

Received: 2005.09.01
Accepted: 2006.02.06
Published: 2006.03.03

Wpływ cukrzycy i insulinooporności na ekspresję receptora CD36. Część II. Udział receptora CD36 w patomechanizmie powikłań cukrzycy

The influence of diabetes mellitus and insulin resistance on receptor CD36 expression. Part II. The role of receptor CD36 in the pathomechanism of diabetes complications

Justyna Kuliczowska-Płaksej¹, Grażyna Bednarek-Tupikowska¹, Rafał Płaksej², Alicja Filus¹

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stanowią istotny czynnik ryzyka przyspieszonej miażdżycy tętnic. Dokładny patomechanizm ani wszystkie czynniki przyczyniające się do zapoczątkowania przyspieszonej i nasilonej miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej nie są znane. Tylko 2/3 przypadków miażdżycy można powiązać z występowaniem klasycznych czynników ryzyka. Nadal trwają badania nad identyfikacją innych, nieklasycznych czynników ryzyka. Można do nich zaliczyć m.in. hiperhomocysteinemię oraz zwiększoną ekspresję molekuł adhezyjnych. Ostatnie doniesienia wskazują również na rolę receptora CD36, należącego do klasy B receptorów zmiatających. Jest to błonowa glikoproteina obecna na powierzchni wielu komórek m.in. na komórkach śródbłonna, adipocytach, kardiomiocytach, komórkach dendrytycznych, płytkach krwi, monocytach i makrofagach. Ligandami CD36 są m.in. utlenione cząstki LDL, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kolagen, trombospondyna I, komórki apoptotyczne, ujemnie naładowane oraz utlenione fosfolipidy. Receptor CD36 odgrywa rolę we wrodzonej odporności, pośredniczy w procesie usuwania martwych komórek, uczestniczy w transporcie kwasów tłuszczowych, pośredniczy w działaniu trombospondyny i kolagenu, m.in. w procesie hamowania angiogenezy nowotworowej. Ponadto ma zasadniczy udział w wychwytywaniu oxLDL. Wyniki najnowszych badań wskazują na udział receptora CD36 w patogenezie miażdżycy. Dodatkowo stwierdzono zwiększoną ekspresję CD36 w takich zaburzeniach jak insulinooporność i cukrzyca. Niedawne doniesienia przemawiają za udziałem CD36 w patomechanizmie mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Sprzeczne wyniki badań uzyskane u ludzi z wrodzonym niedoborem CD36, a także rozbieżne dane na temat wpływu leków przeciwcukrzycowych na ekspresję tego receptora potwierdzają konieczność dalszych badań nad udziałem tej cząsteczki w rozwoju miażdżycy w przebiegu zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz powikłań cukrzycy.

Słowa kluczowe:

receptor zmiatający CD36 • miażdżycza • insulinooporność • cukrzyca • zaawansowane produkty glikacji

Summary

Glucose metabolism disorders are significant risk factors for accelerated atherosclerosis, but the exact pathogenesis of this impact and possible co-factors are not precisely known. On the other



hand, only two thirds of all atherosclerosis cases are linked to so-called “classic” risk factors, and numerous studies are conducted to recognize those non-classic risk factors, among which homocysteine and adhesive molecules are the most often mentioned. Recently, the class B scavenger receptor CD36 has become an object of interest. Receptor CD36 is a membrane glycoprotein found on the surface of many cells, such as endothelial cells, cardiomyocytes, dendritic cells, platelets, monocytes, and macrophages. Ligands for receptor CD36 are oxidized LDL particles, long-chain fatty acids, collagens, thrombospondin I, apoptotic cells, and phospholipids. Receptor CD36 plays an important role in various processes, e.g. inner immune system response, apoptotic and necrotic cells removal, transport of fatty acids, and inhibition of neoplastic angiogenesis. Scavenging oxidized LDL particles is one of its most important functions. The most recent studies put forward the participation of receptor CD36 in atherogenesis. Additionally, increased CD36 expression has been described in diabetes mellitus and insulin resistance and in the pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. Confounding data regarding human hereditary receptor CD36 deficiency as well as still unknown interactions between antidiabetic drugs and CD36 expression suggest the necessity for further studies on the participation of receptor CD36 in the atherogenesis linked with glucometabolic disorders and in the development of diabetes mellitus complications.

Key words: scavenger receptor CD36 • atherosclerosis • oxLDL • insulin resistance • diabetes mellitus • advanced glycation end-products

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/8792.pdf

Word count: 4645

Tables: –

Figures: –

References: 118

Adres autorki: dr hab. n.med. Grażyna Bednarek-Tupikowska Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu, ul Pasteura 4, Wrocław; e-mail: tupikowska@epf.pl

WSTĘP

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, do których zalicza się nietolerancję glukozy, nieprawidłową glikemię na czczo i cukrzycę typu 2, są istotnymi czynnikami ryzyka przyspieszonej miażdżycy tętnic, a tym samym wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej społeczeństw krajów rozwiniętych. Jednocześnie, choroby układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza najczęstsza z nich choroba niedokrwienna serca, stanowią główną przyczynę zgonów chorych na cukrzycę typu 2 [22,86,87,88,104,112]. Liczne dane wskazują, iż ryzyko wystąpienia miażdżycy tętnic obwodowych jest 10-krotnie większe, a udaru niedokrwiennego mózgu 1,4–2,2-krotnie większe u chorych z cukrzycą niż u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Z punktu widzenia epidemiologicznego cukrzycę można uznać za równoważnik przebytego zawału mięśnia sercowego: ryzyko wystąpienia tego schorzenia u bezobjawowych chorych z cukrzycą typu 2 jest co najmniej takie samo, jak u chorych po przebyciu zawału serca, ale bez stwierdzonej cukrzycy [45,63]. Cukrzyca nie tylko zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca pod każdą postacią około 2–4 razy, a także zmienia jej przebieg, m.in. choroba występuje w młodszy wieku, niezależnie od płci, cechuje się występowaniem epizodów niemeo niedokrwienia mimo istotnych zmian w tętnicach wieńcowych, zmiany miażdżycowe zazwyczaj współistnieją również w innych obszarach naczyniowych (miażdżycy wielopoziomowa), częściej występują poważne powikłania sercowo-naczyniowe, gorsze jest rokowanie i zwiększona śmiertelność [37,66,73,86,104,111,112].

Coraz więcej danych wskazuje, że zwiększona częstość i nasilenie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym ryzyko choroby niedokrwiennej serca i jej powikłań, występuje jeszcze przed rozwinięciem pełnoobjawowej cukrzycy typu 2, tj. u chorych z nietolerancją glukozy i nieprawidłową glikemią na czczo [38,39,47,48,56], a z chwilą rozpoznania rozwijającej się najczęściej w sposób niemy klinicznie cukrzycy typu 2 u około 50% pacjentów obecne są powikłania sercowo-naczyniowe [107]. Ponadto insulinooporność występująca w określonych grupach pacjentów z normoglikemią oraz u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy i w początkowym stadium cukrzycy typu 2 również okazuje się czynnikiem ryzyka nasilonej miażdżycy [19,36,38], m.in. u młodych mężczyzn z insulinoopornością, ale bez nietolerancji glukozy i hipercholesterolemii, występuje upośledzenie rezerwy wieńcowej [89]. Związana z insulinoopornością hiperinsulinemia stanowi niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca [29,38,88,89,97,116].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej i insulinooporność mogą również występować w zespole metabolicznym, definiowanym według International Diabetes Federation (IDF) jako współistnienie otyłości centralnej (ocenianej na podstawie obwodu talii) oraz 2 z 4 następujących stanów: hipertrójglicydemii, obniżenia stężenia cholesterolu HDL, podwyższonego ciśnienia tętniczego lub leczenia hipotensyjnego rozpoznanego wcześniej nadciśnienia oraz zwiększone stężenie glukozy na czczo lub wcześniej rozpoznana cukrzyca typu 2 [4]. Podstawą do zdefinio-

wania zespołu było częste współwystępowanie oraz wzajemne interakcje poszczególnych jego elementów, a także ich wspólna etiopatogeneza, u podstawy której leżą m. in. insulinooporność i zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Każdy z osobna spośród głównych składników zespołu metabolicznego jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy oraz zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a proporcjonalnie do ich liczby u danego chorego rośnie jego całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Według wyliczeń WHO, zespół metaboliczny oraz jego następstwa dotyczą obecnie około 150 mln ludzi na świecie, a jak się przewiduje, w ciągu najbliższych lat liczba ta może się podwoić [73]. Wskazuje to jednoznacznie na skalę problemu i konieczność intensywnych poszukiwań także na gruncie naukowym, które mogą się przyczynić do zrozumienia, poprawy leczenia i zapobiegania tej światowej epidemii.

W chwili obecnej nie jest znany dokładny patomechanizm aterogenezy u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Jednym z istotnych elementów może być białko CD36 należące do klasy B receptorów zmiatających (scavenger receptors, SR). W pierwszej podrozdziale niniejszej pracy zostaną przedstawione dane dotyczące mechanizmów rozwoju miażdżycy u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, a w kolejnych począwszy od podrozdziału trzeciego zaprezentowano zagadnienia związane z obecnością i rolą receptora CD36 w etiopatogenezie tych schorzeń. Szersze informacje dotyczące samego receptora CD36 zostały zamieszczone w części I: cyklu pt.: „Receptor CD36 – występowanie, regulacja ekspresji oraz rola w patogenezie miażdżycy”.

PATOMECHANIZM PRZYSPIESZONEJ MIAŻDŻYCY U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Patogeneza miażdżycy u chorych z cukrzycą typu 2 oraz nieprawidłową tolerancją glukozy, podobnie jak u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, opiera się na dwóch podstawowych zjawiskach – przewlekłym stanie zapalnym toczącym się w obrębie ściany naczyniowej i dysfunkcji śródbłonna [38,91], a hiperglikemia i insulinooporność w istotnym stopniu przyczyniają się do nasilenia tych niekorzystnych zjawisk [29,38,48,88,97,111,116]. Ponadto, w tych stanach patologicznych dochodzi m.in. do nadkrzepliwości i pobudzenia płytek krwi, wystąpienia tzw. aterogenicnej dyslipidemii cukrzycowej oraz dysfunkcji układu autonomicznego. Prowadzi to do rozwoju miażdżycy tętnic o 10–15 lat wcześniej niż w populacji ogólnej, zmiany dotyczą naczyń nie tylko dużego, ale także średniego i małego kalibru i mają charakter rozsiany oraz lokalizują się w obrębie wszystkich trzech histologicznych warstw ściany naczyniowej. Opis całości kształtu tych procesów przekracza ramy niniejszej pracy, szerzej przedstawione zostaną zagadnienia, w których postulowany lub udowodniony jest pośredni i bezpośredni udział receptora CD36.

Hiperglikemia działa toksycznie na śródbłonek *per se* oraz zwiększa stres oksydacyjny, w tym wytwarzanie reaktywnych rodników tlenowych, głównie anionu nadtlenkowego. Interferuje on z wieloma procesami fizjologicznymi oraz aktywuje w komórce wiele szlaków sygnalizacyjnych, w tym jądrowego czynnika kappa-B (nuclear factor kappa-B – NF-κB), odpowiedzialnego za ekspresję wielu cytokin

prozapalnych. U pacjentów z cukrzycą NF-κB w monocytach krwi obwodowej znajduje się w stanie przewlekłej aktywacji, wzmożonej w porównaniu do monocytów osób bez cukrzycy. Ponadto obniżona jest biodostępność tlenku azotu (NO), czego konsekwencją są m.in. zwiększona adhezja płytek, przerost ściany naczynia, zmniejszona zdolność naczynia do rozkurczu oraz upośledzenie powstawania krążenia obocznego. W stanie hiperglikemii zwiększa się wrażliwość LDL na oksydację, zatem u chorych z cukrzycą występuje zwiększone stężenie glikowanych LDL [16,55], glikacja zwiększa wrażliwość na modyfikację oksydacyjną [9]. Utlenione cząsteczki LDL (oxidized LDL, oxLDL), a także glikowane oxLDL (glc-oxLDL) wykazują działanie pro-miażdżycowe i stymulują proliferację makrofagów. W hiperglikemii dochodzi również do nieenzymatycznego łączenia się glukozy z resztami aminowymi aminokwasów i powstawania zaawansowanych produktów glikacji (advanced glycation products, AGE), nieodwracalnie połączonych z białkami [8]. AGE aktywują makrofagi przez swoje receptory (receptory for advanced glycation end-products, RAGE), inicjując i stymulując reakcje zapalne, a także wpływają na strukturę dużych naczyń, powodując utratę elastyczności i nieprawidłową odpowiedź wazodylatacyjną na NO (w badaniu Tan i wsp. stężenie AGE było wyższe u chorych z cukrzycą i korelowało z upośledzoną wazodylacją zależną od przepływu) [13,42,62,102]. Wreszcie hiperglikemia przyczynia się do aktywacji wielu czynników transkrypcyjnych, które z kolei zwiększają ekspresję genów cząsteczek adhezyjnych, białek chemotaktycznych monocytów, interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor-α, TNF-α) i in. [6,81,94,117].

Kolejnym charakterystycznym dla hiperglikemii zjawiskiem jest aktywacja kaskady diacyloglicerol-kinaza C, co powoduje zmiany strukturalne w obrębie ściany naczyniowej, m.in. zwiększenie wytwarzania macierzy pozakomórkowej, zwiększenie kurczliwości, przepuszczalności i proliferacji komórek, zahamowanie aktywności pompy sodowo-potasowej. Hiperglikemia poposiłkowa również ma znaczenie patogenetyczne w miażdżycy powodując nieenzymatyczną glikację apolipoprotein i białek transportowych, auto-utlenianie glukozy oraz zwiększenie wytwarzania wolnych rodników tlenowych. Hiperglikemia wpływa na glikozaminoglikany, znajdujące się na powierzchni komórek śródbłonna, jak i stanowiące składnik błony podstawnej, przez co zmniejsza się liczba bocznych łańcuchów glikozaminoglikanowych związanych z siarczanem heparanu – głównym składnikiem macierzy podśródbłonkowej [109,110]. Powoduje to zwiększenie skłonności do retencji monocytów w macierzy podśródbłonkowej. Błona wewnętrzna naczyń osób chorych na cukrzycę charakteryzuje się zatem większą przepuszczalnością, co dodatkowo związane jest ze zmniejszeniem ujemnego ładunku komórek śródbłonna od strony światła naczynia.

Drugim oprócz hiperglikemii zasadniczym patologicznym zjawiskiem charakterystycznym dla zaburzeń gospodarki węglowodanowej jest insulinooporność i towarzysząca jej na określonym etapie choroby hiperinsulinemia. Insulinooporność niezależnie od hiperglikemii wpływa na czynność śródbłonna, m.in. prowadzi do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych, które z kolei aktywują kinazę C i jednocześnie hamują kinazę fosfa-



tydyloinozytolu. Powoduje to zmniejszenie wytwarzania i biodostępności NO, nasila wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i tym samym zwiększa stres oksydacyjny [43,52]. Dodatkowo wspomniane wolne kwasy tłuszczowe, związane z insulinoopornością i dyslipidemią cukrzycową, upośledzają czynność śródbłonna [99]. Ponadto stwierdzono dodatnią zależność między insulinoopornością a stężeniem we krwi inhibitora syntazy NO – asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) [100]. Insulina zwiększa również ekspresję genu czynnika naczyniokurczącego – endoteliny 1 i ekspresję jej receptora [46]. Wreszcie, insulinooporność niezależnie od glikemii wiąże się z aktywnością wskaźników zapalnych.

Wiadomo zatem, że z patofizjologicznego punktu widzenia istotne znaczenie w rozwoju miażdżycy, szczególnie przy współistniejących zaburzeniach gospodarki węglowodanowej, ma modyfikacja lipoprotein i białek, uszkodzenie śródbłonna przez wolne rodniki oraz zwiększona ekspresja molekuł adhezyjnych. Jednocześnie w badaniach epidemiologicznych tylko 2/3 przypadków miażdżycy można powiązać z występowaniem tzw. klasycznych czynników ryzyka, takich jak dieta wysokokaloryczna, palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze i in. [86,104,112]. W związku z tym trwające badania dotyczą identyfikacji dalszych – nazywanych nieklasycznymi – czynników ryzyka wystąpienia miażdżycy, także u chorych na cukrzycę. Wymienia się tu m.in. hiperhomocysteinemię, podwyższone stężenie białka CRP i lipoproteiny (a), niewydolność nerek, a także zwiększoną aktywność cząsteczek adhezyjnych. W badaniach u pacjentów z potwierdzoną koronarograficznie miażdżycą tętnic wieńcowych wykazano istotny związek między liczbą zajętych naczyń a stężeniem homocysteiny, przy czym związek ten był szczególnie wyraźny u chorych na cukrzycę [79,96]. Wykazano również, że u pacjentów z hiperhomocysteinemią i cukrzycą wyższe jest stężenie jednej z molekuł adhezyjnych – E-selektyny. Cząsteczki adhezyjne, takie jak E-selektyna, VCAM-1, ICAM-1 mają szczególne znaczenie w patogenezie miażdżycy, jako że ułatwiają one adhezję leukocytów do ściany naczynia [12]. Zatem zwiększona ekspresja tych cząsteczek na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego przyczynia się do nasilenia przyciągania i przylegania leukocytów do ściany naczyniowej, ich migracji przez śródbłonek i tworzenia blaszki miażdżycowej. W badaniu nad związkiem między stężeniem wybranych cząsteczek adhezyjnych a stopniem zaburzeń tolerancji glukozy wykazano największe stężenie E-selektyny oraz VCAM-1 w grupie chorych na cukrzycę typu 2 [86].

Być może w przyszłości do nieklasycznych czynników ryzyka miażdżycy zostanie zaliczony receptor CD36. Tymczasem autorzy opublikowanych dotychczas badań wskazują m.in. na znaczenie jego ekspresji i funkcji u chorych z cukrzycą i/lub insulinoopornością, u pacjentów z nefropatią i kardiomiopatią cukrzycową [35,23,95,101]. Wyniki tych prac są często niejednoznaczne lub wręcz sprzeczne, jednak wielokrotnie bardzo interesujące i zasługujące na uwagę.

RECEPTOR ZMIATAJĄCY CD36 – BUDOWA, EKSPRESJA I JEJ REGULACJA

Przylączenie lipoprotein przez makrofagi, w tym lipoprotein zmodyfikowanych – oxLDL i glc-oxLDL, których

zwiększone stężenia obserwuje się w miażdżycy, odbywa się z udziałem różnorodnych receptorów, w tym receptorów typu scavenger (SR – scavenger receptor). Są to tzw. receptory „zmiatające”, będące grupą białek wiążących chemicznie lub oksydacyjnie zmodyfikowane lipoproteiny, polianiony oraz komórki ulegające apoptozie [27,74,75,83]. Istnieje co najmniej 6 klas SR (od A do F). Receptor CD36 należy do klasy B receptorów zmiatających. Jest to błonowa glikoproteina obecna na powierzchni wielu komórek, takich jak komórki śródbłonna, adipocyty, komórki mięśni szkieletowych, kardiomiocyty, komórki dendrytyczne, nabłonka barwnikowego siatkówki, komórki gruczołu sutkowego, jelita, mięśni gładkich, komórki hematopoetyczne, takie jak prekursorzy szeregu czerwono-krwinkowego, płytki krwi oraz monocyty i makrofagi [27,33,74,75]. Ligandami receptora CD36 są utlenione cząstki LDL, długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (long chain fatty acids-LCFA), kolagen, trombospondyna I (TSP-1), komórki apoptotyczne, ujemnie naładowane oraz utlenione fosfolipidy, erytrocyty zainfekowane zarodźcami malarii, heksarelina, zewnętrzny segment nabłonka barwnikowego siatkówki. Receptor CD36 bierze udział w procesach wrodzonej odporności, pośredniczy w procesie usuwania martwych komórek, wychwytywania krwinek czerwonych zakażonych zarodźcami malarii. Uczestniczy także w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Pośredniczy w działaniu angiospodyny i kolagenu, m.in. w procesie hamowania angiogenezy nowotworowej [5,26,83]. Zasadnicze znaczenie CD36 w wychwytywaniu oxLDL, a także udział w progresji miażdżycy wykazano jednoznacznie w wielu pracach [11,21,18,25,26,28,54,58,72,76,78]. Do czynników stymulujących ekspresję CD36 można zaliczyć ligandy PPAR γ , takie jak 15-deoksy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandyna J2 oraz grupa leków przeciwcukrzycowych – tiazolidynodiony (TZD). Innymi aktywatorami ekspresji CD36 są GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) i IL-4 (interleukina-4), co wykazano w hodowli monocytów dojrzewających do makrofagów [51,115]. Nasilenie ekspresji przez te czynniki zachodzi również na poziomie PPAR γ [49]. Obecność PPAR γ jest konieczna do podstawowej regulacji ekspresji receptora CD36. Przy braku PPAR γ ekspresja CD36 była słabo wykrywalna, a agoniści PPAR γ nie powodowali jej zwiększenia [14,68]. Również ligandy receptora CD36 – oxLDL, a także przeładowanie komórki cholesterolu powodowało znaczne zwiększenie ekspresji białka i mRNA CD36 [41,70]. Obserwacja ta potwierdza istnienie pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego, która się przyczynia do nasilenia akumulacji oxLDL w miarę wzrostu ich stężenia. Wykazano jednocześnie, że niedobór cholesterolu w komórce hamuje ekspresję mRNA receptora CD36, co zostało potwierdzone przez zmniejszone wiązanie oxLDL przez makrofagi [41]. Kolejnym czynnikiem odpowiedzialnym za zmniejszenie ekspresji CD36 jest TGF- β , który zmniejsza ekspresję receptora CD36 przez fosforylację kinazy MAP, a następnie fosforylację PPAR γ i zmniejszoną transkrypcję CD36 [40]. Ekspresja receptora CD36 ulega ponadto zahamowaniu pod wpływem lipopolisacharydu (LPS) oraz INF- γ [40,71,115].

INSULINOOPORNOŚĆ, ZESPÓŁ METABOLICZNY, CUKRZYCA A EKSPRESJA RECEPTORA CD36

Związek między ekspresją receptora CD36 a cukrzycą badali Griffin i wsp, którzy określali immunohistochemicz-

nie ekspresję receptora CD36 we fragmentach tkanki naczyniowej pobranej od 24 pacjentów w czasie zabiegu rewaskularyzacji. Wykazali oni, że pacjenci z hiperглиkemią powyżej 140 mg% stwierdzoną w okresie okołoperacyjnym mieli większą ekspresję receptora CD36 niż chorzy z prawidłowym stężeniem glukozy. Istniała dodatnia korelacja między zwiększoną ekspresją receptora CD36 w uszkodzonych miażdżycowo naczyniach a hiperглиkemią. Mierzono również ekspresję receptora CD36 na powierzchni makrofagów krwi obwodowej, które inkubowano w środowisku zawierającym wzrastające stężenia glukozy (100–600 mg%). Stwierdzono znaczący, bo aż pięciokrotny wzrost ekspresji receptora CD36 na powierzchni makrofagów następujący wraz ze wzrostem stężenia glukozy. Wzrost ekspresji receptora CD36 korelował z wychwytem oxLDL, który wzrastał prawie dziesięciokrotnie. Wykazano, że za zwiększoną ekspresję receptora CD36 jest odpowiedzialny wzrost efektywności translacji, która rośnie wraz ze wzrostem glikemii. Translacja CD36 okazała się zależna od stężenia glukozy – w większym jej stężeniu wzrasta stężenie rybosomów [35].

Także inni badacze potwierdzili istnienie związku między hiperглиkemią a ekspresją receptora CD36. Wysłano hipotezę, że ekspresja receptora CD36 u chorych z cukrzycą zależy wprost proporcjonalnie od stężenia glukozy we krwi [35,95]. Sampson i wsp. stwierdzili, że ekspresja receptora CD36 w obrębie uszkodzeń miażdżycowych w odcinkach naczyń uzyskanych po endarterektomii była zwiększona u chorych z hiperглиkemią [95]. Wykazali oni też znacząco zwiększoną, średnio o 34%, ekspresję CD36 na powierzchni monocytów i makrofagów pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do osób bez cukrzycy. Nie stwierdzili oni jednak korelacji między ekspresją CD36 a stężeniem glukozy we krwi.

Inni badacze wysunęli przypuszczenie, że zwiększona ekspresja receptora CD 36 może zależeć od insulinooporności [64]. Liang i wsp. sugerowali, że zwiększone stężenie CD36 w makrofagach jest następstwem zaburzeń sygnalizacji insulinowej w tych komórkach [64]. Zaobserwowano zwiększony wychwyty oxLDL przez makrofagi genetycznie otyłych myszy ob/ob, co pozostawało w związku ze zwiększoną ponad dwukrotnie ekspresją CD36 w porównaniu do makrofagów myszy dzikich. Zwiększone stężenie CD36 nie było związane z wpływem glukozy, kwasów tłuszczowych, leptyny i insuliny na makrofagi. Wysłano hipotezę, że zwiększona ekspresja CD36 może być związana z insulinoopornością na poziomie makrofagów. W związku z tym zbadano receptory insulinowe i ich sygnalizację w makrofagach myszy ob/ob i myszy dzikich, wykazując niedobór receptorów insulinowych na powierzchni makrofagów myszy ob/ob. Podobne dane uzyskano po przebadaniu makrofagów myszy genetycznie pozbawionych receptorów insulinowych (insulin receptor knockout – IRKO), które miały zwiększoną ekspresję CD36 na powierzchni błony komórkowej i związany z tym zwiększony wychwyty oxLDL. Autorzy wysunęli hipotezę, że za zwiększone ekspresji receptora CD36 w makrofagach odpowiada insulinooporność i zaburzona sygnalizacja przez receptor insulinowy. Genetycznie uwarunkowany brak receptorów insulinowych, a także genetyczna otyłość – oba stany związane z insulinoopornością powodują podobny defekt, tj. wzrost ekspresji receptora CD36 na makrofagach.

Opublikowane niedawno doniesienia przemawiają również za udziałem receptora CD36 w patomechanizmie powikłań cukrzycy. Jedną z tych prac jest praca Susztak i wsp., w której wykazano, że receptor CD36 może być zaangażowany w patogenezę nefropatii cukrzycowej [101]. Końcowe stadia tego powikłania charakteryzują się degeneracją nabłonka kanalików nerkowych (tubular epithelial degeneration-TED) oraz włóknieniem śródmiąższowym (intersitial fibrosis, IF) [31,118]. Słabo poznany jest mechanizm łączący u podłoża TED i IF, najpewniej czynnikiem inicjującym jest zwiększona apoptoza komórek kanalka bliźszego nerek (proximal tubular epithelial cells-PTEC). W jednej z hipotez zaproponowano udział receptora CD36 w etiologii TED i IF. W badaniach na bioptatach nerek ludzkich wykazano obecność CD36 na powierzchni PTEC, przy czym stężenie to było znacznie zwiększone u osób z cukrzycą w porównaniu do osób zdrowych. Ekspozycja na duże stężenie glukozy powodowała dalszy wzrost ekspresji CD36 na powierzchni PTEC oraz zwiększenie stężenia mRNA CD36, a stymulacja ta była bardziej nasiloną u osób z cukrzycą. U myszy z cukrzycą nie stwierdza się ekspresji CD36 w obrębie PTEC, nie wykazano również obecności TED i IF. Sugeruje to związek między zwiększoną ekspresją białka CD36 w PTEC u ludzi chorujących na cukrzycę a wystąpieniem takich zmian jak TED i IF. Wykazano również związek między zwiększoną ekspresją białka CD36 a nasiloną apoptozą PTEC u ludzi z nefropatią cukrzycową. W nasilaniu apoptozy biorą udział związki charakterystyczne dla cukrzycy, takie jak AGE, kwasy tłuszczowe w tym kwas palmitynowy [65], a także najczęściej wykrywana w moczu i krwi cukrzyków proteina zmodyfikowana przez glukozę – karboksymetylolizyna (carboxymethyl-lysine-CML) [69]. Wykazano, że dodanie tych związków do hodowli ludzkich PTEC wykazujących ekspresję CD36 powodowało znaczący wzrost apoptozy. Ulegała ona zablokowaniu po podaniu do hodowli przeciwciał anti-CD36. Stymulacja apoptozy zachodzi zatem przez receptor CD36 i polega na sekwencyjnej aktywacji kaskady składającej się z kinazy src, kinazy MAP p38, kaspazy 3 [101,113]. W badaniu tym wykazano po raz pierwszy, że CD36 pośredniczy w apoptozie zróżnicowanych komórek nabłonkowych ekspozowanych na działanie związków charakterystycznych dla środowiska cukrzycowego. W innych chorobach nerek również charakteryzujących się TED i IF ekspresja CD36 w PTEC była podobna do stwierdzonej u osób zdrowych. Zatem zwiększona ekspresja CD36 w PTEC wydaje się swoiście związana z cukrzycą.

W pracy Farhanghooe i wsp. poddano ocenie hipotezę dotyczącą udziału receptora CD36 w patomechanizmie innego powikłania przewlekłej cukrzycy – kardiomiopatii cukrzycowej [24,93]. Bezpośrednia przyczyna tego zaburzenia nie jest znana. W jego rozwój i progresję może być zaangażowany m.in. stres oksydacyjny zależny od generowania wolnych rodników tlenowych [7,32,82,106]. W badaniu na hodowli ludzkich komórek mikroendotelialnych (microvascular endothelial cells-MVEC) wykazano, że glukozę powoduje stymulację ekspresji CD36 w MVEC. Działanie to obejmuje wzrost stężenia mRNA CD36 i białka CD36. Jest to pierwsze doniesienie o transkrypcyjnej regulacji CD36 przez glukozę w MVEC. Indukcja CD36 zależna od glukozy jest związana ze zwiększonym wychwytem oxLDL i zwiększeniem uszkodzeń oksydacyjnych w ścianie naczyniowej. Wykazano, że zwiększone stężenie glu-



kozy i oxLDL powoduje zwiększenie stężenia oksygenazy hemu 1 (heme oxygenase-1, HO-1), markera stresu oksydacyjnego [15,24,53] oraz endoteliny 1 (endoteliny-1, ET-1). Zablokowanie genów CD36 krótkimi odcinkami interferującego mRNA powodowało zahamowanie nasilanego przez glukozę wychwyty oxLDL oraz redukcję ekspresji CD36, ET-1 i HO-1. Stwierdzono także zwiększone stężenie CD36 w miokardium zwierząt z cukrzycą, co jest związane ze zwiększonym stresem oksydacyjnym w sercu. Wyniki tego badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia Greenwalta i wsp., którzy wykazali odpowiednio 7 i 3,5 razy większe stężenie CD36 w miokardium myszy z cukrzycą insulinozależną i insulinoniezależną w porównaniu do tkanek pobranych od zdrowych zwierząt [34]. Wyniki tej pracy przemawiają zatem za ważnym udziałem indukowanej hiperglikemią zwiększonej ekspresji CD36 w nasilaniu stresu oksydacyjnego. Tym samym prawdopodobne wydaje się, że receptor CD36 bierze udział w powstaniu i progresji kardiomiopatii cukrzycowej.

W ostatnich latach wykazano, że u pacjentów z cukrzycą oprócz nasilonego utleniania LDL, podstawowe znaczenie w regulacji ekspresji receptora CD36 ma glikacja cząstek LDL [60]. Stwierdzono, że zmodyfikowane w ten sposób cząstki LDL ponad czterokrotnie silniej niż oxLDL zwiększają ekspresję receptora CD36, zmniejszają ekspresję SR-BI i nasilają wychwyty oxLDL. Zwiększają również akumulację cholesterolu w komórkach. Zatem glikacja cząstek LDL występująca u chorych na cukrzycę może być ważnym czynnikiem zapoczątkowującym tworzenie komórek piankowatych i przyspieszony rozwój miażdżycy w tej grupie chorych. Co więcej, Lamharzi i wsp. wykazali, że poddane glikozylacji cząsteczki oxLDL mają zdolność stymulowania proliferacji mysich makrofagów otrzewnowych [61]. Działanie mitogenne glc-oxLDL nie zależało jednak od obecności receptora LDL. Ulegało hamowaniu przez blokujące przeciwciała anti-CD36, co pozwala na stwierdzenie, że efekt mitogeny jest wywierany właśnie poprzez receptor CD36 [59,90]. Przemawia to za udziałem receptora CD36 nie tylko w wychwyty oxLDL, ale również w stymulowaniu proliferacji makrofagów.

W niedawno opublikowanych badaniach Noushmehr i wsp. wykazali obecność CD36 na błonie komórkowej wysp trzustkowych, a także w pęcherzykach wydzielniczych zawierających insulinę. Autorzy sugerują, że receptory CD36 pośredniczą w przekazywaniu działania kwasów tłuszczowych na proces wydzielania insuliny [77].

Związek między ekspresją i rolą receptora CD36 a cukrzycą typu 2 i insulinoopornością pozostaje wciąż niewyjaśniony, a wyniki prac są niejednoznaczne, niekiedy sprzeczne. Na podstawie dotychczasowych danych można przypuszczać, że zwiększona ekspresja receptorów CD36 jest jednym z czynników mogących brać udział w patogenie przyspieszonej miażdżycy u ludzi z cukrzycą typu 2 i w stanach insulinooporności.

WPŁYW TIAZOLIDYNODIONÓW NA EKSPRESJĘ RECEPTORA CD36

Uwzględniając wpływ agonistów PPAR γ na ekspresję receptora CD36 poddano badaniom działanie tiazolidynodionów (TZD). Są to leki przeciwcukrzycowe, o działaniu agonistycznym wobec PPAR γ , które są stosowane u cho-

rych z cukrzycą typu 2, szczególnie z towarzyszącą insulinoopornością. Wykazano, że leki te oprócz podstawowego działania hipoglikemizującego mają również działanie przeciwmiażdżycowe m.in. przez hamowanie tworzenia komórek piankowatych. Badania nad wpływem TZD na ekspresję CD36 wykazały, że leki te nasilają aktywację PPAR γ i przez to zwiększają ekspresję receptorów CD36 [10,14,105], co mogłoby sprzyjać tworzeniu blaszek miażdżycowych. Dane o stymulującym wpływie TZD na ekspresję receptora CD36 nie są jednoznaczne i nie zostały potwierdzone w innych pracach [14,68]. Dalsze badania nad wpływem TZD na rozwój miażdżycy potwierdziły ich przeciwmiażdżycowe działanie. Przeciwmiażdżycowe działanie TZD może tłumaczyć to, że PPAR γ i TZD hamują aktywację makrofagów i zmniejszają aktywność czynników transkrypcyjnych, takich jak AP-1, STAT (signal transducers and activators of transcription), NF- κ B (nuclear factor κ B) [92]. Dodatkowo, agoniści PPAR γ w tym TZD hamują uwalnianie przez makrofagi cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α , IL-1 β , IL-6 [92,98,105]. Wykazano, że TZD mają znaczące działanie przeciwmiażdżycowe, także za pośrednictwem takich mechanizmów jak obniżenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi, korzystny wpływ na dyslipidemię, hamowanie utleniania LDL, zmniejszenie grubości ścian tętnic [17,68]. W badaniu PROACTIVE dotyczącym wpływu pioglitazonu na chorobowość i śmiertelność z powodu powikłań makronaczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 wykazano, że lek ten poprawia rokowanie i zmniejsza potrzebę włączenia insulinoterapii do leczenia hipoglikemizującego. Jednocześnie zwiększyła się jednak częstość takich działań niepożądanych jak obrzęki niezwiązane z niewydolnością krążenia i wzrost masy ciała [20]. W podsumowaniu można stwierdzić, że dotychczasowe wyniki badań wskazują na znaczące przeciwmiażdżycowe działanie TZD, które odbywa się w wyniku wielu złożonych mechanizmów, których działanie antyaterogenne przewyższa niekorzystny wpływ tych leków polegający na stymulacji ekspresji receptora CD36 w makrofagach. Wyniki badania PROACTIVE wskazują jednak na konieczność dalszego prowadzenia badań nad rolą tej grupy leków w zmniejszaniu częstości występowania i nasilenia powikłań sercowonaczyniowych u chorych na cukrzycę.

Szersze opracowanie dotyczące tiazolidynodionów i ich wpływu na ekspresję CD36 stanowi temat jednego z podrozdziałów innej pracy tych samych autorów pt.: „Receptor CD36 – występowanie, regulacja ekspresji oraz rola w patogenie miażdżycy”, które również ukaże się w niniejszym czasopiśmie.

GENETYCZNIE UWARUNKOWANY NIEDOBÓR RECEPTORA CD36 I JEGO IMPLIKACJE KLINICZNE

Odrębna grupa prac w piśmiennictwie dotyczy rzadko występującego genetycznie uwarunkowanego braku receptora CD36. Wyniki tych prac są zaskakujące w świetle opisanych wyżej danych o istnieniu związku między cukrzycą, hiperglikemią, stanami insulinooporności a zwiększoną ekspresją receptora CD36. Niektórzy badacze sugerowali, że genetycznie uwarunkowany brak lub niedobór receptora CD36 może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka występowania insulinooporności i zespołu metabolicznego [2,3]. Wykazano, że szczury z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym, insulinoopornością, cecha-

mi zespołu metabolicznego, takimi jak otyłość centralna i dyslipidemia miały wiele wariantów genu receptora CD36 i nie wykazywały obecności białek CD36 na powierzchni błon komórkowych adipocytów [2]. Jako że receptor CD36 jest powierzchniowym transporterem LCFA, niektórzy badacze sugerują, że defekt genu tego receptora może być przyczyną insulinooporności, upośledzonego metabolizmu lipidów i hipertrójglicerydemii [2,3]. Jednak nie wykryto mutacji tego receptora w innych liniach szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym i insulinoopornością. Wysłunięto wniosek, że wrodzony niedobór receptora CD36 nie jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie insulinooporności.

Do przeciwnych wniosków doszli inni badacze, którzy u myszy z niedoborem receptora CD36 także stwierdzili podwyższone stężenie trójglicerydów i niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, insulinooporność i nietolerancję glukozy. Stwierdzili oni, że po wprowadzeniu do komórek tych zwierząt białka CD36 zmniejszała się insulinooporność i dyslipidemia, co, jak sugerują autorzy może świadczyć, że genetycznie uwarunkowany niedobór receptora CD36 sprzyja insulinooporności i dyslipidemii [84,85].

Podobne wyniki uzyskano w badaniach u ludzi z genetycznie uwarunkowanym wrodzonym niedoborem receptora CD36. Miyaoka i wsp. stwierdzili, że Japończycy z wrodzonym niedoborem CD36 wykazywali niektóre cechy zespołu metabolicznego, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów i glukozy, zmniejszone stężenie HDL i wyższe ciśnienie tętnicze niż osoby bez wrodzonego defektu tego receptora, będące w tym samym wieku. Wykazano, że osoby obciążone tym defektem genetycznym miały insulinooporność, a część także nieprawidłowe stężenia kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na dożylny wlew glukozy lub nieprawidłowe stężenie lipoprotein we krwi [67].

Wyniki Hughesa i wsp. również sugerują, że u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem receptora CD36 częściej występuje insulinooporność i cukrzyca niż w pozostałej populacji [50]. Prace innych badaczy nie potwierdziły tych spostrzeżeń [44,103]. W jednej z prac w badaniach *in vitro* stwierdzono, że małej ekspresji CD36 towarzyszyło zmniejszenie wiązania oxLDL i oporność na tworzenie komórek piankowatych przez monocyty [44]. Yanai i wsp. w badaniu przeprowadzonym u 4 osób z niedoborem receptora CD36 nie stwierdzili zaburzeń tolerancji glukozy i hiperlipidemii [114]. Również inni autorzy badający populację japońską z niedoborem receptora CD36 nie wykazali, aby defekt ten był znacząco związany z występowaniem cukrzycy czy insulinooporności [30].

Ze względu na to, że niedobór CD36 jest nieprawidłowością, która występuje bardzo rzadko i większość badań obejmuje niewielkie grupy pacjentów, konieczne są dalsze prace u większej liczby badanych. Nadal nie ma jednoznacznych danych na temat wpływu genetycznie uwarunkowanego niedoboru CD36 na metabolizm tłuszczów i glukozy.

Na podstawie istniejących w piśmiennictwie danych dotyczących związku między ekspresją receptora CD36 a insulinoopornością, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu

2 można wysunąć dwie hipotezy. Można przypuszczać, że w stanach insulinooporności, a także u chorych z cukrzycą typu 2 występuje zwiększona ekspresja receptorów zmiatających CD 36, co może być jednym z czynników sprzyjających przyspieszonej miażdżycy u tych chorych, a także sprzyjać wystąpieniu i progresji powikłań cukrzycy, takich jak nefropatia i kardiomiopatia cukrzycowa. Zastosowanie leków zmniejszających ekspresję tego receptora może budzić nadzieję na skuteczne postępowanie przeciwmiażdżycowe. Druga, niejako przeciwstawna hipoteza, dotyczy rzadko występujących przypadków genetycznie uwarunkowanego niedoboru receptora CD36, z czym niektórzy badacze wiążą częstsze występowanie insulinooporności i cukrzycy. Hipoteza ta nie została w pełni potwierdzona i wymaga dalszych badań.

UDZIAŁ RECEPTORA CD36 I KOŃCOWYCH PRODUKTÓW GLIKACJI BIAŁEK (ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS – AGE) W PATOGENIEZIE MIAŻDŻYCY U CHORYCH Z CUKRZYCĄ

AGE (advanced glycation end products) to zaawansowane produkty glikacji białek, które występują niemal we wszystkich ludzkich tkankach. Uważa się, że ilość AGE wzrasta wraz z procesem starzenia, miażdżycą i nasileniem powikłań cukrzycy. Receptory AGE znajdują się na monocytach, makrofagach, komórkach śródbłonna, komórkach mezangium. AGE wiąże się z wieloma receptorami m.in. CD36, RAGE, galectin-3, SR-A, SR-BI, LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1), FEEL-1/2 (fascin, EGF-like, laminin-type EGF-like, and link domain-containing scavenger receptor-1,2) [1]. Interakcja AGE z komórkami prowadzi do wychwytu, endocytozy i degradacji AGE oraz do uwolnienia cytokin i czynników wzrostu z komórek, które biorą udział w patogenezie miażdżycy i rozwoju powikłań naczyniowych u chorych z cukrzycą. Receptor CD36 jest również receptorem AGE i może brać udział w rozwoju powikłań o typie mikro- i makroangiopatii u cukrzycy [57]. Wykazano, że w początkowym etapie miażdżycy, gdy dochodzi do pogrubienia błony wewnętrznej naczynia, białka zmodyfikowane przez reakcję z AGE (AGE-proteins) znajdują się w komórkach piankowatych powstałych z makrofagów, a w zaawansowanych stadiach aterosogenezy, gdy powstana już płytka miażdżycowa – również w komórkach piankowatych pochodzących z komórek mięśniówki naczyniowej i w macierzy zewnątrzkomórkowej. Badania sugerują, że AGE znajdujące się zewnątrzkomórkowo są aktywnie wychwytywane przez makrofagowe receptory SR-A i receptory CD36. Receptor CD36 jest również obecny na komórkach śródbłonna i – jak udowodniono – odgrywa pewną rolę w neowaskularyzacji jako receptor trombospodny I. Jest więc prawdopodobne, że receptor CD36 bierze udział w rozwoju mikro- i makroangiopatii cukrzycowej, pełniąc rolę receptora AGE. Ponadto AGE indukuje ekspresję i aktywację PPAR γ w hodowli komórek mezangialnych, co mogłoby wskazywać na możliwość zwiększania ekspresji CD36 poprzez PPAR γ . Ohgami i wsp. badali wpływ AGE i oxLDL na ekspresję leptyny przez adipocyty. Wykazali, że AGE i oxLDL poprzez receptor CD36 hamuje wytwarzanie leptyny [80,108]. Wiązanie oxLDL i AGE, a także indukowane przez oxLDL zmniejszenie stężenia leptyny były efektywnie hamowane przez przeciwciała anti-CD36 [80,108]. Powyższe dane pozwalają na podsumowanie, że receptory CD36 będąc także receptorami AGE odgrywają ważną rolę w rozwoju makro- i mikroangiopatii cukrzycowej.



PODSUMOWANIE

Nasilony proces miażdżycowy towarzyszy insulinooporności, cukrzycy i zespołowi metabolicznemu – wykrywanym coraz częściej i u coraz młodszych osób. Wykazano, że insulinooporność, a w szczególności oporność makrofagów na działanie insuliny wiąże się ze zwiększoną ekspresją białka CD36. Część badaczy stwierdziła również zwiększoną ekspresję białka CD36 oraz mRNA CD36 w hiperlipidemii. Potwierdziły to najnowsze doniesienia o zwiększonym stężeniu CD36 na powierzchni zróżnicowanych komórek nabłonkowych u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badań nad udziałem CD36 w patomechanizmie miażdżycy oraz powikłań cukrzycy wykazały ważną rolę recep-

tora CD36 w procesie apoptozy oraz w nasilaniu stresu oksydacyjnego, które są związane z występowaniem powikłań cukrzycy. Stwierdzono także, że receptory te będąc receptorami AGE biorą udział w patomechanizmie mikro- i makroangiopatii cukrzycowej. Wyniki części badań, a szczególnie badań nad niedoborem receptora CD36 są sprzeczne. Z tego względu, a także z powodu niewielu doniesień na temat związku receptora CD36 z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, konieczne jest dalsze prowadzenie badań. Być może ich wyniki pomogą w pełniejszym zrozumieniu patomechanizmu przedwczesnej miażdżycy u ludzi z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i pozwolą na bardziej skuteczne i lepiej ukierunkowane leczenie.

PIŚMIENICTWO

- [1] Adachi H., Tsujimoto M.: FEEL-1, a novel scavenger receptor with *in vitro* bacteria-binding and angiogenesis-modulating activities. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 34264–34270
- [2] Aitman T.J.: CD36, insulin resistance, and coronary heart disease. *Lancet*, 2001; 357: 651–652
- [3] Aitman T.J., Glazier A.M., Wallace C.A., Cooper L.D., Norsworthy P.J., Wahid F.N., Al-Majali K.M., Trembling P.M., Mann C.J., Sholders C.C., Graf D., St. Lezin E., Kurtz T.W., Kren V., Pravenec M., Ibrahim A., Abumrad N.A., Stanton L.W., Scott J.: Identification of Cd36 (fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat. Genet.*, 1999; 21: 76–83
- [4] Alberti G., Zimmet J., Shaw J., Grundy S.M., Aschner P., Balkau B., Bennett P., Boyko E., Brunzell J., Chan J., DeFronzo R., Despres J.-P., Groop L., Laakso M., Mbanya J.C., Pan C.Y., Ramachandran A., Standl E., Stern M., Tuomilehto J., Unwin N., Lefebvre P., Barter P., Matsuzawa Y. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf (16.02.2006)
- [5] Armstrong L.C., Bornstein P.: Thrombospondins 1 and 2 function as inhibitors of angiogenesis. *Matrix Biol.*, 2003; 22: 63–71
- [6] Aydin A., Orhan H., Sayal A., Ozata M., Sahin G., Isimer A.: Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Clin. Biochem.*, 2001; 34: 65–70
- [7] Baynes J.W., Thorpe S.R.: Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999; 48: 1–9
- [8] Brownlee M.: The pathological implications of protein glycation. *Clin. Invest. Med.*, 1995; 18: 275–281
- [9] Bucala R., Makita Z., Koschinsky T., Cerami A., Vlassara H.: Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 6434–6438
- [10] Camp H.S., Tafuri S.R.: Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor α activity by mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 10811–10816
- [11] Carlquist J.F., Muhlestein J.B., Horne B.D., Hart N.I., Lim T., Habashi J., Anderson J.G., Anderson J.L.: Cytomegalovirus stimulated mRNA accumulation and cell surface expression of the oxidized LDL scavenger receptor, CD36. *Atheroscler.*, 2004; 177: 53–59
- [12] Carter A.M., Grant P.J.: Vascular homeostasis, adhesion molecules and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 1997; 14: 423–432
- [13] Ceriello A., Bortolotti N., Motz E., Crescentini A., Lizzio S., Russo A., Tonutti L., Taboga C.: Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diab. Care*, 1998; 21: 1529–1533
- [14] Chawla A., Barak Y., Nagy L., Liao D., Tontonoz P., Evans R.M.: PPAR- γ dependent and independent effects on macrophage – gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat. Med.*, 2001; 7: 48–52
- [15] Chen S., Khan Z.A., Barbin Y., Chakrabarti S.: Pro-oxidant role of heme oxygenase in mediating glucose-induced endothelial cell damage. *Free Radic. Res.*, 2004; 38: 1301–1310
- [16] Cohen M.P., Lautenslager G., Shea E.: Glycated LDL concentrations in non-diabetic and diabetic subjects measured with monoclonal antibodies reactive with glycated apolipoprotein B epitopes. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1993; 31: 707–713
- [17] Collins A.R., Meehan W.P., Kintscher U., Jackson S., Wakino S., Noh G., Palinski W., Hsueh W.A., Law R.E.: Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 365–371
- [18] Connelly M.A., Klein S.M., Azhar S., Abumrad N.A., Williams D.L.: Comparison of class B scavenger receptors, CD36 and scavenger receptor BI (SR-BI), shows that both receptors mediate high density lipoprotein-cholesteryl ester selective uptake but SR-BI exhibits a unique enhancement of cholesteryl ester uptake. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 41–47
- [19] Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G.R., Moorjani S., Lupien P.J.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 952–957
- [20] Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J., Erdmann E., Massi-Benedetti M., Moules I.K., Skene A.M., Tan M.H., Lefebvre P.J., Murray G.D., Standl E., Wilcox R.G., Wilhelmsen L., Betteridge J., Birkeland K., Golay A., Heine R.J., Koranyi L., Laakso M., Mokan M., Norkus A., Pirags V., Podar T., Scheen A., Scherbaum W., Scherthaner G., Schmitz O., Skrha J., Smith U., Taton J.: PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1279–1289
- [21] Dressman J., Kincer J., Matveev S.V., Guo L., Greenberg R.N., Guerin T., Meade D., Li X.A., Zhu W., Uittenbogaard A., Wilson M.E., Smart E.J.: HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36 – dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 389–397
- [22] Evans J.M., Wang J., Morris A.D.: Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Brit. Med. J.*, 2002; 324: 939–942
- [23] Farhangkhoe H., Khan Z.A., Barbin Y., Chakrabarti S.: Glucose-induced up-regulation of CD36 mediates oxidative stress and microvascular endothelial cell dysfunction. *Diabetologia*, 2005; 48: 1401–1410
- [24] Farhangkhoe H., Khan Z.A., Mukherjee S., Cukiernik M., Barbin Y.P., Karmazyn M., Chakrabarti S.: Heme oxygenase in diabetes-induced oxidative stress in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2003; 35: 1439–1448
- [25] Febbraio M., Abumrad N.A., Hajjar D.P., Sharma K., Cheng W., Pearce S.F.A., Silverstein R.L.: A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 19055–19062
- [26] Febbraio M., Guy E., Silverstein R.L.: Stem cell transplantation reveals that absence of macrophage CD36 is protective against atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 2333–2338
- [27] Febbraio M., Hajjar D.P., Silverstein R.L.: CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 785–791
- [28] Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D., Hajjar D.P., Hasen S.L., Hoff H.F., Sharma K., Silverstein R.L.: Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J. Clin. Invest.*, 2000; 105: 1049–1056

- [29] Fontbonne A.M., Eschwege E.M.: Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diab. Care*, 1991; 14: 461–469
- [30] Furuhashi M., Ura N., Nakata T., Shimamoto K.: Insulin sensitivity and lipid metabolism in human CD36 deficiency. *Diab. Care*, 2003; 26: 471–474
- [31] Gilbert R.E., Cooper M.E.: The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int.*, 1999; 56: 1627–1637
- [32] Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G.: Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress? *Metabolism*, 1995; 44: 363–368
- [33] Greenwalt D.E., Lipsky R.H., Ockenhouse C.F., Ikeda H., Tandon N.N., Jamieson G.A.: Membrane glycoprotein CD36: a review of its roles in adherence, signal transduction, and transfusion medicine. *Blood*, 1992; 80: 1105–1115
- [34] Greenwalt D.E., Scheck S.H., Rhinehart-Jones T.: Heart CD36 expression is increased in murine models of diabetes and in mice fed a high fat diet. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1382–1388
- [35] Griffin E., Re A., Hamel N., Fu C., Bush H., McCaffrey, Asch A.S.: A link between diabetes and atherosclerosis: glucose regulates expression of CD36 at the level of translation. *Nat. Med.*, 2001; 7: 840–846
- [36] Haffner S., Taegtmeier H.: Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*, 2003; 108: 1541–1545
- [37] Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 229–234
- [38] Haffner S.M., Mykkanen L., Festa A., Burke J.P., Stern M.P.: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*, 2000; 101: 975–980
- [39] Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Patterson J.K.: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*, 1990; 263: 2893–2898
- [40] Han J., Hajjar D.P., Tauras J.M., Feng J., Gotto A.M., Nicholson A.C.: Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta2 decrease expression of CD36, the type B scavenger, through mitogen-activated protein kinase phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 1241–1246
- [41] Han J., Hajjar D.P., Tauras J.M., Nicholson A.C.: Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36. *J. Lipid Res.*, 1999; 40: 830–838
- [42] Heine R.J., Dekker J.M.: Beyond postprandial hyperglycemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*, 2002; 45: 461–475
- [43] Hennes M.M., O'Shaughnessy I.M., Kelly T.M., LaBelle P., Egan B.M., Kissebah A.H.: Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 1996; 28: 120–126
- [44] Hirano K., Kuwasako T., Nakagawa-Toyama Y., Janabi M., Yamashita S., Matsuzawa Y.: Pathophysiology of human genetic CD36 deficiency. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2003; 13: 136–141
- [45] Ho J.E., Paulre F., Mosca L.: Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke*, 2003; 34: 2812–2816
- [46] Hopfner R.L., Gopalakrishnan V.: Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia*, 1999; 42: 1383–1394
- [47] Hu F.B., Stampfer M.J., Haffner S.M., Solomon C.G., Willett W.C., Manson J.E.: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diab. Care*, 2002; 25: 1129–1134
- [48] Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Eliasson M., Feskens E.J., Pyorala K. for the DECODE Insulin Study Group: Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia*, 2004; 47: 1245–1256
- [49] Huang J.T., Welch J.S., Ricote M., Binder C.J., Willson T.M., Kelly C., Witztum J.L., Funk C.D., Conrad D., Glass C.K.: Interleukin-4-dependent production of PPAR- γ ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature*, 1999; 400: 378–382
- [50] Hughes R.I., Aitman T.J.: Genetics of the metabolic syndrome and implications for therapy. *International Congress Series*, 2004; 1262: 224–229
- [51] Huh H.Y., Pearce S.F., Yesner L.M., Silverstein R.L.: Regulated expression of CD36 during monocyte-to-macrophage differentiation: potential role of CD36 in foam cell formation. *Blood*, 1996; 87: 2020–2028
- [52] Inoguchi T., Li P., Umeda F., Yu H.Y., Kakimoto M., Imamura M., Aoki T., Etoh T., Hashimoto T., Naruse M., Sano H., Utsumi H., Nawata H.: High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*, 2000; 49: 1939–1945
- [53] Kamalvand G., Pinard G., Ali-Khan Z.: Heme-oxygenase-1 response, a marker of oxidative stress, in a mouse model of AA amyloidosis. *Amyloid*, 2003; 10: 151–159
- [54] Kashiwagi H., Tomiyama Y., Kosugi S., Shiraga M., Lipsky R.H., Kanayama Y., Kurata Y., Matsuzawa Y.: Identification of the molecular defects in a subject with type 1 CD36 deficiency. *Blood*, 1994; 83: 3545–3552
- [55] Klein R.L., Laimins M., Lopes-Virella M.F.: Isolation, characterization, and metabolism of the glycosylated and non-glycosylated subfractions of low-density lipoproteins isolated from type 1 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 1995; 44: 1093–1098
- [56] Kowalska I., Prokop J., Bachórzewska-Gajewska H., Telejko B., Kinalska I., Kochman W., Musiał W.: Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Post-load glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care*, 2001; 24: 897–901
- [57] Kuniyasu A., Ohgami N., Hayashi S., Miyazaki A., Horiuchi S., Nakayama H.: CD36-mediated endocytic uptake of advanced glycation end products (AGE) in mouse 3T3-L1 and human subcutaneous adipocytes. *FEBS Lett.*, 2003; 537: 85–90
- [58] Kunjathoor V.V., Febbraio M., Podrez E.A., Moore K.J., Andersson L., Koehn S., Rhee J.S., Silverstein R., Hoff H., Freeman M.W.: Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 49982–49988
- [59] Kunt T., Forst T., Fruh B., Flohr T., Schneider S., Harzer O., Pfutzner A., Engelbach M., Lobig M., Beyer J.: Binding of monocytes from normolipidemic hyperglycemic patients with type 1 diabetes to endothelial cells is increased *in vitro*. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*, 1999; 107: 252–256
- [60] Lam M.C., Tan K.C., Lam K.S.: Glycosylated low-density lipoprotein regulates the expression of scavenger receptors in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*, 2004; 177: 313–320
- [61] Lamharzi N., Renard C.B., Kramer F., Pennathur S., Heinecke J.W., Chait A., Bornfeldt K.E.: Hyperlipidemia in concert with hyperglycemia stimulates the proliferation of macrophages in atherosclerotic lesions. Potential role of glucose-oxidized LDL. *Diabetes*, 2004; 53: 3217–3225
- [62] Lebovitz H.E.: Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *Am. J. Cardiol.*, 2001; 88(Suppl.): 20H–25H
- [63] Lee C.D., Folsom A.R., Pankow J.S., Brancati F.L., Atherosclerosis Risk in Communities (ARIS) Study Investigators: Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*, 2004; 109: 855–860
- [64] Liang C.P., Han S., Okamoto H., Carnemolla R., Tabas I., Accili D., Tall A.R.: Increased CD36 protein as a response to defective insulin signaling in macrophages. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 764–773
- [65] Listenberger L.L., Ory D.S., Shaffer J.E.: Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 14890–14895
- [66] Mangalmurti S.S., Farkouh M.E.: Cardiovascular disease in diabetics: pharmacology and revascularisation. *Mount Sinai J. Med.*, 2004; 71: 375–383
- [67] Miyaoka K., Kuwasako T., Hirano K., Nozaki S., Yamashita S., Matsuzawa Y.: CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet*, 2001; 357: 686–687
- [68] Moore K.Y., Rosen E.D., Fitzgerald M.L., Randow F., Andersson L.P., Altshuler D., Milstone D.S., Mortensen R.M., Spiegelman B.M., Freeman M.W.: The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat. Med.*, 2001; 7: 41–47
- [69] Morcos M., Sayed A.A., Bierhaus A., Yard B., Waldherr R., Merz W., Kloeting I., Schleicher E., Mentz S., Abd el Baki R.F., Tritschler H., Kasper M., Schwenger V., Hamann A., Dugi K.A., Schmidt A.M., Stern D., Ziegler R., Haering H.U., Andrassy M., van der Woude F., Nawroth P.P.: Activation of tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 2002; 51: 3532–3544



- [70] Nagy L., Tontonoz P., Alvarez J.G., Chen H., Evans R.M.: Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell*, 1998; 93: 229–240
- [71] Nakagawa T., Nozaki S., Nishida M., Yakub J.M., Tomiyama Y., Nakata A., Matsumoto K., Funahashi T., Kameda-Takemura K., Kurata Y., Yamashita S., Matsuzawa Y.: Oxidized LDL increases and interferon-gamma decreases expression of CD36 in human monocyte-derived macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998; 18: 1350–1357
- [72] Nakata A., Nakagawa Y., Nishida M., Nozaki S., Miyagawa J., Nakagawa T., Tamura R., Matsumoto K., Kameda-Takemura K., Yamashita S., Matsuzawa Y.: CD36, a novel receptor for oxidized low-density lipoproteins, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 1333–1339
- [73] Narkiewicz K., Strojek K., Pasiński T.: Epidemiologia cukrzycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych. W: *Diabetokardiologia*, red. Narkiewicz K., Pasiński T., Piko-Pietkiewicz W., Strojek K. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2004; 29–35
- [74] Nicholson A.C.: Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis. The role of lipid regulation of PPAR γ signaling. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2004; 14: 8–12
- [75] Nicholson A.C., Hajjar D.P.: CD36, oxidized LDL and PPAR γ : pathological interactions in macrophages and atherosclerosis. *Vasc. Pharmacol.*, 2005; 41: 139–146
- [76] Nicholson A.C., Frieda S., Pearce A., Silverstein R.L.: Oxidized LDL binds to CD36 on human monocyte-derived macrophages and transfected cell lines. Evidence implicating the lipid moiety of the lipoprotein as the binding site. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995; 15: 269–275
- [77] Noshmehr H., D'Amico E., Farilla L., Hui H., Wawrowsky K.A., Mlynarski W., Doria A., Abumrad N.A., Perfetti R.: Fatty acid translocase (FAT/CD36) is localized on insulin – containing granules in human pancreatic beta – cells and mediates fatty acid effects on insulin secretion. *Diabetes*, 2005; 54: 472–481
- [78] Nozaki S., Kashiwagi H., Yamashita S., Nakagawa T., Kostner B., Tomiyama Y., Nakata A., Ishigami M., Miyagawa J., Kameda-Takemura K., Kurata Y., Matsuzawa Y.: Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J. Clin. Invest.*, 1995; 96: 1859–1865
- [79] Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H., Ueland P.M., Farstad M., Vollset S.E.: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 230–236
- [80] Ohgami N., Nagai R., Ikemoto M., Arai H., Kuniyasu A., Horiuchi S., Nakayama H.: CD36, a member of the class B scavenger receptor family, as a receptor for advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 3195–3202
- [81] Orié N.N., Zidek W., Tepel M.: Increased intracellular generation of reactive oxygen species in mononuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus type 2. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2000; 108: 175–180
- [82] Piconi L., Quagliaro L., Ceriello A.: Oxidative stress in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003; 41: 1144–1149
- [83] Platt N., da Silva R.P., Gordon S.: Recognizing death: the phagocytosis of apoptotic cells. *Trends Cell. Biol.*, 1998; 8: 365–372
- [84] Pravenec M., Landa V., Zidek V., Musilova A., Kazdova L., Qi N., Wang J., St Lezin E., Kurtz T.W.: Transgenic expression of CD36 in the spontaneously hypertensive rats is associated with amelioration of metabolic disturbances but has no effect on hypertension. *Physiol. Res.*, 2003; 52: 681–688
- [85] Pravenec M., Landa V., Zidek V., Musilova A., Kren V., Kazdova L., Aitman T.J., Glazier A.M., Ibrahim A., Abumrad N.A., Qi N., Wang J.M., St Lezin E.M., Kurtz T.W.: Transgenic rescue of defective Cd36 ameliorates insulin resistance in spontaneously hypertensive rats. *Nat. Genet.*, 2001; 27: 156–158
- [86] Prokop J.B., Musiał W.J., Skibińska E., Kinalska I.: Cukrzyca jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, szczególnie choroby niedokrwiennej serca. *Kardiologia po Dyplomie*, 2005; 1: 6–13
- [87] Pyorala K., Hoffman R., Hanrath P.: Type 2 diabetic subjects without prior myocardial infarction are at the same risk of coronary events as non-diabetic subjects with prior myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1999; 20: 473–475
- [88] Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K.: Hypersulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*, 1998; 98: 398–404
- [89] Quinones M.J., Hernandez-Pampaloni M., Schelbert H., Bulnes-Enriquez I., Jimenez X., Hernandez G., De La Rosa R., Chan Y., Yang H., Nicholas S.B., Modilevsky T., Yu K., Van Herle K., Castellani L.W., Elashoff R., Hsueh W.A.: Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140: 700–708
- [90] Renard C.B., Kramer F., Johansson F., Lamharzi N., Tannock L.R., von Herrath M.G., Chait A., Bornfeldt K.E.: Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 659–668
- [91] Reusch J.E.B.: Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2002; 90(Suppl.): 19G–26G
- [92] Ricote M., Li A.C., Willson T.M., Kelly C.J., Glass C.K.: The peroxisome proliferator – activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, 1998; 391: 79–82
- [93] Rodrigues B., McNeill J.H.: The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.*, 1992; 26: 913–922
- [94] Rosen P., Nawroth P.P., King G., Moller W., Tritschler H.J., Packer L.: The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2001; 17: 189–212
- [95] Sampson M.J., Davies I.R., Braschi S., Ivory K., Hughes D.A.: Increased expression of a scavenger receptor (CD36) in monocytes from subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2003; 167: 129–134
- [96] Skibińska E., Sawicki R., Lewczuk A., Prokop J., Musiał W., Kowalska I., Mroczko B.: Homocysteina, jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca u mężczyzn do 55 roku życia z koronarograficznie potwierdzoną chorobą wieńcową. *Kardiologia Pol.*, 2004; 60: 197–205
- [97] Smiley T., Oh P., Shane L.G.: The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes – systematic review. *Can. J. Cardiol.*, 2001; 17: 797–805
- [98] Spiegelman B.M.: PPAR- γ in monocytes: less pain, any gain? *Cell*, 1998; 93: 153–155
- [99] Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R., Hook G., Cronin J., Johnson A., Bayazeed B., Baron A.D.: Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 1230–1239
- [100] Stuhlinger M., Abbasi F., Chu J.W., Lamendola C., McLaughlin T.L., Cooke J.P., Reaven G.M., Tsao P.S.: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide inhibitor. *JAMA*, 2002; 287: 1420–1426
- [101] Susztak K., Ciccone E., McCue P., Sharma K., Böttinger E.P.: Multiple metabolic hits converge on CD36 as novel mediator of tubular epithelial apoptosis in diabetic nephropathy. *PLOS Med.*, 2005; 2: 152–161
- [102] Tan K.C., Chow W.S., Ai V.H., Metz C., Bucala R., Lam K.S.: Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1055–1059
- [103] Tanaka T., Sohmiya K., Kawamura K.: Is CD36 deficiency an etiology of hereditary hypertrophic cardiomyopathy? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1997; 29: 121–127
- [104] Telejko B., Bachórzewska-Gajewska H.: Stabilna choroba niedokrwiennej serca – odrębności u chorych na cukrzycę. *Kardiologia po Dyplomie*, 2005; 1: 22–33
- [105] Tontonoz P., Nagy L., Alvarez J.G., Thomazy V.A., Evans R.M.: PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 1998; 93: 241–252
- [106] Tsuzura S., Ikeda Y., Suehiro T., Ota K., Osaki F., Arii K., Kumon Y., Hashimoto K.: Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 2004; 53: 297–302
- [107] Turner R.C., Mills H., Neil H., Stratton I.M., Manley S.E., Matthews D.R., Holman R.R.: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 1998; 316: 823–828
- [108] Unno Y., Sakai M., Sakamoto Y., Kuniyasu A., Nakayama H., Nagai R., Horiuchi S.: Advanced glycation end products-modified proteins and oxidized LDL mediate down-regulation of leptin in mouse adipocytes via CD36. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 325: 151–156
- [109] Vogl-Willis C.A., Edwards I.J.: High glucose induced alterations in subendothelial matrix perlecan leads to increased monocyte binding. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 858–863

- [110] Wasty F., Alavi M.Z., Moore S.: Distributions of glycosaminoglycans in the intima of human aortas: changes in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993; 36: 316–322
- [111] Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M., Stern M.P.: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality, The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.*, 1998; 21: 1167–1172
- [112] Wierusz-Wysocka B., Wysocki H.: Odmienny przebieg miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. *Kardiologia po Dyplomie*, 2005; 1: 14–21
- [113] Wintergerst E.S., Jelk J., Rahner C., Asmis R.: Apoptosis induced by oxidized low density lipoprotein in human monocyte-derived macrophages involves CD36 and activation of caspase-3. *Eur. J. Biochem.*, 2000; 267: 6050–6059
- [114] Yanai H., Chiba H., Morimoto M., Jamieson G.A., Matsuno K.: Type I CD36 deficiency in humans is not associated with insulin resistance syndrome. *Thromb. Haemost.*, 2000; 83: 786
- [115] Yesner L., Huh H.Y., Pearce S.F., Silverstein R.L.: Regulation of monocyte CD36 and thrombospondin-1 expression by soluble mediators. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996; 16: 1019–1025
- [116] Yip J., Facchini F.S., Reaven G.M.: Resistance to insulin mediated insulin disposal as a predictor of cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 2773–2776
- [117] Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray-Utz B., Busse R.: Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res.*, 1995; 76: 980–986
- [118] Ziyadeh F.N., Goldfarb S.: The diabetic renal tubulointerstitium. *Curr. Top. Pathol.*, 1995; 88: 175–201

