

# Rola czynników wzrostu w powstawaniu powikłań cukrzycy

The role of angiogenic growth factors in the development of diabetic complications

Janusz Siebert, Magdalena Reiwer-Gostomska

Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, Akademia Medyczna, Gdańsk

Kardiologia Pol 2009; 67: 62–64

Powikłania naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na cukrzycę (ang. *diabetes mellitus*, DM). Postępująca degeneracja najmniejszych naczyń jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój powikłań: sercowo-naczyniowych, nefropatii, retinopatii, neuropatii i stopy cukrzycowej. Za ten proces odpowiedzialne jest nie tylko uszkodzenie już istniejących naczyń, ale również zaburzenie tworzenia nowych kapilar. W wyniku tego u chorych na DM obserwujemy między innymi gorsze gojenie się ran, większe niż u niecukrzyków niedokrwienie kończyn dolnych i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Patofizjologiczne mechanizmy tego zjawiska pozostają ciągle niewyjaśnione [1].

Rola krążenia obocznego w ograniczaniu strefy niedokrwienia i zawału jest ogromna. W odpowiedzi na niedokrwienie wzrasta stężenie czynników angiogennych odpowiedzialnych za tworzenie nowych naczyń. W ciągu ostatnich lat wyodrębniono liczne czynniki proangiogenne, stymulujące angiogenezę: naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zasadowy i kwaśny czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF i aFGF), śródbłonkowy czynnik wzrostu pochodzący z płytek, angiogenina, IL-8, heparyna, TGF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ , PGE1, PGE2, IGF-1 i in.

Przeprowadzono badania nad VEGF, HGF i bFGF, które podane bezpośrednio do niedokrwionej tkanki poprawiły perfuzję niedotlenionego obszaru. Co więcej, poziom endogenego VEGF i HGF w zawale ulegał podwyższeniu [2].

Chung i wsp. zauważyli, że u osób z przewlekłą chorobą niedokrwinną serca stężenie angiogennych czynników wzrostu, a tym samym rozwój krążenia obocznego, jest większe niż u chorych, u których incydent wieńcowy wystąpił po raz pierwszy [3].

Ryzyko u osób z chorobą niedokrwinną serca, z towarzyszącą cukrzycą, jest 3–4 razy większe w porównaniu z grupą osób bez cukrzycy. Ponadto powikłania, takie jak:

rozległy zawał, *postinfarction angina* i zastoinowa niewydolność serca, występują u nich częściej [4].

Abaci i wsp. stwierdzili, że u chorych na DM, pomimo niedrożności naczyń wieńcowych i zawału, brakuje krążenia obocznego. Przeanalizowali oni wyniki koronarografii 205 osób z chorobą niedokrwinną serca i towarzyszącą DM i oceniali rozwój krążenia obocznego w porównaniu z grupą chorych bez DM (co najmniej jedno naczynie z >75-procentowym zwężeniem). Zasugerowali związek pomiędzy DM a dysfunkcją endotelium. Wysokie stężenie glukozy uszkadza komórki endotelialne. Ponieważ komórki endotelialne odgrywają główną rolę w rozwoju nowych kapilar, krążenie oboczne u cukrzyków jest uboższe niż u chorych bez DM [4].

Podobnego zdania są Schiekofer i wsp., którzy przeprowadzili badanie na modelu zwierzęcym. U myszy pozbawionych receptora dla leptyny (model cukrzycy typu 2) tworzenie krążenia obocznego w niedokrwionej kończynie było niewystarczające. Udowodniono, że upośledzenie to wynika ze zmian w grupie genów odpowiedzialnych za angiogenezę w warunkach fizjologii. Różnice w ekspresji dotyczyły w szczególności: VEGF-A, łożyskowego czynnika wzrostu, neuropiliny-1, neuropiliny-2 i elastyny [5].

Chou i wsp. ocenili wpływ DM, insulinooporności i insulinoterapii na ekspresję angiogennych czynników wzrostu i otrzymali następujące wyniki. Ekspresja mRNA i białka VEGF oraz jego receptorów VEGF-R1 i VEGF-R2 w miokardium była obniżona o 40–70% zarówno u szczurów z DM, jak i u zdrowych z insulinoopornością. W komorach serca chorych na DM zaobserwowano 2-krotnie mniej VEGF i VEGF-R2 w porównaniu z grupą osobników zdrowych. Co ciekawe, ekspresja VEGF i jego receptorów wzrosła 2-krotnie w siatkówce oka i kłębuszkach nerkowych szczurów z DM i u zdrowych z insulinoopornością. Po zastosowaniu insulinoterapii stężenia VEGF znormalizowały się zarówno w tkance sercowej, jak i nerkach i siatkówce

---

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert, Międzyuczelniane Uniwersyteckie Centrum Kardiologii, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk, tel.: +48 58 349 15 75, faks: +48 58 349 15 76, e-mail: jsiebert@amg.gda.pl

Praca wpłynęła: 14.09.2008. Zaakceptowana do druku: 23.09.2008.

oka. Autorzy zasugerowali, że za zaburzenia neowaskularyzacji odpowiedzialne są, oprócz hipoglikemii, dodatkowo mechanizmy metaboliczne w sercu i siatkówce [6].

Nie wszystkie czynniki wzrostu są tak dokładnie poznane jak VEGF, jednak badania autorów nad angiogenną dostarczyły dowodów na to, że również stężenie tego czynnika wzrostu jest istotnie obniżone u osób chorych na cukrzycę typu 2 [7].

Nefropatia cukrzycowa jest jednym z najbardziej niszczących powikłań mikronaczyniowych DM i główną przyczyną niewydolności nerek. U ok. 20–40% chorych na cukrzycę typu 1 i 10–20% chorych na cukrzycę typu 2 rozwija się nefropatia [8]. Najwcześniejsze zmiany to przerost kłębuszków, pogrubienie błony podstawnej kłębuszków i rozwój macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do hiperfiltracji i mikroalbuminurii. Ścisła kontrola glikemii, ciśnienia tętniczego i hiperlipidemii zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań, ale nie wystarczy do powstrzymania postępu choroby.

Czynniki wzrostu odgrywają ważną rolę w patogenezie nefropatii cukrzycowej. Istnieje wiele hipotez dotyczących mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój dysfunkcji nerek. TGF $\beta$  odpowiada za odkładanie się macierzy pozakomórkowej poprzez wzrost produkcji i hamowanie rozkładu fibronektyny oraz kolagenu [8]. Produkcja VEGF odbywa się w podocytach, a punkty jego uchwytu są zlokalizowane głównie w komórkach endotelialnych kłębuszków nerkowych. Sugeruje się, że ze względu na taką lokalizację VEGF może pełnić funkcję w regulacji wzrostu komórek endotelialnych kłębuszków oraz ich przepuszczalności. Niektóre badania dostarczyły dowodów, że VEGF może działać poprzez pobudzanie syntazy tlenku azotu (NO). Blokada syntazy NO redukuje, a nawet całkowicie eliminuje hiperfiltrację w modelu eksperymentalnym DM [9].

De Vriese i wsp. przeprowadzili badanie [8], w którym oceniali wpływ VEGF na rozwój nefropatii cukrzycowej. Zastosowali przeciwciało monoklonalne anti-VEGF u szczurów z DM, częściowo zapobiegając rozwojowi wczesnego uszkodzenia nerek. Co więcej, zwrócili uwagę, że hamowanie aktywności VEGF jest korzystne jedynie we wczesnej fazie nefropatii cukrzycowej. Na etapie zmian zaawansowanych, skutkujących niedokrwieniem tkanek, zwiększone stężenie VEGF może mieć korzystny wpływ na tworzenie krążenia obocznego.

Do podobnych wniosków doszli Ichinose i wsp. [10]. Zastosowali oni NM-3, syntetyczną pochodną cytogeniny – inhibitora proliferacji, migracji i pączkowania komórek endotelialnych, stymulowanej poprzez VEGF. Okazało się, że zastosowany NM-3 w istotny sposób zahamował przerost kłębuszków nerkowych, hiperfiltrację oraz albuminurię u otyłych myszy z cukrzycą typu 2. Według autorów do zahamowania rozwoju wczesnej nefropatii doszło poprzez zmniejszenie stężenia czynników proangiogennych, tj. VEGF-A, Ang-2, TGF- $\beta$ 1, i zwiększenie stężenia nefryny.

Za upośledzenie widzenia w DM w znacznej mierze odpowiada proces tworzenia nowych naczyń. Z klinicznego punktu widzenia retinopatię dzielimy na przedproliferacyjną i proliferacyjną. Do najczęstszych zmian patofizjologicznych należą: pogrubienie błony podstawnej drobnych naczyń, utrata pericytów, mikrowłóśniaki, zwiększona przepuszczalność naczyń, wysięki twarde i mikrozawęty siatkówki. W zaawansowanej fazie choroby następuje tworzenie nowych naczyń. Są one jednak pozbawione warstwy mięśniowej, co powoduje, że często dochodzi do ich pęknięcia i w efekcie do krwotoków [11].

Na skutek długotrwałej hiperglikemii powstają funkcjonalne, strukturalne i biochemiczne zaburzenia w siatkówce oka. Zmiany w ekspresji angiogennych czynników wzrostu, proliferacja śródbłonna i pogrubienie błony podstawnej prowadzą do niedrożności naczyń siatkówki i w konsekwencji niedotlenienia. Hipoksja indukuje wzrost produkcji czynników wzrostu i tworzenie nowych naczyń.

Opisano wiele czynników wzrostu odpowiedzialnych za retinopatię cukrzycową. Uczestniczą one w tym procesie zarówno w fazie początkowej, jak i proliferacyjnej. Dowiedziano, że w surowicy chorych z retinopatią proliferacyjną stężenie czynników wzrostu jest większe niż u osób z DM na wstępnym etapie degeneracji siatkówki [11]. Wysokie stężenie VEGF stwierdzono nie tylko w surowicy, ale i ciele szklistym. Warto podkreślić, że po zabiegu fotokoagulacji stężenie VEGF ulega zmniejszeniu [12]. Od niedawna stosuje się również metodę polegającą na podaniu przeciwciał anti-VEGF do ciała szklistego u osób z retinopatią i zahamowaniu tworzenia nowych naczyń [13].

Istnieje wiele kontrowersji dotyczących patomechanizmu powstawania neuropatii cukrzycowej. Co najmniej kilka mechanizmów odgrywa rolę w degeneracji obwodowych włókien nerwowych u osób z DM: odkładanie się końcowych produktów glikacji (AGE), zmiany w *vasa nervorum* prowadzące do zaburzeń odżywiania neuronów, zmiany ekspresji neurotropowych czynników wzrostu, procesy autoimmunologiczne, stres oksydacyjny prowadzący do dysfunkcji i utraty włókien nerwowych [14].

Nie ulega wątpliwości, że zmniejszone stężenie czynników wzrostu pełni istotną rolę w patogenezie neuropatii cukrzycowej. Niemniej pytanie, czy jest to sprawa niskiego stężenia w surowicy, zaburzenia ich działania czy receptorów, ciągle pozostaje bez odpowiedzi.

Zwraca uwagę odmienny mechanizm działania czynników wzrostu w mikronaczyniach i tkance sercowej. Liczne badania potwierdzają, że ekspresja mRNA VEGF, a także stężenie białka VEGF są zwiększone w siatkówce oka i nerkach chorych na DM. Z kolei sercowa ekspresja VEGF u chorych na DM jest znacznie obniżona, co skutkuje upośledzeniem tworzenia krążenia obocznego w stanie niedokrwienia. Może to oznaczać, że istotną rolę pełnią lokalne czynniki regulacyjne, odmienne dla miokardium i mikronaczyń. Chou i wsp. tłumaczą, że nie wydaje się, aby hipoksja była przyczyną tych różnic, ponieważ we

wczesnej fazie DM nie dochodzi jeszcze do niedotlenienia. Hiperglikemia indukuje ekspresję VEGF poprzez zwiększenie stężenia oksydantów, końcowych produktów glikacji lub aktywację białka kinazy C. Blokada PKC prowadzi jednak jedynie do zahamowania nefropatii. W tkance sercowej do zmian dochodzi już na etapie insulinooporności, natomiast nefropatię i retinopatię powoduje długotrwała hiperglikemia [6].

Wiedza o angiogennych czynnikach wzrostu i ich roli w DM ciągle się zwiększa. Coraz więcej wiadomo na temat przyczyn rozwoju jej powikłań. Rozwiązanie zagadki znajduje się na poziomie molekularnym i stwarza nowe możliwości terapeutyczne.

### Piśmiennictwo

1. Stitt AW, McGoldrick C, Rice-McCaldin A, et al. Impaired retinal angiogenesis in diabetes. Role of advanced glycation end products and galectin-3. *Diabetes* 2005; 53: 785-94.
2. Heeschen Ch, Dimmeler S, Hamm CW, et al. on behalf of the CAPTURE Investigators: Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 524-30.
3. Chung NA, Lydakis C, Belgore F, et al. Angiogenesis in myocardial infarction. An acute or chronic process? *Eur Heart J* 2002; 23: 1604-8.
4. Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-42.
5. Schiekofer S, Gallasso G, Sato K, et al. Impaired revascularisation in a mouse model of Type 2 diabetes is associated with dysregulation of complex angiogenic-regulatory network. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1603-9.
6. Chou E, Suzuma I, Way KJ, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002; 105: 373-9.
7. Siebert J, Reiwer-Gostomska M, Babińska Z, et al. Low serum angiogenin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 3086-7.
8. Zhang SX, Wang JJ, Lu K, et al. Therapeutic Potential of Angiostatin in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 475-86.
9. De Vriese AN, Tilton RG, Egler M, et al. Antibodies Against Vascular Endothelial Growth Factor Improve Early Renal Dysfunction in Experimental Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.
10. Ichinose K, Maeshima Y, Yamamoto Y, et al. 2-(8-hydroxy-6-methoxy-1-oxo-1h-2-benzopyran-3-yl) propionic acid, an inhibitor of angiogenesis, ameliorates renal alterations in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2006; 55: 1232-42.
11. Khan ZA, Chakrabarti S. Growth factors in proliferative diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2003; 4: 287-301.
12. Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2115-9.
13. Simo R, Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008; 51: 1574-80.
14. Pittenger G, Vinik A. Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Exp Diabetes Res* 2003; 4: 271-85.