

Diabetes mellitus: endotheldiszfunkció és haemostasiselváltozások

Babik Barna dr.¹ ■ Peták Ferenc dr.² ■ Agócs Szilvia dr.¹
Blaskovics Ivett dr.¹ ■ Alács Endre dr.¹
Bodó Kinga dr.¹ ■ Südy Roberta dr.^{1,2}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet,

²Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

A diabetes mellitus magas vércukorszinttel járó krónikus metabolikus kórelváltozások heterogén csoportját jelöli. A diabetes az élethosszig tartó kezelés, gondozás és a markáns cardiovascularis szövődmények medicinális, szociális, társadalmi következményeinek ellátása vagy éppen el nem látása miatt az egyik leginkább költségigényes megbetegedés, az egészségügyi erőforrások 2–20%-át foglalja le. Cardiovascularis profilú belgyógyászati és sebészeti betegellátó rendszerekben a cukorbeteg aránya a 30–40%-ot is elérheti. Diabetes mellitusban a hyperglykaemia, az inzulinrezisztencia és a megváltozott lipidanyagcsere kóros metabolikus miliót teremt. Az endothelsejtben kóros biokémiai, sejt- és szöveti szintű elváltozások alakulnak ki, melyek endotheldiszfunkcióhoz, majd a micro- és a macrovascularis keringés károsodásához vezetnek. Diabetes mellitusban thrombocytadiszfunkció is kialakul, mert a glükóz a vérlemezék sejtmembránján is inzulinfüggetlen transzporterrel jut át. A vérplazmaalvadási faktorok koncentrációja a gyulladáshoz vezető folyamatok miatt megemelkedik, és fenotípusuk az oxidáció, nitrolizáció, glikáció miatt megváltozik. Cukorbetegségben tehát direkt és indirekt hatások következtében a prothromboticus folyamatok erősödnek, az anti-thromboticus tendenciák gyengülnek, ez a haemostasis kóros thrombogen eltolódásával jár. Az endotheldiszfunkció és a haemostasis egyensúlyvesztésének „from bench to clinical basics” ismeretei megteremtik a lehetőséget, hogy alaposan meg tudjuk érteni a terápiás lépéseket, melyek áttekintése egy következő munka feladata lesz. *Orv Hetil.* 2018; 159(33): 1335–1345.

Kulcsszavak: cukorbetegség, endothelkárosodás, véralvadás-egyensúlyeltolódás

Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis

Diabetes mellitus involves a group of chronic metabolic disorders with elevated blood glucose concentrations. Since this disease needs lifelong treatment and care, the medical and social aspects present major public health concerns and pose a global challenge for health care providers. The number of aged patients with degenerative diseases undergoing surgical procedures is continuously increasing, resulting in an overwhelming dominance of diabetes in the perioperative care. There is a particular need for an increased awareness of diabetic patients in cardiovascular units, where the incidence of this disease reaches as high as 30–40%. The main hallmarks of the pathologic metabolic milieu of diabetes are hyperglycaemia, insulin resistance and pathologic lipid metabolism. The biochemical, cellular and organ-level pathophysiological changes lead to endothelial dysfunction including a low-grade prothrombotic balance, inflammatory state and, as a consequence, impaired micro- and macrocirculation. Diabetes is also followed by platelet dysfunction resulting from intracellular hyperglycaemia, because thrombocytes have insulin-independent glucose transporters in their cell membrane. The levels of the coagulation factors of the plasma are increased, and these factors are also modified by oxidation and glycation. Diabetes mellitus is a prothrombotic condition resulting from direct and indirect tendencies of the endothelial platelet and the plasma coagulation factors. The basic “bench to clinical basics” knowledge of the endothelial dysfunction and prothrombotic balance in diabetes may contribute to the better understanding of the clinical focuses in the perioperative care of patients with diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes, changes in endothelial function, hemostasis imbalance

Babik B, Peták F, Agócs Sz, Blaskovics I, Alács E, Bodó K, Südy R. [Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis]. *Orv Hetil.* 2018; 159(33): 1335–1345.

(Beérkezett: 2018. március 20.; elfogadva: 2018. április 24.)

Rövidítések

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; AGEs = (advanced glycation endproducts) előrehaladott glikációs végtermékek; cAMP = ciklikus adenozin-monofoszfát; COX2 = ciklooxygenáz-2; CVD = (cardiovascular disease) cardiovascularis megbetegedés; DM = diabetes mellitus; EC = (endothelial cell) endothelsejt; eNOS = nitrogén-monoxid-szintáz; ET1 = endothelin-1; FFA = (free fatty acids) szabad zsírsavak; GLUT = glükóztranszporter; GP = glikoprotein; GPIIb-IIIa = glikoprotein IIB-IIIa receptor; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; HG = (hyperglycaemia) magas vércukorszint; IDDM = inzulindependens diabetes mellitus; IDL = (intermediate-density lipoprotein) közepesen alacsony sűrűségű lipoprotein; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintáz; IR = inzulinrezisztencia; IRS1 = inzulinreceptor-szubsztrát-1; LADA = latens autoimmun mechanizmusú felnőttkori diabetes; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; MAPK = mitogén aktivált proteinkináz; NADPH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NF κ B = nukleáris faktor-kappa-B; NIDDM = nem inzulindependens diabetes mellitus; NO = nitrogén-monoxid; ONOO⁻ = peroxinitrit; PAD = (peripheral artery disease) perifériás artériás megbetegedés; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PGI₂ = prosztaciklin; PI = plazminogéninhibitor; PI3K = foszfátidilinozitol-3-kináz; PKC = proteinkináz C; RAGES = előrehaladott glikációs végtermékek receptorai; ROK = Rho-kapcsolt coiled-coil kináz; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-gyök; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TAFI = thrombin által aktivált fibrinolysisinhibitor; TGF β 1 = transzformáló növekedési faktor-béta-1; t-PA = szöveti plazminogénaktivátor; TXA₂ = tromboxán A₂; ULvWF = (ultra-large von Willebrand factor) ultranagy von Willebrand-faktor; VEGF = (vascular endothelial growth factor) endothelialis növekedési faktor; VLDL = (very-low-density lipoprotein) nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein; vWF = von Willebrand-faktor

