

ΤΟ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ

ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ:

Άπο τή βασική έρευνα στην κλινική πράξη.

•• Ιωάννα Άν. Άναστασίου, MD, MSc

Έπιστημονικός Συνεργάτης, 1η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Εϊδική Νοσολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”

Άναστάσιος Ν. Τεντολούρης, MD, MSc

Έπιστημονικός Συνεργάτης, 1η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Εϊδική Νοσολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”

Ιωάννα Π. Έλευθεριάδου, MD, MSc

Πανεπιστημιακή Υπότροφος, Παθολόγος, 1η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Εϊδική Νοσολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”

Νικόλαος Τεντολούρης, MD, PhD

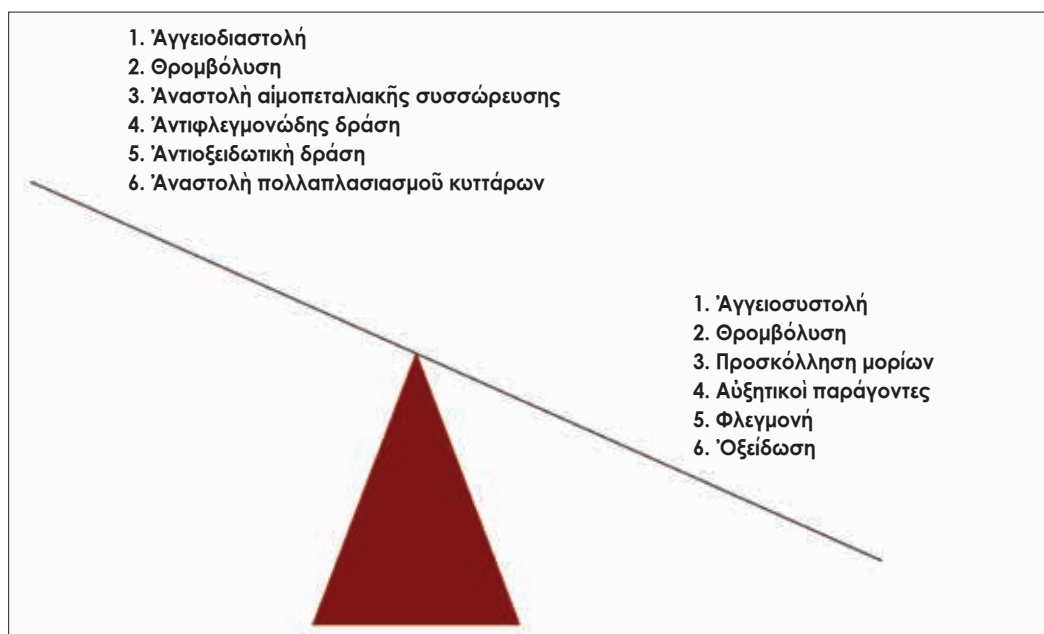
Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου, 1η Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Εϊδική Νοσολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Άθηνών, Γ.Ν.Α. “Λαϊκό”

1.1 Η δομή και ο ρόλος τοῦ ένδοθηλίου

Το ένδοθηλίο αποτελείται από τα κύτταρα τής έσωτερικής έπιφάνειας τών άγγείων, που δημιουργούν μία σύνδεση μεταξύ τής αίματικής κυκλοφορίας ή τής λέμφου και τοῦ υπόλοιπου άγγειακοῦ τοιχώματος.¹ Πρόκειται για ένα λεπτό στρώμα από μονοστρωματικά πλακώδη κύτταρα, που όνομάζονται ένδοθηλιακά κύτταρα (ΕΚ).¹ Μέχρι το 1970, το ένδοθηλίο θεωρούταν ως το μηχανικό εμπόδιο μεταξύ τών κυττάρων τοῦ αίματος και τοῦ άγγειακοῦ τοιχώματος.¹ Ωστόσο, τες τελευταίες δεκαετίες έχει αναγνωριστεί ως ένα ένδοκρινικό όργανο, που κατέχει σημαντικό ρόλο στην άγγειακή όμοίόσταση.¹

Τα ΕΚ προέρχονται από το μεσόδερμα και έχουν τή δυνατότητα να έκτελούν διάφορες και μοναδικές λειτουργίες, ανάλογα με τή θέση τους.¹ Τα ΕΚ στα τριχοειδικά άγγεία είναι υπεύθυνα για τή διανομή θρεπτικών συστατικών στους ιστούς, καθώς και για τή ρύθμιση τής συστηματικής άρτηριακής πίεσης μέσω άγγειοδιαστολής και άγγειοσυστολής.¹ Στις μεγάλες άρτηρίες (όπως ή άορτή) τα ΕΚ δημιουργούν μία λεία

έπιφάνεια, που ρυθμίζει τήν πήξη, τήν ίνωδόλυση και τή φλεγμονή.¹ Εϊδικότερα, το ένδοθηλίο είναι υπεύθυνο για τή ρύθμιση τής ίσορροπίας μεταξύ τής θρόμβωσης και τής θρομβόλυσης και υπό φυσιολογικές συνθήκες προλαμβάνει τή θρόμβωση, ενισχύοντας τους άντιπηκτικούς και τους άντιαιμοπεταλιακούς μηχανισμούς.¹ Σε παθολογικές καταστάσεις, όταν διαταράσσεται ή άκεραιότητα τοῦ ένδοθηλίου, τα ΕΚ είναι υπεύθυνα για τήν πήξη μέσω τής εμφάνισης τών θέσεων παραγόντων πήξης στην έπιφάνεια.¹ Άκόμη και σε άπουσία έκδηλων μορφολογικών βλαβών, τα ΕΚ άλληλοεπιδρούν με τα αίμοπετάλια και τα λευκά αίμοσφαίρια, ενώ ή άλληλεπίδραση αυτή ενισχύεται περαιτέρω σε περίπτωση άγγειακοῦ τραυματισμοῦ.¹ Όταν εμφανιστεί ένδοθηλιακή βλάβη, τα αίμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα προσκολλώνται έπι τόπου στο ένδοθηλίο μέσω διαμεσολαβητῶν, που άπελευθερώνονται από τα ΕΚ, με σκοπό τήν άμεση άποκατάσταση τής βλάβης.¹ Τέλος, το ένδοθηλίο ρυθμίζει τόν άγγειακό τόνο, κυρίως μέσω τής άπελευθέρωσης μονοξειδίου τοῦ άζώτου (NO),



Εικόνα 1. Όμοιοστατικές λειτουργίες του ένδοθηλίου, σε φυσιολογικές καταστάσεις (άριστερά) και σε παθολογικές (δεξιά).

ένω ρυθμίζει παράλληλα τόν πολλαπλασιασμό τών κυττάρων και τήν άγγειογένεση¹ (Εικόνα 1).

1.2 Οί μεσολαβητές του ένδοθηλίου

Τό ένδοθήλιο είναι ένα ένδοκρινικό όργανο, που εκτελεί τόν φυσιολογικό του ρόλο, άπελευθερώνοντας πολλούς διαφορετικούς παράγοντες. Σχετικά με τή ρύθμιση του άρτηριακού τόνου, τό NO, ή προστακυκλίνη και οί υπερπολωτικοί παράγοντες, που προέρχονται άπό τό ένδοθήλιο, (EDHF) είναι τά πιο σημαντικά μόρια.¹

Τό NO είναι ό κύριος ρυθμιστής τής άγγειοδιαστολής που μεσολαβείται άπό τή ροή (FMD).² Η ένδοθηλιακή συνθάση του NO (eNOS) άπελευθερώνεται άπό τά EK και παράγει συνεχώς NO μέσω τής όξειδωσης τής L-αργινίνης σε L-κιτρουλίνη.¹ Όταν τό NO άπελευθερώνεται άπό τά EK, διαχέεται στα άγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMC) και ένεργοποιεί τή διαλυτή γουανυλική κυκλάση, για τή μετατροπή τής τριφωσφορικής γουανοσίνης σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP).¹ Αυτό έχει ως άποτέλεσμα τήν ένεργοποίηση τής έξαρτώμενης άπό cGMP πρωτεϊνικής κινάσης, ή όποία με τή σειρά της οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα του ένδοκυττάρου άσβεστίου τών VSMC και τελικώς σε άγγειοδιαστολή.¹ Η

προστακυκλίνη είναι ένας άλλος άγγειοδιασταλτικός παράγοντας, που παράγεται και άπελευθερώνεται άπό τά EK.¹ Η προστακυκλίνη συνδέεται κυρίως με ύποδοχείς προστακυκλίνης στην κυτταρική έπιφάνεια τών αίμοπεταλίων και τών VSMC.¹ Αύτή ή δέσμευση ένεργοποιεί τήν άδενυλική κυκλάση και οδηγεί στο σχηματισμό τής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης, που εύοδώνει τήν άγγειοδιαστολή, μειώνοντας τή συγκέντρωση, άσβεστίου στα VSMC.¹

Έκτός άπό τούς άγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, τά EK άπελευθερώνουν επίσης άγγειοσυσταλτικές ένώσεις όπως ή ένδοθηλίνη (ET-1), ή προσταγλανδίνη H₂ και ή άγγειοτασίνη.¹ Η ET-1 δημιουργείται άπό τό πρόδρομο μόριο τής προενδοθηλίνης-1 και δρα τοπικά στα VSMC.¹

Οί διαμεσολαβητές του ένδοθηλίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

1.3 Άξιολόγηση τής ένδοθηλιακής λειτουργίας

Η άξιολόγηση τής ένδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί νά πραγματοποιηθεί με in vitro και in vivo μεθόδους.² Οί in vitro αναλύσεις έξετάζουν κυρίως τήν επίδραση τής όξειδωτικής καταπόνησης και τής φλεγμονής στα EK και έπιτρέπουν τήν εύρεση τών όδών

Πίνακας 1: Πίνακας με τούς μόρια μεσολαβητές στο ένδοθηλιο

Άρτηριακός τόνος	
Άγγειοδιασταλτικά	Άγγειοσυσταλτικά
Μονοξείδιο του άζώτου (NO)	Ένδοθηλίνη -1
Προστακυκλίνες	Άγγειοτενσίνη II
Παράγοντες υπερέκτασης του ένδοθελίου	Θρομβοξάνες
Πήξη και ίνωδολυση	
Θρομβωτικά	Άντιθρομβωτικά
Παράγοντας Von Willebrand (vWF)	Πρωτεΐνη C
Άναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1 (PAI-1)	Ένεργοποιητής του πλασμινογόνου-1 (TPA)
Παράγοντες ανάπτυξης	
Παράγοντας ανάπτυξης ίνοβλάστη (FGF)	
Ίνσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1)	
Αίμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF)	
Μεταρρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β)	
Προσκολλητικά μόρια και κυτοκίνες	
Μόρια προσκόλλησης	Κυτοκίνες
Σελεκτίνες	Ίντερλευκίνες (IL)
Ένδοκυτταρικά μόρια προσκόλλησης (ICAM)	Παράγοντας νέκρωσης όγκου
Μόρια προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (VCAM)	Χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1)
Δραστικές μορφές οξυγόνου και άζώτου (ROS/RNS)	
Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS)	Δραστικές μορφές αζώτου (RNS)
Υπεροξειδίο του υδρογόνου (H ₂ O ₂)	Νιτρώδες άνιόν (NO ₂ ⁻)
Άνιόν υδροϋπεροξειδίου (HO ₂ ⁻)	Διοξειδίο του άζώτου (NO ₂)
Άνιόν σουπεροξειδίου (O ₂ ⁻)	Ύπεροξυ-νιτρώδες άνιόν (ONOO ⁻)

που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ένδοθηλιακής δυσλειτουργίας (ΕΔ).² Οί in vitro και οί in vivo μελέτες βασίζονται σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα, αντίστοιχα, και εξετάζουν την αγγειακή απόκριση σε διάφορα έρεθίσματα.² Τα πλεονεκτήματα αυτών των τεχνικών είναι ή απλή προετοιμασία, οί υπό έλεγχο συνθήκες διεξαγωγής του πειράματος και τὸ μικρὸ χρονικὸ διάστημα ὑλοποίησης τοῦ πρωτοκόλλου.² Ἀπὸ τὴν ἄλλη πλευρά, με τὴ χρήση τῶν πειραματόζωων, προκύπτουν δεοντολογικοὶ προβληματισμοί.² Ἐπιπλέον, οί φαινοτυπικές μεταβολές τῶν κυττάρων σε in vitro μελέτες ἀποκλείουν τὴν ἄμεση σύγκριση τῶν ἀποτελεσμάτων με τὰ εὐρήματα τῶν in vivo

μελετῶν.² Αὐτὴ ἡ ἀνασκόπηση ἐστίαστηκε κυρίως σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ἄτομα με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).²

Ἡ ἀξιολόγηση τῆς ένδοθηλιακῆς λειτουργίας σε ἄνθρώπους μπορεῖ νὰ πραγματοποιηθεῖ με ἐπεμβατικές και μὴ ἐπεμβατικές μεθόδους.² Ἡ ένδοθηλιακὴ λειτουργία τῶν στεφανιαίων ἀρτηριῶν ἐξετάζεται χρησιμοποιώντας τὴν ποσοτικὴ στεφανιαία ἀγγειογραφία, ἐνῶ οί ταχύτητες ροῆς, με τὴ χρήση Doppler, μποροῦν νὰ ἀξιολογήσουν τὴν μικροκυκλοφορία.² Παρ' ὅλα αὐτά, αὐτὲς οί τεχνικές εἶναι ἐπεμβατικές.² Οί μὴ ἐπεμβατικές μέθοδοι, ὅπως ἡ ἀπεικόνιση μαγνητικοῦ συντονισμοῦ ἢ ἡ τομογρα-

φία έκπομπής ποζιτρονίων μετά από φυσιολογική ή φαρμακολογική διέγερση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας.²

Άλλες μέθοδοι, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ΕΔ, είναι ή περιφερειακή αρτηριακή τονομετρία (ΠΑΤ), ή όποια εκφράζεται ως ο δείκτης αντίδρασης υπεραϊμίας, το laser Doppler ροής και ή πληθυσμογραφία έπειτα από φλεβική απόφραξη.² Οί βιοδείκτες, που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ένδοθηλιακής λειτουργίας, είναι τα ένδοκυτταρικά μόρια προσκόλλησης (ICAM), τα μόρια προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (VCAM), ή E-σελεκτίνη, οι ίντερλευκίνες (IL), ή μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 (MCP-1), ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ο ίστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (TPA), ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου -1 (PAI-1), ο παράγοντας von Willebrand (vWF) και ο αναστολέας της ίνωδύλωσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TAFI).² Τis τελευταίες δεκαετίες, έχουν βρεθεί νέοι δείκτες ΕΔ, όπως τα ένδοθηλιακά μικροσωματίδια, τα microRNAs, τα αρχέγονα ένδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (ΑΕΠΚ), καθώς επίσης και ο ένδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.²

2. Ένδοθηλιακή δυσλειτουργία στο διαβήτη

2.1. Ένδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ΕΔ αναφέρεται στην άνικανότητα του ένδοθηλίου να εκτελέσει τις φυσιολογικές του ιδιότητες και να διατηρήσει την αγγειακή ομοιόσταση.¹ Δεδομένου ότι το NO είναι ο κύριος ένδοθηλιακός μεσολαβητής, ή ΕΔ εκφράζεται, σε μεγάλο βαθμό, ως ή μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των επιπέδων του NO.¹ Παρ' όλα αυτά, ή ΕΔ εμφανίζεται, επίσης, όταν υπάρχει αύξημένη παραγωγή φλεγμονωδών, αγγειοσυσταλτικών ή θρομβωτικών παραγόντων.¹

2.2. Μηχανισμοί ένδοθηλιακής δυσλειτουργίας

2.2.1 Γλυκοτοξικότητα

Η υπεργλυκαιμία είναι το κύριο χαρακτηριστικό του ΣΔ και είναι υπεύθυνη για τις μικροαγγειοπαθολογικές επιπλοκές, ωστόσο το ίδιο δεν ισχύει και για τη μακροαγγειοπαθολογική νόσο.² Η γλυκόζη εισέρχεται

στα ΕΚ με το μεταφορέα γλυκόζης-1, μέσω μίας οδού που είναι ανεξάρτητη από την ινσουλίνη.² Αν και αρκετά είδη κυττάρων μπορούν να μειώσουν την είσοδο γλυκόζης σε περιπτώσεις αύξημένης έξω-κυτταρικής συγκέντρωσης γλυκόζης, τα μεσαγγειακά κύτταρα στο νεφρικό σπείραμα και τα κύτταρα Schwann στα περιφερικά νεύρα, τα όποια είναι τα κύρια κύτταρα που επηρεάζονται στις διαβητικές μικροαγγειοπαθολογικές επιπλοκές, δεν μπορούν να τό κάνουν αποτελεσματικά.²

Η αύξημένη ένδοκυτταρική συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί σε μία σειρά γεγονότων.² Πρώτον, ενεργοποιείται ή οδός των πολυολών, με αποτέλεσμα ή συγκέντρωση της σορβιτόλης να αυξάνεται, ενώ ή γλουταθειόνη, που είναι σημαντικό ένδοκυτταρικό αντιοξειδωτικό μειώνεται.² Από τη μία πλευρά, ή συσσώρευση σορβιτόλης αυξάνει την ώσμωτική πίεση, ενώ ή κατανάλωση γλουταθειόνης αυξάνει την οξειδωτική καταπόνηση. Και τα δύο αυτά γεγονότα έχουν ως αποτέλεσμα τη βλάβη των ΕΚ.²

Δεύτερον, ή υπεργλυκαιμία ενισχύει την παραγωγή προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs).² Η ένδοκυτταρική γλυκοζυλίωση επηρεάζει τις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη γονιδιακή μεταγραφή, ενώ ή άλληλεπίδραση των AGEs με τον υποδοχέα τους οδηγεί στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης, όπως τα μόρια VCAM-1, που προκαλούν με τη σειρά τους τη μετανάστευση των μονοκυττάρων και τη δημιουργία αθηροσκληρωτικής πλάκας.³ Επιπλέον, ή άλληλεπίδραση των AGEs με τον υποδοχέα τους μειώνει την ένδοθηλιακή δραστηριότητα της eNOS και την παραγωγή του NO. Επίσης, τα AGEs διεγείρουν το μονοπάτι του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα κάρππα βήτα (NK-κβ) και αυξάνουν την έκφραση της ET-1 και, συνεπώς, δημιουργείται διαταραχή μεταξύ της αγγειοσυστολής και της αγγειοδιαστολής.³

Τρίτον, ή υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), που εξασθενεί την ενεργότητα της eNOS και προάγει την άπελευθέρωση της ET-1 από τα ΕΚ.³ Η PKC αυξάνει, επίσης, τη συγκέντρωση του PAI-1 και του ίνωδογόνου, καθώς και, την παραγωγή των μορίων ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνη.³

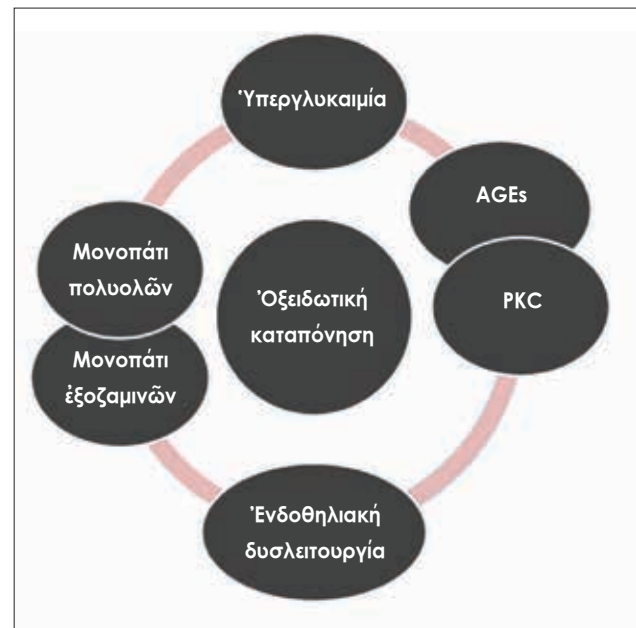
Τέταρτον, ή αύξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού της έξοσαμίνης είναι το τελευταίο «κομμάτι

του πάζλ», που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία και τις διαβητικές μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές.³ Η έξοσαμίνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει την έκφραση του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού-β1 και του PAI-1, προκαλώντας αρνητικές επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα.³

Παρόλο που και τα τέσσερα αυτά παθοφυσιολογικά μονοπάτια οδηγούν στην ΕΔ, ο κοινός υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι η οξειδωτική καταπόνηση.⁴ Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), και ιδιαίτερα του ανιόντος υπεροξειδίου, στην αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια.⁴ Το ανιόν υπεροξειδίου αντιδρά άμεσα με το NO, παράγοντας νιτρικό υπεροξείδιο, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων βιοδιαθεσιμότητας του NO. Από την άλλη πλευρά, η τετραϋδροβιοπτερίνη (BH4) χρησιμοποιείται ως συμπαράγοντας στην παραγωγή NO.⁵ Όταν μεγάλες ποσότητες του ανιόντος υπεροξειδίου, του υπεροξειδίου του υδρογόνου και του νιτρικού υπεροξειδίου βρίσκονται εντός των ΕΚ, ή BH4 οξειδώνεται σε διϋδροβιοπτερίνη (BH2) και ως εκ τούτου μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα της BH4 για την ενεργοποίηση της eNOS.⁵ Επιπροσθέτως, η BH2, η οποία δεν έχει δραστηριότητα συμπαράγοντα, ανταγωνίζεται με τη BH4, με αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της eNOS⁵ (Εικόνα 2). Εκτός από την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, η οξεία υπεργλυκαιμία, οι μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης καθώς και η υπογλυκαιμία έχουν επίσης συσχετιστεί με την ΕΔ.⁵

2.2.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη - Υπερινσουλιναμία

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία παθολογική κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία της ινσουλίνης να ασκήσει τη δράση της.⁶ Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη, που προκαλεί την παραγωγή τόσο αγγειοδιασταλτικών όσο και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων από τα ΕΚ.⁶ Όταν έγχεται σε μία αρτηρία, η ινσουλίνη αυξάνει τη ροή του αίματος, συμβάλλοντας στην παροχή των θρεπτικών συστατικών στους ιστούς.⁶ Το μονοπάτι που ρυθμίζει την αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης ρυθμίζεται με την ενεργοποίηση της 3-κινάσης φωσφατιδυλνινοσιτόλης/πρωτεϊνικής κινάσης (PI3K/



Εικόνα 2. Τα τέσσερα παθοφυσιολογικά μονοπάτια, που οδηγούν στην ένδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπου κοινός υποκείμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι η οξειδωτική καταπόνηση.

Akt) από τα υποστρώματα υποδοχέα ινσουλίνης 1 και 2.⁶ Αυτός ο καταρράκτης οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή του NO και του αντιοξειδωτικού ένζυμου HO-1 και μειωμένη παραγωγή των μορίων VCAM-1.⁶ Έπομένως, εκτός από την αγγειοδιαστολή, αυτή η οδός οδηγεί σε μειωμένη οξειδωτική καταπόνηση, φλεγμονή και προσκόλληση μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα.⁶ Η αγγειοσυσταλτική δράση της ινσουλίνης μεσολαβείται μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού της κινάσης, ενεργοποιημένης από μιτογόνο μιτογόνο/εξωκυττάριο σήμα κινάσης (MAPK/Erk) και αυξάνει την έκκριση της ET-1.⁶ Αυτή η οδός επίσης οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του PAI-1 και σε αύξηση του πολλαπλασιαστικού δυναμικού και της μετανάστευσης των VSMC.⁶

2.2.3 Λιποτοξικότητα

Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό και μειωμένο αριθμό κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA).⁷ Τα αυξημένα επίπεδα των FFA οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO.⁷ Αυτό οφείλεται κυρίως στην εξασθενημέ-

νη φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων για τους υποδοχείς της ίνσουλίνης 1/2 και στην αναστολή του μονοπατιού PI3K/Akt.⁷ Επιπλέον, η διακυλογλυκερόλη, που συντίθενται εκ νέου, αυξάνει τα επίπεδα των FFA και ενεργοποιεί την PKC.⁷ Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των FFA ενεργοποιούν περαιτέρω την PKC και το μονοπάτι του παράγοντα NF-κΒ, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή των ROS και την ΕΔ.⁷ Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι τα FFA ενισχύουν την απόπτωση των ΕΚ.⁷

3. Αντιδιαβητικά φάρμακα στην ένδοθηλιακή λειτουργία

3.1 Μετορμίνη

Η μετορμίνη μειώνει την ήπατική παραγωγή γλυκόζης και διεγείρει την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης, εξασθενώντας με αυτόν τον τρόπο την αντίσταση στην ίνσουλίνη. Παρόλο που η επίδραση της μετορμίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα (ΣΚ) δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως, υπάρχουν βιβλιογραφικές μελέτες που αναφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα.⁸

Η επίδραση της μετορμίνης, στο ανθρώπινο ένδοθηλιο ατόμων με ΣΔ, έχει εξεταστεί σε διάφορες μελέτες με το δείκτη FMD.⁹⁻¹² Πιο συγκεκριμένα, δύο μελέτες εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας με μετορμίνη με και χωρίς τη δαπαγλιφλοζίνη ή τη λιναγλιπτίνη στην ένδοθηλιακή λειτουργία.^{9,13} Έπειτα από 16 εβδομάδες παρέμβασης δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στο δείκτη FMD σε όσους έλαβαν θεραπεία με μετορμίνη.^{9,13} Σε αντίθεση, οι Naka και συνεργάτες έδειξαν ότι, η προσθήκη μετορμίνης και γλιμεπιρίδης, για 6 μήνες, προκάλεσε αύξηση του δείκτη FMD.¹⁴ Επιπλέον, οι Li και συνεργάτες ανέφεραν ότι, όταν χορηγήθηκε μετορμίνη για 12 εβδομάδες σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, οι τιμές του δείκτη FMD αυξήθηκαν σημαντικά.¹⁰ Όμοιας, δύο μελέτες ανέφεραν ότι η θεραπεία 6 μηνών με μετορμίνη προκάλεσε αύξηση του δείκτη FMD σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 και 2.^{11,12}

Κάποιες μελέτες εξέτασαν μαζί με άλλες παραμέτρους την επίδραση της μετορμίνης σε βιοδείκτες ΕΔ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.^{10,15-17} Οι Jager και συνεργάτες έδειξαν, ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μετορμίνη για 4,3 έτη μειώθηκαν τα επίπεδα των μορίων vWf, VCAM-1, TPA, PAI-1 και ICAM-1 στο

πλάσμα, αλλά δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην E-σελεκτίνη ή στην έκκριση της λευκοματίνης ούρων.¹⁵ Οι Erem και συνεργάτες ανέφεραν, ότι έπειτα από 12 μήνες θεραπείας με μετορμίνη μειώθηκαν τα επίπεδα του μορίου ICAM-1, αλλά δεν σημειώθηκε σημαντική επίδραση στα επίπεδα του ίνδογονου, της E-σελεκτίνης, του TPA ή του vWf.¹⁶ Παρομοίως, οι Fidan και συνεργάτες ανέφεραν, ότι η μετορμίνη μείωσε τα επίπεδα του μορίου ICAM-1, αλλά δεν είχε επίδραση στους άλλους βιοδείκτες της ΕΔ.¹⁷ Όσον αφορά στην επίδραση της μετορμίνης στον αριθμό των ΑΕΠΚ, οι Li και συνεργάτες έδειξαν, ότι μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας ο αριθμός των ΑΕΠΚ αυξήθηκε σημαντικά σε 31 άτομα με ΣΔ τύπου 2.¹⁰

Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, πιθανότατα λόγω των διαφορετικών πληθυσμών που μελετήθηκαν και της μεταβολής στη διάρκεια της θεραπείας. Οι περισσότεροι από τους συγγραφείς υποστηρίζουν, ότι οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της μετορμίνης στην ΕΔ είναι ανεξάρτητες από τη γλυκόζη και την αντίσταση στην ίνσουλίνη. Ειδικότερα, η μετορμίνη προκαλεί την έκφραση της σιρτουίνης-1, η οποία είναι μία άκετυλάση που ενισχύει την ενεργότητα της eNOS και συνεπώς αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO.^{18,19} Επιπλέον, η μετορμίνη έχει άμεση επίδραση στα ΕΚ και στα VSMC, βελτιώνοντας τη δραστηριότητα του NO, μειώνοντας την οξειδωτική καταπόνηση και ρυθμίζοντας την όμοιοσταση του άσβεστίου.¹⁹ Επιπρόσθετα, η μετορμίνη αναστέλλει την έκφραση των προφλεγμονωδών γονιδίων και των μορίων προσκόλλησης, εμποδίζοντας την επαγόμενη από την κυτταροκίνη ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ στα ΕΚ.²⁰

3.2 Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες (ΣΥ) διεγείρουν την έκκριση της ίνσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα και μειώνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ακόμη και αν τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των ΣΥ στο ΣΚ εξακολουθούν να είναι αντιφατικά, η γλικλαζίδη φαίνεται να είναι ασφαλής.⁸ Συγκεκριμένα, μία μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία 12-εβδομάδων με γλικλαζίδη βελτίωσε το δείκτη FMD και επίσης αύξησε τον αριθμό των ΑΕΠΚ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.²¹ Σε άλλη μελέτη, η θεραπεία με γλικλαζίδη, για 12

μήνες, όδηγησε σε μειωμένα επίπεδα της E-σελεκτίνης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στους άλλους βιοδείκτες της ΕΔ (ίνωδογόνο, ICAM, TPA, PAI-1, vWf και TAFI).¹⁶ Σχετικά με τη γλιμεπιρίδη, έκτος από μία μελέτη,²² τέσσερις μελέτες δεν παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα στην ένδοθηλιακή λειτουργία μετά από τη θεραπεία με γλιμεπιρίδη.²³⁻²⁶ Όμοίως, με τη γλιμεπιρίδη, μελέτες που είχαν ως στόχο να εξετάσουν την επίδραση της γλιβενκλαμίδης στην ένδοθηλιακή λειτουργία, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ΠΑΤ, τὰ ΑΕΠΚ της κυκλοφορίας και την αξιολόγηση της αιματικής ροής του αντίβραχίου (FBF) ως δείκτες της ΕΔ, δεν είχαν θετικά αποτελέσματα.²⁷⁻²⁹

Συνοπτικά, οί ΣΥ έκτος από τη γλικλαζίδη φαίνεται να έχουν ουδέτερη επίδραση στο ένδοθελίο, αν και ο αριθμός των μελετών είναι μάλλον μικρός. Αυτά τα αντιφατικά αποτελέσματα των φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας θα μπορούσαν να αποδοθούν στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της γλικλαζίδης.²¹

3.3 Θειαζολιδινεδιόνες

Οί θειαζολιδινεδιόνες ενεργοποιούν τον πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωμάτων για τον υποδοχέα γ (PPAR-γ) και ελαττώνουν την αντίσταση στην ίνσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς.⁸ Άρκετες μελέτες σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν δείξει, ότι η πιογλιταζόνη έχει ευεργετικά αποτελέσματα μετρώντας τον δείκτη FMD και τον δείκτη FBF.^{14,24,30} Η πιογλιταζόνη είναι η μόνη διαθέσιμη για το ΣΔ στο εμπόριο και στην Ευρώπη, ενώ η ροσιγλιταζόνη ήταν επίσης διαθέσιμη στο παρελθόν.⁸ Η πιογλιταζόνη έχει βρεθεί ότι έχει καρδιοπροστατευτική δράση, ενώ η ροσιγλιταζόνη ανακλήθηκε από την αγορά λόγω πιθανού αύξημένου κινδύνου στο ΣΚ.⁸ Η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του ένδοθελίου κυρίως μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ίνσουλίνη.⁸ Ωστόσο έχουν βρεθεί και άνεξάρτητες όδοι.¹⁴

Η θεραπεία με την πιογλιταζόνη έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των βιοδεικτών vWf, ICAM και E-σελεκτίνης, ενώ υπάρχει τάση για την αύξηση του αριθμού των ΑΕΠΚ.¹⁶ Ωστόσο, καμία επίδραση δεν έχει βρεθεί στα έξι μόρια: ίνωδογόνο, TPA, TAFI και PAI-1.¹⁶ Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης, για

24 εβδομάδες, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 αύξησε τις τιμές του δείκτη FMD, συγκριτικά με τη θεραπεία με γλιβενκλαμίδη,³¹ ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στα επίπεδα των βιοδεικτών της κυκλοφορίας για την ΕΔ.¹⁷ Επίσης, η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη βρέθηκαν να βελτιώνουν τον δείκτη FMD, ειδικά όταν η περίοδος θεραπείας ήταν μεγαλύτερη από 12 εβδομάδες και οι ασθενείς ήταν νεότεροι από 65 ετών.³² Η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνες στην ένδοθηλιακή λειτουργία μεσολαβείται μέσω κυρίως της μείωσης της αντίστασης στην ίνσουλίνη. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και άλλες άμεσες επιδράσεις στα ΕΚ.³² Οί in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη αυξάνει την παραγωγή του NO, ενώ ταυτόχρονα προστατεύει τα ΕΚ από την επαγόμενη υπεργλυκαιμία, την κυτταρική βλάβη και την απόπτωση, πιθανώς μέσω του μονοπατιού ενεργοποίησης του παράγοντα PPAR-γ.^{33,34} Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έχουν αναφέρει, ότι η πιογλιταζόνη προλαμβάνει την προκαλούμενη από καταπόνηση ένδοθηλιακή απόπτωση μέσω ενεργοποίησης της τελομεράσης.³⁵ Αν και οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι, η πιογλιταζόνη φαίνεται να ευνεχίσει την ένδοθηλιακή λειτουργία.

3.4 Άναστολεῖς διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4

Οί αναστολείς διπεπτιδυλ πεπτιδάσης-4 (DPP4-I) είναι σχετικά νέα φάρμακα, που επάγουν την έκκριση της ίνσουλίνης με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη.⁸ Οί μελέτες για το ΚΣ έδειξαν ότι οι DPP4-I έχουν ουδέτερη επίδραση στο ΚΣ, έκτος από την αλογλιπίνη και τη σαξαγλιπίνη.⁸ Πέντε DPP4-I χρησιμοποιούνται ευρέως: βιλνταγλιπίνη, σαξαγλιπίνη, σιταγλιπίνη, λιναγλιπίνη και αλογλιπίνη.

Δύο πρόσφατες μελέτες εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας 12 ημερών με βιλνταγλιπίνη στη λειτουργία του ένδοθελίου, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο FMD και την ΠΑΤ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.^{27,36} Και στις δύο αυτές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά.^{27,36} Ωστόσο, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι ο δείκτης FBF αυξήθηκε σε 16 άτομα με ΣΔ τύπου 2, που έλαβαν βιλνταγλιπίνη για 4 εβδομάδες.³⁷

Επίσης, η θεραπεία με σαξαγλιπίνη, για 48 εβδομάδες, αύξησε το δείκτη FMD σε άτομα με ΣΔ

τύπου 2.³⁸ Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν, όταν η σαξαγλιπτίνη χορηγήθηκε για μικρότερη διάρκεια (12 εβδομάδες) σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.¹⁰ Αντίθετα, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η σαξαγλιπτίνη, όταν προστέθηκε μαζί με τη μετφορμίνη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δεν επέφερε σημαντική μεταβολή στον αριθμό των ΑΕΠΚ της κυκλοφορίας.³⁹ Παρ' όλα αυτά, η μεταναστευτική ικανότητα των ΑΕΠΚ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε απόκρισή τους σε χημειοτακτικό παράγοντα.³⁹

Σχετικά με τη σιταγλιπτίνη, μία μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με τη σιταγλιπτίνη, για 12 εβδομάδες, αύξησε τις τιμές του δείκτη FMD, όταν χορηγήθηκε σε άτομα με ΣΔ τύπου 2.⁴⁰ Παρόμοια αποτελέσματα φέρουν δύο ακόμα μελέτες: στη μία μελέτη η θεραπεία με σιταγλιπτίνη αύξησε το δείκτη αντιδραστικής υπεραϊμίας (RHI), σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και μη έλεγχομένο ΣΔ τύπου 241 και στην άλλη μελέτη μείωσε τα επίπεδα πλάσματος των μορίων: ICAM-1 και E-σελεκτίνης.⁴² Από την άλλη πλευρά, κάποιες άλλες μελέτες ανέφεραν ότι η σιταγλιπτίνη δεν έχει σημαντική επίδραση ούτε στο δείκτη FMD^{24,43} ούτε στη PAI-1 ή στους βιοδείκτες της κυκλοφορίας: VCAM-1, ICAM-1 και PAI-1.^{24,43} Είναι ενδιαφέρον, ότι οι Αγαοσί και συνεργάτες, σε δύο ξεχωριστές μελέτες με ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, έδειξαν ότι η θεραπεία με σιταγλιπτίνη, για 6 εβδομάδες, συσχετίστηκε με μείωση των τιμών του δείκτη FMD, παρά τη βελτίωση των επιπέδων της γλυκόζης.⁴⁵ Η θεραπεία με αλογλιπτίνη οδήγησε, επίσης, σε παρόμοια εύρηματα.⁴⁵ Όσον αφορά στη λιναγλιπτίνη, μία μελέτη σε 96 άτομα με ΣΔ τύπου 2 ανέφερε ότι μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας υπήρξε αύξηση του δείκτη FMD.¹³ Ωστόσο, μία άλλη μελέτη έδειξε ότι, όταν η λιναγλιπτίνη χορηγήθηκε σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και πρόβλημα στεφανιαίας αρτηρίας για 12 εβδομάδες, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στο δείκτη FMD, στα μόρια: ICAM-1, VCAM-1 και στον αριθμό των ΑΕΠΚ.⁴⁶

Συνοψίζοντας, η επίδραση των DPP4-I στην ένδοθηλιακή λειτουργία δεν είναι τεκμηριωμένη πλήρως, καθώς αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει αποκλίνοντα αποτελέσματα. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η διπεπτιδυλ πεπτιδάση-4 εκφράζεται στα ΕΚ και έχει φυσιολογικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού

τόνου και της αγγειογένεσης.⁴⁷ Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα, οι DPP4-I δεν φαίνεται να παρέχουν σημαντικά όφελη στην ένδοθηλιακή λειτουργία, ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή αρνητική επίδραση. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί εάν είναι ουδέτερη ή επίδραση των DPP4-I στο ΚΣ και αν η πιθανή επιβλαβής επίδρασή τους στην καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αποδοθεί στην επίδρασή τους στην ένδοθηλιακή λειτουργία.

3.5 Άγωνιστές του γλυκογονόμορφου πεπτιδίου 1

Οι άγωνιστές του γλυκογονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) είναι αντιδιαβητικά φάρμακα, που χορηγούνται παρεντερικά και φέρουν αρκετές βιολογικές δράσεις του ένδογενούς GLP-1.¹² Αρκετοί έρευνητές έχουν προσπαθήσει να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τις ευνοϊκές επιδράσεις της λιραγλουτίδης στο ΚΣ και εάν οι επιδράσεις αυτές μεσολαβούνται από το ένδοθηλιο.¹⁵ Η λιξισενατίδη και η εξενατίδη έχουν δείξει ουδέτερες επιδράσεις στο ΚΣ, ενώ η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη παρουσίασαν θετική επίδραση.⁸

Οι Lambadiari και συνεργάτες τυχαίοποιήσαν 60 άτομα με ΣΔ τύπου 2, που έλαμβαναν μετφορμίνη ή λιραγλουτίδη για 6 μήνες.¹² Ο δείκτης FMD αυξήθηκε και στις δύο ομάδες.¹² Μία ενδιαφέρουσα μελέτη σε 20 άτομα με ΣΔ τύπου 1 πραγματοποιήθηκε από τους Ceriello και συνεργάτες, οι οποίοι μέτρησαν το δείκτη FMD κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμικών και υπεργλυκαιμικών καταστάσεων με ή χωρίς την ταυτόχρονη έγχυση GLP-1.⁴⁸ Παρόλο που ο δείκτης FMD μειώθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών, η ομάδα ασθενών που είχε ταυτόχρονη έγχυση GLP-1 είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη μείωση του δείκτη FMD, συγκριτικά με την άλλη ομάδα.⁴⁸

Μία άλλη μελέτη, με θεραπεία 12 εβδομάδων με λιραγλουτίδη, έχει δείξει ότι τα επίπεδα της ασυμμετρικής διμεθυλαργινίνης (ADMA) και της E-σελεκτίνης, σε 44 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μειώθηκαν, ενώ δεν αναφέρει καμία διαφορά στη συγκέντρωση των μορίων: PAI-1 και VCAM-1.⁴⁹ Επίσης, μία άλλη μελέτη, με 31 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε λιραγλουτίδη είτε ινσουλίνη glargine για 14 εβδομάδες³⁶, έδειξε ότι ο δείκτης FMD

δεν βελτιώθηκε σε καμία ομάδα.³⁶ Μετρήθηκε και ο δείκτης αντιδραστικής υπεραιμίας (RHI) και δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.³⁶

Όσον αφορά στην έξενατίδη, οι Gurkan και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση της έξενατίδης έναντι της ίνσουλίνης glargine στους 34 συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2.⁵⁰ Μετά από 26 εβδομάδες παρέμβασης, ο δείκτης FMD αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στην ομάδα που έλαβε έξενατίδη.⁵⁰ Επιπλέον, τα επίπεδα της ET-1 μειώθηκαν, ενώ δεν αναφέρθηκε καμία επίδραση στα επίπεδα του PAI-1.⁵⁰ Όμοίως, οι Irace και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας με έξενατίδη ή γλιμεπιρίδη στο δείκτη FMD, σε 20 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁵¹ Ο δείκτης FMD βελτιώθηκε σε ασθενείς που έλαβαν έξενατίδη, και η ποσοστιαία αύξηση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλάμβανε έξενατίδη, σε σύγκριση με την ομάδα που έλάμβανε γλιμεπιρίδη.⁵¹

Συμπερασματικά, εκτός από τη μελέτη των Lambadiari και συνεργατών,¹² οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι η λιραγλουτίδη έχει ουδέτερη επίδραση στη λειτουργία του ένδοθηλίου. Αντίθετα, η έξενατίδη φαίνεται να έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στην ένδοθηλιακή λειτουργία.⁸ Η λιραγλουτίδη ήταν ο πρώτος αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που είχε θετικό αποτέλεσμα στο ΚΣ, όταν χορηγήθηκε σε άτομα με ΣΔ, ενώ η έξενατίδη είχε ουδέτερη δράση.⁸ Μελέτες σε ανθρώπινα EK έδειξαν ότι το GLP-1 αναστέλλει την έκφραση του PAI-1, καθώς επίσης και ότι αυξάνει τα επίπεδα έκφρασης του mRNA των μορίων VCAM-1 επαγόμενου από τα AGEs.⁵² Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές αυξάνουν τη δραστηριότητα και την έκφραση της eNOS, μέσω εξαρτώμενων και ανεξάρτητων μονοπατιών του GLP-1.⁵⁰ Το GLP-1 επίσης βελτιώνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ΑΕΠΚ, μέσω της αύξησης του αγγειακού ένδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα.⁵²

Επομένως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξεταστεί αυτή η άσυμφωνία μεταξύ in vivo και in vitro μελετών και μελετών σε ανθρώπους. Με τα τρέχοντα δεδομένα, η καρδιοπροστατευτική δράση της λιραγλουτίδης δεν μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση της λειτουργίας του ένδοθηλίου.

3.6 Άναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2-I) είναι η τελευταία κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, που αναστέλλουν την απορρόφηση της γλυκόζης από το έγγυς σωληνίσκο των νεφρών και συνεπώς προκαλούν γλυκοζουρία.⁵³ Σε αντίθεση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, η δράση τους είναι ανεξάρτητη από την ίνσουλίνη.⁵³ Τρεις SGLT2-I είναι εύρεως διαθέσιμοι στην αγορά: η δαπαγλιφλοζίνη, η έμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη.

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ο μοναδικός SGLT2-I για τον οποίο υπάρχουν δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους, σχετικά με τη λειτουργία του ένδοθηλίου. Οι Solini και συνεργάτες έδειξαν, ότι η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης για 48 ώρες βελτίωσε τη λειτουργία του ένδοθηλίου, όπως εξετάστηκε με το δείκτη FMD, σε 16 άτομα με ΣΔ τύπου 2.⁵³ Γνωστές παράμετροι, που προκαλούν ΕΔ, όπως η υπεργλυκαιμία και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού, δεν βρέθηκαν να επηρεάζουν την ένδοθηλιακή λειτουργία, από τη στιγμή που τα επίπεδα της γλυκόζης και τα επίπεδα της κατεχολαμίνης δεν μεταβλήθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης.⁵³ Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, οι συγγραφείς υποστηρίζουν, ότι η δαπαγλιφλοζίνη έχει άμεση επίδραση στο αγγειακό ένδοθηλίο.⁵³ Όμοίως, οι Sugiyama και συνεργάτες ανέφεραν, ότι η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης, επί 6 μήνες σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του RHI, σε σύγκριση με τα επίπεδά του κατά την έναρξη της μελέτης.⁵⁴ Επιπλέον, οι Sugiyama και συνεργάτες μελέτησαν 80 άτομα με ΣΔ τύπου 2 και τους τυχαίοποίησαν, ώστε να λαμβάνουν είτε 1.500 mg μεφορμίνη ή 750 mg μεφορμίνης συν 5 mg δαπαγλιφλοζίνης ημερησίως.⁹ Οι Li και συνεργάτες έδειξαν, ότι η δαπαγλιφλοζίνη προκάλεσε αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης των τάση-εξαρτώμενων διαύλων K, ανεξάρτητα από άλλους διαύλους K⁺, διαύλους Ca²⁺, το ένδοκυτταρικό Ca²⁺ + και το ένδοθηλίο.⁵⁵

Τα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους, που έλαμβαναν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη, υποστηρίζουν ότι έχει ευεργετική επίδραση στην ένδοθηλιακή λειτουργία. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες, για να διαπιστωθεί εάν ισχύει και για τα

άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

3.7 Ίνσουλίνη

Η επίδραση της ένδογενούς ίνσουλίνης στη λειτουργία του ένδοθελίου έχει περιγραφεί παραπάνω. Ωστόσο, με βάση το γεγονός ότι αρκετά παράγωγα της ίνσουλίνης είναι έμπορικά διαθέσιμα, είναι ενδιαφέρον να εξετασθεί, εάν υπάρχουν διαφορές ως προς την επίδρασή τους στη λειτουργία του ένδοθελίου. Εκτός από την προαναφερθείσα μελέτη των Νομοτο και συνεργατών³⁶, που έδειξε ότι η αλλαγή του δείκτη FMD δεν είχε διαφορά μετά τη χορήγηση της ίνσουλίνης glargine, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ιπραγλουτίδη, άλλες δύο μελέτες εξέτασαν την επίδραση της ίνσουλίνης glargine στην ένδοθλιακή λειτουργία. Οί Gurkan και συνεργάτες έδειξαν, ότι σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με χορήγηση της ίνσουλίνης glargine, για 26 εβδομάδες, υπήρξε αύξηση του δείκτη FMD καθώς και της συκέντρωσης της

ET-1.⁵⁰ Η δεύτερη μελέτη εξέτασε την επίδραση της neutral protamine hagedorn (NPH), της ίνσουλίνης glargine και της από το στόματος αντιδιαβητικής αγωγής, μετρώντας των αριθμό των ΑΕΠΚ και της μικροκυκλοφορίας του δέρματος.⁵⁶ Τα αποτελέσματα αυτών καταλήγουν, ότι δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ΑΕΠΚ, καθώς και στην μικροκυκλοφορία του δέρματος, μεταξύ των τριών ομάδων, μετά από 4 μήνες παρέμβασης. Παρ' όλα αυτά, υπήρξε αύξηση στο μέγεθος των ΑΕΠΚ, όπως άνηχνεύθηκε με τον προσδιορισμό του σχηματισμού άποικιών στην ομάδα με την NPH και την glargine, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε από το στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες.⁵⁶

Συμπερασματικά, παρόλο που είναι τεκμηριωμένη ή επίδραση της ένδογενούς ίνσουλίνης στην ένδοθλιακή λειτουργία, είναι περιορισμένες οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της έξωγενώς χορηγούμενης ίνσουλίνης στη λειτουργία του ένδοθελίου. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boulanger Chantal M. Endothelium. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016; 36:e26-e31.
2. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011; 18:775-789.
3. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. Circulation. 2012; 126:753-767.
4. Wu M-Y, Yang G-T, Lai T-T, et al. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018; 2018:12.
5. Loader J, Montero D, Lorenzen C, et al. Acute Hyperglycemia Impairs Vascular Function in Healthy and Cardiometabolic Diseased Subjects. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015; 35:2060-2072.
6. King GL, Park K, Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. Diabetes. 2016; 65:1462-1471.
7. Engin AB. What Is Lipotoxicity? In: Engin AB, Engin A, eds. Obesity and Lipotoxicity. Cham: Springer International Publishing; 2017:197-220.
8. Ioanna E, Pinelopi G, Evangelos L, et al. Update on Cardiovascular Effects of Older and Newer Anti-diabetic Medications. Current Medicinal Chemistry. 2018; 25:1549-1566.
9. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. Cardiovascular diabetology. 2017; 16:84-84.
10. Li F, Chen J, Leng F, et al. Effect of Saxagliptin on Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017; 125:400-407.
11. Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013; 15:427-431.
12. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. Cardiovascular diabetology. 2018; 17:8-8.
13. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, et al. Linagliptin improves endothelial function in patients with type 2 diabetes: A randomized study of linagliptin effectiveness on endothelial function. Journal of diabetes investigation. 2017; 8:330-340.
14. Radenković M. Pioglitazone and Endothelial Dysfunction: Pleiotropic Effects and Possible Therapeutic Implications. Scientia pharmaceutica. 2014; 82:709-721.
15. Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin

- on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Internal Medicine*. 2014; 275:59-70.
16. Erem C, Ozbas HM, Nuhoglu İ, et al. Comparison of Effects of Gliclazide, Metformin and Pioglitazone Monotherapies on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Newly Diagnosed Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122:295-302.
 17. Fidan E, Onder Ersoz H, Yilmaz M, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2011; 48:297-302.
 18. Arunachalam G, Samuel SM, Marei I, et al. Metformin modulates hyperglycaemia-induced endothelial senescence and apoptosis through SIRT1. *British journal of pharmacology*. 2014; 171:523-535.
 19. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: An Old Drug for the Treatment of Diabetes but a New Drug for the Protection of the Endothelium. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2015; 24:401-415.
 20. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, et al. Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension*. 2006; 47:1183-1188.
 21. Chen L-L, Yu F, Zeng T-s, et al. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 659:296-301.
 22. Irace C, De Luca S, Shehaj E, et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: Results from an observational research. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013; 10:72-77.
 23. Papatthanassiou K, Naka KK, Kazakos N, et al. Pioglitazone vs glimepiride: Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009; 205:221-226.
 24. Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Sitagliptin and Glimepiride on Endothelial Function and Metabolic Parameters: Sapporo Athero-Incretin Study 1 (SAIS1). *PloS one*. 2016; 11:e0164255-e0164255.
 25. Jax T, Stirban A, Terjung A, et al. A randomised, active- and placebo-controlled, three-period crossover trial to investigate short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin on macro- and microvascular endothelial function in type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16:13-13.
 26. Nandy D, Johnson C, Basu R, et al. The effect of liraglutide on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2014; 11:419-430.
 27. Cosenso-Martín LN, Giollo-Júnior LT, Fernandes LAB, et al. Effect of vildagliptin versus glibenclamide on endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and hypertension: a randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 2018; 55:1237-1245.
 28. Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16:27-27.
 29. Abbink EJ, Pickkers P, Van Rosendaal AJ, et al. Vascular effects of glibenclamide vs. glimepiride and metformin in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2002; 19:136-143.
 30. Kampoli A-M, Tousoulis D, Pallantza Z, et al. Comparable effects of pioglitazone and perindopril on circulating endothelial progenitor cells, inflammatory process and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*. 2012; 157:413-415.
 31. Kelly AS, Thelen AM, Kaiser DR, et al. Rosiglitazone improves endothelial function and inflammation but not asymmetric dimethylarginine or oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vascular Medicine*. 2007; 12:311-318.
 32. RADENKOVIĆ M. Pioglitazone and Endothelial Dysfunction: Pleiotropic Effects and Possible Therapeutic Implications. *Scientia Pharmaceutica*. 2014; 82:709.
 33. Boyle JG, Logan PJ, Ewart M-A, et al. Rosiglitazone Stimulates Nitric Oxide Synthesis in Human Aortic Endothelial Cells via AMP-activated Protein Kinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283:11210-11217.
 34. Chen C, Peng S, Chen F, et al. Protective effects of pioglitazone on vascular endothelial cell dysfunction induced by high glucose via inhibition of IKK α / β -NF κ B signaling mediated by PPAR γ in vitro. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017; 95:1480-1487.
 35. Werner C, Gensch C, Pöss J, et al. Pioglitazone activates aortic telomerase and prevents stress-induced endothelial apoptosis. *Atherosclerosis*. 2011; 216:23-34.
 36. Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, et al. The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: a randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3). *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16:125-125.
 37. van Poppel PCM, Netea MG, Smits P, et al. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2011; 34:2072-2077.
 38. Dell'Oro R, Maloberti A, Nicoli F, et al. Long-term Saxagliptin Treatment Improves Endothelial Function but not Pulse Wave Velocity and Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetic Patients. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017; 24:393-400.
 39. Dore FJ, Domingues CC, Ahmadi N, et al. The synergistic effects of saxagliptin and metformin on CD34+ endothelial progenitor cells in early type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17:65-65.
 40. Nakamura K, Oe H, Kihara H, et al. DPP-4 inhibitor and alpha-

- glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. *Cardiovascular diabetology*. 2014; 13:110-110.
41. Matsubara J, Sugiyama S, Sugamura K, et al. A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Des-Fluoro-Sitagliptin, Improves Endothelial Function and Reduces Atherosclerotic Lesion Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59:265-276.
 42. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, et al. Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2014; 63:1141-1148.
 43. Widlansky ME, Puppala VK, Suboc TM, et al. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. *Vascular medicine (London, England)*. 2017; 22:189-196.
 44. Nakamura T, Iwanaga Y, Miyaji Y, et al. Cardiovascular efficacy of sitagliptin in patients with diabetes at high risk of cardiovascular disease: a 12-month follow-up. *Cardiovascular diabetology*. 2016; 15:54-54.
 45. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Attenuate Endothelial Function as Evaluated by Flow-Mediated Vasodilatation in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of the American Heart Association*. 2:e003277.
 46. Tripolt NJ, Aberer F, Riedl R, et al. Effects of linagliptin on endothelial function and postprandial lipids in coronary artery disease patients with early diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cardiovascular diabetology*. 2018; 17:71-71.
 47. Zhong J, Maiseyeu A, Davis SN, et al. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circulation research*. 2015; 116:1491-1504.
 48. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2013; 36:2346-2350.
 49. Forst T, Michelson G, Ratter F, et al. Addition of liraglutide in patients with Type 2 diabetes well controlled on metformin monotherapy improves several markers of vascular function. *Diabetic Medicine*. 2012; 29:1115-1118.
 50. Gurkan E, Tarkun I, Sahin T, et al. Evaluation of exenatide versus insulin glargine for the impact on endothelial functions and cardiovascular risk markers. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014; 106:567-575.
 51. Irace C, De Luca S, Shehaj E, et al. Exenatide improves endothelial function assessed by flow mediated dilation technique in subjects with type 2 diabetes: Results from an observational research. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2012; 10:72-77.
 52. Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF generation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011; 17:BR35-BR41.
 53. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovascular diabetology*. 2017; 16:138-138.
 54. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2018; 57:2147-2156.
 55. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sciences*. 2018; 197:46-55.
 56. Oikonomou D, Kopf S, von Bauer R, et al. Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study. *Cardiovascular diabetology*. 2014; 13:137-137.

