

---

# Endotelskada bakom diabetikerns ökade risk för hjärt-kärlsjukdomar?

SARI MÄKIMATTILA

---

*Diabetiker har en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar. Störningar i endotelfunktionen anses vara ett första tecken på artärskleros även om mekanismerna delvis är okända. Artikeln beskriver endotelfunktionen hos typ 2- och typ 1-diabetiker samt potentiella orsaker till uppkomsten av endotelskada. Dessutom belyses metoder med vilka man preventivt kan förhindra uppkomsten av endotelskada samt läkemedel med vilka man kan lindra följderna av en störd endotelfunktion.*

Diabetiker lider oftare av och insjuknar som yngre i hjärt-kärlsjukdomar än icke-diabetiker. Epidemiologiska studier visar att typ 1-diabetiker löper en 4- till 6-faldig risk och typ 2-diabetiker 3- till 11-faldig risk att insjukna och dö i hjärt-kärlsjukdomar jämfört med den övriga befolkningen. Man har också börjat uppfatta diabetes främst som en artär-sjukdom. Omfattande epidemiologiska observationer och interventionsstudier har visat att hyperglykemi är orsaken till skada i de små artärerna, dvs. retino- nefro- och neuropatin. Däremot förklaras de stora kärlens artärsklerotiska skador hos diabetiker endast delvis av de etablerade riskfaktorerna för koronarsjukdom, dvs. åldrande, övervikt, rökning, högt blodtryck och förhöjd kolesterolhalt i blodet. Orsakerna till artär-sjukdomar kan också vara olika vid typ 1- och typ 2-diabetes eftersom de har olika etiologi och patogenes. En utredning av patofysiologin vid de stora artärernas sjukdomar hos diabetiker har en nyckelställning då det gäller att finna en adekvat behandling för att kunna minska incidensen av hjärt-kärlsjukdomar hos dessa patienter.

## BETYDELSEN AV ENDOTELSKADA VID KÄRLSJUKDOM

En störd endotelfunktion anses vara det första tecknet på en utveckling mot artärskleros. Endotelskada kan vara den första fasen i en kaskad som leder till en skada i övriga delar av kärlväggen, dvs. patologiska förändringar i den glatta muskulaturen och bindväven, samt slutligen uppkomsten av ateromplackor och blodproppar. Endotelet har i princip förmåga att regenerera och i stället för en förstörd endotelcell bildas det en ny, men den har en sämre funktion än den ursprungliga, och dess kapacitet att motstå det aterogena förloppet är obetydlig. Man har

## FÖRFATTAREN

*Sari Mäkimattila är docent i experimentell invärtesmedicin vid Helsingfors universitet och specialiserar sig för tillfället i endokrinologi vid HUCS.*

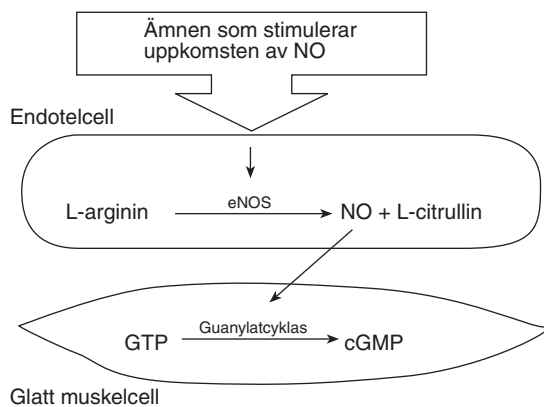
TABELL 1. Endotelets uppgifter

Reglering av permeabiliteten
Reglering av kärntonus: vasoaktiva substanser
Produktion av tillväxtfaktorer
Reglering av koagulationen
Reglering av inflammationsreaktionen

påvisat endotelskada också i venerna hos diabetiker [1], men dess betydelse är antagligen mycket mindre än artärsjukdomens, men kan ändå påverka t.ex. regleringen av blodtrycket.

### ENDOTELETS FUNKTION

Endotelet är ett en cell tjockt skikt på kärlväggens inre yta. Det bildar därför en skyddande barriär mellan olika komponenter i blodet, bl.a. eventuella toxiska substanser, och de övriga skikten i kärlväggen och andra organ. Endotelet är mer aktivt än man tidigare insett (Tabell 1). Man har till och med kallat det organismens största endokrint aktiva organ. Det producerar ämnen som orsakar såväl kärlutvidgning (kväveoxid, hyperpolariserande faktorn, prostacyclin) som -kontraktion (endothelin, angiotensin II, prostacyclin  $H_2$ , tromboxan  $A_2$ ). Därtill reglerar endotelet verkan av övriga vasoaktiva ämnen i blodcirkulationen (trombin, bradykinin, serotonin, histamin, ADP, ATP, substans P). Det påverkar även kärntonus tillsammans med det autonoma nervsystemet närmast genom att reglera



FIGUR 1. Kväveoxid bildas i blodkärlens endotelceller och stimulerar de glatta muskelcellerna i kärlväggen, som därmed utvidgas.

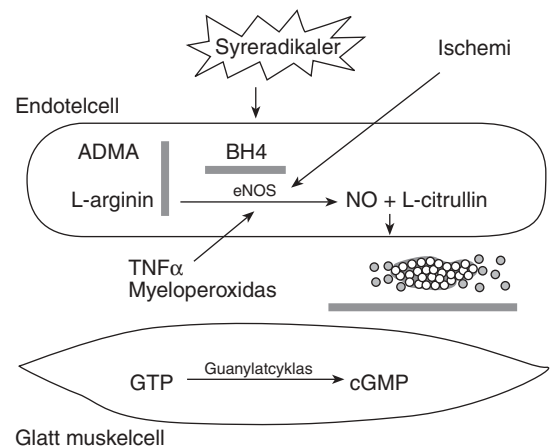
TABELL 2. Tillstånd som förknippas med endotelskada

Hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol)
Högt blodtryck
Högt blodsocker
Fetma, speciellt bukfetma
Inflammation, infektion
Åldrande
Rökning
Ansträngande motion

kontraktionen i kärlväggens glatta muskulatur. Endotelet producerar också tillväxtfaktorer för glatta muskelceller och bindvävsceller, substanser som hindrar blodkoagulationen (kväveoxid, cykliskt GMP, prostacyclin) och plasminogenaktivator som är kraftigt trombolytisk. Man känner också till att endotelet är involverat i regleringen av inflammationsreaktioner via verkan av interleukin och adhesionsmolekyler för de vita blodkropparna (VCAM, ICAM och E-selektin).

### ORSAKER TILL ENDOTELSKADA

Det är naturligt att endotelforskningen har inriktat sig på de redan kända kardiovaskulära riskfaktorerna (Tabell 2). Vid hyperlipemi har



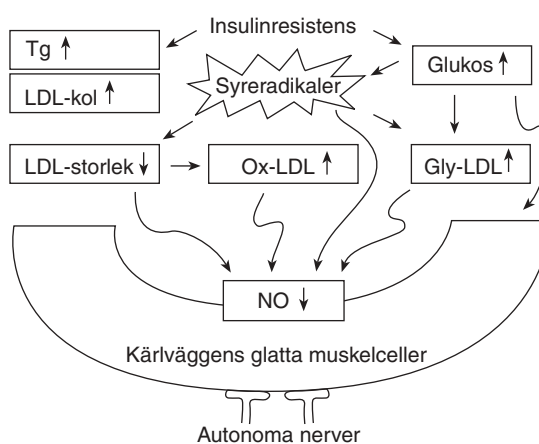
FIGUR 2. Bilden visar potentiella orsaker till störningar i bildningen av kväveoxid samt dess effekt på de glatta muskelcellerna. Syreradikaler, ischemi, brist på kväveoxidsyntasets kofaktor BH<sub>4</sub> och symmetriskt dimetylarginin (ADMA) påverkar bildningen av kväveoxid, medan fettansamlingar och eventuella inflammatoriska processer hindrar effekten på de glatta muskelcellerna.