A diabetes mellitus (DM) magas vércukorszinttel járó krónikus metabolikus kórelváltozások heterogén csoportját jelöli. A magas vércukor (HG) mögött az inzulin elválasztásának, hatásának, esetleg mindkettőnek a defektusa áll. A cukorbetegség 90–95%-át a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) alkotja, melynek során az inzulin aktivitása csökken; relatív inzulinégtelenség áll elő. A T2DM hosszú lefolyású rendszerbetegségként sokféle szövődmény forrása, ezek jelentős része kóreltaniilag vascularis elváltozásokhoz köthető. Cardiovascularis profilú belgyógyászati és sebészeti betegellátásban a cukorbeteg aránya a 30–40%-ot is elérheti. Fejlett egészségügyi rendszerrel rendelkező országokban az utóbbi évtizedekben a T2DM-mel összefüggésbe hozható szövődmények száma már csökkent, de ettől még, vagy éppen emiatt (!), a cukorbetegségre fordított humán és anyagi erőforrások továbbra is igen jelentősek [1].

Élettani háttér

A glükóz- és lipidtranszport jellegzetességei

Fiziológiásan a glükóz membráno(ko)n keresztül történő transzportja a szervezeten belül élettani sokszínűséget mutat. A vékonybélben és a vese tubulusaiban Na⁺-hoz kötött aktív transzportmechanizmussal történik az exogén cukor felszívása, illetve az átmenetileg exogén glükóz reabszorpciója. A glükóz a szervezet összes többi sejtjének sejtmembránján facilitált diffúzióval tud átjutni, ami energiát ugyan nem igényel, de speciális, sejtmembránhoz kapcsolt hordozómolekulát igen, mely a transzport sebességét négy nagyságrenddel megemeli. Ezeket a hordozófehérjéket magukban foglaló rendszereket glükóztranszportereknek (GLUT) nevezzük. A hétféle, jelenleg ismert GLUT közül a GLUT1, a GLUT3 és a GLUT4 a jelentősebb, az utóbbi inzulint is igényel működéséhez. Az inzulin–inzulinreceptor kapcsolódás után, intracellulárisan, az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS1), majd a foszfátidilinozitol-3-kináz (PI3K) révén a GLUT4 belülről a sejtmembránba transzlokálódik, és lehetővé teszi a glükóz beáramlását a sejtbe. Az inzulin exkrécioja és a cukor intracelluláris transzportja gyors, másodpercek alatt lezajló folyamat. GLUT4 található a harántcsíkkolt és szívizomsejtek, valamint az adipocyták sejtmembránján, tehát testalkattól függően a szervezet sejtjeinek 60–80%-a inzulinfüggő facilitált glükóztranszporttal biztosítja szükségletét. Ezzel szemben inzulint nem igénylő GLUT1 ágyazódik be a cerebrovascularis vasculaturát kivéve a teljes érrendszer endothelsejtjeinek, a vörösvérsejtek, trombocyták, a hasnyálmirigy β -sejtjeinek, a vese glomerulus mesangialis sejtjeinek és a vegetatív idegek neuronjainak membránjába. A szintén inzulin nélkül működő GLUT3 helyezkedik el a vér–agy gátat képező agyi erek endothelsejtjeiben, valamint maguknak a központi idegrendszeri neuronoknak, valamint a gliasejteknek a membránján. Az utóbbiak a cukrot laktát formájában, „előemésztve” adják át a neuronoknak [2]. A trombocytákban a GLUT1- mellett van GLUT3-rendszer is, melyek az α -granulumokhoz vannak kötve, és degranulációkor a sejtmembránba kerülve a cukorfelvételt növelik [3]. Minden GLUT4-sejtben van kis kapacitású járulékos GLUT1-apparátus is, de ez csak az illető izomsejtek bazális cukorbevitelére elegendő. Fiziológiai szempontból jórészt magyarázható az inzulint igénylő és nem igénylő transzporterek léte, illetve a szervezeten belüli elhelyezkedésük mintázata. A hasnyálmirigy β -sejtjei esetében ez teszi lehetővé a szignál pontos és gyors észlelését, tehát az operatív működést, vagy az „élettani kóreltalanban”, éhezés során a cukorredistribúciót az életfontos központi idegrendszeri, oxigénszállító, haemostaticus funkciók fenntartására. Az inzulin nélkül is működő GLUT1 a kapilláris endothelnek pedig korlátozás nélküli közvetí-

tó szerepet biztosít a szövetek felé történő glükóztranszportban [4].

