal 4-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych niż osoby zdrowe. U podłoża miażdżycy leży dysfunkcja śródbłonna. Prawidłowo działający śródbłonek, wydzielając naczynioprotekcyjne substancje, zapewnia homeostazę układu krążenia. Konsekwencją jego aktywacji jest natomiast uruchomienie licznych niekorzystnych w skutkach zdarzeń. Cukrzyca jest jednym z wielu czynników sprzyjających dysfunkcji śródbłonna.

W cukrzycy, której nieodłączną cechą stanowi hiperglikemia, dochodzi do zaburzenia równowagi w układzie utleniaczy–przeciwutleniaczy. Powoduje to nasilenie stresu oksydacyjnego, sprzyjającego aktywacji kinazy białkowej C, przemianom glukozy w cyklu polioliowym czy zwiększeniu powstawania diacyloglicerolu. Wszystko to prowadzi do dysfunkcji śródbłonna i przyspieszenia rozwoju miażdżycy. Lepsze poznanie mechanizmów prowadzących do uszkodzenia śródbłonna w cukrzycy powinno umożliwić skuteczniejszą prewencję i leczenie już istniejących powikłań. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 2: 109–116)

Słowa kluczowe: dysfunkcja śródbłonna, cukrzyca, stres oksydacyjny, czynniki ryzyka miażdżycy

Wstęp

Cukrzyca jest szeroko rozpowszechnioną chorobą na świecie, a z powodu narastania częstości występowania nadwagi i otyłości zapadalność na nią będzie coraz większa. Pomimo programów edukacyjnych i profilaktycznych schorzenie to nadal stanowi wyzwanie dla lekarzy. Liczba osób chorych na cukrzycę w 2007 roku wynosiła 246 mln; szacuje się, że grupa ta zwiększy się do ponad 360 mln w 2030 roku. Jeszcze liczniejszą grupę stanowią osoby z upośledzoną tolerancją glukozy, które są zagrożone rozwojem cukrzycy typu 2 w przyszłości [1].

Cukrzyca obok otyłości brzusznej, zaburzeń lipidowych, palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego, wieku i hiperhomocysteinemii stanowi jeden z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [2, 3], które są główną przyczyną umieralności wśród chorych na cukrzycę typu 2. Cukrzyca jest ponadto główną przyczyną ślepoty, niewydolności nerek i amputacji kończyn dolnych [1].

Wymienione czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, oddziałując w różny sposób na ścianę naczyń krwionośnych, w sposób stały i postępujący powodują ich uszkodzenie poprzez prowokację procesu zapalnego i upośledzenie czynności śród-

Adres do korespondencji: Karolina Obońska, Katedra i Klinika Kardiologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz

łonka naczyniowego [4]. Komórki śródbłonna wydzielają wiele substancji o działaniu wazoaktywnym, biorących udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy, a także substancje regulujące procesy zapalne oraz pośredniczące w oddziaływaniach między komórkami [3, 5]. Dysfunkcja śródbłonna leży u podłoża rozwoju mikro- i makroangiopatii.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych na cukrzycę jest 2–4-krotnie większe niż u osób niedotkniętych tym schorzeniem [4]. W przypadku zespołu metabolicznego ryzyko to jest 1,5–3-krotnie większe niż u osób zdrowych [6]. Niezmiernie istotne jest więc czynne poszukiwanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zwłaszcza że ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone już na wiele lat przed wystąpieniem hiperlipidemii [6–13].

Śródbłonek — prawidłowa funkcja oraz dysfunkcja, czyli aktywacja

Śródbłonek naczyniowy jest zbudowany z pojedynczej warstwy komórek, która wyściela od wewnątrz ścianę naczyń krwionośnych. Zebrane razem utworzyłyby organ o masie niemal 1 kg. Z tego powodu endotelium określa się mianem największego narządu wewnątrzwydzielniczego organizmu [5, 14]. Poprzez wydzielane substancje komórki śródbłonna oddziałują na komórki mięśni

gładkich ściany naczyniowej oraz na elementy morfotyczne krwi. Substancje wydzielane przez endotelium zebrano w tabeli 1.

