

PREGLLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
 Institut za interne bolesti
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma¹
 Institut za laboratorijsku medicinu²
 Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd
 Klinika za vaskularnu hirurgiju³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.379-008.64-06

ENDOTELNA DISFUNKCIJA U DIJABETESU

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND DIABETES

Edita STOKIĆ¹, Mirjana ĐERIĆ² i Đorđe RADAK³

Sažetak - Tokom poslednjih godina postalo je jasno da endotel predstavlja metabolički aktivnu, visokoselektivnu barijeru između vaskularnog lumena i intime, odgovornu za regulaciju sudovnog tonusa i uopšte vaskularne homeostaze. Metaboličko-endokrini procesi u endotelu učestvuju u sintezi i oslobađanju niza supstancija, poput azot-oksida, prostaciklina, endotelina i niza drugih, sa sveobuhvatnim efektom u vidu antisklerotskog delovanja. Kada se naruši normalna funkcija endotela, gubi se ova neophodna i skladna ravnoteža, te se javlja disfunkcija endotela. Ona je uočena kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, kao i kod onih sa tipom 1, naročito sa manifestnom mikroalbuminurijom. Rezultati mnogobrojnih studija pokazali su da endotelna disfunkcija postoji kod osoba sa insulinskom rezistencijom, povećanim rizikom za razvoj tipa 2 šećerne bolesti (poremećaj glikozne tolerancije, metabolički sindrom), kao i onih sa gestacijskim dijabetesom. Podaci više velikih kliničkih i interventnih studija kod bolesnika sa povišenim rizikom razvoja kardiovaskularnih događaja poput dijabetesnih bolesnika, pokazali su povoljne efekte na mortalitetne i morbiditetne karakteristike aterosklerotske bolesti strategijom poboljšanja endotelne disfunkcije, poput inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima i statina. Cilj lečenja mora biti endotelna disfunkcija radi optimiziranja individualnog rizika.

Ključne reči: Dijabetes melitus; Vaskularni endotel + fiziopatologija; Insulinska rezistencija

Endotelna funkcija i disfunkcija

Putem biološki aktivnih supstancija koje proizvodi, vaskularni endotel ima prevashodnu ulogu u modulaciji sudovnog tonusa i održavanju vaskularne homeostaze. U fiziološkim uslovima, u funkcionalno i strukturno intaktnom endotelu, održava se besprekorna dinamička ravnoteža endotelnih relaksacijskih i kontraktilnih faktora što obezbeđuje optimalni prečnik krvnog suda i tkivnu perfuziju

srazmernu metaboličkim zahtevima. U suptilnoj ravnoteži su, takode i antikoagulantni i prokoagulantni medijatori, faktori inhibicije i aktivisanja rasta, prooksidativne i antioksidativne materije koje proizvodi vaskularni endotel [1].

Tokom poslednjih dvadesetak godina postalo je jasno da endotel predstavlja aktivni parakrini, endokrini i autokrini organ odgovoran za regulaciju sudovnog tonusa i uopšte, vaskularne homeostaze [2,3] (Tabela 1).

Tabela 1. Supstancije koje oslobađa endotel

Table 1. Substances produced by the endothelium

Vazodilatatori/Vasodilators	Čelijski adhezioni molekuli/Cellular Adhesion Molecules	Koagulantni/Fibrinolitici/Coagulants/Fibrinolytics
Nitrit oksid (NO)/Nitric oxide	Vaskularni adhezioni čelijski molekul -VCAM-1	von Willebrandov faktor (vWF)
Endotelni hiperpolarizirajući faktor (EDRF)	Vascular cell adhesion molecule	von Willebrand factor
Endotelni hiperpolarizirajući faktor-EDHF/Endothelium-derived hyperpolarizing factor	Intracelularni čelijski adhezioni molekul- ICAM-1	Tkivni aktivator plazminogena/Tissue type plasminogen activator (tPA)
Prostaciklin/ Prostacyclin	Intracellular Adhesion Molecule -I	Plazminogen aktivator inhibitor -I (PAI-1)
Bradikinin/Bradykinin	E-selektin E-Selectin	Plasminogen activator inhibitor
Acetilholin/Acetylcholine		Hemokini/Chemokines
Vazokonstriktori/Vasoconstrictors	Faktori rasta/Growth Factors	Monocitni hemotaksni protein
Endotelin (ET-1)/Endothelin	Vaskularni endotelni faktor rasta/Vascular endothelium growth factor	Monocyte chemotactic protein (MCP-1)
Angiotenzin II/Angiotensin II	VEGF	Interleukin-8/Interleukin 8
Tromboksan A ₂ /Thromboxane A ₂	Trombocitni faktor rasta/Platelet-derived growth factor PDGF	
	Transformišući faktor rasta/Transforming growth factor-α TGF-α	
	Heparin-noseći epidermalni faktor rasta	
	Heparin-binding epidermal growth factor HB-EGF	
	M-kolonijalni stimulirajući faktor/M-colony stimulating factor -M-CSF	

Skraćenice

ACE	- angiotenzin-konvertujući enzim
eNOS	- endotelna azot-oksida sintetaza (eNOS)
NADPH	- nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat vezan s vodonikom
NAD ⁺	- nikotinamid-adenin-dinukleotid
PKC	- protein-kinaza C
DAG	- diacilglicerol
AGE	- <i>advanced glycosilation end-products</i>
TNF- α	- tumor-nekrotizujući faktor alfa
PGI ₂ /TXA ₂	- prostaglandin I ₂ /tromboksan A ₂)

Endotelne ćelije, kao što se vidi, predstavljaju višestruke sisteme sa različitim ulogama, tako da se endotelna disfunkcija može definisati kao bilo koji poremećaj u funkcionisanju hemijskih mesendžera. Kada se naruši normalna funkcija endotela, gubi se ova neophodna i skladna ravnoteža, te se javlja disfunkcija endotela.

Endotelna disfunkcija se definiše kao oštećenje vazodilatornog odgovora na acetyl-holin ili hipermiju ili kao paradoksalni vazokonstriktorni odgovor na acetyl-holin. Rezultati fundamentalnih, patofizioloških i kliničkih istraživanja nedvosmisleno su pokazali da poznati faktori rizika za aterosklerozu koronarnih arterija poput hiperlipoproteinemija, hipertenzije, dijabetesa, homocisteinemije, pušenja i drugih, oštećuju endotel-zavisnu vaskularnu reaktivnost, osetno pre razvoja strukturno-morfološke ateroskleroze. Pored poznatih faktora rizika razvoja ishemijske bolesti srca, niz bolesti i stanja mogu biti udruženi sa pojavom endotelne disfunkcije [2,3] (Tabela 2).

Tabela 2. Stanja udružena sa pojavom endotelne disfunkcije

Table 2. Conditions associated with endothelial dysfunction

Faktori rizika / Risk Factors	Oboljenja/Diseases
Hiperlipoproteinemija/Hyperlipoproteinemia	Kawasaki oboljenje/Kawasaki disease
Diabetes mellitus/Diabetes mellitus	Chagas-ova bolest/Chagas disease
Insulinska rezistencija/Insulin resistance	Plućna hipertenzija/ Pulmonary hypertension
Pušenje/Smoking	Srčana insuficijencija, dilativna kardiomiopatija/ Heart failure and dilated cardiomyopathy
Hipertenzija/Hypertension	Sindrom X / Syndrome X
Homocisteinemija/Homocysteinaemia	Posttransplantaciona ateroskleroza/ Posttransplantation atherosclerosis
Starenje/Aging	Terminalna faza bubrežne insuficijencije/End-stage renal disease
Nizak nivo estrogena/Low level of estrogens	Druga stanja/Other conditions
Hronične infekcije/inflamacije/Chronic infections/inflammations	Trudnoća, hipertenzija i preeklampsija/Pregnancy, hypertension, preeclampsia
Povišene koncentracije C-reaktivnog proteina/ elevated C-reactive protein concentrations	Mentalni stres/Mental stress
Stanja vaskulitisa/Vasculitis conditions	Sepsa/Sepsis
Herpesne infekcije/Herpes viruses	Doprinosi faktori/Contributing factors
Infekcije s Cytomegalo virusom/Cytomegaloviruses	Pasivni pušači/ Passive smokers
Infekcije s Chlamydia pneumoniae i Helicobacter pylori/Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori	Turbulentne struje krvnog suda/Turbulent vessel flow
HIV infekcije/HIV infections	Primena oksidanta/Oxidants

Endotelna disfunkcija u dijabetesu

U analizi morbiditetnih i mortalitetnih karakteristika dijabetesnih bolesnika značajno mesto pripada

kardiovaskularnim komplikacijama. Ateroskleroza kod dijabetesnih bolesnika je multikauzalna i veoma kompleksna interakcija faktora kao što su hiperglikemija, dislipoproteinemija, oksidativni stres, hiperinsulinizam, kao i poremećaji koagulabilnosti i fibrinolize. Smatra se da je inicijalna lezija ateroskleroze poremećaj na nivou endotelne ćelije, čijim oštećenjem dolazi do gubitka vaskuloprotektivnog efekta azot oksida (NO).

Endotelna disfunkcija uočena je kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, kao i kod onih sa tipom 1, naročito sa manifestnom mikroalbuminurijom. Rezultati mnogobrojnih studija pokazali su da endotelna disfunkcija postoji kod osoba sa insulinskom rezistencijom (gojaznost), povećanim rizikom za razvoj tipa 2 šećerne bolesti (poremećaj glikozne tolerancije, metabolički sindrom), kao i onih sa gestacijskim dijabetesom [4]. U patogenezi nastanka endotelne disfunkcije u šećernoj bolesti uključeni su mnogobrojni faktori. Danas je jasno dokazana uloga hiperglikemije, insulinske rezistencije, završnih produkata glikozilacije i pojedinih oblika lipidskih i lipoproteinskih poremećaja. Istovremeno, višestruke metaboličke promene u dijabetesu dovode do povećanja oksidativnih procesa i smanjenja antioksidativne odbrane. Kao krajnji rezultat ovih promena dolazi do oštećenja funkcije endotela, što se prezentuje smanjenjem bioiskoristljivosti NO i povećanja oslobađanja ostalih lokalnih medijatora. Između ostalog, povećano se stvara tkivni angiotenzin-konvertujući enzim (ACE), koji uslovljava veći nastanak angiotenzina II, koji, sam po sebi ispoljava proinformatorno delovanje i ponaša se kao prooksi-

dans, te nastavlja ovaj proces. Istovremeno, dolazi do veće produkcije PAI-1 uz razvoj protromboznog stanja, te produkcije medijatora odgovornih za inflamatorne promene. Suprotno od bolesnika sa ti-

pom 1, endotelna disfunkcija u tipu 2 šećerne bolesti može nastati čak i ako postoji normalna ekskrecija albumina urinom. Markeri endotelijalne disfunkcije u tipu 2 šećerne bolesti su često prisutni nekoliko godina pre nego što mikroangiopatija postane evidentna.

Celularni i molekularni mehanizmi nastanka endotelne disfunkcije u dijabetesu su višestruki. Kao što je rečeno, u njenom iniciranju učestvuju hiperglikemija, insulinska rezistencija, poremećaji metabolizma lipida i lipoproteina, koji, uz oksidativni stres uzrokuju razvoj disfunkcije endotela [5].

Hiperglikemija

Hiperglikemija je okidač niza promena, koje poput kaskade, uslovljavaju oštećenje endotelne ćelije. Naime, ona dovodi do promene u oksidativnim sistemima, stvarajući jedan oksidaciji sklon milje, sklonost ka trombozi, inflamaciji, produkciji matriksa i porastu produkata neenzimatske glikozilacije kako intracelularnih, tako i ekstracelularnih proteina.

U poliolnom putu, glikoza se redukuje u sorbitol pri čemu dovodi do sniženja NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat vezan s vodonikom), inače kofaktora endotelne azot-oksida sintetaze (eNOS) i odgovornog za regeneraciju antioksidativnih molekula. Potom, sorbitol se oksidiše do fruktoze, dovodeći do potrošnje NAD⁺ (nikotinamid-adenin-dinukleotid) modifikujući homeostazu ćelije u smislu produkcije superoksidnih anjona.

Hiperglikemija, takođe, povećava sintezu diacilglicerola (DAG), što intracelularno dovodi do aktivacije signalnog sistema, protein-kinaze C (PKC). Sve ove promene uslovljavaju smanjenu aktivnost eNOS i povećanje produkcije prostanoidnih supstancija od strane endotela, što uslovljava iniciranje proliferativnih promena krvnih sudova, oštećenja kontraktilnosti i promena u prenosu signala. Naime, protein-kinaza C stimuliše produkciju endotelnih faktora rasta kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), epidermalni faktor rasta (*epidermal growth factor* - EGF) i transformišući faktor rasta beta (*transforming growth factor* TGFβ) dovodeći do migracije i proliferacije glatkih mišićnih ćelija. Prekomerna ekspresija faktora rasta predstavlja jedan od mehanizama kojim dolazi do proliferacije endotelnih ćelija i glatkih mišićnih ćelija, dovodeći do neovaskularizacije.

Hronična hiperglikemija dovodi do neenzimatske glikozilacije proteina i makromolekula, što menja njihove antigenske karakteristike. Krajnji produkti glikozilacije vezuju se za specifične receptore na endotelu, a ova interakcija dovodi do porasta trombomodulina i aktivacije receptora za interleukin-1 (IL-1), tumor-nekrotizujući faktor - alfa (TNF-α) i faktore rasta, uslovljavajući migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.

U dijabetesu postoji protrombotno stanje sa povećanjem agregabilnosti trombocita. Smatra se da

je ono posledica efekata više faktora, uključujući poremećaj u produkciji NO i smanjene fibrinolitičke aktivnosti uslovljene porastom PAI-1. Takođe, u dijabetesu postoji i aktivacija koagulacione kaskade sa više mehanizama, kao što su neenzimatska glikozilacija, formiranje završnih produkata glikozilacije (AGE - *advanced glycosilation end-products*) i smanjena sinteza heparin-sulfata.

Insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija je prisutna u tipu 2 šećerne bolesti i značajan je parametar razvoja endotelne disfunkcije. Tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF-α) predstavlja kariku između insulinske rezistencije, dijabetesa i endotelne disfunkcije. Povećana ekspresija TNF-α u gojaznih osoba potvrđuje hipotezu da porast TNF-α indukuje razvoj insulinske rezistencije. Istovremeno, porast TNF-α indukuje i sintezu drugih citokina, koji kako ponasob, tako i međusobnim delovanjem, dovode do disfunkcije endotela.

Poremećaj lipida i lipoproteina

Karakterističan lipidski i lipoproteinski profil u dijabetesu podrazumeva postojanje hipertrigliceridemije, porast malih, gustih LDL-čestica i sniženje protektivnog HDL-holesterola. Efekat ovih poremećaja na endotelnu disfunkciju dokumentovan je u nizu studija [6-8]. Naime, endotel-zavisna vazodilatacija pokazuje negativnu korelaciju sa povišenim nivoom triglicerida, malim, gustim LDL-česticama i sniženim nivoom HDL-holesterola [6].

Hipertrigliceridemija dovodi do porasta koncentracije selektina i adhezionih molekula (VCAM-1 i ICAM-1) i poremećaja u permeabilnosti endotelnih ćelija.

Male guste LDL-čestice, koje su karakteristične dijabetesne dislipidemije, osetljive su na oksidativnu modifikaciju. Oksidisane LDL-čestice utiču na metabolizam NO inhibicijom njegovog formiranja ili njegove aktivnosti. Istovremeno, proizvodnju solubilnog adhezionog molekula, aktivisanjem citokina, mogu stimulisati oksidovane LDL-čestice. Takođe, ove čestice moduliraju PGI₂/TXA₂ (prostaglandin I₂/tromboksan A₂) odnos, uzrokujući protrombotno stanje.

Povezanost niskog nivoa HDL-holesterola i endotelne disfunkcije u potpunosti nije razjašnjena. Smatra se da smanjena funkcionalna sposobnost ovih čestica indirektno doprinosi poremećajima na nivou endotelne ćelije [6].

Oksidativni stres

Oksidativni stres posledica je stvaranja slobodnih radikala putem nekoliko metaboličkih puteva: povećanjem oksidativnog supstrata (glikoze i lipida), povećanjem autooksidacije i smanjenjem antioksidativne odbrane. Glikozna oksidacija dovodi do nastanka posebnih supstancija - reaktivnih vrsta kiseonika (*reactive oxygen species* - ROS) kao što su superoksid, hidrogenperoksid i hidroksilni radikali.

Kod dijabetesnih bolesnika, produkcija slobodnih radikala dovodi do smanjenja endotelne sekrecije NO, kao i inaktivacije NO u subendotelnom prostoru. Reaktivne vrste kiseonika mogu dovesti do oštećenja lipida i proteina, posebno fosfolipida ćelijske membrane vodeći u lipidsku peroksidaciju.

Hiperglikemija takođe, dovodi do inaktivacije antioksidativnih proteina kao što je Cu/Zn superoksid dismutaza, smanjujući na taj način antioksidativne sposobnosti.

Kao rezultat sadejstva niza komponenti u dijabetesu, dolazi do razvoja endotelne disfunkcije koju karakteriše redukcija bioraspoloživosti vazodilatatornih supstancija, posebno azot-oksida (NO). Ovaj poremećaj dovodi do oštećenja endotel-zavisne vazodilatacije, koja je, u stvari, funkcionalna karakteristika endotelne disfunkcije. S druge strane, nezavisno od postojanja poremećaja endotel-zavisne vazodilatacije, dolazi do endotelne aktivacije, koju karakteriše proinflamatorni, proliferativni i prokoagulantni milje, kao inicijalne promene u nastanku ateroskleroze. Povećan oksidativni stres je ključni mehanizam u patogenezi endotelne disfunkcije. Lokalni faktori, poput *shear* stresa, takođe mogu biti modulatori endotelne disfunkcije. Posmatrajući ih zajedno, aktuelna endotelna funkcija je reprezentovana odnosom kardiovaskularnih faktora rizika i ukupnih vazoprotektivnih mehanizama svake osobe.

Sumarno gledajući, vaskularni endotel u šećernoj bolesti pokazuje niz alteracija.

Efekti lečenja na endotelnu disfunkciju u dijabetesu

Upoznavanjem etiopatogeneze endotelne disfunkcije, postoje realne šanse njene precizne dijagnoze u predaterosklerotskom periodu, što omogućuje efikasno delovanje na faktore rizika i izbor agresivnije preventivne i terapijske strategije.

Endotelna disfunkcija predstavlja reverzibilni poremećaj. Osnovni cilj njenog tretmana treba da obuhvati dobru metaboličku regulaciju šećerne bolesti, primenom odgovarajuće medikamentske terapije uz dijetnu ishranu i fizičku aktivnost. Potom, neophodna je kontrola nad faktorima rizika kao što su hiperlipoproteinemija, hipertenzija, pušenje, potom primena hormonske supstitucione terapije kod žena u postmenopauzi radi poboljšanja endotelne funkcije. Štaviše, rezultati više farmakoloških interventnih studija pokazali su poboljšanje endotelne funkcije nezavisno od efekata na faktore rizika.

ACE inhibitori

Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima su najčešće korišćeni medikamenti u lečenju kardiovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti. Eksperimentalne studije na životinjama i ljudima istakle su njihov značajan efekat na poboljšanje endotelne funkcije, pre svega redukcijom angiotenzina II i potenciranjem efekata bradikinina, uslovljavajući veću bioiskoristljivost NO, bez obzira na

povoljne efekte postignute u lečenju hipertenzije [9]. Studija TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) bila je prva koja je pokazala poboljšanje endotelne disfunkcije tokom primene kvinoprila u koronarnoj bolesti kod bolesnika koji su bili normotenzivni, a bez srčane insuficijencije, kardiomiopatije i lipidskih i lipoproteinskih poremećaja [10]. Ispitivanoj grupi sačinjavalo je 105 bolesnika lečenih primenom kvinoprila u dozi od 40 mg dnevno ili su dobijali placebo tokom 6 meseci. Koristeći kvantitativnu koronarnu angiografiju, promene dijametra lumena kao odgovor na acetilholin verifikovane su na početku i kraju studije. Nakon šest meseci lečenja bolesnici lečeni kvinoprilom pokazali su značajno poboljšanje endotel-zavisne vazodilatacije u poređenju sa grupom lečenom placebo. Poboljšanje endotelne funkcije nije zavisilo od navike pušenja, stepena stenoz, krvnog pritiska, pola, inicijalnog odgovora na acetilholin niti lipidskog i lipoproteinskog statusa [10]. Studija MICROHOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation*) kao supstudija HOPE studije (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) obuhvatila je populaciju od 3 577 dijabetesnih bolesnika koji su praćeni tokom 4,5 godine [11]. U HOPE i MICROHOPE studiji kod bolesnika sa dijabetesom konstatovana je redukcija ukupnih kardiovaskularnih događaja, kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda i cerebro-vaskularnog insulta. Povoljni efekti zabeleženi u studiji bili su nezavisni od efekata na krvni pritisak. Takođe, konstatovana je redukcija ukupnog mortaliteta, smanjenje potrebe za revaskularizacijom uz smanjenje incidencije razvoja dijabetesne nefropatije. Interesantan nalaz ovih studija je i efekat ACE inhibitora uočen kod dijabetesne populacije u odnosu na nedijabetesnu. Naime, u grupi dijabetesnih bolesnika zabeležena je značajnija redukcija ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, razvoja infarkta miokarda, cerebrovaskularnog insulta u odnosu na nedijabetesnu populaciju [12].

Inhibitori HMG-CoA reduktaze

Redukcija lipidskih i lipoproteinskih parametara primenom inhibitora HMG-CoA reduktaze značajna je mera u poboljšanju narušene endotelne funkcije. Međutim, danas postoje jasni dokazi da ova grupa medikamenata može poboljšati endotelnu funkciju nezavisno od efekta na sniženje lipidskih parametara. Ovi "endotel-protektivni" efekti potiču najverovatnije od njihovih antioksidativnih i antiinflamatornih sposobnosti uz mogućnosti poboljšanja bioiskoristljivosti NO. Veliki broj eksperimentalnih i kliničkih studija istakao je povoljne efekte statina na smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kako u primarnoj, tako i u sekundarnoj prevenciji: *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) [13], *Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID) [14], *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) studija [15] i druge. Sve ove studije istakle su povoljne efekte statina u

opštoj populaciji i u subgrupi osoba ženskog pola, starih i dijabetesnih bolesnika. *Heart Protection Study* (HPS) analizirajući efekte lečenja simvastatinom u grupi od oko 6 000 dijabetesnih bolesnika pokazala je da je efekat na redukciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta bio nezavisan od početnog nivoa LDL-holesterola, stepena metaboličke regulacije dijabetesa, pola, starosti i stepena uhranjenosti, ukazujući na efekte ove grupe medikamenata mimo dejstva na snižavanje lipida [16]. Tako su definisani plejotropni efekti statina koji podrazumevaju efekte na endotelnu funkciju, razvoj inflamacije, koagulacionih procesa te vulnerabilnost aterosklerotskog plaka. Mnoge studije sa statinima su potvrdile njihove direktne efekte na poboljšanje endotelne disfunkcije [17,18]. Holesterol-nezavisni, plejotropni efekti statina, u vidu poboljšanja endotelne disfunkcije, potom modulacije zapaljenskog procesa, imunomodulatornih uticaja i favorizovanjem fibrinolize, upućuju na mogućnost ostvarivanja značajnog i višestrukog povoljnog uticaja na sprečavanje razvoja ateroskleroze primenom ovih agenasa, bilo u početnoj fazi ili u kasnijim fazama ovog procesa [19].

L-arginin, antioksidansi, hormonska supstituciona terapija

Primena L-arginina (kao suplementacija supstrata za sintezu NO) i antioksidanasa (vitamina C, E i antioksidativnih supstancija) u terapijskom tretmanu endotelne disfunkcije razmatrani su u više

studija, te se opravdanost i efikasnost njihove primene u populaciji dijabetesnih bolesnika očekuje uvidom u rezultate velikih studija koje su u toku [5]. Poznato je da primena hormonske supstitucione terapije estrogenima utiče na endotel-zavisnu vazodilataciju u animalnim modelima i studijama na ljudima. Takođe, opservacione studije su pokazale manju incidenciju pojave ishemijske bolesti srca kod žena koje su primenjivale HRT, što je povezivano sa efektima na snižavanje LDL holesterola i porast HDL holesterola, uz poboljšanje endotelne disfunkcije [20]. Međutim, *Heart Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) sprovedena kod žena sa ishemijskom bolešću srca koje su primale estrogen/medroxyprogesterone ili placebo nije pokazala efekat na redukciju koronarnih događaja [21], te se očekuju rezultati drugih velikih studija koji će rešiti dileme oko njihovog efekta na endotelnu disfunkciju.

Zaključak

Podaci više velikih, kliničkih interventnih studija na bolesnicima sa povećanim rizikom razvoja kardiovaskularnih događaja pokazali su povoljne efekte na mortalitetne i morbiditetne karakteristike aterosklerotske bolesti strategijom poboljšanja endotelne disfunkcije, poput ACE inhibitora i statina. Cilj lečenja mora biti endotelna disfunkcija radi optimiziranja individualnog rizika.

Literatura

1. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):168-75.
2. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.
3. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-808.
4. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspectives. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
5. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, Zanna F, Douin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2001;27:436-47.
6. Guerci B, Antebi H, Meyer L, Durlah V, Ziegler O, Nikolas J, et al. Increased ability of LDL from normolipidemic type 2 diabetic women to generate peroxides. *Clin Chem* 1999;45:1439-48.
7. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-24.
8. Watts GF, O'Brien SF, Silvester W, Millar JA. Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet treated non insulin dependent diabetes: role of dyslipidaemia. *Clin Sci* 1996;91:567-73.
9. Mancini GB. Role of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Am J Med* 1998;105:40-7.
10. Mancini GB, Henry GC, Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258-65.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
12. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
13. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
14. Hunt D, Young P, Simes J. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134(10):931-40.
15. Sacks M, Pfeffer MA, Moye LA. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events (CARE) trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.

16. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.

17. Vita JA, Yeung AC, Winniford M. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:846-51.

18. Maron D, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.

19. Lalić NM, Radak Đ, Jotić A. Antiinflamatorni, imunomodulatorni i antitrombogeni efekti tretmana hipolipidemij-

skim agensima u terapiji ateroskleroze. U: Radak Đ, Maravić-Stojković V, ur. *Imunologija u genezi i terapiji ateroskleroze*. Beograd: Univerzitet, Medicinski fakultet: 2004:95-101.

20. Arora S, Veves A, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW. Estrogen improves endothelial function. *J Vasc Surg* 1998; 27:1141-6.

21. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280:605-13.

Summary

Endothelial function and dysfunction

During the past two decades, there has been an increasing recognition of the importance of normal endothelial function in the maintenance of vascular homeostasis and vascular health. Abnormalities in the function of endothelium have been recognized in a number of conditions. One of the most important abnormalities of endothelial dysfunction appears to be changes in the bioavailability of nitric oxide. It now appears clear that abnormalities in endothelial dysfunction are associated with abnormalities in the production of nitric oxide and/or abnormalities in the rate of its degradation. Either way, loss of the functional availability of nitric oxide appears to be an important characteristic of endothelial dysfunction.

Endothelial dysfunction and diabetes

Impaired endothelial-dependent vasodilatation has been described in patients with type 1 and type 2 diabetes, and the degree of impairment may correlate with glycemic control. Hyperglycemia itself appears to affect multiple mechanisms

that increase atherosclerosis. Hyperglycemia enhances oxidation, thrombosis, inflammation, matrix production, and the formation of advanced glycation end-products and other metabolites that can potentially damage the vasculature.

Treatment of endothelial dysfunction

A number of trials have demonstrated that therapy with lipid lowering agents (statins) as well as angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with improvements in endothelial function in diabetes. These agents have also been shown to improve prognosis in patients with a number of underlying cardiac diseases and risk factors for cardiac disease. Therefore, it seems that interventions that lead to improvement in endothelial function can be associated with improvements in cardiovascular outcome. The role of antioxidant therapy is controversial. No data have been published regarding the effects of hormonal replacement therapy on endothelial dysfunction in postmenopausal women with type 2 diabetes.

Key words: Diabetes Mellitus; Endothelium, Vascular + physiopathology; Insulin Resistance

Rad je primljen 1. VII 2004.

Prihvaćen za štampu 21. VII 2004.

BIBLID.0025-8105(2005)LVIII:9-10:459-464.