

## Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2

**Η. Ευθυμίου  
Μ. Μπουγουλιά**

### Περίληψη

Κύρια αιτία της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη είναι η αθηροσκλήρωση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι η αρχική βλάβη της αθηροσκλήρωσης. Αυτό αποδεικνύεται: 1) από την ελαττωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική δράση του NO μετά τη χορήγηση ακετυλοχολίνης και 2) από τις αλλαγές των χημικών ουσιών-αγγελιοφόρων που παράγονται από το ενδοθήλιο. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε άτομα με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και δυσανοχή της γλυκόζης, επιρρεπή να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την αγγειοπάθεια και πιθανόν να είναι αποτέλεσμα των μεταβολικών διαταραχών, στις οποίες αποδίδεται και η μικροαγγειοπάθεια. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ανακαλύπτεται πολύ πρώιμα, ακόμη πριν διαπιστωθεί η υπεργλυκαιμία και φαίνεται ότι έχει ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεια των αγγειακών επιπλοκών. Παράγοντες που συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία του σακχαρώδη διαβήτη είναι: 1) η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, η υπερέκκριση των αυξητικών παραγόντων/κυτοκινών και το οξειδωτικό στρες. Η θεραπεία περιλαμβάνει: 1) καλή ρύθμιση του διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης εάν συνυπάρχουν, 2) ίσως τη χορήγηση των ευαισθητοποιητών της δράσης της ινσουλίνης, θειαζολινεδιονών, 3) την αγωγή με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με ευνοϊκά αποτελέσματα στην αναστολή εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης και 4) την υπολιπιδαιμική και αντιοξειδωτική θεραπεία που είναι αντικείμενο έρευνας. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα λόγω μικρο- και μακρο-αγγειοπάθειας. Η μικρο-αγγειοπάθεια περιλαμβάνει την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νευροπάθεια και τη νεφροπάθεια. Η μακρο-αγγειοπάθεια εκδηλώνεται με την εξελισσόμενη αθηροσκλήρωση, η οποία προσβάλλει ζωτικά όργανα όπως την καρδιά και τον εγκέφαλο.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (σ.δ.) εξακολουθούν να εμφανίζουν σταθερά αυξανόμενη συχνότητα στεφανιαίας νόσου (σ.ν.)<sup>1-3</sup>, ενώ τα τελευταία χρόνια στους μη διαβητικούς ασθενείς καταγράφεται ύφεση της σ.ν. Επίσης οι ασθενείς με σ.δ. εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου ανάλογη με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νέου εμφράγματος στον μη διαβητικό ασθενή που υπέστη ήδη έμφραγμα.

Η θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς είναι διπλάσια έως τετραπλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>5</sup>, με διαφορετική αύξηση στους άντρες 1,7 φορές, ενώ στις γυναίκες είναι μεγαλύτερη 4 φορές<sup>6</sup>. Κύρια αι-

**Κλινική Ενδοκρινολογίας,  
Μεταβολισμού και Διαβήτη  
Β' Νοσοκομείο ΙΚΑ  
«Παναγία», Θεσσαλονίκη**

τία θανάτου είναι η αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι γενικευμένη νόσος των αγγείων και εκδηλώνεται ως στεφανιαία πάθηση και ως βλάβη των εγκεφαλικών και περιφερικών αγγείων.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ε.δ.) είναι γενικευμένη, θεωρείται χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, που προηγείται και επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Επίσης επιταχύνει τη βλάβη των μικρών αγγείων<sup>7</sup>. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2<sup>8</sup> και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει μικρολευκωματινουρία (ΜΑ)<sup>9-10</sup>. Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται σήμερα ως ένας παράγοντας αθηρωμάτωσης. Η ΜΑ προδικάζει μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διαβητικούς ασθενείς. Εμπλέκεται σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για Καρδιαγγειακή Νόσο (ΚΑΝ) και πρόωρη θνησιμότητα σε διαβητικούς με σδ τύπου 1 και 2, καθώς και σε ασθενείς με εκσεσημασμένη υπέρταση. Αν και η ΜΑ σχετίζεται με κάποιου βαθμού υποκλινικές αθηρωματικές βλάβες, δεν είναι γνωστό σε ποιο στάδιο της αθηρωματικής βλάβης εμφανίζεται η μικρολευκωματινουρία. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ μικρολευκωματινουρίας, ινσουλινοαντίστασης, παχυσαρκίας και δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με υπέρταση και σ.δ. Ασθενείς με μικρολευκωματινουρία χαρακτηρίζονται επίσης από αυξημένη εμφάνιση αριστεράς υπερτροφίας και μικροαγγειακές βλάβες στον αμφιβληστροειδή. Ο μηχανισμός που συνδέει τη μικρολευκωματινουρία και τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑΝ δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μια πρόσφατη αντίληψη είναι

ότι η μικρολευκωματινουρία είναι δείκτης μιας εκτενούς ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ή γενικευμένης αγγειοπάθειας που μπορεί να οδηγήσει σε προχωρημένα στάδια αθηρωμάτωσης (10α, β, γ). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ε.δ.) σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 2 είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλοεπιδράσεων όπως την υπεργλυκαιμία, την υπερχοληστερόλαιμία, το οξειδωτικό στρες, τη γήρανση και αλλαγές στην πήξη και την ινωδόλυση<sup>11</sup>.

Νεώτερα δομένα συνηγορούν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εκδηλωθεί σε άτομα που εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης – παχύσαρκα –<sup>12</sup> καθώς επίσης και σε άτομα επιρρεπή στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο<sup>13</sup>, δυσανοχή στη γλυκόζη (IGT) καθώς και σε ασθενείς με προηγηθέντα διαβήτη της κύησης<sup>14</sup>.

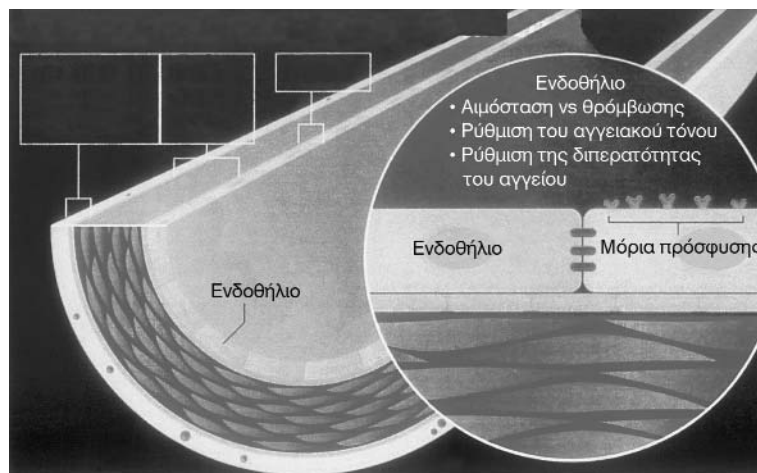
Η επικρατέστερη άποψη για την αρχική βλάβη της αθηροσκλήρωσης αφορά τις αλλαγές στη λειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου<sup>15</sup>.

Στο επόμενο κεφάλαιο περιγράφεται συνοπτικά η φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλιακού κυττάρου (ε.κ.).

## II. Φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου

Το αγγειακό ενδοθήλιο αποτελεί τον μεγαλύτερο μεταβολικό ιστό του ανθρώπου με αυτοκρινική, παρακρινική και ενδοκρινική δραστηριότητα.

Καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια όλων των αγγείων του οργανισμού, των αρτηριών, των τριχοειδών και των φλεβών. Η επιφάνειά του καταλαμβάνει έκταση μεγαλύτερη από 1.000 τμ και το



Σχ. 1. Δομή και λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος.

βάρος του ανέρχεται σε 1,5 kg<sup>15</sup>.

Κατά τη διάρκεια της ζωής το ενδοθήλιο δέχεται συνεχώς ερεθίσματα και εκκρίνει μια σειρά ουσιών που αποσκοπούν στη δραστηριότητα της ομοιοστασίας του οργανισμού. Το ενδοθήλιο συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες ζωτικής σημασίας. Εξασφαλίζει τη φυσιολογική αιματική ροή των οργάνων, με τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και την ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και ινωδόλυσης και συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής και ανοσοβιολογικής αντίδρασης<sup>16</sup>.

Περιγράφονται περιληπτικά οι σημαντικότερες ουσίες και δραστηριότητες του ενδοθηλίου.

### 1. NO – Μονοξείδιο του αζώτου

Το ενδοθηλιακό κύτταρο (ε.κ.) είναι ρυθμιστής της λειτουργίας των λείων μυϊκών ινών. Το ενδοθηλιακό κύτταρο παράγει NO, από το αμινοξύ αργινίνη με την παρουσία της συνθάσης 3 του μονοξειδίου του αζώτου (NOS III), αερίου, που διαχέεται στις λείες μυϊκές ίνες. Μετά τον σχηματισμό του NO, δεσμεύεται με το μόριο της αίμης της γουανυλικής κυκλάσης, σχηματίζεται η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) οπότε και ακολουθεί η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. In vivo η ημιπερίοδος ζωής του NO είναι μόνο μερικά δευτερόλεπτα και έτσι δρα στα εγγύτερα κύτταρα από τον τόπο παραγωγής του, ενώ αυτό το γεγονός του προσδίδει μια ειδικότητα στη δράση του. Συνδέεται εύκολα με σουλφυδριλικές ομάδες στις πρωτεΐνες, σχηματίζοντας περισσότερο σταθερές ενώσεις (S-nitrosoproteins) που εμπλέκονται σε μερικές δράσεις του NO.

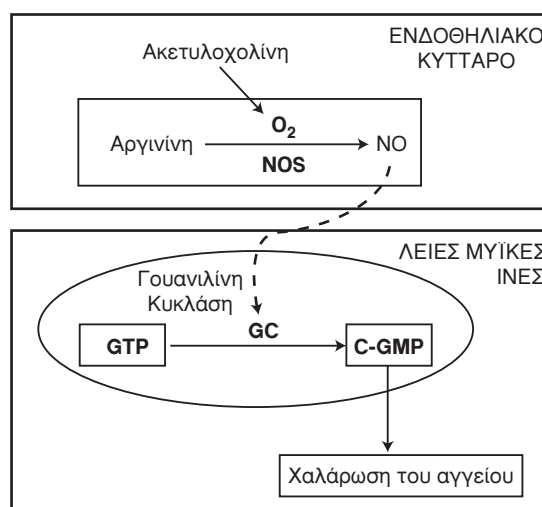
### 2. Μέτρηση της αγγειοδιαστολής – μέσω του NO

Ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή είναι η διαφορά της αγγειοδιαστολής που προκαλείται από το NO – που παράγεται μετά χορήγηση ακετυλοχολίνης ή μετά από αντιδραστική υπεραιμία – και εκείνης που προκαλείται από ουσίες που δρουν απευθείας στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων όπως το νιτροπροσωσικό νάτριο<sup>10</sup>.

### 3. Αγγειοτενσίνη II

Στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) –όταν υπερλειτουργεί– παράγει μεγάλες ποσότητες της αγγειοτενσίνης II<sup>17</sup>, η οποία μέσω ειδικών υποδοχέων δρα άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες.

Πολλές από τις δράσεις της είναι ανταγωνι-



Σχ. 2. Παραγωγή NO.

στικές του NO ήτοι προκαλεί αγγειοσύσπαση, αυξάνει την ανάπτυξη, την υπερπλασία και διαφοροποίηση των λείων μυϊκών και αυξάνει επίσης τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Η αγγειοτενσίνη επίσης καταβολίζει τη βραδυκινίνη – που επηρεάζει ευνοϊκά τη σύνθεση του NO – σε ανενεργά πεπτιδία<sup>17</sup>.

Έτσι, υψηλές πυκνότητες του μετατρεπτικού ενζύμου ανταγωνίζονται τη δραστηριότητα του NO όχι μόνο μέσω της AgII αλλά και με την ελάττωση της βραδυκινίνης<sup>18</sup>.

### 4. Το ενδοθηλιακό κύτταρο ως ρυθμιστής της Αιμόστασης

Το ενδοθηλιακό κύτταρο διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της ροής του αίματος και την αποκατάσταση της ακεραιότητας του αγγείου, όταν υποστεί βλάβη.

Το σύστημα της αιμόστασης στα αγγεία περιλαμβάνει:

- 1) τον αυλό του αγγείου (αγγειοσύσπαση – αγγειοδιαστολή),
- 2) τα αιμοπετάλια,
- 3) την πήξη και
- 4) την ινωδόλυση.

Το ενδοθηλιακό κύτταρο έχει βασικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ πήξης και ινωδόλυσης. Η θρομβίνη<sup>19</sup> μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική που πολυμερίζεται και έτσι σχηματίζεται ο θρόμβος. Μετά τον σχηματισμό του θρόμβου ενεργοποιείται η πλασμίνη από τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και λύεται ο θρόμβος.

Η πλασμίνη χρησιμοποιείται θεραπευτικά για τη λύση των θρόμβων σε παθολογικές καταστά-

σεις, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, μαζική πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ο κύριος αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος είναι ο PAI-1<sup>20</sup> – αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου – που αυξάνει σε καταστάσεις που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2.

### 5. Το ενδοθηλιακό κύτταρο ως μεσολαβητής στην ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων –VSMC και της φλεγμονής

Το ενδοθηλιακό κύτταρο διαδραματίζει ρόλο στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των VSMC, μέσω παραγόντων που την προάγουν ή την αναστέλλουν και έτσι συμμετέχει στο αγγειακό remodeling. Η δραστηριότητα του ενδοθηλιακού κυττάρου προάγεται από την τοπική παραγωγή του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PGF) και της AgII και αναστέλλεται από το NO και την προστακυκλίνη<sup>21</sup>.

Το ενδοθηλιακό κύτταρο παράγει ειδικά μόρια που ρυθμίζουν τη φλεγμονή: κυρίως τα ICAM (interstitial cell adhesion molecule), μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης, και τα VCAM (vascular cells adhesion molecule), αγγειακά μόρια κυτταρικής πρόσφυσης, που έλκουν και κρατούν τα κύτταρα της φλεγμονώδους αντίδρασης<sup>22</sup>.

Η αθηροσκλήρωση σχετίζεται με την αύξηση στο αίμα παραγόντων της φλεγμονής ήτοι πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η CRP<sup>23</sup>. Η τελευταία είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ και η παραγωγή της ρυθμίζεται από τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6. Πολλές μελέτες τελευταία συνηγορούν για έναν απευθείας ρόλο της CRP στην έναρξη ή και στην επιδείνωση των αθηρωματικών αλλοιώσεων.

Η CRP έχει επιπρόσθετα διαπιστωθεί ότι εμφανίζει τις παρακάτω δράσεις: α. διεγείρει την παραγωγή ιστικών παραγόντων από τα μακροφάγα, β. ενεργοποιεί το σύστημα του συμπληρώματος, γ. ενοχοποιείται για την πρόωπη εμφάνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων στην αορτή και τις στεφανιαίες αρτηρίες. Ακόμη, ευθύνεται για τη δέσμευση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) από τη μεσοκυττάρια ουσία στο τοίχωμα των αγγείων. Η φλεγμονώδης διαδικασία παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της στεφανιαίας νόσου με κάποιο μηχανισμό που όμως προς το παρόν δεν έχει διευκρινισθεί<sup>23α</sup>.

### III. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (ΔΕ)

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου θεωρείται η έκφραση της πλέον πρόωμης διαταραχής του ενδοθηλίου που προηγείται της μόνιμης αγγειακής βλάβης. Περιγράφονται διάφορες, συχνά αναστρέψιμες μεταβολές της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων που παρατηρούνται ως απάντηση στα διάφορα ερεθίσματα.

Καταστάσεις που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι: ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερομοκυστεϊναιμία, οι τοξίνες, οι ιοί, ανοσολογικές αντιδράσεις και οι αιμοδυναμικοί παράγοντες.

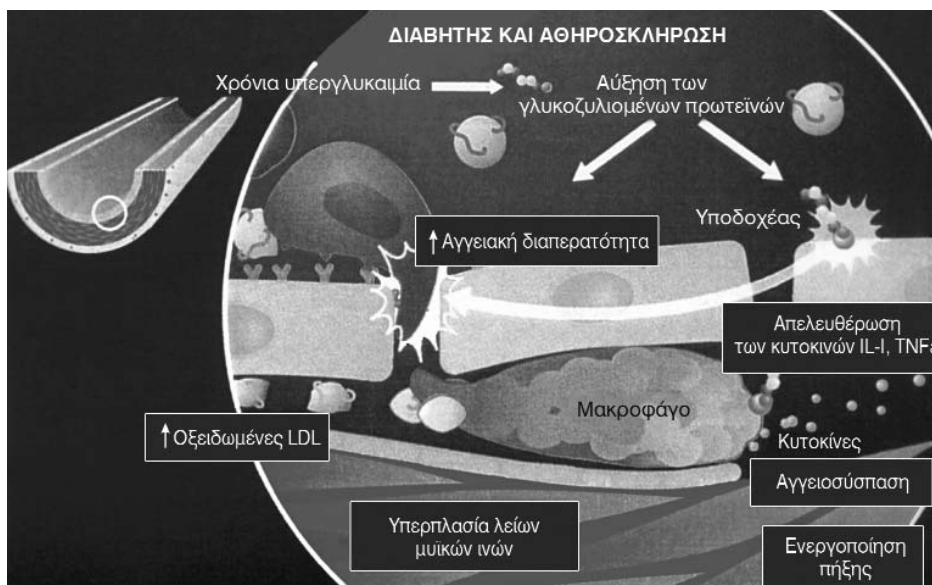
Επειδή οι δράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι πολλές, οι αλλαγές στη λειτουργία τους μπορεί να επηρεάζουν ένα ή πολλά συστήματα, ταυτόχρονα ή σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Ενίοτε προσδιορίζεται αυξημένη διαπερατότητα των μακρομορίων, άλλοτε αυξημένη ή μειωμένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ή αγγειοδιασταλτικών ουσιών ή αυξημένη θρομβωτική δραστηριότητα.

Η πιο γνωστή μορφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αφορά διαταραχές της ρύθμισης του αυλού των αγγείων.

Δεν υπάρχει δοκιμασία απόλυτου ακριβείας –gold standard– για τη μέτρηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκτιμάται in vivo με επεμβατικές μεθόδους, όπως<sup>24</sup> ο καθετηριασμός των στεφανιαίων αγγείων, ή με μη επεμβατικές<sup>25</sup>, όπως οι υπέρηχοι, όπου καταγράφονται οι αλλαγές στη ροή του αίματος.

Υπολογίζεται η διαφορά της ροής του αίματος και της διαμέτρου των αγγείων με υπερήχους στη βραχιόνιο αρτηρία –μετά τη χορήγηση ακετυλοχολίνης (ACH) που αυξάνει το NO από το ενδοθήλιο– προς τη ροή του αίματος και τη διάμετρο του αγγείου που προκαλούνται μετά τη χορήγηση νιτροπροσωσικού νατρίου που δρα άμεσα στις λείες μυϊκές ίνες.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκτιμάται συμπληρωματικά προσδιορίζοντας στο αίμα του ασθενή ουσίες που αντανακλούν την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως η ενδοθηλίνη-1<sup>26</sup>, ο παράγοντας V. Willebrand<sup>27</sup>, η θρομβομποντουλίνη<sup>28</sup>, η selectin<sup>29</sup>, τα μόρια πρόσφυσης ICAM και VCAM, τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου t-PA και τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1<sup>30</sup>. Επιφυλάξεις στον προσδιορισμό των ουσιών αυτών πηγάζουν είτε από αυξημένη σύνθεση ή μειωμένη κάθαρση είτε και τα δύο ή τη συμπαράγωγή τους, όπως του PAI-I, και από άλλες πηγές



Σχ. 3. Διαβήτης και αθηροσκλήρωση.

εκτός των αγγείων, όπως τα λεία μυϊκά κύτταρα, ηπατοκύτταρα και λιποκύτταρα.

#### IV. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και διαβήτης

Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι ο μακροχρόνιος γλυκαιμικός έλεγχος είναι σπουδαίος προγνωστικός παράγοντας για τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη<sup>30α,β,γ</sup>. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων είναι στόχος καταστροφής από την υπεργλυκαιμία, αλλά ο μηχανισμός μέσω του οποίου διαδραματίζεται το γεγονός αυτό δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αναφέρεται ότι το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στις μικρο και μακροαγγειακές επιπλοκές<sup>30δ</sup>. Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η διαφορά μεταξύ της αυξημένης παραγωγής και της μειωμένης αποδόμησης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO), εκ των οποίων οι σπουδαιότερες είναι **το ανιόν του σουπεροξειδίου ( $O_2^-$ ), η υδροϋπεροξειδική ρίζα ( $HO_2$ ), το υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), η υδροξυλική ρίζα (OH), τα υπεροξειδία των λιπιδίων [η λιποϋπεροξεική ρίζα ( $LOO^-$ )] και το ανιόν του περοξυνιτρίτη (peroxynitrite)**, οι οποίες παράγονται κατά τις διάφορες μεταβολικές διεργασίες. Η υπεργλυκαιμία και ίσως τα ΕΛΟ φαίνεται ότι προκαλούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO), οι οποίες έχουν τη δυνατότητα αφενός να προκαλούν απευθείας καταστροφή των μα-

κρομορίων, αφετέρου να ενεργοποιούν οδούς ευαίσθητες στο στρες, προκαλώντας κυτταρική καταστροφή και ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη. Πρώιμος δείκτης της ιστικής καταστροφής είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στον ΣΔ 2, η υπεργλυκαιμία και πιθανόν τα ΕΛΟ συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς καθώς επίσης και σε ελάτωση της έκκρισής της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η προτεινόμενη αλληλουχία αυτών των γεγονότων περιλαμβάνει την ενεργοποίηση διάφορων οδών από τις EPO, όπως την οδό του πυρηνικού παράγοντα NF-kB, του p38 MAPK, του JNK/SAPK, της εξοζαμίνης, την αυξημένη παραγωγή τελικών παραγόντων μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), της σορβιτόλης, τις κυτοκίνες, τα προστανοϊδή μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC), και της διαγλυκερόλης (DAG). Φυσιολογικά, το μοριακό οξυγόνο στην αναπνευστική αλυσίδα ενέχεται για τον πλήρη μεταβολισμό της γλυκόζης και άλλων υποστρωμάτων κατά την παραγωγή του ATP. Εντούτοις κατά τη φυσιολογική οξειδωτική φωσφορύλιωση, το 0,4 έως το 4% του απορροφούμενου οξυγόνου μετατρέπεται σε σουπεροξειδίο του  $\cdot O_2^-$ , το οποίο μπορεί να μετατραπεί σε άλλες EPO. Το  $\cdot O_2^-$  φυσιολογικά εξουδετερώνεται από τα αντιοξειδωτικά ένζυμα. Οι ερευνητές, για να αναλύσουν τη συμπεριφορά των αγγείων στην υπεργλυκαιμία, χρησιμοποίησαν τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επειδή η μεταφορά της

γλυκόζης δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενη, αλλά γίνεται μέσω των μεταφορέων GLUT1. Αποδείχθηκε ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή των EPO και ειδικά του ανιόντος του σουπεροξειδίου του O<sub>2</sub>. Οι Brownlee και συν.<sup>30ε</sup> εντόπισαν ως πηγή παραγωγής των EPO τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι EPO παράγονται (όταν επωασθούν με αυξημένη γλυκόζη) κατά τη μεταφορά του πυρροβικού στα μιτοχόνδρια, στο επίπεδο του συμπλέγματος II (succinate: ubiquinone oxidoreductase). Το σύμπλεγμα αυτό είναι ένα από τα τέσσερα συμπλέγματα της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων που εμπλέκεται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Κατά τον Brownlee, στην υπεργλυκαιμία η επακολουθούσα αυξημένη ενδοκυττάρια γλυκόλυση έχει ως αποτέλεσμα την τροφοδότηση με πυρροβικό οξύ του κύκλου του TRC (κύκλος του krebs). Στη συνέχεια ακολουθεί η υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων, με συνέπεια την υπερβολική παραγωγή EPO και κυρίως του ανιόντος του σουπεροξειδίου. Η αυξημένη παραγωγή των EPO έχει ιδιαίτερα παθολογικές συνέπειες, διότι δραστηριοποιούνται όλοι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αθηρωματικής διαδικασίας. Επιπλέον η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα (NF)-κB από την υπεργλυκαιμία οδηγεί στην έκφραση πολλών γονιδίων που έχουν σχέση με την παραγωγή ουσιών από τα αγγεία στο στρες<sup>30ε</sup>. Το ενδοθηλιακό κύτταρο είναι στόχος του διαβητικού περιβάλλοντος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αγγειοπάθεια της νόσου<sup>31</sup>. Από βιβλιογραφικά δεδομένα που είναι αποτέλεσμα πολλών μελετών προκύπτει σημαντική συσχέτιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με τη μικροαγγειοπάθεια και την αθηροσκλήρωση στον διαβήτη τύπου 1 και 2<sup>32,33</sup>.

Δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι: 1) η ελαττωμένη ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιασταλτική δράση μετά τη χορήγηση της ακετυλοχολίνης που ως γνωστό αυξάνει την παραγωγή του NO, 2) οι αυξημένες τιμές του vWF, της θρομβομοντουλίνης, της selectin, του PAI-I του τύπου IV/κολλαγόνου, t-PA. Η εγκατεστημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να προκαλέσει αλλαγές που επιδεινώνουν την αγγειοπάθεια και εξέλιξη της νόσου<sup>15</sup>.

### 1. Ινσουλίνη και αγγεία

Για πολλά χρόνια πίστευαν ότι η ινσουλίνη δεν ασκούσε καμία επίδραση στις αρτηρίες και τα αρτηριόλια. Τελευταία υπάρχουν ενδείξεις ότι τα

αγγεία είναι ευαίσθητα στη δράση της ινσουλίνης. Υποδοχείς της ινσουλίνης και των αυξητικών παραγόντων IGF1 και IGF2 βρέθηκαν στα κύτταρα των μικρών και μεγάλων αγγείων και μπορεί να συμμετέχουν στις αγγειακές επιπλοκές του διαβήτη<sup>36</sup>. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης στα μυϊκά κύτταρα της αορτής είναι 10 φορές λιγότεροι<sup>37</sup>. Συνεπώς υπάρχει διαφορετική ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, π.χ. στον αμφιβληστροειδή, τα περικύτταρα και τα κύτταρα των τριχοειδών, όπως επίσης οι λείες μυϊκές ίνες της αορτής είναι περισσότερο ευαίσθητες από το ενδοθήλιο της.

Η έλλειψη της ινσουλίνης και η χρόνια υπεργλυκαιμία αυξάνουν την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC) και την ποσότητα της ολικής διαγλυκερόλης (DAC). Η αυξημένη δραστηριότητα της PKC στα αγγεία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε καταστάσεις με αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.

Η χορήγηση της ινσουλίνης και η διατήρηση της ευλυκαιμίας αποκαθιστούν τη δραστηριότητα της PKC και της DAG<sup>38</sup>.

### 2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε σακχ. διαβήτη τύπου 1

Είναι αποδεκτό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 1 συμβάλλει στην ανάπτυξη μικρο- και μακρο-αγγειοπάθειας<sup>10</sup>. Αν και η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, από μόνη της δεν είναι επαρκής να την προκαλέσει, αλλά συμβάλλουν σε αυτό και άλλοι παράγοντες, όπως γενετικοί ή περιβαλλοντικοί που χαρακτηρίζουν εκείνους τους ασθενείς που θα αναπτύξουν αγγειοπάθεια ταχέως εξέλιξης και στη συνέχεια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Ανεξάρτητα αν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι η αιτία ή η συνέπεια της αγγειακής βλάβης στον διαβήτη τύπου 1, η θεραπεία έχει ως στόχο την ομαλοποίησή της για να ανασταλεί έτσι η εξέλιξη της αγγειοπάθειας.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μελέτες σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 1 όπου η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προσδιορίζεται με ελάττωση της ροής του αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία μετά από χορήγηση ακετυλοχολίνης συσχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου, την LDL<sup>39</sup>, ενώ σ' άλλες αυξημένες τιμές των ενδοθηλιακών δεικτών του PAI-1, ICAM, VCAM<sup>40</sup> και fibronectin<sup>41</sup>, συνδυάζονται με τη μικροαγγειοπάθεια και όχι με τη ρύθμιση του διαβήτη.

### 3. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε διαβήτη τύπου 2

Ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με σ.δ. τύπου 2 είναι περισσότερο πολύπλοκος, διότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες, όπως η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, η ηλικία, που την επηρεάζουν πρόδρομα ακόμη και πριν την εκδήλωση της υπεργλυκαιμίας. Οι δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι αυξημένοι πριν την εκδήλωση της μικροαγγειοπάθειας<sup>31,42</sup>. Η μεγάλη παθοφυσιολογική αλλαγή στον διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Στα παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, η αγγειοδιαστολή που προκαλεί η ινσουλίνη – εν μέρει μέσω του NO – είναι ελαττωμένη λόγω της αντίστασης της ινσουλίνης, ενώ η ενδοθηλίνη 1 και ο PAI –I είναι αυξημένοι<sup>43</sup>. Οι αυξημένοι δείκτες ελαττώνονται με την απώλεια βάρους. Γυναίκες με προηγηθέντα διαβήτη της κύησης εμφανίζουν παθολογική αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία<sup>44</sup>. Επίσης γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωθήκων εμφανίζουν αυξημένες τιμές του PAI-I που βελτιώνονται με την απώλεια βάρους<sup>45</sup>.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αντίσταση στην ινσουλίνη συνυπάρχουν σε άτομα με παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, δυσανοχή στη γλυκόζη που είναι επιρρεπή να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2.

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) στο αίμα προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Είναι αυξημένα σε παχύσαρκα άτομα, σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη και γενικά σε καταστάσεις που εμφανίζουν αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης<sup>46</sup>.

Τα παραπάνω βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι μεταβολικές διαταραχές της αντίστασης της ινσουλίνης προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Πρόσφατα οι Cabaleto και συν.<sup>47</sup> βρήκαν πρώιμες διαταραχές στην αντιδραστικότητα των αγγείων και τους βιοχημικούς δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και σε άτομα επιρρεπή να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2.

Συγκεκριμένα εκτιμήθηκε η αύξηση της ροής του αίματος στη μικροκυκλοφορία με Laser (Doppler Flowmetry) και στη βραχιόνη αρτηρία μακροκυκλοφορία με υπερήχους σε 4 κατηγορίες ατόμων.

(1) Υγιείς, ευγλυκαιμικούς, χωρίς ιστορικό διαβήτη τύπου 2 σε συγγενείς.

(2) Υγιείς, ευγλυκαιμικούς, με ιστορικό δια-

βήτη τύπου 2 σε 1 ή 2 γονείς.

(3) Σε άτομα με δυσανοχή της γλυκόζης-IGT.

(4) Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίς επιπλοκές.

Υπολογίστηκαν ως δείκτες δραστηριότητας της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας οι ET-1, vWF, sICAM, sVCAM.

Βρέθηκε μειωμένη αντιδραστικότητα των αγγείων – ήτοι ενδοθήλιο – αγγειοδιασταλτική απάντηση μετά τη χορήγηση της ακετυλοχολίνης και ταυτόχρονα αυξημένες τιμές ενδοθηλίνης-1.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαφορετική αγγειακή αντίδραση ήταν: ο δείκτης μάζας σώματος Δ.Μ.Σ., η ηλικία, το φύλο και η γλυκόζη νηστείας. Από τα αποτελέσματα αυτά προκύπτει ότι οι διαταραχές της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας εμφανίζονται πρώιμα σε άτομα επιρρεπή να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη.