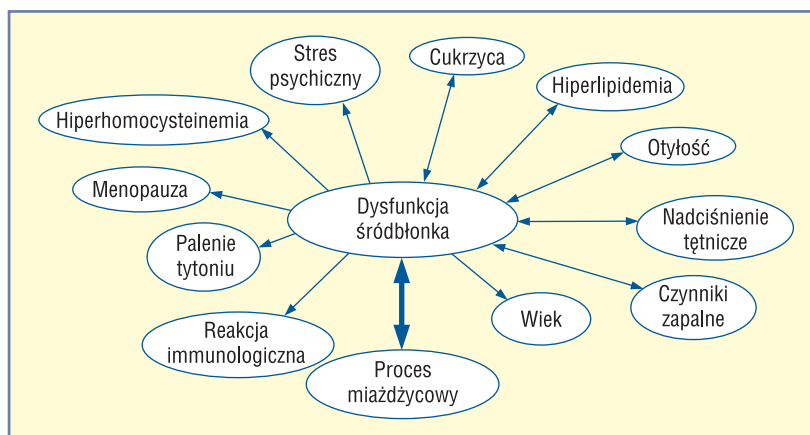
Wymienione substancje, działając auto- i parakrynnie, umożliwiają utrzymanie homeostazy naczyń [15]. Poprzez oddziaływanie czynników aktywujących oraz hamujących wzrost i różnicowanie komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cell*) za pośrednictwem płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz angiotensyny II śródbłonek wpływa na remodeling ścian naczyń. Angiotensyna II działa wazokonstrykcyjnie, reguluje proliferację i różnicowanie VSMC, natomiast poprzez cząsteczki adhezyjne (LAM, *leukocyte adhesion molecule*; ICAM, *inter-cellular adhesion molecule*; VCAM, *vascular cell adhesion molecule*) wpływa na rozwój procesu zapalnego [1].

Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych powodują dysfunkcję śródbłonna (ryc. 1). Cechą charakterystyczną tego stanu jest zmniejszona biodostępność śródbłonkowych substancji naczyniorozszerzających, zwłaszcza tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), w następstwie zmniejszenia jego (NO) syntezy bądź inaktywacji w wyniku zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu. Biochemiczny obraz aktywowanego śródbłonna wyraża wzrost stężenia czynnika von Willebranda, tkankowego aktywatora plazminogenu i jego inhi-

Tabela 1. Substancje produkowane przez śródbłonek [14]

Działanie	Substancje produkowane przez śródbłonek
Przeciwwakrzepowe	Tlenek azotu (NO)
	Trombomodulina
	Heparyna
	Białka C i S
	Tkankowy aktywator plazminogenu
	Prostacyklina
Prozakrzepowe	Czynnik von Willebranda (vWf)
	Czynnik V
	tPA-I (inhibitor aktywatora plazminogenu)
	Tromboksan
	Czynnik tkankowy
Czynniki immunologiczne	E-selektyna (<i>endothelial-leukocyte adhesion molecule-1</i>)
	VCAM-1
	ICAM-1
	Interleukina 1, 6, 18
	TNF
	MCP-1

VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) — naczyniowa cząsteczka adhezyjna; ICAM-1 (*inter-cellular adhesion molecule 1*) — międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworu; MCP-1 (*monocyte chemotactic protein 1*) — czynnik chemotyczny monocytów 1



Rycina 1. Przyczyny i konsekwencje dysfunkcji śródbłonna

bitora typu 1 oraz zwiększenie ekspresji cząstek adhezyjnych. Konsekwencją aktywacji śródbłonna jest uruchomienie kaskady niekorzystnych zjawisk, takich jak nasilenie oddziaływań między komórkami (adhezji i agregacji leukocytów i płytek krwi), aktywacja lokalnej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, wzrost gotowości prozakrzepowej. Wszystkie te procesy sprzyjają tworzeniu i narastaniu blaszki miażdżycowej, jej destabilizacji, co stanowi morfologiczne podłoże wystąpienia powikłań miażdżycy — ostrych zespołów wieńcowych, udarów mózgu czy chorób naczyń obwodowych [16, 17].

Metody oceny czynności śródbłonna naczyniowego

Czynność śródbłonna naczyniowego można mierzyć, oznaczając wytwarzane przez endotelium substancje biochemiczne i wykorzystując metody fizyczne [5].

Biochemiczna ocena funkcji śródbłonna opiera się na badaniu stężenia produktów przemian NO: L-cytruliny, azotanów i azotynów oraz przekaźnika tlenu azotu — cyklicznego monofosforanu guanidyny (cGMP, *cyclo-guanosine-monophosphate*) [18–20]. Tlenek azotu jest najbardziej specyficznym markerem funkcji śródbłonna, jednak ze względu na swą nietrwałą naturę próby bezpośredniego oznaczania jego stężenia są mało wiarygodne. Inne markery aktywności endotelium, jak: czynnik von Willebranda, trombomodulina, międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna (ICAM-1), naczyniowa cząsteczka adhezyjna (VCAM-1), E-selektyna oraz t-PA, inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), P-selektyna, naczyniowy endotelialny czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), oznaczają się ilościowo immunoenzymatycznie metodą ELISA [5].

