

Cievny endotelový rastový faktor u osôb s diabetom 2. typu

Staško J.¹, Chudý P.¹, Mištuna D.³, Galajda P.², Mokáň M.², Kubisz P.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského (JLF UK) a Martinskej fakultnej nemocnice (MFN), Martin, SR, ²I. interná klinika JLF UK a MFN, Martin, SR, ³I. chirurgická klinika JLF UK a MFN, Martin, SR

Súhrn

Cieľom klinickej štúdie bolo preskúmať vzťah medzi sérovými koncentraciami cievneho endotelového rastového faktora a parametrami endotelového poškodenia a dysfunkcie u osôb s diabetom 2. typu s normo- a mikroalbuminúriou. **Pacienti a metódy:** Do štúdie bolo zaradených 84 osôb s diabetom 2. typu, ktorí boli rozdelení do 2 podskupín: normoalbuminurickej (n = 42) a mikroalbuminurickej (n = 42). V kontrolnej skupine bolo 42 zdravých darcov krvi. U všetkých jedincov boli vyšetrené sérové koncentrácie cievneho endotelového rastového faktora a plazmatické koncentrácie von Willebrandovho faktora, solubilného trombomodulínu, inhibítora plazminogénového aktivátora, trombinom aktivovateľného inhibítora fibrinolýzy a tkanivového aktivátora plazminogénu metódou enzýmovej imunanalýzy (ELISA). **Výsledky:** Koncentrácie cievneho endotelového rastového faktora boli významne vyššie v podskupine diabetikov s normoalbuminúriou v porovnaní s kontrolnou skupinou (338,5, 202–432 pg/ml vs. 182, 124–211 pg/ml, p = 0,0443). Medzi koncentraciami cievneho endotelového rastového faktora v podskupine diabetikov s mikroalbuminúriou a kontrolnou skupinou nebol zistený štatisticky významný rozdiel. **Záver:** Sérový cievny endotelový rastový faktor by mohol byť citlivejším predpovedným faktorom obličkových cievnych zmien u pacientov s diabetes mellitus 2. typu než mikroalbuminúria.

Kľúčové slová: cievny endotelový rastový faktor, diabetes mellitus 2. typu, mikroalbuminúria, endotelová dysfunkcia, endotelové markery

Summary

Staško J., Chudý P., Mištuna D., Galajda P., Mokáň M., Kubisz P.: Vascular endothelial growth factor in persons with type 2 diabetes

Aim of the study was to investigate the relationship between the serum vascular endothelial growth factor concentration and parameters of endothelial injury and/or dysfunction in persons with type 2 diabetes mellitus with normo- or microalbuminuria. **Patients and methods:** Eighty-four persons with type 2 diabetes were divided in two subgroups (n = 42 each): normoalbuminuric and microalbuminuric. Forty-two blood donors were in control group. Serum vascular endothelial growth factor and the plasma concentrations of von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and tissue plasminogen activator were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all subjects. **Results:** The vascular endothelial growth factor concentration was significantly higher in normoalbuminuric diabetic group compared to controls (338.5, 202-432 pg/mL vs. 182, 124-211 pg/ml, p = 0.0443). The difference between microalbuminuric diabetic group and controls was not statistically significant. **Conclusions:** Serum vascular endothelial growth factor could be a more sensitive predictor of renal vascular changes in persons with diabetes mellitus type 2 than microalbuminuria.

Key words: vascular endothelial growth factor, diabetes mellitus type 2, microalbuminuria, endothelial dysfunction, endothelial markers

Transfuzie Hematol. dnes, 15, 2009, No. 3, p. 152–157.

Úvod

Cievny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) je endotelovo špecifický rastový faktor, ktorý stimuluje proliferáciu, diferenciáciu a prežívanie endotelových buniek, umožňuje vazodilatáciu závislú na endotele, navodzuje mikrovaskulárnu hyperpermeabilitu, zúčastňuje sa remodelácie intersticiálnej matrice a reguluje tvorbu kolaterál pri ischémii (1, 2).

VEGF zvyšuje aj permeabilitu glomerulov pre makromolekuly, čím vedie k zvýšenej proteinúrii, albuminúrii a extravazácii plazmatických bielkovín. Predpokladá sa, že tento mechanizmus má dôležitú úlohu v rôznych patologických stavoch, medzi ktoré patrí aj rozvoj endote-

lovej dysfunkcie pri diabetes mellitus (DM) (3). Zistilo sa, že inhibícia VEGF má priaznivé účinky na funkčné a štrukturálne poškodenia navodené diabetickým procesom, čo nasvedčuje na účasť VEGF v patofyziológii diabetickej nefropatie (1).

Vzťah medzi plazmatickými koncentraciami VEGF a diabetickými mikrovaskulárnymi komplikáciami, ako sú diabetická retinopatia a nefropatia u DM typu 1 a 2, sledovalo niekoľko štúdií (4–13). V experimentálnych štúdiách na zvieracom modeli ako aj v klinických štúdiách u osôb s DM typu 1 a 2 boli plazmatické hladiny VEGF zvýšené už vo včasnom štádiu diabetickej nefropatie (6–9, 14).

Von Willebrandov faktor (vWF) je známy marker aktivácie endotelu. V niektorých štúdiách sa zistili zvýšené koncentrácie vWF už u osôb s DM 2. typu s normoalbuminúriou.

minúriou alebo pri porušenej glukózovej tolerancii, zatiaľčo iní autori pozorovali zvýšené koncentrácie vWF až u mikroalbuminurických diabetikov (16–18).

Solubilný trombomodulín (sTM) je markerom poškodenia endotelu. sTM dobre koreluje s mikroalbuminúriou a jeho koncentrácie nie sú zvýšené u osôb s diabetom pri neprítomnosti cievnych komplikácií. Mikroalbuminúria je ako symptóm generalizovanej endotelovej dysfunkcie sprevádzaná zmenami koncentrácií sTM u osôb s diabetom, pričom zvýšenie koncentrácie sTM koreluje so stupňom exkrécie albumínu (19–21).

Trombínom aktivovateľný inhibitor fibrinolýzy (TAFI) tvorí dôležité spojenie medzi fibrinolýzou a koagulačnou kaskádou. Zvýšené plazmatické koncentrácie TAFI boli zistené u osôb s DM 2. typu, obezitou, inzulínovou rezistenciou a hypercholesterolémiou (22). U osôb s diabetom 2. typu s mikroalbuminúriou boli popísané významne vyššie plazmatické koncentrácie TAFI než u osôb s diabetom s fyziologickými koncentraciami albumínu v moči. Niektorí autori predpokladajú, že zvýšené koncentrácie TAFI u osôb s DM typu 2 majú úlohu nielen v mechanizme fibrinolýzy, ale aj pri endotelovom poškodení (22).

Inhibitor aktivátora plazminogénu-1 (PAI-1) je viacpartimentový proteín, ktorého plazmatické koncentrácie sa zvyšujú pri poškodení endotelu. U osôb s inzulínovou rezistenciou a DM boli popísané zvýšené plazmatické koncentrácie PAI-1. Leurs et al. zistil, že exkrécia albumínu koreluje u osôb s diabetom s aktivitou PAI-1 v moči (23).

Tkanivový aktivátor plazminogénu (tPA) je uvoľňovaný z endotelu a patrí medzi markery dysfunkcie a poškodenia endotelu. Zistilo sa, že koncentrácie tPA boli významne vyššie u osôb s DM 2. typu s normoalbuminúriou a s mikroalbuminúriou v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou (24).

Fragmenty protrombínu 1+2 (F1+2) sú priamym markerom generácie trombínu a aktivácie koagulácie. Frag-

menty F1+2 boli významne zvýšené u osôb s DM oproti zdravej kontrolnej skupine tej istej vekovej kategórie (25).

V literatúre je málo informácií o možnej úlohe VEGF ako markera endotelopatie a mikrovaskulárnych komplikácií u osôb s DM 2. typu s obličkovým poškodením.

Cieľom práce bolo posúdiť úlohu VEGF ako možného včasného markera endotelovej dysfunkcie. Z tohto dôvodu boli v štúdiu osôb s DM 2. typu vyšetrené sérové koncentrácie VEGF a plazmatické koncentrácie vybraných endotelových markerov (vWF, sTM) a markerov fibrinolýzy, ktoré majú vzťah k endotelovej dysfunkcii (TAFI, PAI-1, tPA).

Pacienti a metódy

Do štúdie bolo zaradených 84 osôb s DM 2. typu. Kritériá pre výber osôb s diabetom boli: vek >18 rokov, metabolická kompenzácia diabetu, neprítomnosť neskorých komplikácií diabetu, kontrolovaná arteriálna hypertenzia, neprítomnosť pridruženého nádorového, iného metabolického alebo zápalového ochorenia, neprítomnosť manifestného obličkového alebo pečeneového ochorenia a informovaný súhlas s účasťou v štúdiu. Všetky osoby s diabetom boli vyšetrené na nefrologickej ambulancii I. internej kliniky JLF UK a MFN. Zaradené osoby s DM 2. typu boli bez klinických a laboratórnych príznakov manifestnej diabetickej nefropatie a nemali ani klinické prejavy iných mikrovaskulárnych komplikácií DM (retinopatia, neuropatia). Osoby s diabetom boli rozdelené do 2 podskupín (v každej 42 osôb) podľa prítomnosti mikroalbuminúrie (> 30 a < 300 mg/24 hodín) na podskupinu s normoalbuminúriou (NAU) (≤ 30 mg/24 hodín) a podskupinu s mikroalbuminúriou (MAU) (> 30 mg/24 hodín). Kontrolnú skupinu tvorilo 42 zdravých darcov krvi.

Tab. 1. Demografické údaje, trvanie diabetu, klinické a laboratórne charakteristiky podskupín osôb s diabetom 2. typu.

	NAU	MAU	kontrolná skupina	p
počet pacientov	42	42	42	
vek [roky; priemer±SD] [rozsah]	61,8 ± 7,8 (53-77)	60,0 ± 7,2 (48-75)	55,4 ± 6,0 (47-66)	
pohlavie [muž/žena]	18/24	20/22	21/21	
trvanie diabetu [roky; priemer±SD] [rozsah]	8,2 ± 6,3 (2-16)	11,6 ± 8,1 (5-22)	<0,05	
parameter [jednotky]	referenčné hodnoty	NAU (n = 42)	MAU (n = 42)	p
BMI [kg/m²]	< 26	29,7 ± 3,9	31,9 ± 4,4	n.s.
systolický krvný tlak [mm Hg]	< 120	139,8 ± 18,5	142,8 ± 17,5	n.s.
diastolický krvný tlak [mm Hg]	< 80	81,3 ± 10,1	84,3 ± 9,6	n.s.
glykémia nalačno [mmol/l]	3,6-5,4	7,8 ± 3,1	8,2 ± 3,6	n.s.
HbA1c [%] (HPLC metóda)	4,0-6,1	8,4 ± 3,2	8,6 ± 2,7	n.s.
kreatinín [μmol/l]	< 114	91,4 ± 11,9	89,2 ± 13,4	n.s.
urea [mmol/l]	2,6-8,1	5,4 ± 1,3	5,0 ± 1,3	n.s.
glomerulárna filtrácia [ml/s]	0,8-1,2	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,7	n.s.
albuminúria [mg/24hodín]	≤ 30	17,4 IQR: 8,6-27,2	132,9 IQR: 81,5-300	<0,0001

NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, BMI = body mass index, HbA1c = glykovaný hemoglobín A1, HPLC = high pressure liquid chromatography; výsledky sú uvedené ako priemer ± SD, albuminúria je uvedená ako medián (IQR: dolný kvartil – horný kvartil), SD = smerodajná odchýlka, IQR = interkvartilový rozptyl, p = významnosť, n.s. = nevýznamný

Tab. 2. Antidiabetická, antihyperlipidemická a antihypertenzívna liečba osôb v oboch diabetických podskupinách.

	Diéta	PAD	Inzulín	PAD + Inzulín	Antihyper-lipidemiká
NAU-skupina (n = 42)	15	12	12	3	15
MAU-skupina (n = 42)	10	20	8	4	16
Spolu	25	32	20	7	31
Sartany	ACE-antagonisty	β-blokátory	Diuretiká	Ca-blokátory	
NAU-skupina (n = 42)	3	18	12	9	27
MAU-skupina (n = 42)	12	16	18	14	30
Spolu	15	34	30	23	57

NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, PAD = perorálne antidiabetiká, ACE-antagonisty = antagonisty angiotenzín konvertujúceho enzýmu

Demografické údaje, trvanie DM 2. typu a klinické a laboratórne charakteristiky osôb v oboch diabetických podskupinách sú uvedené v tabuľke 1.

Štúdia bola schválená inštitucionálnou Etickou komisiou a všetky osoby zaradené do štúdie podpísali informovaný súhlas s účasťou v štúdiu. Diagnóza DM 2. typu bola stanovená na základe kritérií a odporúčaní the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (26). Dvadsaťpäť osôb s DM 2. typu bolo kompenzovaných na diéte, 32 diabetikov bolo nastavených na perorálne antidiabetiká (13 osôb – biguanidy, 12 osôb – deriváty sulfonylurey, 5 osôb – kombinované prípravky, 2 osoby – tiazolidíndióny), 20 diabetikov bolo liečených inzulínom a 7 diabetikov bolo na kombinácii inzulínu a PAD. Sedemdesiatosem osôb s DM malo hypertenziu a boli liečené antihypertenzívami (36 v NAU skupine a 42 v MAU skupine). Na liečbe jedným antihypertenzívom boli traja diabetici z NAU skupiny a 12 diabetikov z MAU skupiny. Ostatní diabetici mali kombináciu antihypertenzív. Pri porovnaní oboch podskupín diabetikov (NAU a MAU) neboli medzi nimi výraznejšie rozdiely v zastúpení antidiabetickej a antihypertenzívnej liečby (tab. 2).

Vzorky na vyšetrenie zo žilovej krvi boli odobraté ráno na lačno. Pred odberom boli osoby s diabetom a zdraví jedinci najmenej 20 minút bez fyzickej aktivity. Vzorky séra a plazmy získané po scentrifugovaní boli zamrazené pri -70 °C až do času vyšetrenia. Sérové koncentrácie VEGF a plazmatické koncentrácie vWF, sTM, TAFI, PAI-1, tPA a F1+2 boli vyšetrené metódou enzýmovej imunoanalýzy (ELISA) použitím komerčne dostupných kitov. Sérový VEGF bol vyšetrený kitom Quantikine VEGF (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA). Plazmatické koncentrácie vWF, sTM, TAFI, PAI-1 a tPA boli stanovené kitmi Asserachrom (Diagnostica Stago, Asnières, Francúzsko) a fragmenty protrombínu F1+2 boli merané kitom Enzygnost F1+2 (Dade Behring, Marburg, SRN). 24-hodinová albuminúria bola vyšetrená rádioimunoanalýzou (Immunotech, Praha, Česká republika) a glykovaný hemoglobín (HbA1c) bol stanovený metódou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC). Ostatné hematologické a biochemické parametre boli merané štandardne používanými metódami laboratórií Kliniky hematológie a transfuziológie a Ústavu klinickej biochémie JLF UK a MFN.

Výsledky vyšetrení VEGF a sledovaných endotelových markerov boli vyjadrené vo forme: medián a interkvartilový rozptyl (IQR). Štatistické vyhodnotenie bolo urobené softvérom SPSS 12.0 pre Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) a na porovnanie parametrov v hodnotených skupinách bol použitý Kruskal-Wallisov test (modifikácia testu podľa Dwass-Steel-Chritchlow-Fligner). Korelácie boli hodnotené Spearmanovým koeficientom. Za štatisticky významné bolo považované $p < 0,05$.

Výsledky

Koncentrácie VEGF v sére a koncentrácie endotelových markerov v plazme sú uvedené v tabuľke 3 a zobrazené v grafoch 1–6.

VEGF v sére bol vyšší v NAU diabetickej podskupine v porovnaní so zdravými kontrolami ($p = 0,0443$). Nebol zistený významný rozdiel medzi VEGF v sére v MAU diabetickej podskupine a zdravej kontrolnej skupine ($p = 0,0941$) (tab. 3, graf 1).

Koncentrácie sTM a PAI-1 v plazme boli zvýšené v oboch diabetických podskupinách v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou (sTM: $p < 0,0001$ NAU, $p < 0,0011$ MAU; PAI-1: $p < 0,0001$ v oboch diabetických podskupinách) (tab. 3, graf 2, 3).

Koncentrácie vWF v plazme v oboch diabetických podskupinách neboli zvýšené v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou (vWF: $p = 0,8320$ NAU, $p = 0,2008$ MAU) (tab. 3, graf 4).

Koncentrácie TAFI v plazme boli zvýšené len v MAU podskupine v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,0005$ MAU, $p = 0,1690$ NAU) (tab. 3, graf 5).

Koncentrácie F1+2 v plazme boli významne zvýšené v oboch diabetických podskupinách oproti kontrolnej skupine ($p = 0,0001$ v NAU aj MAU podskupine) (tab. 3, graf 6).

V rámci oboch diabetických podskupín neboli zistené žiadne iné významné rozdiely v koncentráciách VEGF v sére a v koncentráciách endotelových markerov v plazme.

Pri hodnotení diabetických podskupín neboli nájdené ani žiadne korelácie medzi VEGF a endotelovými markermi s výnimkou slabej pozitívnej korelácie VEGF v sére a TAFI v plazme ($r = 0,434$; $p < 0,005$) v MAU podskupine. Významná bola aj pozitívna korelácia TAFI

Tab. 3. VEGF a endotelové markery v podskupinách osôb s diabetom 2. typu a v zdravej kontrolnej skupine.

parameter [jednotky]	NAU (n = 42)	p	MAU (n = 42)	p	kontrolná skupina (n = 42)
VEGF [pg/ml]	338,5 IQR: 202-432	<0,05	254 IQR: 149-559	n.s.	182 IQR: 124-211
sTM [ng/ml]	62 IQR 54,5-74	<0,0001	56 IQR 48,5-67,5	<0,0001	41,2 IQR: 29,5-50,1
vWF [IU/ml]	132 IQR: 106-153,8	n.s.	142 IQR: 114-181	n.s.	120 IQR: 97-157
PAI-1 [ng/ml]	71,95 IQR: 57-90,9	<0,0001	102 IQR: 63,4-124,4	<0,0001	27,9 IQR: 10,2-47,7
t-PA [ng/ml]	12,3 IQR: 7,4-12,9	n.s.	11,4 IQR: 7,9-15,6	n.s.	8,15 4,9-11,7
TAFI [%]	101,6 IQR: 76,8-140,8	n.s.	115,2 IQR: 94,4 195,2	<0,0001	75,2 IQR: 57,6-88

NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, VEGF = cievy endotelový rastový faktor, sTM = solubilný trombomodulín, vWF = von Willebrandov faktor, PAI-1 = inhibítor aktivátora plazminogénu, tPA = tkanivový aktivátor plazminogénu, TAFI = trombínom aktivovateľný inhibítor fibrinolýzy; výsledky sú uvedené ako medián (IQR: dolný kvartil – horný kvartil), IQR = interkvartilový rozptyl, p = významnosť, n.s. = nevýznamný

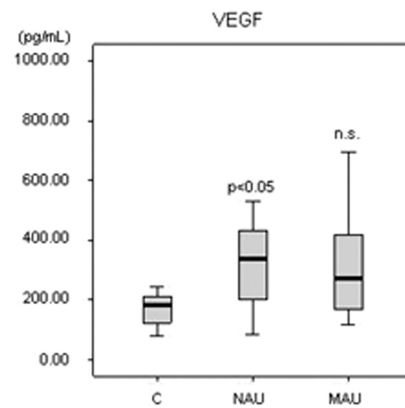
Tab. 4. VEGF v sére u osôb s diabetom typu 2 v závislosti od glykovaného hemoglobínu a od krvného tlaku.

	HbA1c < 8,0 %	HbA1c ≥ 8,0 %	p
VEGF [pg/ml]	348 IQR: 259-432	295 IQR: 186-374	n.s.
	TK ≤ 120/80	TK > 120/80	p
VEGF [pg/ml]	327 IQR: 229-496	290 IQR: 183-432	n.s.

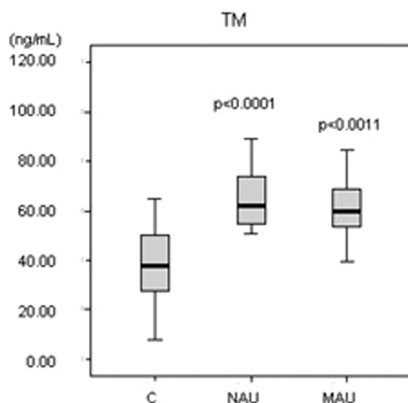
VEGF = cievy endotelový rastový faktor, HbA1c = glykovaný hemoglobín A1, TK = krvný tlak; výsledky sú uvedené ako medián (IQR: dolný kvartil – horný kvartil), IQR = interkvartilový rozptyl, p = významnosť, n.s. = nevýznamný

a F1+2 v plazme (r = 0,427; p = 0,001), opäť v MAU podskupine.

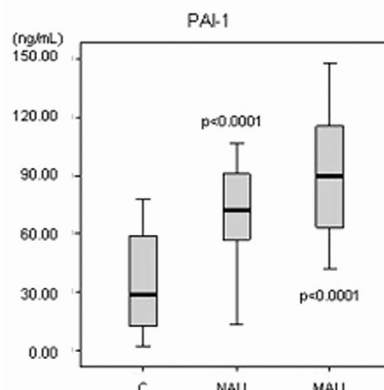
Pri zohľadnení koncentrácií HbA1c a krvného tlaku nebolo zistený významný rozdiel vo VEGF v sére medzi diabetikmi s normálnym a zvýšeným HbA1c a medzi diabetikmi s hypertenziou a bez hypertenzie (tab. 4).



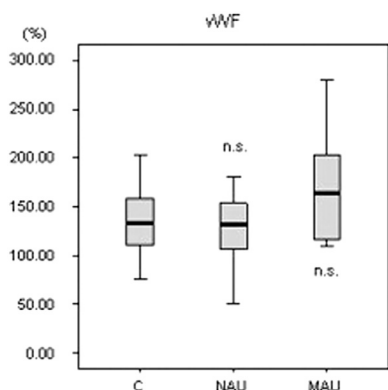
Graf 1. VEGF = cievy endotelový rastový faktor, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, n.s. = nevýznamný, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám



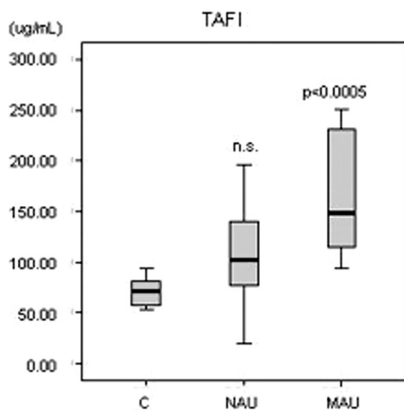
Graf 2. sTM = solubilný trombomodulín, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám



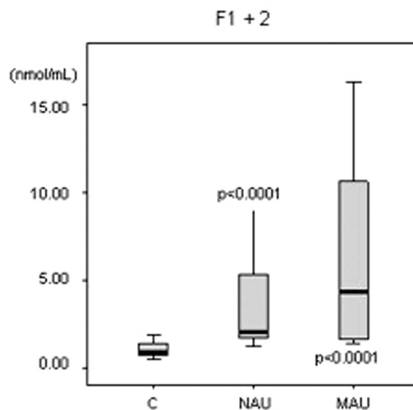
Graf 3. PAI-1 = inhibítor aktivátora plazminogénu, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám



Graf 4. vWF = von Willebrandov faktor, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, n.s. = nevýznamný, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám



Graf 5. TAFI = trombínom aktivovateľný inhibitor fibrinolýzy, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, n.s. = nevýznamný, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám



Graf 6. F1+2 = fragmenty protrombínu 1+2, C = kontrolná skupina, NAU = normoalbuminurická diabetická podskupina, MAU = mikroalbuminurická diabetická podskupina, p = významnosť bola vypočítaná pre každú diabetickú podskupinu v porovnaní ku kontrolám

rácie VEGF v sére u diabetikov 1. typu s nedostatočnou glykemickou kontrolou oproti diabetikom, ktorí boli adekvátne liečení. Na rozdiel od výsledkov týchto štúdií u osôb s DM 1. typu u našich diabetikov 2. typu neboli významné rozdiely koncentrácií VEGF v sére medzi skupinou diabetikov s normoalbuminúriou a mikroalbuminúriou, čo je v súlade s inými štúdiami u DM 2. typu (12–14). U našich diabetikov 2. typu taktiež nebola zistená závislosť medzi VEGF v sére a inými rizikovými faktormi diabetickej mikrovaskulárnych komplikácií (glykemickou kontrolou, hypertenziou, trvaním DM a vekom) (12–14, 28, 29).

V štúdií osôb s DM 1. typu Santilli et al. (8) považuje zvýšené sérové koncentrácie VEGF za včasný marker generalizovanej dysfunkcie endotelu. Naše výsledky u diabetikov s normoalbuminúriou potvrdzujú významné zvýšenie VEGF v sére už v čase, keď sa niektoré známe endotelové markery (vWF) ešte významne nezvyšujú. VEGF v sére však v našej štúdií nekoreloval so žiadnym endotelovým markerom (s výnimkou TAFI v podskupine diabetikov s MAU), a teda nemôže byť podľa týchto výsledkov považovaný za včasný marker dysfunkcie/poškodenia endotelu u osôb s DM 2. typu.

Diskusia

Kim et al. (13, 14) vyšetril plazmatické a močové koncentrácie VEGF u 107 osôb s DM 2. typu a u 47 zdravých kontrol. Osoby s diabetom rozdelil podľa pomeru močový albumín/kreatinín (ACR) do diabetickej normoalbuminurickej skupiny (n = 37), diabetickej mikroalbuminurickej skupiny (n = 37) a diabetickej skupiny so zjavnou proteinúriou (n = 33). V tejto štúdií sa VEGF v moči zvyšoval proporcionálne k močovej exkrécii albumínu, zatiaľ čo koncentrácie VEGF v plazme zostali nezmenené (13, 14). Naše výsledky sú čiastočne rozdielne od štúdie Kima et al., pretože naši diabetici s normoalbuminúriou mali významne vyššie koncentrácie VEGF v sére v porovnaní s kontrolnou skupinou. Zvýšené koncentrácie VEGF v plazme popísal u osôb s DM 2. typu aj Blann et al., ale len u diabetikov s aterosklerózou (11). Wasada et al. (10) zistil, že koncentrácie VEGF v plazme boli u osôb s DM 2. typu vyššie než u kontrol a súčasne mali sklon stúpať so zvýšením exkrécie albumínu v moči. Aj keď naše výsledky svedčia pre významný rozdiel VEGF v sére medzi normoalbuminurickými osobami s diabetom a zdravými kontrolami, nezistila sa závislosť zvýšenia VEGF v sére u diabetikov 2. typu na stupni mikroalbuminúrie. Naše výsledky a výsledky Kima et al. sú v súlade so závermi Shimadu et al. (12), ktorý zistil, že koncentrácie VEGF v plazme nekorelovali u osôb s DM 2. typu so stupňom albuminúrie.

U prepubertálnych, pubertálnych a mladých dospelých diabetikov 1. typu boli zistené tiež zvýšené koncentrácie VEGF v sére už pred manifestáciou nefropatie (6, 8, 27). U osôb s DM 1. typu boli tiež zistené významne zvýšené koncentrácie VEGF v sére u tých diabetikov, ktorí mali prítomnú retinopatiu alebo nefropatiu oproti diabetikom, ktorí tieto komplikácie nemali. Chiarelli et al. (6) potvrdil významne zvýšené koncent-

Záver

V súčasnosti je zrejmé, že VEGF má nepriaznivú úlohu v obličkovej fyziológii, čo bolo potvrdené množstvom experimentálnych štúdií a štúdií in vitro. Úloha VEGF v sére/plazme ako predpovedného ukazovateľa mikrovaskulárnych a endotelových zmien u osôb s DM 2. typu je však ešte stále nejasná a výsledky klinických štúdií sú nejednoznačné. Rozdiely vo výsledkoch klinických štúdií môžu byť spôsobené heterogenitou študovaných populácií a rozdielnym dizajnom štúdií. Naše výsledky svedčia o tom, že VEGF v sére by mohol byť citlivejším a včasnejším predpovedným ukazovateľom obličkových vaskulárnych zmien než mikroalbuminúria. VEGF v sére však podľa našich výsledkov nie je spoľahlivým ukazovateľom progresie obličkového poškodenia. V súvislosti s tým zatiaľ nemožno jednoznačne zodpovedať otázku, či by VEGF v sére/plazme mohol byť spoľahlivým markerom endotelovej dysfunkcie/poškodenia a jeho progresie u osôb s DM 2. typu.

Pod'akovanie

Práca bola podporená projektmi Vega 1/3381/06 a 1/00067/08 a projektmi UK 77/2007 a 421/2008.

Literatúra

1. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004; 65: 2003–2017.
2. Clayton JA, Chalothorn D, Faber JE. Vascular endothelial growth factor-A specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia. *Circ Res* 2008; 103: 1027–1036.
3. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron-Physiology* 2007; 106: 26–31.
4. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1427–1430.
5. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000; 43: 1205–1223.
6. Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabetes UK. Diabet Med* 2000; 17: 650–656.
7. Knöbl P, Schernthaner G, Schnack C, et al. Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1045–1050.
8. Santilli F, Spagnoli A, Mohn A, et al. Increased vascular endothelial growth factor serum concentrations may help to identify patients with onset of type 1 diabetes during childhood at risk for developing persistent microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3871–3876.
9. Hovind P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl 75): S56–S61.
10. Wasada T, Kawahara R, Katsumori K, Naruse M, Omori Y. Plasma concentration of immunoreactive vascular endothelial growth factor and its relation to smoking. *Metabolism* 1998; 47: 27–30.
11. Blann AD, Belgore FM, McCollum CN, Silverman S, Lip PL, Lip GY. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes. *Clin Sci* 2002; 102: 187–194.
12. Shimada K, Baba T, Neugebauer S, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in Japanese Type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 386–390.
13. Kim NH, Kim KB, Kim DL, et al. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes UK. Diabet Med* 2004; 21: 545–551.
14. Kim NH, Oh JH, Seo JA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 167–177.
15. Cha DR, Kang YS, Han SY, et al. Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *J Endocrinol* 2004; 183: 183–194.
16. Heywood DM, Mansfield MW, Grant PJ. Levels of von Willebrand factor, insulin resistance syndrome, and a common vWF gene polymorphism in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13: 720–725.
17. Collier A, Rumley A, Rumley AG, et al. Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes* 1992; 41: 909–13.
18. Schmitz A, Ingerslev J. Haemostatic measures in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 1990; 7: 521–525.
19. Gabat S, Keller C, Kempe HP, et al. Plasma thrombomodulin: a marker for microvascular complications in diabetes mellitus. *Vasa* 1996; 25: 233–241.
20. Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, Aso Y, Takemura Y. Clinical significance of measurements of urinary and serum thrombomodulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33: 99–104.
21. Nilsson TK, Hellsten G, Amiral J. Plasma thrombomodulin concentrations in relation to cardiovascular risk factors in a population sample. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 455–458.
22. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 736–741.
23. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolfenbuttel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1340–1345.
24. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M, Sakata T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114–1120.
25. Gruden G, Cavallo-Perin P, Romagnoli R, Olivetti C, Frezet D, Pagano G. Prothrombin fragment 1 + 2 and antithrombin III-thrombin complex in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 1994; 11: 485–488.
26. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S5–S20.
27. McLaren M, Elhadd TA, Greene SA, Belch JJ. Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients. *Clin Appl Thromb Haemost* 1999; 5: 21–24.
28. Chaturvedi N, Fuller JH, Pokras F, Rottiers R, Papazoglou N, Aiello LP. EUCLID Study Group. Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of type 1 diabetes mellitus: the influence of ACE inhibition. *Diabet Med* 2001; 18: 288–294.
29. Sharp PS, Al-Mrayat M, Valabhji J, Kearney TM, Wright D. Serum levels of vascular endothelial growth factor in diabetic subjects: the relationship with blood pressure. *Diabetologia* 1998; 41: 984–985.

Doc. MUDr. Ján Staško, Ph.D.

Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a MFN

Kollárova č. 2

036 59 Martin

Slovensko

e-mail: stasko@jfmed.uniba.sk

Doručeno do redakcie: 31. 3. 2009

Přijato: 1. 6. 2009