

COAGULABILITATEA SÎNGELUI ÎN DIABET ZAHARAT TIP 2
Ala Ambros, Leonid Lîsîi, Svetlana Bobcova, Svetlana Protopop, Alexandru Matei
Catedra Biochimie și Biochimie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Blood coagulation in type II of diabetes mellitus

Diabetes mellitus is associated with diverse derangements in platelet function, the coagulation and the fibrinolytic system. The function of endothelial cells are alliterated, production of prostacyclin by them is reduced, which partially explain the hyperactivity of the platelets in this disease. The diabetic patient exhibits a pathological coagulation state, with an increased synthesis of coagulation factors and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). The insulin exerts a protrombotic role increasing the vascular production of PAI -1, but C-peptide prompts a decrease in vascular PAI-1 expression. Moreover the clots of fibrin in diabetes have thin fibers and small pores and are more resistant to fibrinolysis.

Rezumat

Diabetul zaharat este asociat cu diverse dereglări ale funcțiilor trombocitelor, ale coagulării și ale fibrinolizei. Funcțiile celulelor endoteliale sunt alterate, producerea prostaciclinoi de către acestea este redusă, ceea ce explică hiperactivitatea trombocitelor în această maladie. Pacienții diabetici prezintă o stare patologică de coagulare cu o creștere a sintezei factorilor de coagulare și a inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-1). Insulina exercită un rol protrombotic, crescând producerea vasculară de PAI-1, iar peptida C promovează o diminuare a expresiei vasculare de PAI-1. Mai mult decât atât cheagurile de fibrină în diabet au fibre subțiri și pori mici și sunt mai rezistente la fibrinoliză.

Actualitatea

Incidența diabetului crește la rate epidemice [1,33, 35].. Persoanele diabetice dezvoltă atât complicațiile microvasculare (retinopatia, nefropatia și neuropatia) cât și complicațiile macrovasculare (boală coronariană, boli cerebrovasculare) [5,32,33,35,37]. Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2), care se întâlnește la 90% din pacienții cu diabet [14]., afectează aproximativ 2% din populația mondială, iar incidența acestei maladii este așteptată să crească pînă la ~50% către anul 2030 [27]. Pacienții diabetici au un risc mult mai mare pentru infarct miocardic și amputare de membru [16,17,18, 28,30,36,41,]. De remarcat că DZ2, insulinorezistența, sindromul metabolic și complicațiile cardiovasculare sunt strîns corelate cu masa mică la naștere într-un număr mare de studii la diferite populații [10,25].

Generalități

DZ2 reprezintă o patologie heterogenă, caracterizată de o hiperglicemie cronică indusă de o producere insuficientă de insulină și/sau de rezistența țesuturilor țintă la acest hormon [27]. Insulinorezistența poate fi definită ca o stare în care o cantitate normală de insulină produce un răspuns biologic subnormal și se manifestă prin rezistența la efectele metabolice ale insulinei, caracteristice prin: inhibiția gluconeogenezei și lipolizei țesutului adipos [7]. activării asimilării de glucoză și glicogenogenezei. Rezistența la acțiunile insulinei și hiperinsulinemia compensatorie deține rolul central în patogeneza DZ2. Idivizii, neputînd menține gradul de hiperinsulinemie pentru a depăși insulinorezistența, dezvoltă secundar insuficiența β-celulară și DZ2 [5]. Diabetul este asociat cu dereglări funcționale ale trombocitelor, coagulării și ale fibrinolizei [31,14,15].

Implicațiile produselor finite avansat glicozilate în patogeneza

Produsele finite ale glicozilării avansate (AGEs) pot juca un rol foarte important în patogeneza complicațiilor cronice ale diabetului și în procesul natural de îmbatrînire, iar hiperglicemia persistentă favorizează formarea de AGEs [27,23,11,24]. În același timp,

practicarea regulată a exercițiilor fizice influențează pozitiv controlul glicemic, în special, la pacienții cu DZ2 [27].

AGEs reprezintă un grup heterogen de molecule a căror formare începe cu o reacție non-enzimatică între gruparea carbonil a glucozei și grupările amino primare libere ale aminoacizilor, peptidelor și proteinelor [27,35,41]. Reacția între moleculele de glucoză și grupările amino ale proteinelor formează o bază Schiff reversibilă, care suferă un rearanjament intramolecular, ducând la formarea unui compus mai puțin reversibil numit produs Amadori. În anumite condiții, acest produs Amadori formează AGEs trecând printr-un intermediar dicarbonilic, cum ar fi 3-deoxiglucoson (reacția Maillard) [2, 11, 19,27,39,].

