

Ινσουλινική αντίσταση, θρόμβωση και αγγειακός κίνδυνος σε διαβητικά άτομα τύπου 2

A. Αντωνόπουλος

Περίληψη

Η ινσουλινική αντίσταση χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναμία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαταραχή του πηκτικού και ινωδολυτικού μηχανισμού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες, μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς, προάγουν την αθηροθρομβωτική προδιάθεση στη επί ρήξη της αθηρωματικής πλάκας στα διαβητικά άτομα τύπου 2. Για τον λόγο αυτό επιβάλλεται η αντιμετώπιση του συνδρόμου της ινσουλινικής αντίστασης με παρέμβαση είτε υγειονομική είτε φαρμακευτική.

Εισαγωγή

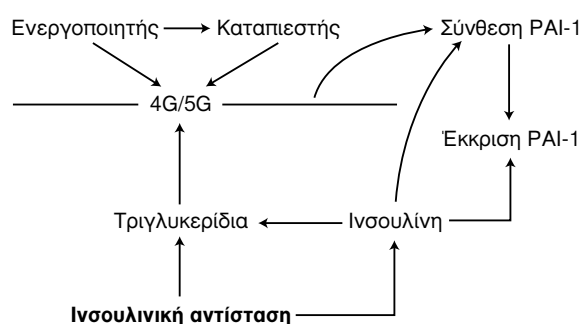
Ο Διαβήτης Τύπου 2 είναι μία χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας και την ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών. Οι τελευταίες μπορεί να αφορούν είτε τα μικρά αγγεία με κύριες εκδηλώσεις από τους οφθαλμούς, τους νεφρούς και τα νεύρα ή τα μεγάλα αγγεία με κύριες εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ίσως η κυριότερη αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας στα άτομα με Διαβήτη τύπου 2. Για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου στα ανωτέρω άτομα τώρα ενοχοποιούνται όχι μόνον η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία ή η συνυπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση αλλά σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται να διαδραματίζουν οι διαταραχές της πηκτικότητας και κυρίως του ινωδολυτικού μηχανισμού τις οποίες θα αναλύσουμε στη παρούσα ανασκόπηση.

Αθηροθρόμβωση και έμφραγμα μυοκαρδίου

Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας στο αγγειακό τοίχωμα αρχίζει σε νεαρή ηλικία όπως αποδεικνύεται από νεκροτομικά ευρήματα σε εφήβους αλλά και σε άτομα νεαρότερης ηλικίας που χαρακτηρίζονται από την υπερπλασία των λείων μυικών ινών και την ύπαρξη της λιπαρής γραμμής (fatty streak). Οι αρχικές αλλοιώσεις με την αύξηση της ηλικίας δημιουργούν τις αθηρωματικές πλάκες. Η αθηροσκλήρωση θεωρείται σύνολο παθολογικών μεταβολών που αφορούν όχι μόνον τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα λείων μυικών ινών) αλλά και τα φλεγμονώδη κύτταρα του αίματος (T λεμ-

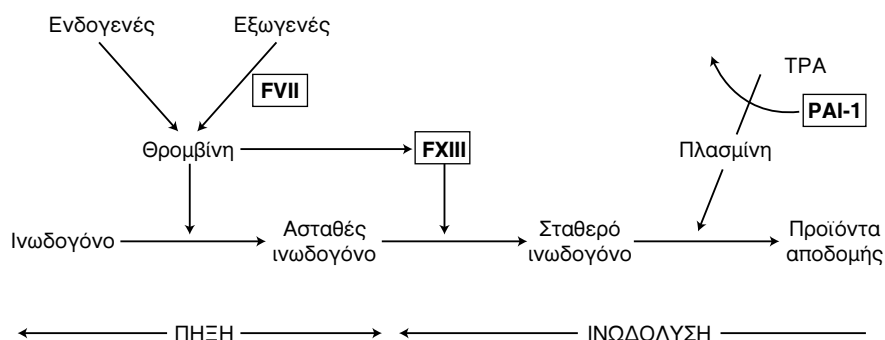
φοκύτταρα, μονοπύρηνια ουδετερόφιλα, ιστιοκύτταρα) που συμβάλλουν καθοριστικά στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου, όπως χημικοί (LDL-χοληστερόλη) ή μηχανικοί (αρτηριακή υπέρταση), διευκολύνουν την διείσδυση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα που καταβροχθίζουν την LDL-χοληστερόλη και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Τα αφρώδη κύτταρα μαζί με τα άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, που μεταναστεύουν από την κυκλοφορία του αίματος προσελκυσμένα από τις χημειοτακτικές ουσίες που εκκρίνει το ενδοθήλιο, καθώς και οι ίνες του κολλαγόνου και της ελαστίνης, που εκκρίνουν τα κύτταρα των λειών μυϊκών ινών, σχηματίζουν την αθηροσκληρωτική πλάκα. Οι τελευταίες αυξάνονται σε μέγεθος και αρχίζουν να προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις για πρώτη φορά κατά την μέση ηλικία των 40-50 ετών. Μερικές από τις αθηρωματικές πλάκες, ανεξαρτήτως μεγέθους, χαρακτηρίζονται ασταθείς, διότι περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα λυτικών ουσιών, όπως είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, και μικρότερη ποσότητα σταθεροποιητικών ουσιών, όπως είναι οι ίνες κολλαγόνου, με κύρια εκδήλωση την εύκολη ρήξη στην επιφάνειά τους, που οδηγεί σε επαφή της ανώμαλης προθρομβωτικής επιφάνειας με τα στοιχεία του αίματος, γεγονός καθοριστικό για τη δημιουργία των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων¹⁻⁵. Με τον ανωτέρω μηχανισμό η αθηρωματική πλάκα ενεργοποιεί τον αιμοστατικό μηχανισμό με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβου που προκαλεί μερική ή ολική αγγειακή απόφραξη. Σήμερα οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στη δημιουργία του αθηρωματικού θρομβωτικού συνδρόμου είναι γνωστοί και περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, την υπεργλυκαιμία και τη δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και από χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης στο αίμα. Οι παράγοντες κινδύνου και η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας φαίνονται στο σχήμα 1.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες κινδύνου. Μεταξύ αυτών σημαντική θέση κατέχει ο Διαβήτης τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου σε αμφότερα τα φύλα. Μάλιστα, ο Διαβήτης τύπου 2 μειώνει ή/και καταργεί την καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Το 1988 ο G. Reaven πρότει-

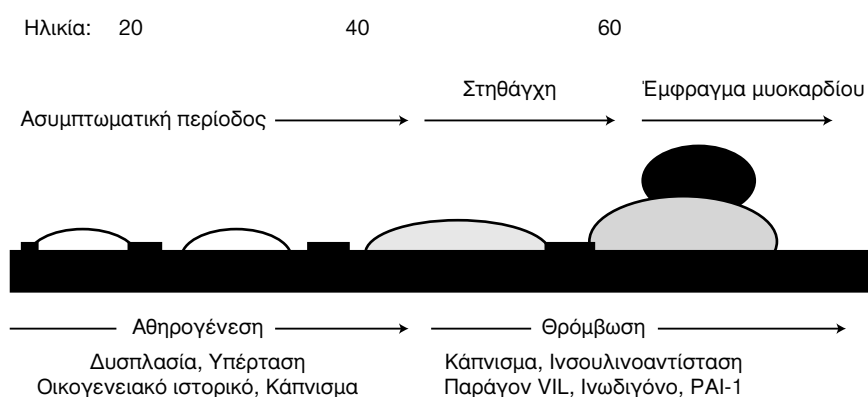


Σχ. 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης και εξέλιξης αθηρωματικής πλάκας.

νε και τελικώς καθιέρωσε ένα σύνδρομο αποτελούμενο από αθηρογενετικούς παράγοντες κινδύνου, κύριο χαρακτηριστικό των οποίων είναι η ύπαρξη ινσουλινικής αντίστασης, που μπορεί να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα με Διαβήτη τύπου 2⁶. Έτσι, το σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης ή σύνδρομο X μπορεί να συνδυάσει την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναίμια, που αποτελούν τα κύρια στοιχεία του Διαβήτη τύπου 2, με την αρτηριακή υπέρταση, με την δυσλιπιδαιμία, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL-χοληστερόλης και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης στο αίμα και με την καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, γνωρίζουμε σήμερα ότι το σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης δύναται να συνυπάρχει με καταστάσεις ευγλυκαιμίας αλλά και παθολογικής σακχαραιμικής καμπύλης. Πράγματι, από την μελέτη DECODE^{7,8}, στην οποία μετείχαν 18000 άνδρες και 7300 γυναίκες από 13 κέντρα μελέτης ατόμων με Διαβήτη τύπου 2 από 9 Ευρωπαϊκές χώρες, βρέθηκε ότι η επίπτωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) ήταν στην ηλικιακή ομάδα 30-39 ετών 8.9% στους άνδρες και 8.3% στις γυναίκες, ενώ στην ηλικιακή ομάδα 80-89 ετών ήταν 36.2% και 33.2% αντίστοιχα. Ομοίως, από την ίδια μελέτη σε σύνολο 3174 ατόμων ηλικίας 30-74 ετών διαπιστώθηκε ότι όσο αυξανόταν η γλυκόζη αίματος νηστείας (ΓΑΝ) και η γλυκόζη αίματος στις δύο ώρες από την έναρξη της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (ΜΓ2h) τόσο αυξανόταν και η θνητότητα από όλα τα αίτια. Έτσι, για τα επίπεδα ΓΑΝ/ ΜΓ2h ≤110 mg/dl/140mg/dl (φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, ΦΑΓ), <126 mg/dl / 140-200 mg/dl (ΔΑΓ), <126 mg/dl / ≥200 mg/dl (μη διαγνωσμένος Διαβήτης τύπου 2) και >126 mg/dl / ≥200 mg/dl (ΣΔ2) η θνητότητα από όλα τα αίτια ήταν 8%, 12%, 15% και 16% αντίστοιχα, ενώ μόνον από καρδιαγγειακά αί-



Σχ. 2. Μηχανισμοί πήξεως και ινωδολύσης.



Σχ. 3. Σχέσεις μεταξύ ινσουλινικής αντίστασης και μηχανισμών πήξεως και ινωδολύσης.

τια, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ήταν 8%, 12%, 18% και 28% αντίστοιχα. Επίσης, ο Tomimaga και συν.⁹ διαπίστωσε ότι η διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose) δεν συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, όπως συμβαίνει με την ΜΓ2h, ενώ ο Meigs και συν.¹⁰ έδειξε ότι τα άτομα με ΔΑΓ είχαν 1,5 φορές (95% CI 0,7-3,4) μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε σύγκριση προς τα άτομα με τους έχοντες φυσιολογική γλυκόζη αίματος. Οι παρατηρήσεις αυτές θεωρούνται σημαντικές γιατί μπορούν να ερμηνεύσουν τις πρώιμες αγγειακές βλάβες που παρατηρούνται σε άτομα νεαρής ηλικίας με οικογενειακό ιστορικό ινσουλινικής αντίστασης¹¹. Ομοίως, βρέθηκε ότι το σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα προθρομβωτικών παραγόντων στο αίμα, όπως είναι ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), ο παράγοντας VII, ο παράγοντας von Willebrand (vWF) και το ινωδογόνο¹². Πράγματι, γνωρίζουμε ότι αυξημένα επίπεδα στο αίμα του παράγοντα VII και του ινωδογόνου αυ-

ξάνουν τον κίνδυνο των θρομβώσεων ιδίως όταν συνυπάρχουν αλλοιωμένες επιφάνειες αθηρωματικών πλακών, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 αναστέλλουν το μηχανισμό της ινωδολύσης. Όλες αυτές οι αλλοιώσεις αυξάνουν τον κίνδυνο για τη δημιουργία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Σχ. 2). Έτσι, το σύνδρομο X ή σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης ονομάζεται και αθηροθρομβωτικό σύνδρομο (Σχ. 3).

Μηχανισμοί πήξης και ινωδολύσης

Οι μηχανισμοί πήξης και ινωδολύσης διέπονται από μία σταθερή ισορροπία και ο σχηματισμός θρόμβου είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς ενζυμικών αντιδράσεων που ενεργοποιούνται κάτω από ειδικές συνθήκες (Σχ. 2). Ο μηχανισμός της πήξεως ενεργοποιείται από ενδογενή ή εξωγενή αίτια. Η εξωγενής οδός ενεργοποιείται μετά από ιστική βλάβη με αποτέλεσμα την έκκριση ιστικών παραγόντων. Οι ιστικοί παράγοντες ενεργοποιούν τον παράγοντα VII και αυτός ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Η ενδογενής οδός αρχίζει με την ενεργοποίηση του παράγοντα XII και αυτός

κατόπιν ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Ο παράγοντας X ενεργοποιεί την προθρομβίνη και σχηματίζει θρομβίνη. Η τελευταία ενεργοποιεί το ινωδογόνο και το μετατρέπει σε ινώδες. Το ινώδες αποτελεί τον πυρήνα του σχηματιζόμενου θρόμβου, η σταθεροποίηση του οποίου γίνεται από τον παράγοντα XIII. Στο μηχανισμό πήξης ενεργά συμμετέχουν τα αιμοπετάλια τόσο με ουσίες που περιέχουν και εκκρίνουν όσο και με τα φαινόμενα της προσκόλλησης (adhesion) και συσσώρευσης (aggregation). Έτσι, οι υπενδοθηλιακές ίνες του κολλαγόνου συνδέονται με τον παράγοντα von Willebrand που συνδέεται και με τον ενεργοποιημένο αιμοπεταλιακό παράγοντα GrIb/IX με αποτέλεσμα την προσήλωση των αιμοπεταλίων. Η προσήλωση των αιμοπεταλίων προάγει την ενεργοποίηση του επιφανειακού αιμοπεταλιακού παράγοντα GrIb/IIIa που συνδέεται με τους παράγοντες vW και ινωδογόνο οδηγώντας στην καθήλωση των αιμοπεταλίων στο σχηματισθέντα θρόμβο. Ο ρόλος του ινωδολυτικού μηχανισμού είναι η λύση του σχηματισθέντος θρόμβου ώστε μεταξύ των δύο συστημάτων να επικρατεί, όπως προαναφέρθηκε, ισορροπία. Η ενεργοποίηση του συστήματος γίνεται με τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη με την ενζυμική δράση του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) και της ουροκινάσης. Η δράση του t-PA στο πλάσμα αναστέλλεται από τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1). Όταν σχηματίζεται το ινώδες στο αγγειακό δίκτυο το t-PA και το πλασμινογόνο συνδέονται μαζί του και προστατεύονται από τυχόν αναστολή της δράσης τους. Με τον τρόπο αυτό το ινώδες διευκολύνει την καταστροφή του, ενώ εμποδίζει τη συστηματική ινωδόλυση ή ινωδογονόλυση.

Αιμόσταση και αγγειακή νόσος

Ινωδογόνο

Από όλους τους παράγοντες του μηχανισμού πήξεως βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα σταθερά συνοδεύονται με θρομβωτικές αγγειακές επιπλοκές. Αυτό αποδείχθηκε από διάφορες μελέτες όπως είναι η Northwick Park Heart Study, η μελέτη του Gothenburg και η PROCAM μελέτη όπου τα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα συσχετίστηκαν με την έκβαση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου¹³⁻¹⁵. Ομοίως, από την Scottish Heart Health Study¹⁶ βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα

σχετίζονται με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η υπέρταση, ο διαβήτης τύπου 2, το κάπνισμα και η ύπαρξη περιφερειακής αγγειακής νόσου. Μάλιστα, το κάπνισμα βρέθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα και προάγει την ανάπτυξη της αγγειακής νόσου. Ο Antonopoulos et al¹⁷ έδειξαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές των επιπέδων του ινωδογόνου στο αίμα μεταξύ ινσουλινοθεραπευόμενων και μη ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών ατόμων τύπου 2 ($377,47 \pm 138,04$ έναντι $390,46 \pm 117,78$, $p < 0,05$). Η ίδια ερευνητική ομάδα μελέτησε τα επίπεδα του ινωδογόνου σε υπερτασικά διαβητικά άτομα τύπου 2 ανεξαρτήτως θεραπευτικού σχήματος και έδειξε ότι τα υπερτασικά άτομα είχαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα συγκρινόμενα προς τα μη υπερτασικά άτομα ($420,91 \pm 127,11$ έναντι $334,76 \pm 103,22$, $p = 0,008$). Ομοίως, βρέθηκε ότι οι υπερτασικές διαβητικές γυναίκες τύπου 2 είχαν σημαντικά μεγαλύτερα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα σε σύγκριση με μη υπερτασικές γυναίκες ($431,77 \pm 138,58$ έναντι $334,78 \pm 127,11$, $p = 0,01$). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα έντονα σχετίζονται με τα επίπεδα στο αίμα της ολικής και LDL-χοληστερόλης, της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής υπέρτασης¹⁸. Εξάλλου, μελέτη χορήγησης μικτού γεύματος σε διαβητικά άτομα τύπου 2 έδειξε αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου μεταγευματικά³³.

Παράγοντας VII

Από την μελέτη Northwick Park Heart¹³ βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VII στο αίμα συνοδεύονται από θανατηφόρο έκβαση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 1500 άνδρες λευκής φυλής. Σε 109 άτομα από αυτούς διαπιστώθηκε πρώτο επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου στην επόμενη πενταετία ήταν αυξημένος κατά 62% εάν τα επίπεδα του παράγοντα VII στο αίμα ήταν αυξημένα κατά μία μονάδα σταθερής απόκλισης. Από την μελέτη PROCAM¹⁵ βρέθηκε ότι όσοι είχαν επεισόδιο στεφανιαίας νόσου είχαν αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VII στο αίμα και ότι ο παράγοντας VII ήταν μη ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Το τελευταίο εύρημα επιβεβαιώθηκε και από την Edinburgh Artery Study¹⁹. Αντίθετα, από την μελέτη ECTIM²⁰ βρέθηκε ότι αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VII στο αίμα εί-

χαν οι υγιείς μάρτυρες συγκρινόμενοι με τους έχοντες στεφανιαία νόσο.

Ινσουλινική αντίσταση και σύστημα αιμόστασης

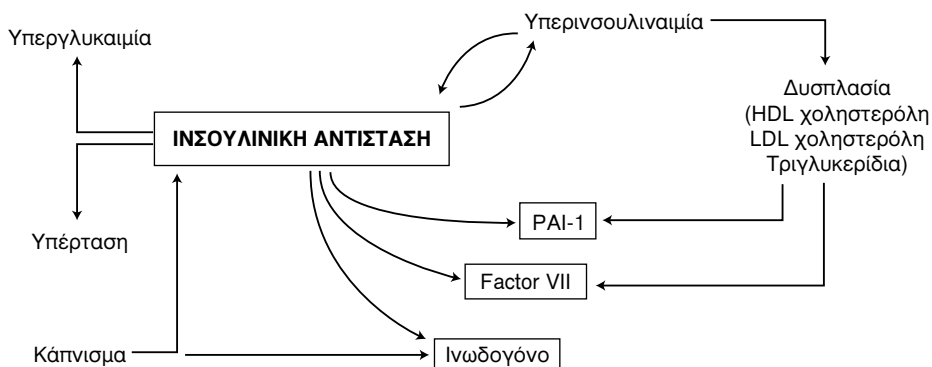
Ινωδόλυση

Στο σύνδρομο της ινσουλινικής αντίστασης οι διαταραχές του μηχανισμού αιμόστασης χαρακτηρίζονται από τα αυξημένα επίπεδα στο αίμα του PAI-1, τα οποία από μελέτες τόσο σε διαβητικά άτομα και σε συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ατόμων όσο και σε μη διαβητικά άτομα με ινσουλινική αντίσταση βρέθηκε ότι σχετίζονται έντονα με τα επίπεδα στο αίμα των τριγλυκεριδίων, της ινσουλίνης καθώς και με το δείκτη μάζας σώματος^{21,22}. Μολονότι δεν υπάρχει σαφής εξήγηση γιατί το σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης συνδέεται με αυξημένα επίπεδα στο αίμα του PAI-1, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλίνη αυξάνει την έκκριση του PAI-1 από τα ηπατικά κύτταρα, επομένως το σύνδρομο της ινσουλινικής αντίστασης που χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναμία, έντονα προάγει την έκκριση του PAI-1 από τα ηπατικά κύτταρα και αυξάνει τα επίπεδά του στο αίμα. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του αίματος αυξάνουν την σύνθεση του PAI-1 στο ηπατικό κύτταρο δια μέσου του LDL-υποδοχέα, ενώ θεωρείται πιθανή η συνεργική δράση των τριγλυκεριδίων και της ινσουλίνης στην κατεύθυνση αυτή. Ομοίως, περιβαλλοντολογικοί και γενετικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ότι επηρεάζουν τα επίπεδα του PAI-1 στο αίμα στο σύνδρομο της ινσουλινικής αντίστασης. Ο πολυμορφισμός 4G/5G συνδέεται με αυξημένα επίπεδα στο αίμα του PAI-1 και των τριγλυκεριδίων. Έτσι οι ομοζυγώτες 4G/4G έχουν μεγαλύτερα επίπεδα PAI-1 στο αίμα σε σχέση με τους ετε-

ροζυγώτες 4G/5G και τους ομοζυγώτες 5G/5G^{23,24}. Η αύξηση αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη εάν συνυπάρχει υπερτριγλυκεριδαμία που υποδηλώνει ιδιαίτερη γονοτυπική έκφραση και πιθανόν ερμηνεύεται από την γεινίαση των γονιδίων PAI-1 και 4G/5G^{25,26}. Επιπλέον, η έκκριση του PAI-1 από τα λιπώδη κύτταρα ρυθμίζεται από τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα και επομένως επί καταστάσεων υπερινσουλιναμίας η αύξηση των επιπέδων του PAI-1 στο αίμα οφείλεται στην υπερπαραγωγή του από τα λιπώδη κύτταρα ιδίως του μείζονος επιπλόου²⁷ (Σχ. 4). Τα επίπεδα στο αίμα του t-PA είναι επίσης αυξημένα στο σύνδρομο της ινσουλινικής αντίστασης χωρίς ο μηχανισμός να είναι γνωστός. Επίσης, το tPA θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου διότι προκαλεί προθρομβωτική κατάσταση.

Πήξη

Είναι γνωστό ότι το σύνδρομο ινσουλινικής αντίστασης συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα στο αίμα PAI-1, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλοι αιμοστατικοί παράγοντες, που θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, αυξάνονται στο σύνδρομο. Οι περισσότερες μελέτες σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν αυξημένα επίπεδα στο αίμα του PAI-1²⁸, ενώ μία μελέτη βρήκε αυξημένα επίπεδα μόνον σε ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα διαβητικά άτομα με μικροαλβουμινουρία έχουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα και αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, ενώ τα επίπεδα του ινωδογόνου στο αίμα συνδέονται με την ινσουλινική αντίσταση, το δείκτη μάζας σώματος και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Ομοίως, βρέθηκε ότι



Σχ. 4. Αλληλοεπίδραση μεταξύ ινσουλινικής αντίστασης και γονιδίου.

τα επίπεδα του παράγοντα VII στο αίμα είναι αυξημένα στα διαβητικά άτομα. Τούτο αποδίδεται σε γονιδιακή δράση αφού τα ίδια άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα και ινσουλινική αντίσταση. Οι διαβητικές γυναίκες έχουν αυξημένα επίπεδα στο αίμα των παραγόντων VII και PAI-1 γεγονός που ερμηνεύει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχει η ομάδα αυτή, ενώ το ίδιο έχει παρατηρηθεί και σε συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών ατόμων²⁹⁻³¹. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του συνδρόμου ινσουλινικής αντίστασης και του παράγοντα XIII, που είναι ο σταθεροποιητής του ινώδους και οποιαδήποτε ανωμαλία του δύναται να προκαλέσει αποσταθεροποίηση του μηχανισμού ινωδόλυσης. Έτσι, ο πολυμορφισμός του παράγοντα XIII, που προκύπτει από την αντικατάσταση στην άλυσο α, στη θέση 34, του αμινοξέος βαλίνη από λευκίνη (Val34Leu) θεωρείται ευεργετικός και καρδιοπροστατευτικός. Μελέτη που αξιολόγησε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό Ο.Ε.Μ. στηρίζομενη σε κριτήρια της Π.Ο.Υ. και στεφανιογραφικών δεδομένων έδειξε ότι η συχνότητα του πολυμορφισμού Val34Leu ήταν σημαντικά μικρότερη στους μη έχοντες Ο.Ε.Μ. από τους έχοντες (32 έναντι 50%, $p=0,0009$) και ακόμη μικρότερη στην ομάδα μαρτύρων (32 έναντι 48%, $p=0,005$). Οι ασθενείς με Val34Leu και ιστορικό Ο.Ε.Μ. παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα στο αίμα PAI-1 και παρουσία ινσουλινικής αντίστασης, γεγονός που σημαίνει κατάργηση της καρδιοπροστατευτικής δράσης του Val34Leu και διαταραχή του ινωδολυτικού μηχανισμού³². Ο Ιωαννίδης και συν. διαπίστωσαν αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα στο αίμα του ινωδογόνου, των κλασμάτων προθρομβίνης 1 και 2 και του συμπλέγματος θρομβίνης-αντιθρομβίνης μετά την χορήγηση μεικτού γεύματος σε διαβητικά άτομα τύπου 2. Η αύξηση αυτή πιθανόν οφείλετο σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία και μειώθηκε με την εφάπαξ χορήγηση γλυβενκλαμίδης³³.

Αντιμετώπιση της ινσουλινικής αντίστασης

Τα ευρήματα της μελέτης U.K.P.D.S. έδειξαν ότι οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται στα διαβητικά άτομα τύπου 2 και αποτελούν το σύνδρομο της ινσουλινικής αντίστασης πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά. Έτσι, η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες έχουν ευεργετική επίδραση στην πρόληψη των επιπλοκών που αναπτύσσονται στα διαβητικά άτομα τύπου 2, ενώ η μετφορμίνη είναι ιδιαίτερα ευεργετική στα υπέρβαρα διαβητικά άτομα τύπου 2 διότι όχι μόνον μειώνει το σω-

ματικό βάρος αλλά βελτιώνει την ινσουλινική αντίσταση και την αιμόσταση³⁴⁻³⁶. Ιδιαίτερα, η βελτίωση της τελευταίας γίνεται με την μείωση των επιπέδων στο αίμα του PAI-1 και του παράγοντα VII. Οι θειαζολινεδιόνες είναι νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, με κύριους εκπροσώπους την πιογλιταζόνη και την ροσιγλιταζόνη, που δρουν με σύνδεση προς τους υποδοχείς PPAR γ των κυττάρων του υποδόριου λιπώδους ιστού. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR γ στα ανώτερω κύτταρα οδηγεί σε υπερχατανάλωση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids, FFA), σε μείωση της ηπατικής νεογλυκογένεσης και σε αύξηση της ινσουλινικής ευαισθησίας στους μυς. Η τελευταία δράση, πιθανώς, οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της αντιπονεκτίνης στο πλάσμα που θεωρείται ενισχυτής της ινσουλινικής ευαισθησίας. Τελικά, οι θειαζολινεδιόνες με την ενεργοποίηση των PPAR γ υποδοχέων στα κύτταρα του λιπώδους ιστού οδηγούν σε μείωση του σπλαγχνικού λίπους και σε αύξηση του υποδόριου λίπους. Επομένως, η βελτίωση της ινσουλινικής αντίστασης με τις θειαζολινεδιόνες μέσω των PPAR γ υποδοχέων προκαλεί βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου με αναστολή της δράσης των μεταλλοπρωτεϊναιών, της έκλυσης των χημειοτακτικών ουσιών και της μετανάστευσης των φλεγμονωδών κυττάρων του αίματος στον υπενοθηλιακό χώρο με τελικό στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής εξεργασίας στα άτομα με ινσουλινική αντίσταση μεταξύ των οποίων πρωτεύουσα θέση έχουν εκείνα με Διαβήτη τύπου 2³⁷⁻⁴². Από την μελέτη STOP-NIDDM⁴³ βρέθηκε ότι η χορήγηση ακαρβόζης (αναστολέας των α-γλυκοσιδασών) σε δόση 100 mg x 3 ημερησίως σε άτομα με ΔΑΓ διάρκειας περίπου 40 μηνών προκαλεί μείωση του κινδύνου ανάπτυξης Διαβήτη τύπου 2 κατά 36%, ομαλοποίηση της ΔΑΓ κατά 30%, μείωση του κινδύνου ανάπτυξης νέων περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης κατά 34% και μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά 49%. Επομένως, η ακαρβόζη, είτε μόνη ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά δισκία, μειώνει σημαντικά την ινσουλινική αντίσταση και τον συνεπαγόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁴⁴. Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η Δανική μελέτη The Steno-2 Study⁴⁵ με συμμετοχή 160 ατόμων με Διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία διάρκειας περίπου 8 ετών. Η ομάδα της επιπλέον φαρμακευτικής παρέμβασης με αντιυπερτασική, υπολιπιδαι-

μική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πέραν της αντιδιαβητικής αγωγής έδειξε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 47% (95% CI 0,24-0,73).

Abstract

Antonopoulos A. Coronary risk insulin resistance, thrombosis in diabetic patients type 2. Hellen Diabetol Chron 2004; 1: 25 - 32.

Insulin resistance is the cornerstone of hyperinsulinaemia, type 2 diabetes, hypertension, dyslipidaemia and remarkable alterations in the coagulation and fibrinolytic pathways. All these abnormalities potentiate the atherothrombotic process following the plaque rupture, whilst the main and major features still remain either an acute myocardial infarction or a stroke episode. Thus, type 2 diabetic patients have an increased risk of life threatening conditions which demand either a diet modification or/and a pharmacological intervention.

Βιβλιογραφία

1. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
2. Thompson SG, Kiensat J, Pyke S, et al. Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
3. Marx N, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their role in the vessel wall: possible mediators of cardiovascular risk? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 203-10.
4. Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, et al. PPAR activators as antiinflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res* 2002; 90: 703-10.
5. Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al. PPAR- α activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999; 99: 3125-31.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
7. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe.* *Lancet* 1999; 354: 617-21.
8. The DECODE Study Group. Age and sex specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 24: 1397-402.
9. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-24.
10. Meigs GS, Larson MG, D'Agostino, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1313-19.
11. Bao W, Srinavan SR, Valdez R, et al. Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *J Am Med Assoc* 1998; 278: 1749-54.
12. Gough SCL, Grant PJ. The fibrinolytic system in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1991; 8: 898-905.
13. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park study. *Lancet* 1986; 2: 533-37.
14. Wilhelmsen I, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-5.
15. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 54-9.
16. Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, et al. Fibrinogen in relation to a personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69:338.
17. Antonopoulos AP, Pavlopoulos CH, et al. Does insulin treatment affect fibrinogen concentration in type 2 diabetic patients? (Preliminary report). Abstract volume of the 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. PS62,A204, Abs. 782. Jerusalem, September 17-21, 2000.
18. Pavlopoulos CH, Antonopoulos AP. Serum fibrinogen concentration in hypertensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice, Abstract book, 17th International Diabetes Federation Congress.* P543, S132, Mexico City, November 5-10, 2000.
19. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR, et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3321.
20. Lane A, Green F, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Humphries S, Evans A, Luc G, Cambou JP, Arveiler D, Cambien F. Factor VII Arg/Gln353 polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction (MI) and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indication of MI risk in the ECTIM study. *Arteriosclerosis* 1996; 119.
21. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen inactivator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991; 34: 457-62.
22. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. PAI-1 concentrations in first degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes: metabolic and genetic associations. *Thromb Haemostas* 1997; 77: 357-61.
23. Ye S, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of plasminogen

- activator inhibitor-1 gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 837-41.
24. *Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, et al.* Allele specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad sci* 1995; 92: 1851-5.
 25. *Sironi L, Mussoni L, Prati L, et al.* Plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis and mRNA expression in Hep G2 cells are regulated by VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 89-96.
 26. *Mansfield MW, Stickland MH, Grant PG.* Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 842-47.
 27. *Alessi MC, Peiretti F, Morange P, et al.* Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue. Possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860-67.
 28. *Ganda OP, Arkin CF.* Hyperfibrinogenaemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15: 1245-50.
 29. *Mansfield MW, Heywood DM, Grant PJ.* Circulating levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation* 1996; 94: 2171-76.
 30. *Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al.* Activation of tissue factor induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114-20.
 31. *Zitoun D, Bara L, Basdevant A, et al.* Levels of factor VIIc associated with decreased tissue factor pathway inhibitor and increased plasminogen activator inhibitor-1 dyslipidaemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 1: 77-81.
 32. *Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, et al.* Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemostas* 1998; 79: 8-13.
 33. *Ioannidis I, Tsoukala C, Panayotopoulou C, et al.* Effects of glivenclamide on postprandial coagulation activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 204-07.
 34. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 35. *Grant PJ.* The effects of metformin on cardiovascular risk factors. *Diabet Metab Rev* 1995; 11: S43-S50.
 36. *Grant PJ.* The effects of high and medium dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 64-66.
 37. *Boden G.* Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2002; 5: 545-49.
 38. *Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al.* Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-19.
 39. *DeFronzo RA.* Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999; 131: 281-303.
 40. *Glass CK.* Antiatherogenic effects of thiazolidinediones? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 295-6.
 41. *Collins AR, Meechan WP, Kintscher U, et al.* Troglitazone inhibits formation of early atherosclerotic lesions in diabetic and nondiabetic low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2001; 21: 365-71.
 42. *Hsueh WA, Law RE.* PPARgamma and atherosclerosis: effects on cell growth and movement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1891-95.
 43. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.* Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-96.
 44. *Αντωνόπουλος ΑΠ.* Η θεραπευτική συμβολή της ακαρβόζης στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. *Εις: Αντιμετώπιση συνήθων παθήσεων από το γαστροπρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Υπό έκδοση* 2004.
 45. *Gaede P, Pernille V, Larsen N, et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
 Ινσουλινική αντίσταση
 Ινωδόλυση
 Καρδιαγγειακή νόσος

Key words:

Diabetes mellitus type 2
 Insulin resistance
 Fibrinolysis
 Cardiovascular disease