

ПАТОГЕНЕЗА НА ХРОНИЧНИТЕ СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ

ЗАХАРНИЯТ ДИАБЕТ Е МЕТАБОЛИТНО РАЗСТРОЙСТВО, КОЕТО СЕ СЪПЪТСТВА СЪС ЗНАЧИТЕЛЕН БРОЙ ХРОНИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ, водещи до повишена смъртност.

Най-честите съдови усложнения, свързани със заболяването са класифицирани в четири категории: нефропатия, ретинопатия, невропатия и сърдечно-съдови заболявания. Специфични метаболитни процеси, активирани от хипергликемията, индуцират появата на усложненията, асоциирани със ЗД. В патогенезата на съдовите усложнения при диабет се обсъждат следните механизми: повишена ензимна активност на полиолния път, на биосинтетичния път на хексозамин и автоокислението на глюкозата. Усложненията са свързани и с повишен синтез на крайни продукти на гликиране (AGEs), гликолитично претоварване, предизвикано от хексокиназа-2, както и повишена активност на ензимите циклооксигеназа (COX), липоксигеназа (LOX) и пируваткиназа (PKC). Инхибирането на ензимите, участващи в тези пътища, може да послужи за превенция и отлагане на диабетните усложнения.

Хипергликемията активира метаболитни нарушения, при които ензимите, участващи в метаболитните събития, водещи до диабетни усложнения, се експресират и усилват^[2].

Патогенеза на хроничните съдови усложнения на ЗД

На *Фиг. 1* са показани основните механизми, които участват в патогенезата на хроничните усложнения на диабета.

Активиране на протеинкиназа С (PKC)

Фамилията PKC се състои от повече от единадесет изоформи на серинтреонин кинази, които играят основна роля в модулирането на пропускливостта на ендотелните клетки, активирането на клетъчната пролиферация и съдовия растеж^[7]. Активирането на PKC β при диабетни животни и съдови клетки се иницира от хипергликемия^[8]. Повишаването нивата на кръвната



Въведение

Захарният диабет (ЗД) е метаболитно разстройство, което се характеризира с хипергликемия и глюкозен интолеранс. Известно е, че се свързва с нарушена инсулинова секреция и периферна чувствителност, както и евентуална β -клетъчна дисфункция. Захарният диабет е едно от най-старите заболявания в света. Докладът на Международната диабетна федерация от 2021 г. сочи, че 463 млн. въз-

растни в световен мащаб са имали диабет през 2019 г. и се очаква през 2045 г. този брой да се увеличи на 700 млн. човека^[1].

Повишената честота на заболяването и удължената продължителност на живот на хората със ЗД имат значителен ефект върху появата и развитието на хроничните усложнения на заболяването, със значителен социален и финансов ефект върху здравните системи по света.

доц. д-р **Малина Петкова,**
д-р **Карина Благоева**

СУ „Св. Климент Охридски“,
УБ „Лозенец“,
гр. София

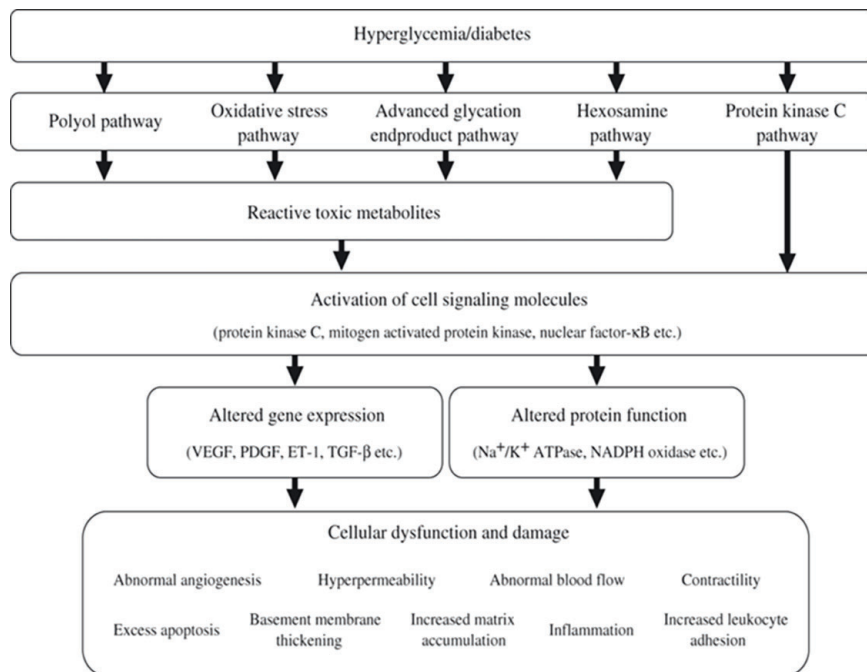
Ключови думи:
захарен диабет,
диабетни усложнения,
ензими,
хипергликемия

