

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και στεφανιαία νόσος

Γ.Ε. Μπουντώνας

Β' Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Η σημασία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2) ως παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) είναι γνωστή. Τα τελευταία χρόνια όμως, υπάρχει μια πληθώρα ενδείξεων ότι η σύνδεση αυτή είναι πολύ βαθύτερη και πιθανόν οι αρχικές μεταβολικές ανωμαλίες που οδηγούν στις δυο παθήσεις να είναι κοινές. Στην ανασκόπηση αυτή, μετά από σύντομη αναφορά στην παθογένεια του ΣΔ-2 και στις επιδημιολογικές συσχετίσεις που καταδεικνύουν τη σχέση του με τη ΣΝ, εξετάζονται λεπτομερώς οι παθογενετικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν στο ΣΔ-2 ή οφείλονται σε αυτόν οδηγούν στην αθηρωμάτωση και τη ΣΝ γενικότερα. Ειδικότερα, αναφέρεται η συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της συνοδού υπερινσουλιναϊμίας με την αθηρογένεση, ο ρόλος της μεταγευματικής και της υπεργλυκαιμίας νηστείας, της καλής ρύθμισης του σακχάρου (με κριτήριο τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HbA1c) καθώς και ο ρόλος της οξείδωσης – γλυκοξειδωσης των πρωτεϊνών και των τελικών προϊόντων της γλυκοζυλίωσης στους μηχανισμούς της αθηρωμάτωσης. Τέλος αναφέρεται η πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΣΔ-2. Φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που αποτελεί την αρχική διαταραχή στο ΣΔ-2 και το μεταβολικό σύνδρομο γενικότερα και η βλάβη του ενδοθηλίου που αποτελεί βασική προϋπόθεση της αθηρωμάτωσης, είναι σιωπηλοί συνεργάτες πολύ πριν από την κλινική εκδήλωση των δυο παθήσεων και ως εκ τούτου η ανάγκη στρατηγικών πρώιμης διάγνωσης και αντιμετώπισής τους είναι επιτακτική. *Ιπποκράτεια 2005, 9 (2): 73-79*

Abstract. Boudonas G.E. *Diabetes mellitus type 2 and coronary heart disease.* It is well known that type 2 diabetes is a major risk factor for atherosclerosis and coronary artery disease. Recently, a large amount of evidence, suggests that this relation possibly is deeper and the metabolic disorders initiating both diseases may be common. This article is a review of the pathogenetic mechanisms by which the metabolic disorders leading to or caused by type 2 diabetes are leading to atherogenesis and coronary artery disease. The pathogenesis of type 2 diabetes and the epidemiological evidence confirming the correlation between diabetes and atherogenesis are also briefly discussed.

Particularly, the relationship between insulin resistance with the concomitant hyperinsulinaemia and the atherogenesis is reviewed; the effect of fasting plasma glucose, postprandial hyperglycaemia, good glycaemic control (measured by means of HbA1c) as well as the oxidation and glycosylation of plasma and cell membrane proteins on the mechanisms of atherogenesis is discussed. Finally, the possible relation between gene polymorphisms and pathogenesis of atherosclerosis in type 2 diabetic patients is reviewed. It seems that insulin resistance, the initial perturbation of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome, and the impaired endothelial function, central component of atherogenesis, are often silent partners that present many years before the onset of type 2 diabetes mellitus. Therefore, strategies of early diagnosis and management of both diseases is of increased importance. *Hippokratia 2005, 9 (2): 73-79*

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αθηρωμάτωση, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταγευματική υπεργλυκαιμία, δυσλειτουργία ενδοθηλίου.

Key words: type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, insulin resistance, postprandial hyperglycaemia, endothelial dysfunction.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γ. Μπουντώνας, Αιγαίου 16, 546 55 Θεσσαλονίκη

Corresponding author: Boudonas G, 16 Egeou Str, 546 55 Thessaloniki, Greece

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ-2) αποτελεί πολύ συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο δυτικό κόσμο. Η συσχέτισή του με την αθηρογένεση και τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) γενικότερα, είναι γνωστή. Τα τελευταία χρόνια όμως συνεχώς πληθαίνουν οι ενδείξεις για την ύπαρξη ενός βαθύτερου, στενότερου και πιθανώς κοινού μηχανισμού που οδηγεί στην ταυτό-

χρονη εμφάνιση και των δυο παθήσεων, ήδη από την έναρξή τους.