Η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης εκδηλώνεται με την πλημμελή χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ινσουλινο-ευαίσθητους ιστούς και έχει ως συνοδές εκδηλώσεις την υπέρταση που προκαλείται από την ελάττωση των αγγειοδιασταλτικών και την αύξηση των αγγειοσυσταστικών ουσιών, την υπερλιπιδαιμία, λόγω ελαττωμένης δραστηριότητας της λιπάσης του ενδοθηλίου<sup>45</sup> και τις διαταραχές της ινωδολύσης. Ενδεχομένως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε συνδυασμό με την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του σ.δ. τύπου 2.

### 4. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε διαβήτη τύπου 2 – διαταραχές ινωδολύσης και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Στα φυσιολογικά άτομα υπάρχει ισορροπία πήξης και ινωδολύσης. Σε ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι τιμές του PAI-1 είναι αυξημένες και αναστέλλουν τη διάλυση της ινικής. Ο PAI-1 έχει ενεργό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

Οι αυξημένες τιμές του PAI-1 διαπιστώνονται σε καταστάσεις με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο σ.δ. τύπου 2, η παχυσαρκία ανδρικού τύπου και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών<sup>10-43</sup>. Αποδίδονται δε στην υπερινσουλιναίμια<sup>49</sup>. Υπάρχουν όμως αντικρουόμενα αποτελέσματα από άλλες εργασίες<sup>50</sup>. Αξίζει να τονισθούν τα ευρήματα της μελέτης των C. Escadon και συν.<sup>51</sup> σε φυσιολογικά άτομα όταν προκάλεσαν υπερινσουλιναίμιο, υπεργλυκαιμικό και υπερλιπιδαιμικό περιβάλλον, βρήκαν αυξημένες τιμές του PAI-1.

Οι διαταραχές της ινωδόλυσης στον διαβήτη τύπου 2 είναι συνδυασμός των αλλαγών των ορμονών – της ινσουλίνης – και του υποστρώματος της γλυκόζης και των λιπιδίων<sup>10</sup>.

Οι αλλαγές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο που παρατηρούνται σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 2 με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη περιγράφονται συνοπτικά:

(1) Η NADPH-Νικοτιναμιδοαδενινονουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση είναι απαραίτητη για την παραγωγή του NO. Η υπεργλυκαιμία προκαλεί ενεργοποίηση της PKC που ελαττώνει την κυτταρική συγγέντρωση του NADPH.

(2) Υπερέκκριση – over expression – των αυξητικών παραγόντων.

Η υπερέκκριση των αυξητικών παραγόντων ενοχοποιείται για την υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και των VSMC, πιθανόν οι αυξημένοι παράγοντες να συμβάλλουν στη νεοαγγείωση.

(3) Η χρόνια υπεργλυκαιμία<sup>52</sup> έχει ως αποτέλεσμα τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών ή και των λιποπρωτεϊνών<sup>52α</sup> και τον σχηματισμό των μακρομορίων (AGES). Η γλυκοζυλίωση είναι μία μη ενζυματική αντίδραση μεταξύ γλυκόζης και πρωτεϊνών ή και λιποπρωτεϊνών. Η γλυκόζη αντιδρά με τις αμινομάδες των πρωτεϊνών του πλάσματος ή του αγγειακού τοιχώματος και παράγονται χημικώς αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα (βάσεις Schiff), τα οποία αργότερα μέσα σε λίγες εβδομάδες σχηματίζουν πιο σταθερά προϊόντα (προϊόντα Amadori). Μερικά από τα πρώιμα γλυκοζυλιωμένα προϊόντα (πρωτεΐνες μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής) συνεχίζουν να υφίστανται διάφορες χημικές αλλαγές μέχρι του σχηματισμού των σταθερών μη αναστρέψιμων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGES). Τα παραγόμενα AGEs μπορούν να επιταχύνουν και να επηρεάσουν καθοριστικά την αθηρωματική διαδικασία με μηχανισμούς που δεν έχουν σχέση με τον κυτταρικό υποδοχέα των AGEs (RAGE) καθώς και με μηχανισμούς που διαμεσολαβούνται από τους RAGEs. Τα φωσφολιπίδια και η αποπρωτεΐνη B της LDL γλυκοζυλιούνται με αποτέλεσμα, η LDL να υφίσταται ευκολότερα οξειδωτική μετατροπή και δυσκολότερα να αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα των LDL. Αυτό είναι ένα σημαντικό βήμα για την έναρξη (ρωγμή στο ενδοθήλιο από την τοξική γλυκοζυλιωμένη LDL) και διαδικασία της αθηρωμάτωσης, στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τις λείες μυϊκές ίνες. Η αλληλεπίδραση των AGEs με τους υποδοχείς τους (RAGEs)

των ενδοθηλιακών κυττάρων δραστηριοποιεί τον μεταγραφικό πυρηνικό παράγοντα NF-kb, με συνέπεια να επάγεται η παραγωγή EPO και το οξειδωτικό στρες. Έτσι λοιπόν η αλληλεπίδραση των AGEs με τους ειδικούς υποδοχείς RAGEs τροποποιεί τη λειτουργία ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και πρωτεϊνών του εξωκυττάρου συνδετικού ιστού, ενώ δραστηριοποιεί ειδικούς υποδοχείς των AGEs στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων και EPO<sup>52β</sup>. Αυτή η αντίδραση ευθύνεται για τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Αποδίδεται δε στις αλλαγές των χαρακτηριστικών των πρωτεϊνών, του DNA και της αντιγονικής δράσης τους.

(4) Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την προσφορά της γλυκόζης προς τη γλυκολυτική οδό και τη σύνθεση της διαγλυκερόλης (DAG) – στα ενδοθηλιακά κύτταρα και VSMC – όπου ενεργοποιεί τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC) στους ιστούς με μικρο-μακροαγγεία, σε διαβητικούς ασθενείς με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση<sup>53</sup>. Επειδή η PKC είναι ένα ενδοκυττάριο μόριο που σηματοδοτεί πολλές αγγειακές λειτουργίες αναμένεται ότι η ενεργοποίησή της μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις στις αγγειακές λειτουργίες στον διαβήτη. Η ενεργοποίηση της NAD(P)H οξειδάσης από το σύστημα της PKC αποτελεί έναν ιδιαίτερο μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για την αύξηση των EPO στα αγγεία των διαβητικών, λόγω της ικανότητάς τους να οξειδώνουν απευθείας και να καταστρέφουν το DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια<sup>53α</sup>. Αυξημένη DAG έχουμε από την αντίστοιχα αυξημένη ενδοκυττάρια παραγωγή των προϊόντων της γλυκόλυσης. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία μπορεί να δραστηριοποιήσει έμμεσα την PKC με τη δραστηριοποίηση των υποδοχέων των AGEs, την αυξημένη δραστηριότητα της πολυόλης, και μέσω αυξημένων EPO. Η δραστηριοποίηση της PKC προκαλεί τις ακόλουθες μεταβολικές συνέπειες<sup>53α</sup>:

1. Αναστολή της έκφρασης του mRNA για την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO.

2. Αύξηση της δραστηριότητας της ενδοκυττάριας MAP-κινάσης με αποτέλεσμα αύξηση της ενδοθηλίνης-1, που εμφανίζει αυξημένη αγγειοσπαστική δράση.

3. Αυξημένη έκφραση του αγγειακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) που συντελεί στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας.

4. Αύξηση του αυξητικού παράγοντα μετατροπής (TGF-β), παράγοντα που συνδέεται με την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων.



5. Αύξηση του ενεργοποιητή του αναστολέα της ινωδολύσης PAI-1, του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-kB (που ενεργοποιεί αυξητικούς και προφλεγμονώδεις παράγοντες) και των NAD(P)H οξειδασών των κυτταρικών μεμβρανών που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία EPO.

### 5. Οξειδωτικό στρες

Το ενδοθηλιακό κύτταρο είναι ευαίσθητο και καταστρέφεται εύκολα σε συνθήκες οξειδωτικού στρες ήτοι αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών O<sub>2</sub> (ROS). Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από τάση αυξημένου οξειδωτικού στρες και αυξημένων τιμών οξειδωμένης LDL.

Οι υψηλές τιμές της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων οδηγούν σε οξείδωση των φωσφολιπιδίων και των πρωτεϊνών.

Το οξειδωτικό στρες είναι ο σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2<sup>54</sup>.

(6) Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την προθρομβωτική τάση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων στους διαβητικούς ασθενείς. Αυτά αποδίδονται: 1) στη μειωμένη παραγωγή του NO<sup>10</sup>, 2) τη μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα λόγω των αυξημένων τιμών του PAI-1 και 3) την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού λόγω του σχηματισμού των AGES και της μειωμένης σύνθεσης της ηπαρίνης<sup>55</sup>.

(7) Ο TNF –ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων– μόνος ή σε συνδυασμό με άλλες κυτοκίνες, όταν εκκρίνονται<sup>56</sup>, συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία.

(8) Στον σ.δ-2 οι τιμές της ινσουλίνης είναι φυσιολογικές ή αυξημένες. Αξίζει να τονισθεί ότι δεν μελετήθηκε επαρκώς αν η υπερινσουλιναιμία ευθύνεται για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

### 6. Μικροαγγειακές επιπλοκές – (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια)

Ως μικροαγγειακές επιπλοκές χαρακτηρίζονται:

(1) Η αμφιβληστροειδοπάθεια: από βλάβη των περικυττάρων των ενδοθηλιακών κυττάρων και της μεμβράνης των τριχοειδών, την υπερέκκριση των αυξητικών παραγόντων, τη φλεγμονή, τη θρόμβωση, την αιμορραγία, την υποξία και την νεοαγγείωση.

(2) Η νεφροπάθεια: από αύξηση της ενδοσπειραματικής αρτηριακής υπέρτασης του απαγωγού αρτηριολίου του σπειράματος, την υπερδιήθηση της νεφρικής λειτουργίας, την υπερέκκριση των

αυξητικών παραγόντων, την παραγωγή κολαγόνου στο μεσόγγειο, τη βλάβη του σπειράματος, τη μικρο- μακρο-λευκωματινουρία και τέλος τη νεφρική ανεπάρκεια.

(3) Η νευροπάθεια: από θρομβωτικές βλάβες των αγγείων των νεύρων (vasa nervorum) ή την απόφραξη του αυλού τους από υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων.

### V. Θεραπεία

Η θεραπεία έχει στόχο να βελτιωθεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη για να ανασταλεί η εξέλιξη της αγγειοπάθειας-αθηροσκλήρωσης και των μικρών αγγείων, για να προληφθούν ή επιβραδυνθούν οι επιπλοκές του.

(1) Η ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου αίρει όλες τις δυσμενείς επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες, (ROS), της ενεργοποίησης της PKC, των AGES και αποτρέπει την έκφραση των αυξητικών παραγόντων, των κυτοκινών, της φλεγμονής και της υπερωπτητικής κατάστασης.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται καινούργια φάρμακα με την προοπτική ελέγχου και αναστροφής της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως:

(2) Θειαζολινεδιόνες – ως ευαισθητοποιητές στη δράση της ινσουλίνης και για αντιφλεγμονώδη δράση.

(3) Αναστολείς της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου (AGE inhibitor).

(4) Υπολιπιδαιμική θεραπεία – στατίνες-φιμπράτες για αντιφλεγμονώδη δράση.

(5) Αντιοξειδωτικά.

### 2. Θειαζολινεδιόνες

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των ασθενών με σ.δ. τύπου 2 συνδυάζεται με καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.

Όπως προκύπτει από μελέτες – in vitro και κλινικές – οι θειαζολινεδιόνες χορηγούμενες για βραχύ χρονικό διάστημα έχουν ευνοϊκά αποτελέσματα στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι Pasceri και συν.<sup>57</sup> – σε in vitro μελέτη – χορήγησαν troglitazone που ανέστειλε την παραγωγή των VCAM – ICAM, την πρόσφυση και μετατροπή του μονοκύτταρου σε μακροφάγο.

Διαπίστωσαν επίσης αύξηση των VCAM,

ICAM, selectin-E από την επίδραση διαφορετικών ποσοτήτων οξειδωμένης LDL και TNF.

Οι Murakanni και συν.<sup>58</sup> παρατήρησαν ότι η χορήγηση της troglitazone βελτίωσε σημαντικά τα επεισόδια της στηθάγχης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σ.δ. τύπου 2.

Η μείωση των επεισοδίων συνδυάστηκε με βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που επιβεβαιώθηκε με αγγειογραφία των στεφανιαίων.

Ο Dandona<sup>59</sup> αναφέρει ότι οι θειαζολινεδιόνες μπορεί να είναι χρήσιμες στην πρόληψη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. In vitro αλλά και σε κλινικές μελέτες οι θειαζολινεδιόνες δείχνουν ότι σε ασθενείς με σ.δ. ή ινσουλινοαντίσταση περιορίζουν τη θρόμβωση και τη φλεγμονώδη διεργασία στο ενδοθήλιο. Επίσης φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα στο αίμα του PAI-1, της CRP και της ιντερλευκίνης-1 (IL-6). Οι Pistrosch και συν.<sup>60</sup> διαπίστωσαν ότι η ροσιγλιταζόνη σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 2 βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ινσουλινοαντίσταση. Οι Soutij και συν.<sup>61</sup> μελέτησαν τη χορήγηση της πιογλιταζόνης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας των β-κυττάρων που παρατηρήθηκε σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με σ.δ. τύπου 2. Τα δεδομένα πάντως της μελέτης Proactive δεν συνηγορούν για χορήγηση γλιταζονών ως παραγόντων πρόληψης εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>61α</sup>. Χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες με στόχο τις καρδιαγγειακές επιπλοκές για να αξιολογηθεί επαρκώς η αναστολή εξέλιξης της αρτηριοσκλήρωσης και της μικροαγγειοπάθειας.

### 3. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

Η οξεία σύντομη αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε από τη βελτίωση του αγγειακού τόνου<sup>15</sup>.

Δυο μελέτες, η TREND<sup>62</sup> και η HOPE<sup>10</sup> με τα αποτελέσματά τους μεταφέρουν αισιόδοξα μηνύματα για την αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Στη μελέτη TREND σε στεφανιαίους ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση χορηγήθηκε θεραπεία Quinapril για 6 μήνες. Διαπιστώθηκε βελτίωση του αγγειακού του μετά από χορήγηση ακετυλοχολίνης. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα αποδίδο-

νται (1) στην άρση της αγγειοσύστασης από την Ag II, (2) την παρεμπόδιση του σχηματισμού υπεροξειδικού ανιόντος O<sub>2</sub><sup>31</sup> από την αύξηση του NO, λόγω της ελάττωσης του καταβολισμού της βραδυκινίνης.

Παρά τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα δεν είναι διευκρινισμένο αν βελτιώνεται η αθηροσκλήρωση<sup>10</sup>.

Στη μελέτη HOPE<sup>10</sup> χορηγήθηκε σε 9.297 ασθενείς με σ.δ. 2 και 1 άλλο παράγοντα κινδύνου, ηλικίας 55 ετών και άνω, 10 mg. Ramipril για 5 χρόνια. Εκτιμήθηκαν οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια. Διαπιστώθηκαν σημαντική ελάττωση των θανάτων και της συχνότητας του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να προλάβει την αρχική – κλινικά σιωπηλή – βλάβη της αθηροσκλήρωσης.

Αμφιλεγόμενα είναι τα αποτελέσματα σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 1 μετά τη χορήγηση αναστολέων του ACE.

Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου για βραχύ χρόνο βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία, το αποτέλεσμα όμως αυτό δεν διατηρούνται κατά τη χρόνια χορήγησή του.

### 4. Υπολιπιδαιμική θεραπεία – στατίνες – φιβράτες

Ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος.

Η υπερλιπιδαιμία και η οξειδωμένη LDL είναι σημαντικοί μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε διαβητικούς ασθενείς.

Λίγες εργασίες αναφέρονται στην αξιολόγηση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας σε σ.δ. τύπου 1.

Οι Müllen και συν.<sup>63</sup> μετά τη χορήγηση 40 mg ατορβαστατίνης για 6 μήνες σε ασθενείς με σ.δ. διαπίστωσαν:

(1) βελτίωση της αγγειακής απάντησης στη βραχιόνιο αρτηρία και

(2) ελάττωση της LDL κατά 48%.