man konstaterat endotelskada som är associerad med mängden LDL-kolesterol i serum och i synnerhet med mängden av små LDL-partiklar med hög densitet. Endotelskada uppträder utan undantag hos patienter med hyperkolesterolemi [2] medan fynden är motstridiga vid hypertriglyceridemi [3]. Det förefaller också som om endotelskada skulle vara associerad med högt blodtryck [4] även om resultaten är något motstridiga då det gäller betydelsen av enbart detta. Hos blodtryckspatienter kan mätningar av endotelfunktionen vara opålitliga eftersom det höga blodtrycket orsakar hypertrofi av blodkärlsväggen och gör den mindre tänjbar. Å andra sidan har man funnit att endotelet hos blodtryckspatienter producerar mera endotelin, vilket leder till blodkärlskontraktion [5]. Högt blodtryck uppträder sällan ensamt utan tillsammans med andra faktorer som leder till störd endotelfunktion, t.ex. fetma [6]. Bukfetma, där det viscerala fettet är relativt rikligare än det subkutana fettet, har visat sig vara en självständig faktor som skadar endotelet. Mekanismen bakom endotelskadan vid fetma kan ha ett flertal orsaker, t.ex. ökade halter i blodet av TNF- $\alpha$ , endotelin, fettsyror och leptin. Också stigande ålder som åtföljs av förändringar i blodkärlens ämnesomsättning [7] och manligt kön är självständiga riskfaktorer. Hos kvinnor uppträder störd endotelfunktion efter menopausen, vilket uppenbarligen beror på minskad östrogenproduktion [8]. Östrogener har antioxidativ verkan, vilket har en skyddande effekt på cellerna; det kan öka produktionen av kväveoxid. Hormonets endotelskyddande verkan kan också bero på dess positiva inverkan på blodfetterna.

## ENDOTELFUNKTIONEN VID DIABETES

### TYP 2-DIABETES

Typ 2-diabetiker har en anhopning av flera kända orsaker till endotelskada: störd fettämnesomsättning, förhöjt blodtryck, övervikt och åldrande. I så gott som alla (18/20) hittills publicerade studier av endotelfunktionen har man kunnat konstatera en skada. Störd funktion kan påvisas i ett tidigt skede: redan inom fyra år efter diagnostiseringen av sjukdomen har endotelfunktionen minskat med 40 procent i jämförelse med friska jämnåriga [9]. Även om de flesta rapporter som publicerats är beskrivande tvärsnittstudier, har man kunnat fastställa följande självständiga risk-



FIGUR 3. Insulinresistens leder till förhöjda halter av glukos, LDL-kolesterol och triglycerider i blodet. Syreradikaler orsakar oxidering av LDL-partiklar och att Gly-LDL uppkommer. Slutresultatet blir att det bildas mindre NO. Kärlväggens utvidgning blir därför svagare.

faktorer för endotelskada hos typ 2-diabetiker: högt kolesterol och lågt HDL-kolesterol, övervikt, ökad fettmängd i kroppen samt ökad triglyceridhalt i blodet och därmed förknippad minskad storlek hos LDL-partiklarna. När blodets triglyceridhalt stiger över 1,5 mmol/l, ökar mängden små, atherogena LDL-partiklar med hög densitet [10]. På grund av insulinresistensen hos typ 2-diabetiker minskar inte leverns postprandiala triglyceridproduktion på normalt sätt. De mest betydande riskfaktorerna för endotelskada är därför den karakteristiska postprandiala stegringen av blodfetterna, den ökade mängden fria fettsyror i serum, lågt HDL i serum [11] och i synnerhet den ökade mängden små LDL-partiklar med hög densitet i blodet [12, 13]. Däremot förefaller inte halterna av glukos, vitaminer eller antioxidanter ha någon central betydelse för endotelfunktionen hos typ 2-diabetiker. Ändå kan blodets glukoshalt ha betydelse för initieringen av endotelskadan, speciellt under sjukdomens tidiga stadier. En eventuell senare inverkan av glukos bara döljs på grund av de störningar som orsakas av mer betydande riskfaktorer, närmast av den störda fettmetabolismen. Detta stöds av att ökad glukoshalt i blodet orsakar en störning av endotelfunktionen hos annars friska personer som tenderar att senare insjukna i typ 2-diabetes och att detta är oberoende av vikten, blodtrycket och blodets fett-

---

mängd. Hit hör till exempel personer med nedsatt glukostolerans [14] och graviditetsdiabetiker, hos vilka den störda endotelfunktionen kan korrigeras inom 3–6 månader eller bli bestående sedan blodsockret normaliserats [15].

#### TYP 1-DIABETES

Medan man så gott som alltid kunnat påvisa en störd endotelfunktion hos typ 2-diabetiker, har man hos typ 1-diabetiker beskrivit detta endast i hälften av de hittills publicerade undersökningarna. En förklaring till dessa motstridigheter är att patientmaterialen varit heterogena. Hos typ 1-diabetiker som inte har betydande organkomplikationer, och vars diabetes sålunda varit i balans, har en god endotelfunktion bevarats. Däremot förefaller kroniskt stegrad glukoshalt i blodet hos typ 1-diabetiker vara den största självständiga riskfaktorn för endotelskada. En ökning av andelen HbA<sub>1c</sub> med mindre än 2 procent (7,6 ± 1,0 % jämfört med 9,1 ± 1,0 %) kan minska endotelfunktionen med hela 40 procent [16]. Höjd glukoshalt i blodet skadar antagligen hos dessa patienter alltså såväl de små som de stora blodkärlen. I samband med njurkomplikationer uppträder blodtrycksstegring och störd fettämnesomsättning, vilket ytterligare försvagar endotelets funktion. De metoder som används för att bedöma endotelfunktionen baserar sig huvudsakligen på mätningar av blodkärlsutvidgning eller blodflödets intensitet. En klart störd endotelfunktion kan därför maskeras hos patienter som lider av neuropati, vilket leder till försämrad kontraktilitet i blodkärlen [17].

#### TEORIER OM ORSAKERNA TILL ENDOTELSKADAN

Enligt oxidationsteorin beror den störda endotelfunktionen på obalans mellan produktionen av fria syreradikaler och den antioxidativa kapaciteten. Blodets fria syreradikaler kan skada endotelet direkt eller främja omvandlingen av kväveoxid till hydroxiradikaler, vilket skadar endotelet, men också orsaka vävnadshypoxi genom nedbrytning av den kväveoxid som produceras av endotelet och som krävs för blodkärlsdilatationen [18]. Fria syreradikaler oxiderar speciellt effektivt små LDL-partiklar med hög densitet. De oxiderade LDL-partiklarna ger upphov till accelererad aterombildning i kärlväggen. Dessutom kan de ha en trombogen verkan som främjar blodets koagulation. Oxidationsteo-

rin har testats flitigt, och försök in vitro förefaller att stödja den, däremot är resultaten av undersökningar hos människa som gjorts under fysiologiska förhållanden anspråkslösa. Även om mängden oxiderade LDL-partiklar är 1,5 gånger så hög hos typ 1-diabetiker som hos friska, tycks detta inte ha någon direkt inverkan på endotelskadans svårhetsgrad [19]. Man har inte heller kunnat visa att koncentrationen av antioxidanter i blodet skulle ha något direkt samband med endotelskadan, även om det framförts att diabetes skulle leda till försämrat skydd mot oxidationsreaktionen [20]. Åtminstone finns det inget övertygande stöd för att typ 2-diabetiker med en mångsidig finländsk diet skulle ha en nedsatt antioxidativ kapacitet. I själva verket kan oxidationsreaktionen vara en följd av någon annan patologisk process i blodkärlet snarare än en direkt orsak till skadan.

Det höga blodsockret vid diabetes har förknippats med oxidationsteorin [21]. På basis av experimentella studier leder höjt blodsocker till ökad produktion av syreradikaler samt försvagar endotelcellens kapacitet att producera kväveoxid (genom att aktivera C proteinkinase och polyolrutten) och möjligtvis andra vasoaktiva och antitrombotiska substanser. Kärlväggen exponeras för oxideringsskador för att det uppstår glykosylerade proteiner i blodet (AGE, advanced glycosylation end product) och i kärlväggen. Normalt nedbryts AGE-produkterna enzymatiskt, men det har förmodats att detta skulle ske mindre effektivt hos diabetiker, varför mängden AGE-produkter i blodet skulle öka [22]. Endotelcellen har speciella AGE-receptorer vars aktivering kan främja inflammationsreaktionen i kärlväggen och blodkoagulationen [23]. Man har också konstaterat att såväl typ 1- [24] som typ 2-diabetiker [25] har en måttlig, kronisk stegring av inflammationsmarkörer i blodet såsom CRP. Inflammationer har visat sig interferera med endotelfunktionen och påskynda nedbrytningen av kväveoxid [26]. Som en följd av detta producerar endotelet större mängder av leukocytadhesionsmolekyler (VCAM, ICAM, E-selektin) som har stor betydelse för uppkomsten av ateroskleros [27].

Assymetriskt dimetylarginin (ADMA) är en substans som produceras av endotelcellen och som dämpar produktionen av kväveoxid. Dess mängd står i proportion till hur svår endotelskadan är [28] och den kan vara ökad också vid diabetes [29]. Framtiden får utvisa huruvida de ovannämnda molekylerna och

---

TABELL 3. *Prevention av endotelskada*

---

Behandling av störd fettmetabolism (LDL-kolesterol)  
Behandling av högt blodtryck  
God sockerbalans  
Bantning (bukfetma)  
Rökningsförbud

---

många andra spelar en egen roll vid uppkomsten av endotelskadan eller om de är endast enskilda markörer för skadan, dvs. tecken på en patologisk process i kärlväggen.

#### PREVENTION OCH BEHANDLING AV ENDOTELSTÖRNINGEN

Det krävs inte nödvändigtvis någon enskild test för att påvisa den störda endotelfunktionen eftersom vad man numera känner till om de självständiga riskfaktorerna gör att man kan anse att en störning är mycket sannolik hos patienter som har kronisk hyperglykemi, typ 2-diabetes eller störd fettmetabolism eller är rökare.

Hos typ 1-diabetiker är det till fördel för endotelfunktionen att sockerbalansen sköts med omsorg. Hos typ 2-diabetiker har insulinbehandling [30] i jämförelse med tablettbehandling visats ha en positiv effekt på endotelfunktionen. Hos diabetiker har man kunnat förbättra endotelfunktionen genom att korrigera den störda fettämnesomsättningen med fibrater [31] eller statiner [32] (Tabell 3).

En färsk endotelskada kan ännu korrigeras med enbart förändrade levnadsvanor; patienten slutar röka och bantar. Rökning, såväl aktiv som passiv, orsakar endotelskada som misstänks bero på oxidering av LDL [33]. Tobaksrök innehåller också många direkt celltoxiska föreningar. Måttlig motion har en positiv inverkan på blodkärlen. Efter en alltför ansträngande idrottsprestation kan endotelskada emellertid uppkomma pga. ökad syrsättningsstress och minskad antioxidativ kapacitet [34].

Med stöd av oxidationsteorin har man gjort många försök med antioxidativ terapi för att reparerar endotelskada. I kortvariga försök har man med mycket stora halter av E- eller C-vitamin nog uppnått en förbättring av en-

dotelfunktionen [35]. Resultaten av långvariga försök har ändå varit kontroversiella och mindre uppmuntrande. Den antioxidativa effekten hos trogliazon, raxofelast, allopurinol, N-acetyl-L-cystein och glikazid har med varierande framgång använts i försök att behandla endotelskadan. Uppenbarligen kan organismen själv med sina, ännu delvis obekanta, försvarsmekanismer på ett ändamålsenligt sätt kompensera de störningar som orsakas av miljön och förändringar i ämnesomsättningen.

För närvarande inriktas den specifika medicinska behandlingen på att lindra följderna av den störda endotelfunktionen genom användning av vasodilaterande preparat och medel som reducerar trombocytbildningen. Nitrat, som verkar som donatorer av kväveoxid, har redan länge använts för att korrigera den kväveoxidbrist som beror på endotelskada. I framtiden kommer det möjligen att finnas nya vävnadsspecifika donatormolekyler med mindre benägenhet för tolerans. Man har försökt öka endotelets egen produktion av kväveoxid genom tillförsel av L-arginin, det ämne som behövs för kväveoxidsyntesen, men med dåligt resultat [32]. Vid diabetes råder det knappast brist på råvara för kväveoxid. Man har uppnått bättre resultat med andra ämnen som behövs i syntesen av kväveoxid, såsom tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), kväveoxidsyntasets kofaktor [36].

ACE-blockerare ökar indirekt produktionen av kväveoxid eftersom de hindrar nedbrytningen av bradykinin som främjar uppkomsten av kväveoxid. Resultaten av behandling av diabetiker med ACE-blockerare är något motsägelsefulla. Den fördel som uppnås beträffande endotelfunktionen kan också vara en följd av att blodtrycket korrigeras. Under ACE-blockad bildas fortfarande angiotensin II, som misstänks öka bildandet av syreradikaler [37, 38]. Hos typ 2-diabetiker har man med läkemedel som blockerar angiotensinreceptorn bättre kunnat bevara endotelfunktionen [39, 40]. Det är möjligt att den endotelskadade patienten i framtiden kan behandlas med nya läkemedel som påverkar endotelets receptorer eller som blockerar det enzym som konverterar endotelin.

#### SLUTSATSER

Vilken eller vilka är de faktorer som man bör uppmärksamma så tidigt som möjligt vid preventionen av kardiovaskulära sjukdomar, dvs. preventionen av endotelskador hos dia-

betiker? För typ 1-diabetiker gäller det att uppnå en optimal glukosbalans. När tecken på njurskada uppträder skall typ 1-diabetikern behandlas så tidigt som möjligt i syfte att man skall få optimal blodtrycksnivå och normala halter av blodlipider. För att kunna bevara endotelfunktionen hos typ 2-diabetiker gäller det att tillräckligt tidigt, i praktiken så snart diagnosen ställts, aktivt behandla hyperglykemin, de ökade halterna av blodfetter och blodtrycket vid sidan av den antitrombotiska preventionen. Speciellt viktigt är att patienten bantar och följer en mångsidig fett-snål diet och slutar röka.

För endotelets del är det sannolikt av ringa betydelse vad man griper till för att nå målet så länge man lyckas med att sänka blodsockret, blodfetterna och blodtrycket till optimala nivåer. Med dessa metoder torde man kunna minska den kardiovaskulära morbiditeten och mortaliteten hos diabetiker som i jämförelse med normalbefolkningens är 3- till 8-faldig. Förutom att den tidiga endotelbevarande behandlingen förbättrar den individuella livskvaliteten och ökar livslängden, har den också en nationalekonomisk betydelse. Förekomsten av diabetes ökar progressivt, och om man inte sköter patienternas endotel i tid kommer kostnaderna för specialsjukvård av diabetiker att stiga allt kraftigare eftersom allt flera behöver behandling av kardiovaskulära komplikationer.

SARI MÄKIMATTILA, MD, SJUKHUSLÄKARE  
HUCS INVÄRTESMEDICIN  
ENDOKRINOLOGISKA KLINIKEN  
PB 340  
FIN-00029 HNS  
E. POST: SARI.MAKIMATTILA@HUS.FI

## REFERENSER

- Karasu C, Soncul H, Altan VM. Effects of non-insulin dependent diabetes mellitus on the reactivity of human internal mammary artery and human saphenous vein. *Life Sciences* 1995; 57: 103-12.
- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-34.
- Chowienzyk PJ, Watts GF, Wierzbicki AS, Cockcroft JR, Brett SE, Ritter JM. Preserved endothelial function in patients with severe hypertriglyceridemia and low functional lipoprotein lipase activity. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 964-8.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
- Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 57-63.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97: 2601-10.
- Gerhard M, Roddy A-M, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27: 849-3.
- Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz MW, Fujimoto WY, Ensinck JW, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr. Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by beta-cells. *Diabetes* 1990; 39: 634-8.
- Permert J, Ihse I, Jordfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg* 1993; 159: 101-7.
- Lahdenperä S, Syväne M, Kahri J, Taskinen M-R. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 1996; 39: 455-61.
- Watts GF, O'Brien SF, Silvester W, Millar JA. Impaired endothelium-dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidaemia. *Clin Sci* 1996; 91: 567-73.
- O'Brien SF, Watts GF, Playford DA, Bruke V, O'Neal D, Best JD. Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1997; 14: 974-8.
- Mäkimattila S, Liu M, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenperä S, Syväne M et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 1999; 22: 973-81.
- Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Westerbacka J, Groop P-H, Yki-Järvinen H. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055-60.
- Kahn SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. Islet amyloid. A long-recoined but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 241-53.
- Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop P-H, Cockcroft J, Utraiainen T, Fagerudd J et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276-82.
- Mäkimattila S, Mäntysaari M, Groop P-H, Summanen P, Virkamäki A, Schlenzka A et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in IDDM. *Circulation* 1997; 95: 618-25.
- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-81.
- Orchard TJ, Forrest KYZ, Ellis D, Becker D. Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the glycemic threshold revisited. *Arch Int Med* 1997; 157: 1851-6.
- Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 94-102.
- Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321-H326.
- Fu M-X, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, Lyons TJ, Thrope SR, Baynes JW. Glycation, glycoxidation, and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the maillard reaction. *Diabetes* 1994; 43: 676-83.
- Zhang J, Ren S, Sun D, Shen GX. Influence of glycation on LDL-induced generation of fibrinolytic regulators in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1140-8.
- Schalkwijk CG, Poland DCW, van Dijk W, Kok A, Emeis JJ, Dräger AM et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in Type 1 diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351-7.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-8.
- Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*

- 
- 2000; 102: 994-9.
27. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-8.
  28. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-7.
  29. Fard A, Tuck CH, Donis JA, Sciacca R, Di Tullio MR, Wu HD et al. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2039-44.
  30. Vehkavaara S, Mäkimattila S, Schlenzka A, Vakkilainen J, Westerbacka J, Yki-Järvinen H. Insulin therapy improves endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 545-50.
  31. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 101: 1773-9.
  32. Mullen MJ, Wright D, Donald A, Throne S, Thomson H, Deanfield JE. Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 410-6.
  33. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-55.
  34. Clark A, Charge SB, Badman MK, MacArthur DA, de Koning EJ. Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 594-9.
  35. Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999; 48: 491-8.
  36. Heitzer T, Krohn K, Albers S, Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelium-dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43: 1435-8.
  37. Rajagopalan S, Kruz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97: 1916-23.
  38. Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, Aviram M. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1995; 115: 201-15.
  39. Cheetham C, Collis J, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1461-6.
  40. Cheetham C, O'Driscoll G, Stanton K, Taylor R, Green D. Losartan, an angiotensin type I receptor antagonist, improves conduit vessel endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci* 2000; 100: 13-7.