A zsírok transzportja a vérben lipoproteinek formájában történik, melyeket méretük, fehérje-, valamint zsírosszetételük alapján hat csoportra oszthatunk. A kilomikronok, kilomikron-maradékok, nagyon alacsony (VLDL), közepesen alacsony (IDL), alacsony (LDL) és magas sűrűségű (HDL) lipoproteinek tömege ebben a sorrendben csökken, illetve fehérjetartalmuk ennek megfelelően nő. A kilomikronok, kilomikron-maradékok a bélből felszívódó zsírokat szállítják a májba, a VLDL, IDL, LDL és HDL lipoproteinek már endogén eredetűnek tekinthetők. Az alacsony denzitású formák a májból szállítják a szövetekbe a zsírokat, a magas sűrűségű lipoprotein-partikulumok (HDL) a szövetekből viszik a májba, „újrahasznosításra” a különféle lipideket. A szabad zsírsavak (FFA) is fehérjéhez, az albuminhoz kötve keringenek a vérben. A kilomikronok kiszűrését és lebontását a kapillárisok endotheljéhez kötött és heparinnal mint kofaktorról is kötődő lipoprotein-lipáz végzi el, az enzim még a VLDL lipoproteinek degradációjában is részt vesz. A zsírsejtekben az intracelluláris hormonszenzitív lipáz segíti elő a trigliceridek bontását, a folyamat során glicerint és zsírsavakat keletkeznek. Az inzulin az intravasculáris lipoprotein-lipázt serkenti, míg az intracelluláris hormonszenzitív lipázt gátolja [5].

Diabetes mellitus: heterogén és patológiás metabolikus milió

Abszolút vagy relatív inzulinélegtelenség, inzulinrezisztencia

Az abszolút vagy relatív inzulinhiány a GLUT4-rendszerral rendelkező izom- és zsírsejtek cukorfelvételét magától értetődően lecsökkenti. Inzulinrezisztencia következtében az izom-, illetve zsírsejtben a liganddal telített inzulinreceptor további intracelluláris szignálútjának sérül. Az IRS1 és a PI3K kétállású kapcsolóhoz hasonlóan működik, nem kontinuumban. Inzulinrezisztenciában ennek a jelátvitelnek a küszöbértéke nő meg, és a GLUT4-sejtek elvesztik érzékenységüket az inzulin szemben [6].

Intravasculáris hyperglykaemia, intracelluláris hyperglykaemia és hypoglykaemia

Kóros körülmények között, diabetes mellitusban az abszolút és/vagy relatív inzulinhiány a GLUT4-sejtekben alacsony intracelluláris glükózkoncentrációhoz vezet, és alternatív lokális energiatermelő és -felhasználó folyamatok indítását teszi szükségessé. A szervezet nagy tömegét érintő cukorfelhasználási zavar ugyanakkor ultimátumszerűen megemeli a plazmában a vércukor szintjét, és következményesen hyperglykaemiát okoz a GLUT1-, a GLUT3-apparátussal működő sejtekben is, hiszen azok-

ba a nagy mennyiségű cukor akadálytalanul bejut a koncentráció gradiensének megfelelően. Az egyenetlen megoszlás miatt a szervezet különböző kompartmentjeiben jelentősen különböző glükózkoncentráció alakul tehát ki, az emblemikus hyperglykaemia a gyakorlatban vizsgált kompartment, a plazma glükózsintjét tükrözi. A magas vércukorszint és a szervspecifikus, szimultán magas, illetve alacsony intracelluláris glükózkoncentráció a különböző glükóztranszporter-mintázatoknak megfelelően több alternatív kompenzáló, illetve egyértelműen kóros (anyagcsere-) utat aktivál, melyek fontos szerepet töltenek be a patofiziológiai spirál előrehaladásában (1. ábra) [7–10].

Megváltozott zsíryanagcsere

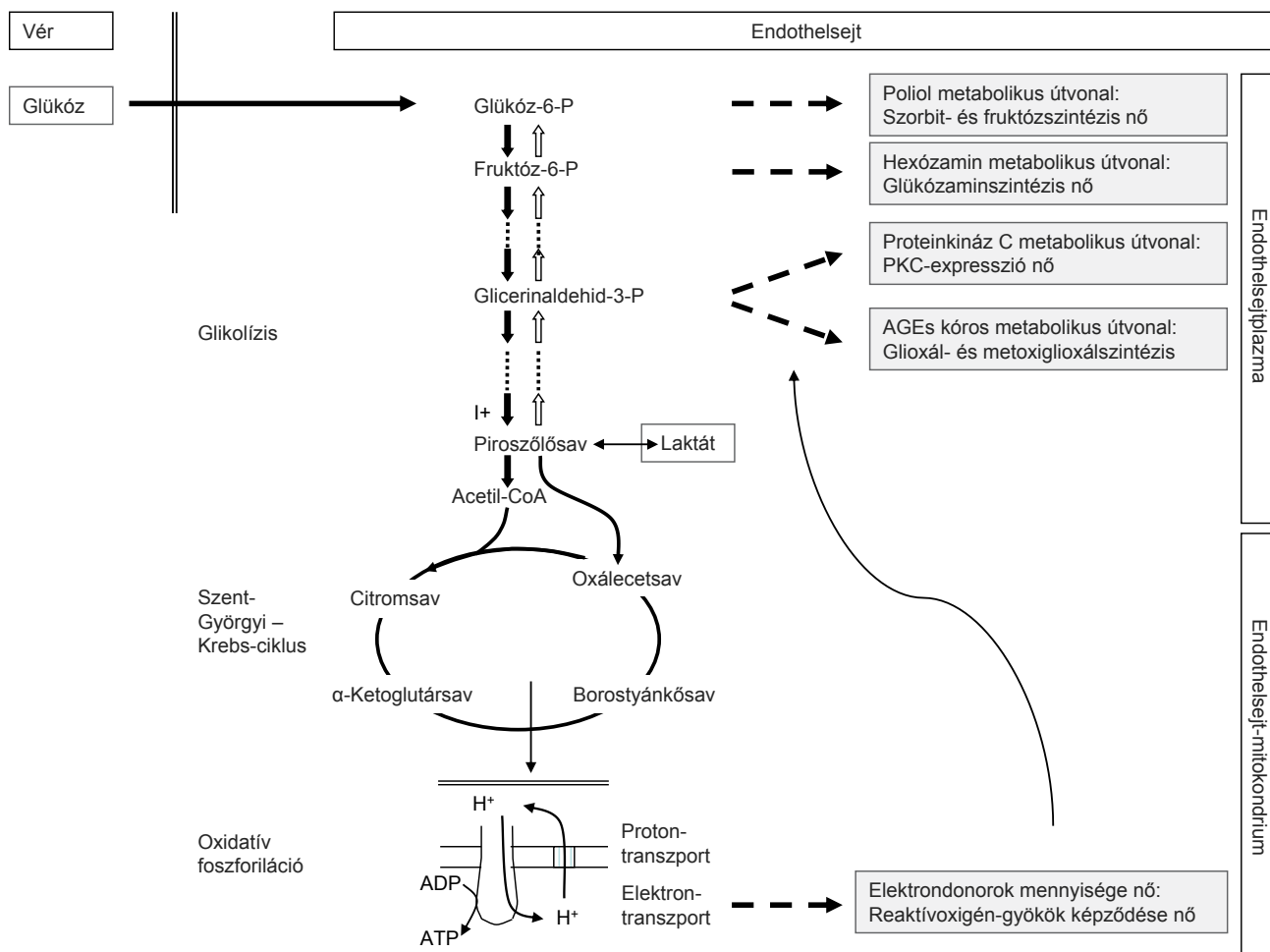
T2DM-ben az inzulinrezisztencia már a betegség kezdeti fázisában megnöveli a májban a *de novo* lipidszintézist, a nagy mennyiségű triglicerid VLDL formájában a plazmába kerül, és rontja a hasnyálmirigy β -sejtjeinek vércukorra adott inzulinválasz-készségét („twin cycles”) [11]. Inzulinrezisztencia miatt az endothelhez kötött intravasculáris lipoprotein-lipáz működése is csökken, ezért a vér kilomikron- és kilomikronmaradék-tartalma, valamint a VLDL szintje tovább nő. Az intracelluláris hormonszenzitív lipáz fokozott működése következtében az adipocyták erőteljesen bontják a bennük felhalmozott triglicerideket, ami megemeli a vér FFA-szintjét. A sok szabad zsírsavból a máj további VLDL lipoproteint készít és bocsát a vérbe [12].

Endotheldiszfunkció

Az endothelsejtekben viszonylag kevés mitokondrium van [9], ezért az oxidatív foszforiláció kapacitása relatíve alacsony. A más sejtekhez képest viszont magas intracelluláris oxigén parciális nyomás ellenére energiatermelő folyamataikat ezért a rosszabb hatásfokú glikolízis határozza meg, a tumoros sejtekhez hasonlóan (Warburg-effektus) (1. ábra) [8]. T2DM-ben az izom- és a zsírszövet, tehát a két „legnagyobb felhasználó” kevés cukrot vesz fel a plazmából, a glükózkoncentráció a vérben megnő, és gradiensének megfelelően szabadon beáramlik az inzulintól, illetve defektusától független GLUT1-apparátussal rendelkező endothelsejtbe, és túlterheli a sejtplazmában játszódó glikolízis, valamint a mitokondriumhoz kötött oxidatív foszforiláció enzimrendszerét. A nagy mennyiségben jelen lévő metabolitok alternatív patológiás útvonalakat erősítenek fel, illetve indítanak el (1. ábra).

Kóros biokémiai folyamatok az excesszív glükózmetabolizmus következtében

A poliolt metabolikus útvonal aktiválódása az amúgy jelentéktelen mennyiségben képződő szorbit szintézisét



1. ábra Az endothelsejtre jellemző inzulinfüggetlen glükóztanszport következtében a vércukorszint emelkedésének megfelelően intracelluláris hyperglykémia alakul ki. A nagy mennyiségű glükóz túlterheli a sejanyagcsere folyamatait. A glikolízis folyamatából alternatív anyagcsereutak indulnak, az oxidatív foszforiláció során keletkező reaktívoxigén-gyökök mennyisége megnő, ez tovább növeli a glikolízis köztes metabolitokból induló tehermentesítő alternatív biokémiai utakat

AGEs = előrehaladott glikációs végtermékek; PKC = proteinkináz C

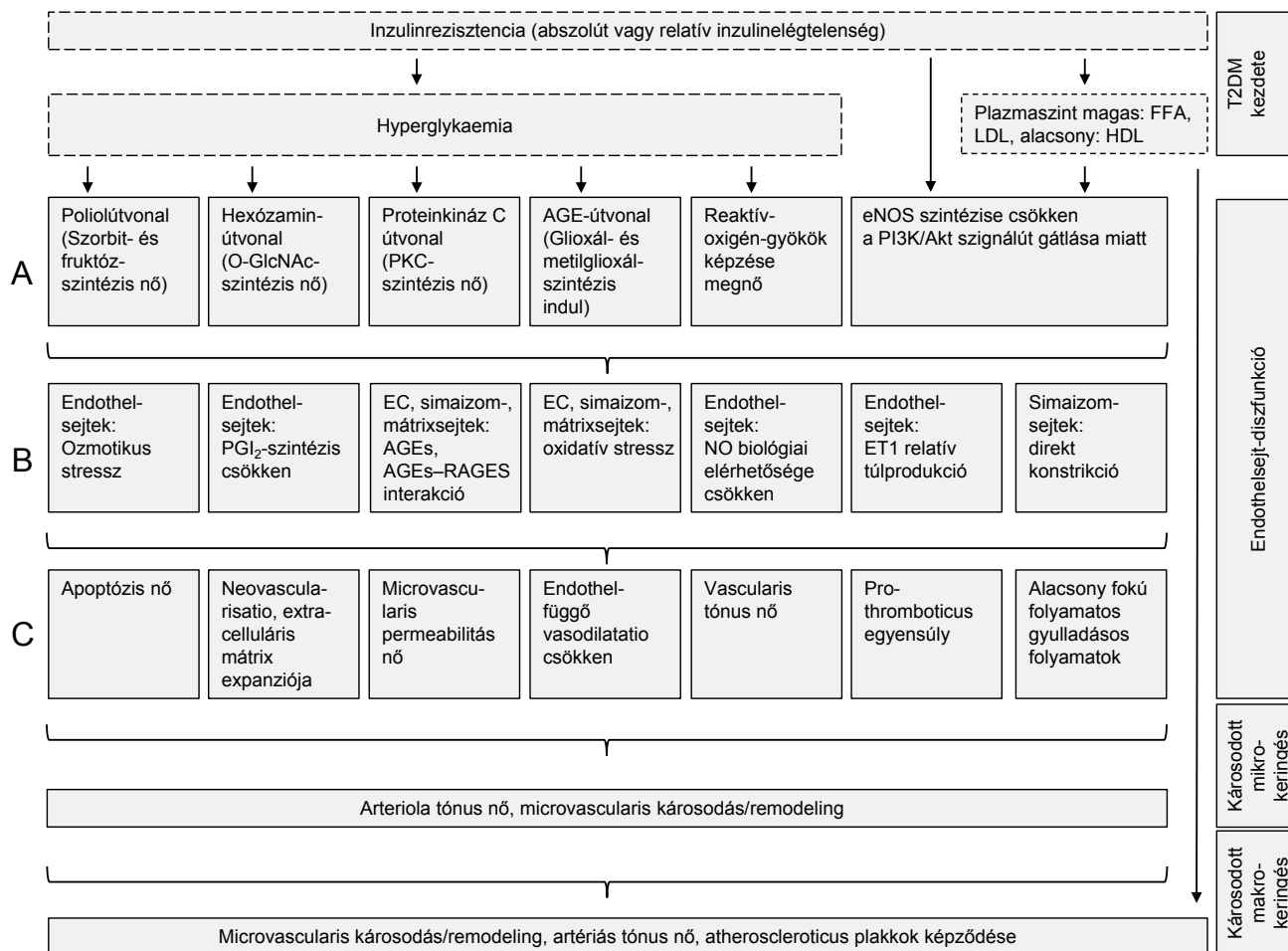
megnöveli, ez fruktózzá oxidálódhat. A megemelkedett szorbit csökkenti a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) mennyiségét, ez csökkenti a szervezet elsődleges intracelluláris antioxidánsaként működő glutation regenerálódását [7, 8]. A szorbit fruktózzá alakulása növeli a fehérjék és a DNS glikációját [8] (2. ábra, A panel).

A hexózamin-útvonal intenzívebbé válásával a nagy mennyiségű fruktóz-6-foszfát a glükózamin szintjét növeli, ami a sejtproliferációt, -növekedést, -apoptózist befolyásoló citokin, a transzformáló növekedési faktor-béta-1 (TGFβ1) szintézisét növeli. A glükózamin és további anyagcsere-termékei tehetők felelőssé a plazminogén-aktivátorinhibitor-1 (PAI1) fokozott géntranszkripciójáért és a következményes 3–4-szeres vérszint-emelkedéséért [7] (2. ábra, A panel).

