

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus

Mulac K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(1-2), 9-14

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus

K. Mulac

Kurzfassung: Die epidemiologischen Daten weisen darauf hin, daß die Prävalenz des Diabetes mellitus in den nächsten Jahrzehnten ansteigen wird, und damit im Zusammenhang auch die vaskulären Komplikationen zunehmen werden. Die akzelerierte Atherosklerose bei Diabetikern ist durch die über weite Strecken des Tages vorliegende Hyperglykämie, die Dyslipidämie, das Auftreten von erhöhten Werten von asymmetrischem Dimethylarginin und „advanced glycation end products“ mitbestimmt. All diese Mechanismen induzieren die Bildung und Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, Ad-

häsionsmolekülen, freien Sauerstoffradikalen und aktivierten Gerinnungsfaktoren, die über die zu Beginn vorliegende endotheliale Dysfunktion in eine akzelerierte und progrediente Atherosklerose mit allen vaskulären Problemen münden.

Abstract: Pathomechanisms of Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. Epidemiologic data show that the prevalence of diabetes mellitus will increase in the next decades all over the world, as do the vascular complications related to the disease. The accelerated

atherosclerosis in diabetics is due to the long standing hyperglycemia, the dyslipidemia, increased levels of asymmetric dimethylarginine and advanced glycation end products. These mechanisms induce the production and liberation of cytokines, chemokines, adhesion molecules, reactive oxygen species and activated clotting factors. This scenario connecting inflammation and thrombosis with atherosclerosis portends from endothelial dysfunction to accelerated and progressive atherosclerosis with vascular events. **J Kardiol 2005; 12: 9–14.**

■ Einleitung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Einer Hochrechnung entsprechend ist weltweit zwischen den Jahren 1995 und 2025 mit einer Verdoppelung der Zahl der Diabetiker zu rechnen, wobei die Entwicklungsländer die stärkste Zunahme verzeichnen werden [1]. Im Jahr 2025 würden demnach 5,4 % der Weltbevölkerung (ca. 300 Millionen Menschen) von Diabetes mellitus betroffen sein. In den Vereinigten Staaten betrug die Anzahl an Diabetikern 1996 mehr als 8 Millionen, jedes Jahr werden ca. 625.000 neue Fälle von Typ-2-Diabetes diagnostiziert [2]. In Deutschland ist die Prävalenz des bekannten Diabetes im Zeitraum von 1988 bis 2001 um 43 Relativprozent angestiegen. 2001 betrug die Prävalenz des bekannten Diabetes somit 6,9 %, was bedeutet, daß ca. 5,8 Millionen Patienten wegen eines Diabetes mellitus behandelt werden. Dabei ist eine hohe Dunkelziffer zu berücksichtigen [3].

Das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit erhöht sich bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 auf das 3- bis 4fache gegenüber der Normalbevölkerung. Typ-2-Diabetiker sterben in bis zu 80 % der Fälle an Gefäßkomplikationen, von denen 75 % der Todesfälle durch Komplikationen der koronaren Herzkrankheit (KHK) bedingt sind [4]. Pathologische und angiographische Studien haben gezeigt, daß sich der Diabetes durch eine diffuse und akzelerierte Form der Atherosklerose auszeichnet. Diabetiker weisen mehr komplexere Plaques auf, die häufiger Folgeprobleme mit sich bringen. Angiographische Untersuchungen bei Diabetikern mit instabiler Angina pectoris zeigten eine höhere Inzidenz von Plaqueulzerationen und Thrombenbildung. Diese Plaques waren auch lipidreicher mit zahlreichen Komponenten einer Entzündung. So fand sich eine höhere Anzahl von Makrophagen in diesen Plaques [5].

■ Hyperglykämie und Endothelfunktion

Warum weisen gerade Diabetiker in besonderem Maße Zeichen der Inflammation und Thrombose auf? Die wichtigste Substanz für eine normale Endothelfunktion ist die Produktion und Freisetzung von Stickstoffmonoxyd (NO). NO wird in den Endothelzellen durch die endotheliale Isoform der NO-Synthase (eNOS) gebildet. NO ist eine vasodilatierende Substanz, die die Adhäsion von Monozyten und Leukozyten an das Endothel, aber auch die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen (SMC) verhindert. Es reduziert die Produktion freier Sauerstoffradikale (ROS) und inhibiert die Oxidation von „low density lipoprotein-“ (LDL-) Cholesterin. Damit wirkt es antiatherosklerotisch und durch die Verhinderung der Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten auch antithrombotisch.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus inhibieren die Hyperglykämie, die erhöhten Spiegel freier Fettsäuren und die in den meisten Fällen vorliegende Insulinresistenz die endotheliale NO-Produktion sowie die Bioverfügbarkeit. Patienten mit gestörtem Glukosestoffwechsel verbringen 11–12 Stunden täglich in einem postprandialen Status [6]. Diese Hyperglykämie erhöht die Produktion des Diacylglycerols, ein „lipid second messenger“, welches eine Aktivierung verschiedener Isoformen der Proteinkinase C (PKC β - und δ -Isoform) bewirkt. Diese Aktivierung setzt eine Reihe von proatherogenen Mechanismen in Gang. So wird die Aktivität verschiedener Oxydasen (Nikotinamid-Adenindinukleotid-Phosphat-Oxydase [NAD(P)H-Oxydase], Xanthinoxidase, usw.) erhöht, die Folge ist eine vermehrte Bildung freier Sauerstoffradikale. Superoxydationen und NO reagieren zu Peroxynitrit, welches den Co-Faktor der NOS, Tetrahydrobiopterin (BH_4), oxidiert. Damit ist die NOS entkoppelt und produziert statt NO in vermehrtem Maße Superoxydationen, womit ein *Circulus vitiosus* in Gang kommt [7]. Erhöhte Spiegel von PKC inhibieren aber auch die Aktivität des Phosphatidylinositol-3-Kinase-Pathways (PI3-K), weshalb die Aktivität der Akt-Kinase und in der Folge die Phosphorylierung der NOS behindert werden. Daraus folgt neuerlich eine verminderte NO-Produktion. Auch erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren sind in der Lage, über diesen Mechanismus der Aktivierung der PKC die Aktivität der NOS und Bildung des NO zu vermindern. Die

