

J. Robinson Singleton¹, A. Gordon Smith^{1, 2}, James W. Russell³, Eva L. Feldman³

¹Department of Neurology, University of Utah, Salt Lake City, Utah

²Department of Pathology, University of Utah, Salt Lake City, Utah

³Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Powikłania mikronaczyniowe związane z upośledzoną tolerancją glukozy

Perspektywy w leczeniu cukrzycy

Microvascular complications of impaired glucose tolerance
Perspectives in diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2003; 52: 2867–2873

STRESZCZENIE

Upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) jest wskaźnikiem insulinooporności i czynnikiem predykcyjnym powikłań naczyniowych o charakterze makro- i mikroangiopatii, niezależnie od stopnia zaawansowania cukrzycy. U chorych z IGT istotnie zwiększa się ryzyko zgonu i chorobowości związane z zawałem serca, udarem mózgu i zmianami okluzyjnymi dużych naczyń. Upośledzona tolerancja glukozy jest bardziej wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym chorób układu sercowo-naczyniowego niż nieprawidłowa glikemia na czczo prawdopodobnie dlatego, że jest lepszym miernikiem insulinooporności. Ponadto, IGT wykazuje niezależny związek z tradycyjnymi powikłaniami cukrzycy o charakterze mikroangiopatii, w tym również z retinopatią, nefropatią i polineuropatią, które są tematem niniejszego opracowania. Hamowanie zależ-

nego od tlenu azotu rozszerzenia naczyń, uszkodzenie śródbłonna spowodowane zwiększonym uwalnianiem z adipocytów wolnych kwasów tłuszczowych i adipocytokin oraz uszkodzenia śródbłonna i komórek narządów docelowych spowodowane bezpośrednio przez zmiany metaboliczne przyczyniają się do powstania zmian naczyniowych. Wczesne wykrycie IGT pozwala wprowadzić ścisłą dietę i zwiększoną aktywność fizyczną, co, jak udowodniono, znacznie skuteczniej poprawia glikemię poposiłkową i spowalnia progresję cukrzycy niż farmakoterapia. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu takie działania mogą ograniczyć rozwój powikłań.

Słowa kluczowe: powikłania mikronaczyniowe, upośledzona tolerancja glukozy, insulinooporność, cukrzyca

ABSTRACT

Impaired glucose tolerance (IGT) serves as a marker for the state of insulin resistance and predicts both large and small-vessel vascular complications, independent of a patient's progression to diabetes. Patients with IGT are at significantly increased risk for death and morbidity due to myocardial infarction, stroke, and large-vessel occlusive disease. IGT is more predictive of cardiovascular morbidity than impaired fasting glucose, probably because it is a better surrogate for the state of insulin resistance. IGT is also independently associated with traditional mi-

Adres do korespondencji: Eva L. Feldman, Professor and Director JDRF Center for the Study of Complications in Diabetes University of Michigan, Department of Neurology 4414 Kresge III 200 Zina Pitcher Place Ann Arbor, MI 48109 e-mail: efeldman@umich.edu

Copyright © 2003 by American Diabetes Association, Inc. American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 3, 161–169

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Wydanie polskie: Via Medica

crovascular complications of diabetes, including retinopathy, renal disease, and polyneuropathy, which are the topics of this review. Inhibition of nitric oxide-mediated vasodilation, endothelial injury due to increased release of free fatty acids and adipocytokines from adipocytes, and direct metabolic injury of endothelial and end-organ cells contribute to vascular complications. Early detection of IGT allows intensive diet and exercise modification, which has proven significantly more effective than drug therapy in normalizing postprandial glucose and inhibiting progression to diabetes. To what degree intervention will limit recognized complications is not known.

Key words: microvascular complications, impaired glucose tolerance, insulin resistance, diabetes

U około 10% Amerykanów w ciągu życia rozwinię się cukrzyca typu 2. Jednak u ponad 20% wystąpi łagodniejszy defekt metabolizmu węglowodanów — upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*). Upośledzona tolerancja glukozy, definiowana jako stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy wynoszące 140–199 mg/dl, odzwierciedla wątrobową glukoneogenezę i wolniejszy wychwyt glukozy z krwi przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową po posiłku. Doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) jest bardziej czułą metodą wykrywania wczesnych nieprawidłowości w regulacji gospodarki węglowodanowej niż glikemia na czczo lub stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Według literatury fachowej IGT wiąże się z powikłaniami tradycyjnie uznawanymi za wywołane cukrzycą. Należą do nich choroby spowodowane makroangiopatią (zawał serca i udar mózgu) oraz mikroangiopatią (retinopatia, mikroalbuminuria, polineuropatia). Uszkodzenia śródbłonka naczyń oraz narządów docelowych u osób z IGT są spowodowane wpływem przejściowej hiperglikemii i lipotoksyczności, a także wynikają z insulinooporności i kompensacyjnej hiperinsulinemii.

W niniejszym opracowaniu omówiono IGT i jej historię naturalną oraz przeanalizowano skutki kliniczne i patogenezę zmian metabolicznych oraz uszkodzenia śródbłonka spowodowane IGT. Autorzy szukali w bazie MEDLINE anglojęzycznych artykułów, które ukazały się od 1966 roku do czerwca 2003 roku i dotyczyły stanu zdrowia, a także obecności powikłań w zależności od IGT, hiperglikemii poposiłkowej i wczesnego stadium cukrzycy. Spraw-

dzili również, czy w piśmiennictwie wymienionym w wytypowanych pracach nie ma dodatkowych materiałów związanych z analizowanymi zagadnieniami. Autorzy wspólnie dokonali przeglądu piśmiennictwa, koncentrując się zwłaszcza na dostępnych danych z badań prospektywnych.

W porównaniu z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną, złożoną z osób z normoglikemią, u chorych z IGT występuje większe ogólne ryzyko zgonu [1, 2] oraz 2–5-krotnie większa liczba nowych przypadków choroby niedokrwiennej, zawałów serca zakończonych zgonem i udarów mózgu, niezależnie od stopnia progresji w kierunku cukrzycy [2, 3]. Wymienione powikłania makronaczyniowe IGT omówiono obszernie w wielu publikacjach. Autorzy niniejszej pracy koncentrują się na doniesieniach traktujących IGT jako przyczynę powikłań mikronaczyniowych: neuropatii obwodowej, retinopatii i mikroalbuminurii.

Rozpoznawanie upośledzonej tolerancji glukozy i jej historia naturalna

Spośród stosowanych rutynowo testów oceniających metabolizm glukozy, OGTT z oznaczeniem glikemii po 2 godzinach (2h OGTT) najwierniej odzwierciedla poposiłkową utylizację glukozy. Po całonocnej głodówce chorym pobrano krew do oznaczenia stężenia glukozy w surowicy bezpośrednio przed oraz 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g dekstrozy. Według obecnie obowiązujących kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) (tab. 1) stężenie glukozy w surowicy oznaczone po 2 godzinach, wynoszące 140–199 mg/dl świadczy o IGT,

Tabela 1. Kryteria ADA z 1997 roku [4] dotyczące IFG, IGT i cukrzycy

Stan metaboliczny	Glikemia na czczo [mg/dl]	Wartości 2h OGTT [mg/dl]	HbA _{1c} (%)
Prawidłowy	≤ 109	≤ 139	Nie dotyczy
IFG	110–125	Nie dotyczy	Nie dotyczy
IGT	Nie dotyczy	140–199	Nie dotyczy
Cukrzyca	≥ 126	≥ 200	Różne

American Diabetes Association (ADA) preferuje raczej IFG niż IGT z uwagi na prostotę badania, jednak uważa się, że oba parametry są równoznaczne. ADA nie zaleca oznaczania HbA_{1c} jako diagnostycznego testu rozpoznawania cukrzycy. Zwykle jako progową wartość HbA_{1c} dla cukrzycy przyjmuje się 6,1–7%. Nie uważa się, by określone wartości HbA_{1c} odpowiadały IGT lub IFG. IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy

natomiast przy glikemii równej co najmniej 200 mg/dl rozpoznaje się cukrzycę [4]. Kryteria ADA z 1997 roku podawały również zakres wartości glikemii na czczo (110–125 mg/dl) odpowiadający IGT, określane jako nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*). Jednak w wielu pracach wskazuje się, że OGTT jest bardziej czułą metodą wykrywania wczesnych zaburzeń metabolizmu glukozy niż oznaczenie glikemii na czczo. Różnica czułości obu metod jest szczególnie wyraźna w przypadku młodszych chorych: u 23 spośród 112 otyłych młodych osób (21%) stwierdzono IGT, a tylko u 1 osoby — IFG [5].

W przeprowadzonym ostatnio przesiewowym badaniu populacji niepoddanej selekcji wykazano, że chorobowość IGT w grupie wiekowej 50–59 lat wynosi 11,2%, u osób w wieku 60–75 lat osiąga wartość maksymalną i wynosi 14,2% i zmniejsza się u osób po 75. roku życia [6]. Badania historii naturalnej IGT wskazują, że jest to proces dynamiczny i odwracalny. Podczas badania przeprowadzonego w Finlandii wśród 200 osób powyżej 70. roku życia, u 1/3 zaobserwowano progresję od normoglikemii do IGT. W grupie pacjentów z IGT należących do badanej populacji u 1/3 nastąpiła normalizacja glikemii, natomiast u 1/5 rozwinęła się cukrzyca. U niemal 1/5 chorych, u których na początku badania rozpoznano cukrzycę, wartości glikemii osiągnęły poziom odpowiadający IGT [7]. Podczas badania *Diabetes Prevention Program* (DPP) 3244 osoby z IGT losowo przydzielono do grup, w których stosowano placebo, biguanidowy lek przeciwcukrzycowy — metforminę — lub intensywną dietę i zalecono ćwiczenia fizyczne. Spośród 1082 chorych otrzymujących placebo u niemal 30% nastąpiła progresja od IGT do cukrzycy w okresie dłuższym niż 3 lata, jednak w tym samym czasie u 25% pacjentów zaobserwowano powrót do prawidłowych wartości glikemii poposiłkowej [8]. U większości chorych obserwuje się progresję zaburzeń metabolizmu glukozy, jednak postęp zmian jest powolny. W badaniu DPP średnie wartości glikemii na czczo u osób z grupy otrzymującej placebo zwiększyły się od 107 mg/dl do 112 mg/dl w ciągu okresu obserwacji, wynoszącego średnio 3 lata. U badanych, u których nie oznaczano glikemii przez wiele lat, mogły występować utajona insulinooporność i poposiłkowa hiperglikemia, zanim rozwinęły się typowe objawy cukrzycy.

Upośledzona tolerancja glukozy jest wskaźnikiem i w znacznym stopniu rezultatem dwóch wzajemnie się wzmacniających procesów, które ściśle się wiążą z otyłością i prowadzą do przedcukrzycowej hiperglikemii — insulinooporności i dyslipidemii [9]. U osób otyłych zmniejsza się wrażliwość mięśni szkie-

letowych na insulinę, zwiększa się wychwyt glukozy przez adipocyty, co stymuluje produkcję i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) oraz triglicerydów, a także nasila się odkładanie tkanki tłuszczowej. Z kolei wzrost stężenia krążących FFA sprzyja hiperglikemii poprzez pobudzenie wątrobowej glukoneogenezy i hamowanie zależnej od insuliny utylizacji glukozy i magazynowania glikogenu.

Mikronaczyniowe powikłania upośledzonej tolerancji glukozy: neuropatia, retinopatia i mikroproteinuria

Neuropatia jest powszechnie występującym powikłaniem rozwijającym się u ponad połowy chorych na cukrzycę typu 2. W badaniach przewodnictwa nerwowego wykazano, że u 10–18% neuropatię stwierdza się już w momencie rozpoznania cukrzycy [10], co sugeruje, że uszkodzenie nerwów obwodowych występuje już we wczesnym stadium choroby i przy niewielkich zaburzeniach metabolizmu glukozy. Koncepcję, według której neuropatia jest wczesnym klinicznym objawem cukrzycy, przedstawiono ponad 40 lat temu, a większość badań wskazuje na związek między IGT a neuropatią. Prospektywne badania przesiewowe chorych z neuropatią „idiopatyczną”, przeprowadzone z zastosowaniem 2h OGTT, wykazują, że według kryteriów ADA z 1997 roku [11, 12] IGT występuje u 30–50% tych chorych, istotnie częściej niż w tej samej grupie wiekowej w populacji ogólnej [6]. Podobnie w przekrojowej próbie klinicznej, w której połączono badania przedmiotowe, odpowiednie dane z wywiadu oraz pomiary progu czucia wibracji, stwierdzono neuropatię u 26% osób z grupy 279 chorych na cukrzycę, u 11,2% spośród 89 pacjentów z IGT i jedynie u 3,9% spośród 577 pacjentów z grupy kontrolnej, dobranej pod względem wieku [13].

U większości chorych z IGT i związaną z nią neuropatią występują symetryczna, dystalna polineuropatia czuciowa oraz silny ból neuropatyczny [11, 12]. W największym badaniu prospektywnym u 81% chorych z neuropatią i IGT występowały wyłącznie objawy czuciowe, a 92% uważało ból neuropatyczny za objaw dominujący [11]. Neuropatia spowodowana IGT jest podobna pod względem fenotypowym do nefropatii cukrzycowej we wczesnym stadium, która również wywołuje objawy czuciowe, w tym ból i zaburzenia ze strony układu autonomicznego. Po przebadaniu 669 chorych we wczesnym stadium neuropatii cukrzycowej wykazano, że u ponad 60% występowały objawy czuciowe, u około 40% im-

tencja, u 33% inne zaburzenia ze strony układu autonomicznego, natomiast zaburzenia motoryczne stwierdzono jedynie u 12% badanych [14]. Wymienione objawy kliniczne świadczą o tym, że proces chorobowy obejmuje drobne nerwy niepokryte osłonką mielinową, przewodzące sygnały bólowe, temperaturowe i autonomiczne. W bezpośredniej ocenie ilościowej niezmielinizowanych śródnabłonkowych włókien nerwowych w biopsji skóry wykazano podobną utratę włókien nerwowych i zmiany morfologiczne u chorych z neuropatią spowodowaną IGT i cukrzycą we wczesnym stadium [15].

Zaburzenia ze strony układu autonomicznego, szczególnie zaburzenia erekcji i zmiana reakcji serca na stymulację nerwu błędnego, są częstymi wczesnymi objawami neuropatii w przebiegu cukrzycy [16]. Prace dotyczące chorych z IGT sugerują częste występowanie dysautonomii w zakresie nerwu błędnego: w niektórych badaniach zaobserwowano, że nieprawidłowości w zakresie normalizacji rytmu serca po wysiłku, ograniczona zmienność odstępu R-R w czasie głębokiego oddychania i zmniejszenie współczynnika wydech-wdech (wszystkie te parametry świadczą o dysautonomii wagalnej) występowały znacznie częściej u chorych z IGT niż w grupie kontrolnej, którą stanowili pacjenci z normoglikemią dobrani pod względem wieku [17].

Istnieje coraz więcej dowodów świadczących o tym, że IGT wpływa również na powstawanie zmian w nerkach i siatkówce oka. Podobnie jak w przypadku neuropatii, u znacznej liczby chorych już w momencie rozpoznania cukrzycy stwierdza się nefropatię lub retinopatię [18, 19], co może świadczyć o tym, że zmiany te rozwijają się we wczesnym stadium zaburzeń metabolizmu glukozy. Liczne badania dowodzą, że u osób z IGT częściej występuje mikroalbuminuria. Powikłanie to, definiowane jako stosunek albumin do kreatyniny w moczu wynoszący 30–299, jest czynnikiem predykcyjnym progresji do jawnej proteinurii i wiąże się ze zwiększoną umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [20]. Spośród ponad 5000 osób pochodzenia maoryjskiego i europejskiego mikroalbuminurię stwierdzono u 21% chorych na cukrzycę i u 16% osób z IGT, a jedynie u 4% badanych z normoglikemią [21]. W badaniu przeprowadzonym w Chinach, obejmującym bardzo dużą populację, wykonano OGTT u 4000 pacjentów z podwyższoną glikemią poposiłkową, wybranych spośród ponad 100 000 osób. Wskaźnik wydzielenia albumin był istotnie wyższy u badanych z IGT w porównaniu z grupą kontrolną obejmującą osoby bez cukrzycy ($7,2 \pm 5,7$ vs. $4,5 \pm 2,8$) [22]. Podobne dane uzyskano dla kilku innych grup etnicznych [23].

Przeprowadzono wiele badań klinicznych dotyczących retinopatii, w których stwierdzono osłabienie ostrości widzenia i wrażliwości na kontrasty u osób z IGT [24, 25]. W badaniu *Rancho Bernardo* zaobserwowano obniżoną ostrość widzenia, mimo że jawna retinopatia występowała sporadycznie [24]. W przeprowadzonych niezależnie badaniach odnotowano niemal 4-krotny wzrost częstości retinopatii u Indian Pima z IGT w porównaniu z dobraną pod względem wieku grupą kontrolną [23]. W badaniu przeprowadzonym w Zachodnim Samoa wykazano, że retinopatia występowała u 10% osób z IGT i u 17% chorych z nowo wykrytą cukrzycą oraz u 45% chorych, u których cukrzycę rozpoznano wcześniej. Wyniki wymienionych badań sugerują, że pierwsze stadium uszkodzenia siatkówki występuje już w okresie IGT. Jak wynika z metaanaliz, ryzyko nefropatii i retinopatii zaczyna wzrastać, kiedy glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą osiągnie 9,0 mmol/l; wartość ta mieści się w dolnej połowie zakresu odpowiadającego IGT [23].

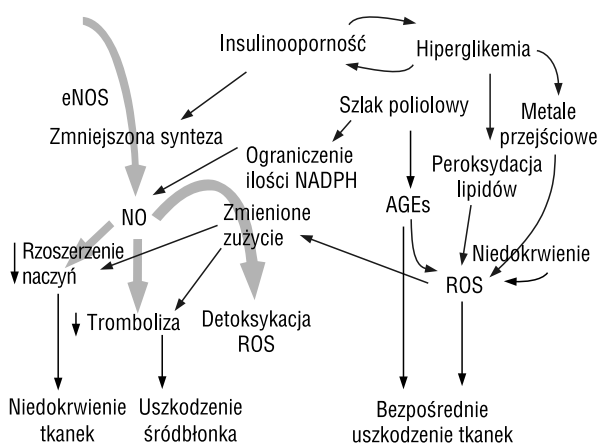
Patogeneza powikłań związanych z upośledzoną tolerancją glukozy — omówienie ogólne

Bezpośrednie uszkodzenia metaboliczne, zmiany reaktywności naczyń i uszkodzenia śródbłonka odgrywają istotną rolę w patogenezie powikłań występujących u chorych z IGT. Jednak wymienione zaburzenia w różnym stopniu wpływają na rozwój poszczególnych powikłań. Na przykład, niedokrwienie tkanek spowodowane upośledzeniem reaktywnego rozszerzenia naczyń prawdopodobnie w większym stopniu wpływa na rozwój powikłań dotyczących małych naczyń, natomiast miażdżycowe zmiany zapalne i zaburzenia trombolizy sprzyjają powstawaniu zakrzepów i nasilają powikłania makronaczyniowe, takie jak zawał serca i udar mózgu. Insulinooporność, FFA i cytokiny zapalne uwalniane z adipocytów mogą mieć większy wpływ na powstawanie przewlekłych zmian miażdżycowych w śródbłonku i tworzenie się skrzeplin niż hiperglikemia. Być może tym należy tłumaczyć zależność między insulinoopornością a występowaniem powikłań, zwłaszcza zawału serca, u chorych, u których glikemia wciąż jeszcze jest prawidłowa [26]. Związek insulinooporności z powikłaniami mikronaczyniowymi przy braku hiperglikemii nie jest już tak oczywisty. Prawdopodobnie podwyższone stężenie glukozy we krwi istotnie wpływa na zmniejszenie reaktywności małych naczyń. Bezpośrednie metaboliczne uszkodzenia tkanek spowodowane hiperglikemią mogą odgrywać ważniejszą rolę w rozwoju powikłań mikronaczyniowych, szczególnie neuropatii. Pozostają

wątpliwości, jaki udział tych powikłań mają bezpośrednie uszkodzenie tkanek spowodowane hiperglikemią oraz skutki insulinooporności, hiperinsulinemii i hiperlipidemii. Wszystkie wymienione czynniki omówiono kolejno w dalszej części pracy.

Wpływ hiperglikemii na hamowanie zależnego od tlenu azotu rozszerzenia naczyń

Dysfunkcja śródbłonna naczyń jest zasadniczym elementem wszystkich powikłań IGT. W znacznej mierze jest ona spowodowana nabytymi defektami sygnalizacyjnej funkcji tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) (ryc. 1). W komórkach mięśni gładkich śródbłonna NO pełni dwie niezwykle ważne i konkurencyjne względem siebie funkcje: jest czynnikiem sygnalizacyjnym dla rozszerzenia naczyń i uczestniczy w detoksykacji reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive*



Rycina 1. Przerwanie naczyniowej sygnalizacji NO i bezpośrednie uszkodzenie metaboliczne związane z powikłaniami IGT. Tlenek azotu syntetyzowany przez eNOS jest mediatorem w procesie rozszerzenia małych i dużych naczyń i sprzyja śródbłonkowej trombolizie. Przemijająca lub długotrwała hiperglikemia powoduje zmniejszenie ilości NADPH i wzrost produkcji ROS. Reaktywne formy tlenu bezpośrednio uszkadzają śródbłonek i inne komórki narządów docelowych, a także powodują, że większa część NO zostaje zużyta do detoksykacji ROS, zamiast do regulacji rozszerzenia naczyń. Zaawansowane końcowe produkty glikacji nasilają produkcję ROS i również powodują bezpośrednie uszkodzenia metaboliczne. Urazy te przyczyniają się do powstawania niedokrwienia tkanek, zmian miażdżycowych w dużych naczyniach i trombogenezę, co prowadzi do rozwoju powikłań IGT. NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; IGT (*impaired glucose tolerance*) — upośledzona tolerancja glukozy; eNOS (*endothelial NO synthase*) — aktywność śródbłonna syntezy NO; NADPH (*reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase*) — zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; AGE (*advanced glycation end-products*) — zaawansowane końcowe produkty glikacji

oxygen species), które mogłyby spowodować oksydacyjne uszkodzenie tkanek. Tlenek azotu jest wytwarzany przez syntazę NO (NOS, *NO synthase*) w komórkach śródbłonna naczyń pod wpływem insuliny lub innych czynników stymulujących, do których należą również acetylocholina, bradykinina i działające na naczynia siły ścinające. Wytworzony NO ulega lokalnej dyfuzji i powoduje rozszerzenie naczyń tętniczych. Jego czas półtrwania wynosi 3–20 sekund. U chorych z IGT zmniejszenie rozszerzalności naczyń i zwiększenie przepływu krwi przez duże naczynia w odpowiedzi na metacholinę lub przekrwienie wskazuje na początkowe stadium zaburzeń tego zależnego od NO systemu regulacji [27, 28]. Osłabienie reaktywności naczyń przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z IGT [28]. Miejscowe działanie NO zapobiega rozwojowi zmian miażdżycowych w śródbłonku i agregacji płytek. Jednak wolne rodniki znajdujące się w śródbłonku zmniejszają ilość NO wpływającego na regulację średnicy naczyń. Tlenek azotu reaguje z ROS i pozbawia je toksyczności. Spowodowany hiperglikemią wzrost stężenia ROS powoduje, że bardzo duże ilości NO są zużywane w procesie detoksykacji i może go brakować na potrzeby rozszerzania naczyń.

Hiperglikemia przyczynia się do powstawania toksycznych ROS i poprzez różne mechanizmy prowadzi do zmniejszenia ilości NO. Pod jej wpływem dochodzi do aktywacji reduktazy aldozy, która redukuje nadwyżki glukozy do sorbitolu, który z kolei jest metabolizowany przez dehydrogenazę sorbitolową do fruktozy (szlak polioliowy) [29]. W wyniku nieenzymatycznych reakcji glukozy, a zwłaszcza sorbitolu i fruktozy z białkami, lipidami i kwasami nukleinowymi, powstają zaawansowane końcowe produkty glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*), które indukują tworzenie ROS [30]. Ponadto hiperglikemia powoduje zwiększenie produkcji śródbłonkowych ROS przez peroksydację nadmiaru glukozy i cholesterolu frakcji LDL oraz przez oddziaływanie na metale przejściowe, które są katalizatorami reakcji autooksydacji [31]. Samo niedokrwienie również nasila tworzenie ROS poprzez zmniejszenie efektywności mitochondriów i uszkodzenia spowodowane reperfuzyą. W rezultacie dochodzi do miejscowego uszkodzenia śródbłonna przez ROS i obniżenia stężenia NO oraz upośledzenia rozszerzenia naczyń.

Wymienione mechanizmy działają zwłaszcza na małe tętniczki, w przypadku których niedostateczne rozszerzenie może spowodować niedokrwienie tkanek. Na modelach zwierzęcych wykazano, że leki obniżające stężenie ROS, w tym wymiatacze ROS (kwas α -liponowy, glutation, witamina E), środki

obniżające stężenie lipidów i środki chelatujące metale przejściowe (desferoksamina, kwas α -liponowy) spowalniają lub odwracają uszkodzenia nerwów obwodowych [31]. Istnieje wiele dowodów szybkiego wazoregulacyjnego działania przejściowej hiperglikemii na naczynia różnego kalibru. U chorych z IGT zmniejsza się rozszerzalność naczyń skórnych pod wpływem acetylocholino [32]. Ponadto, Kawano i wsp. [33] zaobserwowali, że doustne podanie glukozy powoduje przejściowe obniżenie zależnego od śródbłonna rozszerzenia tętnicy promieniowej oraz że zjawisku temu towarzyszy znaczący wzrost stężenia krążących wolnych rodników tlenowych. Istotne przejściowe osłabienie reaktywnego rozszerzenia naczyń zaobserwowano zarówno u osób z grupy kontrolnej z normoglikemią, jak i u chorych na cukrzycę lub osób z IGT. Cytowane wyniki potwierdzają słuszność koncepcji, według której uszkodzenie śródbłonna jest procesem dynamicznym, nasilającym się przez lata okresowych hiperglikemii.

Insulinooporność

Insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia wiążą się ściśle z zespołem metabolicznym, na który składają się otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Zespół ten zwiększa ryzyko chorób naczyniowych. Badania epidemiologiczne wskazują, że powikłania naczyniowe częściej dotyczą chorych z insulinoopornością; często pojawiają się jeszcze przed wystąpieniem hiperglikemii [34]. Również u osób z normoglikemią i prawidłowym ciśnieniem tętniczym, mających w rodzinie chorych na cukrzycę, stwierdzono zależność między systemową insulinoopornością a osłabioną, NO-zależną reaktywnością dużych naczyń. To oddziaływanie jest niezależne od hiperglikemii [27, 32].

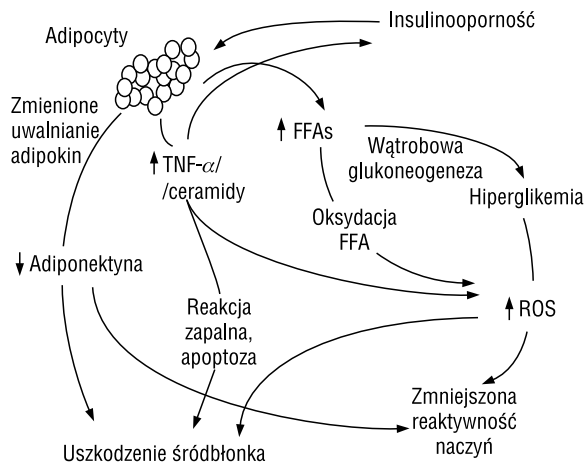
Dwa ostatnio przeprowadzone badania sugerują, w jaki sposób insulinooporność może zakłócać regulowanie przez insulinę aktywności śródbłonkowej NOS (eNOS, *endothelial NOS*). W przekrojowym badaniu obejmującym ochotników bez cukrzycy [35] wykazano, że stopień insulinooporności istotnie wiąże się z nasiloną osoczną ekspresją asymetrycznej dimetyloargininy, będącej endogennym inhibitorem NOS i czynnikiem ryzyka zawału serca. Leczenie rosiglitazonem, preparatem zwiększającym wrażliwość na insulinę, obniża stężenie asymetrycznej dimetyloargininy, co sugeruje, że insulina może bezpośrednio regulować stężenie tego enzymu [35]. Wiązanie się insuliny z jej receptorem na powierzchni komórek śródbłonna indukuje produkcję NO przez eNOS. Aktywowana przez insulinę serynowo-treoninowa kinaza białkowa Akt zwiększa fosforylację NOS

w mięśniu sercowym szczurów, nasilając jej aktywność [36]. Skutkiem hiperglikemii i zwiększonego wytwarzania heksozaminy może być blokowanie procesu fosforylacji przez O-glikozylację eNOS w miejscu wiązania specyficznym dla Akt [37]. Ponieważ nie potwierdzono, że w warunkach insulinooporności dochodzi do fosforylacji eNOS, możliwe, że istnieją inne mechanizmy regulacji aktywności eNOS przez insulinę. Co ciekawe, przerwanie sygnalizacji z udziałem naczyniowego NO u myszy spowodowane zahamowaniem aktywności eNOS lub brakiem tego enzymu prowadzi do insulinooporności [38]. Obserwacje te świadczą o istnieniu złożonych procesów regulacyjnych między insuliną a NO w tkance naczyń.

Proliferacja śródbłonna wynika również z zaburzeń sygnalizacji mitogennej związanej z insulinoopornością. U otyłych szczurów insulinooporność powoduje selektywne hamowanie sygnalizacyjnego działania insuliny poprzez szlak 3-kinazy Akt fosfatydyloinozytolu, jednak szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem nadal działa pobudzająco. W miarę rozwoju hiperinsulinemii nasila się sygnalizacja kinazy białkowej aktywowanej mitogenem, co sprzyja proliferacji naczyń [39]. Ponadto odkryto istotny mechanizm powstawania uszkodzeń naczyń niezależny od NO. Hiperglikemia wzmacnia sygnalizację poprzez szlak kinazy białkowej C — diacylglicerolu. Na podstawie badań przeprowadzonych u zwierząt i ludzi stwierdzono, że kinaza białkowa C wpływa na przepływ krwi i sprzyja powstawaniu uszkodzeń małych i dużych naczyń krwionośnych, między innymi scienieniu błony podstawnej i neowaskularyzacji [40].

Wpływ wolnych kwasów tłuszczowych i adipocytokiny na powstawanie uszkodzeń śródbłonna

Jak już wspomniano, otyłość i insulinooporność sprzyjają produkcji FFA i uwalnianiu ich z adipocytów, z kolei FFA nasilają insulinooporność i podtrzymują stan hiperglikemii. Wiele dowodów wskazuje, że podwyższone stężenie FFA wywołuje ostre zmiany regulacji naczynioruchowej oraz sprzyja przewlekłemu uszkodzeniu śródbłonna (ryc. 2). W badaniu wykazano, że w hodowli tkankowej komórek śródbłonna FFA silnie hamują aktywację eNOS [41] oraz zmniejszają reaktywność naczyń zależną od acetylocholino u ludzi, uczestnicząc w sygnalizacji z udziałem NO [42]. Do powstania tych zaburzeń przyczynia się wytwarzanie ROS będące skutkiem zwiększonej peroksydacji lipidów, a hamowanie tych procesów zwalnia progresję doświadczalnej neuropatii cukrzycowej. U większości chorych z IGT występują in-



Rycina 2. Lipoliza adipocytów, uwalnianie FFA i zmiany stężeń adipocytokyn, będące reakcją na insulinooporność i otyłość, przyczyniają się zarówno do ostrych zmian reaktywności naczyń, jak i do przewlekłego uszkodzenia śródbłónka. Zwiększone stężenie krążących FFA nasila insulinooporność i wątrobową glukoneogenezę, powodując wzrost hiperglikemii i powstanie wywołanych nią efektów, przedstawionych na rycinie 1. Peroksydacja kwasów tłuszczowych bezpośrednio zwiększa stężenie ROS i FFA, przyczyniających się do uszkodzenia śródbłónka. Insulinooporność zwiększa uwalnianie przez adipocyty czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), który działa poprzez ceramid sfingolipidowy i niszczy komórki śródbłónka. Sekrecja adiponektyny zmniejsza się, co powoduje osłabienie jej ochronnego wpływu na naczynia. FFA (*free fatty acids*) — wolne kwasy tłuszczowe; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu

insulinooporność i hiperlipidemia. Porównanie reaktywności naczyń w dwóch grupach chorych z hipertriglicydemią — z silną insulinoopornością i z niewielką insulinoopornością — wskazuje, że insulinooporność wywiera silniejszy hamujący wpływ na zależne od NO rozszerzenie naczyń niż hiperlipidemia [43]. Prawdopodobnie również lipotoksyczność przyczynia się do przewlekłego zapalnego uszkodzenia śródbłónka. U zdrowych ochotników dieta bogata w lipidy (50 g/m²) spowodowała trwałe poposiłkowy wzrost stężenia krążących neutrofilów i cytokiny prozapalnej — interleukiny 8 (IL-8, *interleukin 8*) [44].

Hormony uwalniane z adipocytów, zwane „adipocytokinami”, ogrywają istotną rolę w regulowaniu zachowań związanych z odżywianiem, metabolizmem i funkcją naczyń. Zmiana wydzielania dwóch adipocytokyn — czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) i adiponektyny — u osób z otyłością i IGT przyczynia się do uszkodzenia śródbłónka i sprzyja powstawaniu wczesnych powikłań naczyniowych. Czynnikiem martwicy nowotworów jest adipokina prozapalna, która działa przez drugi przekaznik sfingolipidowy — ceramid. Wykazano, że ce-

ramid wywołuje stres oksydacyjny i apoptozę w komórkach śródbłónka oraz przyspiesza rozwój miażdżycy w modelach doświadczalnych [45]. Aktywacja ceramidu przez TNF- α również nasila insulinooporność, prawdopodobnie przez hamowanie receptora insulinowego wiążącego substrat 1 (IRS-1, *insulin receptor substrat-1*). Istnieją sprzeczne dane na temat tego, czy u osób z otyłością i IGT stężenie krążącego TNF- α jest podwyższone. Jednak podanie szybkiego wlewu glukozy powoduje uwolnienie TNF- α z adipocytów, a u chorych z IGT jest ono bardziej nasilone i trwa dłużej niż w grupie kontrolnej z normoglikemią [46]. Dlatego osoby z IGT są bardziej narażone na uszkodzenie naczyń związane z czynnikiem TNF- α .

Adiponektyna jest szczególnym peptydem uwalnianym przez adipocyty, który wykazuje wiele korzystnych działań na naczynia: hamuje proliferację mięśniówki gładkiej naczyń i prawdopodobnie przeciwdziała powstawaniu uszkodzeń śródbłónka z udziałem makrofagów. Otyłość i hiperglikemia obniżają sekrecję adiponektyny, która niezależnie wiąże się ze zmniejszonym przepływem krwi w przedramieniu i może sprzyjać uszkodzeniu śródbłónka tętniczek oraz rozwojowi miażdżycy [47]. Podsumowując, jest oczywiste, że zwiększona ilość tkanki tłuszczowej i FFA nie tylko sprzyjają hiperglikemii u osób z IGT, ale również powodują dysfunkcję śródbłónka naczyń.

Inne metaboliczne skutki hiperglikemii

Mimo że dotychczas omówiono głównie zaburzenia regulacji i uszkodzenia naczyń, wiadomo, że bezpośrednie urazy toksyczne i metaboliczne spowodowane hiperglikemią i hiperlipidemią przyczyniają się do rozwoju powikłań IGT, zwłaszcza neuropatii. Neurony obwodowe mają długie aksony i duże zapotrzebowanie energetyczne, dlatego są szczególnie podatne na bezpośredni metaboliczny wpływ hiperglikemii [48]. Zarówno ROS, jak i AGE wykazują bezpośrednie działanie neurotoksyczne [29]. Zaawansowane końcowe produkty glikacji sprzyjają powstawaniu nieprawidłowych wiązań sieciowych między proteinami. Proces ten ulega przyspieszeniu w odpowiedzi na hiperglikemię i nasilenie przemian szlaku poliolowego [30]. Zaawansowane końcowe produkty glikacji powodują specyficzne uszkodzenia neuronów poprzez hamowanie transportu aksonalnego, czego skutkiem jest degeneracja aksonów proporcjonalna do ich długości [48]. Wywoływane przez AGE wiązanie sieciowe białek przyczynia się do stwardnienia kłębuszków nerkowych, scienienia błony podstawnej naczyń włosowatych oraz miażdżycy

i okluzji drobnych naczyń [30]. Uważa się, że defekt mitochondrialnego transportu elektronów, prowadzący do zwiększonej produkcji nadtlenu, jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za powstawanie uszkodzeń metabolicznych spowodowanych przez szlaki: polioliowy, kinazy proteinowej C, AGE i heksozaminowy [49]. Dysfunkcja mitochondrialna może być przyczyną trwałego uszkodzenia, które występuje w okresach normoglikemii i wiązać się z genetycznymi różnicami w podatności na powikłania spowodowane hiperglikemią [49].

Metody leczenia i obszary przyszłych badań

Wyniki badania DPP i innych podobnych, dużych, prospektywnych prób przeprowadzonych w Finlandii i w Chinach udowodniły, że wprowadzenie zdecydowanych zmian dotyczących diety i aktywności fizycznej u osób z IGT może zapobiec rozwojowi cukrzycy lub spowolnić jej progresję [8]. W badaniu DPP dieta i zwiększenie aktywności fizycznej były istotnie skuteczniejsze pod względem redukcji ryzyka cukrzycy niż farmakologiczne leczenie hipoglikemizujące z zastosowaniem metforminy (58 vs. 31% redukcji w porównaniu z placebo) [8]. Dieta i ćwiczenia fizyczne również okazały się skuteczniejsze niż metformina w przywracaniu prawidłowej tolerancji glukozy osobom z IGT. W badaniu DPP w sposób prospektywny zbiera się dane od uczestników, aby ocenić: zmiany ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego, obecność miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. W oddzielnym badaniu dotyczącym osób z IGT, po 6 miesiącach stosowania diety i zwiększonej aktywności fizycznej, podobnie jak w badaniu DPP, uzyskano poprawę reaktywności tętnicy ramiennej, jednak nie odnotowano poprawy reaktywności w drobnych naczyniach, co świadczy o tym, że zmiany w mikrokrążeniu trudniej się cofają [50].

Wyniki próby DPP i podobnych badań powinny spowodować zmianę standardów dotyczących badań przesiewowych w zakresie hiperglikemii i leczenia pacjentów z IGT. Dwugodzinny test tolerancji glukozy krytykowany jako mniej wygodny i bardziej zmienny niż badanie glikemii na czczo. Jednak dane epidemiologiczne przedstawione w tej pracy wyraźnie dowodzą, że OGTT jest czulszym wskaźnikiem przejściowych hiperglikemii i insulinooporności niż pomiar glikemii na czczo oraz wykazuje silniejszą zależność z ryzykiem miażdżycowych powikłań dotyczących dużych naczyń [5]. Rozpoznanie IGT powinno skłonić lekarza do wykonania badań w kierunku nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii

i chorób układu sercowo-naczyniowego. Osoby z IGT należy skierować do dietetyka, aby ustalić odpowiednią dietę i wprowadzić zmiany aktywności fizycznej w celu redukcji masy ciała o 5–7%, a także zwiększyć ilość umiarkowanego wysiłku fizycznego do 150 minut tygodniowo (cele DPP) [8]. Konieczne są dalsze badania, aby dokładnie określić naturalną historię progresywnej nietolerancji glukozy, zbadać bezpośrednio metaboliczne skutki hiperglikemii, insulinooporności i hiperinsulinemii oraz ocenić dodatkowe efekty zmiany stylu życia i farmakoterapii na makro- i mikronaczyniowe powikłania IGT.

Podziękowania

J.R.S. uzyskał pomoc *National Institutes of Health* (NIH) w postaci grantów NS40458 i NIH-NCRR M01 RR 00064. A.G.S. uzyskał pomoc *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) R21-NS41634 i NIH NS40458. J.W.R. uzyskał pomoc NIH NS42056 i NS40458, MO1-RR00042 (GCRC), *The Juvenile Diabetes Research Foundation Center for the Study of Complications in Diabetes* (JDRF), *Office of Research Development (Medical Research Service)* i *Department of Veterans Affairs*. E.L.F. uzyskała pomoc NIH NS38849, NS36778, *Juvenile Diabetes Research Foundation Center for the Study of Complications in Diabetes* i *Program for Understanding Neurological Diseases* (PFUND).

Autorzy dziękują wielu badaczom, których prace nie mogły zostać zacytowane z uwagi na ograniczenie liczby prac źródłowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Tominaga M., Eguchi H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A.: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920–924.
2. Kuller L.H., Velentgas P., Barzilay J., Beauchamp N.J., O'Leary D.H., Savage P.J.: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 823–829.
3. The DECODE Study: Group for the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 397–405.
4. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1199.
5. Sinha R., Fisch G., Teague B. i wsp.: Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 802–810.
6. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. i wsp.: Prevalence of Diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 21: 518–524.
7. Hiltunen L., Laara E., Keinanen-Kiukkaanniemi S.: Changes in glucose tolerance during three year's follow-up in an elderly population. *Public Health* 1999; 113: 181–184.

8. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
9. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A.: Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Rev.* 2002; 23: 201–229.
10. Cohen J.A., Jeffers B.W., Faldut D., Marcoux M., Schrier R.W.: Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve* 1998; 21: 72–80.
11. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B.: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448–1453.
12. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W., Cornblath D.R., Polydefkis M.: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–111.
13. Franklin G.M., Kahn L.B., Bender J., Marshall J.A., Hamman R.F.: Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 131: 633–643.
14. Thomas P.K.: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; supl. 2: S54–S57.
15. Smith A.G., Tripp C., Singleton J.R.: Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2001; 57: 1701–1704.
16. Dunsmuir W.D., Holmes S.A.: The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1996; 13: 700–708.
17. Panzer C., Lauer M.S., Brieke A., Blackstone E., Hoogwerf B.: Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002; 51: 803–807.
18. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W.: Onset of NIDDM occurs at least 4–7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815–819.
19. Mykkanen L., Haffner S.M., Kuusisto J., Pyorala K., Laakso M.: Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43: 552–557.
20. Mogensen C.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 356–360.
21. Metcalf P.A., Baker J.R., Scragg R.K., Dryson E., Scott A.J., Wild C.J.: Microalbuminuria in a middle-aged workforce: effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993; 16: 1485–1493.
22. Pan X.R., Hu Y.H., Li G.W., Liu P.A., Bennett P.H., Howard B.V.: Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1993; 16: 150–156.
23. Gabir M.M., Hanson R.L., Dabelea D. i wsp.: Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1113–1118.
24. Klein R., Barrett-Connor E.L., Blunt B.A., Wingard D.L.: Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 914–918.
25. Karadeniz S., Kir N., Yilmaz M.T. i wsp.: Alteration of visual function in impaired glucose tolerance. *Eur. J. Ophthalmol.* 1996; 6: 59–62.
26. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–689.
27. Balletshofer B.M., Rittig K., Enderle M.D. i wsp.: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780–1784.
28. Higashi Y., Oshima T., Sasaki N. i wsp.: Relationship between insulin resistance and endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 280–285.
29. Windebank A., Feldman E.: Diabetes and the nervous system. W: *Neurology and General Medicine*. Aminoff M. red. Churchill Livingstone, Philadelphia 2001; 341–364.
30. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L.: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–146.
31. Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S.: Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
32. Caballero A.E., Arora S., Saouaf R. i wsp.: Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856–1862.
33. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. i wsp.: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 146–154.
34. Isomaa B., Henricsson M., Almgren P., Tuomi T., Taskinen M.R., Groop L.: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 1148–1154.
35. Stuhlinger M.C., Abbasi F., Chu J.W. i wsp.: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420–1426.
36. Gao F., Gao E., Yue T.L. i wsp.: Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002; 105: 1497–1502.
37. McClain D.A.: Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes. *J. Diabetes Complications* 2002; 16: 72–80.
38. Shankar R.R., Wu Y., Shen H.Q., Zhu J.S., Baron A.D.: Mice with gene disruption of both endothelial and neuronal nitric oxide synthase exhibit insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49: 684–687.
39. Jiang Z.Y., Lin Y.W., Clemont A. i wsp.: Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 447–457.
40. Way K.J., Katai N., King G.L.: Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med.* 2001; 18: 945–959.
41. Esenabhalu V.E., Schaeffer G., Graier W.F.: Free fatty acid overload attenuates Ca(2+) signaling and NO production in endothelial cells. *Antioxid Redox Signal* 2003; 5: 147–153.
42. Pleiner J., Schaller G., Mittermayer F., Bayerle-Eder M., Roden M., Wolz M.: FFA-induced endothelial dysfunction can be corrected by vitamin C. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2913–2917.
43. Jonkers I.J., van de Ree M.A., Smelt A.H. i wsp.: Insulin resistance but not hypertriglyceridemia per se is associated with endothelial dysfunction in chronic hypertriglyceridemia. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 496–501.
44. van Oostrom A.J., Sijmonsma T.P., Verseyden C. i wsp.: Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J. Lipid Res.* 2003; 44: 576–583.
45. Boyanovsky B., Karakashian A., King K., Giltiay N., Nikolova-Karakashian M.: Uptake and metabolism of low density lipoproteins with elevated ceramide content by human microvascular endothelial cells: implications for the regulation of apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 26 992–26 999.
46. Esposito K., Nappo F., Marfella R. i wsp.: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–2072.
47. Ukkola O., Santaniemi M.: Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J. Mol. Med.* 2002; 80: 696–702.
48. King R.H.: The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *J. Clin. Pathol. Mol. Pathol.* 2001; 54: 400–408.
49. Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
50. Hamdy O., Ledbury S., Mullooly C. i wsp.: Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003, 1994; 26: 2119–2125.