De remarcat că grupele amino ce aparțin catenelor laterale ale unor resturi de aminoacizi ca Arg și Lys, deși fiind mai puțin active decât amino grupa terminală, de asemenea reacționează cu glucoza [27]. În același timp, nu toate amino grupele sunt capabile să reacționeze cu glucoza, deoarece ele pot fi ascunse în structura tridimensională a proteinei și nu permit accesul la ele [27].

Glicozilarea non-enzimatică a proteinelor (reacția Maillard) decurge atât în compartimentul extracelular cât și în compartimentul intracelular al celulelor insulino independente [2,19,23]. și depinde de timpul de înjumătățire al proteinei, de accesibilitatea grupărilor amino ale catenei polipeptidice, de gradul și durata hiperglicemiei cât și de permeabilitatea țesutului la glucoză [23]. Reacția Maillard contribuie la instalarea procesului de îmbătrânire, fiindcă acumularea de AGEs în țesuturi este responsabilă de accelerarea îmbătrânirii celulare prin alterarea proteinelor (inclusiv activitatea enzimatică, interacțiunea ligand-receptor, timpul de înjumătățire al proteinelor și imunogenitatea [11,23].), lipidelor și acizilor nucleici și prin interacțiunea cu receptorii pentru AGEs numiți receptors-AGEs (RAGEs) [2,11,13,27]. De exemplu, LDL-glicozilat nu este recunoscut de LDL-receptor și prin urmare este asimilat de macrofage ducând la o producere accelerată de celule spumoase în diabet [11,23, 24].

Celulele endoteliale și urmările glicozilării colagenului

Celulele endoteliale (ECs) circulante sunt considerate ca un indicator al deteriorării endoteliului. S-a demonstrat că numărul de ECs este crescut în sângele periferic la pacienții cu DZ2 (69 ± 30 celule/ml) comparativ cu cei nondiabetici (10 ± 5 celule/ml) [6]. Mai mult decât atât, s-a descoperit că o populație de celule ale măduvei osoase servesc ca sursă de ECs. Menținerea integrității endoteliului și generarea de vase sangvine noi necesită implicarea acestei populații de celule, iar numărul lor pare să fie redus la pacienții cu DZ2 [3]. Factorul de creștere vascular endotelial (VEGF) are un efect antiapoptotic asupra ECs, pe când hiperglicemia reduce producerea de VEGF [9].

Unele studii au aratat că celulele endoteliale cultivate pe matrice ce conține collagen de tip 1 glicozilat au exprimat o densitate de confluență celulară scăzută, o creștere a ratei apoptozei, o senescență celulară prematură, o capacitate angiogenetică redusă, o descreștere a funcției de barieră de difuzie și o reducere a producției de prostaciclina (PGI₂) la stimularea cu factor de creștere epidermal (EGF) în comparație cu celulele cultivate pe matrice de collagen tip 1 nativ [23](vezi fig.1).

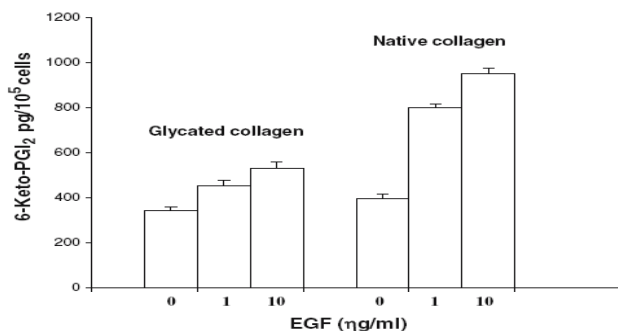


Fig.1. Stimularea producției de PGI₂ de către EGF. Sinteza prostacilinei a fost măsurată prin determinarea cantitativă, prin radioimunotest, a 6-ceto-PGF_{1α}, un metabolit stabil al prostacilinei.

Prostaciclina este un vasodilatator și un factor antitrombinic, prin faptul că este un puternic inhibitor al agregării/activării trombocitelor [23].

