



Glicocálix en sepsis

Glycocalyx in sepsis.

Ansony Roger Godínez-Vidal,¹ Raúl Carrillo-Esper,² Ricardo Cabello-Aguilera³

Resumen

El glicocálix está estructuralmente conformado por glucoproteínas y glucosaminoglicanos. Constituye una capa que recubre el endotelio vascular y es la interfase entre el flujo sanguíneo, la célula endotelial y el intersticio. El glicocálix es fundamental para mantener la integridad de la función endotelial. En la sepsis ocurre lesión importante del mismo y los productos derivados de ésta son liberados en la sangre y pueden constituir biomarcadores clínicamente relevantes. Este trabajo revisa los conceptos actuales relacionados con la degradación del glicocálix y su efecto en la sepsis.

PALABRAS CLAVE: Glicocálix; infección; sepsis; inflamación.

Abstract

Glycocalyx is structurally conformed by glycoproteins and glycosaminoglycans. It constitutes a layer covering the vascular endothelium and is the interface among blood flow, endothelial cell and interstice. Glycocalyx is essential to maintain the integrity of the endothelial function. The fragments of glycocalyx released into the blood during sepsis can serve as clinically relevant biomarkers, given the pathophysiological implications of their degradation, it is also believed that the degradation contributes to the dysfunction of the microcirculation in sepsis. This paper reviews the current concepts related to the degradation of glycocalyx and its impact on sepsis.

KEYWORDS: Glycocalyx; Infection; Sepsis; Inflammation.

¹ Departamento de Cirugía General.

² Departamento de Terapia Intensiva.

³ Director.

Hospital HMG Coyoacán, Ciudad de México, México.

Recibido: 27 de mayo 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Ansony Roger Godínez Vidal
ansony.rgv@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Godínez-Vidal AR, Carrillo-Esper R, Cabello-Aguilera R. Glicocálix en sepsis. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 86-93. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3224>

ANTECEDENTES

El endotelio fue considerado una barrera física que mantiene la permeabilidad de la pared vascular, principio basado en la Ley de intercambio capilar de Starling.¹ Sin embargo, el endotelio tiene una amplia gama de funciones: filtración de líquidos vasculares y macromoléculas, regulación del tono vascular, hemostasia, reclutamiento de neutrófilos y tráfico de hormonas. La presencia de una capa proteica en la superficie luminal del endotelio fue propuesto por Danelli en 1940 y se visualizó por primera vez en 1966 bajo microscopio electrónico como una capa esponjosa e irregular que se extendía solo 20 nm en el lumen vascular.² Treinta años más tarde, Vink y Duling caracterizaron una estructura mucho más gruesa *in vivo* (0.4 a 0.5 μm).^{3,4} Ahora se sabe que la superficie luminal endotelial está cubierta por una capa protectora “gelatinosa” conocida como glicocálix (“cáscara dulce”). El volumen del glicocálix sistémico humano se estima en alrededor de 1700 mL.⁵ El glicocálix es una capa similar a un gel que recubre la superficie luminal de las células endoteliales, compuesta de proteoglicanos unidos a la membrana, glucoproteínas, glucosaminoglicanos y proteínas plasmáticas de anclaje.⁶ Realiza varias funciones necesarias para la homeostasia vascular: regula la permeabilidad vascular y el tono microvascular, inhibe la trombosis microvascular y ayuda a regular la adhesión de leucocitos en el endotelio.^{7,8,9} Durante la sepsis, la degradación del glicocálix se produce debido a una combinación de ataques fisiopatológicos, potencialmente agravados por los efectos iatrogénicos de la reanimación hídrica.¹⁰⁻¹³ El conocimiento del glicocálix endotelial ha permitido la revisión del principio clásico de Starling a uno que explica mejor el flujo observado de fluido a través de la barrera endotelial.¹⁴ Existe una gama diversa de mediadores que causan la eliminación del glicocálix endotelial, éstos incluyen, entre otros, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), especies reactivas de oxígeno, hepa-

ranasa, hipoperfusión, hiperglucemia, toxinas bacterianas y factores de crecimiento. La vía final para muchos iniciadores de la diseminación es la activación de proteasas que escinden los componentes del glicocálix endotelial.¹⁵

La protección y restauración del glicocálix endotelial en estas condiciones mejorará los resultados. Se están investigando varias terapias farmacológicas, pero se encuentran en la fase preclínica de desarrollo y todavía no hay pruebas suficientes para apoyar su uso clínico.¹⁶ Los fragmentos de glicocálix liberados en la sangre durante la sepsis pueden servir como biomarcadores clínicamente relevantes, dadas las implicaciones fisiopatológicas de su degradación, también se cree que la degradación contribuye a la disfunción de la microcirculación en la sepsis.¹⁷

El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales relacionados con la degradación del glicocálix y su efecto en la sepsis.

COMPOSICIÓN

El glicocálix endotelial consiste en una red de andamiaje de proteoglicanos, predominantemente el sindecán unido a la transmembrana. **Figura 1**

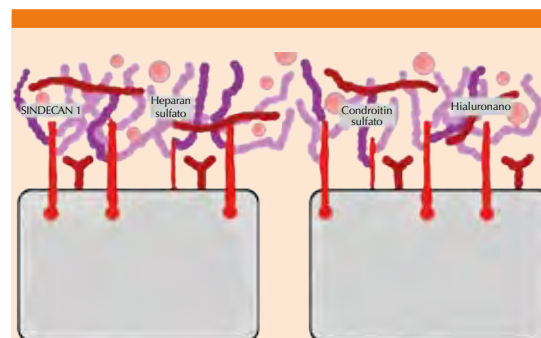


Figura 1. El glicocálix endotelial consiste en una red de andamiaje de proteoglicanos, predominantemente el sindecán unido a la transmembrana.

Hay cinco tipos de cadenas laterales de glucosaminoglicanos, predominantemente heparán sulfato, condroitín sulfato, hialuronano, sulfato de dermatán y sulfato de queratina. Las glicoproteínas también están unidas al endotelio, éstas son diversas en funciones e incluyen las moléculas de adhesión celular, los receptores de señalización intercelular y los receptores implicados en la fibrinólisis y la coagulación. Para fines clínicos, la detección de productos de degradación del glicocáliz endotelial en plasma o suero se ha utilizado ampliamente en un contexto de investigación, pero aún no está disponible de forma rutinaria para la práctica clínica y, de hecho, no se ha validado la importancia clínica de las concentraciones elevadas.¹⁸ El que se mide con mayor frecuencia es el sindecán-1, la estructura principal del glicocáliz endotelial. El heparán sulfato, condroitín sulfato y el hialuronano también se han utilizado para detectar el daño del glicocáliz endotelial. También se ha utilizado la visualización con una cámara de campo oscuro o su imagen espectral de polarización ortogonal para detectar el grosor del glicocáliz endotelial en el pliegue ungueal o en la mucosa oral en un contexto de investigación clínica. Estas cámaras estiman el grosor del glicocáliz endotelial en función de la velocidad y la deformación con que pasan los glóbulos rojos y los leucocitos.¹⁹ El heparán sulfato representa entre 50 y 90% de todos los proteoglicanos dentro del glicocáliz. Los hialuronanos se unen a proteínas en la membrana de la célula endotelial, como el CD44, y atraviesan el glicocáliz para proporcionar soporte estructural.²⁰ El número preciso, tipo y patrón de sulfatación de las cadenas de glucosaminoglicanos dentro del glicocáliz están controlados por estímulos fisiológicos (y patológicos), lo que genera heterogeneidad bioquímica sustancial. Las cadenas laterales de glucosaminoglicanos contienen numerosos sitios de unión al ligando y los cambios sutiles en estas cadenas pueden causar cambios importantes en composición y

función. El hialuronano obtiene su carga negativa de los grupos carboxilo y le proporciona propiedades de hidratación excepcionales. El glicocáliz interactúa con varios constituyentes del plasma para formar una capa más gruesa y fisiológicamente activa conocida como capa de superficie endotelial. Ésta tiene varios cientos de nanómetros de espesor (hasta 8 μm en algunos vasos sanguíneos más grandes).^{21,22,23} Varias enzimas, como la hialuronidasa y las metaloproteasas de matriz, degradan las moléculas componentes del glicocáliz, causando cambios notables en las propiedades biofísicas de la capa de superficie endotelial. Esto hace hincapié en la importancia de la capa de superficie endotelial como una entidad funcional única.²⁴

FISIOLOGÍA

En condiciones fisiológicas, el glicocáliz endotelial forma una capa protectora de glucosaminoglicanos y proteoglicanos con proteínas plasmáticas adsorbidas que cubren su superficie endotelial. Regula la permeabilidad vascular, coagulación y trombosis, interacciones entre las células endoteliales y las células sanguíneas circulantes y actúa como un mecanosensor del fluido que controla el tono vascular. El glicocáliz sirve como una barrera que se opone a la permeabilidad vascular, en parte sirviendo como un tamiz molecular cargado negativamente.²⁵ Esta “malla” limita el movimiento transvascular de moléculas con carga negativa o más grandes que 70 kDa. Al establecer un gradiente de albúmina transvascular, el glicocáliz intacto regula el flujo de líquido transvascular (de acuerdo con la llamada ecuación de Starling revisada).^{9,26} Además, el glicocáliz detecta las fuerzas de fricción del fluido y transmite estas fuerzas a las células endoteliales, lo que inicia la vasorrelajación mediada por el óxido nítrico. El glicocáliz proporciona efectos anticoagulantes y antiadhesivos en la superficie de las células



endoteliales. Además, puede proteger a las células endoteliales del estrés oxidativo. En la sepsis, el glicocáliz está degradado y no puede realizar sus funciones normales, lo que conduce a mayor permeabilidad vascular, edema tisular, adhesión de leucocitos aumentada, agregación plaquetaria y vasodilatación desregulada.²⁷ Por tanto, se plantea la hipótesis de que estas disfunciones del glicocáliz, principalmente como resultado de su degradación, tienen un papel en el diagnóstico y pronóstico tempranos de la sepsis y la restauración del glicocáliz es un objetivo terapéutico potencial.

LESIÓN DEL GLICOCÁLIZ

El glicocáliz intacto no es una estructura estática y se modifica en respuesta a numerosos estímulos fisiológicos y patológicos. La lesión patológica al glicocáliz ocurre en isquemia-reperusión, inflamación, sepsis, choque, hipervolemia, hiperglucemia, estrés por fricción excesiva y cirugía de *bypass*. El daño de la glicocáliz puede variar desde perturbaciones relativamente menores de las moléculas componentes hasta la disolución completa de la capa. Cualquier daño puede tener consecuencias adversas, como aumento de la permeabilidad vascular y edema intersticial, respuestas vasculares atenuadas al estrés por fricción, agregación plaquetaria, adhesión de leucocitos y generación de un entorno protrombótico.

Degradación del glicocáliz inducido por la inflamación

Muchos estudios preclínicos y clínicos han demostrado la asociación entre citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 y biomarcadores de degradación de glicocáliz.²⁸ Schmidt y su grupo²⁹ mostraron que TNF- α era suficiente para inducir la degradación del glicocáliz en ratones sépticos. Además, al utilizar ratones deficientes en el receptor 1 de TNF- α ,

demonstraron que la señalización de TNF- α era necesaria para la degradación del glicocáliz. Esta degradación fue mediada por la activación de la heparanasa, ya que el tratamiento con TNF- α de las células endoteliales microvasculares de pulmón aumentó la activación postraducciona de la heparanasa como la actividad de degradación del heparán sulfato.

La angiopoyetina 2 (Ang-2) es una proteína secretada por células endoteliales en respuesta a estímulos inflamatorios. Sirve como antagonista intrínseco de la angiopoyetina 1 (Ang-1), previniendo la señalización antiinflamatoria generalmente inducida por la activación de Ang-1 de su receptor TIE2. Lukasz y colaboradores³⁰ encontraron que el tratamiento con Ang-2 causa una rápida degradación del glicocáliz endotelial *in vivo* e *in vitro*, utilizando una línea de células endoteliales de vena umbilical humana y ratones. Han y su grupo³¹ revelaron que la inhibición de Ang-2 conduce a la reducción de derramamiento del glicocáliz endotelial y la supervivencia mejorada entre ratones con sepsis, concluyendo que la inhibición de Ang-2 y la activación de TIE2 podrían ser un posible objetivo terapéutico en la sepsis. Mientras que los estímulos inflamatorios pueden iniciar la degradación del glicocáliz, la integridad del glicocáliz también puede retroalimentar los procesos de inflamación en sí mismos. El heparán sulfato y el sindecán-1 se unen a las citocinas de superficie celular, la liberación de estas citocinas durante la degradación podría amplificar la inflamación al promover el reclutamiento adicional de neutrófilos.³²⁻³⁵

Degradación del glicocáliz endotelial durante la sepsis

La citocina proinflamatoria TNF- α interrumpe de forma aguda el glicocáliz y esto resulta en aumento de la permeabilidad vascular a las macromoléculas.³⁶

En corazones de cerdo, la aplicación de TNF- α indujo la destrucción subtotal de glicocálix y se asoció con aumento de la resistencia vascular coronaria, edema tisular, fuga coronaria, aumento de la permeabilidad coloidal y degranulación de mastocitos.³⁷ Otros mediadores inflamatorios que alteran el glicocálix incluyen la proteína C reactiva, la adenosina, la bradisinina y el lipopolisacárido bacteriano. Las concentraciones plasmáticas de sus moléculas constituyentes, como el heparán sulfato y el sindecán-1, aumentan cuando el glicocálix está dañado. Steppan y su grupo³⁸ demostraron desprendimiento de glicocálix en pacientes severamente sépticos y después de una cirugía abdominal mayor. Además, la concentración plasmática de sindecán-1 se relaciona con la gravedad de la sepsis, la no supervivencia y la necesidad de intubación en pacientes con choque séptico.^{39,40} Se informaron aumentos considerables en las concentraciones plasmáticas de los componentes del glicocálix en mujeres embarazadas con síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y concentración baja de plaquetas), una enfermedad inflamatoria diseminada asociada con fuga vascular y adherencia plaquetaria.⁴¹ En la sepsis, la capa de glicocálix degradada se vuelve más delgada, permitiendo que las proteínas plasmáticas (por ejemplo, la albúmina) y el líquido se muevan a través de la pared vascular, lo que lleva a la formación de edema tisular.^{42,43} Esta degradación libera componentes de glicocálix (como sindecán-1, heparán sulfato, hialuronano, sulfato de condroitina) en el plasma. Varias enzimas median esta degradación, la heparanasa corta directamente las cadenas de heparán sulfato unidas a los proteoglicanos del núcleo. Se sabe que las metaloproteasas de matriz escinden los proteoglicanos (por ejemplo, sindecán-1) directamente de la membrana de la célula endotelial.⁴⁴ Estas enzimas específicas se activan en los estados inflamatorios por las especies reactivas de oxígeno y las citocinas proinflamatorias, como TNF- α y la interleucina-1beta (IL-1 β).⁴⁵

PRINCIPIO DE FRANK STARLING

El movimiento del fluido a través del endotelio ha sido, hasta hace poco, explicado por el principio clásico de Starling, que describe la tasa de filtración en función de dos fuerzas opuestas (presión hidrostática y presión osmótica) a través de la pared del vaso.¹ Actualmente existen ciertas contradicciones, no hay una reabsorción venosa de líquido, la tasa de flujo transcápilar es inferior a la prevista y la concentración de proteína intersticial tiene un efecto mínimo en el flujo de líquido. Esto ha llevado a cuatro modificaciones principales al modelo de Starling, con el glicocálix endotelial como pieza central.⁴⁶

Sin absorción en estado estacionario

Starling propuso que después de filtrarse desde el extremo arterial de un capilar, el líquido se reabsorbió en el extremo venoso. Sin embargo, en el estado estacionario, no se observa absorción a lo largo de la mayor parte de los capilares, independientemente de la presión hidrostática intraluminal (la regla de no absorción). En su lugar, el líquido se elimina del intersticio a través del sistema linfático.⁴⁷

El espacio subglicocálix

La teoría original de Starling asume que la presión osmótica intersticial es sustancialmente más baja que la presión osmótica intraluminal. Esto no es correcto. El intersticio está lleno de proteínas debido a la extravasación fisiológica de las proteínas plasmáticas, lo que hace que la presión osmótica intersticial se aproxime a la presión osmótica intraluminal.⁴⁸

El glicocálix endotelial es un determinante de la conductividad hidráulica

La conductividad hidráulica es el cambio en la tasa de filtración para un cambio dado en la



presión transendotelial y puede considerarse la facilidad con la que el agua pasa a través de la pared del vaso. El glicocálix endotelial reduce la conductividad hidráulica al resistir mecánicamente el flujo de fluido. La relevancia en un paciente críticamente enfermo, donde en la mayoría de los casos el glicocálix endotelial se degrada y la tensión de fricción es baja. Las uniones adherentes contribuyen a la alta resistencia hidráulica del espacio intercelular.^{49,50}

La reanimación excesiva de líquidos causa degradación del glicocálix

La hipervolemia se ha asociado con aumento de la degradación del glicocálix en la sepsis. Varios estudios preclínicos y clínicos sugieren que la hipervolemia induce la liberación de péptido natriurético auricular por el atrio cardiaco en respuesta al estrés mecánico de la pared, que a su vez puede degradar el glucocálix.^{51,52} En un estudio preclínico se demostró que el péptido natriurético auricular indujo de forma independiente la degradación del glucocálix.⁵³ Puskarich y su grupo⁴⁰ investigaron la asociación entre las concentraciones de sindecán-1 de pacientes con sepsis grave o choque séptico y el volumen de líquido administrado a los pacientes del servicio de urgencias. Clasificaron a sus 175 pacientes analizados según la concentración de sindecán-1 en un grupo alto (concentración de sindecán-1 ≥ 240 ng/mL) y un grupo bajo (concentración de sindecán-1 < 240 ng/mL) y no encontraron diferencias en los cristaloideos totales volumen de fluido administrado entre los grupos de sindecán-1 alto y bajo (4.0 L [IQR 3.3-5.3] vs 3.5 L [IQR 2.4-5.0], $p = 0.36$). La asociación entre los estados de hipervolemia y la degradación del glicocálix en pacientes con sepsis no está clara. Hahn⁵⁴ sugirió que la carga de volumen solo incrementa moderadamente las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético auricular. Además, según nuestro conocimiento, no existe un mecanismo comprobado por el que

el péptido natriurético auricular provoque la eliminación del glicocálix. Por tanto, se requieren estudios adicionales.

CONCLUSIONES

El glicocálix es fundamental para mantener la integridad de la función endotelial. La degradación del glicocálix tiene un papel importante en la fisiopatología de la sepsis. Si bien los mecanismos de degradación no están totalmente claros, el aumento de las concentraciones en plasma y orina de los componentes del glicocálix puede servir como biomarcador de diagnóstico y pronóstico en la sepsis.

REFERENCIAS

1. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol* 1896; 19: 312-26. doi. 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.
2. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc* 1966; 25: 1773-1783.
3. Vink H, Duling BR. Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 1996; 79: 581-589. doi. 10.1161/01.res.79.3.581.
4. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, Ince C, et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008; 104: 845-852. doi. 10.1152/jappphysiol.00440.2007.
5. Nieuwdorp M, van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-486. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103>.
6. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 121-67. doi. 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
7. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, et al. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016; 45: 259-70. doi. 10.1097/SHK.0000000000000473.
8. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777-84. doi. 10.1111/anae.12661.
9. 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. doi. 10.1093/bja/aer515.
10. Martin L, Koczera P, Zechendorf E, Schuerholz T. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1-8. doi. 10.1155/2016/3758278.
 11. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19: 26. doi. 10.1186/s13054-015-0741-z.
 12. Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx. *Sci World J* 2010; 10: 917-23. doi. 10.1100/tsw.2010.88.
 13. Chappell D, Jacob M. Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 227-34. doi. 10.1016/j.bpa.2014.06.003.
 14. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210. doi. 10.1093/cvr/cvq062.
 15. Nam EJ, Park PW. Shedding of cell membrane-bound proteoglycans. *Methods Mol Biol* 2012; 836: 291-305. doi. 10.1007/978-1-61779-498-8_19.
 16. Schott U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 48. doi. 10.1186/s13049-016-0239-y.
 17. Colbert JF, Schmidt EP. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med* 2016; 37: 263-75. doi. 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
 18. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59. doi. 10.1007/s00424-007-0212-8.
 19. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-89. doi. 10.1177/1741826711398179.
 20. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 828-839. doi. 10.1007/s10439-011-0429-8.
 21. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 1-40. doi. 10.1007/3-540-32967-6_1.
 22. Chappell D, Jacob M, Paul O, Rehm M, et al. The glycocalyx of the human umbilical vein endothelial cell: an impressive structure ex vivo but not in culture. *Circ Res* 2009; 104: 1313-1317. doi. 10.1161/CIRCRESAHA.108.187831.
 23. Potter DR, Damiano ER. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro. *Circ Res* 2008; 102: 770-776. doi. 10.1161/CIRCRESAHA.107.160226.
 24. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inhibition of glycan shedding and leukocyte-endothelial adhesion in postcapillary venules by suppression of matrixmetalloprotease activity with doxycycline. *Microcirculation* 2009; 16: 657-666. doi. 10.3109/10739680903133714.
 25. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014; 69: 777-784. doi. 10.1111/anae.12661.
 26. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2011; 40: 828-39. doi. 10.1007/s10439-011-0429-8.
 27. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 389-402. doi. 10.1111/bcp.12629.
 28. Wiesinger A, Peters W, Chappell D, Kentrup D, et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One* 2013; 8: e80905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080905>.
 29. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 2012; 18: 1217-1223. doi. 10.1038/nm.2843.
 30. Lukasz A, Hillgruber C, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K, et al. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiotensin-2. *Cardiovasc Res* 2017; 113: 671-680. doi. 10.1093/cvr/cvx023.
 31. Han S, Lee S-J, Kim KE, Lee HS, et al. Amelioration of sepsis by TIE2 activation-induced vascular protection. *Sci Transl Med* 2016; 8: 335ra55. doi. 10.1126/scitranslmed.aad9260.
 32. Proudfoot A, Johnson Z, Bonvin P, Handel T. Glycosaminoglycan interactions with chemokines add complexity to a complex system. *Pharmaceuticals* 2017; 10: 70. doi. 10.3390/ph10030070.
 33. Axelsson J, Xu D, Na-Kang B, Nussbacher JK, et al. Inactivation of heparan sulfate 2-O-sulfotransferase accentuates neutrophil infiltration during acute inflammation in mice. *Blood* 2012; 120: 1742-51. doi. 10.1182/blood-2012-03-417139.
 34. Parish CR. The role of heparan sulphate in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 633-43.
 35. Wang L, Fuster M, Sriramarao P, Esko JD. Endothelial heparan sulfate deficiency impairs L-selectin- and chemokine-mediated neutrophil trafficking during inflammatory responses. *Nat Immunol* 2005; 6: 902-10. doi. 10.1038/ni1233.
 36. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2815-2823. doi. 10.1152/ajpheart.2000.279.6.H2815.
 37. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 78-89. doi. 10.1007/s00395-008-0749-5.
 38. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 165: 136-141. doi. 10.1016/j.jss.2009.04.034.



39. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock* 2008; 30: 623-627. doi. 10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
40. Puskarich MA, Cornelius DC, Tharp J, Nandi U, et al. Plasma syndecan-1 levels identify a cohort of patients with severe sepsis at high risk for intubation after large-volume intravenous fluid resuscitation. *J Crit Care* 2016; 36: 125-129. doi. 10.1016/j.jccr.2016.06.027.
41. Hofmann-Kiefer KF, Knabl J, Martinoff N, Schiessl B, et al. Increased serum concentrations of circulating glycoalyx components in HELLP syndrome compared to healthy pregnancy: an observational study. *Reprod Sci* 2013; 20: 318-325. doi. 10.1177/1933719112453508.
42. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, et al. Glycoalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19: 26. doi. 10.1186/s13054-015-0741-z.
43. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 325: 781-4. doi. 10.1016/s0140-6736(85)91447-3.
44. Manon-Jensen T, Multhaupt HAB, Couchman JR. Mapping of matrix metalloproteinase cleavage sites on syndecan-1 and syndecan-4 ectodomains. *FEBS J* 2013; 280: 2320-31. doi. 10.1111/febs.12174.
45. Lipowsky HH, Lescanic A. The effect of doxycycline on shedding of the glycoalyx due to reactive oxygen species. *Microvasc Res* 2013; 90: 80-5. doi. 10.1016/j.mvr.2013.07.004.
46. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 198-210. doi. 10.1093/cvr/cvq062.
47. Levick JR. Revision of the Starling principle: new views of tissue fluid balance. *J Physiol* 2004; 557 (Pt 3): 704. doi. 10.1113/jphysiol.2004.066118.
48. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeketelhuber M, et al. The endothelial glycoalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 575-86. doi. 10.1016/j.cardiores.2006.11.021.
49. Yen WY, Cai B, Yang JL, Zhang L, et al. Endothelial surface glycoalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. *PLoS One* 2015; 10: e0117133. doi. 10.1371/journal.pone.0117133.
50. Trani M, Dejana E. New insights in the control of vascular permeability: vascular endothelial-cadherin and other players. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 267-72. doi. 10.1097/MOH.0000000000000137.
51. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycoalyx equally in patients undergoing on- and off- pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 1111-21. doi. 10.1007/s00395-011-0203-y.
52. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycoalyx. *Crit Care* 2014; 18: 1. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0538-5>.
53. Bruegger D. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycoalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H1993-9. doi. 10.1152/ajpheart.00218.2005.
54. Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence. *Anaesthesiol Intens Ther* 2014; 47: 1-8. doi. 10.5603/AIT.a2015.0062.