

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Zelluläre Grundlagen der Gefäßkomplikationen bei Diabetes mellitus

Graier WF, Wascher TC

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (1)

9-13

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Zelluläre Grundlagen der Gefäßkomplikationen bei Diabetes mellitus

W. F. Graier, Th. C. Wascher

In jüngster Zeit gab es eine Flut von neuen Erkenntnissen, welche Initiatoren bzw. welche molekularen Mechanismen an der Genese der diabetischen Gefäßkomplikation beteiligt sein könnten. So konnte gezeigt werden, daß ein Anstieg des Blutzuckers zu einer starken Erhöhung der Superoxidanionenproduktion in der Gefäßwand führt. Nach jüngsten Erkenntnissen scheinen diese Radikale sowohl aus dem glatten Muskel als auch aus dem Endothel vermehrt freigesetzt zu werden. Weiters führt die Glykosylierung von Plasmalipiden (z. B. glykosyliertes LDL; gLDL) ebenfalls zu einer verstärkten Superoxidanionenproduktion. Neben seinem Effekt auf die Bildung dieser Sauerstoffradikale verhindert das gLDL in den Endothelzellen die flußinduzierte Synthese des Stickstoffmonoxids, des wichtigsten lokalen Mediators der Gefäßrelaxation. Neben diesen dramatischen Veränderungen an der Endothelfunktionen kommt es bei humanem Diabetes aber auch zu einem Reaktivitätsanstieg der glatten Gefäßmuskulatur und somit zur erhöhten Kontraktilität der Blutgefäße. Basierend auf diesen Ergebnissen muß man davon ausgehen, daß es bei Diabetes mellitus zu einer generalisierten Funktionsveränderung des gesamten Gefäßes kommt (und nicht nur des Endothels) und so der Begriff einer „vaskulären Dysfunktion“ besser geeignet scheint. Daher sollten therapeutische Interventionen entwickelt werden, die neben den initialen Verursachern der Gefäßdysfunktion bei Diabetes mellitus (Hyperglykämie, Hypercholesterinämie) auch deren Einfluß auf die Endothel- und glatten Muskelzellen vermindern bzw. beseitigen.

Recently, a large number of new evidences on the molecular and cellular mechanisms of diabetes-mediated vascular complications were provided. Namely, hyperglycemia was correlated with a dramatically elevation in the production of superoxide anions within the vascular wall. Thereby, these free oxygen species were found to be generated in the endothelium as well as the vascular smooth muscle cells. Hence, another molecule associated with diabetes mellitus, glycated LDL (gLDL) was very recently proved to initiate similar increases in superoxide formation than hyperglycemia. In addition gLDL was found to prevent shear stress-induced formation of nitric oxide, the dominant relaxing factor in the human vascular system. Beside these dramatic changes in endothelial vascular function, diabetes has been identified to initiate hyperreactivity of human arteries. Based on these very recent findings, we need to be aware that diabetes, even in the initial phase, affects not only the endothelium but also the smooth muscle cells. Thus, the dogma of endothelial dysfunction during diabetes mellitus needs to be revised as to mention a vascular dysfunction that might help us to provide a better understanding of diabetes-initiated processes in the vascular tissue. Hence, this view should help to construct new strategies for a therapeutic intervention against diabetes-associated vascular complications. **J Kardiol 2000; 7: 9–13.**

O bwohl der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten von Gefäßerkrankungen gut bekannt und klinisch ausgezeichnet dokumentiert ist, sind die zellulären bzw. molekularen Mechanismen, die an der Entstehung dieser ernsthaften Gefäßstörungen ursächlich beteiligt sind, noch nicht restlos aufgeklärt. Zudem ist das klinische Bild der diabetesbedingten Gefäßerkrankung nicht einheitlich und führt so zu einer etwas verwirrenden und z. T. kontroversiellen Berichterstattung. In den letzten fünf Jahren kam es, bedingt durch neue experimentelle und klinische Erkenntnisse, zu einer Revision des Dogmas der Hyperglykämie-induzierten Endothelstörung als einzige Ursache der diabetischen Gefäßdysfunktion. Hier soll v.a. auf diese letzten Entwicklungen eingegangen werden, um ein neues, etwas kompletteres Bild der molekularen bzw. zellulären Mechanismen in der Entstehung von Gefäßkomplikationen bei Diabetes mellitus zu zeichnen.

Patienten und Methoden

Patienten

Normotensive Patienten der Diabetesambulanz an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Universität Graz, mit nach NDDG (National Diabetes Data Group, [1]) diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mellitus bzw. gesunde Kontrollen wurden für diese Studien verwendet (Tabelle 1). Alle Spender willigten in diese Studie ein. Zur Isolierung des LDLs wurden jeweils 20 ml Blut aus einer oberflächlichen Vene am Unterarm abgenommen.