Modificările functionale ale trombocitelor

Trombocitele sunt hiperactive la pacienții cu diabet zaharat tip 2 [7,14,20,26]. Acest lucru poate fi reflectat de creșterea concentrațiilor metaboliților tromboxanului A₂, tromboxanului B₂

și de agregarea spontană a trombocitelor în sângele acestor pacienți. Totodată, pacienții diabetici, în particular cei cu complicații macrovasculare, au o masă de trombocite marită în circulație ca urmare a creșterii ploidității megacariocitelor. Expresia crescută a GPs Ib și IIb/IIIa de suprafață a fost observată în trombocitele subiecților cu DZ2. GP Ib-IX se leagă de factorul von Willebrand (vWF) în subendotelium și este responsabil de aderența trombocitelor la regiunile defectelor vasculare. Interacțiunea dintre GP Ib-IX și vWF duce la activarea trombocitelor. Activarea GP IIb/IIIa duce la legarea fibrinogenului și la agregarea trombocitelor. Deci, creșterea expresiei uneia sau a ambelor acestor glicoproteine de suprafață contribuie la creșterea reactivității trombocitelor la pacienții cu DZ2.

Totodată, s-a demonstrat ca efectul osmotic al concentrației crescute de glucoză mărește direct reactivitatea trombocitelor. Insulina alterează reactivitatea trombocitelor, deoarece acest hormon diminuează agregarea trombocitelor prin creșterea sintezei oxidului nitric (NO) care, la rândul, său mărește concentrația nucleotidelor ciclice (AMPc și GMPc) în interiorul trombocitelor, care vor inhiba activarea trombocitelor. Deci, insulinoresistența, tipică pentru DZ2, poate contribui la creșterea reactivității trombocitelor prin diminuarea inhibiției tonice a insulinei asupra trombocitelor [14,26].

Dereglările funcționale ale coagulării și fibrinolizei

Pacienții diabetici prezintă o stare patologică de coagulare, cu o creștere a sintezei factorilor de coagulare și a inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI-1) [1,7, 8]. Activarea sistemului de coagulare duce la generarea trombinei dependentă de activarea factorilor procoagulanți și este limitată de factorii antitrombotici. Fibrinopeptida A (FPA) se obține din fibrinogen la clivarea acestuia de către trombină. FPA persistă un timp foarte scurt în circulație și este eliminat rapid de rinichi. Concentrațiile ridicate de FPA în sânge este un indicator al activității trombinei in vivo. Subiecții cu DZ au concentrații crescute ale FPA în sânge și în urină comparativ cu subiecții nondiabetici. Totodată, cele mai mari concentrații au fost găsite la pacienții cu complicații vasculare. Creșterea concentrației FPA, în asociație cu DZ, reflectă o alterare a balanței dintre determinanții protrombotici și antitrombotici ce favorizează tromboza la pacienții diabetici [14].

A fost demonstrat ca expresia plasminogenului este atenuată în ficatul pacienților diabetici ceea ce poate cauza o reducere a fibrinolizei la acești pacienți [22]. De notat ca unele studii au relatat concentrații ridicate de fibrinogen și PAI-1 la persoanele care au avut masa mică la naștere [10].

Fibrinogenul

Recent a fost demonstrat ca fibrinogenul este un marker de risc independent pentru maladiile cardiovasculare la populația generală și probabil, de asemenea, contribuie la creșterea riscului aterosclerozei în diabet [21]. Majoritatea studiilor au raportat nivele crescute ale fibrinogenului în DZ2 în prezența și absența complicațiilor microvasculare [7,21]. Se pare că insulina, insulinoresistența și inflamația sunt implicate în instalarea hiperfibrinogenemiei în DZ2. Hiperfibrinogenemia stimulează trombogeneza, afectând reologia fluxului sangvin și vâscozitatea sângelui [21]. Ca și în DZ1, în DZ2 există o corelație pozitivă între nivelele plasmatiche ale fibrinogenului și controlul glicemic, cu toate că tratamentul intensiv care îl îmbunătățește nu în mod constant provoacă o reducere a acestor nivele. Aceasta poate fi explicată prin stimularea directă a sintezei fibrinogenului de către tratamentul utilizat. S-a confirmat că insulinoterapia nu a avut nici un efect benefic, iar terapia cu metformină a dus la o reducere semnificativă a nivelurilor fibrinogenului la pacienții cu DZ2 [21].

Mecanismele reglatoare a nivelului de fibrinogen.

