

Cukrzyca a śródbłonek

Diabetes and endothelium

Ewa Grzyb, Iwona Stanisławska, Kornelia Niemyska

Wyższa Szkoła Rehabilitacji

Streszczenie

Śródbłonek jest skomplikowaną, aktywną metabolicznie strukturą, która bierze udział w wydzielaniu i odpowiedzi na autakoidy, uwalnianiu cytokin, regulacji procesów zakrzepowych, kontroli napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, kontroli transportu molekuł, regulacji procesu perfuzji i przepuszczalności w mikrokrążeniu, wydzielaniu czynników wzrostu dla procesu neowaskularyzacji oraz zachowania właściwości anty-trombogennych. W przebiegu cukrzycy różnego typu, dysfunkcja śródbłonka naczyniowego odgrywa decydującą rolę w rozwoju poważnych powikłań. Uważa się, że u podłoża zmian patologicznych leży stres oksydacyjny. Potwierdzono, że w warunkach hiperglikemii dochodzi do zwiększenia wytwarzania reaktywnych form tlenu równoległe ze znacząco obniżoną wydolnością systemów antyoksydacyjnych.

Słowa kluczowe: cukrzyca, śródbłonek, dysfunkcja, stres oksydacyjny

Abstract

The endothelium is a complex and metabolically active structure involved in secretion and reaction to autacoids, cytokine release and regulation of thrombotic response. It controls the tension of blood vessels and blood pressure, molecular transport, regulation of perfusion and microcirculation permeability, secretion of growth factors for neovascularization and also helps to preserve the anti-thrombogenic properties. Endothelial dysfunction is one of the major diabetic complications causing morbidity and mortality of large number of patients. Oxidative stress is key factor in the development and progression of such pathological changes. Hyperglycaemia accompanying diabetes, cause increased production of reactive oxygen species in parallel with significantly reduced antioxidative defence.

Key words: diabetes, endothelium, dysfunction, oxidative stress

Wstęp

Śródbłonek jest prognostą wielu chorób: niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, a także cukrzycy. Zbudowany jest z jednej cienkiej warstwy komórek, które wyściełają naczynia krwionośne. Śródbłonek pełni wiele funkcji m.in. wpływa na produkcję substancji o właściwościach parakrynych, endokrynych

oraz autokrynych, dzięki czemu utrzymuje prawidłową pracę układu krążenia [22, 23].

Przepuszczalność śródbłonka na poziomie mikrostrukturalnym regulowana jest przez pęcherzyki błonowe, złącza międzykomórkowe, glikokaliks, kanały nośnikowe i receptory powierzchniowe komórek.

Trzema głównymi rodzajami śródbłonkowych złączy międzykomórkowych są: strefy

Ewa Grzyb, Iwona Stanisławska, Kornelia Niemyska

przylegania, złącza ściste oraz złącza szczelinowe. W zależności od pełnionych funkcji ekspresja struktur w odrębnych łożyskach naczyniowych jest różna.

Wydzielane przez śródbłonek wazodylatatory: NO i PGI₂ oraz związki działające wazokonstrykcyjnie – angiotensyna II i endotelina 1 utrzymują prawidłowe napięcie ściany naczyniowej [5, 18].

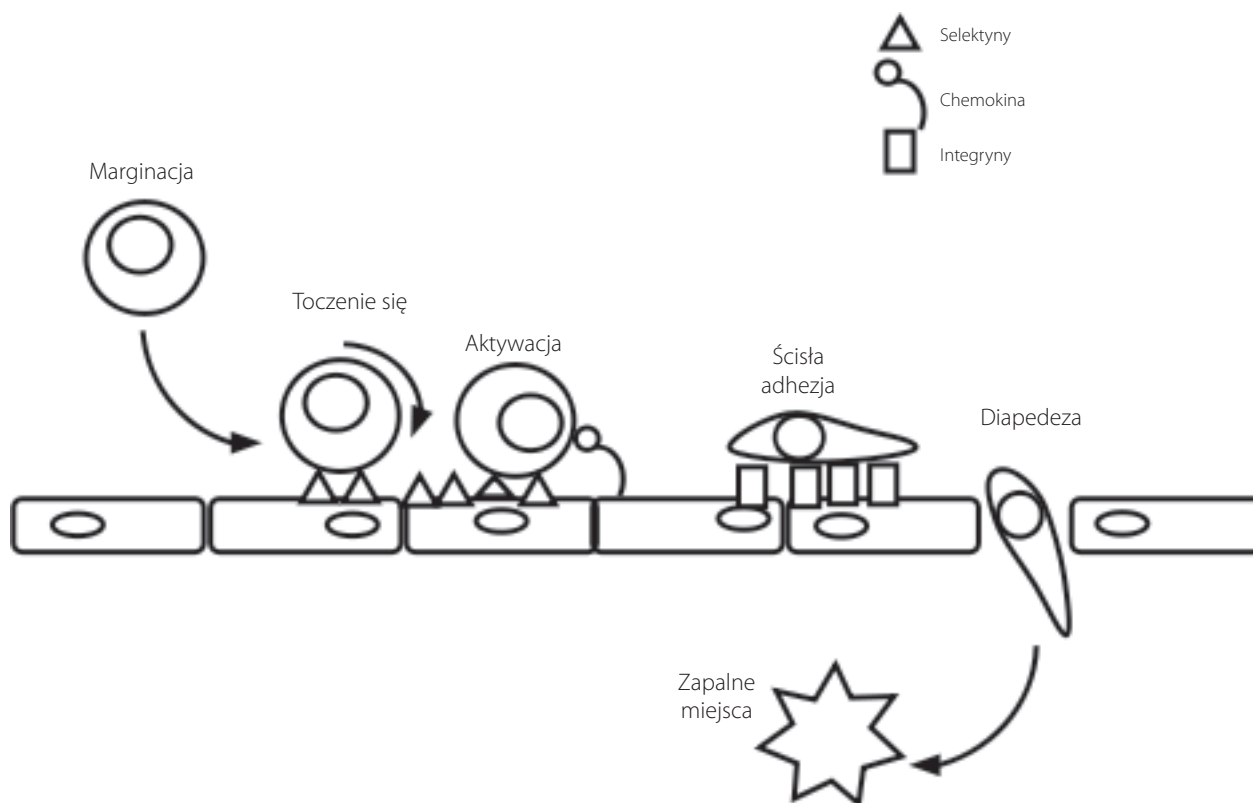
Dysfunkcja śródbłonka

Uszkodzenia endothelium chemiczne, mechaniczne, a także w procesach chorobowych, powoduje przerwanie jego ciągłości i dostęp krwi do głębszych warstw ściany naczynia, co w efekcie prowadzi do inicjowania procesu krzepnięcia poprzez agregację płytek krwi. Następnie na powierzchni komórek śródbłonka pojawiają się cząsteczki, które powodują wylapywanie leukocytów z krążącej krwi, cały proces pobudzają mediatory lokalnego stanu zapalnego [6, 12, 23].

Cząsteczki adhezyjne biorące udział w adhezji monocytów do komórek śródbłonka, a także ich transportowaniu przez śródbłonek do ściany naczynia, to: selektyna P i E, VCAM-1, PECAM-1, ICAM-1, chemokina MCP-1 [5, 23].

Reakcja zapalna z udziałem leukocytów przebiega w kilku etapach:

- margincja – zależy głównie od właściwości fizycznych krwi, na tym etapie leukocyt wypychany jest w kierunku naczynia ze strumienia krwi,
- toczenie się – zależne od selektyn, leukocyty stykają się ze śródbłonkiem,
- aktywacja – zależy od cytokin, następuje tutaj wybór mechanizmu usunięcia patogenu,
- ścista adhezja – zależna od integryn, które są obecne na powierzchni śródbłonka, łączą się z receptorami obecnymi na powierzchni leukocytów,
- diapedeza – leukocyty przechodzą przez błonę śródbłonka i zmierzają do miejsca występowania patogenu (rycina 1).



Rycina 1. Przebieg procesu zapalenia [24]

Mitochondria komórek śródbłonka są miejscem powstawania reaktywnych form tlenu (ROS). Są produktem ubocznym oddychania tlenowego, ale także powstają podczas stresu oksydacyjnego, który wywołuje zapalenie. TNF- α pobudza produkcję reaktywnych form tlenu w komórkach śródbłonka [23]. Udowodniono, że procesy zapalne odgrywają dużą rolę w powstawaniu wielu chorób, np. ostrych zespołów wieńcowych oraz miażdżycy [2, 3, 5, 8, 13, 16, 17, 20]. Ocena stanu śródbłonka oraz jego dysfunkcji stanowi istotny element profilaktyki, diagnostyki oraz leczenia chorób cywilizacyjnych m.in. cukrzycy.

Cukrzyca a śródbłonek – ogólne spojrzenie na problem

Cukrzycę zalicza się do chorób, które sprzyjają powstawaniu dysfunkcji śródbłonka. W cukrzycy obserwuje się nasilenie stresu oksydacyjnego w wyniku, którego dochodzi do aktywacji kinazy białkowej C oraz nasilenia produkcji diacyloglicerolu. Konsekwencją zaburzeń powodowanych przez hiperglikemię jest dysfunkcja śródbłonka, co przyczynia się do wzrostu tempa rozwoju miażdżycy u chorych na cukrzycę. Ciągłe drażnienie komórek śródbłonka prowokuje powstawanie procesu zapalnego i upośledzenie jego funkcji. Ważną konsekwencją tego utrzymującego się w organizmie stanu są mikro- i makroangiopatie. Mikroangiopatie dotyczą małych żył i tętnic, a także naczyń włosowatych. Mogą prowadzić do: neuropatii cukrzycowych, retinopatii cukrzycowej i nefropatii cukrzycowej. Makroangiopatie dotyczą naczyń o średnim i dużym kalibrze, mogą prowadzić do: udarów mózgu, zawałów mięśnia sercowego oraz miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest 2–4 razy mniejsze u osób zdrowych niż u chorych na cukrzycę.

Substancje produkowane przez śródbłonek, angiotensyna II oraz płytkowy czynnik wzrostu, mają wpływ na remodelowanie ścian naczyń. Dysfunkcję śródbłonka charakteryzuje obniżona biodostępność substancji działających naczyniorozszerzająco syntetyzowanych w śródbłonku,

w szczególności tlenku azotu (NO). Zmniejszenie stężenia tlenku azotu jest skutkiem zmniejszenia syntezy lub jego inaktywacji w wyniku kontaktu z nadmiarem reaktywnych form tlenu powstających w organizmie.

O aktywacji śródbłonka świadczy wzrost stężenia:

- tkankowego aktywatora plazminogenu,
 - tPA-1 – inhibitora aktywatora plazminogenu,
 - czynnika von Willebranda,
 - wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych.
- Konsekwencją przewlekłej aktywacji endotelium jest seria niekorzystnych zjawisk:
- wzrost potencjału prozakrzepowego,
 - lokalna i ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna,
 - zwiększone oddziaływanie między komórkami – adhezja i agregacja leukocytów oraz płytek krwi [1, 9, 15].

Hiperglikemia

Hiperglikemia stanowi poważny problem, ponieważ jest czynnikiem, który prowadzi do aktywacji śródbłonka. Transport glukozy do adipocytów i komórek mięśni odbywa się za pośrednictwem swoistych systemów transportowych, ale głównie zależy od insuliny. Ze światła jelita do enterocytów glukoza transportowana jest na zasadzie symportu z Na⁺ za pomocą transporterów SGLT (ang. sodium-dependent glucose cotransporters). Drugą grupą transporterów glukozy są działające na zasadzie uniportu transportery GLUT (ang. glucose transporters). Transport glukozy jest również regulowany przez różnicę jej stężeń pomiędzy krwią a komórkami mięśni gładkich.

Przewlekła hiperglikemia nasila powstawanie reaktywnych form tlenu, powstających na drodze przemian glukozy, np. podczas nieenzymatycznej glikacji, autooksydacji glukozy, czy aktywacji przemian szlaków polioliowego i sorbitolu. Niekontrolowana oksydacja i peroksydacja białek wywołana jest przez patologicznie dużą ilość powstałych reaktywnych form tlenu. Przewlekła hiperglikemia pobudza również komórki endotelium do produkcji czynników prozakrzepowych: czynnika tkankowego oraz czynnika von

Ewa Grzyb, Iwona Stanisławska, Kornelia Niemyska

Transporter	Substrat	Lokalizacja tkankowa
GLUT1	glukoza, galaktoza, glukozamina, mannoza	śródbłonek, siatkówka, nerwy obwodowe, erytrocyty, łożysko
GLUT2	glukoza, galaktoza, D-mannoza, glukozamina	wątroba, komórki β -trzustki, jelita, nerki
GLUT3	glukoza, galaktoza, mannoza, maltoza, kwas dehydroaskorbinowy	jądra, embriony, łożysko, mózg
GLUT4	glukoza, kwas dehydroaskorbinowy, glukozamina	serce, tkanka tłuszczowa, mięśnie szkieletowe

Rycina 2. Substraty i lokalizacja tkankowa transporterów GLUT

Willebranda, a także do wydzielania do przestrzeni pozakomórkowej fibronektyny i kolagenu. Wysokie stężenie glukozy może również doprowadzić do apoptozy komórek śródbłonna [12, 15, 19].

Stres oksydacyjny

Hiperglikemia napędza proces glikolizy, w konsekwencji w nadmiarze produkowany jest NADP. Skutkiem tego zjawiska jest zwiększona produkcja wolnych rodników w mitochondriach. Powstający anion ponadtlenkowy wchodzi w reakcję z tlenkiem azotu (NO), w wyniku czego powstaje toksyczny dla naczyń nadtlenoazotyn (OONO-). Zaburzenia równowagi pomiędzy powstawaniem reaktywnych form tlenu, a ich neutralizacją prowadzą do wzrostu stężenia reaktywnych form tlenu, co w konsekwencji wywołuje stres oksydacyjny. Stan ten jest szkodliwy dla organizmu, ponieważ prowadzi do uszkodzenia komórek i apoptozy, w konsekwencji utracona zostaje integralność błony [7, 10, 14, 19, 21].

Szlaki przemiany glukozy

Szlakami przemiany glukozy są:

- szlak diacyloglicerolu i kinazy białkowej C
 - aktywacja obu szlaków indukowana jest hiperglikemią, konsekwencją jest nasilenie

procesów krzepnięcia, co upośledza przepływ krwi w naczyniach,

- szlak polioliowy i sorbitolu – nadmiar glukozy w komórkach ulega przekształceniu do fruktozy, odbywa się on w dwóch etapach. Glukoza ulega redukcji pod wpływem reduktazy aldozowej do sorbitolu, a następnie z sorbitolu pod wpływem dehydrogenazy sorbitolu powstaje fruktoza. Nasilenie tych procesów prowadzi do zaburzeń w układzie utlenia-czy-przeciwutleniaczy poprzez zwiększoną produkcję NADH, co w konsekwencji prowadzi do niedotlenienia tkanek, nazywanego pseudohipoksją hiperglikemiczną,
- glikacja – jest to reakcja nieenzymatyczna, która przebiega pomiędzy resztami aminowymi aminokwasów białek i lipidami, a grupą aldehydową glukozy. AGE (ang. advanced glycationend-products) – końcowe produkty zaawansowanej glikacji łączą się ze swoistymi receptorami na komórkach śródbłonna, tworząc kompleksy. Konsekwencją jest zwiększona proliferacja komórek endothelium, zwiększona przepuszczalność, a także nasilone działanie prozakrzepowe [3, 7].

Stan zapalny w cukrzycy

Przewlekły stan zapalny, obecny w cukrzycy typu 2 przejawia się podwyższeniem markerów stanu zapalnego (białko C-reaktywne, inter-

leukina 6, interleukina 1, fibrynogen, TNF- α). Uwalnianie cytokin w procesie zapalnym prowadzi do:

- zwiększenia przepuszczalności naczyń,
- adhezji leukocytów do komórek śródbłonna,
- natężenie prozakrzepowej czynności komórek śródbłonna,
- upośledzenia procesów fibrylizacji [3, 4, 6, 8].

Dyslipidemia w cukrzycy a zmiany w śródbłonie

Dyslipidemia aterogenna jest charakterystycznym zaburzeniem lipidowym występującym u osób z cukrzycą typu 2. Stanowi ona konstelację trzech nieprawidłowości, do których należy hipertriglicydemia, małe stężenie cholesterolu HDL i obecność w osoczu nieprawidłowych cząsteczek LDL. Niekontrolowany wzrost stężenia triglicydów pobudza syntezę reaktywnych form tlenu, co prowadzi do nasilenia stresu oksy-

dacyjnego, który prowadzi do rozwoju dysfunkcji śródbłonna, a także przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach [11, 17].

Wnioski

1. W trakcie stanu zapalnego śródbłonna produkowane są cytokiny oraz prostaglandyny.
2. Wysokie stężenie glukozy jest czynnikiem indukującym apoptozę komórek śródbłonna.
3. Przewlekłym powikłaniem cukrzycy typu 2 jest występowanie chorób sercowo-naczyniowych, które przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonna.
4. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych indukuje dysfunkcję śródbłonna poprzez zmniejszenie dostępności L-argininy.
5. W cukrzycy dochodzi do powstawania stresu oksydacyjnego oraz zwiększenia wydzielania endoteliny 1.

Piśmiennictwo

1. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 585–601.
2. Bartus M, Łomnicka M, Kostogrys RB, et al. 1-Methylonicotinamide (MNA) prevents endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic. *Pharmacol Rep* 2008; 80: 127–138.
3. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857–861.
4. Całkosiński I, Dobrzyński M, Całkosińska M, et al. Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postępy Hig Med Dosw* 2009; 63: 395–408.
5. Chłopicki S. Zapalenie śródbłonna w atherothrombosis. *Kardiol Dypl* 2005; 4: 77–88.
6. Cook-Mills JM, Deem TL. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 487–495.
7. Cottone S, Mulè G, Nard E, et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 313–318.
8. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 9: 3171–3182.
9. Gosteli J. Nicotinamide trias in diabetes intervention. Does a metabolite provide benefit? *Med Hypotheses* 2005; 64: 1062–1063.
10. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 853–876.
11. Kalmar T, Seres I, Balogh Z, Káplár M, Winkler G, Paragh G. Correlation between the activities of lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005; 31: 574–580.

Ewa Grzyb, Iwona Stanisławska, Kornelia Niemyska

12. 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.
13. Lorkowska B, Bartus M, Franczyk M, Kostogrys RB, Jawien J, Pisulewski PM, Chlopicki S. Hypercholesterolemia does not alter endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1019–1026.
14. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C719–C741.
15. Magier Z, Jarzyna R. Rola transporterów glukozy w regulacji metabolizmu człowieka. *Post Bioch* 2013; 1: 70–82.
16. Morka J, Drożdż J. CRP – wskaźnik podwyższonego ryzyka i nowy cel terapii. *Forum Kardiol* 2006; 11: 27–31.
17. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J, Kubica J. Cukrzyca i dysfunkcja śródbłonka – krótkie spojrzenie na złożony problem. *Folia Cardiol* 2011; 2(6): 109–116.
18. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, Martens-Lobenhoffer J, Thum T, Täger M, Bode-Böger SM. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1816–1822.
19. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci* 2005; 109: 143–159.
20. Stęciwko A, Reksa D, Grotowska M, Kurpas D. Zaburzenia funkcji śródbłonka jako przyczyny i etiopatomechanizm rozwoju różnych chorób – diagnostyka i leczenie. *Fam Med Primary Care Rev* 2006; 2: 516–522.
21. Weseler AR, Bast A. Oxidative stress and vascular function: implications for pharmacologic treatments. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 134–161.
22. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vitro insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 1: 233–242.
23. Wrzosek A, Łojek A, Stanisławska I, Chmura-Skirińska A, Dołowy K, Chlopicki S, Szewczyk A. Mitochondria śródbłonka – nowy cel dla farmakologii dysfunkcji śródbłonka. *Post Bioch* 2008; 54 (2): 198–208.
24. www.zapalenie.przebieg.svg [5.06.2020]