

Η επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας*

Δ. Τσαντίλας¹
Α. Ι. Χατζητόλιος²
Κ. Τζιόμαλος²
Τ. Διδάγγελος²
Δ. Παπαδημητρίου³
Δ. Καραμήτσος²

Περίληψη

Το διαβητικό πόδι αποτελεί μείζονα επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 στην παθογένεια της οποίας εμπλέκονται εκτός από τη διαβητική νευροπάθεια, η μακρο- και η μικροαγγειοπάθεια. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της επίδρασης της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας. Είκοσι τρεις ασθενείς που είχαν ΣΔ τύπου 2 για λιγότερο από 10 έτη [9 άνδρες, διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος, 58-64)] τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βουφλομεδίλη 600 mg/ημέρα για 6 μήνες (n=12) ή καμιά αγωγή (n=11). Η δερματική αιματική ροή μελετήθηκε στα κάτω άκρα με Laser Doppler κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 και 6 μήνες. Προσδιορίστηκαν οι Doppler παράμετροι όγκος, ροή και ταχύτητα. Στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του όγκου (p=0,039) και μια τάση αύξησης της ταχύτητας και της ροής (p=0,097 και για τις δύο παραμέτρους). Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε κατά το ίδιο διάστημα σημαντική ελάττωση στον όγκο και τη ροή (p=0,045 και p=0,027, αντίστοιχα) ενώ η ταχύτητα δεν μεταβλήθηκε (p=0,150). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας, η βουφλομεδίλη φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στην περιφερική μικροκυκλοφορία, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τη βελτίωση της δερματικής αιματικής ροής στον έλεγχο με Laser Doppler.

Εισαγωγή

Το έλκος του άκρου ποδός είναι μια σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2¹⁻⁴. Συχνά καταλήγει σε ακρωτηριασμό των κάτω άκρων και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα.¹⁻⁴ Το οικονομικό κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης του έλκους του άκρου ποδός είναι επίσης σημαντικό⁵.

Η διαβητική νευροπάθεια καθώς και μακρο- και μικροαγγειοπάθεια εμπλέκονται στην παθογένεση του έλκους του άκρου πο-

¹ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Γεώργιος Γεννηματάς»,

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσ/μείο ΑΧΕΠΑ,

³ Αγγειοχειρουργικό Τμήμα, Β' Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ, Νοσ/μείο «Γεώργιος Γεννηματάς», Θεσσαλονίκη

* Βραβεύθηκε στο 23ο ετήσιο συνέδριο της ΔΕΒΕ (2009).

δός^{2,4,6,7}. Η ανίχνευση και έγκαιρη αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου, ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, η διακοπή του καπνίσματος και τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής αυτής^{2,4,8,9}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η βουφλομεδίλη, ένας μη εκλεκτικός α-αδρενεργικός αποκλειστής, καθυστερεί την εξέλιξη της περιφερικής αρτηριακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς^{10,11}. Ωστόσο, υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία για την επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία¹². Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε για να εκτιμηθεί η επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν είκοσι τρεις ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [9 άνδρες, διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος, 58-64)]. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από ένα σύνολο 462 ασθενών οι οποίοι είχαν ΣΔ τύπου 2 για λιγότερο από 10 έτη και βρισκόνταν υπό παρακολούθηση στα διαβητολογικά ιατρεία των κλινικών μας. Η διάγνωση του ΣΔ τέθηκε με βάση τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια¹³. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: οι ασθενείς της πρώτης ομάδας (n=12; 5 άνδρες) έλαβαν βουφλομεδίλη 600 mg/ ημέρα (ένα δισκίο άπαξ ημερησίως, Loftyl, Abbott Laboratories) για 6 μήνες ενώ η δεύτερη ομάδα (n=11, 4 άνδρες) δεν έλαβε καμία αγωγή ούτε εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου).

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η παρουσία μικρολευκωματινουρίας (λόγος λευκοματίνης/κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων >30 mg/g), παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας, περιφερικής πολυνευροπάθειας [με βάση την εξέταση με ινίδιο νάιλον 10 g (monofilament) και με διαβαθμισμένο διαπασών 128 MHz στο έσω σφυρό και στο μεγάλο δάκτυλο αμφοτέρων των άκρων ποδών] ή νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος (με βάση τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία, κατά τη βαθιά εισπνοή και κατά τον χειρισμό Valsalva). Επίσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή ή χρόνια νεφρική νόσο, με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για μικρο- ή μακροαγγειοπάθεια (πλην του ΣΔ) όπως κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, σοβαρή δυσλιπιδαιμία (ολική χοληστερόλη >300 mg/dl ή τριγλυκερίδια >450 mg/dl), υπέρταση (αρτηριακή πίεση >130/80 mmHg) καθώς και ασθενείς με ενεργό φλεγμονή ή λοίμω-

ξη. Όλοι οι ασθενείς και των δύο ομάδων ελάμβαναν μόνο μετροφομίνη και/ή σουλφονυλουρία και δεν έκαναν ινσουλινοθεραπεία, ούτε έπαιρναν αντιυπερτασικά, υπολιπιδαιμικά, αντιαιμοπεταλιακά ή άλλα αγγειοδραστικά φάρμακα.

Κατά την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς εξετάζονταν κλινικά και προσδιοριζόταν το βάρος, το ύψος και ο δείκτης μάζας σώματος. Για να αποκλειστεί η ύπαρξη περιφερικής αρτηριακής νόσου προσδιοριζόταν ο κνημοβραχιόνιος δείκτης με τη χρησιμοποίηση σφυγμομανόμετρου και συσκευής Doppler (Hadeco Doppler 8Mhz)^{14,15}. Πραγματοποιήθηκαν τρεις μετρήσεις σε κάθε άκρο και καταγράφηκε η μέση αρτηριακή πίεση. Λαμβανόταν υπόψη η χαμηλότερη τιμή κνημοβραχιόνιου δείκτη και ασθενείς με τιμές >1,3 ή <0,9 αποκλείονταν από την μελέτη^{14,15}. Έγινε επίσης πρωινή αιμοληψία και προσδιορίστηκαν οι ακόλουθες εργαστηριακές παράμετροι: γλυκόζη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), ολική χοληστερόλη, LDL και HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, παράμετροι της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ινωδογόνο, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και αιμοσφαιρίνη.

Η δερματική αιματική ροή στα κάτω άκρα προσδιορίστηκε με Laser Doppler στην ύπτια θέση μετά από παραμονή σε εξεταστική αίθουσα (θερμοκρασία αίθουσας 22°C) για 30 min. Ο ανιχνευτής Laser Doppler (P-450, Vasamedics Inc., Saint Paul, MN, USA) ακουμπούσε στον μεγάλο δάκτυλο του άκρου ποδός. Όλες οι μετρήσεις έγιναν με τη συσκευή Laserflo Blood Perfusion Monitor BPM² (Vasamedics Inc., Saint Paul, MN, USA). Η χωρική ανάλυση του ανιχνευτή είναι 1 mm³ και συνεπώς εκτιμά μόνο τη δερματική μικροκυκλοφορία. Καταγράφηκε η ροή (ml/min/100 g ιστού), ο όγκος (το ποσοστό του ιστικού όγκου που καταλαμβάνεται από ερυθρά αιμοσφαίρια) και η ταχύτητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων (mm/sec). Οι μετρήσεις διαρκούσαν 5 min και γίνονταν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 3 και 6 μήνες στο άκρο με τον χαμηλότερο κνημοβραχιόνιο δείκτη. Τα αποτελέσματα καταγράφονταν σε υπολογιστή Compaq-Armada 110 PC. Ο ίδιος ερευνητής (ΔΤ) πραγματοποίησε όλες τις Doppler μετρήσεις.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση όλων των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 13.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως διάμεσες τιμές και εύρος και οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτοι αριθμοί και

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης (διάμεσες τιμές και εύρος εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά)

	Ομάδα ελέγχου (n=11)	Ομάδα βουφλομεδίλης (n=12)	p
Άνδρες	4 (36,4%)	5 (41,7%)	1,0
Ηλικία (έτη)	61 (58-63)	61 (58-64)	0,6
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1,14 (0,95-1,30)	1,20 (1,06-1,29)	0,3
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	127 (124-130)	127 (120-130)	0,9
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	80 (75-85)	82 (77-89)	0,9
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,5 (25,8-29,6)	27,5 (25,3-29,7)	0,8
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	0,13 (0,03-1,9)	0,17 (0,01-0,8)	0,4
HbA _{1c}	7,1 (6,2-8,1)	7,0 (5,7-9,9)	0,7
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	205 (171-251)	222 (187-285)	0,096
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	108 (94-158)	125 (73-194)	0,3
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	56 (42-83)	53 (40-90)	0,4
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	180 (81-255)	149 (74-298)	0,5
Ινωδογόνο (g/l)	3,7 (1,5-4,4)	3,6 (3,0-5,4)	0,5
ALT (IU/l)	38 (32-42)	39 (35-42)	0,4
AST (IU/l)	29 (23-32)	31 (20-37)	0,2
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,9-1,0)	0,5
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,0 (13,5-14,6)	14,0 (13,6-14,4)	0,6
Ροή (ml/min/100 g ιστού)	12,02 (4,59-35,23)	13,38 (4,59-58,87)	0,8
Ταχύτητα (mm/sec)	1,85 (0,82-2,85)	1,86 (0,74-3,34)	0,9
Όγκος (%)	2,13 (1,34-3,61)	2,18 (1,25-5,22)	0,5

ποσοστά. Οι δοκιμασίες Mann-Whitney και χ^2 αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων. Η μεταβολή των διαφόρων παραμέτρων κατά τη διάρκεια της μελέτης εκτιμήθηκε με ανάλυση διακύμανσης επανειλημμένων μετρήσεων κατά Friedman. Η post-hoc σύγκριση των τιμών στην έναρξη της μελέτης, στον 3^ο και 6^ο μήνα έγινε με τη δοκιμασία Tukey. Σε όλες τις περιπτώσεις, τιμή $p < 0,05$ θεωρείτο στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Κατά την έναρξη της μελέτης δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (Πίν. 1).

Οι αλλαγές στις βιοχημικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατίθενται στους πίνακες 2 και 3. Στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της ολικής χοληστερόλης ($p=0,005$) και της LDL χοληστερόλης ($p < 0,001$). Δεν διαπιστώθηκαν άλλες σημαντικές μεταβολές στις βιοχημικές παραμέτρους στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη. Στην ομάδα ελέγχου η ολική χοληστερόλη δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ενώ τα επίπεδα LDL χοληστερόλης αυξήθηκαν ($p=0,001$). Επιπλέον, στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε ελάττωση των επι-

πέδων HDL χοληστερόλης ($p=0,006$) και αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου ($p=0,012$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων CRP ($p=0,034$) και HbA_{1c} ($p=0,017$).

Οι μεταβολές στις παραμέτρους Doppler κατά τη διάρκεια της μελέτης φαίνονται στους πίνακες 2 και 3 και στις εικόνες 1-3. Στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του όγκου ($p=0,039$). Οι post-hoc δοκιμασίες έδειξαν σημαντική αύξηση του όγκου μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 6^{ου} μήνα ($p < 0,05$) ενώ οι μεταβολές μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 3^{ου} μήνα καθώς και μεταξύ 3^{ου} και 6^{ου} μήνα δεν ήταν σημαντικές. Διαπιστώθηκε επίσης τάση αύξησης της ροής και της ταχύτητας ($p=0,097$ για τη μεταβολή και των δύο παραμέτρων). Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε ελάττωση του όγκου ($p=0,045$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της ροής ($p=0,027$) ενώ η ταχύτητα δεν μεταβλήθηκε ($p=0,150$). Οι post-hoc αναλύσεις για την ομάδα ελέγχου έδειξαν σημαντική ελάττωση του όγκου και της ροής μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 6^{ου} μήνα ($p < 0,05$ για τη μεταβολή και των δύο παραμέτρων) ενώ οι μεταβολές μεταξύ έναρξης της μελέτης και του 3^{ου} μήνα καθώς και μεταξύ 3^{ου} και 6^{ου} μήνα δεν ήταν σημαντικές.

Η αγωγή με βουφλομεδίλη ήταν γενικά καλά

Πίνακας 2. Αλλαγές στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη (διάμεσες τιμές και εύρος).

	Έναρξη της μελέτης	3ος μήνας	6ος μήνας	p*	Post-hoc δοκιμασίες (Tukey)
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1,20 (1,06-1,29)	1,19 (1,00-1,30)	1,18 (0,95-1,22)	0,082	ME
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	127 (120-130)	126 (123-129)	126 (123-130)	0,6	ME
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	82 (77-89)	84 (78-88)	83 (78-89)	0,2	ME
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0,17 (0,01-0,8)	0,27 (0,01-0,7)	0,1 (0,01-0,9)	0,07	ME
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	27,5 (25,3-29,7)	27,5 (25,3-29,7)	27,5 (25,3-29,7)	0,8	ME
HbA _{1c}	7,0 (5,7-9,9)	7,1 (5,7-9,4)	6,9 (5,6-9,4)	0,7	ME
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	222 (187-285)	201 (150-267)	186 (124-246)	0,005	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	125 (73-194)	114 (73-178)	99 (63-163)	< 0,001	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	53 (40-90)	51 (30-72)	50 (25-78)	0,15	ME
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	149 (74-298)	165 (74-238)	169 (80-335)	0,2	ME
Ινωδογόνο (g/l)	3,6 (3,0-5,4)	4,2 (3,0-4,5)	3,9 (2,9-4,4)	0,13	ME
ALT (IU/l)	39 (35-42)	39 (37-42)	39 (35-41)	0,9	ME
AST (IU/l)	31 (20-37)	30 (25-35)	30 (22-35)	0,8	ME
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-1,0)	1,0	ME
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,0 (13,6-14,4)	13,9 (13,6-14,3)	14,0 (13,8-14,3)	0,2	ME
Ροή (ml/min/100 g ιστού)	13,38 (4,59-58,87)	31,73 (7,91-83,14)	21,50 (7,94-94,91)	0,097	ME
Ταχύτητα (mm/sec)	1,86 (0,74-3,34)	2,93 (1,30-3,84)	2,22 (1,28-3,73)	0,097	ME
Όγκος (%)	2,18 (1,25-5,22)	2,84 (1,81-6,44)	2,75 (1,82-8,82)	0,039	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ

* Ανάλυση διακύμανσης επανειλημμένων μετρήσεων κατά Friedman.

ME: μη εφαρμόσιμη, MΣ: μη σημαντικό

ανεκτή. Ένας ασθενής εμφάνισε ήπια δυσπεπτικά ενοχλήματα κατά την έναρξη της αγωγής τα οποία παρήλθαν χωρίς τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε την αγωγή και σε κανένα ασθενή δεν τροποποιήθηκε η δόση. Όλοι οι ασθενείς και των δύο ομάδων ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Συζήτηση

Η βουφλομεδίλη είναι ένας μη εκλεκτικός αδρενεργικός αποκλειστής.¹⁶ Οι α₁ μετασυναπτι-

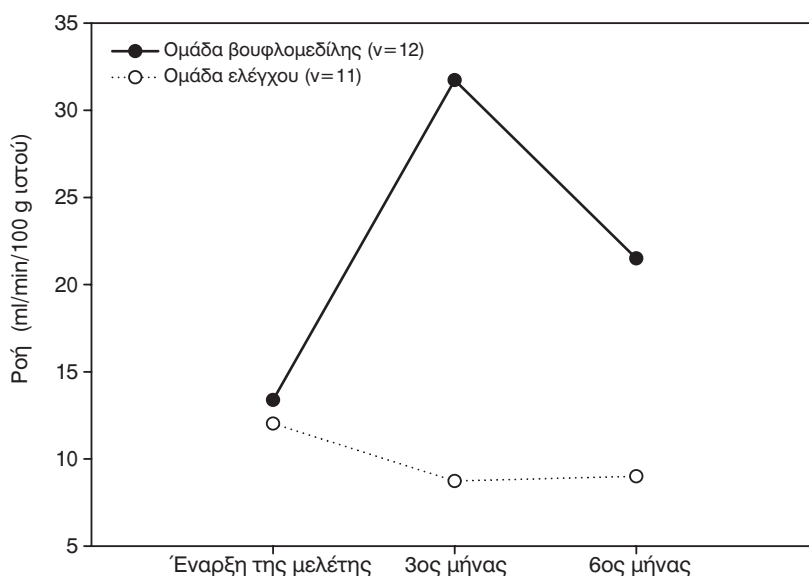
κοί αδρενεργικοί υποδοχείς ελέγχουν τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του αρτηριακού και φλεβικού τοιχώματος¹⁷. Οι α₂ μετασυναπτικοί αδρενεργικοί υποδοχείς διαδραματίζουν λιγότερο σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της σύσπασης των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος, αλλά επάγουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλουν τη λιπόλυση και καταστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης¹⁷. Η βουφλομεδίλη καταστέλλει κάποιες από τις παραπάνω δράσεις^{16,18}. Η βουφλομεδίλη βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία τόσο σε

Πίνακας 3. Αλλαγές στην ομάδα ελέγχου (διάμεσες τιμές και εύρος)

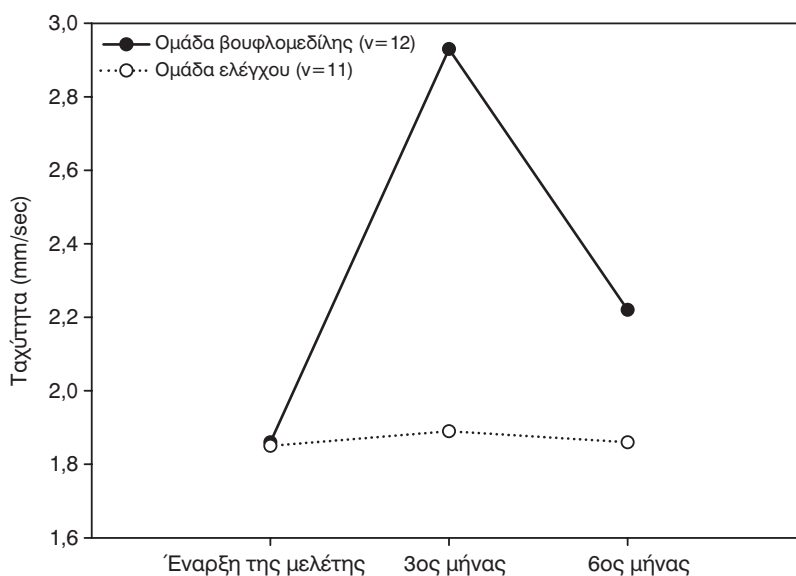
	Έναρξη της μελέτης	3ος μήνας	6ος μήνας	p*	Post-hoc δοκιμασίες (Tukey)
Κνημοβραχιόνιος δείκτης	1,14 (0,95-1,30)	1,14 (0,95-1,27)	1,13 (1,00-1,27)	0,12	ME
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	127 (124-130)	125 (124-129)	127 (123-129)	0,12	ME
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	80 (75-85)	82 (78-88)	83 (78-90)	0,2	ME
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	0,13 (0,03-1,9)	0,12 (0,00-1,8)	0,10 (0,00-1,00)	0,034	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	27,5 (25,8-29,6)	27,5 (25,8-29,6)	27,6 (25,9-29,5)	1,0	ME
HbA _{1c}	7,1 (6,2-8,1)	7,1 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	0,017	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p<0,05 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	205 (171-251)	216 (158-264)	218 (168-287)	0,2	ME
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	108 (94-158)	117 (90-199)	122 (81-199)	0,001	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	56 (42-83)	56 (43-82)	54 (41-79)	0,006	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	180 (81-255)	135 (100-326)	130 (103-327)	0,8	ME
Ινωδογόνο (g/l)	3,7 (1,5-4,4)	3,9 (1,5-5,5)	3,8 (1,8-5,7)	0,012	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
ALT (IU/l)	38 (32-42)	39 (33-42)	38 (33-41)	0,2	ME
AST (IU/l)	29 (23-32)	31 (22-35)	30 (25-36)	0,11	ME
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,9-1,0)	1,0 (0,9-1,0)	0,4	ME
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,0 (13,5-14,6)	14,0 (13,6-14,6)	14,0 (13,5-14,5)	0,4	ME
Ροή (ml/min/100 g ιστού)	12,02 (4,59-35,23)	8,73 (4,20-35,23)	9,00 (4,00-35,23)	0,027	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ
Ταχύτητα (mm/sec)	1,85 (0,82-2,85)	1,89 (0,78-2,92)	1,86 (0,75-2,85)	0,15	ME
Όγκος (%)	2,13 (1,34-3,61)	2,02 (1,26-3,61)	1,92 (1,23-3,61)	0,045	Έναρξη vs 6 ^{ος} μήνας: p<0,05 Έναρξη vs 3 ^{ος} μήνας: p=MΣ 3 ^{ος} μήνας vs 6 ^{ος} μήνας: p=MΣ

* Ανάλυση διακύμανσης επανεπιλημμένων μετρήσεων κατά Friedman.

ME: μη εφαρμοσμένη, MΣ: μη σημαντικό



Εικ. 1. Αλλαγή στη ροή στις δύο ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).

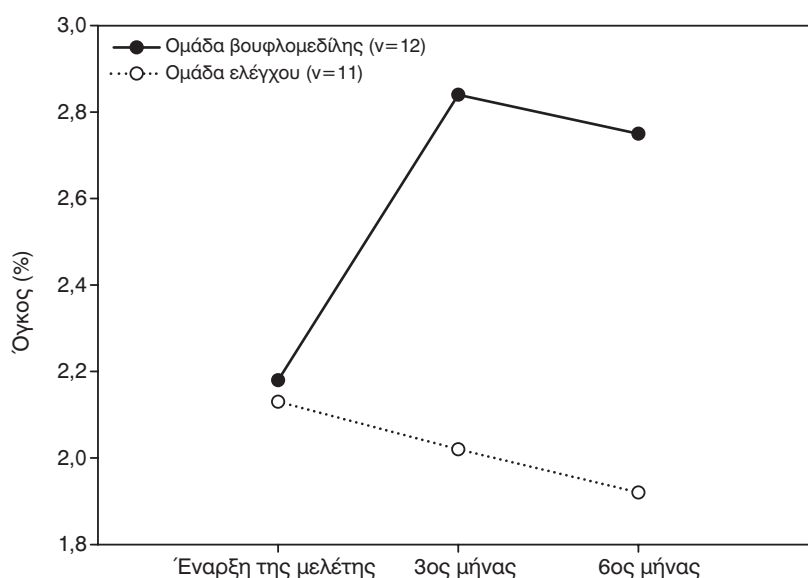


Εικ. 2. Αλλαγή στην ταχύτητα στις δύο ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).

πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους και αυτή η δράση αποδίδεται στην αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, στη βελτίωση της ελαστικότητας των ερυθροκυττάρων, στην ελάττωση της γλοιότητας του αίματος και σε ήπιο αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου¹⁸. Σε μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η βουφλομεδίλη βελτίωσε τη γλοιότητα του αίματος μέσω της ελάττωσης της συγκέντρωσης ινωδογόνου¹⁹ ενώ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η βουφλομεδίλη βελτίωσε την ελαστικότητα των ερυθροκυττάρων κι ελάττωσε

την τάση συσσώρευσής τους²⁰.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η βουφλομεδίλη καθυστερεί την εξέλιξη της περιφερικής αρτηριακής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς^{10,11}. Σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη η χορήγηση βουφλομεδίλης για 6 μήνες σε 40 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αύξησε την ελεύθερη διαλείπουσας χωλότητα διανύσιμη απόσταση.¹⁰ Η επαγόμενη από ADP και κολλαγόνο συσσώρευση αιμοπεταλίων επίσης ελαττώθηκε σημαντικά. Εξάλλου, τα επίπεδα β-θρομβοσφαιρίνης δεν με-



Εικ. 3. Αλλαγή στον όγκο στις δύο ομάδες της μελέτης (διάμεσες τιμές).

ταβλήθηκαν σημαντικά, ενώ αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου¹⁰. Σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση βουφλομεδίλης σε 80 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 για 12 μήνες, επιβράδυνε την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων¹¹. Στην μελέτη Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB), η βουφλομεδίλη (150-300 mg δις ημερησίως για 30±11 μήνες) βελτίωσε τον κνημοβραχιόνιο δείκτη και ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα μυοκαρδίου, ακρωτηριασμός κάτω άκρου ή επιδείνωση των συμπτωμάτων της περιφερικής αρτηριακής νόσου) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 2078 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο²¹. Στην ίδια μελέτη, τα καρδιαγγειακά συμβατάματα ελαττώθηκαν εξίσου σε διαβητικούς (n=328) και μη διαβητικούς ασθενείς.²¹

Ορισμένες μελέτες ανέφεραν ευνοϊκή επίδραση της βουφλομεδίλης στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια^{12,20,22-27}. Έτσι, η βουφλομεδίλη βελτίωσε την μέγιστη μετα-αποφρακτική ροή και τη διαδερμική πίεση οξυγόνου^{20,24}. Σε άλλη μελέτη διάρκειας δύο εβδομάδων σε 58 διαβητικούς ασθενείς, η βουφλομεδίλη και η προσταγλανδίνη E₁ είχαν εξίσου ευνοϊκή επίδραση στα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας και στην ταχύτητα αγωγής στα περιφερικά νεύρα²⁷. Εξάλλου, σε 26 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η χορήγηση βουφλομεδίλης για 3 εβδομάδες ελάττωσε τη λευκωματουρία¹². Ακόμη, η αγωγή με βουφλομεδίλη επί 4 εβδομάδες ελάτ-

τωσε τη διαπερατότητα του οπίσθιου υαλοειδούς σε 10 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια²³. Μικρές μη ελεγχόμενες μελέτες ανέφεραν βελτίωση της ιστικής αιμάτωσης με τοπική ενδοφλέβια έγχυση βουφλομεδίλης σε ασθενείς με νευροπαθητικό έλκος του άκρου ποδός^{22,26} αλλά ελεγχόμενες μελέτες δεν ανέδειξαν διαφορά μεταξύ βουφλομεδίλης και εικονικού φαρμάκου²⁵.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εκτίμησε την επίδραση της βουφλομεδίλης στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς κλινικές εκδηλώσεις μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας. Εφαρμόσαμε αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού (απουσία παραγόντων κινδύνου για μικρο- και μακροαγγειοπάθεια και απουσία νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας, νευροπάθειας ή καρδιαγγειακής νόσου) για να συμπεριλάβουμε στη μελέτη μας μόνο ασθενείς με «πρώιμη» μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, όλες οι προηγηθείσες μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση της βουφλομεδίλης στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια ήταν βραχείας διάρκειας (2-4 εβδομάδες), ενώ η παρούσα μελέτη διήρκεσε 6 μήνες, ώστε να εκτιμηθεί μια πλέον μακροχρόνια επίδραση της βουφλομεδίλης. Στη μελέτη μας, η βουφλομεδίλη βελτίωσε τον όγκο, ενώ επίσης διαπιστώθηκε τάση βελτίωσης της ταχύτητας και της ροής στο Laser Doppler. Αντίθετα, ο όγκος και η ροή ελαττώθηκαν στην ομάδα ελέγχου ενώ η ταχύτητα δεν άλλαξε σημαντικά. Με δεδομένο ότι ο όγκος αντιπροσωπεύει το ποσοστό

του ισθικού όγκου που καταλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα, η αύξηση του όγκου με τη χορήγηση βουφλομεδίλης υποδεικνύει αυξημένη παρουσία ερυθροκυττάρων στη μικροκυκλοφορία, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να βελτιώσουν την ισθική αιμάτωση και τον ισθικό μεταβολισμό^{28,29}. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι η αύξηση του όγκου παρατηρήθηκε παρά τις σταθερές τιμές αιμοσφαιρίνης. Αν και ο όγκος εμφάνισε μια σχετική μείωση μετά τους τρεις μήνες στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη (Εικ. 3), η μεταβολή αυτή δεν επηρέασε το συνολικό αποτέλεσμα αφού ο όγκος αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ της έναρξης της μελέτης και του 6^{ου} μήνα. Ωστόσο, απαιτούνται πιο μακροχρόνιες μελέτες για να καθοριστεί αν η ευνοϊκή επίδραση της βουφλομεδίλης στην μικροκυκλοφορία αυξάνει, διατηρείται σταθερή ή ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου, χωρίς βέβαια και σε μια τέτοια περίπτωση να παραγνωρίζεται το όφελος μιας έστω και παροδικής βελτίωσης που καθυστερεί την εξέλιξη της αγγειοπάθειας.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης είναι σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς^{30,31}. Η επίτευξη των στόχων LDL χοληστερόλης έχει μεγάλη σημασία στους διαβητικούς ασθενείς, με δεδομένο τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνό τους^{30,31}. Συνεπώς, η ελάττωση των συγκεντρώσεων ολικής και LDL χοληστερόλης που παρατηρήθηκε κατά την χορήγηση βουφλομεδίλης στη μελέτη μας αποτελούν ένα επιπλέον όφελός της. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε αύξηση της LDL χοληστερόλης αν και το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ήταν σχετικά σύντομο (6 μήνες). Η αύξηση αυτή, εάν δεν αποτελεί τυχαίο εύρημα, τονίζει την σημασία της έγκαιρης έναρξης χορήγησης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στους διαβητικούς ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.^{30,31} Οι α_1 αδρενεργικοί αποκλειστές επάγουν την έκφραση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης και καταστέλλουν τη δραστηριότητα της αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνεζύμου Α με αποτέλεσμα την ελάττωση των συγκεντρώσεων ολικής και LDL χοληστερόλης καθώς και της απολιποπρωτεΐνης Β.^{32,33} Δεν είναι σαφές αν η ελάττωση των συγκεντρώσεων LDL χοληστερόλης στους ασθενείς που έλαβαν βουφλομεδίλη συνέβαλε επίσης στη βελτίωση του όγκου επιδρώντας ευνοϊκά στο ενδοθήλιο και βελτιώνοντας τη μικροκυκλοφορία³⁴. Στη μελέτη Heart Protection Study, η συμβαστατίνη ελάττωσε τον

κίνδυνο περιφερικών μακροαγγειακών επιπλοκών (επαναγγείωση, έλκος ή ακρωτηριασμός) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2⁸. Εξάλλου, η χορήγηση φενφιβράτης ελάττωσε τον κίνδυνο ελασσόνων ακρωτηριασμών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με μηχανισμό μάλιστα ανεξάρτητο της υπολιπιδαιμικής της δράσης⁹.

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία για την επίδραση άλλων φαρμάκων στην αιματική ροή σε διαβητικούς ασθενείς. Σε πειραματόζωα, ο αυξητικός παράγοντας των νεύρων αύξησε την αιματική ροή, αλλά η επίδρασή του στους ανθρώπους είναι άγνωστη³⁵. Η σιλοσταζόλη (αναστολέας φωσφοδιεστεράσης) είχε ευνοϊκή επίδραση σε διαβητικούς ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο³⁶. Η πεντοξυφυλλίνη επίσης βελτίωσε την αιματική ροή σε διαβητικούς ασθενείς με αισθητική νευροπάθεια³⁷. Οι θειαζολιδινεδιόνες και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης βελτίωσαν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς^{38,39}. Άλλα φάρμακα, όπως η ιλοπρόστη, η οκτρεοτίδη και η ραξοφελάστη (ένας αντιοξειδωτικός παράγοντας) επίσης είχαν ευνοϊκή επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε διαβητικούς ασθενείς⁴⁰⁻⁴².

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς όπως ο μικρός αριθμός ασθενών και η χρήση για την εκτίμηση της ωφέλειας της βουφλομεδίλης εργαστηριακών δεδομένων από τις μετρήσεις Doppler αντί για κλινικά συμβάματα. Ωστόσο, θα ήταν ανέφικτη η εκτίμηση της επίδρασης της βουφλομεδίλης σε κλινικά συμβάματα (έλκος ή ακρωτηριασμός άκρου ποδός) στους ασθενείς μας διότι είχαν «πρώιμη» μικροαγγειοπάθεια και επομένως θα απαιτείτο πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης έως ότου εκδηλωθούν αντίστοιχα συμβάματα. Εξάλλου, στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του φαρμάκου σε στάδιο πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων μικρο- ή μακροαγγειοπάθειας. Ένας άλλος πιθανός περιορισμός είναι η εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων αποκλεισμού με αποτέλεσμα τα ευρήματά μας ενδεχομένως να μην είναι εφαρμόσιμα σε μεγάλο αριθμό διαβητικών που παρακολουθούνται σε ειδικά κέντρα. Εντούτοις, θεωρούμε ότι τα ευρήματά μας αφορούν σημαντικό ποσοστό διαβητικών ασθενών της κοινότητας, οι οποίοι παρακολουθούνται κατά τεκμήριο στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, καθώς δεν έχουν επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας και μη κλινικώς έκδηλη μακροαγγειοπάθεια.

Συμπερασματικά, η βουφλομεδίλη φαίνεται

να έχει ευνοϊκή επίδραση στην περιφερική μικροκυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Χρειάζονται όμως μεγαλύτερες μελέτες με πιο μακρό διάστημα παρακολούθησης για να διαπιστωθεί αν η βουφλομεδίλη μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο έλκους του άκρου ποδός στους διαβητικούς ασθενείς.

Abstract

Tsantilas D, Xatzitolios AI, Tziomalos K, Didagelos T, Papadimitriou D, Karamitsos D. Effects of buflomedil on the peripheral microcirculation in patients with type 2 diabetes mellitus without overt micro- or macrovascular disease. *Hellen Diabetol Chron* 2010; 2: 160-169.

The diabetic foot is a major complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Besides diabetic neuropathy, both macro- and microangiopathy play a role in the pathogenesis of the diabetic foot. The aim of the present study was to evaluate the effects of buflomedil on the peripheral microcirculation in patients with T2DM without overt micro- or macrovascular disease. Twenty-three patients who had had T2DM for less than 10 years [9 males, median age 61 years (range 58-64 years)] were randomized to receive buflomedil 600 mg/d for 6 months (n=12) or no treatment (n=11). Skin blood flow was assessed in the lower limbs at baseline and after 3 and 6 months. The following Doppler indices were recorded: volume, flow and velocity. Patients who were given buflomedil showed an increase in volume (p=0.039) and a trend for increase in both velocity and flow (p=0.097 for both parameters). In contrast, patients who did not receive any treatment experienced a decline in both volume and flow (p=0.045 and p=0.027, respectively) whereas velocity did not change (p=0.150). In conclusion, buflomedil appears to exert beneficial effects on the peripheral microcirculation in patients with T2DM without overt micro- or macrovascular disease.

Βιβλιογραφία

1. Ghanassia E, Villon L, Thuan Dit Dieudonne JF, et al. Long-term outcome and disability of diabetic patients hospitalized for diabetic foot ulcers: a 6.5-year follow-up study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1288-92.
2. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361: 1545-51.
3. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, et al. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and non-diabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. *Diabetes Care* 2009; 32: 275-80.
4. Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. The diabetic foot. *QJM* 2008; 101: 685-95.
5. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
6. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 Suppl 1: S3-S6.
7. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366: 1736-43.
8. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
9. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-8.
10. Diamantopoulos EJ, Grigoriadou M, Ifanti G, Raptis SA. Clinical and hemorheological effects of buflomedil in diabetic subjects with intermittent claudication. *Int Angiol* 2001; 20: 337-44.
11. Migdalis IN, Varvarigos N, Charalabides J, et al. Effects of buflomedil on early carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Int Angiol* 2001; 20: 126-30.
12. Tseng CH, Tai TY, Wu HP, Chuang LM, Lin BJ. The effect of oral buflomedil on microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 16: 117-22.
13. Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S62-S67.
14. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163: 884-92.
15. Keen D. Critical evaluation of the reliability and validity of ABPI measurement in leg ulcer assessment. *J Wound Care* 2008; 17: 530-3.
16. Tsantilas D, Hatzitolios AI, Tziomalos K, Papadimitriou DK. Buflomedil: potential new indications for an old agent. *Int Angiol* 2009 Jan 27 [Epub ahead of print].
17. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Mc Graw Hill, 2005: 237.
18. Clissold SP, Lynch S, Sorkin EM. Buflomedil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. *Drugs* 1987; 33: 430-60.
19. Van Acker K, Rillaerts E, De Leeuw I. The influence of buflomedil on blood viscosity parameters in insulin-dependent diabetic patients: a preliminary study. *Bio-med Pharmacother* 1989; 43: 219-22.
20. Le Devehat C, Vimeux M, Bondoux G, Khodabandehlou T. Effects of buflomedil on microvascular disorders in diabetic patients. *Blood Vessels* 1991; 28(Suppl 1): 38-43.
21. Leizerovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008; 117: 816-22.

22. *Buhler-Singer S, Hiller D, Boateng B, et al.* [Disordered cutaneous microcirculation in diabetic neuropathic foot ulcer. Is modification by retrograde transvenous perfusion therapy possible?]. *Hautarzt* 1995; 46: 400-5.
23. *Kjaergaard JJ, Ditzel J.* The effect of buflomedil in diabetic retinopathy estimated by ocular fluorophotometry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 6: 257-63.
24. *Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M.* Tissular oxygenation and venoarteriolar reflex disturbances in diabetes mellitus: vasoregulator effect of Buflomedil. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21: 329-34.
25. *Partsch H, Jochmann W, Mostbeck A, Hirschl M.* [Nuclear medicine studies of tissue concentration and hemodynamic effects of retrograde intravenous pressure infusions]. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143: 172-6.
26. *Seidel C, Richter UG, Buhler S, Hornstein OP.* Drug therapy of diabetic neuropathic foot ulcers: transvenous retrograde perfusion versus systemic regimen. *Vasa* 1991; 20: 388-93.
27. *Zhou M, Lei MX.* [Clinical study of the effect of buflomedil on peripheral neuropathy in diabetic patients]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2001; 26: 239-40.
28. *Stansberry KB, Shapiro SA, Hill MA, et al.* Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 715-21.
29. *Stansberry KB, Hill MA, Shapiro SA, et al.* Impairment of peripheral blood flow responses in diabetes resembles an enhanced aging effect. *Diabetes Care* 1997; 20: 1711-6.
30. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
31. Standards of medical care in diabetes—2009 *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S13-S61.
32. *Nash DT.* Alpha-adrenergic blockers: mechanism of action, blood pressure control, and effects of lipoprotein metabolism. *Clin Cardiol* 1990; 13: 764-72.
33. *Pool JL, Lenz ML, Taylor AA.* Alpha 1-adrenoreceptor blockade and the molecular basis of lipid metabolism alterations. *J Hum Hypertens* 1990; 4 Suppl 3: 23-33.
34. *Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP.* Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1143-60.
35. *Bennett GS, Garrett NE, Diemel LT, Brain SD, Tomlinson DR.* Neurogenic cutaneous vasodilatation and plasma extravasation in diabetic rats: effect of insulin and nerve growth factor. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1573-9.
36. *O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, et al.* The effects of cilostazol on peripheral neuropathy in diabetic patients with peripheral arterial disease. *Angiology* 2008; 59: 695-704.
37. *Rendell M, Bamisedun O.* Skin blood flow and current perception in pentoxifylline-treated diabetic neuropathy. *Angiology* 1992; 43: 843-51.
38. *Forst T, Lubben G, Hohberg C, et al.* Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005; 12: 543-50.
39. *Giugliano D, Marfella R, Acampora R, et al.* Effects of perindopril and carvedilol on endothelium-dependent vascular functions in patients with diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 1998; 21: 631-6.
40. *Chowienczyk PJ, Brett SE, Gopaul NK, et al.* Oral treatment with an antioxidant (raxofelast) reduces oxidative stress and improves endothelial function in men with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 974-7.
41. *Clemens A, Klevesath MS, Hofmann M, et al.* Octreotide (somatostatin analog) treatment reduces endothelial cell dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1999; 48: 1236-40.
42. *Gschwandtner ME, Koppensteiner R, Maca T, et al.* Spontaneous laser doppler flux distribution in ischemic ulcers and the effect of prostanoids: a crossover study comparing the acute action of prostaglandin E1 and iloprost vs saline. *Microvasc Res* 1996; 51: 29-38.

Λέξεις-κλειδιά:

Laser Doppler
Μακροαγγειακή νόσος
Μικροαγγειακή νόσος

Key-words:

Laser Doppler
Macrovascular disease
Microvascular disease