Wśród metod fizycznych oceny śródbłonna naczyniowego wyróżnia się metody inwazyjne i nieinwazyjne (tab. 2).

Tabela 2. Fizyczne metody oceny śródbłonna naczyniowego

Metoda	Oceniany parametr
Inwazyjna	Średnica tętnicy Przepływ tętniczy
Nieinwazyjna	
FMD	Dylatacja tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie
IMT	Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej
PWA	Sztywność naczyń
PWV	
RH-PAT	Zmiany objętości palca wynikające z pulsacyjnego przepływu tętniczego

FMD (*flow mediated dilatation*) — dylatacja tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie; IMT (*intima-media thickness*) — grubość kompleksu błony wewnętrznej i błony środkowej; PWA (*pulse wave analysis*) — analiza fali tętna; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; RH-PAT (*reactive hyperemia peripheral arterial tonometry*) — tanometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia

Hiperglikemia i dysfunkcja śródbłonna

Hiperglikemia sama w sobie stanowi źródło aktywacji śródbłonna w cukrzycy [4]. Transport glukozy do endotelium i komórek mięśniówki gładkiej zachodzi na drodze wspomaganej dyfuzji i *de facto* jest procesem insulinoniezależnym. Transport ten jest regulowany różnicą stężeń glukozy we krwi i w komórkach mięśni gładkich. Komórki endotelium zasadniczo nie wpływają na ten proces. Zwiększonemu stężeniu glukozy we krwi towarzyszy więc proporcjonalny wzrost stężenia glukozy i jej metabolitów w komórkach śródbłonna naczyniowego. Przewlekła hiperglikemia w wyniku procesów takich jak: autooksydacja glukozy, aktywacja przemian szlaku polioliowego i sorbitolu, nieenzymatyczna glikacja, stymulacja granulocytów obojętnochłonnych, indukuje wytwarzanie reaktywnych form tlenu. Skutkuje to niekontrolowaną oksydacją i peroksydacją białek [6, 21]. Wystawiony na działanie wysokich stężeń glukozy śródbłonek wydziela do pozakomórkowej macierzy kolagen, fibronektynę, białka działające prozakrzepowo, jak czynnik von Willebranda, czynnik tkankowy. Ponadto endotelium wykazuje zmniejszoną proliferację i migrację komórek oraz osłabienie właściwości fibrynolitycznych, nasila się natomiast proces apoptozy [22–26]. W sposób pośredni wysokie stężenie glukozy powoduje uszkodzenie śródbłonna w wyniku syntezy czynników wzrostu oraz przekaźników wazoaktywnych [27].

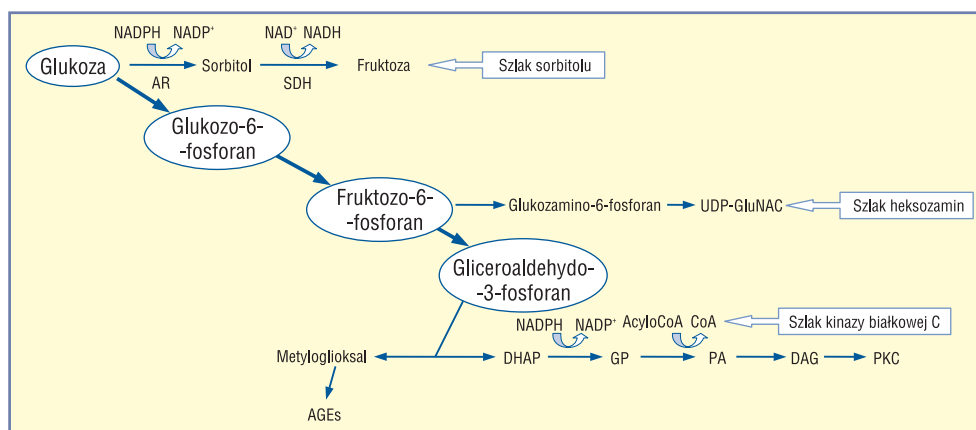
Przemiany szlaku polioliowego i sorbitolu

W wielu komórkach nadmiar glukozy może ulegać przekształceniu do fruktozy na drodze dwuetapowego szlaku metabolicznego.