Η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται και στο διάστημα 1958-1994 διαπιστώθηκε πενταπλασιασμός της επίπτωσης των διαγνωσμένων περιπτώσεων στο γενικό πληθυσμό, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται επίσης σημαντική αύξηση της εμφάνισης νέων περιπτώσεων^{1,2}.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως είναι γνωστό, κατέχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία για την επίτευξη φυσιολογικής βιολογικής απάντησης απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης από τη φυσιολογική³. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1, η εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη οδηγεί, μέσω της κακής ανοχής στη γλυκόζη, εφόσον δεν υφίσταται ακόμα διαβητική διαταραχή, στην υπερινσουλιναιμία (επίτευξη ευγλυκαιμίας με έγκριση αυξημένης ποσότητας ινσουλίνης) και στη συνέχεια στον πρώιμο διαβήτη μέσω της ελλιπούς αναγνώρισης της γλυκόζης, ενώ η συνεχής υπερπαραγωγή ινσουλίνης οδηγεί σε ανεπάρκεια των β-κυττάρων του παγκρέατος και την εμφάνιση του όψιμου διαβήτη⁴.

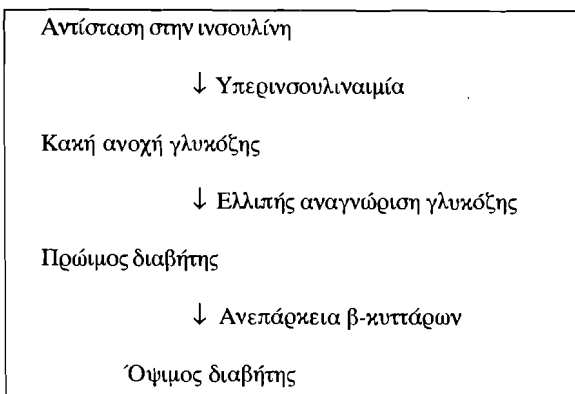
Η αντίσταση στην ινσουλίνη που οδηγεί τελικά στο ΣΔ-2 και τις συναφείς καταστάσεις, οφείλεται σε κληρονομικά αίτια, την παχυσαρκία και την καθιστική ζωή, τη γήρανση και διάφορες καταστάσεις όπως η ακρομεγαλία, η νόσος του Cushing, η λιποδυστροφία και η ύπαρξη αντισωμάτων έναντι ινσουλινικών υποδοχέων⁵⁻⁷.

Επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ έδειξαν ότι ο ΣΔ-2 ευθύνεται για διπλάσια έως τετραπλάσια αύξηση των καρδιοαγγειακών επιπλοκών, μείωση της επιβίωσης κατά 5 έως 10 έτη, βλάβη νεύρων στο 60%-70% των ασθενών και αποτελεί την πρώτη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας, τύφλωσης και μη τραυματικού ακρωτηριασμού⁸.

Οι καρδιοαγγειακές επιπλοκές αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη (Πίνακας 1)⁹ και, συγκριτικά με τους άνδρες, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο (υπερδιπλάσιο) κίνδυνο καρδιοαγγειακών επιπλοκών¹⁰.

Έμμεση απόδειξη της συσχέτισης του διαβήτη με τις καρδιοαγγειακές παθήσεις αποτελεί η μείωση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου με τη ρύθμιση του σακχάρου αίματος, όπως αυτή αποδεικνύεται από τη μείωση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Ωστόσο, παρά την καλή ρύθμιση του σακχάρου, παρατηρείται αύξηση των επεισοδίων στεφανιαία-

Σχήμα 1. Η μεταβολική σταδιοποίηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από την αντίσταση στην ινσουλίνη ως τον όψιμο διαβήτη.



Πίνακας 1. Αιτίες θανάτου ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Αιτία	Θάνατοι %
Στεφανιαία νόσος	40
Άλλες καρδιακές παθήσεις	15
Διαβήτης (οξείες επιπλοκές)	13
Νεοπλάσματα	13
Κρανιοεγκεφαλική νόσος	10
Πνευμονία / γρίπη	4
Όλες οι άλλες αιτίες	5

ας νόσου όταν αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη¹¹.

Η συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με την αθηρωμάτωση, προκύπτει επίσης από επιδημιολογικές μελέτες σύμφωνα με τις οποίες, το 80% περίπου της θνητότητας του διαβήτη αποδίδεται σε αυτήν και ειδικότερα το 75% σε στεφανιαία αθηρωμάτωση και το 25% σε εγκεφαλική ή περιφερική αγγειακή πάθηση. Επιπρόσθετα, η αθηρωματικές βλάβες ευθύνονται για ποσοστό >75% των νοσηλευόμενων για επιπλοκές του διαβήτη, ενώ ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ-2 έχουν ήδη ΣΝ¹².

Επιπρόσθετα ο ΣΔ-2 φαίνεται ότι έχει άμεση συσχέτιση με την επιβίωση των ασθενών. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ-2 χωρίς παλιό έμφραγμα μυοκαρδίου (ΠΕΜ) βρίσκονται σε παρόμοιο κίνδυνο με τους ασθενείς με ΠΕΜ αλλά χωρίς διαβήτη και βέβαια οι ασθενείς με διαβήτη και ΠΕΜ έχουν κατά πολύ χειρότερη πρόγνωση¹³.

Επίσης, φαίνεται ότι οι γυναίκες με ΣΔ-2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Έτσι στις διαβητικές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) είναι τριπλάσιος από τις μη διαβητικές, ενώ ο μέσος χρόνος επέλευσης ΕΜ ή θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου είναι 5,1 και 8,1 έτη αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο, ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται να περιορίζει την προεμνηνοπαυσιακή καρδιο-προστατευτική δράση που υπάρχει στις γυναίκες^{14,15}.

Από τη μελέτη Framingham, μετά 30ετή παρακολούθηση, προέκυψε ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη εμφάνισαν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιοαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τους άνδρες εκτός από τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα οποία υπερείχαν οι άνδρες¹⁶. Τέλος, από τη μελέτη Paris Prospective Study διαπιστώθηκε ότι η υπερινσουλιναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης καρδιοαγγειακής θνητότητας και μάλιστα τόσο η νηστείας όσο και η μετά φόρτιση με γλυκόζη¹⁷.

Αντίθετα από διάφορες μελέτες προκύπτει ότι ο καλός έλεγχος του σακχάρου αίματος (όπως αυτό προκύπτει από τις μειωμένες τιμές της HbA1c) οδηγεί σε σημαντική μείωση των καρδιοαγγειακών επιπλοκών (νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας και μικροαγγειακής νόσου)¹⁸⁻²¹.

Στην κλινική μας, διερευνήθηκε η ύπαρξη υπε-

ρινσουλιναϊμίας στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Διαπιστώθηκε ότι το 48% των ασθενών με ΣΝ και το 41,6% των ασθενών με ΑΥ εμφάνιζαν υπερινσουλιναϊμία, αύξηση του δείκτη ινσουλινογένεσης και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η αύξηση του δείκτη ινσουλινογένεσης υποδηλώνει ότι τα άτομα αυτά χρειάζονται αυξημένη ποσότητα ινσουλίνης για παρόμοιο γλυκαιμικό ερέθισμα, γεγονός που συνεπάγεται την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Η τελευταία, μαζί με την υπερινσουλιναϊμία πιθανολογείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της ΣΝ και της ΑΥ²².

Παθογενετικοί μηχανισμοί αθηρογένεσης στο ΣΔ-2

Κεντρικό ρόλο στην αθηρογένεση στο σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται ότι διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Όπως φαίνεται στο σχήμα 2, η αντίσταση στην ινσουλίνη ευθύνεται για μια πλειάδα μεταβολικών διαταραχών (αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, υπερινσουλιναϊμία, διαβήτης, υπερτριγλυκεριδαϊμία, μικρά-πυκνά μόρια LDL, μειωμένη HDL, υπερπηκτικότητα) οι οποίες συνδέονται άμεσα με την προαγωγή της αθηρωμάτωσης.

Με βάση τις παραπάνω διαταραχές, έχουν προταθεί, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί με τους οποίους ο ΣΔ-2 συνδέεται με την αθηρωμάτωση. Βασικός ρόλος αποδίδεται στις διαταραχές των λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών του ορού, στη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του πλάσματος και του αρτηριακού τοιχώματος καθώς και τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης που οφείλονται στην αυξημένη γλυκόζη, στη γλυκοξειδίωση και οξειδίωση συστατικών του αίματος όπως π.χ. η LDL λιποπρωτεΐνη, την προπηκτική κατάσταση που παρατηρείται στο ΣΔ-2, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη συνοδό υπερινσουλιναϊμία και τέλος στην παραγωγή ορμονών, αυξητικών παραγόντων και κυταροκινών που οδηγούν στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και το σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων²³.

Ο ρόλος της ινσουλίνης και της υπερινσουλιναϊμίας στην αθηρογένεση είναι αμφισβητούμενος. Μολοντί σε πολλές μελέτες υποστηρίζεται η αθηρογόνος δράση της (η ινσουλίνη ή κατά άλλους η προϊνσουλίνη

έχει δράση αυξητικής ορμόνης και προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων καθώς και τη μετανάστευσή τους από τον μέσο στον έσω χιτώνα των αγγείων) η θεωρία αυτή δεν έχει αποδειχθεί. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν αντίθετες απόψεις και ερωτηματικά κατά πόσον η ινσουλίνη είναι αθηρογόνος και επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη in vitro έχει αγγειοδιασταλτική δράση σε μεμονωμένα παρασκευάσματα^{24,25}.