Nivelul plasmatic al fibrinogenului este influențat de interacțiunea factorilor genetici și de mediu. Câteva studii au investigat relația dintre polimorfismul în locusul genei fibrinogenului și nivelul plasmatic al acestuia, obținând că ~15% din variațiile nivelului fibrinogenului sunt asociate cu unul sau mai multe polimorfisme. Un astfel de exemplu este polimorfismul -455 G/A în regiunea adiacentă 5' a genei beta-fibrinogenului care este în dezechilibru complet de legătură cu polimorfismul 148 C/T din regiunea promotorului genei. Deoarece situsul este localizat

aproape de secvența sens pentru interleukina-(IL-)-6- element responsabil și afectează legarea proteinelor nucleare, acesta poate regla transcripția genei. Polimorfismele acestor site-uri pot, respectiv, influența nivelul fibrinogenului, prin influențarea ratei transcripției genei beta-fibrinogenului [21].

Rezultatele unor studii sugerează ca hiperinsulinemia poate contribui la creșterea concentrațiilor fibrinogenului găsite la pacienții cu DZ2 [21].

Excesul de grăsime reprezintă o caracteristică clinică centrală a sindromului insulinorezistenței și ca consecință a secreției excesive de citokine (IL-6, TNF- α) ce poate dezvolta o stare inflamatorie cronică.

Aceasta la rândul său, poate declanșa dezvoltarea insulinorezistenței și DZ2 la persoanele predispuse genetic sau metabolic [5,7,13,21]. Nivelele plasmatice ale IL-6 sunt ridicate la pacienții cu DZ2 în special la cei cu caracteristici ale insulinorezistenței și poate fi o verigă moleculară ce leagă procesul inflamator cu coagularea [5,32,34]. De notat, că fibrinogenul este un reactant de fază acută și expresia sa poate fi supusă unor efecte genotip-dependente ale IL-6 în promovarea producerii β -catenei fibrinogenului. Citokinele (IL-1, IL-6, TNF- α) acționează ca stimulatori primari ai producerii proteinelor în faza acută a inflamației, inclusiv a fibrinogenului [21].

Se consideră că TNF- α inhibă semnalul insulinei la nivelul mai multor proteine, cum ar fi substratul receptorului insulinei (IRS) și, prin urmare, micșorează asimilarea glucozei de către celulele musculare și adipocite fapt ce confirmă că nivelul ridicat de TNF- α joacă un rol patogenic direct în metabolismul glucozei [4]

Structura cheagului de fibrină este heterogenă, fiind influențată de un număr mare de parametri, inclusiv de nivelul fibrinogenului și polimorfismele comune ale genelor ce codifică fibrinogenul și factorul XIII. Studii clinice au raportat o corelație între modificările în structura cheagului de fibrină și complicațiile vasculare premature. În general, cheagurile care sunt mai dense, au fibre subțiri și care au pori mici intrinseci sunt mai stabile, elastice și rezistente la fibrinoliză. Modificările structurale ale cheagului de fibrină, induse de hiperglicemie (fie direct sau prin glicozilarea proteinelor) și stresul oxidativ, pot influența formarea trombusului sau susceptibilitatea la liză și în consecință pot mări riscul complicațiilor aterotrombotice.

E concludent că, glicozilarea fibrinogenului duce la modificarea structurii cheagului de fibrina. De remarcat că resturile de lizina din molecula de fibrinogen (sau fibrina) au un rol cheie în reglarea atât a formării cheagului de fibrină cât și în liza lui. În timpul coagulării, trombina clivează fibrinopeptidele A și B de la molecula de fibrinogen, formând monomerii de fibrină care spontan polimerizează. Protofibrilele se unesc ulterior în fibre formând rețeaua de fibrină a cheagului. Rezistența mecanică și de întindere a cheagului (precum și rezistența acestuia la liză) este amplificată de formarea legăturilor încrucișate (cross-links) între catenele α și γ din cheag catalizate de factorul XIII activat. Factorul XIII activat introduce legături izopeptidice între resturile de acid glutamic și lizina. Progresia normală a formării cheagului și liza lui ulterioară sunt cruciale pentru menținerea balanței hemostatice. În timpul formării cheagului, un număr de proteine importante sunt unite, fie de către factorul XIII care induce formarea de cross-links (α_2 – antiplasma), fie prin legarea directă (tPA, PAI-1) la resturile de lizină ale moleculelor de fibrină. Prin urmare, glicozilarea acestor site-uri poate influența cross-linkage-ul factorului XIII, structura cheagului de fibrină și reglarea fibrinolizei care, la rândul lor, determină riscul cardiovascular la pacienții diabetici.

Capacitatea de coagulare a fibrinogenului purificat de la subiecții cu diabet s-a dovedit a fi semnificativ mai mare decât cea a fibrinogenului purificat de la subiecții nondiabetici. Această diferență este probabil dependentă de gradul de glicozilare a fibrinogenului la pacienții diabetici cea ce duce la o alterare a activității funcționale a acestuia. Unele studii au raportat că există o corelație directă între gradul înalt de glicozilare a fibrinogenului și rezistența crescută a cheagurilor formate la fibrinoliză (catalizată de plasmă) [21].

Inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI)

Nivelele de PAI-1 au fost găsite să fie ridicate la pacienții diabetici, în particular la cei cu DZ2, rezultând o fibrinoliză defectivă și un risc crescut pentru dezvoltarea trombozei intravasculare [7,8,14,19, 24,26,29, 34]. Hiperinsulinemia amplifică expresia PAI-1 a țesuturilor: hepatic, vascular [26] și adipos. Totodată, creșterea concentrației plasmatice de PAI-1 la pacienții cu diabet este asociată cu o paradoxală micșorare a conținutului trombocitar de PAI-1 [14]. Angiotensina II stimulează producerea de PAI-1 de către Ecs [29]. Deasemenea, oxVLDL și oxLDL (care se găsesc în cantități mari la pacienții cu DZ) accelerează sinteza de PAI-1 de către ECs, crescând rata expresiei genei pentru PAI-1[40].

Concentrația peptidei C este mai mică în sângele subiecților diabetici decât la cei nondiabetici [14]. Administrarea de peptidă C (produsul clivării proinsulinei) în doze mari (70 nmol/kg) dar nu în doze mici (7 nmol/kg) a cauzat o întârziere semnificativă în dezvoltarea trombusului în arteriole și venule atât la șoarecii sănătoși cât și la cei diabetici. Acest lucru oferă dovezi că peptida C posedă un efect antitrombinic. Important, că aceste dovezi in vivo au fost ulterior confirmate de observații imunohistologice care au demonstrat că administrarea de peptidă C promovează o scădere a expresiei vasculare de PAI-1.

Aplicarea insulinei a blocat complet efectul anticoagulant al peptidei C la șoarecii normali și diabetici ceea ce confirmă faptul că procentul vaselor ce expresează PAI-1 este mai mare la animalele ce au suferit tratament cu C-peptidă și o ulterioara perfuzie cu insulină comparativ cu animalele tratate doar cu peptidă C. Perfuzia doar cu insulină a provocat ocluzia vasculară într-un timp mai scurt, subliniind, încă odată, efectul protrombinic al insulinei. Se crede că peptida C dilată vasele sangvine prin creșterea producției de NO, iar acesta reduce interacțiunea leucocit- endotelium [8].(vezi fig.3).

Rezultatele remarcă că insulinorezistența este asociată cu o micșorare a producerii de NO[36], iar adeziunea/ agregarea leucocitelor este crescută în DZ2 [5,38].

A fost demonstrat că C-peptida exprimă o stimulare dependentă de concentrație a activității Na⁺/K⁺-ATP-azei în celulele tubilor renali [8]. Este esențială că activitatea acestei pompe este redusă în eritrocitele (și în ECs [19].) pacienților diabetici care duce la o reducere a deformabilității eritrocitelor și la o creștere a vâscozității sîngelui, în timp ce administrarea de C-peptidă restabilește acești indici eritrocitari și fluxul sangvin microcirculator concomitent cu activitatea Na⁺/K⁺-ATP-azei [8].

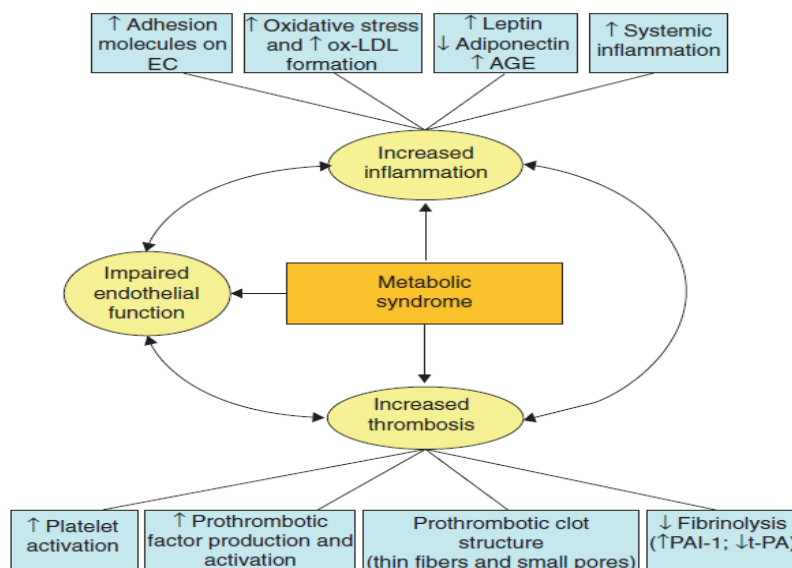


Fig.2 Sindromul metabolic și aterotromboza. Sindromul metabolic este asociat cu disfuncții endoteliale, inflamație pronunțată și cu o tendință la tromboză. Disfuncțiile endoteliale pot mări reacția inflamatorie în peretele vascular și riscul la tromboză. Inflamația predispune la tromboză și vice versa, astfel formându-se un cerc vicios [5].

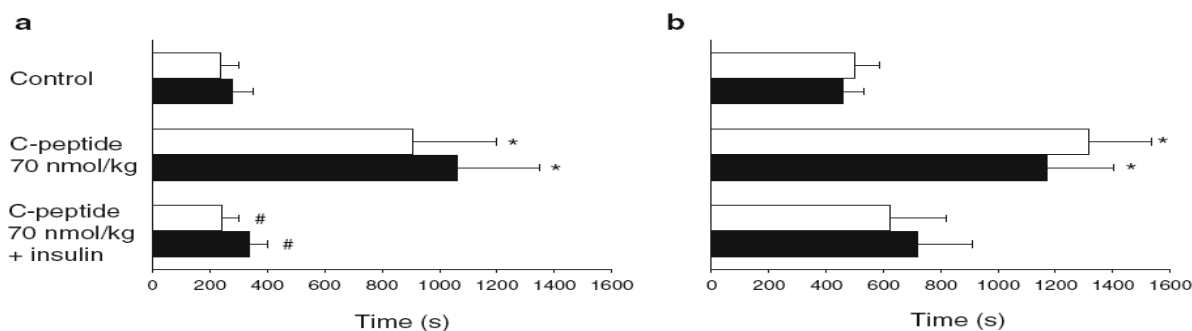


Fig.3. Timpul de ocluzie al arteriolelor (bare deschise) și al venulelor (bare închise) la administrarea clorurii de fier (12.5 mmol/L) care a provocat formarea trombilor la șoarecii normali (a) și diabetici (b) care au urmat un tratament cu peptidă C inactivată termic (control), peptidă C în doze mari (70 nmol/kg), peptidă C în doze mari cu o administrare adițională de insulină. Pentru studiul formării trombilor a fost utilizată prepararea deschisă a mușchiului cremaster (dupa Baez) la șoarecii masculi (cu o masa de 20-25g) după o prealabilă anestezie și plasare a unui cateter polietilenic în vena jugulară dreaptă pentru administrarea C-peptidei și coloranților fluorescenți. Microcirculația mușchiului cremaster a fost vizualizată cu ajutorul microscopiei fluorescențe intravitale [8].

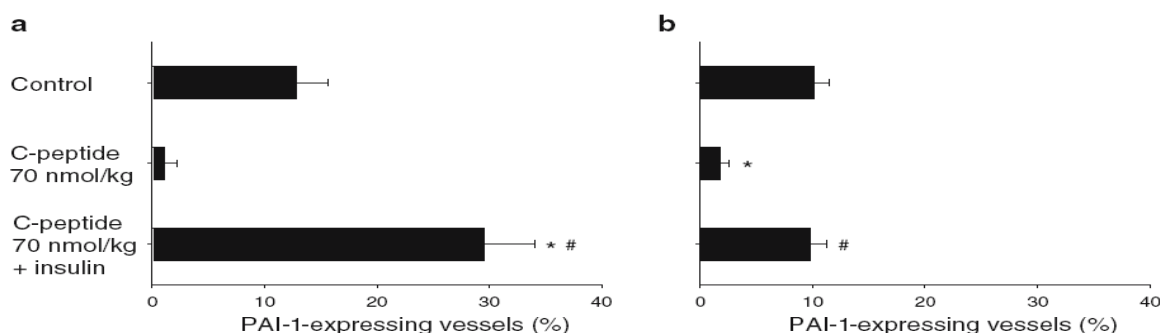


Fig.4 Analiza imunohistologică a expresiei vasculare a PAI-1 reprezentată de procentul vaselor pozitiv colorate în mușchiul cremaster la șoarecii normali (a) și diabetici (b) după un tratament cu peptidă C inactivată termic (control), peptidă C în doze mari (70 nmol/kg), peptidă C în doze mari cu o administrare adițională de insulină. Se observă că administrarea de peptidă C (70 nmol/kg) a provocat, la ambele grupuri de animale, o reducere marcată a expresiei PAI-1. Iar aplicarea suplimentară a insulinei la animalele diabetice a readus expresia PAI-1 la valorile găsite la controale (~10%), în timp ce la animalele normale fracția expresiei PAI-1 a atins valorile de ~30% la administrarea de C-peptidă și insulină [8].

Bibliografie

- 42nd EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes Copenhagen, Denmark, 14– 17 September 2006
- Advanced glycation end-products: a review, R.Singh, A.Barden, T.Mori and L.Beilin, Diabetologia 2001
- An underlying principle for the study of circulating progenitor cells in diabetes and its complication, G.P.Fadini Diabetologia 2008
- Association between insulin resistance and TNF- α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes, P.Plomgaard et al, Diabetologia 2007
- Cardiovascular Disease and Insulin Resistance, Ramzi A. Ajjan and Peter J.Grant, Cardiovascular Medicine 2007
- Circulating endothelial cells are elevated in patients with type2 diabetes mellitus independently of HbA1c J. A. McClung et al, Diabetologia (2005)
- Components of Metabolic Syndrome, Satish Mittal, The Metabolic Syndrome in Clinical Practice 2008
- C-peptide exerts antithrombotic effects that are repressed by insulin in normal and diabetic mice, N.Lindenblatt, B.Braun, M.D.Menger, E.Klar and B. Vollmar, Diabetologia 2006

9. Critical effect of VEGF in the process of endothelial cell apoptosis induced by high glucose, Z.Yang et al, *Apoptosis* 2008
10. Developmental Origins of Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes and Obesity in Humans, Caroline Fall, *Advances in Experimental Medicine and Biology, Early Life Origins of Health and Disease* 2007
11. Diabetes and Advanced Glycoxidation End-Products, M.Peppia, J.Uribarri and H.Vlassara, *Contemporary Cardiology, Diabetes and Cardiovascular Disease* 2005
12. Diabetes and Cardiovascular Disease 2005
13. Diabetes and Inflammation, F.Cosentino and G.Assenza, *Herz* 2004
14. Diabetes and Thrombosis, David J.Schneider and Burton E.Sobel, *Contemporary Cardiology, Diabetes and Cardiovascular Disease* 2005
15. Diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia and stroke, K.Furie and S.Inzucchi, *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2008
16. Diabetic Foot Ulcers, Andrew Boulton and Frank Bowling, *Pharmacotherapy of Diabetes* 2007
17. Diabetic Foot, N.Katsilambros et al, *European Manual of Medicine* 2007
18. Education for secondary prevention of foot ulcers in people with diabetes: a randomised controlled trial, N.B.Lincoln et al, *Diabetologia* 2008
19. Effects of Diabetes and Insulin Resistance on Endothelial Functions, Zhiheng He, Keiko Naruse and George L.King, *Contemporary Cardiology, Diabetes and Cardiovascular Disease* 2005
20. Evolving Concepts in the Triad of Atherosclerosis, Inflammation and Thrombosis, R.Corti, R.Hutter, J.Badimon and V.Fuster, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2004
21. Fibrinogen and Fibrin Clot Structure in Diabetes, E.Dunn and R.Ariens, *Herz* 2004
22. Genes for systemic vascular complication are differentially expressed in the livers of Type 2 diabetic patients, T.Takamura, M.Sakurai, T.Ota, H.Ando, M.Honda and S.Kaneko, *Diabetologia* 2004
23. Glycated type 1 collagen induces endothelial dysfunction in culture, Pei-Ching Kuo, Cheng-Heng Kao and Jan- Kan Chen, *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal* 2007
24. Glycoxidation and Diabetic Complications: Modern Lessons and a Warning ?, H.Vlassara and J.Uribarri, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2004
25. Hypotheses on the Fetal Origins of Adult Diseases: Contribution of Epidemiological Studies, Vincent W. V.Jaddoe and Jacqueline C.M.Witteaman, *European Journal of Epidemiology* 2006
26. Intensive Treatment and Complications of Diabetes, V.Fonseca and A.Jawa, *Contemporary Endocrinology, Controversies in Treating Diabetes* 2008
27. Involvement of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic complication: the protective role of regular physical activity, P.M.Magalhaes, H.J.Annel and J.A.Duarte, *European Review of Aging and Physical Activity* 2008
28. Les facteurs pronostiques dans l'amputation du pied chez le diabetique, L.El Alami et al, *Medecine et Chirurgie du pied* 2005
29. Les impacts de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le continuum des maladies vasculaires, J.L.Guilmot, *La Lettre du cardiologue* 2001
30. Management of Diabetic Foot Complications, Thomas E. Lyons, *Clinical Diabetes* 2007
31. Metabolic Syndrome, James B.Meigs, *Contemporary Endocrinology, Controversies in Treating Diabetes* 2008
32. Micro- and Macrovascular disease in Diabetic Neuropathy, Aristidis Veves and Antonella Caselli, *Clinical Diabetes, Diabetic Neuropathy* 2007.
33. New Insights into the Mechanisms of Diabetic Neuropathy, Andrea M.Vincent and Eva L.Feldman, *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2004
34. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities ? N.Sattar, S.G.Wannamethee and N.G.Forouhi, *Diabetologia* 2008

35. Oxidative Stress and type 2 Diabetes Mellitus, M.A.Abdul-Ghani and R.A.DeFronzo, Aging Medicine, Oxidative Stress in Aging 2008
36. Peripheral Vascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus, B.Auliyola, A.D.Hamdan and F.W.LoGerfo Contemporary Cardiology,
37. The influence of cardiovascular disease on quality of life in type 2 diabetics, C.L. de Visser et al, Quality of Life Research 2002
38. The state of leucocyte adhesiveness/aggregation in the peripheral blood of patients with type 2 diabetes and ischemic vascular disease, R.Fusman et al, Acta Diabetologica 2001
39. Topographic distribution of peripheral arteriopathy in non-diabetics and type 2 diabetics, Peter Lanzer,Zeitschrift fur Kardiologie 2001
40. Transcriptional regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells induced by oxidized very low density lipoproteins, R.Zhao et al, Mol Cell Biochem 2008
41. Unifying Hypothesis of Diabetic Complications, Takeshi Matsumara and Michael Brownlee, Contemporary Endocrinology, Controversies in Treating Diabetes 2008
42. Involvement of advanced glycation end products in pathogenesis of of diabetic complication: the protective role of regular physical activity, P.M..Magalhaes, H.J.Annel and J.A.Duarte, European Review of Aging and Physical Activity 2008.

MONOXIDUL DE CARBON – MESSENGER GAZOS ÎN CIRCULAȚIA CEREBROVASCULARĂ

Ala Ambros, Leonid Lîsîi, Inga Cebotari, Daniela Rusu, Cristina Luțcan
Catedra de Biochimie și Biochimie Clinică USMF „N.Testemițanu”

Summary

Carbon monoxide as a gaseous messenger in the cerebrovascular circulation

The primary objectives of this article are to review the potential role of carbon monoxide (CO) as an endogenous mediator in cerebrovascular circulation. It is produced from heme by a constitutively expressed enzyme (heme oxygenase (HO)-2) expressed highly in the brain and by an inducible enzyme (HO-1). CO production is regulated by controlling substrate availability, HO-2 catalytic activity, and HO-1 expression. CO dilates arterioles by binding to heme that is linked to large conductance Ca²⁺ activated K⁺ channels (BK_{Ca} channels), which elevates channel Ca²⁺ sensitivity, increases coupling of Ca²⁺ sparks to BK_{Ca} channel openings and, thereby, hyperpolarizes the vascular smooth muscle. In addition to dilating blood vessels, CO can either inhibit or accentuate vascular cell proliferation and apoptosis, depending on conditions.

Rezumat

Rolul monoxidului de carbon (CO) ca mediator endogen în circulația cerebrovasculară reprezintă conținutul acestui articol. Este produs de hem la acțiunea unei enzime constitutive (hemoxigenaza (HO)-2) expresată intens în creier și a unei enzime inductibile (hemoxigenaza (HO)-1). Sinteza CO este reglată prin controlul cantității de substrat disponibil, activitatea catalitică a HO-2 și expresia HO-1. CO induce dilatarea arteriolelor prin cuplarea cu proteina hem și atașarea acestui complex la canalele BK_{Ca}, mărind astfel afinitatea canalelor față de ionii de Ca²⁺. Ulterior are loc cuplarea ionilor la canal și activarea lor, ceea ce duce la hiperpolarizarea membranei prin transportul ionilor de K⁺ în exteriorul celulei. În afară de acțiunea vasodilatatoare, CO poate inhiba sau induce atât proliferarea, cât și apoptoza celulelor vasculare, în dependență de condiții.