Pierwszy etap stanowi redukcja glukozy przy udziale reduktazy aldozowej (AR, *aldose reductase*) do sorbitolu, który za pomocą dehydrogenazy sorbitolu (SDH, *sorbitol dehydrogenase*) ulega przemianie do fruktozy (ryc. 2) [1, 28]. Jednocześnie dochodzi do zwiększonego utleniania kofaktorów NADPH do NADP⁺ oraz redukcji NAD⁺ do NADH. Przemiany te zaburzają równowagę między układem utleniaczy i przeciwutleniaczy, prowadząc do niedotlenienia tkanek, co określa się mianem pseudohipoksji hiperglikemicznej. Powoduje to również syntezę metyloglioksalu i końcowych produktów glikacji (AGEs, *advanced glycation end-product*). Wszystkie te procesy nasilają stres oksydacyjny [1, 29].

Szlak diacyloglicerolu (DAG) i kinazy białkowej C (PKC)

Wysokie stężenia glukozy we krwi indukują aktywację szlaku diacyloglicerolu (DAG) i kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*), co w konsekwencji oddziałuje niekorzystnie na ścianę naczyń krwionośnych, ponieważ aktywacja procesu DAG–PKC nasila procesy krzepnięcia, proliferacji i upośledza przepływ krwi [1, 30]. W warunkach zwiększonego stężenia glukozy DAG jest syntezowany z produktów pośrednich glikolizy: fosfodihydroksyacetonu (DHAP, *dihydroxyacetone phosphate*) i gliceraldehydo-3-fosforanu (ryc. 2) [31]. Hiperglikemia zwiększa więc stężenie DAG, który aktywuje PKC. Efekty jej aktywacji powodują zaburzenia przepuszczalności ściany naczyniowej, głównie w wyniku pobudzenia VEGF w VSMC. Ponadto dochodzi do zaburzenia przepływu krwi w naczyniach w wyniku zmniejszenia aktywności śródbłonkowej synta-



Rycina 2. Szlaki związane z hiperglikemią. AR (*aldose reductase*) — reduktaza aldozowa; SDH (*sorbitol dehydrogenase*) — dehydrogenaza sorbitolu; DHAP (*dihydroxyacetone phosphate*) — fosfodihydroksyaceton; GP (*3-phosphoglyceric acid*) — glicerolo-3-fosforan; PA (*phosphatidate*) — kwas fosfatydowy; DAG — diacyloglicerol; PKC (*protein kinase C*) — kinaza białkowa C; AGEs (*advanced glycation end-product*) — końcowe produkty glikacji

zy NO (eNOS, *endothelial NO synthase*) oraz zwiększenia syntezy endoteliny 1 [1]. Błona podstawna poprzez transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β , *transforming growth factor beta*) pobudza komórki oraz produkcję kolagenu IV, fibronektyny, zwiększa ekspresję PAI-1, upośledzającego proces fibrylizacji. Dochodzi także do aktywacji enzymów prowadzących do powstania anionów nadadtlenkowych, jak na przykład NADPH [4].

Nieenzymatyczna glikacja

Końcowe produkty glikacji stanowią heterogenną grupę związków, które powstają w wyniku nieenzymatycznej reakcji między grupą aldehydową glukozy a resztami aminowymi aminokwasów łańcuchów białkowych i lipidami (glikacja) [6–10]. Powstawanie AGEs jest przyspieszone w cukrzycy. Początkowo powstają odwracalne produkty Amadoriego, a następnie złożone produkty glikacji związane z białkiem [6, 30]. Końcowe produkty glikacji reagują ze swoistym receptorem na komórkach śródbłonka, komórkach mięśni gładkich i makrofagów (RAGE, *receptor for advanced glycation end-product*). Konsekwencją jest powstanie kompleksu AGE/RAGE, który ma istotne znaczenie w upośledzeniu funkcji komórek ściany naczyniowej. Pobudza on bowiem proliferację komórek śródbłonka naczyń, zwiększa ich przepuszczalność i aktywność prozakrzepową [6, 11–13]. Końcowe produkty glikacji powodują peroksydację lipidów, proces polegający na oksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w cząsteczkach lipoproteiny o małej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), co prowadzi do utworzenia utlenionej formy LDL. Takie utlenione formy lipidów bezpośrednio uszkadzają śródbłonek, odkładają się w ścianie naczyń i prowadzą do powstania pasm (*fatty streaks*) [6].

Stres oksydacyjny

Hiperglikemia nasila produkcję wolnych rodników, zwłaszcza anionu nadadtlenkowego, w obrębie mitochondriów. Dochodzi do tego w wyniku napływu NADP pochodzącego z nasilonej hiperglikemią glikolizy. Konsekwencją jest hamowanie aktywności dehydrogenazy gliceraldehydo-3-fosforanu (GAPDH) i dalsza kumulacja produktów pośrednich glikolizy [1, 4, 32, 33]. Wspomniany anion nadadtlenkowy, reagując następnie z NO, prowadzi do powstania nadtlenoazotynu (OONO⁻), związku toksycznego dla naczyń [6]. Reaktywne formy tlenu w niskim stężeniu stanowią fizjologiczne przekaźniki pośredniczące w fundamentalnych procesach komórkowych, jak na przykład wzrost komórki. Zwiększenie stężenia reaktywnych form tlenu

powoduje natomiast stres oksydacyjny, uszkodzenie komórek i sprzyja apoptozie [34, 35]. Konsekwencją stresu oksydacyjnego jest utrata integralności ściany naczyniowej, ułatwienie przylegania leukocytów [34]. Odgrywa on zatem kluczową rolę w dysfunkcji śródbłonka, ponieważ wykazano, że jego zahamowanie zmniejsza produkcję reaktywnych form tlenu, hamuje szlak sorbitolu, redukuje aktywność PKC [1, 31].

Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego w cukrzycy typu 2

Zespół metaboliczny zazwyczaj wyprzedza rozwój cukrzycy typu 2. Każda z jego składowych — hiperlipidemia, otyłość, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze — wiąże się z dysfunkcją śródbłonka i jego stanem zapalnym. Jednak, pomimo intensywnych badań, związku między wspomnianymi czynnikami a aktywacją śródbłonka do końca nie wyjaśniono. Nie ustalono, czy dysfunkcja śródbłonka jest przyczyną, czy konsekwencją tych stanów.

Insulinooporność

Insulinooporność polega na zmniejszonej wrażliwości miocytów, adipocytów, hepatocytów oraz innych komórek organizmu na insulinę. Jest jedną z przyczyn cukrzycy typu 2 i cukrzycy ciążowej. Insulinooporność może być obecna przez wiele lat, zanim pojawi się hiperglikemia.

W przebiegu insulinooporności dochodzi do rozwoju hipertriglicerydemii, wzrostu stężenia w osoczu wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*), zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji HDL. Na dysfunkcję śródbłonka związaną z insulinoopornością wpływa nadmiar FFA, które zmniejszają dostępność L-argininy [36].

Insulina jest hormonem wazoaktywnym — stymuluje syntezę NO, działa naczyniorozszerzająco i zwiększa przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe. W cukrzycy w wyniku aktywacji śródbłonka (przy zmniejszeniu biodostępności NO) działanie insuliny jest zaburzone. Nieprawidłową reakcją na insulinę określa się mianem śródbłonkowej oporności na insulinę. Za ten stan odpowiadają niezestryfikowane kwasy tłuszczowe (NEFA, *non-esterified fatty acid*) oraz czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*). Cytokiny zapalne, w tym TNF α , zmniejszając aktywność kinazy tyrozynowej receptorów insulinowych poprzez hamowanie autofosforylacji zależnej od insuliny i fosforylacji substratu receptora insuliny 1 (IRS-1, *insulin receptor substrate 1*), upośledzają międzyko-

mórkowe przekąźnictwo insuliny, co daje obraz oporności na insulinę. Hiperinsulinemia uruchamia mechanizm błędnego koła — nasila rozwój procesów zapalnych przez uwalnianie odpowiednich cytokin, które z kolei powodują oporność na insulinę i w konsekwencji nasilają insulinemię [1].

W prawidłowych warunkach insulina aktywuje kinazę 3-foforoinozytolu (PI-3K) i szlak Akt-zależny. Hiperinsulinemia aktywuje natomiast kaskadę kinaz aktywowanych mitogenami MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Konsekwencją tego jest zaburzenie równowagi pomiędzy PI-3K i szlakiem MAPK, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania NO i zwiększonego wydzielania endoteliny 1 — zjawisk charakterystycznych dla dysfunkcji śródbłonna. Hiperinsulinemia powoduje również wzrost ekspresji VCAM-1 i E-selektyny poprzez aktywację kaskady MAPK [37].

Otyłość

Biorąc pod uwagę swoistą epidemię otyłości w ostatnich latach, jej znaczenie rośnie w kontekście czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Mechanizmy prowadzące do rozwoju mikro- i makroangiopatii w przebiegu otyłości najprawdopodobniej wiążą się z wydzielanymi bezpośrednio przez adipocyty substancjami — nadmiarem NEFA, TNF α , oraz niedoborem adiponektyny [4]. Adiponektyna to cytokina o wielokierunkowym działaniu przeciwmiażdżycowym. Strukturalnie jest podobna do kolagenu typu VIII, X, TNF α oraz składowej komplementu C1q [38]. Adiponektyna wykazuje działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe poprzez hamowanie w ścianie naczyń adhezji monocytów, w następstwie zmniejszenia zależnej od TNF α ekspresji cząsteczek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1 i selektyny E [39, 40], ograniczeniu aktywności czynnika jądrowego $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$, *nuclear factor $\kappa\beta$*), jak również zmniejszeniu wychwytu oksydowanych cząsteczek lipoproteiny o małej gęstości (ox-LDL). Ponadto adiponektyna hamuje tworzenie komórek piankowatych oraz zmniejsza proliferację i migrację mięśni gładkich ścian naczyń [38], zwiększa również biodostępność NO [41]. Wykazano, że jej stężenie jest obniżone u osób otyłych [42], z cukrzycą [43, 44] i chorobą wieńcową [45]. Fizjologicznie większe stężenia adiponektyny występują u kobiet niż u mężczyzn.

W przebiegu otyłości, w zespole metabolicznym obserwowano również zwiększone stężenie PAI-1, co wiązało się z większą częstością występowania zakrzepicy [1].

Angiotensyna II, w tkance tłuszczowej wiążąc się z receptorem typu 1, stymuluje wytwarzanie reaktywnych form tlenu dzięki oksydazom NADPH,

zwiększonej ekspresji ICAM-1 oraz zwiększonemu uwalnianiu endoteliny 1 [46–48]. W otyłości, przy nadmiarze tkanki tłuszczowej działanie angiotensyny II jest szczególnie nasilone. Angiotensyna II aktywuje ponadto JNK (*c-Jun NH 2-terminal kinase*) oraz kaskadę MAPK w komórkach śródbłonna, prowadząc do zwiększenia procesów fosforylacji seryny IRS-1, upośledzenia aktywności PI-3K i w efekcie dysfunkcji endotelium [1].

Substrat receptora insuliny 1 (błonowa glikoproteina wykazująca właściwości kinazy tyrozynowej) aktywuje receptor insulinowy, dzięki czemu możliwy jest wychwyt glukozy przez adipocyty, jak również synteza NO przez komórki endotelium. Substrat receptora insuliny 1 wykazuje zmniejszone działanie w następstwie hiperglikemii czy dyslipidemii, sprzyjając insulinoporności i dysfunkcji śródbłonna. Obniżona ekspresja IRS-1 na adipocytach może posłużyć za marker insulinoporności [1, 49].

Nadciśnienie tętnicze

W przebiegu nadciśnienia tętniczego udokumentowano podwyższone stężenia cząsteczek adhezyjnych [50] i upośledzoną biodostępność NO. Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem determinującym powikłania cukrzycy zarówno o charakterze mikro-, jak i makroangiopatii [1, 4].

Stan zapalny

Miażdżycy jest schorzeniem charakteryzującym się przewlekłym procesem zapalnym, który stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i sprzyja uszkodzeniu śródbłonna.

W cukrzycy typu 2 obserwuje się zwiększone stężenie markerów procesu zapalnego, takich jak białko ostrej fazy — białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), fibrynogen, interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 (IL-1) i TNF α [1, 51]. Uwalniane w procesie zapalnym cytokiny powodują zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń, ułatwiają adhezję leukocytów do komórek śródbłonna poprzez zwiększenie ekspresji adhezyn, zwłaszcza VCAM-1. Ponadto sprzyjają formowaniu skrzeplin przez indukcję aktywności prozakrzepowej oraz upośledzają fibrylizację w wyniku stymulacji PAI-1 [1].

Zwiększona ekspresja naczyniowej cząsteczki przylegania komórkowego typu 1 (VCAM-1), E-selektyny i ICAM-1 na powierzchni komórek endotelium jest wynikiem aktywacji NF- $\kappa\beta$ i prowadzi do zwiększenia adhezji monocytów, makrofagów i neutrofilów [1, 52]. Aktywacja NF- $\kappa\beta$ zachodzi pod wpływem: hiperglikemii, AGEs, angiotensyny II, utlenionych form lipidów oraz insuliny, TNF α , IL-1, sił ścinania (*shear stress*) [1, 52].

Dyslipidemia

Dyslipidemia aterogenna charakteryzuje się współistnieniem zwiększonego stężenia triglicerydów z towarzyszącym obniżonym stężeniem lipoprotein o dużej gęstości (cholesterolu frakcji HDL). Wiąże się z otyłością, insulinoopornością i cukrzycą. Dyslipidemia stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W cukrzycy typu 2, zwłaszcza przy złej kontroli glikemii, dochodzi do poposiłkowego wzrostu stężenia triglicerydów. Prowadzi to do zwiększenia syntezy reaktywnych form tlenu. W wyniku tego dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego, co bezpośrednio przyczynia się do dysfunkcji śródbłonna. Mechanizm pośredni obejmuje wzrost stężenia LDL i spadek stężenia HDL [1, 4, 53]. Hiperlipidemia zwiększa podatność cząsteczek cholesterolu frakcji LDL na oksydację i wraz z hiperinsulinemią pobudza proces proliferacji mięśni gładkich oraz wzmacnia syntezę lipidów w ścianie naczyniowej, przyspieszając rozwój zmian miażdżycowych [6, 54].

Podsumowanie

Prawidłowy śródbłonek zapewnia homeostazę naczyń. Jego aktywacja w następstwie wydzielania licznych przekaźników i uruchomienia specyficznych mechanizmów rozprzestrzenia się niczym lawina i powoduje rozwój zmian miażdżycowych, które w konsekwencji prowadzą do udarów mózgu, zespołów wieńcowych i chorób tętnic kończyn dolnych. W przypadku, gdy towarzyszy temu hiperglikemia, jak w przebiegu cukrzycy czy zespołu metabolicznego, rozwijający się stres oksydacyjny uruchamia kolejne szlaki aktywujące kinazę białkową C czy procesy nieenzymatycznej glikacji, które doprowadzają do akceleracji rozwoju zmian naczyniowych. Poznanie podłoża tych procesów stanowi pierwszy etap do wdrożenia terapii, które umożliwią zatrzymanie postępu niekorzystnych zmian.

Piśmiennictwo

- van den Oever I.A.M., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus, mediators of inflammation, vol. 2010, Article ID 792393, 2010. doi:10.1155/2010/792393.
- Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. i wsp. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases: a statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 233–246.
- Versari D., Daghini E., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2009; 32: S314–S321. doi:10.2337/dc09-S330.
- Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin. Sci.* 2005; 109: 143–159.
- Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J. Ocena czynności śródbłonna naczyniowego — gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy? *Folia Cardiol. Excerpta* 2010; 5: 292–297.
- Derzhko R., Witkowska M. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 911–916.
- Brownlee M. Negative consequence of glycation. *Metabolizm* 2000; 49: 9–13.
- Rosja A., Morale M.A. Advanced glycation and endothelial functions: a link towards vascular complications in diabetes. *Life Sci.* 2004; 76: 715–730.
- Basta G., Schmidt A.M., de Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 2004; 63: 582–592.
- Tan K.B.C., Chow W.S., Ai V.H.G. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diab. Care* 2002; 25: 1055–1059.
- Stern D.M., Van S.D., Yan S.F., Schmit A.M. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing Res. Rev.* 2002; 1: 1–15.
- Chavakis T., Bierhaus A., Nawroth P.P. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes and Infections* 2004; 6: 1219–1225.
- Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diab. Care* 2002; 25: 1129–1134.
- Blann A.D. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003/2004; 33: 256–261.
- Januszewicz W., Sznajderman M. Modification of endothelial function — new method of antihypertensive treatment. *Arterial Hypertension* 2000; 4: 195–199.
- Chłopicki S. Zapalenie śródbłonna w *atherothrombosis*. *Kardiologia po Dyplomie* 2005; 4: 77–88.
- Hamilton S.J., Chew G.T., Watts G.F. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; 4: 89. DOI: 10.3132/dvdr.2007.026.
- Nadar S., Blann A.D., Lip G.Y.H. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10: 3591–3605.
- Neubauer-Geryk J., Bieniaszewski L. Metody oceny funkcji śródbłonna. *Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu. Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4: 190–196.
- Pasierski T. Endothelial dysfunction and its treatment. *Postępy Nauk Med.* 2002; 1: 3–5.
- Piwoń A., Knapik-Kordecka M., Warwas M. Stres oksydacyjny a dysfunkcja śródbłonna w cukrzycy typu 2. *Pol. Merk. Lek.* 2008; XXV, 146: 120–123.
- Baumgartner-Parzer S.M., Wagner L., Pettermann M., Grillari J., Gessl A., Waldhausl W. High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995; 44: 1323–1327.
- Cagliero E., Maiello M., Boeri D., Roy S., Lorenzi M. Increased expression of basement membrane components in human endothelial cells cultured in high glucose. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 735–738.
- McGinn S., Saad S., Poronnik P., Pollock C.A. High glucose-mediated effects on endothelial cell proliferation occur via p38

- MAP kinase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: E708–E717.
25. Graier W.F., Grubenthal I., Dittrich P., Wascher T.C., Kostner G.M. Intracellular mechanism of high D-glucose-induced modulation of vascular cell proliferation. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294: 221–229.
 26. Maiello M., Boeri D., Podesta F. i wsp. Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose. *Diabetes* 1992; 41: 1009–1015.
 27. Kofler S., Nickel T., Weis M. The role of cytokines in cardiovascular diseases: focus on endothelial response to inflammation. *Clin. Sci.* 2005; 108: 205–213.
 28. Rusin P., Majsterek I. Molekularne podstawy retinopatii cukrzycowej. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)* 2007; 61: 786–796.
 29. Stehouwer C.D., Lambert J., Donker A.J., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 55–68. doi: 10.1016/S0008-6363(96)00272-6.
 30. Kinalska I., Kowalska I., Telejko B., Popławska-Kita A., Kinalski M., Zonenberg A. Otyłość a powikłania sercowo-naczyniowe w cukrzycy. *Przegl. Kardiadiabetolog.* 2007; 2: 54–60.
 31. Way K.J., Katai N., King G.L. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 945–959.
 32. Srinivasan S., Hatley M.E., Bolick D.T. i wsp. Hyperglycaemia-induced superoxide production decreases eNOS expression via AP-1 activation in aortic endothelial cells. *Diabetologia* 2004; 47: 1727–1734.
 33. Du X., Matsumura T., Edelstein D. i wsp. Inhibition of GAPDH activity by poly (ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1049–1057.
 34. Hadi H.A.R., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3: 853–876.
 35. Hazel L., Kenneth A., Roebuck O. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 280: C719–C741.
 36. Taskinen M.-R. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr. Molecular Med.* 2005; 5: 297–308.
 37. Kim J.-A., Montagnani M., Kwang K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888–1904.
 38. Miłosz D., Czupryniak J., Saryusz-Wolska M. i wsp. Adiponektynemia oraz aktywność procesu zapalnego i dysfunkcja śródbłonna u chorych na cukrzycę typu 2 i na ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST w zależności od stopnia zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych. *Pol. Archiwum Med. Wew.* 2007; 117: 343–349.
 39. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296–1301.
 40. Ouchi N., Kihara S., Arita Y. i wsp. Novel modulator for endothelial adhesion molecules. Adipocyte derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
 41. Chen H., Montagnani M., Funahashi T., Shimomura I., Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 45021–45026.
 42. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. i wsp. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79–83.
 43. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930–1935.
 44. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. i wsp. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1595–1599.
 45. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. i wsp. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 85–89.
 46. Desideri G., Ferri C., Bellini C., De Mattia G., Santucci A. Effects of ACE inhibition on spontaneous and insulin-stimulated endothelin-1 secretion: in vitro and in vivo studies. *Diabetes* 1997; 46: 81–86.
 47. Pastore L., Tessitore A., Martinotti S. i wsp. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation* 1999; 100: 1646–1652.
 48. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. i wsp. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *Journal of Clin. Investig.* 1996; 97: 1916–1923.
 49. Federici M., Pandolfi A., De Filippis E.A. i wsp. G972R IRS-1 variant impairs insulin regulation of endothelial nitric oxide synthase in cultured human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109: 399–405.
 50. Boulbou M.S., Koukoulis G.N., Makri E.D., Petinaki E.A., Gourgoulis K.I., Germenis A.E. Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98: 39–44.
 51. Grau A.J., Bugge F., Becher H., Werle E., Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thrombosis Research* 1996; 82: 245–255.
 52. Szczeklik A., Tendera M. *Kardiologia. Med. Prakt.* 2009; 1: 322–323.
 53. Evans M., Khan N., Rees A. Diabetic dyslipidaemia and coronary heart disease: new perspectives. *Curr. Opin. Lipidol.* 1999; 10: 387–391.
 54. Knapik-Kordecka M., Piwowar A., Warwas M. Zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej a czynniki ryzyka miażdżycy i powikłania naczyniowe u chorych na cukrzycę typu 2. *Wiad. Lek.* 2007; 60: 329–334.