

POSTPRANDIJALNA HIPERGLIKEMIJA KAO ČIMBENIK RIZIKA U NASTANKU ENDOTELNE DISFUNKCIJE – mogućnosti prevencije

POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION – how to prevent?

SPOMENKA LJUBIĆ, JOZO BORAS, VINKO VIDJAK*

Deskriptori: Hiperglikemija – komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Postprandijalni period; Vaskularni endotel – patofiziologija; Šećerna bolest, komplikacije – patofiziologija; Oksidativni stres – fiziologija; Upala – patofiziologija

Sažetak. Šećerna bolest obilježena je nedostatnim stvaranjem inzulina i/ili nedostatnim iskorištavanjem glukoze u tkivima. Posljedica je hiperglikemija koja u konačnici vodi ka kroničnim komplikacijama šećerne bolesti. Za razvoj komplikacija smatra se važnom postprandijalna hiperglikemija koja dovodi do oksidativnog stresa i upalnog stanja, što uzrokuje endotelnu disfunkciju. Za supstancije u ispitivanju: superoksid dismutazu, katalazu, L-propionil karnitin, lipoičnu kiselinu, LY 333351, PJ34, FP15 smatra se da će biti djelotvorne u oksidativnom stresu te tako u ranoj fazi prevencije endotelnog oštećenja. Za razliku od ovih lijekova koji se još istražuju i na čiju kliničku primjenu još treba počekati, za tiazolidindione, statine i inhibitore renin-angiotenzinskog sustava je dokazano da posjeduju intracelularni antioksidativni potencijal uz njihove već etablirane indikacije. Time su otvorene široke mogućnosti da pravodobnim djelovanjem, usmjerenim na hiperglikemijska stanja te na posljedično nastali oksidativni stres, upalu i poremećeni sustav koagulacije, djelujemo na prevenciju endotelnog oštećenja prevenirajući tako i kasne komplikacije šećerne bolesti.

Descriptors: Hyperglycemia – complications, physiopathology, drug therapy; Postprandial period; Endothelium, vascular – physiopathology; Diabetes complications – physiopathology; Oxidative stress – physiology; Inflammation – physiopathology

Summary. Diabetes mellitus is characterised by insufficient insulin secretion and/or insufficient utilisation of glucose. It results in hyperglycemia which is the main reason for the development of late complications of diabetes mellitus. Postprandial hyperglycemia is important in the development of complications because it is accompanied with oxidative stress, inflammation and finally with endothelial dysfunction. Under investigation are superoxide dismutase, catalase, L-propionyl-carnitine, lipoic acid, LY 333351, PJ34, FP15 which is expected to be useful in oxidative stress and early prevention of complications. As opposed to these substances which are still under investigation, drugs like thiazolidinediones, statins and renin-angiotensin system inhibitors have proven, antioxidant effect, aside of their already known clinical indications. Today we have a lot of opportunities to reduce hyperglycemia but also oxidative stress, inflammation and disturbances of coagulation system, and so prevent in very early stages endothelial dysfunction and consequently the late complications of diabetes.

Liječ Vjesn 2008;130:21–25

Šećerna bolest najčešća je endokrina bolest, rizična poglavito zbog razvoja kroničnih komplikacija na očima, bubrezima, živcima te krvožilnom sustavu.

Godine 1869. Paul Langerhans otkriva otočice u pankreasu koje je Leguesse 1893. godine nazvao Langerhansovim otočicama, a za koje se smatralo da su odgovorni za stvaranje supstancije koja snižava razinu glukoze u krvi koju je Meyer 1909. god. nazvao inzulinom.¹ Godine 1938. su β-stanice prvi put prepoznate kao izvor inzulina. Pretpostavlja se da će se incidencija šećerne bolesti podvostručiti u idućih 10–15 godina, a u azijskim zemljama potrostručiti.² Porast incidencije šećerne bolesti i intolerancije glukoze povezuje se s promjenom načina prehrane te sve većim brojem osoba s prekomjernom težinom.

Sindrom šećerne bolesti uključuje niz poremećaja čija se etiologija svakim danom sve više razjašnjava.³ Za šećernu bolest se danas zna da nije samo posljedica nedovoljnog stvaranja i izlučivanja inzulina. Šećerna bolest ovisna o inzulinu primarno je posljedica razaranja β-stanica autoimunosnim procesom. U tipu bolesti neovisnom o inzulinu, uz poremećenu sekreciju inzulina, važan je poremećaj rezistencija receptora perifernih tkiva na inzulin. U inzulinskoj rezistenciji inzulin se pojačano luči (stanje hiperinzulinemije)

da kompenzira smanjenu osjetljivost inzulinskih receptora u tkivima. Kada se u jednom trenutku sposobnost gušterače da izluči kompenzatornu količinu inzulina smanji zbog apoptoze β-stanica Langerhansovih otočica, nastaje hiperglikemija. Hiperglikemija i hiperlipidemija u inzulinskoj rezistenciji dovode do apoptoze β-stanica Langerhansovih otočica i zatajenja njihove funkcije s također kasnije posljedičnim smanjenjem izlučivanja inzulina.^{4,5}

Neupitna je povezanost regulacije glikemije i nastanka kroničnih komplikacija šećerne bolesti, i to mikrovaskularnih: nefropatije, neuropatije i retinopatije te makrovaskularnih. Razlog nastanka kroničnih komplikacija u značajnoj su mjeri promjene u krvnim žilama, točnije endotelu. Mikroalbuminurija kao biljeg nastanka nefropatije upravo je posljedica oštećenja krvnih žila u bubrezima, i to njihove propusnosti zbog promjena između endotelne stanice i u bazalnoj membrani.⁶ Kardiovaskularne bolesti imaju također u svojoj

* Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, Zagreb (prim. dr. sc. Spomenka Ljubić, dr. med.; dr. sc. Jozo Boras, dr. med.), KB Merkur (dr. sc. Vinko Vidjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Ljubić, Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, 10 000 Zagreb, Dugi Dol 4a, e-mail: spomenka.ljubic@gmail.com
Primljeno 19. siječnja 2007., prihvaćeno 8. siječnja 2008.

osnovi promjene unutar endotela. U prijašnjim studijama kao prediktori kardiovaskularnih bolesti rabile su se vrijednosti glikemije natašte te vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}). Povišene vrijednosti glikemije i inzulina natašte upućuju na prisutnu inzulinsku rezistenciju svojstvenu tipu 2 šećerne bolesti. Umnožak bazalne vrijednosti glikemije i inzulina/22,5 je HOMA-indeks. Povišene vrijednosti HOMA-indeksa biljeg su nastale inzulinske rezistencije i oštećene tolerancije glukoze u bolesnika te pretkazatelj povećanog rizika od nastanka šećerne bolesti.⁷ Više puta citirana *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) pokazala je da su vrijednosti HbA_{1c} dobri pretkazatelji ishemijske bolesti srca.⁸ Porast HbA_{1c} za 1% povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti za približno 10%. U međunarodnoj verziji UKPDS pokazano je da je uz intenziviranu inzulinsku terapiju i sniženje HbA_{1c} za 1% učestalost infarkta miokarda smanjena za 16%. Studijama koje su slijedile: Hoorn studija, Honolulu Heart Program, Chicago heart studija te DECODE utvrđeno je da je razina glukoze 1,5–2 h nakon obroka značajniji prediktor kardiovaskularnog rizika od glikemije natašte.⁹ Slijedile su studije kojima je istražena povezanost hiperglikemije nakon obroka – postprandijalno i infarkta miokarda te postprandijalne glikemije i zadebljanja intime-medije karotidnih arterija.¹⁰ Uz primjenu intenzivirane inzulinske terapije tijekom DIGAMI-studije utvrđena je znatno manja smrtnost u slučaju infarkta miokarda.⁸

Lijekovi iz skupine oralnih antidijabetika repaglinid i akarboza te brzodjelujući inzulini koji primarno djeluju na sniženje glikemije postprandijalno smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Tijekom studije STOP-NIDDM dokazano je da je primjena akarboze povezana ne samo sa smanjenjem rizika od novonastale šećerne bolesti za 34% nego i sa smanjenjem rizika od kardiovaskularnih bolesti.¹¹ Recen-tnim studijama dokazan je učinak repaglinida te gliburida na biljege krvožilne upale te na zadebljanje intime-medije karotidne arterije.⁸ Mjereno je sniženje interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP); rezultati su bili u prilog repaglinida. Zapažena je značajna povezanost zadebljanja intime-medije karotidne arterije i glikemije postprandijalno, ali ne i natašte.

Mehanizmi nastanka kasnih komplikacija kao posljedice hiperglikemije

Danas se govori o više različitih mehanizama koji povezuju postprandijalnu hiperglikemiju i oštećenja krvnih žila u osoba sa šećernom bolesti. Zajedničkim uzrokom razvoja kasnih komplikacija šećerne bolesti: nefropatije, retinopatije, kardiovaskularnih bolesti te makroangiopatije danas se smatraju oštećenja koja nastaju unutar endotela, a koja su posljedica niza događaja potaknutih hiperglikemijom.¹²

Endotelna disfunkcija

Endotelna disfunkcija javlja se rano tijekom šećerne bolesti i ogleda se u smanjenoj vazodilataciji koja je povezana s neodgovarajućom glikemijom. Utvrđeno je da je u razdobljima postprandijalne hiperglikemije smanjeno stvaranje i biovaljanost dušikovog oksida (NO).¹² Sniženje razine NO obrnuto je proporcionalno s visinom postprandijalne glikemije.

Završni produkti glikozilacije

Jedan od važnih mehanizama kojim hiperglikemija dovodi do karakterističnih funkcionalnih i morfoloških prom-

jena svojstvenih dijabetičkim komplikacijama jesu završni produkti glikozilacije (AGE). Funkcionalni proteini (enzimi, albumin, hemoglobin) i strukturalni proteini (kolagen i fibrilin) bivaju promijenjeni glikacijom. AGE se u većoj količini stvaraju intracelularno, u usporedbi s procesom ekstracelularno, dovodeći tako do promjene funkcije staničnih proteina. Tu se primarno radi o stanicama koje ne zahtijevaju inzulin za transport glukoze, a to su upravo mikrovaskularne endotelne stanice i neuroni. Ekstracelularno AGE dovode do promjena unutar matriksa, u interakciji matriksa i stanica, kao i između samih stanica.¹³ Utvrđeno je da postoje specifični receptori za AGE (RAGE), primarno identificirani na monocitima, makrofazima, ali i na endotelnim stanicama. Vezanje AGE uz receptore na endotelnim stanicama dovodi i do prokoagulantnih promjena. Endotelni AGE-RAGE kompleksi mogu uzrokovati endotelnu hiperpermeabilnost koja je jedno od obilježja dijabetičke nefropatije i retinopatije.¹⁴

Stanične adhezijske molekule

U stanju postprandijalne hiperglikemije povećano je stvaranje staničnih adhezijskih molekula: intracelularnih adhezijskih molekula (ICAM-1), vaskularnih staničnih adhezijskih molekula (VSAM-1) i E-selektina.¹⁵ Smatra se da je hiperglikemija i u šećernoj bolesti i kod zdravih osoba jak stimulus za porast razine ICAM.¹⁶ Za razliku od E-selektina koji nastaje ekskluzivno indukcijom endotelnih stanica od strane upalnih citokina, do ekspresije ICAM-1 i VCAM-1 dolazi u endotelnim stanicama i leukocitima na podražaj upalnih citokina, povišenih slobodnih masnih kiselina, oksidiranih lipoproteina male gustoće i završnih produkata glikozilacije.¹⁷ Stanične adhezijske molekule važne su u procesu aterogeneze jer pojačavaju putovanje i adheziju leukocita, osobito monocita te migraciju u subendotelni prostor, što se smatra ranim stadijem u nastanku aterosklerotskog plaka. Povišena razina staničnih adhezijskih molekula može se smatrati ranim biljekom nastajanja endotelne disfunkcije.

Oksidativni stres

Inzulinska rezistencija na koju upućuju visoke vrijednosti glikemije i inzulina bazalno nedvojbeno upozoravaju na loš tijek šećerne bolesti i moguće komplikacije. Sve više studija međutim naglašava važnost postprandijalne hiperglikemije zbog njezine uloge u nastanku oksidativnog stresa koji vodi prema endotelnoj disfunkciji. Smatra se da već nivo glukoze od 6 mmol/L rezultira više nego dvostrukim porastom koncentracije reaktivnih oksidativnih radikala.¹³

Povišena glikemija postprandijalno dovodi u mitohondrijima do povećanog stvaranja superoksidnih aniona.^{5,18} Superoksidni anioni, vežući NO, dovode do smanjenja djelotvornosti endotelnog vazodilatatornog sustava uvelike remećći homeostazu unutar krvožilnog sustava. Istodobno zbog povećanog stvaranja AGE dolazi do aktivacije protein kinaze-C (PKC) i nuklearnog faktora κB (NF-κB) te povećane ekspresije nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADPH)-oksidaze koja uzrokuje pojačano stvaranje superoksidnih aniona. Povećano stvaranje superoksidnih aniona popraćeno je smanjenom aktivnošću endotelne NO sintaze (eNOS), ali pod utjecajem PKC i NF-κB pojačana je ekspresija inducirane NO sintaze (iNOS). Konačan je rezultat pojačano stvaranje NO. Superoksidni anioni i povišena koncentracija dušik oksida dovode do povećanog stvaranja peroksinitrata koji oštećuje deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA). Peroksinitrat se smatra jednim od najjačih oksidansa u tijelu. Stvaranje

peroksinitrata može se mjeriti prisutnošću nitrotirozina koji je odgovoran za oštećenje endotela. Shishehbor i suradnici smatraju ga prediktorom kardiovaskularnih bolesti i upućuju na mogućnost njegove modulacije uz terapiju statinima.¹⁹ Oštećena DNA aktivira nuklearni enzim poli(ADP-riboza)polimerazu koja utječe na glicerinaldehid 3-fosfatdehidrogenazu, što ima za posljedicu smanjenje koncentracije transportera za glukozu – GLUT4. Sve to rezultira nastankom inzulinske rezistencije čime se mišićne stanice i adipociti brane od prevelikog ulaska glukoze.²⁰ Endotelne stanice i β -stanice gušterače su neovisne o inzulinu te zbog pretjeranog ulaska glukoze i slobodnih masnih kiselina dolazi do njihova oštećenja i disfunkcije. To je s jedne strane put ka krvožilnim komplikacijama, a s druge strane zbog disfunkcije β -stanica insuficijentno je stvaranje inzulina.

Značajno je da peroksinitrat utječe i na pojačano stvaranje proinflammatoryh citokina i adhezijskih molekula za koje je spomenuto da su važan čimbenik u oštećenju krvnih žila. Esposito i suradnici naglašavaju važnost pojačanog stvaranja proupalnih citokina i adhezijskih molekula u oksidativnom stresu i povezanost s NF- κ B.²¹

Upalno stanje

Danas je neupitno da je osnova ateroskleroze upala, a upravo postprandijalna hiperglikemija uzrokuje, direktno i posredstvom oksidativnog stresa, porast koncentracije interleukina 6 (IL-6), čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukina 18 i drugih, s njima povezanih, upalnih čimbenika.²² Pod utjecajem postprandijalne hiperglikemije dolazi do značajnog porasta TNF- β i IL-6 posredstvom reaktivnih kisikovih radikala i NF- κ B.²¹ Prema Ridkeru i suradnicima IL-1 β i TNF- α kao »primarni« citokini potiču nastanak »glasničkih« citokina.^{23,24} Primjer »glasničkog« citokina je IL-6, približno 30% podrijetlom iz masnog tkiva. Također se pojačava stvaranje intracelularnih adhezijskih molekula (sICAM-1), selektina i proteina toplinskog šoka (HSP). IL-6 dovodi u jetri do ekspresije gena koji dovode do povećanog stvaranja CRP-a i serumskog amiloida A (SAA). Podrijetlo IL-6, IL-1 i TNF- α su aktivirani monociti, makrofazi, T-stanice i endotelne stanice.

Povišene koncentracije CRP-a povezane su s povećanim rizikom nastanka koronarnih događaja, ali i sa sindromom inzulinske rezistencije.²⁵ Ovo upućuje i na nemogućnost da se, govoreći o nastanku komplikacija u šećernoj bolesti, zasebno promatraju postprandijalna hiperglikemija i inzulinska rezistencija, ali i upućuje na značenje, ranije često zane marene, postprandijalne hiperglikemije za nastanak komplikacija.²⁶ Ridker i suradnici su utvrdili da je CRP, koji je povišen u slučaju hiperglikemije, bolji pretkazatelj KV bolesti od LDL kolesterola.²⁷ Bolesnici s povišenim CRP-om imaju 2,5–2,9 $\times$ veći rizik od nastanka KV događanja. Bolesnici s niskim vrijednostima CRP-a i povišenim LDL-kolesterolom imali su manju smrtnost od kardiovaskularnih bolesti od onih s povišenim CRP-om i normalnim vrijednostima LDL-kolesterola. MONICA i NHANES studije naglašavaju povezanost razine CRP-a i incidencije koronarne bolesti.²⁸

Adipokini

U posljednje vrijeme ističe se važnost adiponektina u nastanku šećerne bolesti i razvoju komplikacija, dijelom i zbog njegove povezanosti s upalnim čimbenicima. Adiponektin pripada u skupinu adipokina podrijetlom iz masnog tkiva. U skupinu adipokina danas se ubrajaju još visfatin, leptin,

CRP, PAI-1, slobodne masne kiseline, IL-6, TNF- α , rezistin i angiotenzin II (ATII).²⁹ Kada su adipociti prepunjeni, mijenja se sekrecija adipokina: dolazi do sniženja koncentracije adiponektina, porasta koncentracije rezistina, TNF- α , IL-6 i leptina. Posljedice su inzulinska rezistencija i upalni događaji u stijenci krvnih žila. Adiponektin dovodi da smanjenja upalnih događaja u stijenci krvnih žila djelovanjem na monocite, makrofage i citokine, a djeluje i na proliferaciju glatkih mišićnih stanica.³⁰ Utvrđena je negativna korelacija razine adiponektina i upalnih čimbenika: CRP, IL-6, TNF- α . Prema nekim studijama povišene vrijednosti upalnih čimbenika dovode do sniženja razine adiponektina čime se gubi zaštitni učinak adiponektina. Adiponektin stimulira stvaranje NO s posljedično povoljnim učinkom na endotel. Uz to dovodi do endogene modulacija funkcije endotelnih stanica.³¹

Utvrđeno je da ATII može uzrokovati sniženje koncentracije adiponektina djelovanjem na receptore angiotenzina 1 (AT₁R). Blokadom AT₁R i inhibicijom enzima konvertaze angiotenzina (ACE) i time sniženjem koncentracije ATII može doći do porasta koncentracije adiponektina.²² To se događa primarno *in vivo*, a objašnjava se činjenicom da je nužna interakcija s makrofazima pri čemu se naglašava uloga NAD(P)H i reaktivnih kisikovih radikala (ROS). To je ujedno povezano i sa sniženjem koncentracija TNF- α . Uz blokadu renin-angiotenzinskog sustava (RAS) zamijećeno je sniženje TNF- α s posljedičnim porastom koncentracije adiponektina.³²

Dislipidemija

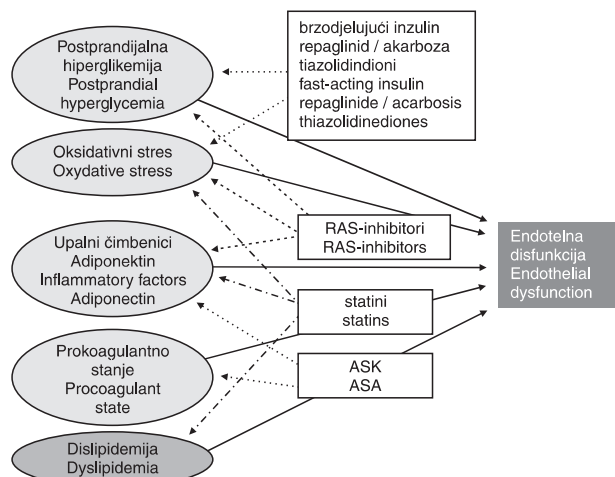
Dislipidemija je odgovorna za nastanak ateroskleroze, a time i za oštećenje krvnih žila. Jedan je od značajnih rizičnih čimbenika nastanka kardiovaskularnih bolesti koji su promijenjeni u stadijima postprandijalne hiperglikemije. Postprandijalne hiperglikemije i hipertrigliceridemije čimbenici su nastanka oksidativnog stresa, što je dalje povezano s potaknutim upalnim reakcijama te s endotelnom disfunkcijom.³³ U stanju postprandijalne hiperglikemije dolazi do povećane oksidacije LDL-kolesterola, što ubrzava proces aterogeneze.⁵ Oksidirani LDL-kolesterol pretjerano ulazi u makrofage i glatke mišićne stanice pretvarajući ih u pjenaste stanice. U šećernoj bolesti problem primarno nije razina LDL-kolesterola, nego aterogenost oksidiranih LDL-čestica koje se sa smanjenim afinitetom vežu za LDL-receptore.³⁴

Prokoagulantno stanje

Za šećernu bolest značajan je i spomenuti poremećaj koagulacijskog sustava koji rezultira većom sklonošću trombozi. Poremećaj je izraženiji u stanjima postprandijalne hiperglikemije.³⁵ Dolazi do sniženja tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) uz porast inhibitora aktivacije plazminogena (PAI-1). Ove spoznaje upućuju na važnost lijekova iz skupine antikoagulancija. Povoljno djelovanje na spomenuti t-PA i PAI-1 imaju i inhibitori renin-angiotenzinskog sustava (RAS) koji svojim djelovanjem dovode do porasta t-PA i sniženja PAI-1 čime dobivaju novu »indikaciju« i važnost u šećernoj bolesti.

Terapijske mogućnosti

Novija istraživanja bave se lijekovima koji djeluju na razini mitohondrija blokirajući nastanak ili već nastale radikale, kao i lijekovima koji djeluju na PKC, NAD(P)H oksidazu, peroksinitrat, nitrotirozine te poli(ADP-riboza)polimerazu.¹⁸ Na taj način može se utjecati na rane stadije u na-



Slika 1. Postprandijalna hiperglikemija te pod njezinim utjecajem nastali oksidativni stres, proinflamatorno i prokoagulantno stanje te dislipidemija mogu dovesti do endotelne disfunkcije. Brzodjelujući inzulin, repaglinid i akarboza djelujući na postprandijalnu hiperglikemiju; RAS-inhibitori djelujući na oksidativni stres i upalu; statini djelujući na oksidativni stres, upalu te dislipidemiju i ASK djelujući na prokoagulantno stanje i upalu uz višestruki utjecaj tiazolidindiona, prevenirat će ili smanjiti stupanj endotelne oštećenja

Figure 1. Postprandial hyperglycemia and resulting oxydative stress, proinflammatory and procoagulant state and dyslipidemia can lead to endothelial dysfunction. Fast-acting insulin, repaglinide and acarboxis affecting postprandial hyperglycemia; RAS-inhibitors affecting oxydative stress and inflammation; statins affecting oxydative stress, inflammation and dyslipidemia, and ASA affecting procoagulant state and inflammation with multiple effect of thiazolidinediones will prevent or reduce endothelial injury

stanku endotelne oštećenja. Mogu se smatrati lijekovima vrlo rane prevencije. Tu se ubrajaju mimetici: superoksid dismutaza (SOD) i katalaza, zatim L-propionil karnitin, lipoična kiselina, LY 333351, PJ34, FP15 te još niz lijekova koji bi se uvjetno mogli nazvati antioksidansima.³⁶ SOD i katalaze, L-propionil karnitin i lipoična kiselina djeluju na razini mitohondrija te smanjuju produkciju superoksidnih aniona, a također preveniraju oštećenja DNA. Za L-propionil karnitin je dokazano da utječe na kontraktilnost miokarda i štiti od reperfuzijskih ozljeda miokarda. LY 333351, PJ34 i FP15 blokiraju protein-kinaza- β -izoforme, poli(ADP-riboza) polimerazu i peroksinitrat.³⁷ Za LY333351 je važno da smanjuje oksidativni stres u retini inhibirajući PKC koja djeluje na aktivnost NAD(P)H oksidaze.³⁸ Za FP15 je utvrđeno da može djelovati na prevenciju šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti.

Za razliku od ovih lijekova koji se još istražuju i na čiju kliničku primjenu još treba počekati, za tiazolidindione, statine i RAS-inhibitore je dokazano da posjeduju intracelularni antioksidativni potencijal uz svoje već etablirane indikacije (slika 1). Tiazolidindioni, djelujući na PPAR- γ , mijenjaju osjetljivost receptora na inzulin i utječu tako na regulaciju glikemije. Oni također djeluju na NF- κ B i posredno na nastanak peroksinitrata. Statini, primarno upotrebljavani kao hipolipemici, dovode do porasta bioraspodivnosti NO, i to djelovanjem na NAD(P)H oksidazu.³⁹ Također smanjuju stvaranje nitrotilrozina i slobodnih kisikovih radikala djelovanjem na ATII. Dokazan je učinak simvastatina na prevenciju retinopatije te smanjenje rizika od KVB. Protuupalno djelovanje statina dokazali smo i tijekom svog istraživanja u kojem smo pratili utjecaj statina, a i RAS-inhibitora na CRP i fibrinogen.^{40,41} ATII i aktivirani AT1-receptori unutar sta-

nica dovode do oksidativnog stresa. Hiperglikemija koja direktno utječe na nastanak oksidativnog stresa, utječe na njegov nastanak i posredno, i to povećavajući unutar stanica stvaranje angiotenzina.^{42,43} To naglašava važnost, kako antagonista AT1-receptora tako i ACE-inhibitora. Smatra se da, kao i statini, i RAS-inhibitori mijenjaju funkciju NAD(P)H oksidaze. Time ova skupina lijekova dobiva izuzetno značenje, ne samo zbog utjecaja na regulaciju tlaka i prevenciju nefropatije nego i kao skupina koja može djelovati na vrlo rane promjene koje vode komplikacijama.

Zaključak

Hiperglikemija, poglavito postprandijalna, dovodi do značajnog poremećaja homeostaze. Slično je zapaženo i u zdravih osoba postprandijalno. Efekt koji uzrokuje porast glikemije postprandijalno, uz prisutnu kroničnu hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju, u osoba sa šećernom bolesti značajno pridonosi nastanku kroničnih komplikacija šećerne bolesti. To je značajno redefiniralo način liječenja šećerne bolesti, s naglaskom na lijekovima koji će djelovati u stanjima postprandijalne hiperglikemije, primjer su repaglinid i akarboza, kao i učvrstilo poziciju intenzivirane inzulinske terapije te unutar nje važnosti brzodjelujućih inzulina koji djeluju primarno na snižavanje glikemije postprandijalno.

Zbog spomenutog učinka na upalu i u stanju oksidativnog stresa nova je važnost dana i lijekovima iz skupine RAS-inhibitora i statina, uz već etablirani učinak na regulaciju tlaka, prevenciju nefropatije te regulaciju lipida. Također značajnim smatra se učinak tiazolidindiona na NF- κ B u prevenciji komplikacija uz njihov učinak na regulaciju glikemije i lipida posredstvom PPAR- γ .

Karakteristika šećerne bolesti je i prokoagulantno stanje koje čini važnom skupinu antiagregacijskih lijekova koji posjeduju i protuupalna svojstva. Preporuka je da se ovi lijekovi u šećernoj bolesti mogu trajno preventivno primjenjivati.

Time su otvorene široke mogućnosti da pravodobnim djelovanjem, usmjerenim na stanja postprandijalne hiperglikemije te na posljedično nastali oksidativni stres, upalu i poremećeni sustav koagulacije, djelujemo na prevenciju endotelne oštećenja, prevenirajući tako i kasne komplikacije šećerne bolesti.

LITERATURA

1. Wolf E, Zeier M, Lundini P. French and German nephrologists in the mid-19th century: The impact of Richard Bright on the continent. *Am J Nephrol* 1989;9:167-72.
2. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14(Suppl 5):S1-S5.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998;15:539-53.
4. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetol* 1999;42:263-85.
5. Butler Ae, Janson J, Bonner-Weir S i sur. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
6. Kloppel G, Mattias L, Habich K i sur. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res* 1985;4:110-25.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS i sur. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes* 2005;54:1-7.
9. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and

- American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617–21.
10. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F i sur. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increase carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229–35.
 11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R i sur. The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
 12. Jorgensen RG, Russo L, Mattioli L i sur. Early detection of vascular dysfunction in type I diabetes. *Diabetes* 1988;37:292–6.
 13. Gavin JR. Pathophysiologic mechanism of postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):4H–8H.
 14. Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonecura H i sur. Roles of AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:163–70.
 15. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y i sur. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetes microangiopathy and macroangiopathy. *Diab Med* 2002;19:822–6.
 16. Lopes-Virella MF, Virella G. Immune mechanism of atherosclerosis in diabetes mellitus (review). *Diabetes* 1992;(Suppl. 2):41:86–91.
 17. Meigs JB, Hu FB, Rifai N i sur. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004; 291(16):1978–86.
 18. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a «causal» antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1589–96.
 19. Shishehbor MH, Aviles RL, Brennan ML i sur. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA* 2003;289:1675–80.
 20. Poitout V, Robertson PP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity 2002; 143:339–42.
 21. Esposito K, Nappo F, Marfella R i sur. Inflammatory cytokine concentrations are actually increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067–72.
 22. Plutzky J. Inflammation in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:255–9.
 23. Ridker PM, Rifai N, Rose L i sur. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
 24. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–5.
 25. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE i sur. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
 26. Chambers JC, Eda S, Bassett P i sur. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk. *Circulation* 2001;104:145–50.
 27. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481–5.
 28. Koenig W, Sund M, Frohlich M i sur. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-age men: Results from the MONICA. *Circulation* 1999;99:237–42.
 29. Shetty GK, Mantzoros CS, Economides AP i sur. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2450–7.
 30. Fisher F, Trujillo ME, Hanif W i sur. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005;48:1084–7.
 31. Sharma AM, Tarponolsky. Regulating adiponectin: of flax and flux. *Diabetologia* 2005;48:1035–7.
 32. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K. Blockade of renin-angiotensin system increase adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76–81.
 33. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The Common soil hypothesis revisited. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816–23.
 34. Barter P. The realities of dyslipidaemia in metabolic syndrome and diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2005;5(suppl 1):S7–S11.
 35. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L i sur. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 1996;39:469–73.
 36. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP i sur. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53:135–9.
 37. Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P i sur. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose)polymerase activation. *Nat Med* 2001;7:108–13.
 38. Kowlura RA. Diabetes-induced elevations in retinal oxidative stress, protein kinase C and nitric oxide are interrelated. *Acta Diabetol* 2001; 38:179–85.
 39. Takemoto M, Node K, Nakagami H i sur. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429–37.
 40. Ljubić S, Novak B, Božikov J i sur. The beneficial effect of statins and renin-angiotensin system inhibitors on vascular disease is also due to their effect on pro-inflammatory markers. *Diabetes* 2005;54(Suppl. 1):A165.
 41. Ljubić S, Božek T, Vucic-Lovrencic M i sur. Markers of inflammation, renal function and statin therapy in diabetic patients. *Diabetes* 2004; 53:A202–A202.
 42. Nickenig G, Harrison DG. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002;105:393–6.
 43. Gabriely I, Yang XM, Cases JA i sur. Hyperglycemia modulates angiotensinogen gene expression. *Am J Physiol* 2001;281:R795–R802.