

## Η λειτουργία των αιμοπεταλίων και οι αλληλεπιδράσεις πλάσματος-αιμοπεταλίων στον σακχαρώδη διαβήτη και στην αθηρωμάτωση

### Περίληψη

Γ. Σκαραγκός  
Ν. Παπάζογλου

Η αγγειακή νόσος στους διαβητικούς αποτελεί την κύρια αιτία των χρόνιων επιπλοκών και την πρώτη αιτία για πρόωμη νοσηρότητα και θνητότητα. Είναι γνωστό ότι η αθηρωμάτωση εξελίσσεται πιο γρήγορα στους διαβητικούς. Πρόσφατες απόψεις για την παθογένειά της αποδίδουν σημαντικό ρόλο στα αιμοπετάλια. *In vitro* και *in vivo* μελέτες με βάση την κυτταρική βιολογία και βιοχημεία έδειξαν ότι οι αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων-πλάσματος και αγγειακού ενδοθηλίου συνιστούν ένα σύνθετο και μεγάλο ενδιαφέροντος θέμα στον διαβήτη. Σύμφωνα με την «θεωρία της βλάβης» κάθε βλάβη του ενδοθηλίου ακολουθείται από την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, έκλυση αιμοπεταλιακών παραγόντων και παραγόντων του ενδοθηλίου, μεταξύ των οποίων σημαντικός είναι ο ρόλος των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος και παραγόντων που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των λειών μυϊκών ινών. Έτσι έχουμε αυξημένη σύνθεση προσταγλανδινών και κυρίως  $TXA_2$ , ενώ παράλληλα υπάρχει μειωμένη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στην  $PGI_2$  συγχρόνως με την μειωμένη παραγωγή της. Υπάρχει αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εξ αιτίας των αυξημένων επιπέδων  $\beta$ -TG και του PF-4. Η αύξηση του vWF, του ινωδογόνου, ανοσοσυμπλεγμάτων καθώς και η αλληλεπίδραση λιποπρωτεϊνών-αιμοπεταλίων λειτουργούν προς την ίδια κατεύθυνση. Ενώ ακόμη η έρευνα στους διαβητικούς ασθενείς βρίσκεται σε εξέλιξη, είναι γνωστό ήδη ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν τις διαταραχές αυτές που αναφέρθηκαν και που αφορούν στην προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων με ενδεχόμενο σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος ήδη χρησιμοποιούνται γνωστά φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η διπυριδαμόλη και η τικλοπιδίνη, ενώ άλλα εφαρμόζονται πειραματικά. Παράλληλα συνδυασμός φαρμάκων χρησιμοποιείται σε μακρόχρονες προοπτικές μελέτες.

Παθολογική Κλινική  
Πρώτου Γεν. Νοσοκομείου  
Θεσσαλονίκης «Ο Άγιος Παύλος»

Το 1852 ο Rokitansky συνέλαβε την έννοια της περιγραφής του αθηρώματος σαν μια υπερβολική αναπόθεση προϊόντων αίματος και ειδικά ινικής, γεγονός που και σήμερα μένει αναμφισβήτητο αφού η ινική αποτελεί το πιο ενδιαφέρον συστατικό

στην ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών. Το 1856 ο Virchow περιέγραψε το αθήρωμα σαν αποτέλεσμα φλεγμονώδους διαδικασίας και αντιδραστικού πολλαπλασιασμού<sup>1</sup>. Οι Benditt και Benditt το 1973 ανέφεραν ότι ο πολλαπλασιασμός αυτός οφείλεται σε ανάπτυξη μη φυσιολογικών κλώνων λείων μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα<sup>1</sup>. Η αθηρωμάτωση ακόμη αναφέρεται σαν μια αναγεννητική διαδικασία που οφείλεται σε συσσώρευση λίπους.

Πειράματα in vivo οδήγησαν τους Ross και Glomset να ερμηνεύσουν την πρόωμη βλάβη στην αθηρωμάτωση στη βλάβη των επαναλαμβανόμενων βλαβών του αγγειακού ενδοθηλίου που έχουν σαν αποτέλεσμα την εναπόθεση αιμοπεταλίων και τοπική απελευθέρωση του παράγοντα PDGF (Platelet Derived Growth Factor) με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα<sup>4</sup>.

Σύμφωνα με την θεωρία αυτή παράγοντες όπως η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, άνοσοι μηχανισμοί και μηχανικά αίτια μπορούν να προκαλέσουν βλάβη του ενδοθηλίου και έτσι να ξεκινήσει η διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης θα επακολουθήσει μια σειρά κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων με αμφίδρομη δυναμική, είτε προς αποκατάσταση της αγγειακής βλάβης είτε προς εγκατάσταση της αγγειακής βλάβης. Μεταξύ των παραγόντων που συμμετέχουν στην δυναμική αυτή διεργασία, σημαντικό ρόλο παίζουν τα μονοκύτταρα και τα αιμοπετάλια τόσο με την κυτταρική τους παρουσία στο σημείο της βλάβης, όσο και με την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών και μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος καθώς και άλλων παραγόντων (π.χ. PDGF). Μακροφάγα γεμάτα λίπος συσσωρεύονται στην περιοχή της βλάβης και έτσι σχηματίζεται θρόμβος με εξέλιξη προς την αθηρωματική πλάκα.

Η συμμετοχή του διαβήτη θεωρείται βέβαιος γεγονός. Η αγγειακή νόσος στους διαβητικούς αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες των χρόνιων επιπλοκών και η κυριότερη αιτία πρόωμης νοσηρότητας και θνητότητας. Η πολυεθνική μελέτη του ΠΟΥ (World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) έδειξε μια μεγάλη ποικιλία ευρημάτων από τα αγγεία και υψηλή νοσηρότητα σε περιοχές με μεγάλη συχνότητα αθηρωμάτωσης<sup>5</sup>. Στη μελέτη του Framingham η θνητότητα ήταν τρεις φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς από ότι στον γενικό

πληθυσμό<sup>6</sup>.

Η μελέτη των αιμοπεταλίων απέκτησε φοβερό ενδιαφέρον εξαιτίας του αυξημένου ρόλου τους όχι μόνο στην αιμόσταση και την θρόμβωση αλλά και στην αθηρωματογένεση.

Τα αιμοπετάλια είναι απύρνητα κυτταροπλασματικά τεμάχια των μεγακαρυοκυττάρων του μυελού των οστών. Κυκλοφορούν σαν αμφίκυρτοι δίσκοι και φυσιολογικά δεν προσκολλώνται ούτε μεταξύ τους ούτε με το ενδοθήλιο, ούτε με άλλα κύτταρα του αίματος. Σε περίπτωση όμως ενδοθηλιακής βλάβης τα αιμοπετάλια προσκολλώνται αμέσως στην περιοχή της βλάβης με την διαδικασία της προσκόλλησης (adhesion). Τα αιμοπετάλια αλλάζουν σχήμα και από δισκοειδή γίνονται σφαιρικά και ακολουθεί η αντίδραση απελευθέρωσης (release reaction) κατά την οποία τα αιμοπετάλια εκκρίνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους. Αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των γύρω αιμοπεταλίων και την συσσώρευση τους (aggregation) μεταξύ τους και στην προσκολλώμενη στιβάδα για τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και στην συνέχεια με την δραστηριοποίηση του πηκτικού μηχανισμού την δημιουργία του μόνιμου θρόμβου.

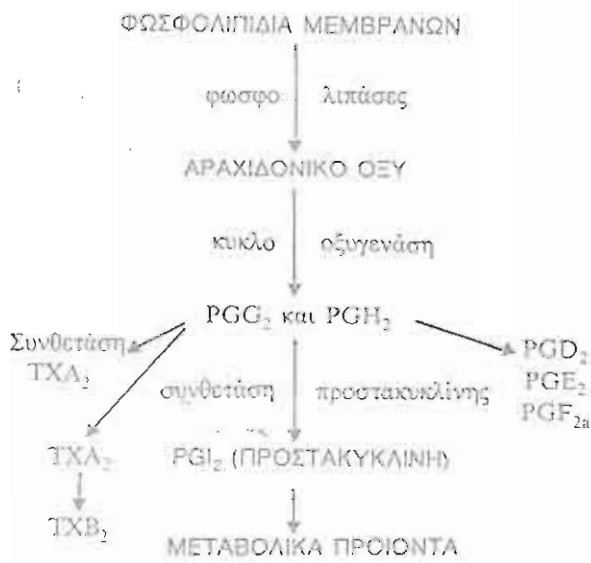
Η διαδικασία της προσκόλλησης αποτελεί όχι μόνο το αρχικό γεγονός στην φυσιολογική αιμόσταση και στην παθολογική θρόμβωση, αλλά μπορεί να αποτελεί γεγονός κλειδί για την πιο προωθημένη διαδικασία της αθηρωμάτωσης<sup>7</sup>.

## Διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων

Παρατηρήσεις σε διαβητικούς χωρίς εμφανή αγγειακή νόσο δείχνουν ότι οι διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων προηγούνται της αγγειακής βλάβης και αναφέρονται στα παρακάτω:

### 1. Αυξημένη σύνθεση προσταγλανδινών

Η πρώτη αναφορά στο θέμα έγινε το 1977<sup>8</sup>. Έκτοτε πολλές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη παραγωγή μεταβολιτών των προσταγλανδινών στα αιμοπετάλια των διαβητικών. Έτσι βρέθηκε αυξημένη παραγωγή PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub><sup>8,9</sup>, μολονδιαλδεύδης (MDA)<sup>10</sup> και θρομβοξάνης A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)<sup>11</sup>. Η TXA<sub>2</sub> είναι ο κυριότερος μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος στα αιμοπετάλια και προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων και έντονη αγγειοσύσπαση (Σχ. 1). Εμφανίζει λοιπόν μεγάλο ενδιαφέρον στην παθογένεση της διαβητικής αγ-



Σχήμα 1. Παραγωγή της  $TXA_2$ .

γαιοπάθειες. Φαίνεται από διάφορες μελέτες, ότι το σύστημα της συνθετάσης της κυκλοοξυγενάσης θρομβοξάνης μένει αμετάβλητο<sup>12</sup> γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τη μη μετατροπή εξωγενούς αραχιδονικού οξέος σε  $TXA_2$  στους διαβητικούς. Αντίθετα έχουμε μεγάλη παραγωγή προσταγλανδινών μετά από διέγερση με ADP, κολλαγόνο ή θρομβίνη<sup>13</sup>.

Η αυξημένη σύνθεση προσταγλανδινών από ενδογενή φωσφολιπίδια μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη δραστηριότητα της φωσφολιπιδάσης ή σε αυξημένη συγκέντρωση αραχιδονικού οξέος στο διαβήτη<sup>14</sup>. Έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ προϊόντων των προσταγλανδινών και της βιταμίνης E<sup>15</sup>. Η βιταμίνη E όπως είναι γνωστό προστατεύει τα φωσφολιπίδια από οξειδωση και έτσι αναστέλλει την παραγωγή των προσταγλανδινών.

## 2. Αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων των διαβητικών να συσσωρεύονται υπό την επίδραση ουσιών που προκαλούν συσσώρευση όπως το ADP, το κολλαγόνο, η επινεφρίνη, το αραχιδονικό οξύ και η θρομβίνη<sup>16,17</sup>. Αυτό μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην αυξημένη παραγωγή  $TXA_2$ . Υπάρχει μια στενή συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και παραγωγής  $TXA_2$ , ενώ και άλλοι παράγοντες όπως η υπερχοληστερολαιμία μπορούν να συμμετέχουν στην αυξημένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων<sup>17</sup>. Φαίνεται ότι η αυξημένη ενσωμάτωση χο-

ληστερόλης στα αιμοπετάλια έχει άμεση επίδραση στους υποδοχείς της μεμβράνης για τις αντίστοιχες ουσίες που προκαλούν συσσώρευση<sup>18</sup>, μαζί με την παράλληλη αύξηση της  $TXA_2$ <sup>19</sup>.

## 3. Μειωμένη ανταπόκριση στην προστακυκλίνη ( $PGI_2$ )

Η  $PGI_2$  αποτελεί μεταβολικό παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, συντίθεται κυρίως από το αγγειακό ενδοθήλιο και απελευθερώνεται σαν ένας ισχυρός παράγων αγγειοδιαστολής και σαν μια αντισυσσωρευτική ουσία των αιμοπεταλίων (Σχ. 1). Έχει αναφερθεί μειωμένη ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στην  $PGI_2$  στον διαβήτη<sup>9</sup> αν και άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν καμία διαφορά σε αρρώστους με/ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές<sup>20</sup>. Το γεγονός της μειωμένης ευαισθησίας των αιμοπεταλίων στην  $PGI_2$  αποκτά μεγάλο ενδιαφέρον εξαιτίας του ότι στον IDDM και NIDDM διαβήτη υπάρχει μειωμένη αγγειακή παραγωγή  $PGI_2$ <sup>21,22</sup>, οφειλόμενη σε βλάβη του αγγείου από μεταβολικές διαταραχές όπως η υπεργλυκαιμία και η υπελιπιδαιμία, αν και υπάρχουν ευρήματα που δεν ενοχοποιούν τις μεταβολικές διαταραχές<sup>23</sup>. Μια προσφιλή θεωρία σαν αιτία της βάθης αφορά στα επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>24</sup>.

## 4. Αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων in vivo

Επειδή πολλές από τις αναφορές στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων έχουν χρησιμοποιήσει δοκιμασίες in vitro και τα αποτελέσματα έχουν αμφισβητηθεί σε σχέση με τα συμβαίνοντα in vivo, έχει εκτιμηθεί η αιμοπεταλιακή λειτουργία in vivo σε IDDM διαβητικούς και πειραματικά μοντέλα διαβητικών ζώων.

Πιθανολογήθηκε λοιπόν αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων in vivo στον διαβήτη από τα αυξημένα επίπεδα της β-θρομβοσφαιρίνης (βTG) και του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 (PF-4), ουσιών των α-κοκκίων και μάλιστα χωρίς εμφάνιση αγγειακής νόσου<sup>25,26</sup>. Δεν υπάρχει όμως απόλυτη συμφωνία από άλλες μελέτες<sup>27</sup>. Δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο αν τα υψηλά επίπεδα βTG και PF-4 σημαίνουν αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μόνο ή αν υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί όπως αυξημένα επίπεδα βTG στα αιμοπετάλια των διαβητικών ή αυξημένη έκλυση μετά από διέγερση των αιμοπεταλίων. Γεγονός πάντως είναι ότι οι μελέτες της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων in vivo σε IDDM

διαβητικούς ελεύθερους κλινικής εμφάνισης αγγειακής νόσου και σε διαβητικά ζώα απέδειξαν ότι η μεταβολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν περιορίζονταν μόνο στις *in vitro* δοκιμασίες.

### Προσκολλητικές πρωτεΐνες

Υπάρχουν δύο ενδιαφέρουσες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους καθώς και με τα ενδοθηλιακά στοιχεία και το κολλαγόνο. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο παράγων von Willebrand (vWF) και η φιβρονεκτίνη (Fibronectin).

#### 1. Ο παράγων von Willebrand

Κυκλοφορεί σαν σύμπλεγμα με τον παράγοντα VIII και συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Η παρουσία του είναι απαραίτητη για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και την συσσώρευσή τους με ριστοσετίνη και αποτελεί τον μεταφορέα του παράγοντα VIII. Αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα αποτελούν ένδειξη βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου. Αυξημένα επίπεδα βρέθηκαν στον διαβήτη τόσο επί αγγειακής νόσου όσο και σε παιδιά και ενήλικες διαβητικούς χωρίς αγγειακή νόσο<sup>28</sup>. Σε πειραματικό διαβήτη σε ποντίκια με στρεπτοζοκίνη η αύξηση του vWF εμφανίζεται εντός 2-4 εβδομάδων<sup>29</sup> ενώ μπορεί να εμφανισθεί στην διαβητική κετοξέωση σαν πρώτη εκδήλωση του IDDM<sup>30</sup>. Έτσι ο vWF αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης πριν από την εμφάνιση της αγγειακής νόσου στον IDDM. Η αύξηση του vWF όπως και του ινωδογόνου δεν παρατηρείται μόνο στην διαβητική αγγειοπάθεια αλλά και σε άλλου τύπου αγγειακή νόσο.

#### 2. Η φιβρονεκτίνη

Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος που παρατηρείται και στο αγγειακό τοίχωμα όπου πολυμερίζεται και καθίσταται αδιάλυτη<sup>31</sup>. Συντίθεται σε πολλά κύτταρα και στα κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου. Στα αιμοπετάλια βρίσκεται στα α-κοκκία. Η μελέτη της φιβρονεκτίνης απαιτεί περαιτέρω έρευνα γιατί τα μέχρι τώρα ευρήματα στον διαβήτη είναι αντιφατικά. Έτσι η φιβρονεκτίνη έχει βρεθεί αμετάβλητη σε καλά ρυθμισμένο διαβήτη<sup>32</sup>, αυξημένη σε μη ρυθμισμένο διαβήτη<sup>33</sup> καθώς και η μειωμένη<sup>34</sup>. Η φιβρονεκτίνη παράλληλα αυξάνει την προσκόλλη-

ση των ερυθρών στο αγγειακό ενδοθήλιο και μειώνει την ικανότητα παραμόρφωσης των ερυθρών και έτσι συμβάλλει στην παθογένεια της διαβητικής αγγειοπάθειας.

### Ινωδογόνο

Η συγκέντρωση του ινωδογόνου του πλάσματος έχει βρεθεί αυξημένη σε πολλές μελέτες και σε σχέση με την παρουσία αγγειακής νόσου<sup>35,36</sup>. Εκτός από τον καθορισμένο ρόλο του ινωδογόνου ως ανεξάρτητου παράγοντα στην αγγειακή βλάβη, έχει περιγραφεί σύνδεση του ινωδογόνου με τα αιμοπετάλια και μια αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων στο αραχιδονικό οξύ με οδό ανεξάρτητο των προσταγλάνδινων<sup>37</sup>.

### Παράγοντες πήξεως

Έχει αναφερθεί αύξηση των παραγόντων V, VII, IX και XII. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει ο παράγων VII, αφού βρέθηκε αυξημένος σε διαβητικούς με αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια<sup>38</sup> και επειδή αποτελεί ενδιαφέροντα παράγοντα κινδύνου για την στεφανιαία νόσο<sup>39</sup>.

### Ανοσοσυμπλέγματα

Τα αιμοπετάλια μπορούν να ενεργοποιηθούν από ανοσοσυμπλέγματα με δύο μηχανισμούς. Ο πρώτος αφορά την άμεση σύνδεση των ανοσοσυμπλεγμάτων στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων μέσω του Fc υποδοχέα<sup>40</sup>, ενώ ο δεύτερος μέσω του PAF (Platelet Activating Factor) ο οποίος απελευθερώνεται από τα ουδετερόφιλα τα οποία έχουν εκτεθεί στα ανοσοσυμπλέγματα<sup>41</sup>.

Έτσι τα ανοσοσυμπλέγματα αυξάνουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν τα τελευταία διεγερθούν με ADP. Η ενεργοποίηση έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση αγγειοδραστικών αμινών που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του αθηρώματος και έτσι υποβοηθείται η διήθηση από μακροφάγα του έσω χιτώνα. Παράλληλα έχουμε αύξηση της συσσώρευσης εστέρων της χοληστερόλης στα μακροφάγα και σχηματισμό foam cells και έτσι συμμετοχή στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης.

### Λιμοπετάλια-λιπίδια-λιποπρωτεΐνες

Είναι γνωστό ότι τα αιμοπετάλια και οι LDL λιποπρωτεΐνες μετέχουν ενεργά στην αθηρωμάτωση. Η συμμετοχή τους από κοινού δεν είναι πλήρως διεκρινισμένη αν και έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην έρευνα. Έχει αποδειχθεί ότι οι LDL λιποπρωτεΐνες αυξάνουν την ευαισθησία των αιμοπεταλίων σε διεγέρτες που προκαλούν συσσωρευση σε διαβητικούς αρρώστους<sup>42</sup>. Το γεγονός αυτό συνδυάζεται με αυξημένη παραγωγή ΤΧΑ<sub>2</sub> και MDA<sup>11,41</sup>. Ειδικά δε στον IDDM διαβήτη τα επίπεδα της LDL είχαν σημαντική συσχέτιση με την ευαισθησία των αιμοπεταλίων στο αραχιδονικό οξύ. Ακόμη LDL λιποπρωτεΐνες οι προερχόμενες από διαβητικούς προκάλεσαν αύξηση της συσσωρευσης των αιμοπεταλίων και παραγωγή ΤΧΒ<sub>2</sub> σε μεγαλύτερη έκταση από όταν οι LDL παρθούν από υγείς γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη δέσμευση των LDL στα αιμοπετάλια εξ αιτίας της μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης των LDL λιποπρωτεϊνών.

Η προαναφερόμενη MDA μπορεί να τροποποιήσει το μόριο της LDL με σχηματισμό του συμπλέγματος MDA-LDL το οποίο εκλεκτικά προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα μέσω της μη ειδικής μεταβολικής οδού των μακροφάγων και καταλήγει στον σχηματισμό των foam cells δηλαδή έχουμε μια επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηρωματογένεσης.

Στον κυκλώς ρυθμιζόμενο διαβήτη ο καταβολισμός των LDL λιποπρωτεϊνών είναι μειωμένος μέχρι 40% πιθανώς λόγω της γλυκοζυλίωσης των LDL η οποία μειώνει την ικανότητα σύνδεσης με τους ειδικούς υποδοχείς για τις LDL λιποπρωτεΐνες<sup>44</sup>. Ένας πιθανός μηχανισμός για την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση του διαβήτη θα μπορούσε να είναι ο αυξημένος καταβολισμός των LDL μέσω της μη ειδικής πορευτικής οδού (scavenger pathway).

Οι LDL λιποπρωτεΐνες μπορούν να παγιδωθούν από γλυκοζυλιωμένα προϊόντα των αρτηριακού τοιχώματος όπως το γλυκοζυλιωμένο κωλλαγόνο συμβάλλοντας έτσι στην αθηρωματογένεση των διαβητικών<sup>45</sup>.

### Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Εφ' όσον η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα που έχει υποστεί βλάβη αποτελεί το πρώτο βήμα σε μια σειρά γεγονότων που τελικά, οδηγούν στην παραγωγή του θρόμβου

και αφού τεκμηριώθηκε η υπερευαισθησία των αιμοπεταλίων στις σωρευτικές ουσίες ταυτόχρονα με την αυξημένη παραγωγή προϊόντων του αραχιδονικού οξέος και ιδιαίτερα της ΤΧΑ<sub>2</sub> στους διαβητικούς, είναι μεγάλου ενδιαφέροντος η ανεύρεση ουσιών που θα δρουν προληπτικά στην προσκόλληση και συσσωρευση των αιμοπεταλίων.

Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων που χρησιμοποιούνται με συγκεκριμένες ενδείξεις στην ιατρική έχουν παράλληλα και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες. Έτσι η λεβαμιζόλη, ένα αντιελμινθικό φάρμακο δρα σαν αναστολέας της συνθέσεως της ΤΧΑ<sub>2</sub>, ένας αριθμός φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σαν αναστολείς των ιόντων του ασβεστίου αναστέλλουν την φωσφολιπάση Α<sub>2</sub> στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Οι περισσότεροι από τους μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες είναι ήπιοι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, ενώ στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος αυξάνοντας έναν αναστολέα της φωσφολιπάσης.

Το ιδεώδες αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο πρέπει να συγκεντρώνει τις παρακάτω ιδιότητες: 1) να μην είναι τοξικό, 2) να είναι δραστικό από το στόμα, 3) να έχει παρατεταμένη δράση, 4) να μην ενέχει κίνδυνο αιμορραγίας και κύρια 5) να έχει καλό αντιθρομβωτικό profil.

Λίγα φάρμακα έχουν εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες που άλλες τελείωσαν και άλλες βρίσκονται σε εξέλιξη. Φαίνεται ότι κατένεα φάρμακο δεν εκπληρώνει τις παραπάνω ιδιότητες. Μερικά από τα πιο παλαιά όπως η ασπιρίνη, καθώς και νέα ακόμη φάρμακα που βρίσκονται αυτή την στιγμή υπό έρευνα συζητούνται παρακάτω.

#### Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη είναι ισχυρός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης με αποτέλεσμα την μη παραγωγή ενδοπεροξειδίων του αραχιδονικού οξέος. Ειδικότερα η ασπιρίνη ακετυλιώνει την σερίνη της θέσεως 529 της συνθέσεως της προσταγλανδίνης G/H με μόνιμη αναστολή του ενζύμου, το οποίο είναι απαραίτητο για τον σχηματισμό τόσο της ΤΧΑ<sub>2</sub> όσο και για την παραγωγή της προστακυκλίνης<sup>46</sup>. Το γεγονός αυτό ενώ είναι αντιστρεπτό για το αγγειακό ενδοθήλιο ένα παροδικό, είναι μη αντιστρεπτό για το αιμοπέταλιο το οποίο καθώς είναι απύρηνο δεν μπορεί να συνθέσει διαιβίου το ένζυμο. Έτσι στερηζόμενοι στην θεαρίο της ισορροπίας θρομβοεξίνης προστακυκλίνης,

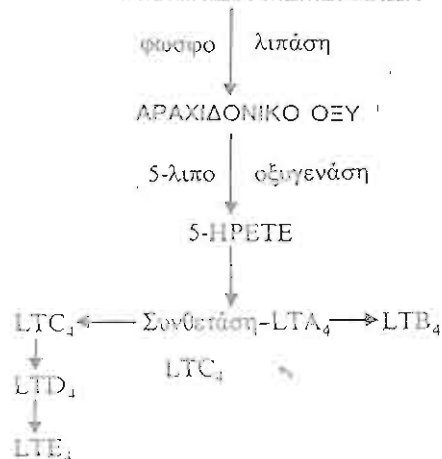
μπαίνουμε στο «δίλημμα» της δράσης της ασπιρίνης<sup>17</sup>, κατά πόσο δηλαδή έχουμε όφελος από την αναστολή της θρομβοξάνης η οποία αυξάνει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπαση, ή ξημιά από την αναστολή της προστακυκλίνης η οποία αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αγγειοδιαστολή. Η απάντηση βρίσκεται στο γεγονός ότι η δράση της ασπιρίνης είναι δόσο- και χρονοεξαρτώμενη.

Μια άλλη ενδιαφέρουσα ερμηνεία σχετίζεται με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ασπιρίνης. Έτσι τα αιμοπετάλια περνώντας μέσα από τα τριχοειδή του εντέρου κατά την φάση απορρόφησης της ασπιρίνης εκτίθενται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις μη τροποποιημένης ασπιρίνης σε σχέση με εκείνα που είναι παρόντα στην συστηματική κυκλοφορία και τα οποία εκτίθενται στον μεταβολίτη της ασπιρίνης, το σαλυκυλικό οξύ που είναι ασθενής αναστολέας του ενζύμου<sup>18</sup>. Η άριστη δόση της ασπιρίνης παραμένει άγνωστη και αποτελεί αντικείμενο έρευνας ακόμη και σήμερα, σχετικά με τον προβληματισμό των μικρών ή των μεγάλων δόσεων. Υπάρχει πειραματική απόδειξη ότι ημερήσια δόση 30 mg ασπιρίνης, μεταβάλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων πιο ευνοϊκά από αντίστοιχη δόση 30 mg<sup>19</sup>. Η χορήγηση ακόμη μικρότερης δόσης ασπιρίνης, 20 mg προκαλεί μέγιστη μείωση της TXB<sub>2</sub>, προτού ακόμη ανιχνευθεί το φάρμακο στη συστηματική κυκλοφορία, επιβεβαιώνοντας έτσι την προσυστηματική ακετυλίωση των αιμοπεταλίων στην πυλαία κυκλοφορία<sup>20</sup>. Έτσι η χορήγηση μικρών δόσεων ασπιρίνης σε μικρές επαναλαμβανόμενες δόσεις και με μια μορφή βραδείας απορρόφησης θα μπορούσε να αναστείλει τον σχηματισμό της TXB<sub>2</sub> και να επιτρέψει την σύνθεση της PGI<sub>2</sub> αφού τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων θα εκτεθούν μόνο στο σαλυκυλικό οξύ.

Η ασπιρίνη δεν αναστέλλει την παραγωγή προϊόντων της λιποξυγενάσης από τα αιμοπετάλια και έτσι έχουμε παραγωγή λευκοτριενών B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> και άλλων παραγόντων της βραδείας αντίδρασης (slow reaction substances) από τον μεταβολισμό τους στα ουδετερόφιλα, παράγοντες που συμμετέχουν στην θρομβογένεση<sup>11</sup> (Σχ. 2).

Η ασπιρίνη αξιολογήθηκε σε αρκετές μελέτες με διαβητικούς. Η πρώτη ήταν η Veterans Administration Cooperative Study (χορήγηση 350 mg ασπιρίνης + 75 mg διπυριδαμόλης, τρεις φορές την ημέρα) σε NIDDM με ήδη εγκατεστημένη γάγγραινα αξιολογώντας την πρόληψη της αγγειακής απόφραξης χωρίς να παρατηρηθεί ση-

#### ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ



Σχήμα 2. Η δράση της λιποξυγενάσης.

μαντικό συγκριτικό αποτέλεσμα σε σχέση με την ομάδα πού έπαιρνε placebo<sup>22</sup>. Έτσι φαίνεται ότι η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ήδη εγκατεστημένη αγγειοπάθεια δεν είναι δραστική, όμως το δείγμα κρίνεται μικρό.

Μια δεύτερη μεγάλη μελέτη που είναι σε εξέλιξη, η ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) περιλαμβάνει 4.000 IDDM και NIDDM διαβητικούς με χορήγηση 650 mg ασπιρίνης και placebo και η οποία τελειώνει το έτος 2.000.

Οι μικρές δόσεις ασπιρίνης ενώ κερδίζουν έδαφος και είναι ικανές να αναστείλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση TXA<sub>2</sub> προστατεύοντας την αγγειακή PGI<sub>2</sub> στα φυσιολογικά άτομα δυνατόν να μη είναι επαρκείς στη διαβητική αγγειοπάθεια γεγονός που ίσως ερμηνεύεται από το ταχύ turnover των αιμοπεταλίων στην διαβητική αγγειοπάθεια<sup>22</sup>.

#### Διπυριδαμόλη

Η διπυριδαμόλη, ένα άλλο πολυχρησιμοποιημένο φάρμακο στην πρόληψη της θρόμβωσης, μειώνει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας την φωσφοδιεστεράση το οποίο καταβολίζει το cAMP με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του τελευταίου. Επίσης φαίνεται να διεγείρει την παραγωγή ενδογενούς PGI<sub>2</sub>, να ισχυροποιεί ή να παρατείνει τη δράση της ή την παραγωγή της. Μια ενδιαφέρουσα δράση της διπυριδαμόλης πέραν της ανασταλτικής υπό της φωσφοδιεστεράσης είναι η μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με την αναστολή της πρόσληψης της κυκλικής αδενοσίνης από τα ερυ-

ορά αιμοσφαίρια και άλλα κύτταρα προλαμβάνοντας την απαμίνωσή της από την διαμινάση της αδενοσίνης<sup>41</sup>.

#### Τικλοπιδίνη

Η τικλοπιδίνη εμφανίζει αξιοσημείωτη δράση αναστέλλοντας την συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν αυτά διεγερθούν από το ADP και τον PAF. Η τικλοπιδίνη αναστέλλει την σύνδεση των προσκολλητικών πρωτεϊνών ινωδογόνου και vWF με τις γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειας των αιμοπεταλίων GPIIb-IIIa<sup>42</sup>.

#### Diltiazem

Είναι ο πιο δραστήσιμος από όλους τους αναστολείς των ιόντων ασβεστίου όσον αφορά την συσσώρευση των αιμοπεταλίων όταν αυτά διεγερθούν με ADP, αδρεναλίνη και άλλους διεγέρτες<sup>43</sup>.

#### Δαζοξίβεν (UK 37248.01)

Είναι μιδαζολικό παράγωγο που αναστέλλει εκλεκτικά τον σχηματισμό της TXA<sub>2</sub> χωρίς να επιδρά στην παραγωγή της προστακυκλίνης<sup>44</sup>.

#### Σουλφιπυραζόνη

Είναι πυραζολονικό παράγωγο για το οποίο έχουν αναγνωρισθεί τριών ειδών δράσεις: αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση με αναστρέψιμη αναστολή, προστατεύει το αγγειακό τοίχωμα μειώνοντας την απογύμνωση του επιθηλίου και αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων καταστέλλοντας τον PAF<sup>45</sup>.

#### Κετανσερίνη

Είναι ανταγωνιστής των 5<sub>2</sub>-σεροτονικών υποδοχέων παράλληλα με μια ανασταλτική α<sub>1</sub>-αδρενεργική και H<sub>1</sub>-ισταμινική δράση. Ενδιαφέρον είναι ότι μερικοί άρρωστοι με αθηρωμάτωση έχουν αιμοπετάλια υπερευαίσθητα στην σεροτονίνη και έχουν απόλυτη ένδειξη θεραπείας με κετανσερίνη<sup>46</sup>.

Άλλα φάρμακα έχουν δοκιμασθεί πειραματικά με περιορισμένη όμως μέχρι σήμερα κλινική εφαρμογή όπως το BM 13.177 (Sulphonamidophenylcarboxylic acid) ή προστακυκλίνη ή PGE<sub>1</sub>, το ZK 36.374 (Proprost) κ.ά.<sup>60,61</sup>.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εντατική ινσουλινοθεραπεία μειώνει την απελευθέρωση θρομβοξάνης στον IDDM και την δραστηριότητα του PDGF. Η συσσώρευση όμως των αιμοπεταλίων δεν μεταβάλλεται. Όσον αφορά τις σουλφονουλοειδείς υπάρχουν διστάμενες απόψεις αντα-

νακλώντας ίσως την ετερογένεια των διαβητικών ομάδων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον τελευταία αναπτύσσεται γύρω από τα ιχθυέλαια τα οποία περιέχουν τα ω-λιπαρά οξέα, τα οποία είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και για τα οποία έχει βρεθεί ότι ελαττώνουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων υπό την επίδραση επινεφρίνης και κολλαγόνου και ελαττώνουν την παραγωγή της TXB<sub>2</sub><sup>47</sup>.

Γενικά στον διαβήτη η λειτουργία των αιμοπεταλίων μπορεί να μη σχετίζεται μόνο με την αύξηση της TXA<sub>2</sub>, ενώ υπάρχουν άλλες μεταβολικοί οδοί που περιλαμβάνουν τα αυξημένα επίπεδα του PAF-4, της βTbG και του PDGF οι οποίοι μπορούν ή όχι να σχετίζονται με τα επίπεδα του αραχιδονικού οξέος.

Φαίνεται ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα και τεκμηρίωση για να έχουμε ξεκάθαρες θέσεις όσον αφορά την χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Προς το παρόν θα μπορούσε να συστήσει κάποιος την χορήγηση ασπιρίνης σταθερής αποδόσμησης, χωρίς να παραβλέψει άλλες παραμέτρους που αποτελούν παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και κύρια η ρύθμιση του σακχάρου. Στο στάδιο αυτών των γνώσεων είναι φρόνιμο μέχρι να έχουμε καλύτερες στρατηγικές θεραπείες να μη συστήσουμε άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες αναγνωρίζοντας έτσι ότι η διαδικασία της επιταχυνόμενης αθηρωμάτωσης στον διαβήτη είναι μια επιπλεγμένη κατάσταση για την οποία γίνεται πολύ έρευνα για την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών<sup>48</sup>.

## Summary

*Skaragas G, Papazoglou N. Platelet function and platelet-plasma interactions in diabetes mellitus and atherosclerosis. Hellen Diabetol Chron 1992; 2: 109-118.*

Accelerated microvascular and macrovascular disease is characteristic of insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes mellitus. Vascular disease is the first cause of morbidity and mortality in diabetics. The blood platelets and endothelium damage play a significant role according to «injury» hypothesis about the pathogenesis of atherosclerosis. According to this hypothesis endothelial injury from mechanical damage and factors who are present in diabetes as hypertension, elevated plasma cholesterol and

free fatty acids, immune mechanisms and alterations in platelet function initiate the process of atherosclerosis. Endothelial injury is followed by the platelet adhesion and aggregation and release of platelet and endothelium factors as the metabolites of arachidonic acid and platelet-derived growth factors. Consequently we have increased synthesis of TXA<sub>2</sub> while there is decreased correspondence of platelets in PGI<sub>2</sub> and increased levels of b-TG and PF-4. The increase of vWF, fibrinogen, immunocomplexes and the interaction between lipoproteins and platelets, function to the same direction. The purpose of this review is to discuss recent data on platelet function and platelet-plasma interaction that occur in diabetes and the use of antiplatelet drugs.

### Βιβλιογραφία

- Rokitansky C. A manual of Pathological Anatomy (translated by GE Day) London: The Sydenham Society. 1852; 4: 271-273.
- Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefäßsystem in Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt-am-Main: Meidinger Sohn. 1856: 458-636.
- Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proceedings of the National Academy of Sciences (USA) 1973; 70: 1753-1756.
- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295.
- Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 Centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetologia 1985; 28: 615-640.
- Garcia MI, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population sixteen year follow up study. Diabetes 1974; 23: 105.
- Packham MA, Mustard JF. Platelet adhesion. Progress in Hemostasis and Thrombosis. 1984; 7: 111-50.
- Jalushka PV, Lurie D, Colwell JA. Increased synthesis of prostaglandin E-like material by platelets from patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1977; 297: 1306-1310.
- Chase HP, Williams RL, Dupont J. Increased prostaglandin synthesis in childhood diabetes mellitus. Journal of Pediatrics 1979; 94: 185-189.
- Stuart MJ, Estrad H, Gmeber JE, et al. Increased synthesis of prostaglandin endoperoxides and platelet hyperfunction in infants of mothers with diabetes mellitus. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1979; 94: 12-17.
- Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1981; 97: 87-96.
- Karpen CW, Pritchards KAJr, Merolo AJ, et al. Alterations of the prostacyclin-thromboxane ratio in streptozotocin induced diabetic rats. Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 1982; 8: 93-103.
- Karpen CW, Catalands S, O'Doristo TM, et al. Interrelation of platelet vitamin E and thromboxane synthesis in type I diabetes mellitus. Diabetes 1984; 33: 239-243.
- Morita I, Takahashi R, Ito H, et al. Increased arachidonic acid content in platelet phospholipids from diabetic patients. Prostaglandins, Leukotriens and Medicine 1983; 11: 33-41.
- Colwell JA, Lopez-Virella MF, Winocour PD, et al. New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. In: The diabetic Foot (Eds Levin MF, O'Neal LW) CV Mosby Co St. Louis, Mo 1988: 51-70.
- Banga JD, Sixma JJ. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. Clin Haematol 1986; 15: 465-492.
- McDonald JWD, Dupre J, Rodfer NW et al. Comparison of platelet thromboxane synthesis in diabetic patients on conventional insulin therapy and continuous insulin infusion. Thrombosis Research 1982; 28: 705-712.
- Shattil SJ, Anaya-Galindo R, Bennett J, et al. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation. Journal of Clinical Investigation. 1975; 55: 636-643.
- Besteridge DJ, El Tahir KEH, Reckless JPD, et al. Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin. European Journal of Clinical Investigation 1982; 12: 395-398.
- Davis TME, Bown E, Turner RC. Platelet sensitivity in vitro to adenosine-5'-diphosphate and prostacyclin and diabetic retinopathy. Diabetologia 1985; 28: 276-284.
- Colwell JA, Winocour PD, Lopez-Virella MF, et al. New concepts about pathogenesis of the atherosclerosis in diabetes mellitus. American Journal of Medicine 1983; 75: 67-80.
- Gerrard JM, Stuart MS, Rao GHR, et al. Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1980; 95: 950-958.
- Aanderud S, Krane H, Nordoy A. Influence of glucose insulin and sera from diabetic patients on the prostacyclin synthesis in vitro in cultured human endothelial cells. Diabetologia 1985; 28: 641-644.
- Wechsler BR, Ley CW, Jaffe EA. Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin and ionophore A 23187. Journal of Clinical Investigation. 1978; 62: 923-930.
- Borsey DQ, Dawes J, Fraser DM, et al. Plasma beta-thromboglobulin in diabetes mellitus. Diabetologia 1980; 18: 353-357.
- Zahavi J, Zahavi M. Enhanced platelet release, shorten-



- of platelet survival time and increased platelet aggregation and plasma thromboxane B<sub>2</sub> in chronic obstructive arterial disease. *Thrombosis and Haemostasis* 1985; 53: 105-109.
27. *Cambell IW, Dawes J, Fraser DM, et al.* Plasma b-thromboglobulin in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977; 26: 1175-1177.
  28. *Lufkin EG, Fass DN, O'Fallon WM, et al.* Increased von Willebrand factor in diabetes mellitus. *Metabolism* 1979; 28: 561-565.
  29. *Winocour PD, Lopes-Virella M, Lainins M, et al.* Effect of insulin treatment in diabetic rats on in vitro platelet function and plasma von Willebrand factor (VIII: WF) and factor VIII: related antigen (VIII: Ag) *J Lab Clin Med* 1985; 106: 319-325.
  30. *Greaves M, Pickering C, Knight G, et al.* Changes in the factor VIII complex in diabetic ketoacidosis. Evidence of endothelial cell damage? *Diabetologia* 1987; 30: 160-165.
  31. *Mosher DF.* Physiology of fibronectin. *Annual Reviews of Medicine* 1984; 35: 561-565.
  32. *Lamberton RP, Goodman AD, Kassof A, et al.* Von Willebrand factor (VIII:Ag) fibronectin and insulin-like growth factor I and II in diabetic retinopathy and nephropathy. *Diabetes* 1984; 33: 125-129.
  33. *Schwartz HP, Scherntauer G.* Influence of metabolic long-term control (HbA<sub>1c</sub>) on plasma fibronectin in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; (Suppl 2) 25A.
  34. *Alexander C, Weiss R, Kumar D, et al.* Decreased plasma fibronectin in untreated diabetes mellitus. *Diabetes* 1981 (Suppl 2): 3A.
  35. *Jones RL, Peterson CM.* Hematologic alterations in diabetes mellitus. *Amer Journal of Medicine* 1981; 70: 339-353.
  36. Παπαδόπουλος Ν, Σκαρλαμάς Γ, Σκαρλαμάς Ε, Μανές Χ, Κωνσταντίνου Ι, Λωιδάς Α, Γεωργακοπούλου Ε: Επίδραση των αιμοσφαιρίων επί του επιπέδου του ινωδογόνου πλάσματος σε διαβητικούς αρρώστους. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*. 1989; 2: 159-162.
  37. *DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, et al.* Increased binding of fibrinogen to platelets in diabetes: the role of prostaglandin and thromboxane. *Blood* 1985; 65: 156-162.
  38. *Fuller JJ, Keen H, Jarrett et al.* Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Brit Med Journal* 1979; ii: 964-966.
  39. *Meade TW, North WRB, Chakraborti R, et al.* Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; i: 1050-1053.
  40. *Van Zile J, Kilyatnick M, Lainins M, et al.* Platelet aggregation and release of ATP after incubation with soluble immune complexes purified from the serum of diabetic patients. *Diabetes* 1981; 30: 575-579.
  41. *Benveniste J, Hesson PMC, Cochrane CG.* Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelet. The role of IgE basophils and a platelet-activating factor. *J Exp Med* 1972; 136: 1356-1361.
  42. *Colwell JA, Halushka PV.* Platelet function in diabetes mellitus. *Brit Journal of Haematology* 1980; 44: 521-526.
  43. *Butkus A, Skrinska VA, Schumacher OP.* Thromboxane production and platelet aggregation in diabetic subjects with clinical implications. *Thrombosis Research* 1980; 19: 211-223.
  44. *Gonen B, Baenziger J, Schonfield G, et al.* Nonenzymatic glycosylation of low density lipoproteins in vitro. Effects of cell interactive properties. *Diabetes* 1981; 30: 875-878.
  45. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.* Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low density lipoproteins. *Diabetes* 1985; 34: 938-941.
  46. *Cerletti C, Latini R, DelMaschio et al.* Aspirin kinetics and inhibition of platelet thromboxane generation. Relevance for solution of the aspirin dilemma. *Thrombosis and Haemostasis* 1985; 53: 414-418.
  47. *DeGaetano G, Cerletti C, Dejana E.* The "aspirin dilemma" new points for discussion. *Thrombosis and Haemostasis* 1984; 52: 365.
  48. *Rainsford KD, Ford NLV, Brooks PM, et al.* Plasma aspirin esterase in normal individuals, patients with alcoholic liver disease and rheumatoid arthritis: characterization and the importance of the enzymatic components. *European Journal of Clinical Investigation* 1980; 10: 413-420.
  49. *The Dutch TIA trial Study Group.* A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *New Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.
  50. *Pedersen AK, FitzGerald GA.* Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *New Engl J Med* 1984; 331: 1206-1211.
  51. *Marcus AJ.* Recent program on the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke* 1983; 14: 475-479.
  52. *Colwell JA, Bingham SF, Abaira C, et al.* The Cooperative Study Group: A cooperative study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene. II. Effects of aspirin and dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care* 1986; 9: 140-148.
  53. *Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella MF.* Platelet function and platelet-plasma interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. In *Diabetes Mellitus Theory and Practice*. Rifkin H, Porte D Eds. 1990: 249-256.
  54. *Blais KE, Block HU, Foster W, et al.* Dipyridamole: a potent stimulator of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) biosynthesis. *British Journal of Pharmacology* 1980; 68: 71-73.
  55. *Dunn F, Soris C, Soris J, et al.* Effet de l'administration de ticlopidine sur la fixation du fibrinogène au niveau des plaquettes. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie* 1983; 25: 132-137.
  56. *Westwick J, Mark G, Fowling MJ, et al.* Diltiazem, the cardiac slow channel calcium antagonist, is a potent, selective and competitive inhibitor of platelet activating factor (PAF) in human platelets. *Thrombosis and*

- Haemostasis (abstract) 1983; 50: 42.
57. *Moncada S, Bunting S, Mullane K, et al.* Imidazole: a selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Prostaglandins* 1977; 13: 611-618.
58. *Chignard M, Wal F, Lefort J, et al.* Inhibition by sulphinyprazole of the platelet-dependent bronchoconstriction due the platelet-activating factor (PAF-acether) in the guinea-pig. *European Journal of Pharmacology* 1982; 78: 71-79.
59. *DeCree J, Loempoels J, Demoen B, et al.* Effect of ketanserin on the hyperactivity of platelets to 5-hydroxytryptamine in patients with cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* (supplement 7) 1985; S26-S31.
60. *Gresele P, Deckmyn H, Arnout J, et al.* BM 13.777, a selective blocker of platelet and vessel wall thromboxane receptors, is active in man. *Lancet* 1984; i: 991-994.
61. *Szezeklik A, Skawinski A, Gluszko P, et al.* Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet* 1979; i: 1111-1114.
62. *Haines AP, Sanders TAB, Immerson ID, et al.* Effects of fish oil supplement on platelet function, haemostatic variables and albuminuria in IDDM patients. *Thromb Res* 1986; 436: 643-655.

Πρόσθετοι όροι  
Διαβήτης  
Λιμοπετάλια  
Μακροαγγειοπάθεια

Key words  
Diabetes  
Platelet  
Macroangiopathy