глюкоза се придружава от активиране на РКС в различни тъкани, включително сърце, ретина и бъбречни гломерули, което в крайна сметка изостря диабетните усложнения както при хората, така и при животински модели. Високите нива на кръвната глюкоза директно активират полиолния път, докато РКС, свързан с полиолния път, е известно, че предизвиква диабетни усложнения. Съответно, полиолният път е свързан с генерирането на оксидативен стрес, което води до появата на диабетни усложнения, както се наблюдава клинично^[9]. Освен това, непрекъснатото активиране на РКС стимулира различни растежни фактори, включително трансформиращ растежен фактор β , тромبوцитен растежен фактор и съдов ендотелен растежен фактор^[10].

Проучването, проведено от *Thomas et al.*^[11] върху инхибиторната активност на протеинкиназата на суровия метанолов екстракт от *Vaccinium frutescens*, е дал положителни резултати.

Повишен поток на полиолния път

Потока на полиолния път се състои от два ключови ензима: алдозоредуктаза (AR) и сорбитол дехидрогеназа (SD). По пътя на полиола глюкозата се редуцира до сорбитол (алкохол) от алдозоредуктаза AR, последвано от окисляване на сорбитола до фруктоза от сорбитол дехидрогеназа SD. Както AR, така и SD катализираните етапи включват използване на аденин динуклеотид фосфат на никотинова киселина (NADPH). Скоростта на полиолния път зависи от AR етапа; AR прите-



жава нисък афинитет към глюкоза ($K_m > 100 \text{ mM}$) при индивиди без ЗД с нормални нива на глюкоза. Всъщност метаболизмът на глюкозата по полиолния път включва използването на много малко количество глюкоза^[12]. При хипергликемични състояния AR се активира чрез повишаване на вътреклетъчните нива на глюкоза. AR реакцията в крайна сметка води до генериране на полярен сорбитол, който прониква в клетъчните мембрани, което води до изкривяване на клетъчната структура и активност, осмотично повишаване размера на клетките и намаляване на АТ-Фаза функция. Оксидативният стрес се генерира в пътя на полиола чрез редокс дисбаланс. По този начин полиолният път е свързан с широк спектър от диабетни усложнения. Според проучване, проведено от *Jung et al.*^[13], от дванадесет фенолни съединения, изолирани от корените на *Velamcanda chinensis*, текторигенин и текторигидин дават най-мощен и най-значителен инхибиторен

ефект върху AR. Фенолните съединения блокират натрупването на сорбитол в индуцирани от стрептозотоцин диабетни плъхове за период от 10 дни при доза от 100 mg/kg ^[15].

Повишен поток на биосинтетичния път на хексозамин

Този път включва превръщането на фруктоза-6-фосфат (fruc-6-P) в глюкозамин-6-фосфат (glucN-6-P), като се използва глутамин като аминокислотинон. Това превръщане се катализира от глутамин: фруктоза-6-фосфат-амидотрансфераза (GFAT), който е ензимът, ограничаващ скоростта на биосинтетичния път на хексозамин. GlucN-6-P незабавно се насочва към синтеза на уридин-5-дифосфат-N-ацетилглюкозамин (UDP-N-ацетилглюкозамин). UDP-N-ацетилглюкозамин е прекурсорът за биосинтеза на необходимите

Фигура 1:
Основни патогенетични механизми, водещи до хронични съдови усложнения на ЗД

те аминокиселини, които се използват за генерирането на гликопротеини, протеоглици, гликозаминоглици и гликолипиди^[16]. Изключително високите нива на кръвната глюкоза предизвикват развитието на диабетни усложнения чрез повишаване на концентрацията на фрукт-6-Р, която навлиза в биосинтетичния път на хексозамин^[17]. Високата гликемия активира метаболитни пътища, които в крайна сметка насърчават освобождаването на цитокини като TGF- β , ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , CTGF и PAI-1, участващи в различни диабетни усложнения^[18]. При клетъчното усвояване на глюкоза, относително по-високите концентрации се катаболизират и се насочват към гликогенезата, гликолизата и пентозния метаболизъм. Освен това, около 2-3% от глюкозните молекули се канализират в биосинтетичния път на хексамин. Инхибирането на ограничаващия скоростта ензим, GFAT, на биосинтетичния път на хексозамин блокира индуцираната от хипергликемия транскрипция на цитокините, като по този начин предотвратява различните диабетни усложнения^[19].

Фитокомпонентите, присъстващи в екстрактите от сминдух, притежават инхибиращ ефект срещу ограничаващия скоростта ензимен път на биосинтетичния път на хексозамин^[20]. Фитокомпоненти от *E. Thunifolia* също проявяват инхибираща ефикасност^[21].

Повишен синтез на напреднали крайни продукти на гликиране (AGEs)

AGE се генерират чрез реакцията на Майарг. Те се образуват чрез неензимната реакция между редуциращите захари (напр. глюкоза) и аминокиселините, което води до синтез на Шифови бази. Получените аугукти се превръщат временно в амадори съединения. Амадори аугуктите претърпяват необратими реакции на дехидратация и кондензация, за да се получат AGEs. AGEs се синтезират и от дикарбонилни съединения като метилглиоксал, 3-деоксиглюкозон и глиоксал, които са резултат от автоокисление и разграждане на глюкоза. Всъщност, α -хидрокси алдехидите (включително гликоалдехид и глицералдехид) също са прекурсори за синтеза на AGE^[22]. Наличието на AGE индуцира експресията на AGE рецептори. Взаимодействието между AGEs и техните рецептори повишава клетъчното генериране на оксидативен стрес, засилва освобождаването на цитокини и растежни фактори чрез активиране на ядрен фактор κ B и стимулира адхезионните фактори, всички, които в крайна сметка водят до възпалителен отговор^[23]. Това взаимодействие между AGEs и техния рецептор може да ескалира прогресията на атеросклерозата^[24]. Съобщава се, че лекарства като аторвастатин, правастатин, телмисартан, рамиприл, розиглитазон, ексендин-4 и аминокиселини предизвикват модулиращи ефекти върху диабетните усложнения, причинени от AGE. Известно е, че аторвастатин блокира производството на AGE^[25]. Правастатин участва в намаляването на разрушаването на тубулните клетки при диабетна нефропатия и смекчава клетъчната апоптоза, инициирана от AGE^[26]. Експресията на AGE рецептора се блокира от телмисартан в бъбречните мезангиални клетки, ендотелни клетки и чернодробни

клетки. По-рано беше съобщено, че рамиприл предизвиква подобни ефекти като телмисартан. В допълнение, ексендин-4 инхибира развитието на диабетна нефропатия чрез блокиране на взаимодействието между AGE и техните рецептори в тубулни клетки.

Автоокисление на глюкоза

Хипергликемията изостря процеса на автоокисляване на глюкозата, което води до производството на вредни реактивни видове и кетоалдехидни съединения. По-конкретно, пероксид (H_2O_2) и малонов диалдехид се генерират чрез този механизъм^[27]. Хипергликемията повишава нивата на реактивни карбонилни видове, като метилглиоксал и глиоксал, в резултат на автоокислението на глюкозата. Тези реактивни карбонилни видове могат да реагират с аргинин и лизин при относително високи скорости, като по този начин провокират патогенеза на усложненията на ЗД. Освен това, този метаболитен процес също е свързан с освобождаването на AGEs. Аргининовите остатъци на протеините са структурно променени от реактивни карбонилни видове^[28].

Повишена експресия на циклооксигеназа (COX)

Известно е, че COX съществува в клетките на бозайници само в две изоформи, а именно COX-1 и 2. Наскоро беше установена и трета изоформа, известна като COX-3, въ-

преки че нейното клинично значение не е напълно потвърдено^[29]. COX-1 е най-разпространената изоформа и се среща в почти всички тъкани. COX-2 се освобождава в следи и се индуцира от растежни фактори, РКС активиране, възпалителни цитокини, оксидативен стрес и туморни промотори. Увеличаването на нивата на COX-1 е свързано с появата на DM, което води до сърдечни заболявания с висока смъртност^[30]. Освен това повишената експресия и активиране на COX-2 са свързани с хипергликемия чрез автоокисляване на глюкоза и AR път – начин за активиране. Този път е придружен от вторично намаляване на NADPH и NAD⁺, активиране на РКС, стимулиране на рецепторите за гликирани крайни продукти (RAGE), както и повишаване на генерирането на реактивни кислородни видове (ROS).

Съобщава се, че инхибирането на експресията на COX-2 спира нефропатията при пациенти с диабет. Инхибиторното действие на нимезулид срещу COX-2 подобрява ендотелната дисфункция във васкулатурата на задните крайници на индуцирани от стрептозотоцин диабетни плъхове^[31]. Инхибиторният ефект на нестероидните противовъзпалителни лекарства върху активността на COX също е широко проучван.

Активиране на липоксигеназата (LOX)

Липоксигеназите (LOX) са семейство ензими, които обикновено се характеризират с нехем-съдържащи желязо структури и участват в катализата на арахидонова киселина

за геоксигениране на полиненаситени мастни киселини за генериране на хидропероксилни производни, като напр. хидроперокси-ейкозатетраенови киселини (HPETEs). 12-LOX (изоформа на липоксигеназа) се активира от хипергликемия и свободни мастни киселини или провъзпалителни цитокини. Освен това 12-LOX стимулацията насърчава освобождаването на провъзпалителните липидни междинни съединения, 12 (S)-хидроперокси-ейкозатетраенова киселина {12(S)-HPETE} и 12 (S)-хидрокси-ейкозатетраенова киселина {12(S)-HETE}. Тези провъзпалителни липидни междинни продукти заедно с NADPH оксидаза (NOX), р38 митоген-активирани протеинкинази (р38-MAPK) и c-Jun N-терминална киназа (JNK), могат да инициират активирането на възпалителните пътища. В крайна сметка тези сигнални пътища причиняват повишаване на ROS, оксидативния стрес и стреса на ендоплазмения ретикулум (ER), което може да доведе до увреждане и апоптоза на β -клетките^[32].

Гликолитично претоварване, предизвикано от хексокиназа-2

Хексокиназа-2 е ензимът, ограничаващ скоростта, който катализира първия етап на гликолизата, включващ фосфорилиране на глюкоза до глюкозо-6-фосфат (G6P). При хипергликемични условия хексокиназа-2 иницира необичайно повишаване на гликолитичния метаболит, транскрипционна или друга функционална регулация. Този процес е известен като гликолитично претоварване и е придружен от няколко диабетни

усложнения^[34]. Диабетните патогенни механизми, свързани с това гликолово претоварване, са както следва: G-6-P индуцира митохондриална дисфункция, fruc-6-P се насочва към пътя на хексозамин, а дихидроксиацетон фосфатът (DHAP) активира РКС. В същото време AGE се образуват от метилглиоксал (MG) чрез глицералдехид-3-фосфат и междинни продукти на DHAP. Възможен терапевтичен подход за предотвратяване на усложненията, които могат да възникнат от гликолитично претоварване, е чрез инхибиране на натрупването на G6P и изместването на хексокиназа-2 от митохондриите.

Заключение

Хроничните диабетни усложнения са свързани с нарушения в протичането на различни метаболитни пътища, улеснени от ензимната активност на полиолния път, биосинтетичния път на хексозамин и автоокислението на глюкозата, както и са свързани с повишен синтез на AGE, хексокиназа-2 предизвикано гликолитично претоварване и повишена активност на COX, LOX и РКС ензими. Инхибирането на ензимите, участващи в тези пътища, може да послужи за превенция на диабетните усложнения. По този начин подходящи ензимни инхибитори, участващи в метаболитните събития на ЗД, биха се добавили към нарастващия списък с нови и потенциално по-ефективни антидиабетни лекарства. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.