Eingelangt am 5. November 2004; angenommen am 18. November 2004.

Aus der II. Internen Abteilung mit Kardiologie, Nephrologie, Angiologie und Intensivmedizin, A. ö. Krankenhaus Wiener Neustadt

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Karl Mulac, II. Interne Abteilung mit Kardiologie, Nephrologie, Angiologie und Intensivmedizin, A. ö. Krankenhaus Wiener Neustadt, A-2700 Wiener Neustadt, Corvinusring 3–5; E-Mail: interne2@kh-wrn.ac.at

Blockade des PI3-K-Pathways durch erhöhte Aktivität der PKC spielt auch hinsichtlich der Insulinwirkung eine große Rolle.

Insulin ist ein Vasodilatator und stimuliert die endotheliale NO-Produktion. In seinen Zielorganen stimuliert Insulin sowohl den PI3-K-Pathway als auch den mitogen-aktivierten Proteinkinase-Pathway (MAPK). Die Aktivierung des PI3-K-Pathways ist für die insulinvermittelte Glukoseaufnahme in die Zielorgane wichtig. Dieser Pathway reguliert die insulinabhängige endotheliale NO-Produktion. Bei Übergewichtigen und Diabetikern ist die Funktion dieses Mechanismus deutlich reduziert und steht somit in einem engen Zusammenhang mit der Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom. Die verminderte Aktivität des PI3-K-Pathways durch Insulin führt zu vermehrter Stimulation des MAPK-Pathways. Über diesen Weg stimuliert Insulin das Zellwachstum und die Migration von SMC und Monozyten. Es werden aber auch die Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) und monozytenchemotaktischem Protein-1 (MCP-1) vermittelt. Der MAPK-Pathway wirkt migrationsfördernd, proinflammatorisch, prothrombogen und somit proatherogen [8] (Abb. 1).

Die hyperglykämieinduzierte Aktivitätssteigerung der PKC führt weiter zu erhöhten Endothelin-1-Spiegeln (ET-1), welche Störungen der Mikrozirkulation und eine Induktion der Expression proinflammatorischer Zytokine mit sich bringen. Unter ET-1 kommt es zusätzlich zu hohen Spiegeln des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), der die Gefäßpermeabilität steigert und zu vermehrter Neovaskularisierung (Retina) führt. Erhöhte Werte des „transforming growth factor- β “ (TGF- β) steigern die Kollagen- und Fibronektinbildung, weiters behindern hohe Konzentrationen von PAI-1 unter ET-1 die endogene Fibrinolyse. Beide zusammen tragen

zur Gefäßokklusion bei. Die durch die Hyperglykämie bewirkte hohe Aktivität von „nuclear factor- κ B“ (NF- κ B) fördert die Expression proinflammatorischer Gene.

Die Hyperglykämie führt weiters über eine Stimulation der PKC zur vermehrten Bildung der induzierbaren Cyclooxygenase 2 (COX-2) und der eNOS. Diese Erhöhung von COX-2 ist mit einer Verschiebung des Gleichgewichtes von vasodilierenden (Prostaglandin I_2 [PGI_2]) zu vasokonstringierenden, proatherogenen Prostanoiden (Thromboxan A_2) verbunden. PGI_2 wird durch die PGI_2 -Synthase (PGIS) aus PGH_2 synthetisiert. Hohe Glukosespiegel erhöhen die PGIS-Proteinexpression. Trotzdem sinken die PGI_2 -Spiegel, da das Produkt aus NO und freien Sauerstoffradikalen (NO/O_2^-), Peroxynitrit ($ONOO^-$), zur Tyrosinnitrierung der PGIS und somit zu deren selektiver Inaktivierung führt. Daher kommt es bei Diabetikern zu einer Überproduktion vasokonstringierender, proatherogener Prostanoiden mit konsekutiver endothelialer Dysfunktion [9].