Methoden

Zellkultur: Für diese Untersuchungen wurden humane Endothelzellen aus der Nabelschnurvene bzw. glatte Muskelzellen aus der Arteria uterina aber auch Endothel-

zellen aus Schweineaorten verwendet. Sie wurden schonend enzymatisch von den jeweiligen Gefäßen isoliert [2] und kultiviert [3].

Isolierung des LDL: Aus 20 ml Blut, das aus einer oberflächlichen Unterarmvene von Patienten bzw. gesunden Testpersonen morgens entnommen wurden, wurde sofort nach der Entnahme das Plasma gewonnen. Das LDL wurde aus gepoolten Plasmaproben mittels Ultrazentrifugation isoliert und über Glykogel II-Säulen in die nicht glykosylierte bzw. die glykosylierte Fraktion getrennt [4].

Bestimmung der freien Radikale: Für die Bestimmung der freien Radikale wurde die Superoxiddismutase-sensitive Reduktion von 10 µM Ferrocyclochrom C bei 550 nm photometrisch gemessen [5].

Flußinduzierte Aktivierung der Stickstoffmonoxidsynthase: Wie kürzlich beschrieben [4, 6] wurden kultivierte

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Spenderkollektive zur LDL-Isolierung

	Einheiten	Kontrollen (n = 17)	Diabetiker (n = 14)
Geschlecht	m/w	9/8	9/5
Alter	Jahre	51 ± 9	49 ± 7
Größe	cm	174 ± 14	173 ± 11
Gewicht	kg	78 ± 8	85 ± 12
HbA1c	%	5,1 ± 0,5	8,1 ± 1,6*
Blutzucker	mg/dl	97 ± 14	189 ± 46*
Cholesterin	mg/dl	232 ± 54	228 ± 37
LDL-Cholesterin	mg/dl	163,88 ± 40,59	148,67 ± 32,84
Triglyceride	mg/dl	234 ± 41	27 ± 64

*p < 0,05 vs. die Kontrollgruppe

Vom Institut für Medizinische Biochemie, Universität Graz, und von der Medizinischen Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: A. o. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Wolfgang F. Graier, Institut für Medizinische Biochemie, Karl-Franzens-Universität Graz, Harrachgasse 21, A-8010 Graz, E-mail: wolfgang.graier@kfunigraz.ac.at

Endothelzellen mittels Rotationsschüttler erhöhten Scherkräften ausgesetzt und die Aktivierung der Stickstoffmonoxidsynthase über Messung eines Anstieges an zyklischem 5'-Guanosinmonophosphat mittels Radioimmunoassay gemessen [7].

Ermittlung der Gefäßreaktivität: Die Gefäßreaktivität wurde an vorkontrahierten, isolierten Gefäßstreifen aus der humanen Arteria uterina isometrisch ermittelt [8, 9].

Ergebnisse

Bildung freier Superoxidanion-Radikale

Endothelzellen und glatte Muskelzellen: Hyperglykämie aber auch diabetisches LDL (Daten nicht gezeigt; siehe [4]) führen zu einem starken Anstieg der Superoxidfreisetzung aus gezüchteten Endothelzellen (Abb. 1A) bzw. glatten Muskelzellen (Abb. 1B).

Intaktes Blutgefäß: Entsprechend den oben gezeigten Ergebnissen in kultivierten Endothelzellen bzw. glatten Muskelzellen war in intakten Arteria uterina-Stücken die

Produktion der Superoxidanionen stark erhöht (für Details siehe [8]). Interessanterweise wurde auch in Gefäßen, die aus Patienten mit Diabetes mellitus isoliert wurden, eine erhöhte Superoxidanionenproduktion gefunden.

Flußinduzierte Stickstoffmonoxidbildung

Die flußinduzierte Bildung von Stickstoffmonoxid in Endothelzellen basiert auf einer gesteigerten Aufnahme von L-Arginin [6] und auf der tyrosinkinasedimierten Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase [10]. Dabei scheint Hyperglykämie die L-Argininaufnahme zu fördern [11], während kürzlich gezeigt wurde, daß gLDL, abhängig vom Grad seiner Glykosylierung, die flußinduzierte L-Argininaufnahme stark einschränken bzw. sogar vollkommen verhindern kann [4]. Damit ursächlich verbunden erscheint der Effekt von diabetischem/glykosyliertem LDL auf die flußinduzierte Stickstoffmonoxidbildung in Endothelzellen. Dabei konnte gezeigt werden, daß in Zellen, die mit diabetischem bzw. glykosyliertem LDL vorbehandelt waren, die flußinduzierte Aktivierung der Stickstoffmonoxidsynthase nahezu vollständig verhindert war (Abb. 2; für Details siehe [4]).

