

09. 09. 2021

Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) a angiogeneza w cukrzycy typu 2

Streszczenie

W patogenezie cukrzycy typu 2 (DM2) duże znaczenie mają zaburzenia angiogenezy w postaci między innymi obniżonej liczby i funkcji komórek progenitorowych śródbłonna, obniżonej w miokardium chorych na cukrzycę ekspresji naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF-A) i receptorów dla VEGF, a podwyższonego stężenia we krwi płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i angiopoetyny. Zmiany w śródbłonie naczyniowym są kluczowe w rozwoju powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę. Asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) – inhibitor syntazy tlenu azotu (NOS) – ma swój niekwestionowany udział w obniżaniu syntezy NO, co jest ważnym wykładnikiem zaburzonej funkcji endotelium w DM2. ADMA metabolizowana jest przez enzym DDAH-1 i 2 (dimetyloarginino-dimetyloamino-hydrolazy). W dostępnej literaturze brak jest danych na temat zaburzeń syntezy NO zależnej od ADMA i relacji tego zjawiska do wykładników procesu angiogenezy we krwi chorych na DM2 i stan przedcukrzycowy (prediabetes), tj. stężenia VEGF-A oraz endogennych inhibitorów angiogenezy – rozpuszczalnych receptorów sVEGF-R1 i sVEGF-R2.

Celem pracy było zbadanie zależności stężenia ADMA, DDAH-1, DDAH-2, VEGF-A, sVEGF-R1 i sVEGF-R2 we krwi chorych na DM2 oraz prediabetes z uwzględnieniem wybranych czynników klinicznych i biochemicznych.

Badaniem objęto 123 chorych (68 kobiet i 55 mężczyzn), w średnim wieku 61 lat, będących pod opieką Poradni Diabetologicznej. U 61 chorych stwierdzano DM2, a u 62 prediabetes. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych, niepalących ochotników (15 K/ 15 M), w średnim wieku 56 lat. Od chorych i osób zdrowych na czczo pobrano krew żylną i uzyskano osocze ubogopłytkowe. W próbkach osocza oznaczono stężenia ADMA, DDAH-1 i DDAH-2 oraz stężenia VEGF-A, sVEGF-R1 i sVEGF-R2. Dodatkowo wykonano badania HbA1c, glukozy, kreatyniny, LDL i triglicerydów (TG).

Przeprowadzone badania wykazały, że we krwi obu badanych grup chorych podwyższone było stężenie ADMA, a w grupie chorych na DM2 stężenie DDAH-2. Analiza korelacji stężenia ADMA i badanych parametrów biochemicznych i klinicznych wskazała na ujemną korelację

ADMA i stężenia kreatyniny u chorych na DM2, dodatnią korelację ze stężeniem TG u chorych z prediabetes, a u osób zdrowych z wiekiem. W obu grupach chorych stwierdzono podwyższone stężenie VEGF-A i sVEGF-R1.

W oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki skonfrontowane z danymi literaturowymi opracowano pięć wniosków:

1. Podwyższone stężenie ADMA we krwi chorych na cukrzycę typu 2 i prediabetes powoduje upośledzenie syntezy NO, co ma wpływ na zaburzenie czynności komórek śródbłónka.
2. Przeprowadzone badanie wskazuje na przypuszczalnie większe zaangażowanie DDAH-1 w metabolizm ADMA u chorych z prediabetes, natomiast sugeruje istotny udział DDAH-2 w przemianach ADMA u chorych na cukrzycę typu 2.
3. Podwyższone stężenie ADMA we krwi chorych w stanie przedcukrzycowym jest dowodem znaczącego zaburzenia funkcji śródbłónka naczyniowego jeszcze przed ujawnieniem się cukrzycy typu 2.
4. Podwyższone stężenie VEGF-A we krwi chorych na DM2 i prediabetes wskazuje na aktywację angiogenezy.
5. Współistnienie w obu badanych grupach wysokiego stężenia ADMA (powodującego upośledzenie syntezy NO) i wysokiego stężenia VEGF-A sugeruje dysregulację procesu angiogenezy u wszystkich badanych chorych.