Η χορήγηση του Lipitor φαίνεται ότι μπορεί να αναστέλει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, ακόμη και με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης.

Σε ασθενείς με σ.δ. τύπου 2:

Οι Scheu και συν.<sup>64</sup> χορήγησαν simvastatin 10 mg/ημ., για 24 εβδομ., σε 21 ασθενείς με σ.δ. τύπου 2 και υπερχοληστεριναιμία.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εκτιμώμενη στη βραχιόνιο αρτηρία δεν έδειξε βελτίωση και

Πίνακας 1

No	ενδοθηλίνη -1	TGF - B	TNFA II - 1	ICAM	vWF Ινωδογόνο CRP
	Ag II	PGF	II - 6 II - 8 tPA	VCAM Selectin E Selectin P	Πρωτεΐνη C PAI - 1 Θρομβομοντουλίνη-ενεργοποιητής του παράγοντα των αιματοπεταλίων πηκτικοί αντιπηκτικοί
Αγγειοδια- σταλτική ουσία	Αγγειοσυσπα- στικές ουσίες	Αυξητικοί παράγοντες	Κυτοκίνες	Μόρια πρόσφυσης	ινωδολυτικοί μηχανισμοί

δεν συσχετίζονται τα αποτελέσματα με τις τιμές της ελαττωμένης χοληστερόλης.

Σε ασθενείς με σ. δ. τύπου 2<sup>65</sup> χορηγήθηκε φιλμπράτη για 3 μήνες.

Εκτιμήθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία με τη μέτρηση της ροής του αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία πριν και μετά το φαγητό.

Βελτιώθηκε η ενδοθηλιακή λειτουργία και συσχετίστηκε θετικά με τις τιμές των τριγλυκεριδίων που ελαττώθηκαν και όχι με την LDL που δεν επηρεάστηκε.

Εντούτοις στη μελέτη Field τα αποτελέσματα χορήγησης φιλμπράτης δεν ήταν ενθαρρυντικά εφόσον δεν μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>65α</sup>.

### 5. Αντιοξειδωτικά – Βιταμίνη E και C

Τα αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση των αντιοξειδωτικών είναι αντιφατικά προς το παρόν.

Οι Reaven PD et al<sup>66</sup> χορήγησαν σε 55 ασθενείς με σ. δ. τύπου 2 για 4 εβδομάδες σε χυμούς Βιταμίνη E 800 U/ημέρα βιταμίνη C 500 mg/ημέρ.

Εκτιμήθηκαν η οξείδωση της LDL – αντίσταση στη LDL να οξειδωθεί, η CRP, τα VCAM, ICAM και οι τιμές της γλυκόζης και της HbA1. Ελαττώθηκε η οξείδωση της LDL, οι υπόλοιποι δείκτες και η ρύθμιση παρέμεινε ανεπηρέαστη.

Οι Cunningham JJ και συν.<sup>67</sup> χορήγησαν σε ασθενείς με σ. δ. τύπου 1 με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο υψηλές δόσεις βιταμίνης C 24 mg/min. ενδοαρτηριακά και διαπιστώθηκε βελτίωση της ροής του αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία.

Χρειάζονται μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες για να αποδειχθεί η τυχόν ευνοϊκή επίδρασή τους στην αθηροσκλήρωση και τη μικροαγγειακή νόσο.

Συμπερασματικά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προηγείται της μόνιμης αγγειακής βλάβης. Επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και τις αγγεια-

κές βλάβες της μικροαγγειοπάθειας.

Αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η μέτρηση της ενδοθηλιοξαρτώμενης μεταβολής της ροής του αίματος και του εύρους των αγγείων στη βραχιόνιο αρτηρία μετά τη χορήγηση της ακετυλοχολίνης.

Οι μέχρι σήμερα καλύτερα μελετηθέντες δείκτες αλλαγών των χημικών ουσιών-αγγειοφόρων της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αναφέρονται στον πίνακα 1.

Η θεραπεία περιλαμβάνει:

1) την καλή ρύθμιση του σακχάρου,  
2) τη χορήγηση θειαζολινεδιονών στον σ. δ. τύπου 2, με ευνοϊκά αποτελέσματα στη βραχυχρόνια χορήγησή τους,

3) τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE. Τα ευεργετικά αποτελεσματα τους συνηγορούν για θετική έκβαση στην αναστολή εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης,

4) την υπολιπιδαιμική και αντιοξειδωτική θεραπεία που επαναξιαναλογούνται με κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.

### Abstract

*Efthimiou H, Bougoulia M. The Endothelial dysfunction in diabetes Mellitus. Hellen Diabetol Chron 2006; 4: 247-260.*

The main etiology for mortality and a great percent age of morbidity in patients with diabetes mellitus is atherosclerosis. Endothelial dysfunction is the initial lesion of atherosclerosis. It is proven: 1) by blunting of the nitric oxide- dependent vasodilatory response to acetylcholine and 2) from the changes in the concentration of the chemical messengers produced by the endothelial dysfunction has been demonstrated in type 1 and type 2 diabetes and in individuals with insulin resistance or at high risk for developing type 2 diabetes. In type 1 diabetes, endothelial dysfunction appears linked to vascular disease and is more likely a consequence of metabolic alterations that also

explain the microangiopathy of this disease. In the type 2 diabetes endothelial dysfunction is detectable very early in the course of the disease, even before overt hyperglycemia ensues and may play a role in the etiology of the vasculopathy associated with this disease. Factors associated with endothelial dysfunction in diabetes include activation of protein kinase C, overexpression of growth factors and cytokines and oxidative stress. The treatment comprises: 1) well glucemic control, 2) insulin sensitizers –thiazolidinediones may have a beneficial effect in the short time, 3) ACE inhibitors –may have positive impact on the progression of atherosclerosis, 4) hypolipidemic antioxidant are under investigation.

### Βιβλιογραφία

1. *Standl E, Ballotschofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler, Harmann A, Holle R.* Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: The Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996; 39: 1540-5.
2. *Stern MP.* Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-374.
3. *Natali A, Vihi S, Landi P, et al.* Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: Angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-41.
4. *Haffner SM, Leftho S, Röennemaa T, Pyöräläk, Laakso M.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2- diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng I Med* 1998; 339: 229-34.
5. *Uusitupa M, Siitonen O, Azo A, Pyöräläk,* Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure an hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-depedent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1985; 28: 22-24.
6. *Kuller LH, Velentgas P, Barczilay et al.* Diabetes mellitus: Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823-9.
7. *Quyyumi AA.* Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am I Med* 1998; 325-95.
8. *Mc Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD, Mc Dermott BJ, Mc Grath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR.* Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patient with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-6.
9. *Huvers FC, De Leeuw PW, Houben AJ, De Haan CH, Hamulyak K, Schouten H, Wolffenbuttel BH, Schaper NC.* Endothelium-dependent Vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1diabetes under near normoglycemic conditions. *Diabetes* 1999; 48: 13007.
10. *Calles-Escandon and Cipolla M.* Diabetes and Endothelial Dysfunction. A clinical perspective. *Endocrine-reviews* 2001; 22 (1): 36-52.
- 10α. *Naidoo DP.* The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S* 2002; 13(4): 194-9.
- 10β. *Ladeia AM, et al.* Endothelial Dysfunction Is Correlated With Microalbuminuria in Children With Short-Duration Type 1 Diabetes *Diabetes Care* 2005; 28: 2048-50.
- 10γ. *Casper G, et al.* Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science* 2005; 109: 143-59.
11. *Calles Escandon J, Mizza SA, Garcia Rubi E, Mortensen A.* Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 23-30.
12. *Steinberg HO, Chaker H, Learning R, Johnson A, Bzectel G, Baron AD.* Obesity/insulin resistance is associated with endothelialdysfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance. *I Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
13. *Ferri C, Derideri G, Baldoncini R, Bellinini G, De Angelis, Mazzocchi C, Santucci A.* Early activation of vascular endothelium in nonobese, non diabetic, essential hypertensive patients with multiple metabolic abnormalities. *Diabetes* 1998; 47: 660-7.
14. *Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas I, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF.* Impaired endothelium-depedent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabete Care* 1998; 21: 2111-5.
15. *Pourilio M, Mohn A, Verroti A. and Chiarell F.* Endothelial dysfunction in children with Type 1 Diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2002; 15: 343-61.
16. *De Mever GR, Herman AG.* Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39: 325-42.
17. *Toop MI, Dallinger KJ, Jennings PE, Barnett Att.* Angiotensin – converting anzyme (ACE): relationship To insulin-dependent diabetes and microangiopathy. *Diabet Med* 1986; 3: 455-7.
18. *Busse R, Fleming I, Hecker M.* Signal Transduction in endothelium-dependent vasodilatation. *Eur. Heart J.* 1998; 14 Suppl I: 2-9.
19. *Mann KG.* The coagulation explosion, *Ann NY Acad Sci* 1994; 714: 265-9.
20. *Dawson S, Henney A.* The Status of PAI-I as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis* 1992; 95: 105-17.
21. *Natarajan R, Rai W, Lanting L, Gonzales N, Nadler J.* Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *Am I Physiol.* 1997; 273: H 2224-H 2231.
22. *Riegelsen ES, Loscalzo J.* Endothelial function and atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 241-56.
23. *Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, Meihlahn EN, Kuller LH.* Relationship of C- reactive proteins to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-7.
- 23α. *Ridker P.* Clinical application of C-Reactive Protein for

- cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
24. Mandinov L, Kaufmann P, Maier W, Hess OM. Flow-dependent vasodilation in the coronary circulation: alterations in diseased states, *Semin Intern Cardiol* 1998; 3: 5-12.
  25. Zenere BM, Arcazo G, Saggianni F, Ross L, Muggeo M, Lechi A. Noninvasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18: 975-82.
  26. Levin ER. Endothelins as cardiovascular peptides. *Am J Nephrol* 1996; 16: 246-51.
  27. Lip GY, Blann A von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc. Res* 1997; 34: 255-65.
  28. Sernau T, Wilhelm C, Seyfert V, et al. Thrombomodulin is a marker of microvascular, but not for macrovascular endothelial cell damage. *Vasa* 1995; 24: 347-53.
  29. Peter K, Nowroth P, Conrath C, et al. Circulating vascular cell adhesion, modecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion modecule-1, E-Selectin, P-Selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 1997; 17: 505-12.
  30. Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 263-8.
  - 30α. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
  - 30β. The Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
  - 30γ. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
  - 30δ. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
  - 30ε. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-20.
  - 30ζ. Ceriello A. New Insights on Oxidative Stress and Diabetic Complications May Lead to a "Causal" Antioxidant Therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-96.
  31. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 [Suppl 3]: 554-61.
  32. Avogaro A, Calo L, Piarulli F, et al. Effect of acute ketosis on the endothelial function of type 1 diabetic patients: the role of nitric oxide. *Diabetes* 1999; 48: 3917.
  33. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ, Sobel RE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitors type 1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1822-8.
  34. Dosquet C, Wautier MP, Guillausseau PJ, Wautier JL. Monokines and endothelial cell proliferation in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1994; 20: 37-42.
  35. Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276-82.
  36. Jialal H, Czetaz M, Hachiya HL, et al. Characterization of the receptors for insulin and the insulin-like growth factors on micro-macrovascular. *Tissues. Endocrinology.* 1985; 17: 1222-9.
  37. King GL, Buzney SM, Kahn CR, et al. Differential responsiveness to insulin of endothelial and support cells from micro- and macrovessels. *I Clin Invest* 1983; 71: 974-9.
  38. Inoguchi TI, Xia P, Kuniskai M, et al. 1994 Insulin's effect on protein Kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissue. *Am J physiol* 267: E 369 E 379.
  39. Glarkson P, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J. Am. Coll Cardiol* 1996; 28: 573 -9.
  40. Fasching P, et al. Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *I Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4313-7.
  41. Skzhu J, et al. Plasma-free N-terminal fibronectin 30K-Da domain as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:171-6.
  42. Neri S, Bruno CM, Leotfa C, et al. Early endothelial alteration in non- insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 100-3.
  43. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 [suppl 2]: 38-40.
  44. Knock GA, Mc Carthy AI, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Bz J Obstet. Gynaecol* 1997; 104: 229-34.
  45. Anderson P, Seljeflat I, Abdelnoor M, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 611-6.
  46. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestl R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impaiz endothelium-dependent vasodilatation. *J Clin Invest* 1997; 100: 1230-9.
  47. Caballero AE, Arora S, Saonaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes diabetes 1999; 48: 1856-62.
  48. Briner VA, Luscher TF. Role of vascular endothelial abnormalities in clinical medicine: atherosclerosis, hypertension, diabetes, and endotoxemia. *Adv Intern Med* 1994; 39: 1-22.
  49. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel RF. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by

- precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation* 1994; 89: 321-330.
50. *Vuorinen-Markkola H, et al.* No evidence for short-term regulation of plasminogen activator inhibitor activity by insulin in man. *Thromb Haemost* 1992; 67: 117-20.
  51. *Calles-Escandon J, Mizza SA, Sobel RE, Schneider DJ.* Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290-3.
  52. *Brownlee M.* Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
  - 52α. *Wolff SP, Dean RT.* Glucose autoxidation and protein modification: the potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J* 1987; 245: 243-50.
  - 52β. *Evans JL, Goldfine ID, Maddux B, Grodsky GM.* Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
  53. *Lee TS, Saltsman KA, et al.* Activation of protein Kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular. *Proc. Nat Acad Sci USA* 1989; 86: 5141-5.
  - 53α. *Evans JL, et al.* Are Oxidative Stress-Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β-Cell Dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
  54. *Giugliano D, Cerciello A, Paolisso G.* Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
  55. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.* Inhibition of heparin-catalyzed human antithrombin III activity by non-enzymatic glycosylation. Possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984; 33: 532-5.
  56. *Peraldi P, Spiegelmann B.* TNF- and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 169-75.
  57. *Pasceri V, et al.* Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-γ activators. *Circulation* 2000; 101: 235-8.
  58. *Murakami et al.* Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92.
  59. *Pareesh Dandona* Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis: Implications and Interventions. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2002; Vol. 4, No. 6 : 809-15.
  60. *Frank Pistrosch et al.* In Type 2 Diabetes, Rosiglitazone Therapy for Insulin Resistance Ameliorates Endothelial Dysfunction Independent of Glucose Control. *Diabetes Care* 2004; 27: 484-90.
  61. *Harald Sourij et al.* Effects of Pioglitazone on Endothelial Function, Insulin Sensitivity, and Glucose Control in Subjects With Coronary Artery Disease and New-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1039-45.
  - 61α. *Proactive Investigators:* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
  62. *Cashin-Hempbill L, et al.* Angiotensin – converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. *Quiet investigators. Quinapril Ischemic Event. Trial Am J Cardiol* 1999; 83: 43-7.
  63. *Mullen MJ, et al.* Atorvastatin but not – arginine impairs endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a double-blind study *I Am Coll Cardiol* 2000; 36: 410-6.
  64. *Scheu WH, et al.* Endothelial dysfunction is not reversed by simvastatin treatment in type 2 diabetes patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Care* 1999; 22: 1224-5.
  65. *Evans M, et al.* Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 101: 1773-9.
  - 65α. *Keech A.* The FIELD study. *Lancet* 2006; 367 (9517): 1142-3.
  66. *Reaven PD, et al.* Effects of Vit E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfraction to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 18: 807-16.
  67. *Cunningham JJ.* Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary Vitamin C. *Metabolism* 1991; 40: 146-9.

#### Λέξεις κλειδιά:

ACH = ακετυλοχολίνη  
 ACE = μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης  
 NO μονοξειδίο αζώτου  
 ACE – I = αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου  
 PAI –I = αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου  
 ET – 1 = ενδοθηλίνη  
 VWF = παράγοντας von Willebrand  
 ICAM = τα μόρια πρόσφυσης μεταξύ των κυττάρων  
 VCAM = τα μόρια πρόσφυσης των κυττάρων  
 PKC = πρωτεϊνική κινάση  
 AGES = τελικά προϊόντα μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης

#### Key words:

Acetylcholine  
 Angiotensin converting enzyme  
 Endothelin  
 Advanced glycosylated end stage products