Gefäßreaktivität

Neben den bereits besprochenen Ergebnissen an gezüchteten Endothelzellen war auch der Einfluß von humanem Diabetes mellitus auf die Gefäßreaktivität von Arterien Gegenstand intensiver Forschungen. Dabei konnte gezeigt werden, daß es bei Diabetes mellitus zu einer sehr starken Erhöhung der Kontraktilität der Uterusarterie kommt (Abb. 3; für Details siehe [8]). Hochinteressant erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß diese erhöhte arterielle Kontraktilität scheinbar auf eine Hyperreaktivität der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist [8]. Weiters ist die endotheliale Relaxation diabetischer Arterien ebenfalls stark beeinträchtigt [8]. Ähnliche Befunde konnten kürzlich auch an Gefäßen von Patienten mit Hypercholesterinämie beschreiben werden [9]. D.h. es scheint mittlerweile klare Hinweise zu geben, daß sich die initialen Funktionsveränderungen der Blutgefäße im Rahmen von Diabetes mellitus nicht auf das Gefäßendothel beschränken, sondern die gesamte Gefäßwand betreffen.

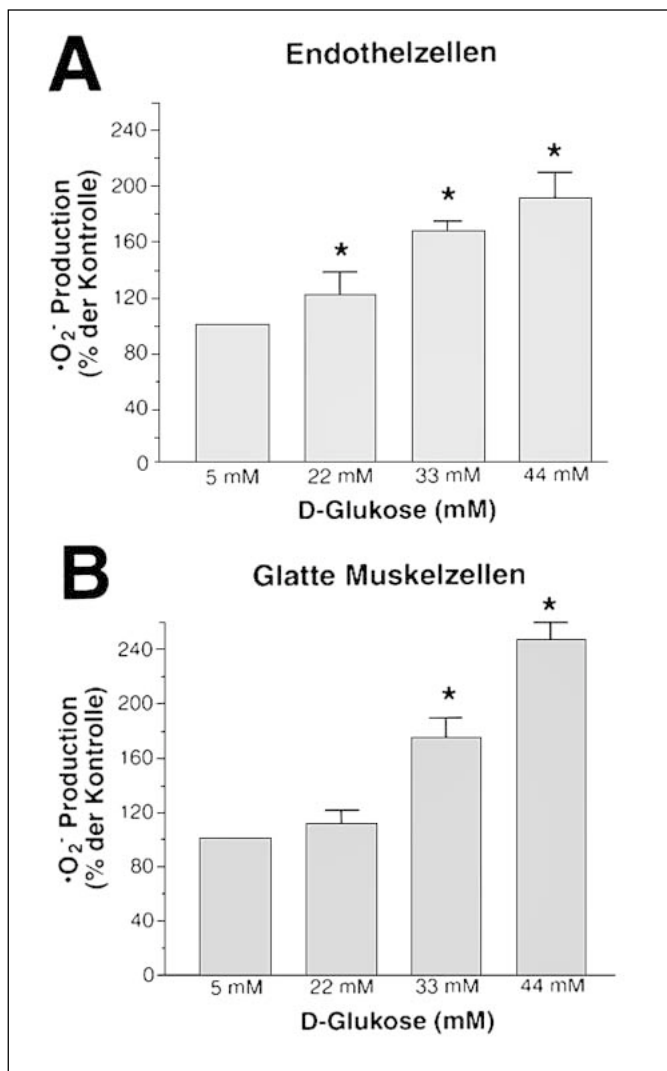


Abbildung 1: Bildung von Superoxidanionen (•O₂⁻) aus gezüchteten Endothelzellen (Bild A) und humanen glatten Muskelzellen (Bild B). Die Bildung der Superoxidanionen wurde über die Reduktion des Ferrocycytochrom C photometrisch verfolgt. Konfluente Endothelzellen (Bild A) bzw. glatte Muskelzellen aus der humanen Arteria uterina (Bild B) wurden 12 h in Nährmedium, welches die angezeigte D-Glukosekonzentration hatte inkubiert. Die Säulen geben den Mittelwert ± S.E.M. an (n = 6-14). *p < 0,05 vs. 5 mM D-Glukose.

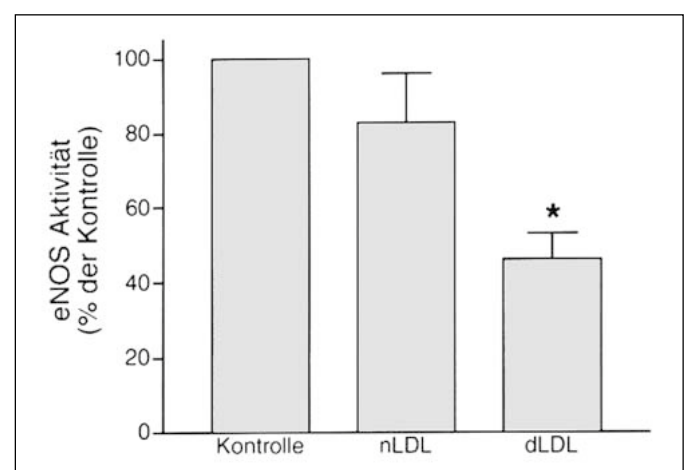


Abbildung 2: Einfluß einer Inkubation mit LDL aus gesunden Spendern (nLDL) bzw. aus diabetischen Patienten (dLDL) auf die flußinduzierte Stickstoffmonoxidbildung. Die Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) wurde über einen Anstieg der intrazellulären zyklischen 5'-Guanosinmonophosphat Konzentration ermittelt [7]. Gezüchtete Endothelzellen wurden 12 h mit nLDL bzw. dLDL (100 µg/ml Totalcholesterin) in DMEM inkubiert, gewaschen und 45 min einem Fluß von 33 dyn/cm² in Gegenwart von 2,5 mM Ca²⁺ und 1 mM L-Arginine ausgesetzt [4, 6]. Die Säulen geben den Mittelwert ± S.E.M. an (n = 6-12). *p < 0,05 vs. Kontrolle.

Diskussion

Hyperglykämie als alleinige Ursache der diabetischen Gefäßfunktionsstörung?

Sicherlich stellt die Hyperglykämie das größte Risiko für die Entwicklung der Gefäßdysfunktionen im Diabetes mellitus dar. So kommt es z. B. durch einen verlängerten postprandialen Anstieg der D-Glukosekonzentration im Plasma zu akuten Veränderungen von Zellfunktionen bzw. des Zellmetabolismus. Dieser Zustand der akuten Hyperglykämie stellt das am häufigsten untersuchte Phänomen bei Diabetes mellitus dar. Jedoch bewirkt die Hyperglykämie nicht einmal im einfachen, noch nicht mit einer Dyslipidämie einhergehenden, frühen Stadium des Typ I Diabetes ausschließlich akute Störungen der Zellfunktionen, sondern führt über die sog. Glykosylierung von langlebigen Plasmaproteinen zu nachhaltigen und langdauernden Veränderungen an der Gefäßwand. Diese Glykosylierungsprodukte entstehen in einer nicht-enzymatischen Reaktion der D-Glukose mit endständigen Aminogruppen der Aminosäuren (v.a. L-Lysin). Dabei bilden sich in einer reversiblen Reaktion zunächst sog. Amadori-Produkte (early glycosylation products; EGP), die sich im nächsten Schritt irreversibel vernetzen und so höhere Aggregate bilden (advanced glycosylation end products; AGEs; [12–14]). Diese EGP bzw. AGEs können sich auf der Basis sämtlicher L-Lysin-haltigen Zellwandproteine (extrazelluläre Matrix) und Plasmaproteine (Albumin, Lipoproteine) bilden und stellen z. T. sehr reaktive Verbindungen dar. Erst in jüngster Zeit wurden die Effekte von AGEs an der Gefäßwand untersucht [14, 15], während es noch weitgehend unklar ist, inwieweit EGP die Gefäßfunktionen beeinflussen. In diesem Zusammenhang ist das Auftreten von glykierten Lipoproteinen hervorzuheben. So verlängert die Glykosylierung des Apo B Proteins im LDL die Plasmahalbwertszeit um mehr als 60 % [16], da das glykosylierte LDL (gLDL; [17]) nicht an den normalen LDL-Rezeptoren des Endothels gebunden und internalisiert werden kann [18]. Die längere Verweildauer des gLDL führt auch zu einer höheren Gefahr einer oxidativen Veränderung dieses Lipoproteins (oxgLDL), welches stark atherogene Eigenschaften besitzt. Kürzlich haben wir auf die auffallenden Parallelen zwischen Gefäßkomplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenem Typ I bzw. Typ II

Diabetes und Patienten mit Hypercholesterinämie hingewiesen [19] (Abb. 4). So entwickeln diese Patientenkollektive eine Makroangiopathie bzw. Atherosklerose, wobei erhöhte Plasmakonzentrationen von gLDL zu messen sind. Zum Verständnis sei hier quasi eine Gleichung zur Entstehung des gLDL genannt: $D\text{-Glukose} + LDL = gLDL$; d.h. je höher der Blutzucker und/oder je höher die LDL-Konzentration (Cholesterin-Wert), desto mehr gLDL entsteht. Dieser einfache Zusammenhang führt dazu, daß Patienten mit hohen Cholesterin-Werten/LDL-Konzentrationen ähnlich hohe gLDL-Spiegel besitzen wie Diabetiker [20]. Heute wird diese Korrelation zwischen Blutzucker und Cholesterin klinisch dadurch berücksichtigt, daß in der Therapie des Diabetes auch die gleichzeitige Kontrolle bzw. Intervention gegen erhöhte Cholesterin-Werte zur täglichen Routine gehören.

Das Gefäßendothel, initialer Ort der Gefäßschädigung bei Diabetes mellitus?

Das Gefäßendothel ist das Kontrollorgan für die lokale, nicht nervale Regulation des Gefäßtonus. Dazu werden in den Endothelzellen eine Reihe von vasoaktiven Substanzen gebildet (Abb. 5). Zu den im Endothel gebildeten relaxierenden Verbindungen gehören das Stickstoffmonoxid ($\bullet NO$), das Prostazyklin (PGI_2) und der Endothel-abhängige Hyperpolarisationsfaktor (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF), zu den kontrahierenden Mediatoren zählen das Endothelin-1 und Thromboxan A_2 [21]. Neben der Bildung und Freisetzung vasoaktiver Substanzen, welche den Tonus der glatten Muskelzellen regulieren, interagiert das Endothel über sog. Adhäsionsmoleküle noch mit einer Reihe von Blutzellen [22].

Sehr viele Studien haben sich mit dem Einfluß der Hyperglykämie auf die Gefäßendothelzellen beschäftigt [2, 3, 23–26]. Auch die Interaktion von AGEs [27] und, jüngst, die der EGP mit Endothelzellen ist Mittelpunkt verschiedener Forschungsinitiativen [4]. Dabei deuten die Ergebnisse auf eine vermehrte Bildung freier Sauerstoffradikale bei akuter bzw. längerer Hyperglykämie [25, 28–30] bzw. erhöhten AGE/EGP-Konzentrationen [4, 14] hin (Abb. 6), welche je nach Art und Ort ihrer Produktion einerseits zytotoxische, andererseits auf die Signaltrans-

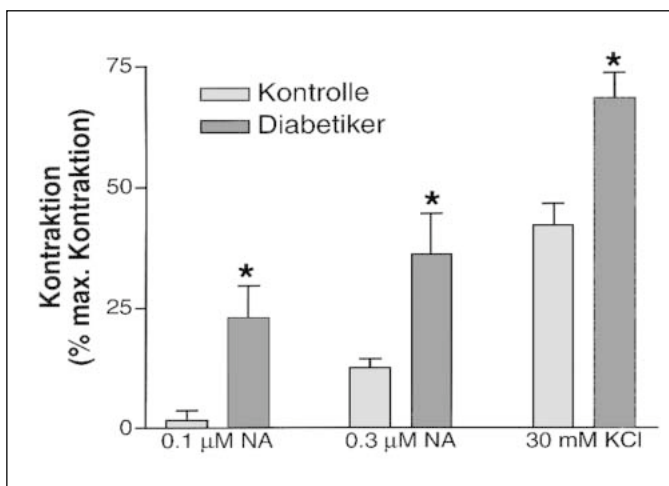


Abbildung 3: Kontraktilitätsveränderungen an der humanen Arteria uterina bei Diabetes mellitus. An frisch isolierten Arteria uterina-Ringen wurde die Kontraktion nach Zugabe von 0,1 und 0,3 µM Noradrenalin (NA) bzw. 30 mM Kaliumchlorid (KCl) isometrisch gemessen [8, 9, 35]. Die Säulen geben den Mittelwert $\pm$ S.E.M. an ($n = 14-27$). * $p < 0,05$ vs. Kontrolle.

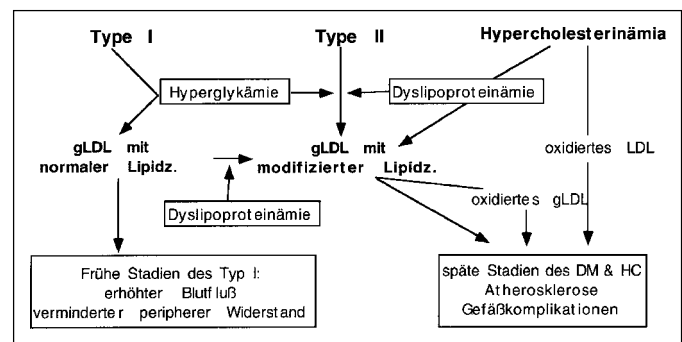


Abbildung 4: Mögliche Rolle des glykosylierten LDL (gLDL) in der Entstehung von Atherosklerose und Gefäßkomplikationen im Rahmen von Typ I und Typ II Diabetes mellitus und der Hypercholesterinämie (aus [19]). In frühen Stadien des Diabetes Typ I kommt es zu einer Glykosylierung von LDL, dessen Lipidzusammensetzung nicht verändert ist. Dieses Partikel könnte an der Entstehung des erhöhten Blutflusses bzw. des verminderten peripheren Widerstandes in frühen Krankheitsstadien beteiligt sein. In fortgeschrittenen Stadien des Typ I bzw. im Typ II Diabetes kommt es neben der Glykosylierung von LDL auch zu einer Veränderung der LDL-Zusammensetzung. Ähnliches, wenn auch in anderer Art und Weise, findet bei Hypercholesterinämie statt. Diese gLDL Partikel mit veränderter Zusammensetzung könnten an der Entwicklung der Atherosklerose bzw. der Gefäßkomplikationen bei allen Krankheitsbildern beitragen.

Das Diagramm zeigt die Signalwege zur Regulation der Kontraktion in der Endothelzelle (EZ) und der glatten Muskelzelle (GMZ). In der EZ werden durch Blutfluss/Scherkräfte Rezeptoren (R) aktiviert, die über G-Proteine (G) und PLC zu PIP₂ und IP₃ führen. IP₃ regt die Freisetzung von Ca²⁺ aus dem ER an. Ca²⁺ und Na⁺ fließen durch Kanäle in die Zelle. Ca²⁺ aktiviert die Adenylatcyclase (AC) und die Phospholipase C (PLC). AC produziert cAMP, das PKA aktiviert. PKA phosphoryliert die L-Tyrosinkinase (L-TK) und die Endotheliale NO-Synthase (eNOS). eNOS produziert NO, das die Kontraktion hemmt. L-Arginin wird zu L-Citrullin umgewandelt. In der GMZ führt Ca²⁺ zur Aktivierung von P450, das EDHF produziert. EDHF wirkt über einen unbekannten Rezeptor (?) auf die Kontraktion ein. cGMP führt zur Relaxation. GTP wird zur Kontraktion benötigt.

Das Diagramm illustriert die Gefäßreaktivität bei Diabetes mellitus. Es zeigt die Wirkung von Hyperglykämie/AGES/EGPs auf Endothelzellen und glatte Muskelzellen. In Endothelzellen führt dies zu einer erhöhten •O₂•-Bildung, was wiederum zu einer Abnahme der PGI₂-Synthese und einer Zunahme der •NO-Reaktion führt. In glatten Muskelzellen führt es zu einer Zunahme des Ca²⁺-Signals und einer Kontraktion. Die resultierende Gefäßreaktivität ist als Kontraktion gekennzeichnet.

ist. Im Gegensatz dazu, konnten wir in Arterien von Patienten mit Hypercholesterinämie bzw. Typ II Diabetes mellitus keine erhöhte $\bullet\text{O}_2^-$ -Produktion in den Endothelzellen nachweisen, während in der Gefäßmuskulatur die Produktion dieser Radikale stark erhöht war [8]. Weiters konnten wir einen starken Anstieg der glatt-muskulären Kontraktilität gegenüber Noradrenalin in diesen Arterien, die frei von atherosklerotischen Plaques waren, nachweisen. Diese Befunde lassen vermuten, daß neben dem Endothel die glatten Muskelzellen der Gefäße initiale Angriffspunkte des Diabetes darstellen und es dort, noch vor der Ausbildung makroskopischer Veränderungen, zur Beeinflussung der Zellfunktionen kommt. Ob diese Funktionsstörungen der glatten Muskelzellen vor der beschriebenen Endotheldysfunktion eintreten, ist unklar, doch reichen die bisherigen Befunde (verminderte endotheliale Relaxation) nicht unbedingt aus, um definitiv auf eine Endotheldysfunktion schließen zu können. Vielmehr könnte die so oft beschriebene, verminderte endotheliale Relaxation bei Diabetes auch durch die von uns beschriebene erhöhte Bildung der $\bullet\text{O}_2^-$ in den glatten Muskelzellen erklärt werden, da diese den endothelabhängigen Relaxationsfaktor ($\bullet\text{NO}$) abfangen und so dessen Bioaktivität stark einschränken können (Abb. 6). Diese Hypothese wird auch durch Untersuchungen bekräftigt, die zeigten, daß Superoxiddismutase, ein Enzym, das die $\bullet\text{O}_2^-$ zu Wasserstoffperoxid umwandelt, bzw. $\bullet\text{O}_2^-$ -abfangende Antioxidantien (z. B. Vitamin E) die verminderte endotheliale Relaxation bei Diabetes verhindern können [28, 33]. So kann man heute davon ausgehen, daß die Bildung freier Radikale in allen Stadien des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle spielt (Abb. 6). Wodurch es allerdings zur Entwicklung der zeitabhängigen Veränderung der Gefäßreaktivität im Diabetes kommt [34], ist noch nicht klar und bedarf weiterer intensiver Untersuchungen.

Die jüngsten Befunde über die Rolle von AGEs/EGPs bzw. der Hyperreaktivität von Gefäßmuskelzellen bei der Entstehung der diabetischen Gefäßdysfunktion lassen die Entwicklung neuer Therapieansätze zu. Dazu gilt es allerdings zuerst, die Bindungsproteine der EGPs an den Gefäßzellen zu charakterisieren bzw. initiale Mechanismen der gezeigten Funktionsänderung von glatten Muskelzellen zu erarbeiten. Es bleibt zu hoffen, daß es möglich sein wird, diese grundlegenden Prozesse auf molekularer Ebene zu verstehen, um eine gezielte Therapie gegen Diabetes-bedingte Gefäßstörungen zu entwickeln. Wenn es gelingt, die gemeinsamen Signalmechanismen der Hyperglykämie/AGEs/EGPs auf molekularer Ebene zu finden, scheint es möglich zu sein, gezielt die für die Dysfunktion verantwortlichen intrazellulären Reaktionskaskaden auszuschalten, ohne dabei in den Basisstoffwechsel der Zellen einzugreifen. Zwar tritt eine verstärkte Bildung von $\bullet\text{O}_2^-$ tatsächlich als gemeinsames Phänomen bei der Hyperglykämie, den AGEs und den EGPs auf, doch muß noch geklärt werden, ob diese Radikale wirklich als alleiniger Mediatoren der diabetischen Gefäßdysfunktion wirken.

1. Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck PJ, O'Brien PC, Melton LJ. The classification of diabetes by clinical and C-peptide acriteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20: 198–201.
2. Graier WF, Wascher TC, Lackner L, Toplak H, Krejs GJ, Kukovetz WR. Exposure to elevated D-glucose concentrations modulates vascular endothelial cell vasodilatory response. *Diabetes* 1993; 42: 1497–505.

3. Wascher TC, Toplak H, Krejs GJ, Simecek S, Kukovetz WR, Graier WF. Intracellular mechanisms involved in D-glucose-mediated amplification of agonist-induced Ca^{2+} response and EDRF formation in vascular endothelial cells. *Diabetes* 1994; 43: 984–91.
4. Posch K, Wascher TC, Baumgartner-Parzer S, Kostner GM, Graier WF. Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxide synthesis by inhibition of shear stress activated L-arginine uptake in endothelial cell. *Diabetes* 1999; 48: 1331–7.
5. Graier WF, Hoebel BG, Paltauf-Doburzynska J, Kostner GM. Effects of superoxide anions on endothelial Ca^{2+} signaling pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1470–9.
6. Posch K, Graier WF. Selective stimulation of L-arginine uptake contributes to shear stress-induced formation of nitric oxide. *Life Sci* 1999; 64: 663–70.
7. Graier WF, Myers PR, Adams HR, Parker JL. *E. coli*. Endotoxin inhibits agonist-mediated cytosolic calcium mobilization and nitric oxide biosynthesis in cultured endothelial cells. *Circ Res* 1994; 75: 659–68.
8. Fleischhacker E, Holzmann S, Skrabal F, Koidl B, Kostner GM, Graier WF. Diabetes mellitus is associated with hyperreactivity of smooth muscle cells due to altered subcellular Ca^{2+} distribution in the human uterine artery. *Diabetes* 1999; 48: 1323–30.
9. Fleischhacker E, Holzmann S, Skrabal F, Koidl B, Kostner GM, Graier WF. In human hypercholesterolemia increased reactivity of vascular smooth muscle cells is due to altered subcellular Ca^{2+} distribution. *Atherosclerosis* 1999; im Druck.
10. Berk B, Corson MA. Protein kinases as mediators of fluid shear stress stimulated signal transduction in endothelial cells: a hypothesis for calcium-dependent and calcium independent events activated by flow. *J Biomech* 1995; 12: 1439–50.
11. Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL, Mann GE. Activation of L-arginine transport (γ system) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J Physiol Lond* 1996; 490: 775–81.
12. Brownlee M. Microvascular disease and related abnormalities: Their relation to control of diabetes. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, Soeldner JS (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 12th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1985, 185–216.
13. Brownlee M. Advanced glycosylation endproducts and the pathogenesis of diabetic complications. *Diab Care* 1988; 15: 1835–43.
14. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836–41.
15. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12043–7.
16. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997; 82: 327–37.
17. Jack CM. Non-enzymatic glycosylation of low-density lipoprotein. Results of an affinity chromatography method. *Diabetologia* 1988; 31: 126–7.
18. Lorenzi M, Cagliero E, Markey B, Henriksen T, Witztum JL, Sampietro T. Interaction of human endothelial cells with elevated glucose concentration and native and glycosylated low density lipoproteins. *Diabetologia* 1984; 26: 218–22.
19. Graier WF, Kostner GM. Glycated LDL and atherosclerosis: The missing link between diabetes mellitus and hypercholesterolemia? *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 457–9.
20. Tames FJ, Mackness MI, Arrol S, Laing I, Durrington PN. Non-enzymatic glycation of apolipoprotein B in the sera of diabetic and non-diabetic subjects. *Atherosclerosis* 1992; 93: 237–44.
21. Graier WF, Sturek M, Kukovetz WR. Ca^{2+} regulation and endothelial vascular function. *Endothelium* 1994; 1: 223–36.
22. Baumgartner-Parzer S, Wagner L, Pettermann M, Gessl A, Waldhäusl W. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression. *Diabetologia* 1995; 38: 1367–70.
23. Cohen R. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87 (Suppl. V): V67–76.
24. Pieper GM. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertension* 1998; 31: 1047–60.
25. Graier WF, Posch K, Wascher TC, Kukovetz WR, Kostner GM. Role of superoxide anions in changes of endothelial vasoactive response during acute hyperglycemia. *Horm Met Res* 1997; 29: 622–9.
26. Graier W, Simecek S, Hoebel B, Wascher T, Dittrich P, Kostner G. Antioxidants prevent high D-glucose-enhanced endothelial Ca^{2+} /cGMP response by scavenging superoxide anions. *Eur J Pharmacol* 1997; 322: 113–22.
27. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts in diabetic renal disease: clinical measurement, pathophysiological significance, and prospects for pharmacological inhibition. *Blood Purif* 1995; 13: 160–70.
28. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321–6.
29. Mazière C, Auclair M, Rose-Robert F, Leflon P, Mazière JC. Glucose-enriched medium enhances cell-mediated low density lipoprotein peroxidation. *FEBS Lett* 1995; 363: 277–9.
30. Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, Kostner GM. High-D-glucose-induced changes in endothelial Ca^{2+} /EDRF signaling is due to generation of superoxide anions. *Diabetes* 1996; 45: 1386–95.
31. Graier WF, Grubenthal I, Dittrich P, Wascher TC. Intracellular mechanism of high D-glucose-induced modulation of vascular cell proliferation. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 221–9.
32. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Grillari J, Gessl A, Waldhäusl W. High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995; 44: 1323–7.
33. Mügge A, Brandes RP, Böger RH, Dweger A, Bode-Böger S, Kienke S, Frölich JC, Lichtlen PR. Vascular release of superoxide radicals is enhanced in hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 994–8.
34. Wascher TC, Graier WF, Bahadori B, Toplak H. Time course of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 1994; 90: 1109.
35. Graier WF, Holzmann S, Hoebel BG, Kukovetz WR, Kostner GM. Mechanisms of L-NG nitroarginine/indomethacin-resistant relaxation in bovine and porcine coronary arteries. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1177–86.
36. Brunner F, Stessl H, Simecek S, Graier WF. Effect of intracellular Ca^{2+} concentration on endothelin-1 secretion. *FEBS Lett* 1994; 350: 33–6.
37. Graier WF, Posch K, Fleischhacker E, Wascher TC, Kostner GM. Increased superoxide anion formation in endothelial cells during hyperglycemia – An adaptive response or initial step of vascular dysfunction? *Diab Res Clin Pract* 1999; in Druck.
38. Tesfamariam B, Brown M, Deykin D, Cohen R. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 85: 929–32.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung