

DISFUNÇÃO VASCULAR NO DIABETE MELITO

SÉRGIO FERREIRA DE OLIVEIRA, PROTÁSIO LEMOS DA LUZ, JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES

Divisão de Clínica — Instituto do Coração — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

O endotélio normal exerce funções reguladoras da homeostase do sistema vascular. A disfunção endotelial no diabetes melito está relacionada a influências da hiperglicemia e de alterações hormonais (insulina), lipídicas, de citocinas e de peptídeos vasoativos. Os efeitos da hiperglicemia seriam devidos aos seguintes mecanismos: 1) glicação não-enzimática de proteínas; 2) metabolismo da glicose via aldose-reductase; 3) aumento da síntese “de novo” do diacilglicerol e ativação da proteína quinase C; 4) aumento da oxidação de proteínas e lipídeos. A insulina possui várias ações nas células vasculares, como regulação do crescimento celular, expressão de genes, síntese proteica, aumento da produção de óxido nítrico e redução do influxo de cálcio no endotélio e na musculatura lisa arterial. O diabetes induz anormalidades na expressão e ações de várias citocinas, como fator de crescimento de endotélio vascular, fator de crescimento tumoral (TGF- β), fator de necrose tumoral (TNF- α), e interleucina-1 (IL-1). O aumento da concentração plasmática de angiotensina II, de endotelina e de in-

ulina pode alterar o tono vascular.

A avaliação clínica da função endotelial, por meio da medida do diâmetro e do fluxo na artéria braquial utilizando o método de ultra-sonografia com Doppler, tem possibilitado identificar a doença aterosclerótica em sua fase inicial, permitindo o tratamento preventivo precoce. As alterações vasculares e autonômicas no diabetes são mais comuns e extensas e levam a disfunção endotelial e de células musculares lisas, cuja intensidade depende do tempo de exposição à hiperglicemia, da formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs — “advanced glycosylation end-products”) que bloqueiam a produção de óxido nítrico, do distúrbio lipídico, da disautonomia, quando presente, da formação de citocinas e de peptídeos vasoativos. O tratamento deve abranger todos esses aspectos para reverter a disfunção vascular e impedir a progressão do processo aterosclerótico no diabetes melito.

Descritores: diabetes, disfunção vascular, endotélio.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998;5:892-901)

RSCESP (72594)-765

FUNÇÃO ENDOTELIAL NORMAL

O endotélio vascular tem sido estudado⁽¹⁾ quanto a sua estrutura e funções, que são importantes na regulação da homeostase do sistema vascular, influenciando nos seguintes aspectos:

- manutenção do tono vascular, pela sua participação no metabolismo de substâncias vasoativas;
- coagulação e fibrinólise;
- proliferação de células musculares lisas.

O endotélio libera diversos fatores de relaxamento, destacando-se o “endothelium-derived relaxing factor” (EDRF)⁽²⁾, que é o óxido nítrico, a prostaciclina (PGI₂)⁽³⁾ e o “endothelium-derived hyperpolarizing factor” (EDHF)⁽⁴⁾. Por outro lado, também o endotélio libera substâncias vasoconstritoras como a endotelina⁽⁵⁾ e a angiotensina II⁽⁶⁾. A concentração sérica de endotelina em indivíduos normais é baixa. Porém, tem sido demonstrado que em pacientes com doença arterial coronária sua concentração aumenta à medida que

as lesões se tornam mais severas, sugerindo sua participação nos mecanismos de longa duração⁽⁷⁾.

O endotélio libera também fatores que promovem o crescimento celular, dentre os quais destacam-se o fator de crescimento liberado pelas plaquetas (PDGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), e o fator de crescimento derivado do endotélio (EDGF)⁽⁸⁾.

Em condições normais, o óxido nítrico inibe a vasoconstrição, a proliferação celular e a agregação plaquetária. Porém, na presença de hipertensão arterial e dislipidemia, esses mecanismos inibitórios protetores desaparecem pela menor produção de óxido nítrico, propiciando a progressão da lesão vascular.

A lesão endotelial é um importante evento inicial na aterogênese. Promove a formação de estrias gordurosas, que aumentam a formação de moléculas indutoras da adesão de leucócitos (VCAM-1, ICAM-1, E-seletina)⁽⁹⁾, cuja secreção pode estar ligada à produção de citocinas, dentre as quais destacam-se a interleucina-1, a interleucina-4, o fator de necrose tumoral e a gama interferon⁽¹⁰⁾. Isso favorece o recrutamento e a adesão de monócitos, aumentando a permeabilidade a essas células e, também, a macrófagos e lipoproteínas, que se acumulam na parede vascular e provocam a proliferação e a migração de células musculares lisas. Esse crescimento celular pode depender da falta de liberação endotelial de óxido nítrico⁽¹¹⁾ e de oligossacarídeos semelhantes à heparina derivados do endotélio ou por maior adesão plaquetária, que aumenta a produção local do fator de crescimento derivado das plaquetas. A maior liberação de ânions superóxido diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, além de favorecer a progressão da aterogênese⁽¹²⁾.

A administração de 1-arginina (precursor do óxido nítrico) em estudos experimentais⁽¹³⁾ tem demonstrado efeito antiaterogênico em animais alimentados com dieta rica em colesterol; em outros estudos, tem reduzido a agregação plaquetária e a adesão de monócitos com células endoteliais.

A disfunção endotelial tem sido demonstrada em jovens com hipercolesterolemia⁽¹⁴⁾, em hipertensos⁽¹⁵⁾, em diabéticos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ e em tabagistas ativos⁽¹⁹⁾ e passivos⁽²⁰⁾, constituindo a via final comum de diversas doenças cardiovasculares.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO DIABETE MELITO

A progressão da doença vascular no diabetes melito está relacionada aos mecanismos de disfunção endotelial descritos e à influência de alterações hormonais (resistência à insulina), do metabolismo

glicídico (hiperglicemia) e lipídico, e de citocinas⁽²¹⁾. Fatores ambientais e genéticos também podem influenciar a progressão das alterações micro e macrovasculares no diabetes. Tem sido demonstrado, no diabetes, que os vasos de maior calibre são mais rígidos⁽²²⁾, e que essa rigidez poderia estar relacionada à duração do diabetes, podendo ser observada em pacientes diabéticos sem placas ateroscleróticas. Essas alterações vasculares poderiam ser conseqüentes às modificações que ocorrem na matriz extracelular ao redor das células musculares lisas ou secundárias aos desvios do metabolismo no diabetes⁽²²⁾.

Efeitos da hiperglicemia

Os resultados do estudo "Diabetes Complications and Control Trial" (DCCT)⁽²³⁾ demonstram que a hiperglicemia está ligada a complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Os estudos DCCT e "Diabetes Insulin-Glucose Infusion followed by subcutaneous insulin in Acute Myocardial Infarction" (DIGAMI Study)⁽²⁴⁾ sugerem que o bom controle da glicemia pode reduzir os eventos cardiovasculares.

As hipóteses teóricas sobre a influência da hiperglicemia nas alterações vasculares são as seguintes:

- glicação não-enzimática de proteínas intra e extracelulares;
- metabolismo da glicose via aldose-redutase, com alterações da concentração de sorbitol-mioinositol;
- aumento da síntese "de novo" do diacilglicerol proveniente de intermediários glicolíticos e subsequente ativação da via da proteína quinase C;
- aumento da oxidação de proteínas e lípides.

Glicação não-enzimática de proteínas

Quando expostas a aldoses, as proteínas são submetidas a glicação e oxidação. Inicialmente, a reação consiste em condensação da glicose com aminogrupos de proteínas para formação inicial de produtos reversíveis bases de Schiff, que podem sofrer rearranjo e formar produtos mais estáveis, porém lentamente reversíveis, denominados produtos Amadori (como, por exemplo, hemoglobina glicosilada). Após rearranjos moleculares, esses produtos Amadori podem formar os produtos finais da glicação avançada (AGE — "advanced glycosylation end-products"), que são irreversíveis. Os AGEs podem formar aminofosfolípidos e bases de DNA. Os AGEs entram no plasma através do catabolismo celular das proteínas modificadas pelos AGEs. São excretados pelo rim e se acumulam no plasma na insuficiência renal, constituindo-se em componente importante chamado de toxina

urêmica ou molécula média, contribuindo para o aumento da morbidade e da mortalidade da insuficiência renal crônica⁽²⁵⁾.

A produção de radicais livres de oxigênio, gerados por esse processo de glicação (reação de Maillard), aumenta o estresse oxidativo, favorece a formação da ligação cruzada da matriz extracelular e bloqueia a liberação de óxido nítrico, podendo lesar o DNA^(26,27).

Receptores de superfície para proteínas modificadas (RAGE — “receptors for advanced glycation end-products”)⁽²⁸⁾ ligados a monócitos/macrófagos iniciam processos importantes para o remodelamento do tecido normal. A ligação celular de proteínas AGE via RAGE promove várias respostas como a indução de citocinas (fator de necrose tumoral, interleucina 1), produção de fatores de crescimento (PDGF, IGF-1), indução da síntese de laminina, fibronectina e colágeno tipo IV em células mesangiais, via síntese de PDGF, e aumento da angiogênese em células endoteliais.

Essa interação de proteínas modificadas pelos AGEs com as células endoteliais normais inicia uma ação deletéria na homeostase da parede vascular. Há aumento da permeabilidade vascular, que também se observa na hiperglicemia, redução da ação anticoagulante da trombosmodulina, aumento da síntese de fator tecidual procoagulante e aumento da síntese de moléculas de adesão celular (VCAM-1, ICAM-1)⁽²⁹⁾.

Via do sorbitol

A hiperglicemia pode levar ao acúmulo de sorbitol via aldose-redutase⁽³⁰⁾. O sorbitol pode ser convertido em frutose pela sorbitol desidrogenase (Fig. 1). Esse aumento de fluxo provoca elevação da pressão osmótica, diminui as concentrações de mioinositol e, juntamente com a glicólise, altera o balanço redox intracelular. Apesar do aumento da concentração de sorbitol nos tecidos, seu papel na disfunção vascular não está esclarecido, pois sua concentração nas células endoteliais é muito baixa⁽³¹⁾.

Diacilglicerol e proteína quinase C

Vários estudos demonstraram que a concentração do diacilglicerol, na hiperglicemia, está elevada nas células vasculares e tecidos^(32,33). Seu aumento é proveniente da acilação de intermediários da triose gerados pela glicólise, que leva à síntese de ácidos graxos e à subsequente acilação do glicerol. O diacilglicerol é co-fator, com taxas limitantes para proteína quinase C.

A proteína quinase C, juntamente com os níveis de fosfolípidos, através da ativação da fosfolipase A2 sensível ao cálcio (cPLA2 — “calcium phospholipase activated”) aumentando a prostaglandina PGE2, e a

inibição da NaK ATPase, regulam muitas funções vasculares, que estão alteradas no diabetes, como o crescimento celular, a permeabilidade, a contratilidade e a síntese de proteínas da matriz extracelular⁽³⁴⁾ (Fig. 2).

Muitos estudos com tentativa de reduzir a concentração sérica de antioxidantes não foram conclusivos. Os produtos oxidativos podem aumentar pelo processo de glicação como pelo aumento da ativação da proteína quinase C. O tratamento com vitamina E e ácido tiótico⁽³⁵⁾ tem melhorado a disfunção macro e microvascular no diabetes por inibir a ativação da proteína quinase C, enquanto o controle glicêmico não tem se mostrado eficaz em reduzir as alterações crônicas microvasculares induzidas pela ativação do diacilglicerol e da proteína quinase C.

Aumento da oxidação de proteínas e lipídeos

As lipoproteínas no diabetes sofrem alterações qualitativas importantes, reduzindo a capacidade de ser retirada do plasma pelos fibroblastos ou pelos receptores teciduais de LDL. Tornam-se mais facilmente reconhecidas pelos receptores “scavengers” de macrófagos, iniciando o processo de oxidação e de formação de células espumosas. As reações de oxidação-redução, que ocorrem na glicolisação avançada, podem interagir com os fosfolípidos, iniciando a oxidação de ácidos graxos^(25,26).

Os ácidos graxos insaturados podem ter uma ou mais duplas ligações no seu carbono central, sujeitas a submeter-se à degradação peroxidativa, que se inicia, sob a ação de um antioxidante, na cadeia lateral do ácido graxo. Nos ácidos graxos poliinsaturados ocorre conjugação diene. A quebra desses ácidos graxos produz aldeídos insaturados de cadeia curta. Esses produtos reagem em regiões nucleofílicas protéicas, formando bases Schiff. Ainda não se sabe qual é o oxidante que inicia a peroxidação lipídica. Tem sido demonstrado que a LDL minimamente modificada pela oxidação libera o fator estimulante de colônia-M e outras citocinas importantes para a manutenção da função endotelial^(25,26).

Insulina

Apesar de a hiperinsulinemia e a resistência à insulina terem sido consideradas fatores de risco independentes para doença cardiovascular^(36,37), ainda não está esclarecida sua influência no desenvolvimento da doença macrovascular. O tono vascular é sensível às variações séricas da insulina na síndrome de hiper-resistência à insulina. Ainda não se sabe se há diferenças de ação desse hormônio em vasos normais e ateroscleróticos em diabéticos com e sem resistência à insulina.

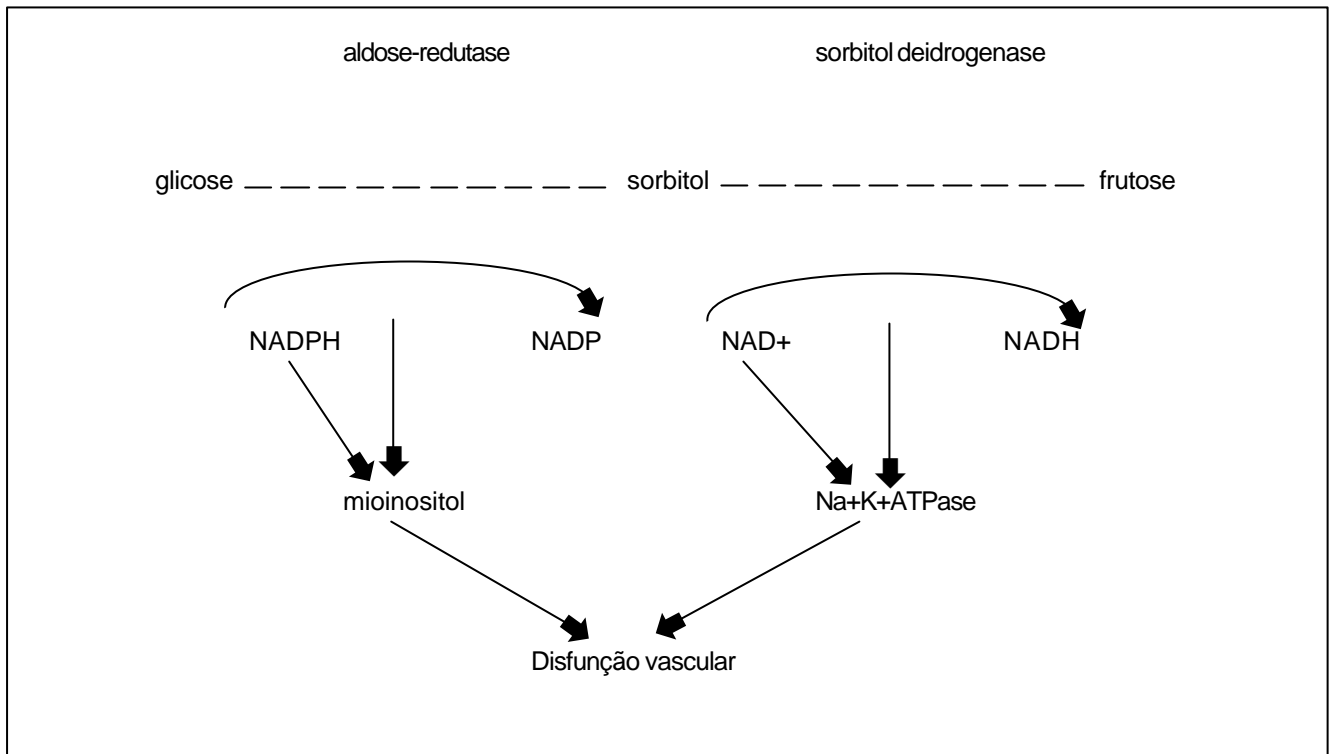


Figura 1. Mecanismos possíveis dos efeitos polio na função celular e potencial redox.

A insulina possui várias ações nas células vasculares, como regulação do crescimento celular, expressão de genes, síntese protéica, redução do influxo de cálcio e aumento da produção de óxido nítrico no endotélio e na musculatura lisa arterial. Essas ações se realizam pela ativação da tirosina quinase de receptores de insulina que promovem o processo de autofosforilação. Proteínas intracelulares também são fosforiladas e, juntamente com esses receptores, promovem reações em cascata, formando fosfatidilinositol-glicam e proteína quinase ativadora de mitógenos.

Na hiperinsulinemia pode haver estimulação da proliferação de células musculares lisas⁽³⁸⁾ e aumento da síntese de proteínas matrizes extracelulares. Para exercer essa ação, parecem ser necessárias altas concentrações desse hormônio. Por outro lado, sua ação vasodilatadora é bem reconhecida, e esse efeito estaria relacionado parcialmente à liberação de óxido nítrico⁽³⁹⁾, que, por sua vez, possui efeito antiaterogênico. Portanto, a insulina pode ter ações aterogênica e antiaterogênica⁽⁴⁰⁾. Na hiperinsulinemia, a liberação de óxido nítrico está comprometida e, portanto, a ação vasodilatadora da insulina é reduzida. A

insulina em concentrações fisiológicas e em pacientes não-diabéticos pode ter efeito antiaterogênico, mas pode perdê-lo nos estados de hiper-resistência à insulina e diabetes. Há evidências, clínica e epidemiológica, de que a hiperinsulinemia associada a hiper-resistência à insulina é um fator independente de risco cardiovascular, mas ainda não há conclusões definitivas de que a redução de seus níveis séricos previna a doença cardiovascular^(41,42).

Citoquinas

O diabetes pode induzir anormalidades na expressão e ações de várias citoquinas, como fator de crescimento de endotélio vascular (VEFG), fator de crescimento tumoral (TGF- β), e fator de necrose tumoral (TNF- α). A liberação de citoquinas no espaço subendotelial pode ter papel significativo em promover interação de células endoteliais com células mononucleares, causando dano endotelial direto e indireto e estimulando a proliferação de células musculares lisas. Tem sido demonstrado⁽⁴³⁾ que macrófagos derivados de monócitos liberam TNF- α e interleucina-1 (IL-1) e radicais de oxigênio, quando são ativados

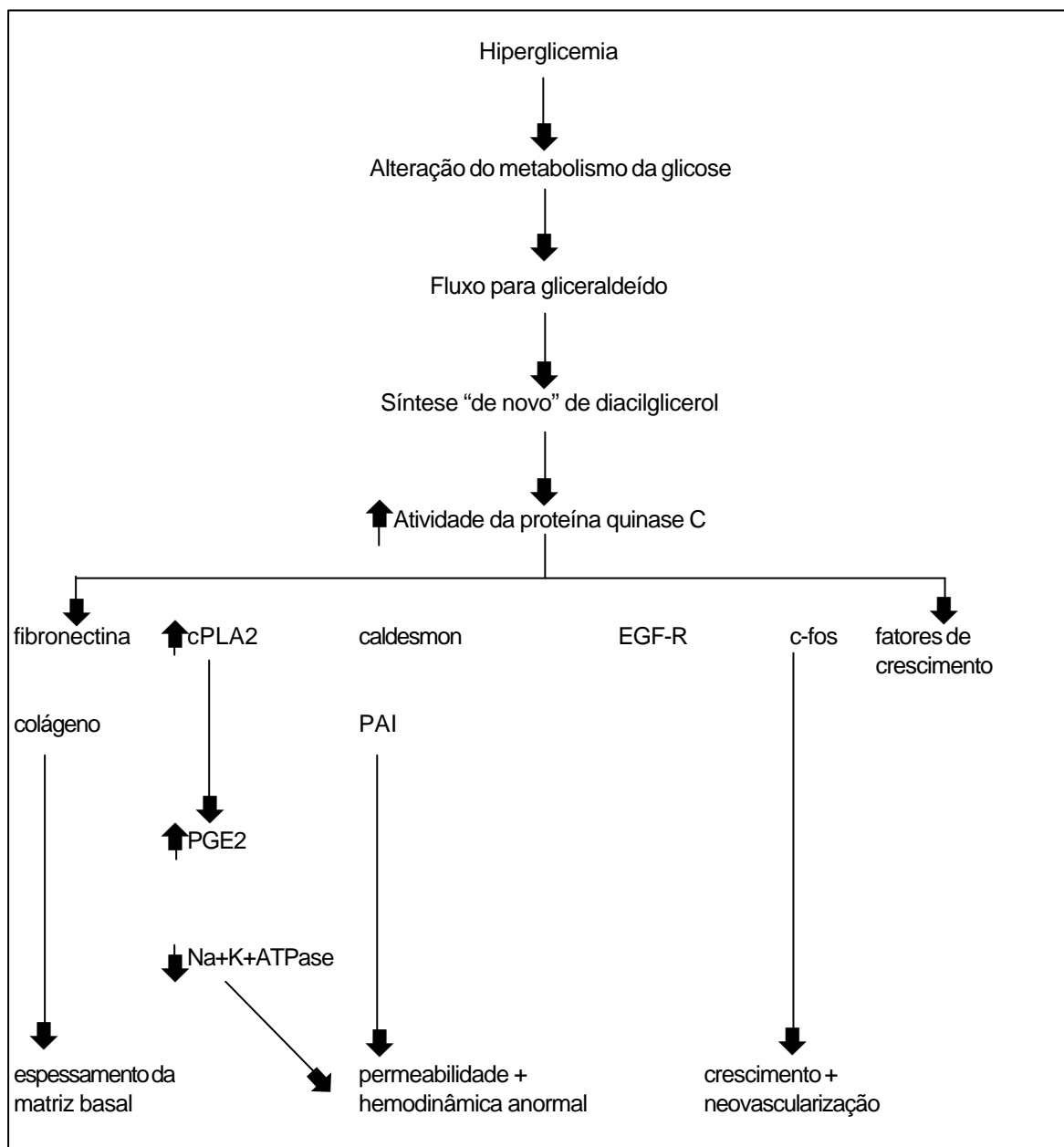


Figura 2. Esquema dos mecanismos e conseqüências celulares da ativação DAG-PKC. EGF-R receptor do fator de crescimento epidérmico.

por LDL ligada a imunocomplexos. Essa LDL-IC tem maior capacidade de se transformar em células espumosas. A exposição de macrófagos a LDL-IC acelera o processo aterosclerótico no diabetes.

O VEGF está relacionado à retinopatia proliferativa. A hipoxia e a hiperglicemia, via ativação da proteína quinase C, aumentam a expressão e a concentração do VEGF na retina, aumentando a permeabilidade capilar e a neovascularização⁽⁴⁴⁾.

O TGF- α é um importante regulador da síntese da matriz extracelular e contribui indiretamente para o espessamento da membrana basal e para a proliferação mesangial que ocorre na nefropatia diabética⁽⁴⁵⁾. Também é relacionado à fase fibrótica da retinopatia diabética e à cardiomiopatia diabética.

Peptídeos vasoativos

As anormalidades no sistema renina-angiotensina

têm sido relacionadas à evolução da nefropatia diabética e o tratamento com inibidores da enzima da conversão da angiotensina reduz a perda progressiva da função renal⁽⁴⁶⁾, como também possuem efeitos protetores contra as lesões macro e microvascular. A angiotensina II tem implicações na promoção de processos aterogênicos, como crescimento e migração de células musculares lisas, e trombogênicos, como de inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1)⁽⁴⁷⁾.

A produção de endotelina 1 é estimulada pela ação da angiotensina II e da insulina nas células endoteliais, e como é um importante peptídeo vasoconstritor, pode estar envolvido na patogenia da doença cardiovascular⁽⁴⁸⁾.

O aumento da atividade desses peptídeos vasoconstritores associados à menor liberação de óxido nítrico pode contribuir para o surgimento da hipertensão arterial nos estados de hiper-resistência à insulina e diabetes.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A avaliação clínica da função endotelial pode ser feita por meio de estímulos farmacológicos ou fisiológicos que promovem a liberação de óxido nítrico.

Inicialmente, estudou-se a reatividade vascular das artérias coronárias à acetilcolina, por meio da medida de seu diâmetro interno obtido pela cinecoronariografia. Verificou-se que esse estímulo farmacológico provocava vasodilatação em artérias coronárias normais e vasoconstrição em artérias com disfunção endotelial⁽⁴⁹⁾. Essa disfunção vascular pode ser reversível após o tratamento com drogas inibidoras da enzima conversora da angiotensina⁽⁵⁰⁾ e hipocolesterolemiantes⁽⁵¹⁾.

Posteriormente, dada a natureza invasiva da cinecoronariografia, desenvolveram-se técnicas não-invasivas (ultra-sonografia e pletismografia) para se estudar a disfunção endotelial em artérias periféricas (braquial e femoral). As medidas são feitas na fase de hiperemia reativa após a desinsuflação do manguito de pressão arterial (dilatação dependente do endotélio) e após a administração de nitroglicerina sublingual ou nitroprussiato de sódio intravenoso (dilatação não-dependente de endotélio).

Anderson e colaboradores⁽⁵²⁾ encontraram relação entre as respostas à acetilcolina em artérias coronárias e as respostas da artéria braquial dependente ou não-dependente do endotélio. Outros estudos demonstraram que a disfunção endotelial ocorre, inicialmente, na região de ramificação das artérias coronárias, semelhante ao que se observa em lesões severas⁽⁵³⁾. Tam-

bém se verificou, em estudos experimentais, em primatas⁽⁵⁴⁾, e em pacientes submetidos a transplante cardíaco que a disfunção endotelial precede a lesão oclusiva⁽⁵⁵⁾. Esses dados sugerem importante ligação entre disfunção endotelial e lesão aterosclerótica avançada.

Alguns estudos revelaram resposta endotelial heterogênea na mesma artéria coronária ou no mesmo paciente⁽⁵⁶⁾, confirmando achados experimentais de comportamento endotelial não uniforme quando exposto ao mesmo estresse de parede⁽⁵⁷⁾. A importância da reatividade vascular pode ser observada na estabilização do quadro anginoso, em pacientes com doença arterial coronariana, em que há melhora da função endotelial sem regressão das alterações estruturais.

A indicação do teste em artérias periféricas teria como objetivo avaliar a disfunção endotelial em pacientes com fatores de risco para doença aterosclerótica e identificá-la na fase inicial para poder tratá-la e reverter as alterações funcionais e reduzir a progressão da lesão aterosclerótica para diminuir o risco de eventos cardiovasculares agudos.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM DIABETE MELITO

Em pacientes diabéticos não-insulino-dependentes, a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico está prejudicada. A resposta atenuada exógena e endógena ao óxido nítrico sugere que a anormalidade se deve ao aumento da inativação do óxido nítrico ou à diminuição da reatividade da musculatura lisa vascular ao óxido nítrico.

Tem sido demonstrado⁽¹⁷⁾, em adultos jovens, assintomáticos, diabéticos insulino-dependentes, comprometimento da reatividade vascular, sugerindo doença macrovascular inicial. O grau de prejuízo é relacionado à duração do diabetes e a vulnerabilidade a níveis normais de LDL é maior do que em pacientes não-diabéticos.

Zenere e colaboradores⁽¹⁸⁾ observaram menor resposta ao teste em diabéticos com microalbuminúria. Por outro lado, Mäkmattila e colaboradores⁽⁵⁸⁾ observaram, em diabéticos insulino-dependentes com macroalbuminúria, maior resposta vasodilatadora à acetilcolina e ao nitroprussiato de sódio, e que a magnitude dessa resposta estaria relacionada à severidade da disfunção autonômica. Essa resposta à acetilcolina seria semelhante à observada em pacientes normais e maior do que a verificada em diabéticos insulino-de-

pendentes sem albuminúria. A resposta vasodilatadora parece depender: a) da produção de óxido nítrico ou da redução de seu "clearance"; b) do aumento da sensibilidade de células musculares lisas; e c) da diminuição do tono vasoconstritor simpático.

A interpretação desses resultados é difícil, devido à complexidade do estado diabético no qual estão presentes vários mecanismos, entre os quais destacamos: a) a vasodilatação modulada pela insulina, cujos níveis flutuam amplamente nos diabéticos insulino-dependentes; b) a hiperglicemia, que altera as respostas vasculares e, quanto maior a duração, leva à formação dos AGEs que alteram a liberação do óxido nítrico; e c) as alterações da função do sistema nervoso autônomo, que regula o tono e a reatividade vasculares, que podem estar presentes mesmo na falta de evidência clínica de neuropatia.

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As complicações vasculares no diabetes insulino-de-

pendente e não-insulino-dependente resultam da combinação de múltiplos fatores, como hormonais, metabólicos e genéticos.

O tratamento intensivo da glicemia pode retardar o início e a progressão da disfunção vascular⁽²³⁾, reduzindo novos eventos coronários no primeiro ano pós-infarto⁽²⁴⁾.

Para reverter a disfunção endotelial e prevenir as complicações cardiovasculares do diabetes, devemos melhorar o controle glicêmico, reduzir a hiper-resistência à insulina por meio de exercício físico regular e prevenção da obesidade, normalizar a ação das citocinas sobre o endotélio vascular, e utilizar fármacos como os inibidores da enzima conversora da angiotensina⁽⁵⁰⁾, terapia com estrógenos para mulheres idosas, uso de L-arginina⁽⁵⁹⁾, uso de hipocolesterolêmiantes para reduzir acentuadamente os níveis de colesterol < 180 mg/dl, LDL < 100 mg/dl.

O teste de avaliação não-invasiva da disfunção endotelial por ser simples, seguro, reproduzível, pode identificar indivíduos pré-sintomáticos com risco aterosclerótico e propiciar a instituição de medidas preventivas.

VASCULAR DYSFUNCTION IN DIABETES MELLITUS

SÉRGIO FERREIRA DE OLIVEIRA, PROTÁSIO LEMOS DA LUZ, JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES

The normal endothelium is related to regulation of vascular homeostasis. The vascular dysfunction in diabetes mellitus are a combination of abnormalities as hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, and various cytokines and vasoactive peptides. The adverse effects of hyperglycemia involve: 1) non-enzymatic glycation of proteins; 2) the metabolism of glucose via aldose reductase with changes in sorbitol-myoinositol concentrations; 3) the increased "de novo" synthesis of diacylglycerol and activation of the protein kinase C pathway; 4) the increased oxidation of proteins and lipids. Insulin may have many actions in vascular cells as the regulation of cell growth, gene expression, protein synthesis, and production of NO and reduction of calcium endothelium cell influx and in smooth arterial cells. Diabetes induces abnormalities in the expression and actions of various cytokines such as VEGF, TGF- β , TNF- α , IL-1. Increase in the plasmatic concentration of angiotensin II, endothelin, and insulin play a role in the regulation of vascular tonus. The clinical evaluation of endothelial dysfunction, through the measurement of brachial artery diameter and flow by employment of ultrasound-doppler method has been permitted identifying early atherosclerotic process and apply the preventive treatment. The vascular and autonomic abnormalities in diabetes are more common and extensive and promotes endothelium and smooth muscle cells dysfunction that is related to duration of exposure to hyperglycemia, AGE production that blocks the nitric oxide deliverance, presence of dyslipidemia, autonomic imbalance if present, citokines and vasoactive peptides actions. The therapy may regard all of these aspects of reversible or no reversible vascular dysfunction and diminish the progression of atherosclerotic process.

Key words: diabetes, vascular dysfunction, endothelium.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1998;5:892-901)

RSCESP (72594)-765

REFERÊNCIAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Furchgott RF. The role of endothelium in the response of vascular smooth muscle cells to drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:175-97.
3. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993;87(suppl V):V9-V17.
4. Taylor SG, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *Trends Pharmacol Sci* 1988;9:272-4.
5. Yanagisawa M, Kurihara, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular cells. *Nature* 1988;322:411-5.
6. Qiu C, Engels K, Baylis. Angiotensin II and alpha 1 adrenergic tone in chronic nitric oxide blockade induced hypertension. *Am J Physiol* 1994;266:1470-6.
7. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, et al. Circulating and tissue-endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:997-1001.
8. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension* 1991;18:115-21.
9. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-14.
10. May MJ, Ager A. ICAM-1 independent lymphocyte transmigration across high endothelium: differential up-regulation by INF- α , TNF- α e IL 1 β . *Eur J Immunol* 1992;22:219-26.
11. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, et al. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Throm* 1994;14:753-9.
12. Janiszewski M, Pasqualucci CA, Da Luz PL, et al. Oxidized thiols markedly amplify the vascular response to balloon injury in rabbits through a redox active metal-dependent pathway. *Cardiovasc Res* 1998;39:327-38.
13. Cooke JP, Singer AH, Isa P, et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992;90:1168-72.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
15. Panza JA, Quyyumi AA, Brush Jr JE, et al. Abnormal endothelin-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
16. Williams S, Cusco JA, Creager MA, et al. Impaired nitric oxide-vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-74.
17. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. 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.
18. Zenere BM, Arcaro G, Saggiani F, et al. Non invasive detection of functional alterations of arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995;18:975-82.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Clin Physiol* 1991;11:565-77.
20. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150-4.
21. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350(suppl 1):9-13.
22. Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto MK, et al. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993;27:942-5.
23. The Diabetes Complications and Control Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
24. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at one year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
25. Bucala R. Lipoprotein modification by advanced glycosylation end products (AGEs): role in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:39-51.
26. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, et al. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity. Glucose

- metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S84-S86.
27. Taniguchi N, Kaneto H, Asahi M, et al. Involvement of glycation and oxidative stress in diabetic macroangiopathy. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S81-S83.
28. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1998;318:1315-21.
29. Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE. A novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S77-S80.
30. Greene DA, Lattiner SA, Siman AA. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
31. Sussman I, Carson MP, Schuttz V, et al. Chronic exposure to high glucose decreases myoinositol in cultured cerebral microvascular pericytes but not in endothelium. *Diabetologia* 1998;31:771-5.
32. Inoguchi T, Battan R, Handler E, et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10059-63.
33. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-31.
34. King GI, Kunisaki M, Nishio Y, et al. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S105-S108.
35. Kunisaki M, Fumio U, Nawata H, et al. Vitamin E normalizes diacylglycerol-protein kinase C activation induced by hyperglycemia in rat vascular tissues. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S119.
36. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
37. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-17.
38. Oikawa S, Hayasaka K, Hashizume E, et al. Human arterial smooth muscle cell proliferation in diabetes. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S114-S118.
39. Scherrer U, Randin D, Vollenweider, et al. Nitric oxide release accounts for insulin vascular effects in humans. *J Clin Invest* 1994;94:2511-5.
40. Sobel BE. Potentiation of vasculopathy by insulin. Implications from an NHLBI clinical alert. *Circulation* 1996;93:1613-5.
41. Ruige JB, Assendelft MD, Dekker JM, et al. Insulin and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
42. Taegtmeyer H. Insulin resistance and atherosclerosis. Common roots for two common diseases? *Circulation* 1996;93:1777-9.
43. Virella MFL, Virella G. Cytokines, modified lipoproteins, and arteriosclerosis in diabetes. *Diabetes* 1996;45(suppl 3):S40-S44.
44. Aiello IP. Implications for novel growth factor therapies in diabetic retinopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabet* 1996;3:307-14.
45. Virella G, Muñoz JP, Galbraith GMP, et al. Activation of human monocyte-derived macrophages by immune complexes containing low density lipoprotein. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;75:179-89.
46. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RF, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
47. Hamdan AD, Quist WC, Gagne JB, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition suppresses plasminogen activator inhibitor 1 expression in the neointima of balloon-injured rat aorta. *Circulation* 1996;93:1073-8.
48. Gunever N, Aytemir K, Aksöy S, et al. Plasma endothelin 1 in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with macrovascular disease. *Coron Art Dis* 1997;8:253-8.
49. Ludmer PS, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
50. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study. *Circulation* 1996;94:258-65.
51. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
52. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
53. McLenacham JM, Vita J, Fish RD, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary rest points. *Circulation* 1990;82:1169-73.
54. Harrison DG, Armstrong ML, Freeman PC, et al.

- Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987;80:1808-11.
55. Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, et al. Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine. *J Clin Invest* 1988;81:21-31.
56. El Tamine H, Manour M, Wargovich TJ, et al. Constrictor and dilator 1 responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:45-51.
57. Barbee KA, Mundel T, Lal R, et al. Subcellular distribution of shear stress at the surface of flow-aligned and nonaligned endothelial monolayers. *Am J Physiol* 1995;268:H1765-H1772.
58. Mäkmattila S, Mäntysaari M, Groop PH, et al. Hypereactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1997;95:618-25.
59. Clarkson P, Adams MP, Powe AJ, et al. Oral arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996;97:1989-94.