Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Diabetes mellitus und endotheliale Dysfunktion

Tripolt N, Sourij H

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (2), 20-24

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Diabetes mellitus und endotheliale Dysfunktion

N. Tripolt, H. Sourij

Kurzfassung: Diabetes mellitus Typ 2 betrifft heute bereits ca. 300 Millionen Menschen weltweit und die Prognosen für die nächsten Jahre sagen noch einen deutlichen Anstieg voraus. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Typ-2-Diabetikern deutlich gesteigert und stellt somit die Haupttodesursache in diesem Patientenkollektiv dar.

Die endotheliale Dysfunktion ist eine frühe Stufe auf dem Weg zum atherothrombotischen Ereignis und ein potenziell reversibler Zustand. Dieser Artikel soll einen Überblick über die Pathogenese, die Möglichkeiten der Messung sowie die therapeutischen Optionen zur Verbesserung der Endothelfunktion bei Diabetikern geben.

Abstract: Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus type 2 affects already about 300 million people worldwide, and the outlook for the next years predicts an extensive increase. The risk for cardiovascular events significantly increases in type-2 diabetic patients and is therefore the leading cause of death in this patient population.

Endothelial dysfunction is an early stage on the way to an atherothrombotic event and potentially reversible. This article provides an overview of the pathogenesis, possibilities of measurement and the therapeutic options of endothelial function and dysfunction in diabetic patients. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (2): 20–4.**

Einleitung

Die Prävalenz von Diabetes mellitus ist in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen [1], sodass derzeit 285 Millionen Menschen weltweit an dieser Stoffwechselkrankheit leiden – das entspricht 7 % der Weltbevölkerung. Die Prognose der „Internationalen Diabetes-Föderation" (IDF) beim Welt-Diabetes-Kongress in Montreal 2009 geht von weltweit 435 Millionen Diabetikern im Jahr 2030 aus, sollte sich der aktuelle Trend unverändert fortsetzen [2].

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Diabetes mellitus Typ 2 mit Atherosklerose assoziiert ist und daraus resultierend mit einem 2–5-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [3–6]. Bis zu 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sterben an Gefäßkomplikationen, wovon der Großteil der Todesfälle durch Komplikationen der koronaren Herzerkrankung bedingt ist [7, 8]. In der Praxis stellt somit beim Diabetiker die Prävention von Atherosklerose und Atherothrombose das primäre Therapieziel dar.

Aus diesem Grund fand in den vergangenen Jahren die endotheliale Dysfunktion als ein Geschehen, das am Anfang der atherosklerotischen Gefäßveränderungen steht, in den verschiedensten Therapiekonzepten immer mehr Beachtung.

Endothelfunktion und Dysfunktion

Ursprünglich wurde das Endothel für eine funktionslose Zellreihe gehalten, welche nur die Grenze zwischen dem Gefäßlumen und der vaskulären Media bildet. Seit der Entdeckung seiner Funktion im Jahr 1929 [9] hat man allerdings gelernt, dass das Endothel nicht nur die Funktion als semipermeable Barriere innehat, sondern darüber hinaus als Signalgeber, Sensor und Integrator aktiv zur Aufrechterhaltung des Blutflusses, der Regulation der Fibrinolyse, der koagulativen und adhäsiven Eigenschaften der Gefäßwand sowie des Gefäßtonus beiträgt [9–11]. Somit kann die Endotheldysfunktion als teilweiser oder kompletter Verlust einer oder mehrerer dieser regulatorischen Funktionen [12] definiert werden.

Furchgott und Zawadzki [13] beschrieben 1980 erstmals, dass das Endothel durch sekretorische Leistungen aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt ist. Der wichtigste endotheliale Faktor ist das Stickstoffmonoxid (NO), welches durch die NO-Synthase (NOS) aus der Vorstufe L-Arginin gebildet wird [10]. Die endothelabhängige Vasodilatation erfolgt sowohl durch stimulierte als auch durch basale Freisetzung von NO. Bei der stimulierten Freisetzung spielen die pulsatile Dehnung und Scherkräfte, welche bei Blutflusssteigerungen am Endothel wirksam werden, ein bedeutende Rolle. In den vergangenen Jahren stellten sich Störungen in dieser NO-mediierten Vasodilatation als wichtiger Bestandteil in der Entstehung und Progression der Atherosklerose dar. Folglich kann die Endotheldysfunktion als verminderte biologische Verfügbarkeit von NO verstanden werden, welche bei manifester Atherosklerose wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [14, 15] oder der koronaren Herzerkrankung [16–18], aber auch bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie [19], Rauchen [20], Hypercholesterinämie [21] oder eben Diabetes mellitus [22, 23] beobachtet werden kann.

Diagnostik der endothelialen Dysfunktion

Die Bestimmung der koronaren Endothelfunktion durch die intrakoronare Gabe des Parasympathomimetikums Acetylcholin (ACh) wurde bisher als Goldstandard angesehen. Dabei wird Acetylcholin in steigender Dosierung infundiert und Änderungen des Lumendiameters mit quantitativer Angiographie gemessen. Bei dieser Methode bindet Acetylcholin an muskarinerge Rezeptoren des Endothels und führt zur Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS) und damit zur NO-Bildung mit nachfolgender koronarer Vasodilatation [24]. Die beschriebene Reaktion setzt jedoch ein intaktes Endothel voraus. Liegt dieses nicht vor, wie es bei Personen mit Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit, wie Raucher und

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Forschungsgruppe für Stoffwechsel und Gefäßbiologie, Medizinische Universität Graz
Korrespondenzadresse: Dr. med. Harald Sourij, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Forschungsgruppe für Stoffwechsel und Gefäßbiologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: ha.sourij@medunigraz.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie dokumentiert ist [24–28], so erfolgt eine abnormale Vasokonstriktion der koronaren oder systemischen Arterien nach ACh-Gabe sowie eine Verminderung der blutflussinduzierten Dilatation.

Als große Nachteile haben sich allerdings die hohen Kosten sowie die Invasivität der Methode gezeigt [29].

Eine nicht invasive Methode zur Bestimmung der Endothelfunktion bildet die Messung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) der A. brachialis. Bei dieser Messung wird am ruhenden Probanden mithilfe eines Schallkopfs (mindestens 7,5 MHz) der Durchmesser der A. brachialis 2–10 cm proximal der Cubita in longitudinaler Darstellung ermittelt. Im Anschluss an die Bestimmung des Ruhediameters wird mittels einer konventionellen Blutdruckmanschette ein suprasystolischer Druck für 5 Minuten angelegt. Nach dem Lösen der Manschette kommt es zu einer erheblichen Zunahme der Scherkräfte auf das Endothel. Dieser Stimulus führt zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und damit zu einer lokalen Vasodilatation proximal der Ischämiezone [26]. Die Endothelfunktion wird durch das Ausmaß der scherkraftinduzierten prozentualen Zunahme des Gefäßdurchmessers in Relation zum Ruhedurchmessser dargestellt.

Ein neues vielversprechendes Verfahren ist die „Peripheral arterial tonometry"- (PAT-) Technologie. Die periphere arterielle Tonometrie ist eine Form der Okklusionsplethysmographie und wird mit dem ENDO-PAT (Itamar Medical Inc., Cesarea, Israel) bestimmt. Zur Messung der Veränderungen der endothelialen Gefäßfunktion wird wiederum der Stimulus einer 5-minütigen suprasystolischen Oberarmkompression eingesetzt, die Messung der NO-abhängigen Vasodilatation erfolgt jedoch plethysmographisch an den Fingern. Der Vorteil dieser Meßmethode ist die Untersucherunabhängigkeit, die bei der FMD-Messung natürlich nicht gegeben ist.

Endothelfunktionsstörung bei Diabetes mellitus

Zahlreiche Studien können anhand unterschiedlicher experimenteller Modelle belegen, dass bei Diabetikern im Vergleich zu nicht diabetischen Patienten eine endotheliale Dysfunktion vorliegt [22, 23]. Während bei Typ-1-Diabetikern die Hyperglykämie *per se* eine viel prominentere Rolle in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko einnimmt, liegt beim Typ-2-Diabetiker häufig eine Kombination aus mehreren Risikofaktoren, bekannt auch als metabolisches Syndrom, vor. Dementsprechend resultiert die endotheliale Dysfunktion auch aus einem Summationseffekt der einzelnen Risikofaktoren.

Insulinsignaling im Endothel und der Einfluss der Insulinresistenz

Abbildung 1 zeigt die 2 wesentlichen Insulinsignaltransduktionswege, die auch in Endothelzellen gefunden werden. Über den Phosphatidylinositol-3- (PI-3-) Kinaseweg werden im Skelettmuskel metabolische Funktionen mediiert, während im Endothel über die PI-3-Kinaseaktivierung die endotheliale NO-Synthase aktiviert und somit die NO-Produktion erhöht wird. Der mitogenaktivierte Protein- (MAP-) Kinaseweg ist am Endothel nicht in den NO-Stoffwechsel involviert, über ihn kann Insulin jedoch die Sekretion des Vasokonstriktors Endothelin-1 erhöhen [30].

Interessanterweise gleichen sich die Signaltransduktionswege im Skelettmuskel und im Endothel. Aus physiologischer Überlegung macht die Kopplung der metabolischen und der hämodynamischen Effekte von Insulin durchaus Sinn: In postprandialen Zuständen, wenn erhöhte Insulinspiegel vorliegen, wird einerseits über den PI-3-K-Weg die Expression der Glukosetransporter und somit die Glukoseaufnahme in den Muskel erhöht, andererseits wird durch die ebenfalls über den PI-3-Kinaseweg aktivierte eNOS eine Vasodilatation und somit ein erhöhter Blutfluss in den Skelettmuskel erreicht, um den Aufnahmeprozess effizienter zu gestalten [30, 31].

Bei Vorliegen einer Insulinresistenz, die typischerweise als verringerte Sensitivität auf die metabolische Aktivität von Insulin hinsichtlich der Glukoseaufnahme in die Zielgewebe verstanden wird, kommt es zu einem Ungleichgewicht in dieser Signalkaskade. Mehrere pathophysiologische Faktoren, wie ein erhöhter Spiegel an freien Fettsäuren, Hyperglykämie *per se* oder Inflammation [30], spielen dabei eine wichtige Rolle. Allen Faktoren gemeinsam ist, dass sie zu einer selektiven Blockade des PI-3-Kinasepfads in der Endothelzelle führen und daraus resultiert eine verminderte NO-Freisetzung. Nachdem allerdings im Rahmen der Insulinresistenz das Pankreas mit einer kompensatorischen Insulinsekretion reagiert, um die Euglykämie soweit als möglich noch aufrecht zu erhalten, kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des MAP-Kinasewegs, der im Rahmen der Insulinresistenz nicht beeinträchtigt wird und daraus resultierend zur vermehrten Sekretion des vasokonstriktorischen Endothelin-1.

Rolle der Hyperglykämie

Hyperglykämie ist bekannt als eine der wichtigsten Ursachen von oxidativem Stress, worunter man ein Ungleichgewicht zwischen der Entstehung und dem Abbau freier Radikale versteht. Dies sind insbesondere reaktive Sauerstoff- oder aber Stickstoffmoleküle. Von all diesen Molekülen spielen Superoxidanionen ($^{\bullet}O_2^-$), Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit ($ONOO^-$) eine zentrale Rolle bei dem durch Hyperglykämie induzierten oxidativen Stress. Während NO zwar wie oben prinzipiell „vasoprotektiv" wirkt, spielt das umgebende Mili-

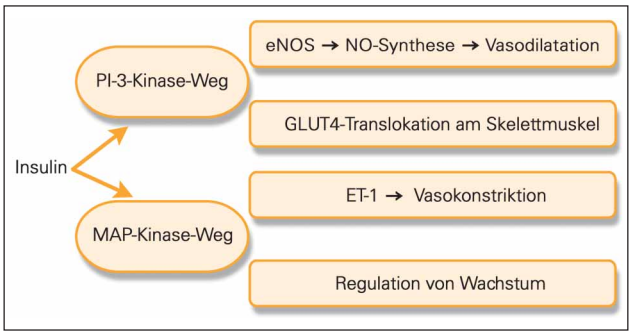

Abbildung 1: Die Insulinsignalkaskade. IRS: Insulin-Rezeptor-Substrat; Pi-3-kinase: Phosphatidylinositol; PDK-1: Phosphoinositid-abhängige Kinase-1; MAP-kinase: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; eNOS: endotheliale NO-Synthase; NO: Stickstoffmonoxid; ET-1: Endothelin 1

eu eine wesentliche Rolle. Bei vermehrter Bildung von Superoxidanionen durch Hyperglykämie entstehen durch die Reaktion mit NO Peroxynitrit ($ONOO^-$), das *per se* zytotoxisch und proatherogen wirkt, andererseits liegt vermindert NO als Vasodilatator vor [32, 33].

Grundsätzlich existiert eine Reihe enzymatischer wie auch nicht enzymatischer Quellen für eine vermehrte Bildung freier Radikale bei Diabetes mellitus.

Eine der wichtigsten Rollen spielt dabei wohl die mitochondriale Atmungskette als eine nicht enzymatische Quelle freier Radikale. Während der oxidativen Phosphorylierung werden Elektronen von den Carrier-Molekülen NADH und $FADH_2$ auf Sauerstoffatome übertragen und dadurch ATP gebildet [33]. Das dabei entstehende $^{\bullet}O_2^-$ wird normalerweise sofort detoxifiziert. Unter hyperglykämischen Bedingungen kommt es zu einer Entkoppelung dieses Vorgangs mit einem deutlichen Anstieg von Superoxidanionen aus dem Mitochondrium [34, 35]. Dieser Vorgang der mitochondrialen Bildung von $^{\bullet}O_2^-$ könnte der initiale Trigger des oxidativen Stresses bei Diabetes sein, da es zu einer Aktivierung von mehreren Pathways kommt, die in der Entstehung von vaskulären Komplikationen des Diabetikers involviert sind.

Rolle des Fettgewebes und der Inflammation

Proinflammatorische Zytokine wie beispielsweise das von Adipozyten sezernierte TNF-α scheinen zu Insulinresistenz und endothelialer Dysfunktion zu führen. Eine ganz entscheidende Rolle spielt offensichtlich das Renin-Angiotensin-System, welches sowohl im Fettgewebe, metabolisch aktiven Gewebe aber auch in Gefäßen gefunden werden kann. Aus Zellkulturdaten ist bekannt, dass Angiotensin II den MAP-Kinase-Pathway aktiviert und im Gegensatz die PI-3-Kinase-Aktivität hemmt [37]: Wiederum ein Eingriff in die Signalkaskade, der einerseits nachteilige metabolische Effekte zu haben scheint, andererseits zu endothelialer Dysfunktion führt.

Adiponektin ist ein Adipokin, dessen Plasmaspiegel mit einer verbesserten Insulinsensitivität assoziiert ist. Adiponektin hat aber auch direkte vaskuläre Funktionen im Sinne einer Stimulation der NO-Produktion, darüber hinaus aber auch weitere antiinflammatorische Eigenschaften. Erniedrigte Adiponektinspiegel finden sich bei Patienten mit Adipositas, metabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes oder arterieller Hypertonie und sind mit einem Zustand von chronischer subklinischer Inflammation assoziiert [38].

Therapeutische Optionen

Antidiabetische Therapien

Eine Reduktion der Hyperglykämie geht entsprechend den oben geschilderten Mechanismen mit einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion einher, insbesondere ist hier auch die Reduktion der postprandialen hyperglykämischen Exkursionen zu erwähnen [39].

In Bezug auf Substanzklassen gibt es sowohl für Metformin als auch PPARγ-Agonisten (Glitazone) die meisten Daten für eine Verbesserung der Endothelfunktion. Thiazolidinedione erhöhen signifikant Adiponektinspiegel [40] und verstärken das Insulinsignaling über den PI-3-Kinaseweg. Beide Effekte zusammen resultieren in einer vermehrten NO-Produktion. Zusätzlich verbessern Thiazolidinedione Komponenten des metabolischen Syndroms (HDL-Cholesterin, Blutdruck etc.), was den positiven Effekt auf das Gefäß weiter verstärkt. Der positive vaskuläre Effekt erscheint jedoch zusätzlich und unabhängig von der glukosesenkenden Wirkung zu sein [41].

Die Wirkung von Insulin auf die Endothelfunktion bleibt weiterhin noch unklar. Entsprechend der beschriebenen Insulinsignalkaskade macht es einen großen Unterschied, ob physiologische Insulinkonzentrationen bei einer insulinsensitiven Person vorliegen oder eine Hyperinsulinämie bei

Tabelle 1: Auswirkungen lipidsenkender Therapien auf die endotheliale Dysfunktion. Mod. nach [46].

Referenz	Behandlung	Patienten	Auswirkungen auf Endothelfunktion
Fegan et al., 2005	Cerivastatin	11 DM 2	Verbesserung in der mikrovaskulären Endothelfunktion
Beishuizen et al., 2005	0,4 mg Cerivastatin	250 DM 2	Kein Effekt auf die Endothelfunktion
Joyce et al., 2004	Pravastatin 40 mg/die für 1 Monat	9 DM 1	Verbesserung der Endothelfunktion
Dalla Nora et al., 2003	Atorvastatin für 1 Jahr	25 DM 2	Verbesserung der Endothelfunktion
Van Venrooij et al., 2002	30 Wochen Atorvastatin 10 mg & 80 mg	133 DM 2	Keine Verbesserung der Endothelfunktion
Van Etten et al., 2002	4 Wochen 80 mg Atorvastatin täglich	23 DM 2	Kein Effekt auf Endothelfunktion
Tan et al., 2002	Atorvastatin (10 mg täglich für 3 Monate, gefolgt von 20 mg täglich für 3 Monate)	80 DM 2	Verbesserung der Endothelfunktion
Van de Ree et al., 2001	6 Wochen Simvastatin 40 mg täglich	17 DM 2	Kein Effekt auf die Endothelfunktion
Tsunekawa et al., 2001	Cerivastatin (0,15 mg/Tag) für 3 Tage	27 DM 2	Verbesserung der Endothelfunktion
Avogaro et al., 2001	Gemfibrozil 600 mg 2x täglich für 12 Wochen	10 DM 2	Verbesserung der Endothelfunktion
Evans et al., 2000	Ciprofibrat täglich für 3 Monate	20 DM 2	Verbesserung der nüchternen und postprandialen Endothelfunktion

DM 1: Diabetes mellitus Typ 1; DM 2: Diabetes mellitus Typ 2; FMD: „Flow-mediated dilatation"; NO: Stickstoffmonoxid

Insulinresistenz, die die endotheliale Dysfunktion weiter verschlechtert. Die Interventionsdaten zu Insulin am Menschen sind sehr spärlich, diese, meist in Kombination mit Metformin, zeigen großteils eine Verbesserung der Endothelfunktion [42–44].

Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems

ACE-Hemmer reduzieren die zirkulierenden Angiotensin-II-Spiegel und Angiotensin-Rezeptorblocker verhindern die Wirkung von Angiotensin II an seinem Rezeptor. Neben einer Blutdrucksenkung kommt es auch zu einer Verbesserung der Endothelfunktion durch die Therapie mit diesen Substanzen [45]. Wiederum spielt der Einfluss, den Angiotensin II auf die Insulinsignalkaskade hat, eine entscheidende Rolle. Durch Reduktion von Angiotensin II oder die Blockade von dessen Wirkung kommt es wieder zur Verstärkung des PI-3-Kinasewegs und einer verringerten Aktivierung des MAP-Kinasewegs mit einer schlussendlich wieder vermehrten NO-Sekretion [46].

Statine

Während bei nicht diabetischen Kollektiven eine durchwegs klare Verbesserung der Endothelfunktion mit Statinen evident ist, ist die Datenlage bei Diabetikern nicht so eindeutig. Tabelle 1 fasst eine Reihe an Lipidsenkerstudien bei Diabetikern und den Einfluss auf die Endothelfunktion zusammen [47].

Weitere therapeutische Optionen

Lebensstilmodifikation im Sinne von Gewichtsreduktion, vermehrter körperlicher Aktivität aber auch mediterraner Diät senkt nicht nur die Insulinresistenz und erhöht den Adiponektinspiegel, sondern verbessert auch die Endothelfunktion [48, 49].

Weiters wirkt sich auch das Beenden eines eventuellen Nikotinabusus positiv auf die Gefäßfunktion aus [50].

Schlussendlich muss aber festgehalten werden, dass die endotheliale Dysfunktion als guter kardiovaskulärer Surrogatparameter angesehen werden kann, sie ersetzt jedoch keinesfalls große Endpunktstudien, die erst den tatsächlichen Effekt einer Intervention zeigen können.

Relevanz für die Praxis

Insulinresistenz ist ein zentraler Mechanismus bei Patienten mit metabolischem Syndrom und findet sich auch in den Endothelzellen. Dort präsentiert sie sich in Form der endothelialen Dysfunktion, einem frühen Schritt in der Atherogenese. Mehrere therapeutische Optionen stehen heute zur Verfügung, um diese endotheliale Dysfunktion und damit die kardiovaskuläre Prognose positiv zu beeinflussen.

Literatur:

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414–31.

2. Unwin N, Gan D, Mbanya J, Ramachandran A, Roglic G, Shaw J, Soltèsz G, Whiting D, Zgibor J, Zhang P, Zimmet P. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. International Diabetes Foundation, Montreal, 2009.

3. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229–34.

4. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985; 110: 1100–7.

5. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic, and clinical risk factors with macrovascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. I. Diabetes Care 1984; 7: 421–7.

6. Plutzky J, Viberti G, Haffner S. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: mechanistic links and therapeutic targets. J Diabetes Complications 2002; 16: 401–15.

7. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996; 124: 136–45.

8. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316: 823–8.

9. Schwarzacher S. Das Endothel: parakrine und endokrine Funktionen. J Kardiol 2002; 9: 121–4.

10. Rösen P. Endotheliale Dysfunktion: ein Syndrom für funktionelle Atherosklerose. J Kardiol 2002; 9: 556–62.

11. De Caterina R, Massaro M, Libby P. Endothelial functions and dysfunctions. In: De Caterina R, Libby P (eds). Endothelial Dysfunctions and Vascular Disease. Blackwell, Oxford, 2007.

12. Schatz H. Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. Thieme, Stuttgart, 2006.

13. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373–6.

14. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation 2002; 105: 1567–72.

15. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769–75.

16. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104: 2673–8.

17. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

18. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101: 948–54.

19. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001; 104: 191–6.

20. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993; 88: 2149–55.

21. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 1997; 95: 1126–31.

22. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 573–9.

23. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. Diabetes 1993; 42: 1017–25.

24. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986; 315: 1046–51.

25. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235–41.

26. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.

27. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis 1997; 129: 111–8.

28. Taylor AA. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30: 983–97.

29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation 2007; 115: 1285–95.

30. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation 2006; 113: 1888–904.

31. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. J Clin Invest 1994; 94: 1172–9.

32. Mulac K. Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. J Kardiol 2005; 12: 9–14.

33. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired

insulin signaling and obesity. Cell Tissue Res 2009; 335: 165–89.

34. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 2000; 404: 787–90.

35. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813–20.

36. Schultz Johansen J, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol 2005; 4: 5.

37. Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, Perticone F, Sesti G. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. Circ Res 2004; 94: 1211–8.

38. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, Vanninen E, Laakso M. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation 2004; 110: 3842–8.

39. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. Diabet Med 2004; 21: 171–5.

40. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARgamma. J Diabetes Complications 2002; 16: 46–9.

41. Sourij H, Zweiker R, Wascher TC. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1039–45.

42. Ahmed I, Goldstein J. Insulin and endothelial function: a brief review. Insulin 2008; 3: 185–8.

43. Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. Hypertension 2000; 35: 507–11.

44. Vehkavaara S, Makimattila S, Schlenzka A, Vakkilainen J, Westerbacka J, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 545–50.

45. Sudano I, Periat D, Flammer A, Noll G. Einfluss antihypertensiver Medikamente auf die Endothelfunktion. Der Diabetologe 2007; 3: 9.

46. Luscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. Heart 2000; 84 (Suppl 1): i20–i22.

47. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. Vasc Health Risk Manag 2007; 3: 853–76.

48. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. Obes Res 2003; 11: 1048–54.

49. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 2978–84.

50. Zoppini G, Targher G, Cacciatori V, Guerriero A, Muggeo M. Chronic cigarette smoking is associated with increased plasma circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in young type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22: 1871–4.

Dr. Harald Sourij

Geboren 1978. 1996–2004 Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität sowie Medizinischen Universität Graz. 2004 Promotio sub auspiciis praesidentis rei publicae. Seit 2004 Facharztausbildung für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Graz.

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**