■ Dyslipidämie und Diabetes mellitus

Gemeinsam mit einem niedrigen HDL-Cholesterin (HDL-C) sind die Hypertriglyzeridämie und das „small dense“ LDL-Cholesterin (LDL-C) eine typische Konstellation bei Diabetes mellitus. LDL-C wird in die Subfraktionen L1 bis L3 unterteilt, wobei L1 die kleinsten und dichtesten Partikel enthält. High density Lipoprotein- (HDL-) Cholesterin weist die Subfraktionen H5 bis H1 auf. Dabei zählen H5, H4 und H3 zu den größeren Partikeln und sind überwiegend dem HDL₂-C zugeordnet, welches negativ mit dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit assoziiert ist. H2 und H1 stehen mit HDL₃-C im Zusammenhang und sind positiv mit einer KHK korreliert [10] (Abb. 2).

Erhöhte Werte von Triglyzeriden (TG), LDL-C und erniedrigtes HDL-C sind Folge erhöhter Spiegel freier Fettsäuren (FFA). Bei Insulinresistenz ist die durch Insulin vermittelte Suppression der Lipolyse im Adipozyten gestört. Normalerweise würde Insulin die hormonsensitive Lipase (HSL) supprimieren, sodaß der Fluß von FFA vom Fettgewebe nach jeder Mahlzeit deutlich reduziert wird. Wenn der Adipozyt insulinresistent ist, bekommt die HSL kein entsprechendes Signal und setzt kontinuierlich FFA frei. Daher steigen sekundär die TG an, da auch die Muskulatur eine verminderte Fähigkeit zur Oxidation FFA aufweist. Die Leber produziert aus FFA nicht nur TG, sondern auch VLDL-Cholesterin, es erfolgt eine

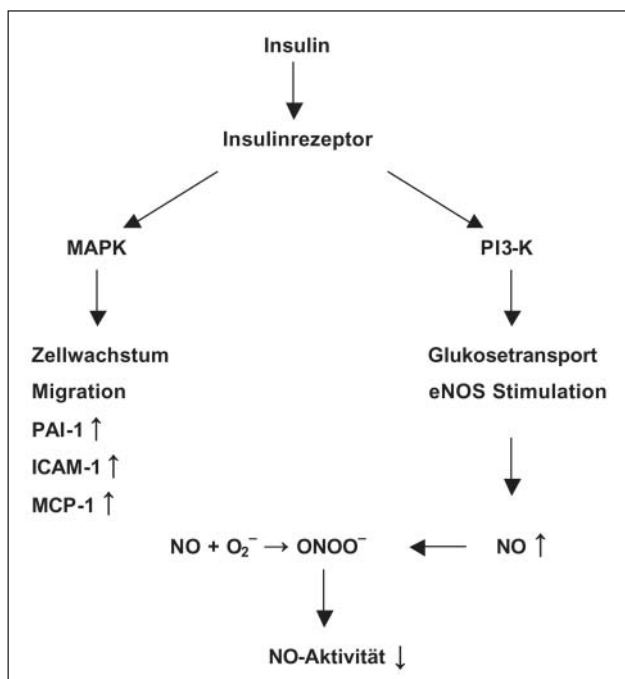


Abbildung 1: Mitogen aktivierter Proteinkinase-Pathway und Phosphatidylinositol 3-Kinase-Pathway. Mod. nach [8]. Abkürzungen siehe Text.

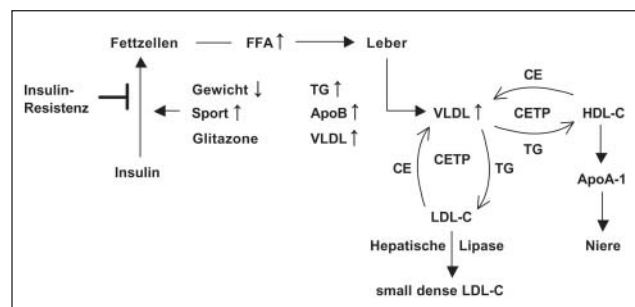


Abbildung 2: Bildung von small dense LDL-Cholesterinpartikeln. Mod. nach [10].

verminderte Proteolyse des Apolipoprotein B (ApoB). Im Plasma werden die TG des triglyzeridreichen VLDL-C gegen Cholesterinester (CE) des LDL-C durch das Cholesterinester-Transfer-Protein (CETP) ausgetauscht. So entsteht ein cholesterinesterverarmtes, jedoch triglyzeridreiches LDL-C. Diese TG werden durch die hepatische Lipase hydrolysiert, wodurch kleine, dichte LDL-Partikel (small dense LDL-C) entstehen. Die Cholesterinester im Kern des HDL-C werden ebenfalls durch das CETP gegen TG aus dem VLDL-C ausgetauscht, wodurch ein triglyzeridangereichertes cholesterinesterreduziertes HDL-C entsteht. Dieses kann schneller in der Niere abgebaut werden, woraus verminderte Plasmaspiegel des HDL-C resultieren. Damit haben Diabetiker in vermindertem Maße einen Schutz gegen vaskuläre Ereignisse.

HDL-C wirkt auf verschiedene Weise kardioprotektiv. Zu nennen sind der reverse Cholesterintransport, die Inhibierung der LDL-Oxidation, die Reduktion von erhöhten Spiegeln der Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, vascular cell adhesion molecule VCAM-1, E-Selectin) und eine gesteigerte Fibrinolyse. Wie erwähnt, vermindert HDL-C die Lipidoxidation im LDL-C-Partikel und transportiert diese Moleküle zur Leber, um sie zu eliminieren. Oxydierte Phospholipide im LDL-C stimulieren die Produktion von MCP-1, Interleukin-8 (IL-8) sowie von „macrophage colony-stimulating factor“ und induzieren die Adhäsion von Monozyten an der Endothelzelloberfläche [11]. Das Apolipoprotein A-1 (ApoA-1) und ApoA-2 reduzieren Peroxyde in Phospholipiden und Cholesterinestern durch Sulfoxidation von Methioninresten. Einen direkten protektiven Effekt von HDL-C am Endothel bewirkt die Bindung an SR-B1 mit nachfolgender Stimulation der NO-Bildung. HDL-C konnte die durch oxidiertes LDL-C (ox-LDL-C) stimulierte Expression von E-Selektin, P-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 inhibieren und die Endothelzellapoptose verhindern. HDL-C kann aber auch die durch Komplementaktivierung induzierte Endothelzellzerstörung und Nekrose blockieren [12]. Physiologische Konzentrationen von HDL-C stimulieren die Produktion von PGE und PGI₂ in glatten Muskelzellen und Endothelzellen. Des weiteren wird die Halbwertszeit von PGI₂ durch Blockade seiner Oxydation zu 6-Keto-Prostaglandin-F₂β verlängert. Der plättchenaktivierende Faktor (PAF) wird von aktivierten Endothelzellen synthetisiert und stimuliert die Plättchenaggregation und Kontraktion glatter Muskelzellen. HDL-C inhibiert die Synthese von PAF in aktivierten Endothelzellen. LDL-C und glykosyliertes LDL-C vermindern die Bildung von „tissue plasminogen“ (tPA) und erhöhen die Produktion von „plasminogen activator-inhibitor-1“ (PAI-1) im Sinne eines prothrombotischen Milieus. HDL-C wiederum normalisiert das Verhältnis zwischen tPA und PAI-1 [13]. Durch all diese Effekte wirkt HDL-C antiinflammatorisch und antiatherogen. Verminderte Spiegel von HDL-C wie bei Diabetes mellitus können diesen Schutz nicht bieten.

■ Asymmetrisches Dimethylarginin – ein kardiovaskulärer Risikofaktor

NO wird aus L-Arginin durch das Enzym NO-Synthase gebildet. Im Körper kommen dem L-Arginin chemisch ähnliche Verbindungen vor, die an den entsprechenden Stellen ein oder zwei Methylgruppen tragen, und so die Bildung von NO

kompetitiv blockieren können. Eine dieser Substanzen ist asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA). Bei einer Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren sind erhöhte ADMA-Spiegel nachgewiesen worden. Dazu zählen Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Hypertriglyzeridämie und Hyperhomocysteinämie. Erhöhte ADMA-Spiegel sind mit kardiovaskulären Komplikationen wie Insult, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und ausgeprägter Atherosklerose assoziiert [14].

ADMA wird durch Methylierung von Argininresten in Proteinen durch die Protein-Arginin-Methyltransferase (PRMT) synthetisiert. Dabei wird eine Methylgruppe von S-Adenosyl-L-Methionin (SAM) auf jeden Guanido-Stickstoff des Argininrestes übertragen. Daraus resultiert ein methyliertes Argininderivat (Protein mit ADMA) und S-Adenosyl-L-Homocystein (SAH). Durch Hydrolyse des methylierten Proteins entsteht ADMA. ADMA ist ein kompetitiver Inhibitor der eNOS, es führt zur Entkoppelung der NOS und damit zur vermehrten Bildung freier Sauerstoffradikale. Alle Methylarginine werden renal ausgeschieden und z. T. durch das Enzym Dimethylarginin-Pyruvat-Aminotransferase (DPT) zu α -Ketosäuren metabolisiert. Der größere Anteil von ADMA wird über die Dimethylarginin-Dimethylamino-Hydrolase (DDAH) abgebaut [15] (Abb. 3).

Eine Infusion von ADMA bewirkt bei gesunden Probanden einen Anstieg des Blutzuckers und peripheren Widerstandes, einen Abfall des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz. Eine längere NOS-Inhibition durch ADMA führt zur Linksherzhypertrophie und verminderter Na⁺-Ausscheidung, was zur Entwicklung einer Hypertonie beiträgt [16]. Eine fettreiche Mahlzeit verdoppelt bei Diabetikern den ADMA-Spiegel und war mit einer vorübergehenden Störung der flußvermittelten Vasodilatation am Unterarm vergesellschaftet [17]. Wenn die Blutzuckerwerte durch Metformin oder Rosiglitazon verbessert werden, sinkt der ADMA-Spiegel ab [18].

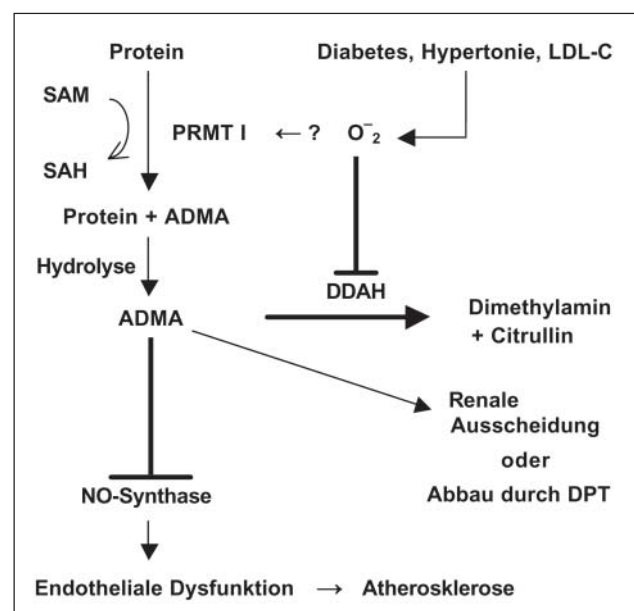


Abbildung 3: Bildung, Abbau und Elimination von ADMA. Mod. nach [15].

Auch ACE-Hemmer und AT_1 -Rezeptorblocker senken bei Hypertonikern die ADMA-Spiegel [19]. Bei niereninsuffizienten Patienten sind erhöhte ADMA-Spiegel der zweithöchste Prädiktor der Gesamtmortalität nach dem Alter [20].

Auf zellulärer Ebene reduziert ADMA die NO-Synthese und steigert die Bildung von ROS. Gleichzeitig wird die Adhäsivität von Monozyten für Endothelzellen erhöht. Mononukleäre Zellen von Patienten mit Hypercholesterinämie sind hyperadhäsiv, dies korreliert positiv mit dem Plasma-ADMA-Spiegel. Ähnliches gilt für die Thrombozyten. ADMA aktiviert auch den NF- κ B und induziert so die Expression proinflammatorischer Zytokine und Adhäsionsmoleküle. LDL-C und ox-LDL-C erhöhen die ADMA-Bildung in Endothelzellen [21]. ADMA ist relativ stabil und kann zwischen Zellen diffundieren. So kann ADMA von einer Zelle die NO-Produktion einer anderen Zelle inhibieren. Dies ist für Makrophagen und Endothelzellen nachgewiesen und dürfte auch für glatte Muskelzellen und Endothelzellen gelten [22]. Wie erwähnt, wird ADMA durch DDAH metabolisiert. Eine Verminderung dieser Enzymaktivität durch oxidativen Streß wie bei Hyperglykämie, Hyperhomocysteinämie, erhöhtem ox-LDL-C und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) sowie erhöhten Werten proinflammatorischer Zytokine steigert den ADMA-Spiegel im Plasma [23].

■ „Advanced glycation end products“ (AGE) und Atherosklerose

Obwohl die Hyperglykämie eine Reihe von proatherogenen Mechanismen in Gang setzt, ist der wichtigste Weg in der Pathogenese der akzelerierten Atherosklerose beim Diabetiker der Anstieg nicht-enzymatischer Glykosylierung von Proteinen und Lipiden mit der Bildung und Ablagerung von „advanced glycation end products“ (AGE). Diese nicht-enzymatische Glykosylierung erfolgt durch eine kovalente Bindung von Aldehyden oder Ketongruppen von reduzierten Zuckern an freie Aminogruppen von Proteinen mit der Bildung labiler Schiff'scher Basen. Diese Schiff'schen Basen unterliegen einem Rearrangement zu mehr stabilen Ketoaminen, die als Amadoriprodukt bezeichnet werden. Diese Amadoriprodukte können in eine Reihe von hoch reaktionsfähigen Karbonylverbindungen

abgebaut werden. Eine solche Verbindung ist 3-Desoxyglukoson, aber auch Glyoxal und Methylglyoxal, die wiederum mit freien Aminogruppen reagieren, um intermediäre Glykosylierungsprodukte zu bilden [24]. Die initialen und intermediären Glykosylierungsprodukte unterliegen einer Reihe weiterer chemischer Reaktionen, aus denen schließlich irreversible AGEs entstehen (Abb. 4).

Immunhistochemische Analysen von atherosklerotischen Plaques mit monoklonalen Anti-AGE-Antikörpern zeigten sowohl diffuse extrazelluläre als auch dichte intrazelluläre AGE-Ablagerungen in Makrophagen und glatten Muskelzellen. Dabei korrelierte die AGE-Konzentration mit dem Schweregrad der atherosklerotischen Läsionen. AGE stören die Integration und Funktion von Gefäßen, indem sie Verbindungen zwischen Makromolekülen und der Gefäßwand herstellen, wodurch eine Reihe von Zellen am Endothel adhären werden können. Daneben gibt es rezeptorabhängige und rezeptorunabhängige Mechanismen, die unter Stimulation mit AGE den atherosklerotischen Prozeß vorantreiben.

Rezeptorunabhängige Effekte von AGE

Kollagen unterliegt durch AGE einer nicht enzymatischen Glykosylierung und ändert dadurch seine funktionalen Eigenschaften. Lipoproteine wie LDL-C, aber auch Immunglobuline (IgG) werden kovalent über AGE an Kollagen gebunden. Die Glykosylierung betrifft das ApoB-1 und Phospholipidkomponenten des LDL-C. Dadurch kommt es zu Veränderungen der LDL-C-Clearance und erhöhter Empfindlichkeit für oxidative Modifikationen [26]. Die Aufnahme von glykosyliertem LDL-C durch Makrophagen erfolgt in einem höheren Maße als von nativem LDL-C über den nicht spezifischen „scavenger“-Rezeptor. Die entstehenden Schaumzellen sind ein Charakteristikum einer atherosklerotischen Läsion.

Rezeptorvermittelte Effekte von AGE

Neben dem „scavenger“-Rezeptor wurde ein Rezeptor für AGE (RAGE) gefunden, der zur Immunglobulinsuperfamilie gehört, und sowohl als Multiligandenrezeptor als auch als intrazelluläres Signalüberträgerprotein fungiert. RAGE gibt es aber auch an Zelloberflächen, wo sie die Endozytose und den Abbau von AGE-modifizierten Molekülen vermitteln und so für den Katabolismus von AGE verantwortlich sind [27]. Ein Beispiel für die multiliganden Eigenschaft des Rezeptors ist die Bindung von S100 A12, einem Polypeptid der S100/Calgranulin-Familie von proinflammatorischen Zytokinen. S100 A12 konkurrenziert mit S100 B, einem weiteren Protein dieser S100/Calgranulin-Familie. AGE und S100/Calgranuline werden in jeder entzündlichen Läsion, insbesondere bei Diabetikern, gefunden. An Stellen vaskulärer Läsionen, wo AGE und S100/Calgranuline vermehrt gefunden werden, kommt es auch zur erhöhten Expression von RAGE an Makrophagen, glatten Muskelzellen und Endothelzellen. Das gleichzeitige Vorhandensein von RAGE und seiner Liganden führt zu verlängerter Aktivierung von Zellen und weiterer Expression des Rezeptors. Im Gegensatz zu anderen Rezeptoren, die bei steigendem Spiegel ihrer Liganden verringert werden, erfolgt durch RAGE-Liganden eine vermehrte Rezeptorexpression [28].

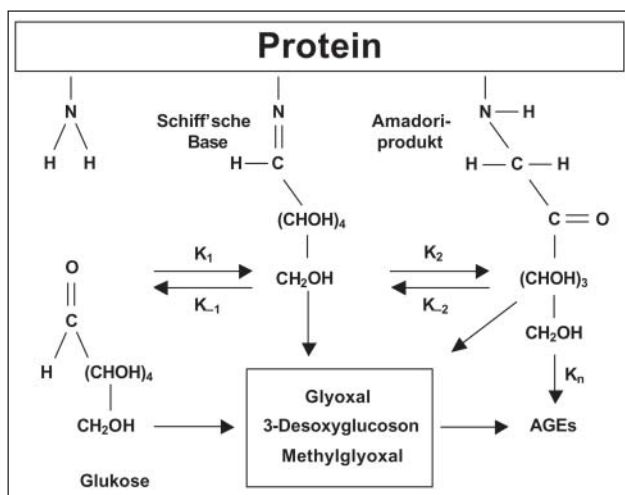


Abbildung 4: Bildung von „advanced glycation end products“. Mod. nach [25].

Am Gefäßsystem führt die Interaktion von AGE mit dem RAGE an der Endothelzelloberfläche zu intrazellulärer Bildung von ROS, wobei die Aktivierung der NAD(P)H-Oxydase eine große Rolle spielt. ROS aktivieren den Transkriptionsfaktor NF κ B, der zur Transkription und Aktivierung verschiedener Gene führt, die im Rahmen der Entzündung und Atherosklerose wichtig sind. In der Folge steigen die Konzentrationen von TNF- α und TNF- β , die Interleukine 1,6 und 8 (IL-1, IL-6, IL-8), Interferon- γ und Adhäsionsmoleküle an [29]. In die Bildung von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen sind zahlreiche intrazelluläre signalübertragende Wege involviert, wie MAP-Kinase, PI3-Kinase, NAD(P)H-Oxydase, cdc42/rac usw. Die Interaktion von AGE mit Makrophagen induziert eine Änderung des Phänotyps hin zu aktivierten Makrophagen. Diese setzen unter AGE-Stimulation „platelet derived growth factor“ (PDGF), „insulin-like growth factor-1“ sowie proinflammatorische Zytokine, wie IL-1 β und TNF- α , frei. Des Weiteren wird die Zellmigration induziert. Im Gegensatz zu löslichen AGEs führen immobilisierte AGEs zur Verlangsamung der Migration (Apotaxis). Die Folge ist, daß an Stellen von immobilisierten AGEs im Gewebe vermehrt Makrophagen einwandern, die dort verbleiben und aktiviert sind [30]. In Plaques von Diabetikern wurde in Makrophagen eine Überexpression von RAGE mit überschießender Entzündungsreaktion nachgewiesen. Dies trug zur Plaquestabilisierung und Expression von Matrixmetalloproteinasen bei.

Bei Vorhandensein von AGE weisen SMC erhöhte proliferative Aktivität auf und setzen Fibronektin frei. Dies geschieht offensichtlich durch von Makrophagen freigesetzte Zytokine und Wachstumsfaktoren. Glatte Muskelzellen von Diabetikern weisen eine verminderte vasodilatierende Antwort auf NO auf. Sie zeigen eine verstärkte Migration in entstehende atherosklerotische Plaques, wo sie extrazelluläre Matrix bilden. Andererseits unterliegen SMC von Diabetikern einer verstärkten Apoptose. Durch diese, aber auch durch Zytokine induziert, resultiert eine Reduktion der Kollagensynthese mit vermehrter Produktion von Matrixmetalloproteinasen. Daraus resultiert wiederum eine Destabilisierung der Plaques mit Plaqueruptur.

Das Endothel ist ebenfalls AGE ausgesetzt, welche sich auf zirkulierenden Proteinen und Zellen, aber auch in der subendothelialen Matrix befinden. Die Interaktion von AGE mit RAGE verursacht eine Störung der Barrierefunktion des Endothels mit erhöhter Permeabilität der Endothelzellen sowie erhöhtem Transit von Makromolekülen [31]. Unter AGE kommt es zu Veränderungen der antithrombotischen Funktion des Endothels. Die Folge ist eine Reduktion der Expression von Thrombomodulin, bei gleichzeitiger Induktion der Expression von „tissue factor“ (TF), wodurch eine eher prokoagulatorische Oberfläche entsteht. Die Bindung von AGE an endotheliale RAGE führt auch zu einer Verarmung zellulärer antioxydativer Mechanismen mit der Bildung von ROS. Diese aktivieren NF- κ B, wodurch „tissue factor“, E-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 exprimiert werden. Folglich kommt es zu vermehrter Interaktion von zirkulierenden Monozyten mit dem Gefäßendothel bei Diabetikern. Neben der Blockade der NO-Aktivität ist AGE auch in der Lage, die Expression von Endothelin-1 zu induzieren [25, 32].

■ Thrombozyten und Diabetes mellitus

Thrombozyten von Diabetikern sind größer als jene von Nichtdiabetikern. Die Ursache liegt möglicherweise in einer Stammzellfunktionsstörung der Megakariozyten, wobei dies aber auch eine Reaktion auf die chronische Aktivierung sein kann. Das erhöhte Thrombozytenvolumen ist mit Retinopathie und aktivierter Gerinnung vergesellschaftet. Schon die Exposition von Thrombozyten von gesunden Probanden sowie von Patienten mit und ohne Diabetes gegenüber hohen Glukosekonzentrationen für nur eine Stunde erhöht die Thrombozytenreagibilität. Dabei kommt es zu deutlich vermehrter Expression von P-Selektin und in geringerem Maße zur Aktivierung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren (GPIIb/IIIa-Rezeptor) [33]. Die Rezeptorzahl an GPIIb/IIIa-Rezeptoren pro Thrombozyt steigt um 20–26 %. Die erhöhte Plättchenaktivität zeigt sich auch in vermehrter Expression von Thrombospondin (α -Granula), GP53, der vermehrten Produktion von von Willebrand-Faktor und Faktor-VIII-Antigen, was zur Plättchenaggregation führt. Auch Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin werden vermehrt freigesetzt. In den Phospholipidmembranen von Thrombozyten wurden bei Diabetikern höhere Konzentrationen von Arachidonsäurederivaten gefunden. Im Rahmen des Cyclooxygenase-Pathways werden Thromboxan A₂ (TXA₂) und PGH₂ gebildet. Die vermehrte Freisetzung vasokonstringierender, proatherosklerotischer Faktoren wird teilweise über die Metabolik beeinflusst. Die erhöhte TXA₂-Produktion steht offensichtlich im Zusammenhang mit erniedrigten Spiegeln von Glutathion (GSH) und GSH-Peroxydase. Hohe TXA₂-Spiegel erhöhen den Thrombozytenumsatz und die Fibrinogenbindung. Durch Normalisierung des Glukosespiegels kann diese Plättchenhypersensitivität positiv beeinflusst werden [34].

Diabetes mellitus erhöht die Aktivität von Matrixmetalloproteinasen (MMP) in Endothelzellen. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit dem Glukosespiegel und dem oxidativen Streß. MMPs sind zink- und kalziumabhängige Endopeptidasen, die die Zellmigration und den Gewebsabbau durch Monozyten und SMC fördern. Sie werden in atheromatösen Plaques, aber auch in Thrombozyten besonders von Diabetikern gebildet. MMP-9 ist ein Prädiktor der Albuminurie beim Diabetiker und beeinflusst das Plaquewachstum sowie die Angiogenese. Aktivierte Thrombozyten exprimieren CD154 (ein CD40-Ligand) und schlagen damit eine Brücke zwischen Inflammation und Thrombose. Der CD40-Ligand bindet an Endothelzellen und Monozyten und stimuliert so die TF-Expression, die Synthese von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und die Aktivierung von MMPs. Er induziert auch ein Entzündungssignal in den Zellen der Gefäßwand, wobei durch die Stimulation von GPIIb/IIIa die Expression von CD40 und CD62 (P-Selektin) gefördert wird [35].

AGE sind, wie bereits erwähnt, Produkte einer nicht enzymatischen Reaktion zwischen Glukose und Aminogruppen von Proteinen. Das Ausmaß der Glykosylierung der Proteine der Plättchenmembran beim Diabetiker beeinflusst die Membranfluidität. Durch verminderte Fluidität sind Membranrezeptoren vermehrt und länger verschiedenen Stimulatoren ausgesetzt, was zur Hypersensitivität der Thrombozyten beiträgt. AGE erhöhen die Plättchenaggregation um ca. 40–50 % durch

oxidative Streßmechanismen (über AGE gebildete ROS). Aber auch die durch Glykosylierung subendothelialer Proteine verminderte NO-Aktivität erhöht die Thrombozytenaggregationsneigung.

Die besondere Ausprägung und Progression der Atherosklerose beim Diabetiker ergibt sich daraus, daß die genannten Mechanismen durch die metabolischen Veränderungen (Hyperglykämie, ADMA, AGE) über viele Jahre konstant stimuliert werden. Der Weg von Hyperinsulinämie über das metabolische Syndrom, der gestörten Glukosetoleranz bis hin zum Typ-2-Diabetes mellitus geht parallel mit der Progression von der endothelialen Dysfunktion zur Atherosklerose. Das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion mit verminderter NO-Aktivität repräsentiert nicht nur eine Störung der Vasodilatation, sondern ist auch Ausdruck der Inflammation, Oxydation und Thrombose der Gefäßwand. Mit dem Fortschreiten der Insulinresistenz steigt auch die Inzidenz der Mortalität an koronarer Herzkrankheit. So verdoppelt sich die Mortalität bei gestörter Glukosetoleranz und ist 3- bis 4fach höher beim Typ-2-Diabetes mellitus. Aufgrund der verstärkten oxidativen Mechanismen, der Inflammation und Thrombose sind Plaques von Diabetikern besonders instabil und neigen häufiger zur Ruptur mit dem Auftreten klinischer Ereignisse.

In vielen Fällen bestehen neben dem Diabetes mellitus eine Hypertonie, eine Hyperlipidämie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion mit den bei diesen Krankheitsbildern noch zusätzlich aggravierenden Faktoren der Endothelfunktionsstörung, auch sind viele Diabetiker Raucher. Dieses Risikoprofil erklärt die schon früh auftretende und progredient verlaufende Atherosklerose beim Diabetiker.

Literatur:

- King IP, Aubert RE, Hermann WH. Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in USA adults. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1291–7.
- Hauner H, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1989–2001. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2632–38.
- Sixt S, Schuler G, Niebauer J. Diabetes mellitus Typ 2 und koronare Herzkrankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1385–9.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Miltiadis NL, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT. Coronary plaque composition and macrophage infiltration in atherectomy specimen from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180–4.
- Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: Current concepts. *Am J Med* 2004; 116: 11S–22S.
- Craeger MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 1527–32.
- Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl): 10J–17J.
- Cosentino F, Eto M, de Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, Kouroedov A, Gatti CD, Joch H, Volpe M, Lüscher TF. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase 2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 1017–23.
- Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low density lipoprotein, and triglycerides: A current review. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl): 5L–10L.
- Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): 8–14.
- Calabresi L, Gomarasci M, Franceschini G. Endothelial protection by high density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1724–31.
- O'Connell BJ, Genert J. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation* 2001; 104: 1978–83.
- Böger RH. Asymmetrisches Dimethylarginin als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 820–4.
- Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine. The Über Marker? *Circulation* 2004; 109: 1813–9.
- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023–30.
- Fard A, Tuck CH, Donis JA. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2039–44.
- Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric synthase inhibitor. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1420–6.
- Delles C, Schneider MP, John S. Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT-1-receptor blockade reduce the levels of asymmetric N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 590–3.
- Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–7.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Tsao PS. An endogenous inhibitor of nitric synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2287–95.
- Fickling SA, Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Vallance P, Whitley G. Regulation of macrophage nitric oxide synthesis by endothelial cells: a role for N^G, N^G dimethylarginine. *Acta Physiol Scand* 1999; 167: 145–50.
- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824–33.
- Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N. Immunological detection of a novel advanced glycation end product. *Mol Med* 2001; 7: 783–91.
- Basta G, Schmidt AM, de Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implication for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Card Vasc Res* 2004; 63: 582–92.
- Bucala R, Mitchell R, Arnold K. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 1995; 270: 820–32.
- Schmidt AM, Hasu M, Popov D. Receptor for advanced glycation end products has a central role in vessel wall interactions and gene activation in response to circulating AGE-proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8807–11.
- Wendt T, Bucciarelli L, Qu W. Receptor for advanced glycation end products and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 228–37.
- Schmidt AM, Hori O, Chen JX. Advanced glycation end products interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1395–403.
- Kirstein M, Brett J, Radoff S. Advanced protein glycosylation induces transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of platelet-derived growth factor: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010–4.
- Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy: soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 238–43.
- Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P. Endothelin-1 transcription is controlled by nuclear factor-kappa B in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes* 2000; 49: 1561–70.
- Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1362–5.
- McDonald JW, Duprue J, Rodger NW. Comparison of platelet thromboxan synthesis in diabetic patients on conventional insulin therapy and continuous insulin infusions. *Thromb Res* 1982; 28: 705–12.
- Freedman JE, Loscalco J. Platelet-monocyte aggregates. Bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105: 2130–2.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung