

Cezary Watała, Magdalena A. Boncler, Marcin Różalski

**ZNACZENIE UWARUNKOWAŃ GENETYCZNYCH
W DYSFUNKCJACH UKŁADU HEMOSTAZY
W CUKRZYCY – POTENCJALNE CZYNNIKI RYZYKA
POWIKŁAŃ NACZYNIOWYCH¹**

Określenie czynników etiopatogenetycznych choroby naczyniowej u pacjentów z cukrzycą oraz ustalenie jednoznacznych mechanizmów leżących u podłoża zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w cukrzycy pozostaje nadal dyskusyjne. Na podstawie zebranych danych sądzi się, że zwiększona częstość występowania choroby naczyniowej w cukrzycy może być swoistą konstelacją uwarunkowań metabolicznych (jako konsekwencji stanu cukrzycowego) oraz predyspozycji genetycznych pacjenta. Zaburzenia w układzie krzepnięcia i układzie fibrynolizy, będące przynajmniej częściowo następstwem szeroko rozumianych nieprawidłowości metabolicznych w cukrzycy, mogą być dopełnieniem do uwarunkowań genetycznych zaburzeń układu hemostazy oraz znacząco przyczyniać się do wzrostu ryzyka wystąpienia późnocukrzycowych powikłań. Sądzi się coraz powszechniej, że genetyczne uwarunkowania zaburzeń układu hemostazy (włączając strukturę i funkcje glikoprotein płytek krwi) współdecydują, lub nawet odgrywają nadrzędną rolę w zwiększaniu ryzyka późnocukrzycowych powikłań w różnych typach cukrzycy. Poznanie częstości występowania oraz możliwość monitorowania wybranych polimorfizmów genetycznych układu hemostazy mogłoby zatem przyczynić się do wyjaśnienia przyczyn zróżnicowanej odpowiedzi fenotypowej w zakresie dysfunkcji układu hemostazy u pacjentów z cukrzycą. Można przypuszczać, że na podstawie uzyskanych tą drogą informacji łatwiejsza byłaby identyfikacja i wyodrębnienie wśród pacjentów tzw. „grup zwiększonego ryzyka” rozwoju choroby naczyniowej oraz ingerencja farmakologiczna i zapobieganie przynajmniej niektórym zaburzeniom układu hemostazy w tych grupach pacjentów.

Ostatnie lata owocują dostarczaniem kolejnych dowodów związku pomiędzy cukrzycą a częstością choroby naczyniowej w aspekcie zaburzeń procesów hemostazy w cukrzycy [16, 78]. Dotychczasowe badania jednoznacznie wskazują na związek cukrzycy z podwyższonym ryzykiem powstawania zmian miażdżycowych oraz komplikacjami zakrzepowo-zatorowymi.

¹ Praca finansowana częściowo z projektu naukowo-badawczego KBN nr 4P05B 056 14.

Wiadomo, że cukrzyca znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń układu krążenia. Powikłania naczyniowe prowadzące do zawału mięśnia sercowego czy zatorów stwierdza się znacznie częściej w grupach chorych z cukrzycą, gdzie są one jedną z głównych bezpośrednich przyczyn powodujących przedwczesną śmierć. Sprawne zapobieganie tym przykrym następstwom cukrzycy jest istotnie utrudnione, głównie dlatego, że: 1) dokładne mechanizmy zmian zachodzących w układzie hemostazy pozostają wciąż niezupełnie wyjaśnione, 2) ich wykrywanie jest możliwe dopiero w stosunkowo późnej fazie rozwoju cukrzycy i występowania powikłań naczyniowych. Zaburzeniom występującym w funkcjonowaniu układu hemostazy u osób z cukrzycą przypisuje się wielowątkowy charakter: z jednej strony zwraca się uwagę na wiodącą rolę płytek krwi w kształtowaniu patomechanizmu zaburzeń naczyniowych u pacjentów z cukrzycą, z drugiej – na zwiększenie trombinogenezy przy jednoczesnym upośledzeniu sprawności funkcjonowania układu antykoagulacyjnego i układu fibrynolitycznego [16, 69, 77, 78].

AKTYWACJA I REAKTYWNOŚĆ KRWINEK PŁYTKOWYCH W CUKRZICY – ROLA RECEPTORÓW BŁONOWYCH

W kontekście takiej wielowątkowości dysfunkcji układu hemostazy, warto pamiętać, że krwinki płytkowe odgrywają istotną rolę w patofizjologii wielu chorób o etiopatologii wspólnej lub pokrewnej z chorobą zakrzepowo-zatorową lub chorobą naczyniową [13, 22, 82]. Przegląd literatury pozwala wnioskować o ogromnym zainteresowaniu zjawiskiem aktywacji krwinek płytkowych w różnych zespołach chorobowych, w tym także cukrzycy. Powszechnie sądzi się, że zwiększona lub zaburzona interakcja płytek ze składnikami ściany naczyń w cukrzycy mogłaby wynikać z nadwrażliwości płytek u osób chorych na cukrzycę [16, 69, 71, 78, 81]. Badania prowadzone wcześniej w naszym zespole oraz przez inne grupy badawcze wykazały, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 może dochodzić do zaburzeń struktury i funkcji białek receptorowych błon płytkowych, czego następstwem jest zwiększona wrażliwość płytek na działanie czynników aktywujących, prowadząca do aktywacji płytek i nasilonej reakcji uwalniania [71, 72]. Taką zwiększoną reaktywność płytek krwi próbuje się tłumaczyć m.in. zmianami w ekspresji receptorów na powierzchni błony plazmatycznej tych komórek [69, 79]. Jak wykazano, za zmienioną ekspresję białek receptorowych błon płytkowych w cukrzycy mogą w dużej mierze odpowiadać zmiany dynamicznych parametrów błon komórkowych płytek krwi w cukrzycy. Wiąże się to zarówno z rozchwianiem metabolizmu lipidów w cukrzycy, jak i podwyższoną nieenzymatyczną glikozylacją białek błonowych [71, 80,

81]. Liczne zaburzenia funkcji krwinek płytkowych w cukrzycy mogą być zarówno przyczyną, jak i skutkiem (a nie wykluczone, że i jednym, i drugim) choroby naczyniowej. Rozchwianie metabolizmu węglowodanów i lipidów w cukrzycy sprawia, że cukrzyca jest stanem patologicznym, który może szczególnie sprzyjać podwyższonej wrażliwości płytek krwi, chociaż etiologia takiej nadwrażliwości pozostaje nie do końca wyjaśniona na poziomie molekularnym. Bezpośrednią konsekwencją nadwrażliwości płytek mogłyby być wyższe stężenia substancji o działaniu prozakrzepowym we krwi pacjentów, uwalniane z ziarnistości płytek w czasie ich aktywacji [29]. W literaturze można znaleźć informacje na temat zależności między występowaniem choroby wieńcowej a zwiększoną skłonnością płytek do reakcji uwalniania [39, 47, 50, 68]. Wskazuje się na potencjalne znaczenie nadwrażliwości płytek oraz podwyższonego uwalniania tromboksanu u pacjentów chorych na cukrzycę. Warto podkreślić, że oba symptomy obserwuje się często u chorych bez jakichkolwiek udokumentowanych klinicznie powikłań naczyniowych [16, 49, 71]. Jakkolwiek rola właściwej ekspresji receptorów błonowych w procesie agregacji jest obecnie bezsporna, nadal nie wyjaśniona pozostaje rola procesów prowadzących do transdukcji sygnału w płytce w kształtowaniu podwyższonej wrażliwości płytek w cukrzycy.

Aktywacja krwinek płytkowych jest złożonym, kilkuetapowym procesem, który obejmuje zwiększoną ruchliwość krwinek płytkowych, zmiany kształtu płytek, uwalnianie zawartości ziarnistości wewnątrzpłytkowych oraz agregację [5, 75, 76]. Podczas kontaktu z kolagenem odsłoniętym po uszkodzeniu śródbłonna naczyń lub podczas interakcji ze sztucznymi powierzchniami płytki krwi zmieniają kształt z dyskooidalnego na kulisty, formują pseudopodia ułatwiające kontakt z podłożem i z sąsiednimi płytkami, w efekcie zaś następuje adhezja płytek do podłoża, która inicjuje dalsze etapy aktywacji płytek – reakcję uwalniania i agregację. Aktywacja płytek następuje na drodze interakcji określonego ligandu ze swoistym receptorem na powierzchni błony cytoplazmatycznej i jest przykładem przekazywania sygnałów przez błonę komórkową do wnętrza lub na zewnątrz komórki. Interakcja określonego ligandu z jego receptorem na powierzchni błony jest warunkiem powstawania odpowiednich mediatorów reakcji uwalniania wewnątrz płytek. Błona płytkowa jest wyposażona w swoiste receptory dla licznych płytkowych agonistów, takich jak trombina, ADP, tromboksan, adrenalina itp. oraz ligandów (np. fibrynogen, czynnik von Willebranda) [4, 15, 37, 54, 61]. We wszystkich przypadkach mechanizm aktywacji jest podobny. Oddziaływanie ligandu z receptorem błony płytkowej wzmacnia aktywność fosfolipazy C w błonie komórkowej, która na drodze hydrolizy fosfatydyloinozytola-4,5-difosforanu prowadzi do powstania dwóch wewnątrzkomórkowych mediatorów: diacyloglicerolu (DAG) oraz inozytolotrifosforanu (IP_3). DAG aktywuje kinazę białkową C, a ta z kolei fosforyluje białko odpowiedzialne

za inicjację reakcji uwalniania. Nie bez znaczenia jest tutaj udział kinaz tyrozynowych związanych z błonami komórkowymi płytek. IP_3 odpowiada za napływ jonów wapniowych do cytoplazmy, co prowadzi do fosforylacji miozyny (zmiana kształtu płytki) oraz do aktywacji fosfolipazy A_2 uwalniającej z fosfolipidów błony płytkowej kwas arachidonowy (źródło tromboksanu A_2). Należy w tym miejscu wspomnieć, że aktywność kinazy białkowej C wzrasta istotnie pod wpływem hiperglikemii, która w ten sposób mogłaby podwyższać stężenie diacyloglicerolu i napędzać aktywację płytek krwi u pacjentów z cukrzycą [58, 62]. Całokształt, nie do końca jeszcze poznanych, procesów biochemicznych zachodzących w powiązaniu z receptorami błonowymi oraz białkami cytoszkieletu obejmuje m. in. wywoływanie przez wiązanie ligandu zmian konformacyjnych receptorów oraz uruchomienie układu fosfolipazy C, aktywację kinaz (zwłaszcza tyrozynowych), skupianie się receptorów (*clustering*), aktywację-inhibicję układu cykloazy adenylowa-difosfoesterazy, aktywację fosfataz białek szkieletu [6, 12, 14]. W przekazywaniu sygnału przez błonę cytoplazmatyczną biorą udział integralnie związane z nią białka: receptory błonowe, białka G oraz enzymy efektorowe (PLC, PLA_2 , CA). Do prawidłowej kooperacji wszystkich elementów i prawidłowego przewodzenia sygnału aktywacji konieczna jest optymalna płynność błony komórkowej umożliwiająca właściwą konformację białek błonowych oraz niezakłócone interakcje białkowo-lipidowe. Dotyczyć to może szczególnie frakcji tzw. lipidów granicznych. Dane literaturowe potwierdzają kluczową rolę stanu dynamicznego błon komórkowych w przenoszeniu sygnału aktywacji w różnych komórkach, m. in. w krwinkach płytkowych [25, 66, 67, 70]. Wpływ płynności dwuwarstwy lipidowej błon komórkowych na przekazywanie wewnątrzkomórkowego sygnału aktywacji był wielokrotnie opisywany, także w badaniach dotyczących układu hemostazy oraz płytek krwi w szczególności [32, 64, 66, 67, 73]. Zmiany dynamicznych parametrów błon komórkowych płytek krwi w cukrzycy mogą powodować reorganizację dwuwarstwy lipidowej błony komórkowej płytek krwi. Reorganizacja taka może się sprowadzać w równym stopniu do zmian konformacyjnych glikoprotein powierzchniowych (w tym receptorów), jak i dotyczyć frakcji lipidów granicznych. W nowych warunkach może na przykład dochodzić do interakcji białkowo-lipidowych, których efektem jest uwalnianie wewnątrzpłytkowego Ca^{2+} oraz niespecyficzne pobudzenie enzymów efektorowych. Hipotezę taką potwierdzałyby m. in. uzyskane przez nas wyniki, które wskazują, że różne czynniki modulujące płynność błon powodują dezorganizację dwuwarstwy lipidowej błon płytkowych i drastycznie ograniczają transdukcję wielokanałowego sygnału prowadzącego do aktywacji płytek krwi [70].

Badania krwinek płytkowych, prowadzone w warunkach eksperymentalnych *ex vivo* [25, 26, 56, 57], jednoznacznie wskazują nie tylko na wysoce

zindywidualizowaną wrażliwość płytek na działanie czynników aktywujących, lecz również na różną skuteczność inhibitorów ograniczających aktywację płytek. Wydaje się, że skuteczność tych samych inhibitorów jest często różna u różnych pacjentów. Nasze wstępne obserwacje wskazują, że podatność i wrażliwość płytek na czynniki niespecyficznie uruchamiające szlaki transdukcji sygnału w komórce może być nasiloną w niektórych stanach patologicznych, np. u pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego lub cukrzycą typu 2.

Obserwacje te skłaniają do przekonania, że:

a) niektóre stany patologiczne mogą szczególnie sprzyjać takiej wrażliwości płytek o etiologii nie do końca wyjaśnionej na poziomie molekularnym, lub/i

b) uwarunkowania genetyczne (dotyczące np. polimorfizmu integryn płytkowych lub białek 'zaangażowanych' w generację i transdukcję sygnału w komórce [18, 41–43, 53]) mogą odgrywać niepoślednią rolę w kształtowaniu odpowiedzi płytek na czynniki aktywujące.

Zaobserwowany związek indukowanej w warunkach *ex vivo* aktywacji płytek ze zmianami płynności błon płytkowych, jakie towarzyszyły takiej aktywacji, upoważniły nas do wysunięcia hipotezy, że zmiany parametrów dynamicznych błon krwinek płytkowych mogą leżeć u podstaw nieswoistej generacji i transdukcji sygnału w płytkach [70]. Teoretycznie można założyć, że osoby „obciążone dziedzicznie” typem błony komórkowej o parametrach biofizycznych predestynujących do łatwego wyzwalańia sygnału aktywacji płytek krwi powinny być bardziej narażone na zmiany miażdżycowe naczyń. Jednym z zasadniczych pytań pozostaje, jak dalece efekt takiego osobniczego zróżnicowania odpowiedzi płytek mógłby być dopełniający do zaburzeń metabolicznych w cukrzycy w kształtowaniu dysfunkcji układu hemostazy [16, 20, 24, 78].

Dysfunkcje takie mogą być wymierną determinantą występowania późnocukrzycowych powikłań naczyniowych. Fakt, że dyskryminacja między grupami „niskiego” i „wysokiego” ryzyka takich powikłań nie jest jedynie prostym odzwierciedleniem wyrównania metabolicznego cukrzycy, wskazuje na potencjalne znaczenie indywidualnych predyspozycji pacjenta do zmienionej reaktywności płytek krwi. Gromadzone są coraz liczniejsze dane wskazujące, że o takiej indywidualnej odpowiedzi płytek w zakresie ich wzajemnego oddziaływania, a także ich interakcji z komórkami śródbłonna łożyska naczyniowego w warunkach zróżnicowanych sił ścinających przepływu krwi, mogą decydować polimorfizmy genetyczne glikoprotein/receptorów błony płytkowej. Polimorfizmy takie mogłyby kształtować fenotypowy przejaw molekularnych mechanizmów transdukcji sygnału w płytkach, zaś u osób chorych, u których cukrzyca stanowi czynnik środowiskowy zasadniczo potęgujący fenotypowe skutki występowania takiego polimorfizmu (uwarunkowania metaboliczne), zmiany w ekspresji i/lub penetracji niektórych

genów mogłyby prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych.

Coraz powszechniej uważa się, że uwarunkowania genetyczne (dotyczące np. polimorfizmu integrzyn płytkowych lub białek 'zaangażowanych' w generację i transdukcję sygnału w komórce, np. α GPIb, CD36, GPIIb-IIIa) mogą odgrywać niepoślednią rolę w kształtowaniu odpowiedzi płytek na czynniki aktywujące [18, 41–43, 53]. Przypuszcza się na przykład, że polimorfizm powtórzeń tandemowych w regionie makroglikopeptydu glikoproteiny GPIIb (fragmentu receptora dla czynnika von Willebrand) może mieć istotny związek z podatnością płytek na aktywację w warunkach dużych sił ścinających (*high shear stress*) [43]. Podobnie, zainteresowanie multifunkcjonalną glikoproteiną CD36 błony płytkowej nie jest przypadkowe, lecz wynika z faktu, że białku temu przypisuje się szereg funkcji mających, jak się sądzi, wspólny mianownik w inicjacji i propagacji zmian miażdżycowych. Glikoproteina ta może funkcjonować jako receptor dla bardzo licznych ligandów, począwszy od trombospondyny i kolagenu, a skończywszy na utlenionych i zmodyfikowanych LDL. Jej rola w powstawaniu komórek piankowatych wydaje się bezsporna, chociaż z drugiej strony nie do końca wyjaśniona pozostaje jej rola jako pośrednika transdukcji sygnału w płytkach krwi [18, 19, 21, 44, 51]. Zgromadzone dane doświadczalne skłaniają zatem do przypuszczenia, że dysfunkcje płytek krwi u diabetyków, przejawiające się np. ich wzmoczoną aktywacją i podwyższoną agregabilnością, mogą być nie tylko następstwem zaburzeń metabolizmu w cukrzycy, lecz wynikać również z indywidualnej predyspozycji genetycznej osobnika do rozwoju choroby naczyniowej.

DYSFUNKCJE UKŁADU ANTYKOAGULACYJNEGO I UKŁADU FIBRYNOLITYCZNEGO U OSÓB CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Zmianom miażdżycowym obserwowanym w cukrzycy często towarzyszą także zaburzenia układu fibrynolitycznego [27, 28, 34–36, 40, 48, 60, 63, 65], jednak mechanizm powstawania tych zaburzeń pozostaje nie wyjaśniony i przebiega różnie w różnych stadiach rozwoju tej choroby. Istnieje zgodność co do faktu występowania zahamowania aktywności fibrynolitycznej u pacjentów z cukrzycą typu 2, pomimo obserwowanego często podwyższonego poziomu tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Tłumaczy się to wzrostem aktywności PAI-1 i występowaniem nieaktywnych kompleksów t-PA/PAI-1 [3, 55]. Nie wyklucza się tutaj roli uszkodzeń komórek śródbłonna i związanej z tym wzmoczonej reakcji uwalniania PAI-1 do osocza [17].

Obraz ten nie jest tak klarowny i jednoznaczny w cukrzycy typu 1 [27]. Duże zróżnicowanie kliniczne badanych pacjentów, różne formy leczenia oraz brak jednolitej metodologii sprawia, że jak dotąd brak jest jasnego, pełnego obrazu funkcjonowania systemu fibrynolitycznego we wczesnej fazie rozwoju tej choroby. Dane wskazujące na obniżenie aktywności fibrynolitycznej zebrane w różnych grupach pacjentów chorych na cukrzycę [2, 9, 11] podważają tezę o zaburzeniach układu fibrynolitycznego jako następstwa powikłań cukrzycowych, a zahamowanie aktywności fibrynolitycznej może być wręcz przyczyną obserwowanych później zaburzeń układu krążenia. Niewykluczone, że istnieje tutaj naturalny mechanizm obronny, który mógłby być tłumiony na dalszych etapach rozwoju cukrzycy [30, 33, 55]. Istnieją również dane świadczące o związku dysfunkcji układu fibrynolitycznego u pacjentów z cukrzycą z częstością polimorfizmów genetycznych jego wybranych składników, np. polimorfizmem 4G/5G regionu promotorowego PAI-1 [45, 46]. Dopelnieniem na szali obniżonej funkcjonalności mechanizmów przeciwdziałających tendencjom zakrzepowo-zatorowym w cukrzycy może być upośledzenie działania układu antykoagulacyjnego na drodze nieenzymatycznej glikozylacji jego składników, np. antytrombiny III i białka C [7, 8, 31]. Coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie interakcji niektórych składników układu antykoagulacyjnego i fibrynolitycznego z innymi białkami (np. czynnik V, Lp(a)), nawet tych, których rolę w kształtowaniu równowagi układu hemostazy dopiero co zaczynamy doceniać (trombomodulina, trombospondyna) [38]. I tak na przykład, polimorfizm wybranych regionów w cząsteczce białka C wiąże się z jego obniżoną aktywacją przez kompleks trombomodulina-trombina na powierzchni komórek śródbłonna. Wydaje się prawdopodobne, że polimorfizm taki mógłby „maskować” efekt paradoksu trombiny [23, 52]. Wykrycie nowego, genetycznego markera dziedzicznej trombofilii, jakim wydaje się polimorfizm PT²⁰²¹⁰G/A w genie protrombiny, jest kolejnym elementem składającym się na poznanie i zrozumienie patofizjologii, niektórych przynajmniej chorób naczyniowych. Doniesienia ostatnich lat sugerują możliwy związek pomiędzy podwyższoną generacją trombiny w osoczu a tym polimorfizmem. Szczególnie wysoką częstość allelu A (głównie w postaci heterozygotycznej) odnaleziono u pacjentów z zakrzepicą żyłą, chorobą wieńcową i zawałem mięśnia sercowego, w rodzinnej trombofilii oraz w przypadku innych chorób charakteryzujących się stanami nadkrzepliwości. Zainteresowanie tym polimorfizmem jest tym większe, że dostrzega się potencjalne znaczenie bezpośredniego związku między poziomem ekspresji genu protrombiny a nasileniem trombinogenezy. Badania wykazują, że występowanie tej zmiany genetycznej koreluje z podwyższonym poziomem protrombiny w osoczu, a osoby noszące zmutowany wariant genu protrombiny w pozycji 20210 charakteryzuje ok. 3-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy żyłnej [1, 59, 74]. Ponieważ u pacjentów z cukrzycą

stwierdza się często zaburzenia równowagi pomiędzy układem krzepnięcia a fibrynolizy, m. in. nasiloną trombinogenezę prowadzącą do stanów nadkrzepliwości [10], można byłoby oczekiwać, że występowanie takiego polimorfizmu prowadzi do zwiększonej generacji trombiny u niektórych pacjentów z cukrzycą.

PODSUMOWANIE

Z epidemiologicznego oraz klinicznego punktu widzenia pozostaje istotne, że zaburzenia funkcji krwinek płytkowych, nasilona trombinogeneza oraz dysfunkcje układu antykoagulacyjnego i/lub fibrynolitycznego w cukrzycy mogą przyczyniać się do przyspieszonego rozwoju choroby naczyniowej w niektórych grupach pacjentów z cukrzycą. Należy pamiętać, że chociaż dysfunkcje układu hemostazy nie są swoiste dla stanu cukrzycowego, to jednak panuje powszechne przekonanie, że zmiany w układzie hemostazy, stosunkowo często ujawniające się u osób z cukrzycą [10, 16, 78], mogą przyczyniać się do szybszej progresji zmian miażdżycowych w niektórych typach cukrzycy. Kontrowersyjne pozostaje, czy cukrzyca prowadzi do dysfunkcji układu hemostazy nawet w przypadku nieobecności zmian naczyniowych. Jednym z zasadniczych pytań pozostaje, jak dalece efekt osobniczej predyspozycji genetycznej do nasilania ryzyka wystąpienia dysfunkcji w układzie fibrynolizy, układzie antykoagulacyjnym, czy też dysfunkcji płytek, mógłby być dopełniający do zaburzeń metabolicznych w cukrzycy przy zwiększaniu ryzyka późnocukrzycowych powikłań naczyniowych w niektórych typach cukrzycy [10, 16, 20, 27]. Właściwa dyskryminacja czynników etiopatogenetycznych choroby naczyniowej oraz ustalenie jednoznacznych mechanizmów leżących u podłoża zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w cukrzycy pozostaje nadal dyskusyjne, a co bardzo prawdopodobne, zwiększona częstość występowania choroby naczyniowej w cukrzycy może być swoistą konstelacją uwarunkowań metabolicznych (jako konsekwencji stanu cukrzycowego) oraz predyspozycji genetycznej pacjenta. Zaburzenia w układzie krzepnięcia i układzie fibrynolizy, będące przynajmniej częściowo następstwem szeroko rozumianych nieprawidłowości metabolicznych w cukrzycy, mogą być dopełnieniem do uwarunkowań genetycznych zaburzeń układu hemostazy oraz występowania późnocukrzycowych powikłań. Określenie, które grupy osób chorych na cukrzycę charakteryzują się zwiększoną częstością występowania dysfunkcji płytek krwi, układu fibrynolizy oraz układu antykoagulacyjnego wydaje się zatem fundamentalnym krokiem zmierzającym do zweryfikowania hipotezy, że genetyczne uwarunkowania leżące u podłoża dysfunkcji płytek krwi, układu fibrynolizy czy układu antykoagulacyjnego współdecydują o zwiększaniu ryzyka późnocukrzycowych powikłań naczyniowych w różnych grupach osób z cukrzycą.

LITERATURA

- [1] Arruda V. R., Annichino-Bizzacchi J. M., Goncalves M. S., Costa F. F. (1997), *Thromb. Haemost.*, **78**, 1430-1433.
- [2] Asplund Carlson A., Hamsten A., Wiman B., Carlson L. A. (1993), *Diabetologia*, **36**, 817-825.
- [3] Auwerx J., Bouillon R., Collen D., Geboers J. (1988), *Arteriosclerosis*, **8**, 68-72.
- [4] Bennett J. S., Kolodziej M. A. (1992), *Dis. Mon.*, **38**, 577-631.
- [5] Berman C. L., Yeo E. L., Wencel-Drake J. D., Furie B. C., Ginsberg M. H., Furie B. (1986), *J. Clin. Invest.*, **78**, 130-137.
- [6] Blockmans D., Deckmyn H., Vermeylen J. (1995), *Blood Rev.*, **9**, 143-156.
- [7] Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. (1983), *Diabetes*, **32**, 680-684.
- [8] Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. (1984), *Diabetes*, **33**, 532-535.
- [9] Carmassi F., Morale M., Puccetti R., De Negri F., Monzani F., Navalesi R., Mariani G. (1992), *Thromb. Res.*, **67**, 643-654.
- [10] Ceriello A. (1993), *Diabetologia*, **36**, 1119-1125.
- [11] Ceriello A., Quatraro A., Marchi E., Barbanti M., Giugliano D. (1993), *Diabete. Metab.*, **19**, 225-229.
- [12] Chao W., Olson M. S. (1993), *Biochem. J.*, **292**, 617-629.
- [13] Clemetson J. K. (1996), *Platelets: a practical approach*, ed. S. P. Watson, K. S. Authi, Oxford University Press, Oxford, 299-318.
- [14] Clemetson K. J. (1995), *Thromb. Haemost.*, **74**, 111-116.
- [15] Colman R. W. (1991), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **197**, 242-248.
- [16] Colwell J. A., Winocour P. D., Lopes-Virella M. F. (1990), *Diabetes Mellitus, Theory and Practice*, ed. H. Rifkin, D. Porte, New York, Elsevier, 249-287.
- [17] Davi G., Violi F., Catalano I., Giammarresi C., Putignano E., Nicolosi G., Barbagallo M., Notarbartolo A. (1991), *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **2**, 41-45.
- [18] Daviet L., McGregor J. L. (1996), *Platelets*, **7**, 117-124.
- [19] Daviet L., McGregor J. L. (1997), *Thromb. Haemost.*, **78**, 65-69.
- [20] Diamantopoulos E. J., Raptis S. A., Mouloupoulos S. D. (1992), *Horm. Metab. Res.*, **26**, 95-102.
- [21] Duttaroy A. K., Gordon M. J., Campbell F. M., Crosbie L. C. (1996), *Platelets*, **7**, 291-295.
- [22] George J. N., Shattil S. J. (1991), *N. Engl. J. Med.*, **324**, 27.
- [23] Gerlitz B., Grinnell B. W. (1996), *J. Biol. Chem.*, **271**, 22285-22288.
- [24] Gisinger C., Watanabe H., Colwell J. A. (1990), *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.*, **40**, 169-176.
- [25] Golański J., Pietrucha T., Baj Z., Greger J., Watala C. (1996), *Thromb. Res.*, **83**, 199-216.
- [26] Golański J., Pietrucha T., Baj Z., Greger J., Watala C. (1997), *Thromb. Res.*, **85**, 127-132.
- [27] Gough S. C., Grant P. J. (1991), *Diabet. Med.*, **8**, 898-905.
- [28] Gough S. C., Rice P. J., McCormack L., Chapman C., Grant P. J. (1993), *Diabet. Med.*, **10**, 638-642.
- [29] Gray R. P., Mohamedali V., Patterson D. L. H., Yudkin J. S. (1995), *Thromb. Haemost.*, **73**, 261-267.
- [30] Hajar K. A., Harpel P. C., Jaffe E. A., Nachman R. L. (1986), *J. Biol. Chem.*, **261**, 11656-11662.

- [31] Hall P., Tryon E., Nikolai T. F., Roberts R. C. (1986), *Clin. Chim. Acta.*, **160**, 55–62.
- [32] Hoek J. B., Taraschi T. F., Rubin E. (1988), *Semin. Liver Dis.*, **8**, 36–46.
- [33] Jokaji H., Asakura H., Saito M., Uotani C., Kumabashiri I., Morishita E., Yamazaki M., Matsuda T. (1990), *Japanese. J. Geriatr.*, **27**, 699–705.
- [34] Juhavague I., Alessi M. C., Vague P. (1996), *Ann. Med.*, **28**, 371–380.
- [35] Julius U. (1995), *Versicherungsmedizin.*, **47**, 60–63.
- [36] Keber I., Keber D. (1992), *Haemostasis*, **22**, 187–194.
- [37] Kieffer N., Phillips D. R. (1990), *Annu. Rev. Cell Biol.*, **6**, 329–357.
- [38] Koeleman B. P., Reitsma P. H., Bakker E., Bertina R. M. (1997), *Thromb. Haemost.*, **77**, 873–878.
- [39] Kolarov P., Tschoepe D., Nieuwenhuis H. K., Gries F. A., Strauer B., Schultheiss H. P. (1996), *Eur. Heart J.*, **17**, 1216–1222.
- [40] Kwaan H. C. (1992), *Diabetes.*, **41**, 32–35.
- [41] Lasne D., Krenn M., Pingault V., Arnaud E., Fiessinger J. N., Aiach M., Rendu F. *Thromb. Haemost.* (XVIth Congress ISTH, Florence, Italy, June 6–12, 1997), (1997), **78** (Suppl.), 231. (abstract).
- [42] Lopez J. A. (1994), *Blood Coagul. Fibrinolysis*, **5**, 97–119.
- [43] Lopez J. A., Ludwig E. H., McCarthy B. J. (1992), *J. Biol. Chem.*, **267**, 10055–10061.
- [44] Mannel D. N., Grau G. E. (1997), *J. Clin. Pathol-Mol. Pathol.*, **50**, 175–185.
- [45] Mansfield M. W., Stickland M. H., Grant P. J. (1995), *Thromb. Haemost.*, **74**, 1032–1034.
- [46] Mansfield M. W., Stickland M. H., Grant P. J. (1995), *Thromb. Haemost.*, **74**, 842–847.
- [47] Markovitz J. H., Roubin G. S., Parks J. M., Bittner V. (1996), *Coronary Artery. Dis.*, **7**, 657–665.
- [48] McGill J. B., Schneider D. J., Arfken C. L., Lucore C. L., Sobel B. E. (1994), *Diabetes*, **43**, 104–109.
- [49] Modesti P. A., Fortini A., Gensini G. F., Vanni D., Prisco D., Abbate R. (1991), *Thromb. Res.*, **63**, 541–548.
- [50] Murakami T., Komiyama Y., Masuda M., Kido H., Nomura S., Fukushima S., Karakawa M., Iwasaka T., Takahashi H. (1996), *Eur. J. Clin. Invest.*, **26**, 996–1003.
- [51] Navazo M. D. P., Daviet L., Ninio E., McGregor J. L. (1996), *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **16**, 1033–1039.
- [52] Nishioka J., Ido M., Hayashi T., Suzuki K. (1996), *Thromb. Haemost.*, **75**, 275–282.
- [53] Nurden A. T. (1995), *Thromb. Haemost.*, **74**, 345–351.
- [54] Nurden A. T. (1996), *Eur. Heart J.*, **17**, 1293–1294.
- [55] Ostermann H., Tschoepe D., Greber W., Meyer-Rusenberg H. W., vand., Loo J. (1992), *Thromb. Haemost.*, **68**, 400–403.
- [56] Pietrucha T., Golański J., Baj Z., Greger J., Watała C. (1996), *Acta Haematol. Pol.*, **27**, 411–419.
- [57] Pietrucha T., Golański J., Baj Z., Tchórzewski H., Greger J., Watała C. (1996), *Fibrinolysis*, **10**, 239–248.
- [58] Pirags V., Assert R., Haupt K., Schatz H., Pfeiffer A. (1996), *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, **104**, 431–440.
- [59] Poort S. R., Landolfi R., Bertina R. M. (1997), *Thromb. Haemost.*, **77**, 610–615.
- [60] Rocha E., Paramo J. A. (1994), *Fibrinolysis*, **8**, 294–303.
- [61] Rosenfeld S. J., Gralnick H. R. (1997), *Acta Haematol.*, **97**, 118–125.

- [62] Schleicher E., Nerlich A. (1996), *Horm. Metab. Res.*, **28**, 367-373.
- [63] Schneider D. J., Nordt T. K., Sobel B. E. (1993), *Diabetes*, **42**, 1-7.
- [64] Schootemeijer A., Van Beekhuizen A. E., Tertoolen L. G., De Laat S. W., Akkerman J. W. (1994), *Eur. J. Biochem.*, **224**, 423-430.
- [65] Schwartz C. J., Valente A. J., Sprague E. A., Kelley J. L., Cayatte A. J., Rozek M. M. (1992), *Diabetes Care*, **15**, 1156-1167.
- [66] Spence S., Houslay M. D. (1993), *Biochem. J.*, **291**, 945-949.
- [67] Vlasic N., Medow M. S., Schwarz S. M., Pritchard K. A., Stemerman M. B. (1993), *Life Sci.*, **53**, 1053-1060.
- [68] Voss R., Scarlat T., Matzdorff A., Tillmanns H. (1996), *Platelets*, **7**, 237-241.
- [69] Watala C. (1991), *Med. Hypotheses*, **36**, 142-145.
- [70] Watala C., Golański J., Boncler M., Pietrucha T., Gwoździński K. (1998), *Platelets*, **9**, i-ii.
- [71] Watala C., Golański J., Walkowiak B., Baj Z., Pietrucha T., Tchórzewski H., Bodalski J., Cierniewski C. S. (1996), *Platelets*, **7**, 173-180.
- [72] Watala C., Gwoździński K., Pluskota E., Pietrucha T., Walkowiak B., Trojanowski Z., Cierniewski C. S. (1996), *Thromb. Haemost.*, **75**, 147-153.
- [73] Watala C., Pietrucha T., Gwoździński K., Kralisz U., Cierniewski C. S. (1993), *Eur. J. Biochem.*, **215**, 867-871.
- [74] Watzke H. H., Schuttrumpf J., Graf S., Huber K., Panzer S. (1997), *Thromb. Res.*, **87**, 521-526.
- [75] Wencel-Drake J. D. (1992), *Blood. Cells.*, **18**, 476-479.
- [76] Wencel-Drake J. D., Plow E. F., Kunicki T. J., Woods V. L., Keller D. M., Ginsberg M. H. (1986), *Am. J. Pathol.*, **124**, 324-334.
- [77] Winocour P. D. (1989), *Complications of Diabetes Mellitus. Molecular and Cellular Biology of Diabetes Mellitus*, vol. III, ed. B. Draznin, S. Melmed, D. Leroith, Alan R. Liss, Inc., New York, 37-47.
- [78] Winocour P. D. (1992), *Diabetes*, **41**, 26-31.
- [79] Winocour P. D., Perry D. W., Hatton M. W. C., Kinlough-Rathbone R. L. (1991), *Thromb. Res.*, **61**, 469-475.
- [80] Winocour P. D., Watala C., Kinlough-Rathbone R. L. (1992), *J. Lab. Clin. Med.*, **120**, 921-928.
- [81] Winocour P. D., Watala C., Kinlough-Rathbone R. L. (1992), *Thromb. Haemost.*, **67**, 567-571.
- [82] Zawilska K. (1996), *Zakrzepy i zatory*, red. S. Lopaciuk, PZWL, Warszawa, 141-151.

Wpłynęło do Redakcji
Folia biochimica et biophysica
24.04.1998

Samodzielna Pracownia Zaburzeń Krzepnięcia Krwi
Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej
Akademia Medyczna w Łodzi

Cezary Watała, Magdalena A. Boncler, Marcin Różalski

**SIGNIFICANCE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN HAEMOSTATIC DYSFUNCTIONS
IN DIABETES MELLITUS – POTENTIAL RISK FACTORS
OF VASCULAR COMPLICATIONS**

The unambiguous determination of etiopathogenetic factors underlying the increased risk of vascular disease in diabetic patients remains to be established. Evidence accumulated hitherto points that such an increased risk might be a constellation of metabolic disorders and genetic background. Thus, the impairments in coagulation and fibrinolysis, which are believed to partly result from metabolic disorders encountered in diabetes, and genetic factors might be compounding in predisposing a diabetic individual to develop the late diabetic sequelae sooner. The role of the latter seems superior with respect to some dysfunctions in haemostasis. Hence, the monitoring of the frequency and distribution of genetic polymorphisms of selected haemostatic proteins might be promising in an attempt to define the reasons of altered haemostatic imbalance in patients with diabetes mellitus. Based on such a knowledge one could discriminate the groups of patients with high risk for the development of vascular disease, in whom pharmacological strategy to attenuate haemostatic impairments would be desirable.