

# „Pamięć metaboliczna” — znaczenie w cukrzycy

## „Metabolic memory” — the role in diabetes

### STRESZCZENIE

Wiele ważnych biochemicznych mechanizmów zostaje aktywowanych w obecności występującego w cukrzycy wysokiego stężenia glukozy. W wielu randomizowanych badaniach wykazano, że wczesna intensywna kontrola glikemii redukuje ryzyko powikłań cukrzycy. To zjawisko określa się jako „pamięć metaboliczna”. Sugeruje się, że wczesna normalizacja glikemii może zatrzymać powodowane hiperglikemią patologiczne procesy potęgujące stres oksydacyjny i glikację białek komórkowych i lipidów. Zjawisko „pamięci metabolicznej” sugeruje, że wczesne agresywne leczenie i dokładna kontrola glikemii mogą być wykorzystane w prewencji przewlekłych powikłań cukrzycy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 2, 51–55

słowa kluczowe: stężenie glukozy, pamięć metaboliczna, powikłania cukrzycy

### ABSTRACT

Many important biochemical mechanisms are activated in the presence of high levels of glucose, which occur in diabetes. Large randomised studies have established that early intensive glycaemic control reduces the risk of diabetic complications. This phenomenon has recently been dubbed ‘metabolic memory’. It has been suggested that early glycaemia normalisation can halt the hyperglycaemia-induced pathological processes associated with enhanced oxidative stress and glycation of cellular proteins and lipids. The phenomenon of metabolic memory suggests that early aggressive treatment and strict glycaemic control could prevent chronic diabetic complications

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 2, 51–55

key words : levels of glucose, metabolic memory, diabetic complications

**T**oksyczne działanie hiperglikemii na tkanki — tzw. glukotoksyczność — jest zjawiskiem znanym od dawna. Zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacje kliniczne potwierdzają rolę hi-

perglikemii w etiopatogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy [1–6].

Już w połowie lat 80. ubiegłego stulecia eksperymenty na zwierzętach wskazywały na fenomen „pamięci komórkowej”.

### Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej  
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą  
w Gliwicach

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Ewa Otto-Buczowska  
Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej  
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą  
w Gliwicach  
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice  
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się tzw. pamięci metabolicznej (*metabolic memory*). Mianem tym określa się zjawisko przetrwania procesów patologicznych związanych ze zwiększeniem stresu oksydacyjnego oraz glikacji białek i lipidów komórkowych. Procesy te rozpoczynają się w następstwie działania hiperglikemii już na początku choroby i pamięć o nich zostaje zachowana nawet pomimo późniejszej poprawy metabolicznego wyrównania [7–10].

Wiedza o zjawisku „pamięci metabolicznej” wskazuje na konieczność wczesnego, intensywnego leczenia wszystkich postaci cukrzycy, tak aby nie dopuścić do przewlekłej hiperglikemii, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia przewlekłych powikłań. Ostatnio ukazała się seria wielośrodkowych opracowań potwierdzających rolę metabolicznego wyrównania w prewencji rozwoju powikłań przewlekłych u pacjentów z cukrzycą typu 1 [11, 12]. Większość tych badań dotyczy osób dorosłych, jednak obserwacje takie prowadzone były również u młodych pacjentów [13–16].

Rola „pamięci metabolicznej” w występowaniu powikłań naczyniowych dotyczy również dzieci [14].

Zinman i wsp. podsumowali ostatnie analizy wieloletnich obserwacji rozwoju i profilaktyki powikłań przewlekłych w cukrzycy typu 1 i przedstawili wspólne stanowisko międzynarodowych organizacji (ADA — *American Diabetes Association*, EASD — *European Association for the Study of Diabetes*) zajmujących się monitorowaniem badań nad leczeniem cukrzycy typu 1, patofizjologią i profilaktyką powikłań [17]. Analizy te potwierdziły znaczenie przewlekłej hiperglikemii w rozwoju powikłań cukrzycy.

W warunkach przewlekłej hiperglikemii dochodzi do aktywacji procesu nieenzymatycznej glikacji białek, szlaku polioliowego oraz stresu oksydacyjnego. Zwiększone stężenie glukozy prowadzi także do modyfikacji cząsteczek LDL, które stają się toksyczne dla śródbłonna.

Hiperglikemia jest ważnym czynnikiem przyczynowym w rozwoju zaburzeń czynności śródbłonna u pacjentów z cukrzycą [18, 19].

Rozwój przewlekłych powikłań stanowi wypadkową działania wielu czynników metabolicznych, hormonalnych, genetycznych i środowiskowych. Wielu autorów zwraca uwagę na znaczenie uwarunkowań genetycznych [20–23].

### **NASILENIE STRESU OKSYDACYJNEGO**

Stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w rozwoju powikłań cukrzycy [24]. Hiperglikemia zwiększa produkcję wolnych rodników, zwłaszcza anionu ponadtlenkowego, w obrębie mitochondriów. Zwiększone wytwarzanie ponadtlenku powoduje aktywację głównych ścieżek zaangażowanych w patogenezie powikłań. Za pośrednictwem tych ścieżek, zwiększone wewnątrzkomórkowe reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) powodują wadliwy rozwój naczyń w odpowiedzi na niedokrwienie, aktywują wiele prozapalnych ścieżek i powodują długotrwałe zmiany epigenetyczne, które napędzają trwałą ekspresję genów prozapalnych jeszcze po znormalizowaniu glikemii („pamięć metaboliczna”). Utlenianie podwyższonych poziomów glukozy we wnętrzu komórki stymuluje produkcję ROS i zwiększa stres oksydacyjny. Konsekwencją stresu oksydacyjnego jest utrata integralności ściany naczyniowej, uszkodzenie komórek i nasilenie apoptozy [25].

Powikłania naczyniowe obejmują nie tylko zmiany czynnościowe, ale również zmiany strukturalne naczyń. Hiperglikemia zwiększa także wytwarzanie substancji kurczących naczynia. Działanie wolnych rodników przyczynia się do zwiększonej przepuszczalności śródbłonna, nasila tworzenie wtórnych, końcowych produktów glikacji. Wolne rodniki powodują peroksydację lipidów zawartych w błonach komórkowych i pobudzają utlenianie LDL, które stają się toksyczne dla śródbłonna.

Wolne rodniki mogą pobudzać czynniki wzrostowe i uwalniać cząsteczki biorące udział

w procesie wiązania płytek i monocytów do śródbłonna. Mogą także aktywować makrofagi, które uwalniają cytokiny uszkodzające śródbłonek. Zaburzenie czynności śródbłonna odgrywa istotną rolę we wczesnych etapach rozwoju zmian naczyniowych [19, 26].

Badanie glikacji białek mitochondriów może przyczynić się do wyjaśnienia zjawiska „pamięci metabolicznej”. Białka mitochondriów ulegają glikacji w okresie hiperglikemii, co powoduje w nich wzrost produkcji anionu nadtlenkowego. W tym przypadku, nawet jeśli dojdzie do obniżenia lub normalizacji glikemii, glikowane mitochondria nadal produkują anion nadtlenkowy, aktywując w ten sposób te same szlaki zaangażowane w patogenezie powikłań cukrzycy. Zatem długotrwała hiperglikemia przed rozpoznaniem cukrzycy może już we wczesnym okresie pozostawiać ślady w komórkach układu naczyniowego i narządów docelowych, przyczyniając się do rozwoju powikłań cukrzycy w przyszłości. To tłumaczy fakt, że do rozwoju naczyniowych powikłań cukrzycy dochodzi nawet u osób z aktualnie dobrą kontrolą metaboliczną.

Uważa się, że po przekroczeniu pewnego krytycznego punktu zmian, takich jak nagromadzenie końcowych produktów glikacji białka, nadal postępuje akceleracja zmian wstecznych w komórce, nawet pomimo osiągnięcia dobrego wyrównania glikemii. Wysuwana jest także sugestia, że długotrwałe dobre wyrównanie metaboliczne już od chwili ujawnienia się nietolerancji glukozy może hamować rozwój przewlekłych powikłań pomimo późniejszego pogorszenia kontroli. Dlatego tak ważne jest bardzo dobre, staranne, intensywne leczenie cukrzycy od chwili jej rozpoznania. Ten pierwszy okres choroby w dużym stopniu decyduje o dalszych losach chorego i o rozwoju przewlekłych powikłań.

### **AKTYWACJA PROCESU NIEENZYMATYCZNEJ GLIKACJI BIAŁEK**

Hiperglikemia odgrywa decydującą rolę w patomechanizmie angiopatii cukrzycowej. Jej

szkodliwe działanie następuje przez aktywację kilku szlaków metabolicznych. Jednym z nich jest nieenzymatyczna glikacja białek. Tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji (AGEs, *advanced glycation end-products*) jest ważną biochemiczną nieprawidłowością towarzyszącą cukrzycy [27, 28].

Szlak nieenzymatycznej glikacji białek jest istotnym mechanizmem, przez który następuje uszkodzające działanie hiperglikemii w komórkach śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna może mieć istotne znaczenie w rozwoju angiopatii cukrzycowej. Na komórkach śródbłonna zlokalizowane są specyficzne receptory produktów zaawansowanej glikacji (RAGE, *advanced glycation end-products receptor*), z którymi łączą się zaawansowane produkty glikacji białek [29, 30]. Połączenie to prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego, zwiększonej produkcji wolnych rodników tlenowych, cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1), czynników wzrostu (IGF-1, TGF $\beta$ ), molekuł adhezyjnych oraz do aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Wiele danych wskazuje, że AGEs są ważnym mediatorem w patogenezie rozwoju cukrzycy i powikłaniach z nią związanych [31, 32]. AGEs odkładają się w ścianie naczyń już we wczesnym okresie trwania cukrzycy i w konsekwencji doprowadzają do uszkodzenia naczyń. Zaburzenie czynności śródbłonna odgrywa istotną rolę we wczesnych etapach rozwoju zmian naczyniowych [26]. Powikłania naczyniowe dotyczą zarówno błony wewnętrznej, jak i błony środkowej naczyń, obejmują nie tylko zmiany czynnościowe, ale również zmiany strukturalne. Wczesne etapy glikacji są odwracalne.

### **AKTYWACJA PRZEMIAN SZLAKU POLIOLOWEGO**

Przy wzroście stężenia glukozy w przestrzeni pozakomórkowej dochodzi do aktywacji bocznego szlaku przemian glukozy. Następuje aktywacja enzymu reduktazy aldozowej, który katalizuje przemianę glukozy w sorbitol. Do-

chodzi do akumulacji sorbitolu, a to prowadzi do obrzęku i uszkodzenia tkanek. Zwiększona aktywność cyklu polioliowego ma miejsce głównie w siatkówce, soczewce oka, nerwach obwodowych i kłębuszkach nerkowych, a więc tam, gdzie istnieje insulinozależny transport glukozy. Nagromadzenie sorbitolu w komórkach uruchamia łańcuch zaburzeń prowadzących do zmniejszenia aktywności białkowej ATP-azy sodowo-potasowej i powoduje zmiany strukturalne i zaburzenia funkcji w narządach.

### ZABURZENIA METABOLIZMU PROTEOGLIKANÓW

W procesie rozwoju angiopatii cukrzycowej dużą rolę odgrywa zaburzenie metabolizmu glikozaminoglikanów (GAGs). Odgrywają one ważną rolę w patogenezie nefropatii cukrzycowej. Proteoglikany to wielkocząsteczkowe składniki substancji pozakomórkowej złożone z rdzenia białkowego połączonego kowalencyjnie z łańcuchami glikozaminoglikanów o wysokim stopniu zróżnicowania. Hiperglikemia prowadzi do zaburzenia metabolizmu proteoglikanów siarczanu heparanu. Z kolei niedobór siarczanu heparanu prowadzi do stwardnienia kłębuszków nerkowych oraz przyspieszenia postępu zmian miażdżycowych w naczyń. Ponadto niedobór GAGs nasila proliferację komórek mięśni gładkich.

### AKTYWACJA KINAZY BIAŁKOWEJ C

W komórkach, w których ekspresja reduktazy aldozowej jest mała lub w ogóle tego enzymu nie ma, hiperglikemia powoduje nasilone

wytwarzanie diacyloglicerolu, który zwiększa aktywność kinazy białkowej C. Nadmierne pobudzenie kinazy białkowej C powoduje zmiany w funkcjonowaniu i zmiany strukturalne komórek. Hiperglikemia może zatem wywołać przeciwstawne zmiany kinazy białkowej C w różnych komórkach. Na przykład w siatkówce perycyty, wykazujące dużą ekspresję reduktazy aldozowej, w stanie hiperglikemii ulegają zanikowi, co powoduje powstanie mikrotętniaków, a komórki śródbłonna niemające tego enzymu ulegają rozplemowi, doprowadzając do zamknięcia światła naczyń.

### OMÓWIENIE

Obecnie wiadomo już, że dla prewencji przewlekłych powikłań konieczne jest skuteczne leczenie już od samego początku choroby [2, 8].

Rozwój procesów patogennych związanych z hiperglikemia, będącą wynikiem deficytu insuliny i/lub insulinooporności, dotyczy zarówno chorych z cukrzycą typu 1, jak i typu 2. Wyniki obszernych prospektywnych badań klinicznych przedstawili Giugliano i wsp. [33]. Pamiętajcie należy, że nie ma „łagodnej cukrzycy”!!! Każda przewlekła hiperglikemia, niezależnie od jej przyczyny i nasilenia, prowadzi do zmian w mitochondriach śródbłonna naczyń. Nawet jeśli dojdzie do obniżenia lub normalizacji glikemii, glikowane mitochondria nadal produkują anion nadtlenkowy, aktywując w ten sposób szlaki zaangażowane w patogenezie powikłań cukrzycy. Tłumaczy to zjawisko „pamięci metabolicznej”.

### PIŚMIENNICTWO

1. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 107: 1058–1070.
2. Gubitosi-Klug R.A. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014; 37: 44–49.
3. Hadi H.A., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc. Health Risk. Manag.* 2007; 3: 853–876.
4. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Kamat C.D. i wsp. Reactive oxygen species mediate a cellular 'memory' of high glucose stress signalling. *Diabetologia* 2007; 50: 1523–1531.
5. Otto-Buczowska E., Machnica L. Metabolic memory — the implications for diabetic complications. *Endokrynol. Pol.* 2010; 61: 700–703
6. Otto-Buczowska E., Machnica L. Pamięć metaboliczna i jej rola w patogenezie przewlekłych powikłań cukrzycy. W: Otto-Buczowska E. (red.). *Pediatrics — co nowego?* Wyd. II. Cornetis, Wrocław 2011: 346–350.

7. Ceriello A., Ihnat M.A., Thorpe J.E. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 410–415.
8. Drzewoski J., Kasznicki J., Trojanowski Z. The role of “metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 493–500.
9. Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the ‘metabolic memory’, the new challenge of diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 582–586.
10. Siebel A.L., Fernandez A.Z., El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 1853–1859.
11. Jacobson A.M., Braffett B.H., Cleary P.A. i wsp. DCCT/EDIC Research Group. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care* 2013; 36: 3131–3138.
12. Nathan D.M. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
13. Cé G.V., Rohde L.E., da Silva A.M i wsp. Endothelial dysfunction is related to poor glycemic control in adolescents with type 1 diabetes under 5 years of disease: evidence of metabolic memory. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 1493–1499.
14. Marcovecchio M.L., Tossavainen P.H., Dunger D.B. Prevention and treatment of microvascular disease in childhood type 1 diabetes. *Br. Med. Bull.* 2010; 94: 145–164.
15. Samuelsson U., Steineck I., Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood—a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr. Diabetes* 2013 Sep 30. [Epub ahead of print].
16. White N.H., Sun W., Cleary P.A. i wsp. DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes* 2010; 59: 1244–1253.
17. Zinman B., Genuth S., Nathan D.M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014; 37: 8.
18. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Puñales M.K. [Endothelial dysfunction in type 1 diabetes]. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008; 52: 416–426.
19. Kotb N.A., Gaber R., Salah W., Elhendy A. Relations among glycemic control, circulating endothelial cells, nitric oxide, and flow mediated dilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2012; 120: 460–465.
20. Bazzaz J.T., Amoli M.M., Pravica V i wsp. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet.* 2010; 31: 103–107.
21. Dembińska-Kieć A. „Pamięć metaboliczna” — epigenetyczne modyfikacje materiału jądrowego jako przyczyna powikłań cukrzycy. *Diagn. Lab.* 2011; 47: 263–268.
22. Hovnik T., Dolzan V., Bratina N.U. i wsp. Genetic polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes are associated with diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2258–2262.
23. Kangas-Kontio T., Vavuli S., Kakko S.J. i wsp. Polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene but not of vascular endothelial growth factor gene is a risk factor for diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 1401–1406.
24. Kasznicki J., Kosmowski M., Sliwiska A. i wsp. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39: 8669–8678.
25. Obońska K., Grąbczewska Z., Fisz J., Kubica J. Cukrzyca i dysfunkcja śródbłonna — krótkie spojrzenie na złożony problem. *Folia Cardiologica Excerpta* 2011; 6: 109–116.
26. Jabłońska-Trypuć A. Molekularny mechanizm nieenzymatycznej glikacji białek i jej rola w cukrzycy. *Przegląd Kardiodiabetologiczny* 2007; 2: 253–258.
27. Pietkiewicz J., Seweryn E., Bartyś A., Gamian A. Receptory końcowych produktów zaawansowanej glikacji — znaczenie fizjologiczne i kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)* 2008; 62: 511–523.
28. Piwowar A. Zaawansowane produkty utleniania białek. Część I. Mechanizm powstawania, charakterystyka i właściwości. *Pol. Merkur. Lekarski* 2010; 28: 166–169.
29. Schnell O., Cappuccio F., Genovese S. i wsp. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013; 12: 156. [Epub ahead of print].
30. Yao D., Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010; 59: 249–255.
31. Yamagishi S., Matsui T. Smooth muscle cell pathophysiology and advanced glycation end products (AGEs). *Curr. Drug Targets* 2010; 11: 875–881.
32. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 285–293.
33. Giugliano D., Ceriello A., Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 217S–222S.