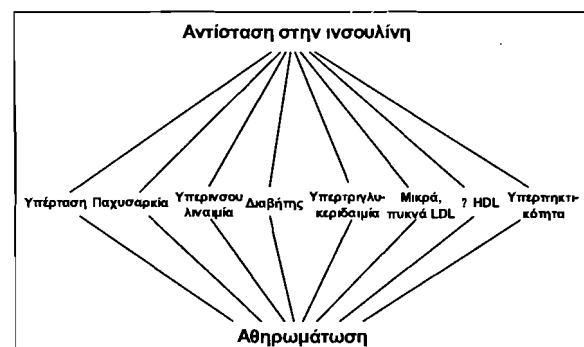
Τη χαρακτηριστική διαταραχή των λιπιδίων στο ΣΔ-2, τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, αποτελεί κυρίως η αύξηση των τριγλυκεριδίων με τη συνοδό αύξηση της VLDL λιποπρωτεΐνης και τη μείωση της HDL λιποπρωτεΐνης λόγω της αρνητικής συσχέτισής της με τα τριγλυκερίδια, ενώ δεν επηρεάζονται σημαντικά οι τιμές της ολικής χοληστερόλης και της LDL λιποπρωτεΐνης του ορού²⁶.

Ωστόσο, η αύξηση του σακχάρου αίματος και της ινσουλίνης του ορού που παρατηρείται μετά φόρτωση με γλυκόζη, οδηγεί σε μεγαλύτερο βαθμό στο σχηματισμό των μικρών πυκνών μορίων της LDL λιποπρωτεΐνης του ορού τα οποία ως γνωστόν είναι εξαιρετικά αθηρογόνα εφόσον έχουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα στους ιστούς και υφίστανται ευκολότερα οξειδίωση. Επομένως η μη αύξηση της LDL λιποπρωτεΐνης που προαναφέρθηκε στους ασθενείς με ΣΔ-2, αντισταθμίζεται στην προδιάθεση για αθηρωμάτωση από το σχηματισμό αυτών των μικρών πυκνών μορίων της LDL λιποπρωτεΐνης²⁷.

Η συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας του ΣΔ-2 με τις καρδιοαγγειακές επιπλοκές προκύπτει και από το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε υπολιπιδαιμική αγωγή, έχουν μεγαλύτερη ωφέλεια συγκριτικά με τους μη διαβητικούς, όπως απέδειξαν τόσο η μελέτη 4S για την ολική θνητότητα και τα μείζονα καρδιοαγγειακά συμβάμματα όσο και η μελέτη CARE για τα στεφανιαία επεισόδια^{28,29}.

Ο ρόλος της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Στους ασθενείς με ΣΔ-2, εκτός από την αύξηση της γλυκόζης νηστείας πλάσματος, παρατηρείται και αυξημένη γλυκόζη στο πλάσμα η οποία διαρκεί και μετά την παρέλευση διώρου από τη λήψη γεύματος (μεταγευματική υπεργλυκαιμία). Η αύξηση αυτή της γλυκόζης

Σχήμα 2. Συσχέτιση αντίστασης στην ινσουλίνη και αθηρωμάτωσης



Πίνακας 2. Δυναμικοί μηχανισμοί αθηρογένεσης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

- Ανωμαλίες κατανομής των λιποπρωτεϊνών και αποπρωτεϊνών
- Γλυκοζυλίωση και τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών του πλάσματος και του αρτηριακού τοιχώματος
- “Γλυκοξειδίωση” και οξειδίωση
- Προπηκτική κατάσταση
- Αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναϊμία
- Παραγωγή ορμονών, αυξητικών παραγόντων, κυταροκινών, πολλαπλασιασμός ΛΜΚ και σχηματισμός αφρωδών κυττάρων

στους διαβητικούς ασθενείς αποδίδεται σε δυο παραμέτρους: 1) μειώνεται η οξεία αύξηση της ινσουλίνης που παρατηρείται στα φυσιολογικά άτομα αμέσως μετά τη λήψη γεύματος, μολονότι τα βασικά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος είναι υψηλότερα³⁰ και 2) η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, η οποία αναστέλλεται στα φυσιολογικά άτομα από την αύξηση της γλυκόζης με τη λήψη γεύματος, στους ασθενείς με ΣΔ-2 συνεχίζεται παρά την αύξηση της γλυκόζης με τη λήψη γεύματος³¹.

Η οξεία αύξηση της γλυκόζης πλάσματος αυξάνει το οξειδωτικό stress και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών με 3 τρόπους: 1) με ασταθή γλυκοζυλίωση, 2) με αυτοοξειδωση της γλυκόζης και 3) με ενδοκυττάρια ενεργοποίηση της οδού της πολυόλης. Υποστηρίζεται ότι οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται στην παθογένεια της υπέρτασης και της αθηρογένεσης. Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί καλύτερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου από ότι η γλυκόζη νηστείας πλάσματος και ο σχετικός κίνδυνος θανάτου αυξάνει με την αύξηση της μετά δίωρο γλυκόζης πλάσματος ανεξάρτητα από τη γλυκόζη νηστείας πλάσματος^{32,33}.

Η εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη σημασία για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ-2³⁴.

Επίσης η μεταγευματική υπεργλυκαιμία σχετίζεται με την πρόκληση ενδοθηλιακής βλάβης. Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C-α (PKC-α) στα ενδοθηλιακά κύτταρα η οποία διεγείρει την ενδοκυττάρια έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1) διευκολύνοντας την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και την είσοδό τους στο μέσο χιτών. Παράλληλα, η υπεργλυκαιμία μειώνει την έκκριση αγγειοδιασταλτικών ουσιών από το ενδοθήλιο όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και η προστακυκλίνη και αυξάνει την απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η ενδοθηλίνη και αυξητικών παραγόντων όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF). Αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1) αναφέρθηκε επίσης κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και τέλος, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία βρέθηκε να συνδέεται με παροδική υπερπηκτικότητα. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε αυξημένη απελευθέρωση στην κυκλοφορία των d-dimers και των κλασμάτων 1+2 της προθρομβίνης (F 1+2) που αποδίδονται σε αύξηση της απελευθέρωσης θρομβίνης στην κυκλοφορία. Η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των μηχανισμών της πήξης και ινωδολύσης μπορεί να παίζει σπουδαίο ρόλο στην αθηρωμάτωση και την εμφάνιση οξείας εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (AEE). Αντίθετα η χορήγηση ακαρβόζης βρέθηκε ότι μειώνει την απελευθέρωση στην κυκλοφορία των d-dimers και των κλασμάτων 1+2 της προθρομβίνης³⁵.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μεταγευματική υπεργλυκαιμία προκαλεί γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του πλά-

ματος και των κυτταρικών μεμβρανών. Η γλυκοζυλίωση των μεμβρανών των ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλεί μείωση της ευελιξίας τους με αποτέλεσμα την παγίδευσή τους στα τριχοειδή αγγεία και την πρόκληση μικροεμβολών. Από την άλλη πλευρά, η γλυκοζυλίωση της LDL λιποπρωτεΐνης οδηγεί σε φτωχή αναγνώρισή της από υποδοχείς της LDL με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψής από τα κύτταρα. Ταυτόχρονα, μειώνεται η πρόσληψή της από τους εκκαθαριστές (scavengers) και αυξάνεται από τα μακροφάγα τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα³⁶.

Επιπρόσθετα, η γλυκοζυλιωμένη HDL λιποπρωτεΐνη εμφανίζει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς χοληστερόλης και γλυκοζυλιωμένο ινώδες από τους ιστούς προς το ήπαρ όπου μεταβολίζονται.

Τέλος, η υπεργλυκαιμία αυξάνει το σχηματισμό των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (advanced glycation end products – AGEs) η συσσώρευση των οποίων προάγει την αθηρωμάτωση³⁶.

Έτσι σε ασθενείς με ΣΔ-2 μετά 11ετή παρακολούθηση, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης συνδυάστηκε με σημαντική αύξηση της επίπτωσης της θνητότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε αντίθεση με την αύξηση μόνο της γλυκόζης νηστείας πλάσματος³⁶.

Ωστόσο, παρά τα δεδομένα αυτά που υποστηρίζουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία σχετίζεται με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, παραμένει η ερώτηση κλειδί: συνδέεται αιτιολογικά με κακή έκβαση (αποτελεί δηλαδή ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου) ή αποτελεί απλό δείκτη επικινδυνότητας, δεδομένου ότι υπεύθυνη για την μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία συνδέεται και με άλλες μεταβολικές διαταραχές, όπως η μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία, που σχετίζονται επίσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έτσι η αύξηση των VLDL λιποπρωτεϊνών που συνοδεύει την υπερτριγλυκεριδαμία, συμβάλλει στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, προάγουν την αθηρογένεση και συνδέονται με τη ΣΝ. Από την άλλη πλευρά είναι γνωστό ότι οι εξάρσεις της γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνουν το οξειδωτικό stress, προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνουν το σχηματισμό AGEs και προκαλούν παρατάση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ/μα.

Για το λόγο αυτό τέθηκε το ερώτημα κατά πόσον η μεταγευματική υπεργλυκαιμία πρέπει να αποτελεί θεραπευτικό στόχο ή αρκεί ο γενικότερος γλυκαιμικός έλεγχος όπως προκύπτει από τη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Και πράγματι, σε προηγούμενη μελέτη υποστηρίζεται ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί δείκτη υποκείμενης μεταβολικής ανωμαλίας και όχι θεραπευτικό στόχο τον οποίο πρέπει να αποτελεί ο καλός έλεγχος της γλυκόζης³⁷. Νεότερα δεδομένα όμως δείχνουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και η ρύθμισή της μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών³⁸.

Τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης αποτελούν βιοχημική ανωμαλία στο ΣΔ και τη φλεγμονή και υποστηρίζεται ότι υπάρχει πιθανή σύνδεσή τους με ταχεία εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η υπεργλυκαιμία μαζί με το οξειδωτικό stress οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής των AGEs. Η σύνδεσή τους με το κολλαγόνο στο αγγειακό τοίχωμα προκαλεί παγίδευση των πρωτεϊνών του πλάσματος, μείωση της δραστηριότητας του NO και αλληλεπίδραση με διάφορους υποδοχείς επιφέροντας έτσι τροποποίηση μεγάλου αριθμού κυτταρικών λειτουργιών. Η επίδρασή τους στην LDL προκαλεί έναρξη τα οξειδωσής της και τη δημιουργία οξειδωμένης LDL με τα γνωστά επακόλουθα.

