

# Glykokalyx en aktiv del av endotelet

## VIKTIGT LAGER MED MÅNGA FUNKTIONER FÖR ATT SKYDDA KROPPEN

**Blodkärlens insida är täckt** av ett enkelt lager endotel. Under de senaste decennierna har det blivit uppenbart att endotelet inte är ett passivt lager celler utan styr viktiga funktioner i kommunikationen mellan blod och kärlvägg. Många av dem är beroende av ett tunt ytlager av glykosylerade proteiner kallat glykokalyx, vilket i sin tur binder ett tjockare lager icke-cirkulerande blodplasma till sig. Här kan komponenter i koagulationskaskaden och komplementsystemet härbärgeras för att intensivt och dynamiskt interagera med den cirkulerande blodplasman.

Glykokalyx har många funktioner men styr framför allt endotelets permeabilitet för makromolekyler och reglerar blodkärlens perfusion. Lagret bryts snabbt ner vid inflammatoriska tillstånd, varvid kärlväggens funktion störs [1-5].

### Mystiskt lager

Sedan 75 år har det varit känt att blodkärlens endotelceller är täckta av ett tunt lager substans som länge troddes bestå av adsorberade plasmaproteiner. På 1970- och 1980-talen beskrevs det som luckert och överhöljt av ett lager immobil plasma [6]. Direkt observation av detta lager visade sig tekniskt vara mycket svår. Tack vare ny modern analysteknik och specialtekniker för visualisering tog forskningen kring detta mystiska endotelskikt ordentlig fart på 1990-talet [7].

Lagret kallas i dag glykokalyx och är mellan 20 nm och 100 nm tjockt. Det är uppbyggt av endotelbund-

**Robert Hahn**, professor, forskningschef, Södertälje sjukhus  
 ● r.hahn@telia.com

na glykoproteiner till vilka långa kedjor av glykosaminoglykaner (GAG) kopplats. Glykokalyx är höljt av ett tjockare (1-3 µm) lager stillastående plasma som kallas endotelialt ytlager. Hyaluronsyra och olika plasmaproteiner (antitrombin III, albumin och trombomodulin) befinner sig i detta ytlager och är löst bundna till glykokalyxmolekylerna (Figur 1).

Glykokalyx och endotelialt ytlager finns i hela blodkärlssystemet samt i lymfkärlen. De täcker därmed en yta större än en fotbollsplan. Utseendet påminner om sjögräs.

### Permeabilitet och vasodilatation

Listan över de funktioner som tillskrivs glykokalyx är mycket lång. En av dess mer kända funktioner är att hålla plasmans makromolekyler kvar i blodbanan. Glykokalyx växer nämligen ner i de spatier som finns mellan endotelcellerna. Om lagret skadas så kan proteiner passera mellan dem. Vid sepsis flerdubblas hastigheten av albuminets spontana utträde från plasman, vilket är en ödembildande mekanism [8]. Ett associerat terapeutiskt problem är att ökningen av plasmavolymen som normalt uppnås med kolloida infusionslösningar blir sämre och sannolikt mer kortvarig.

Det sjögräsliknande utseendet hos det luftiga glykokalyxlagret medför att man lätt kan tänka sig att

**»Glykokalyx och endotelialt ytlager finns i hela blodkärlssystemet samt i lymfkärlen. De täcker därmed en yta större än en fotbollsplan. Utseendet påminner om sjögräs.«**

det böjs av kraftigt strömmande blod. En sådan böjning skickar signaler till endotelcellen, som vidgar kärlet. Kunskaperna kring detta har grundats på mikrocirkulatoriska effekter av att glykokalyx bryts ner, vilket kan åstadkommas med enzymet heparinas. Då minskar den lokala produktionen av kväveoxid och därmed den flödesbetingade vasodilatationen [9].

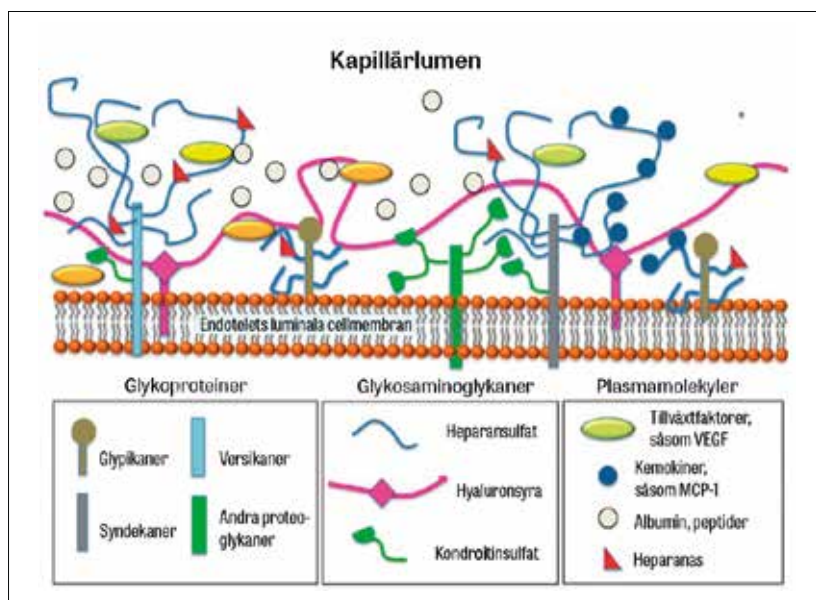
### Koagulation och inflammation

Glykokalyx förhindrar mikrovaskulära trombos genom att löst binda antitrombin III till sitt endoteliala ytlager. Koagelbildning motverkas också av trombomodulin, som är en del av komplementsystemet, finns där. Glykosaminoglykaners negativa laddning hindrar trombocyter och röda blodkroppar från att adherera vid endotelytan. Lagret skyddar också endotelcellerna från oxidativ stress [9].

Glykokalyx medverkar vid initieringen av inflammatoriska processen och allokering av leukocyter. Proinflammatoriska mediatorer såsom olika interleukiner samt TNF-alfa och histamin aktiverar endotelet som uppreglar flera adhesionsmolekyler, såsom intercellulär moleky 1 (ICAM-1), som härbärgeras i glykokalyx. Dessa molekyler stimulerar »rolling«, vilket innebär att leukocyterna börjar rulla längs en-

### HUVUDBUDSKAP

- Blodkärlens endotel är täckt av ett tunt lager glykoproteiner och stillastående plasma som kallas glykokalyx.
- Glykokalyx styr kärlväggens permeabilitet för makromolekyler och den flödesbetingade vasodilatation.
- Glykokalyx motverkar oxidativ stress och bildning av mikrotromboser samt medverkar vid initierandet av den inflammatoriska processen.
- Uppbyggnaden av glykokalyx har medfört en omvärdering av Starlings ekvation för transkapillärt vätskeutbyte.
- Glykokalyx är skört och skadas lätt vid trauma, kirurgi och kronisk sjukdom. Stort intresse riktas just nu på att klarlägga dess betydelse för kardiovaskulära komplikationer vid sepsis, hjärtsvikt och diabetes.



**Figur 1.** Uppbyggnaden av glykokalyxlagret på endotelets yta. VEGF = vaskulär endotelial tillväxtfaktor, MCP-1 = monocytkemotaktiskt peptid-1. Bilden använd med tillstånd av professor Hermann Haller, Hannover, Tyskland.

dotelet för att till slut fästa sig vid dess yta och därefter migrera till skadad vävnad [8].

## Hjälper endotelet

Glykokalyx behövs även för endotelcellernas funktion. Positivt laddade molekyler, såsom natrium, lagras i det negativt laddade glykokalyxlagret, vilket har betydelse för jontrafiken till endotelet. Knock out-möss har använts för att påvisa att komponenter i glykokalyx, såsom proteinet syndekan-1, bidrar till att förändra endotelcellernas nybildning. Till sist binder nukleinsyror till glykokalyx, vilket förhindrar att DNA från blodströmmen inkorporeras i endotelet eller förs vidare till kroppens övriga celler [9].

## Ny Starling-ekvation

Fysiologerna har nyligen reviderat den kända Starling-ekvationen för utbyte av vätska mellan plasman och det interstitiella rummet. Under glykokalyx finns nämligen ett smalt spatium som i praktiken är fritt från kolloida ämnen. Därför finns ingen onkotisk balans mellan plasma och interstitiet. Ingen absorption av vätska sker i slutänden av kapillären på grund av en onkotisk kraft, vilken man tidigare trott, utan kan endast uppkomma genom en sänkning av det hydrostatiska trycket, såsom vid hypovolemi [10]. Den filtrerade vätskan når i stället plasman igen via det lymfatiske systemet. I körtelvävnader är dock genomsläppligheten för vatten större, och där kan absorption av interstitiell vätska ske. Exempel på sådana är den gastrointestinala mukosan och njurarna [11].

## Skador på glykokalyx

Tyvärr är glykokalyx lätt att skada. Detta sker till följd av inflammation, sepsis, trauma och kirurgi samt vid hyperglykemi och diabetes. Endotoxin, TNF-alfa och natriuretisk förmakspeptid (ANP) är substanser kända för att specifikt skada glykokalyxlagret. Nedbrytningen kallas shedding eller fragmentation. Vid akut

trauma bryts lagret ner inom en halvtimme, medan återuppbyggnad kräver en vecka i anspråk [11].

Med tanke på alla de funktioner som tillskrivs glykokalyxlagret är det lätt att förstå att fragmentation utgör en riskfylld situation för den mänskliga organismen. Kroppen blir sämre skyddad mot oxidativ stress och mikrotromboser, läckaget av plasmaproteiner ökar och regleringen av kärlens vasodilatation kommer i olag (endotel dysfunktion) [8].

En skada på glykokalyx hos en levande människa kan påvisas genom mikrofilmning av mukosan i munhålan med så kallad mörkfältsmikroskopi (incident dark field imaging). Kommersiell utrustning finns (Cytocam, Braedius Medical, Nederländerna). En pennliknande sond förs ner under tungan varvid mikrocirkulationen på en yta av 1 mm<sup>2</sup> avbildas på en skärm. Ett dataprogram räknar ut parametrar som beskriver mikrocirkulationens status [12-14]. Erytrocyter kan bara finnas helt nära endotelväggen om glykokalyx är skadat, varför graden av skada skattas genom avståndet mellan endotel och passerande blodkroppar.

En annan teknik är att mäta blodets eller urinens halt av molekyler som finns i glykokalyx med enzymkopplad immunadsorberande analys, ELISA. Det som vanligen mäts är syndekan-1, heparansulfat och hyaluronsyra. Allt fler studier av akuta sjukdomar som drabbar blodkärletssystemet kompletteras numera med kvantifiering av dessa glykokalyxkomponenter [1, 9]. Vid sökande efter kirurgisk teknik, anestesi och vätskebehandling som skadar glykokalyx minimalt är kvantifiering av fragmentationsprodukter en enkel och relativt billig metod att använda [3, 15].

## Glykokalyx vid hjärt-kärlsjukdom

Just nu sker en snabb utveckling i kunnande om sambandet mellan glykokalyxlagrets tjocklek och kardiovaskulära komplikationer till sjukdom. Om glykokalyx i njuren skadas uppstår albuminuri, vilket lätt kan mätas bedside. Sedan 30 år har vissa forskare ansett att albuminuri är ett tecken på en generellt ökad endotelial genomsläpplighet för proteiner. Prognosen för patienter med hjärtsvikt och diabetes är också försämrade om albuminuri förekommer [16, 17].

**»Vid akut trauma bryts lagret ner inom en halvtimme, medan återuppbyggnad kräver en vecka i anspråk«.**

Nya studier antyder att skador på glykokalyx kan vara länken mellan albuminuri och dålig prognos [18]. Patienter med hjärtsvikt som har höga halter av syndekan-1 i blodet har exempelvis en högre risk för njurskada samt kortare livslängd [19]. Särskilt vid hjärtsvikt torde skador på glykokalyx vara framträdande då sjukdomen utmärks av höga halter av natriuretiska förmakspeptider som just ger upphov till fragmentation [3].

Läkemedel som bygger upp glykokalyxlagret saknas. Genom sina antiinflammatoriska egenskaper tycks dock kortison kunna ha en skyddande effekt.

Narkosmedlet sevoflurane tycks också ha en skyddande effekt [11]. Det är ironiskt att vi känner till en lång rad olika substanser som ger upphov till fragmentation men att i praktiken endast naturen själv klarar av det motsatta. En genomgång av glykokalyx funktioner stimulerar dock fantasin när det gäller möjligheterna att medicinskt behandla en lång rad akuta och kroniska sjukdomar. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DXUS

## REFERENSER

- Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011;254:194-200.
- Chappell D, Hoffmann-Kiefer K, Jacob M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol*. 2009;104:78-89.
- Jacob M, Saller T, Chappell D, et al. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol*. 2013;108:347.
- Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med*. 2012;18:1217-23.
- Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:389-402.
- Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000;440:653-66.
- Arkill KP, Qvortrup K, Starborg T, et al. Resolution of the three dimensional structure of components of the glomerular filtration barrier. *BMC Nephrol*. 2014;15:24.
- Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care*. 2015;19:26.
- Bertram A, Stahl K, Hegermann J, et al. The glycocalyx layer. In: Hahn RG, editor. *Fluid therapy in the perioperative setting*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016 p. 73-81.
- Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198-201.
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108:384-94.
- Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, et al. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp*. 2015; 3:40.
- Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis*. 2010;12:1018-25.
- De Backer D, Dubois MJ, Schartz D, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1396-1403.
- Hahn RG, Nyberg Isacson M, Fagerström T, et al. Isotonic saline in elderly men: an open-labelled controlled infusion study of electrolyte balance, urine flow and kidney function. *Anaesthesia*. 2016;71:155-62.
- Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009;374:543-50.
- Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care*. 2014;37:867-75.
- Rabelink TJ, de Zeeuw D. The glycocalyx-linking albuminuria with renal and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:667-76.
- Neves FM, Meneses GC, Sousa NE, et al. Syndecan-1 in acute decompensated heart failure - association with renal function and mortality. *Circ J*. 2015;79:1511-9.

## SUMMARY

The inner side of the endothelium is covered by a thin layer of glycosylated proteins called the glycocalyx, which binds plasma to its surface up to a total thickness of 1-3 µm. The glycocalyx governs the endothelial permeability for macromolecules and has a key role in the regulation of microvascular perfusion. The glycocalyx also prevents adhesion of thrombocytes to the endothelial surface and counteracts microthrombosis by harbouring antithrombin III and thrombomodulin in its plasma layer. Knowledge about the ultrastructure of the glycocalyx has resulted in a revision of the Starling equation, which currently takes little notice of the oncotic pressure of the interstitial fluid space. The glycocalyx is involved in the initiation of the inflammatory response and is easily broken down (shedded) in response to sepsis, trauma, surgery, and cardiovascular disease. A shedded glycocalyx layer seems to impair the prognosis of heart failure and kidney disease. Its role as a mediator of cardiovascular complications to chronic disease is currently an important research topic.