Επιπρόσθετα, η αλληλεπίδρασή τους με τα ενδοθηλιακά καθώς και τα άλλα κύτταρα της αθηρωματικής πλάκας (μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα) οδηγεί σε αγγειακή δυσλειτουργία. Στο αγγειακό τοίχωμα αυξάνουν τη διαπερατότητα, την προσηκτική δραστηριότητα και τη γένεση ριζών O₂ με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (I-CAM και V-CAM).

Υποστηρίζεται ότι η δημιουργία των AGEs προκαλεί τροποποίηση των αρχικών σταδίων της αθηρωμάτωσης μέσω: 1) αλληλεπίδρασης του αγγειακού τοιχώματος και του αίματος, 2) πυροδότησης της φλεγμονώδους και αυξητικής διεργασίας και 3) διάδοσης της φλεγμονής και της αγγειακής διαταραχής.

Για τους λόγους αυτούς η κατανόηση των μηχανισμών δράσης των AGEs είναι δυνατόν να βοηθήσει στο σχεδιασμό των θεραπευτικών και στρατηγικών στόχων στη διαβητική αθηρογένεση³⁹.

Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι υπάρχει ειδικός υποδοχέας των τελικών γλυκοζυλιωμένων παραγώγων (AGE receptor, RAGE), και ότι μαζί με τους προφλεγμονώδεις συνδέτες του (τα AGEs) και τις S100 καλγκρανουλίνες (calgranulins) συμβάλλουν στην αγγειακή διαταραχή η οποία εκδηλώνεται με αυξημένη αθηρογένεση και επιταχυνόμενη επαναστένωση μετά PTCA.

Αντίθετα, η αναστολή του RAGE σε υπεργλυκαιμικά ποντίκια, υποστηρίζεται ότι μειώνει την αγγειακή υπερδιαπερατότητα, την αθηρωμάτωση και προλαμβάνει την υπερτροφία του έσω χιτώνα των αγγείων και ότι μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό στόχο θεραπείας⁴⁰.

Η επίδραση της οξειδωμένης LDL στους μηχανισμούς της αθηρωμάτωσης είναι γνωστή. Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε ότι αυξάνει και την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την αγγειακή δυσλειτουργία και την πρόοδο της αθηρογένεσης.

Στο ΣΔ-2, εκτός από την οξείδωση της LDL, υπάρχει και η γλυκοζυλίωσή της. Η ταυτόχρονα γλυκοζυλιωμένη και οξειδωμένη LDL έχει πιο έντονη δράση έναντι της απλώς οξειδωμένης LDL. Έχει διαπιστωθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη-οξειδωμένη LDL αυξάνει την TUNEL θετικότητα και ενεργοποιεί την caspase-3 αυξάνοντας έτσι τις αποπτωτικές διαδικασίες και μέσω αυτών τις αθηρωματικές και αγγειακές επιπλοκές

του ΣΔ-2. Πρόσφατα δε διαπιστώθηκε ότι η βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης μειώνει την αλληλεπίδραση της LDL με τις αρτηριακές πρωτεογλυκάνες⁴¹⁻⁴³.

Είναι βέβαιο ότι τόσο ο κλινικός όσο και ο προκλινικός ΣΔ-2, συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιοαγγειακές παθήσεις. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι υπάρχει κοινό μεταβολικό έλλειμμα που οδηγεί ταυτόχρονα σε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη με την επακόλουθη αντίσταση στην ινσουλίνη και σε προφλεγμονώδη - προθρομβωτική κατάσταση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης.

Από την άλλη πλευρά, η αθηρογένεση και η καρδιακή δυσλειτουργία διαπιστώνονται τόσο στα πρόδρομα συμπτώματα όσο και στον έκδηλο διαβήτη, γεγονός που σημαίνει ότι απαιτείται πρόωπη έναρξη των στρατηγικών μειώσης του καρδιοαγγειακού κινδύνου και της μείωσης της προόδου του ΣΔ-2 για να επέλθει βελτίωση της μακροχρόνιας έκβασης των διαβητικών ασθενών. Οι στόχοι αυτής της παρέμβασης είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η βελτίωση της δίαιτας, η μείωση του σωματικού βάρους και η σωματική άσκηση⁴⁴.

Στο ΣΔ-2 διαπιστώνεται επίσης αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) η οποία προκαλεί μεταβολές της καρδιακής και της αγγειακής λειτουργίας που οδηγούν στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) και καρδιακής νευροπάθειας με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αρρυθμιών, σιωπηλού εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και οι μεταβολικές διαταραχές λόγω του ΣΔ-2 προκαλούν αύξηση του φλεγμονώδους και θρομβωτικού σήματος και προάγουν την καρδιακή και αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) που επέρχεται μετά από βλάβη καθώς και την ανάνηψη και διατήρηση της λειτουργικότητας του προσβεβλημένου οργάνου.

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της γλυκόζης επιδρά στην έκφραση και ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ειδικότερα, αυξάνει η έκφραση της κολλαγόνωσης (μεταλλοπρωτεϊνάση-1, MMP-1), της ζελατινάσης (MMP-2) και μειώνεται η έκφραση της στρωμαλυσίνης (MMP-3). Επίσης αυξάνεται η έκφραση και η δραστηριότητα της MMP-9 από τα μακροφάγα χωρίς να επηρεάζεται η έκφραση του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP-1). Τα παραπάνω (αύξηση MMP-1, MMP-2, MMP-9 και μείωση MMP-3, TIMP-1) έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της αποδόμησης της θεμέλιας ουσίας (matrix), την επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης και τέλος τη μείωση της σταθερότητας της αθηρωματικής πλάκας. Η τελευταία έχει ιδιαίτερη σημασία εφόσον είναι γνωστό ότι η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας παίζει σημαντικό ρόλο στη ρήξη της και την πρόκληση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων^{45,46}.

Συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών των γονιδίων και της εμφάνισης επιπλοκών στο ΣΔ-2. Τα γονίδια

που έχουν ελεγχθεί προς το παρόν αφορούν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) και το κώλπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (hNAP).

Στους ασθενείς με ΣΔ-2, από τους πολυμορφισμούς των γονιδίων του ΣΡΑΑ, έχουν ελεγχθεί ιδιαίτερα αυτοί που σχετίζονται με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΝ αναφέρθηκε με πολυμορφισμούς στα γονίδια του ΜΕΑ, του υποδοχέα ΑΤ₁ της αγγειοτασίνης (ΑΤ₁Ρ), του αγγειοτενσινογόνου, καθώς και με αρκετούς πολυμορφισμούς της ΝΟΣ. Επίσης, έχει περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων του ΜΕΑ, της ΝΟΣ, του ΑΤ₁Ρ και του hNAP και της εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης η οποία αποτελεί σημαντικό προδιαθετικό παράγοντα για την ανάπτυξη των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών στο ΣΔ-2. Πρόσφατα επίσης, περιγράφηκε από ορισμένους ερευνητές συσχέτιση των πολυμορφισμών των γονιδίων του ΜΕΑ και του ΑΤ₁Ρ με τη διαβητική νεφροπάθεια και υποστηρίζεται ότι στους ασθενείς αυτούς εμφανίζεται σημαντική επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης.

Φαίνεται επομένως ότι ο σακχαρώδης ΣΔ-2 και η αθηρωμάτωση αποτελούν πολυγονιδιακά προσδιοριζόμενες παθήσεις και ως εκ τούτου υπάρχει ανάγκη μελέτης των πολυμορφισμών των γονιδίων και καθορισμός των αλληλεπιδράσεων που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών στο ΣΔ-2⁴⁷.

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αποτελεί πολύ συχνή και πολυπρόσωπη μεταβολική οντότητα η οποία προέρχεται από την αλληλεπίδραση γενετικών και ορμονικών παραγόντων καθώς και του τρόπου ζωής. Καθορίζεται από μια πλειάδα ανωμαλιών που προάγει και προδικάζει την εμφάνιση φλεγμονής και αυξημένης πηκτικότητας, οι οποίοι αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (που αποτελούν και τις βασικές παραμέτρους του ΜΣ) και έχουν επίσης συνεργική δράση με τους παραδοσιακούς ΠΚ με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιοαγγειακού κινδύνου.

Η έναρξη και η πρόοδος της αθηρωμάτωσης φαίνεται ότι έχει τις ρίζες στη βλάβη του ενδοθηλίου η οποία είναι παρούσα από τα αρχικά στάδια του συνδρόμου και ότι τα βασικά στοιχεία του ΜΣ και η επιταχυνόμενη φάση της αθηρογένεσης είναι σιωπηλοί συνεργάτες πολύ πριν την εμφάνιση του ΣΔ-2.

Η δυνατότητα πρώιμης διάγνωσης και παρακολούθησης της υποκλινικής αγγειακής νόσου ως αποτέλεσμα των πολλαπλών παραγόντων που συμβάλλουν στην αγγειακή βλάβη, πρέπει να αποτελέσει σημαντική στρατηγική πρόληψης του καρδιοαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΣΔ-2. Ο αναιμάκτος προσδιορισμός της αγγειακής βλάβης θα οδηγήσει στον καθορισμό των άριστων θεραπευτικών παρεμβολών για την αγγειακή προστασία στο μεταβολικό σύνδρομο και το ΣΔ-2 γενικότερα⁴⁸.

Βιβλιογραφία

1. Fujimoto WY. Overview of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in different population groups. *Diabet Med* 1996, 13(Suppl 6):S7-S10
2. Kenny SJ, Smith PJ, Goldschmid MG, Newman JM, Herman WH. Survey of physician practice behaviors related to diabetes mellitus in the U.S. Physician adherence to consensus recommendations. *Diabetes Care* 1993, 16:1507-1510
3. Olefsky JM. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. 5th ed. 1997, pp. 513-552
4. Saliel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996, 45:1661-1669
5. Olefsky JM. Insulin resistance and the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus: cellular and molecular mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1993, 334:129-150
6. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994, 37:948-952
7. Olefsky JM, Garvey WT, Henry RR, Brillon D, Matthaie S, Freidenberg GR. Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1988, 85:86-105
8. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997, 20:1859-1862
9. Geiss LS, Herman WH, Goldschmid, et al. Surveillance for diabetes mellitus-United States, 1980-1989. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993, 42:1-20
10. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991, 90 (Suppl 1A):S6S-61S
11. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994, 43:960-967
12. Gatling W, Tufail S, Mullee MA, Westacott TA, Hill RD. Mortality rates in diabetic patients from a community-based population compared to local age/sex matched controls. *Diabet Med* 1997, 14:316-320
13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998, 339:229-234
14. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985, 110:1100-1107
15. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988, 260:3456-3460
16. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J* 1991, 121:586-590
17. Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991, 14:461-469
18. Schmidt LE, Cox MS, Buzzard IM, Cleary PA. Reproducibility of a comprehensive diet history in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc* 1994, 94:1392-1397
19. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993, 16:1453-1458
20. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-depen-

- dent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995, 28:103-117
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998, 352(9131):837-53. Erratum in: *Lancet* 1999, 354(9178):602
 22. Boudonas G, Lefkos N, Efthimiadis Ap, Liatsis J, Moulavasili A. Insulin and heart disease. *Il Cuore* 1995, 12:305-310
 23. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992, 12:647-656
 24. Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabet Med*. 1992; 9:597-600
 25. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Υπερινσοουλιναιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη; *Ελλην Ιατρική*, 1997; 63:101-106
 26. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990, 13:153-169
 27. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 1993, 92:141-6. Comment in *J Clin Invest* 1993, 92:93
 28. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997, 20:614-620. Erratum in: *Diabetes Care* 1997, 20:1048. Comment in: *Diabetes Care* 1997, 20:469-71, *Diabetes Care* 1997, 20:1495-6, *Diabetes Care* 1999, 22:2092
 29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996, 335:1001-1009
 30. Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984, 7:491-501
 31. Kelley D, Mokan M, Veneman T. Impaired postprandial glucose utilization in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994, 43:1549-1557
 32. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999, 22: 920-4. Comment in: *Diabetes Care* 1999, 22:2104, *Diabetes Care* 1999, 22:883-5, *Diabetes Care* 1999, 22:1919-1920
 33. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999, 354(9179):617-621
 34. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000, 23:176-180
 35. Cerillo A, Donzelli R, Donati PA, et al. Prevention of thromboses in vascular microanastomoses. Experimental study on the role of anti-aggregant drugs. Preliminary remarks. *Minerva Chir* 1988, 15:1593-1595
 36. Hanefeld M, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J. Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study experience. *Diabetologia* 1997, 40 Suppl 2:S123-S124
 37. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2000, 45:461-75. Comment in: *Diabetologia* 2002, 45:1349
 38. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2005; 28:366-371
 39. Basta G, Del Turco S, De Caterina R. Advanced glycation endproducts and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Recenti Progr Med* 2004, 95:67-80
 40. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002, 4:228-237
 41. de Nigris F, Tajana G, Condorelli M, et al. Glycooxidation of low-density lipoprotein increases TUNEL positivity and CPP32 activation in human coronary cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1010:719-715
 42. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, Loscalzo J, Ignarro LJ. Glycooxidized low-density lipoprotein downregulates endothelial nitricoxide synthase in human coronary cells. *J Am Coll Cardiol* 2001, 15:150
 43. Edwards IJ, Terry JG, Bell-Farrow AD, Cefalu WT. Improved glucose control decreases the interaction of plasma low-density lipoproteins with arterial proteoglycans. *Metabolism* 2002, 51:1223-1229
 44. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med* 2004, 116 (Suppl 5A):11S-22S
 45. Death AK, Fisher EJ, McGrath KCY, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis* 2003, 168:263-269
 46. Hao F, Yu JD. High glucose enhance expression of matrix metalloproteinase-2 in smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2003, 24:534-538
 47. Mosorjakova D, Kyslanova L, Kozarova M, Tkac I. Relation of polymorphism of genes controlling endothelial function and blood pressure and the occurrence of vascular complications in type 2 diabetes. *Vnitr Lek* 2002, 48:749-754
 48. McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003, 3:87-92