Normálisan a proteinkináz C (PKC)-családba tartozó fehérjék az intracelluláris jelátvitelben vesznek részt. A HG növeli a diacilglicerolszintézist, és ez vezet a PKC

fokozott aktivációjához. A sokrétű élettani funkció széles körű patológiás elváltozásokat okoz. A nitrogén-monoxid (NO) szintézisét végző enzim (eNOS) expresszióját csökkenti, az endothelin-1 (ET1) hatását növeli [7], ezzel az erek tónusát növeli. A vasculáris endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintézise nő, ami az érpermeabilitást, valamint az angiogenezist fokozza. A TGFβ1-expresszió növekedése az extracelluláris mátrix expansziójához vezet [7]. A nukleáris faktor-kappa-B (NFκB) aktivációja proinflammatoricus hatású gének expresszióját növeli. A membránhoz kapcsolt NADPH-függő oxidázok aktivációja fokozza a reaktív oxigén-gyökök szintézisét. A PKC megemeli a ciklooxygenáz-2 szintjét is [7–9] (2. ábra, A panel).

A magas intracelluláris cukorszint a kóros dikarbonilsavak szintéziséhez vezet (glioxál, metoxiglioxál, 3-deoxiglükóz), melyek erősen reaktív módon, kovalens kötéssel kötődnek fehérjéhez és DNS-hez. Az előrehaladott glikációs végtermékek (AGEs) mennyiségét növelik [7] (2. ábra, A panel).



2. ábra Diabetés mellitusban a hyperglykaemia, az inzulinrezisztencia és a megváltozott lipidanyagcsere kóros metabolikus miliót teremt. Az endothelsejtben kóros biokémiai (A), sejt- (B) és szöveti szintű (C) elváltozások alakulnak ki, melyek endotheldiszfunkcióhoz, majd a micro- és a macrovasculáris keringés károsodásához vezetnek

AGEs = előrehaladott glikációs végtermékek; EC = endothelsejt; ET1 = endothelin-1; FFA = szabad zsírsav; HDL = magas sűrűségű lipoproteinek; LDL = alacsony sűrűségű lipoproteinek; NO = nitrogén-monoxid; O-GlcNAc = N-acetilglükózamin; PKC = proteinkináz C; RAGES = előrehaladott glikációs végtermékek receptorai

A magas intracelluláris cukorszint megemeli a mitokondriumba bejutott glükózmolekulák mennyiségét is. A mitokondrium belső membránján kialakuló nagy protongradiens a mátrixban elektronok fokozott mennyiségű képződéséhez vezet, melyek az oxigént szuperoxid-anionná (O₂⁻) és más reaktív-oxigén-gyökké (ROS) redukálják. Ha a ROS mennyisége meghaladja a természetes antioxidáns védekezőmechanizmusok kapacitását, akkor oxidálják, következményesen strukturálisan és funkcionálisan károsítják biológiai környezetüket. A reaktív-oxigén-gyökök a nitrogén-monoxidot hatástalanítják: a O₂⁻ az NO-ból peroxinitritet (ONOO⁻) hoz létre, mely könnyen penetrál a membránokon, és proteinnitrozálással az NO szintézisét végző eNOS-t is károsítja [13]. A reaktív-oxigén-gyökök triggerelik és katalizálják a glikolízis kóros alternatív folyamatait [14], csökkentik az intracelluláris glutation mennyiségét [15], gyorsítják a glikáció folyamatát. A mitokondriális eredetű reaktív-oxi-

gén-gyökök mennyiségét tovább növeli a PKC-aktiváció [16] és a magas FFA-szint is [14] (2. ábra, A panel).

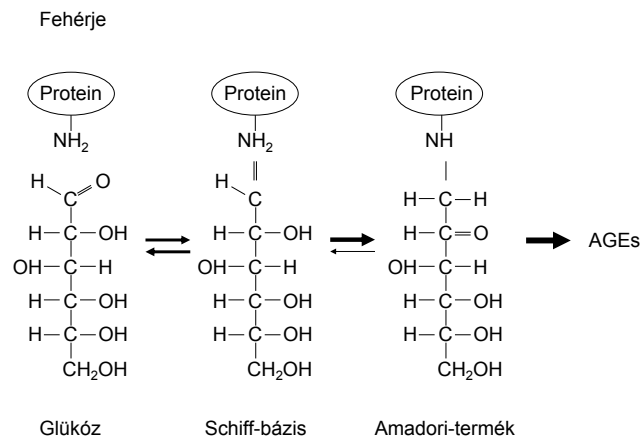
A perifériás szövetekben az inzulin normálisan az eNOS aktivitását is növeli a PI3K révén [17]. T2DM-ben az inzulinrezisztencia miatt ez az aktiváció kevésbé tud végbemenni, ezért az NO szintézise csökken (2. ábra, A panel).

A T2DM-re jellemző, megváltozott lipidanyagcsere legjellemzőbb vonása a megemelkedett zsírsavplazmaszint. Az excesszív mennyiségben jelen lévő FFA sokféle szubcelluláris, sejt- és szöveti szintű elváltozást indukál, melyek tovább rontják a T2DM komplex patológiáját. FFA hatására is keletkeznek reaktív-oxigén-gyökök, és fokozódik a PKC-aktiváció [14]; IRS1-foszforiláció révén a PI3K szignálút gátolt [16], és az NFκB aktiválásának következtében a proinflammatoricus citokinek expressziója erőteljesebb.

Kórossá vált sejt szintű élettani folyamatok

A szorbit nehezen jut át a sejtmembránra, ezért a szintézisének megfelelően, például az endothelsejre vonatkozóan ozmotikus terhet jelent [7] (2. ábra, B panel).

A T2DM-ben fontos szerepet játszó előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation endproducts, AGEs) jellemzően a redukáló cukrok karbonilcsoportjai (C=O) és a fehérjéket alkotó aminosavak szabad aminos csoportjai között jönnek létre, kovalens kötéssel, nem enzimatis úton. A karbonilcsoportot a leggyakrabban glükóz szolgáltatja, de fruktóz, mannóz, galaktóz, valamint glikolízisből származó kóros dikarbonilsavak is megjeleníthetők. Az aminos csoportokat többnyire fehérjék, ritkábban nukleinsavak, lipoproteinek lizin vagy arginin alkotói adják. A szénhidrátok és a fehérjék közötti, hőmérsékletfüggő kémiai reakciót *Maillard* írta le először 1912-ben [18]. Ettől más a kenyér héja és bele vagy a nosztalgikus érzelmeket ébresztő nagymamasüti szélénél színe, íze, konzisztenciája, pedig szénhidrátot és fehérjét tartalmazó tésztajuk eredetileg kívül-belül ugyanaz. A kedves, de detronizáló gondolat ki is jelöli a szervezet számára exogén AGEs létét és csoportját, melyek felszívódnak, de normálesenben a szöveti makrofágok és a máj-Kupffer-sejtek révén degradálódnak. Az endogén AGEs keletkezése testhőmérsékleten sokkal lassabb folyamat, mint a példaként említett kenyérre a sütőben; heteket, hónapokat, éveket is igénybe vehet, például a hemoglobin vagy a kollagén esetében. Szintézisüket négy lépésre lehet felosztani (3. ábra) [19]. A biokémiai reakciókat gyorsítja, ha a szubsztrát mennyisége nagy, ha azok különösen reaktívak, mint a kóros dikarbonilsavak, és ha a biológiai környezet ROS emelkedett szintje miatt oxidatív jellegű. Az AGEs strukturálisan és funkcionálisan károsíthatják az extra- és intracelluláris fehérjéket, a DNS-t, vagy kapcsolatba lépnek különféle sejtek membránján expresszált receptorokkal (RAGES). A RAGES a 6. kromoszómához kötött, immunglobulin-szuper családba tartozó receptor, mely fiziológiásan az AGEs említett degradációjában vesz részt. Kóros körülmények között, nagy mennyiségű ligand jelenlétében a receptorok NFκB-aktiválás révén önmaguk expresszióját növelik, és megjelennek más sejteken is. Az AGEs, illetve az AGEs-RAGES interakció számos kóros vascularis mechanizmust indíthat el vagy tart fenn, esetleg fokoz. Az AGEs szerteágazó hatásait kétféle módon lehet csoportosítani; az egyik az AGEs szubsztrátja alapján történik [19]. Az intracelluláris fehérjék károsítása regulációs zavarokat, géntranszkripció módosulásokat foglal magában, de járhat funkcionális változásokkal is, például a hemoglobin A1C képződése az oxigén-hemoglobin disszociációs görbét balra tolja. Az extracelluláris mátrixmolekulák károsítása jelátviteli zavarokhoz vezethet, magukban hordozzák az extracelluláris tér mechanikai változását, ami érfalrigiditáshoz, esetleg pulmonalis mechanikai változásokhoz vezethet. A vérben cirkuláló fehérjék glikációja az adott fehérje funkciójában jelentkező eltéréseket



3. ábra | Előrehaladott glikációs végtermékek keletkezéséhez vezető szénhidrát-fehérje biokémiai reakció vázlatosan
AGEs = előrehaladott glikációs végtermékek

okozhat. A csoportosítást receptorfüggetlen és -függő hatások mentén is el lehet végezni. Az előzőbe a különféle fehérjék, lipoproteinek konformáció-, aktivitás-, clearance-változása tartozik. A receptorfüggő hatások – például inflammációs válasz, prothromboticus reakció, oxidatív stressz kialakulása – függenek a célsejtől, hiszen az AGEs-RAGES kapcsolódás következménye függ attól, hogy endothel-, simaizomsejt, makrofág vagy adipocita membránján levő receptor telődött-e valamilyen liganddal [19] (2. ábra, B panel).

Oxidatív stressz akkor alakul ki, ha a reaktívoxigén-gyökök mennyisége meghaladja a velük szemben álló endogén védekezőkapacitást. ROS-ök a molekuláris oxigén részleges redukációjából származnak, kémiailag nagyon reaktív molekulák, féléletidejük 10^{-3} , 10^{-9} másodperc. Három formában léteznek: a hidrogén-peroxid vagy csak „peroxid” (H_2O_2), mely a legkevésbé toxikus, és fiziológiás szignál szereppel is rendelkezik; a hidroxilgyök (OH) és a szuperoxid-anion vagy „hiperoxid” (O_2^-). Az utóbbi a legnagyobb mennyiségben előforduló reaktívoxigén-gyök, fiziológiásan a felhasznált oxigén <1%-ából lesz O_2^- [20]. Hyperglykaemia az endothelsejt enzimműködését túlterheli, következményes O_2^- -túltermeléshez, oxidatív stresszhez vezet. A nagy mennyiségű szuperoxid-anion tovább fokozza a glikolízisből származó alternatív útvonalak intenzitását is (1. ábra). A ROS-ök szelektíven gátolják az inzulin két fő intracelluláris szignálút vonalát közül az egyikhez, a PI3K jelhez kapcsolódó változásokat, tehát a GLUT4-transzporter ligandfüggő nyitását, és az NO-szintáz-aktiválást, érthetővé téve az inzulinrezisztencia, a hyperglykaemia és a vasodilatációs képesség egymáshoz kapcsolt csökkenésének klinikai jelenségét. A ROS-ök ugyanakkor nem befolyásolják az inzulin másik jelentős intracelluláris szignálút vonalához, a mitogén aktivált proteinkinázhoz (MAPK) kötött válaszokat, tehát az endothelinszintézis növekedését és proliferációt, proinflammatorikus gének expresszióját, magyarázva az endotheldiszfunkció klinikai ké-

pét meghatározó folyamatokat (2. ábra, B panel) [21, 22].

Az ép endothel a vascularis tónust normálisan a prosztaciklinhez (PGI_2), az NO-hoz és az endothelinhez (ET1) kapcsolódó három független parakrin mechanizmussal befolyásolja [23]. A PGI_2 az endothel elsődleges fiziológiás eikozanoidszármazéka, mely ciklooxigenáz-1 enzimet igényel. Az EC ciklooxigenáz-2 (COX2) enzim nem tartalmaz, ezért tromboxán A_2 -t (TXA_2) nem képes termelni. Diabetesben viszont az endothel COX2-expresszióra is képessé válik, ez a TXA_2 szintjét emeli, a PGI_2 -t csökkenti, így vasoconstrictor, proaggregációs és proliferatív hatások jelennek meg [24]. Az NO kétatomos szabad gyök, mely L-argininből keletkezik, nemcsak az endothelsejtben. Szintézisét az NO-szintáz (NOS) végzi, melynek három formája ismert: a neuronokhoz köthető nNOS, a fiziológiás endothelre jellemző eNOS és a lymphocytákban megtalálható indukálható iNOS. Diabetesben a ROS-ök az NO-ot hatástalanítják, peroxinitritté ($ONOO^-$) oxidálják. A $ONOO^-$ erős oxidáns, könnyen penetrál a foszfolipidmembránokon át, különböző fehérjék nitrációját okozva károsítja azok működőképességét [13]. Az IR csökkenti az endothelsejtben a PI3K-út működését, ezért az eNOS-aktiváció is csökken [9, 15–17]. AGEs–RAGES interakció viszont a lymphocyták felületén az iNOS enzimjét indukálhatja, és megemeli a vérplazma NO-koncentrációját, ami a jelen lévő nagy mennyiségű ROS által peroxinitrit keletkezéséhez, nitratív stresszhez vezet. Az ET1, melyet szintén többféle sejt termel, az endothelin A receptoron keresztül fejt ki a constrictor hatását a simaizomra. Diabetesben az inzulin két fontos intracelluláris szignálja közül a MAPK-jelút a PI3K-val ellentétben nem blokkolódik, ezért az ET1 szintézise nem csökken [17, 23] (2. ábra, B panel).

T2DM-ben a vascularis simaizomsejtekben a kóros ROK-szignál (Rho-kapcsolt coiled-coil kináz) miatt a miozin könnyűláncának foszforilációja nagyobb fokú, ebből következően a simaizomsejtek kontrakciója tartósabb és erősebb [25] (2. ábra, B panel).

Kórossá vált élettani folyamatok szervi szinten

A vér és a környező szövetek közötti barriert képező endothel sokféle vitális feladatot lát el; szabályozza a vérnyomást, a kapilláris permeabilitást, a ér-simaizomproliferációt, a gyulladást, a véralvadást, a sérülések utáni kapillárisér-újraképződést. Diabetes mellitus során az egész szervezet endotheliumát érintő, progresszív jellegű, szervi szintű elváltozások indulnak el. A kórfolyamat során felgyorsul az endothelsejtek apoptózisa, felszaporodik az extracelluláris mátrix, fokozódik az erek folyadékáteresztő tulajdonsága. Az erek tónusa megnő, vasodilatációs képességük beszűkül. Folyamatos, alacsony intenzitású gyulladásgos folyamat alakul ki, a véralvadás eltolódik prothromboticus irányba (2. ábra, C panel) [26–32].

Microvascularis károsodás

A diabetes mellitus által indított endotheldiszfunkció krónikusan a kis erek morfológiai és funkcionális elváltozását okozza. A károsodott mikrokeringés a szövetoxigén-kínálat és -szükséglet közötti egyensúly vesztéséhez vezet az egész szervezetben (2. ábra). A hagyományos nomenklatúra a microvascularis károsodás fogalmát a vese, a retina és a perifériás idegek károsodására szűkíti le. A megközelítés élettani magyarázatául szolgálhat, hogy ezekben a szervekben a kapilláris ág mögötti szövetek (mesangium, illetve idegelemek) GLUT1- és GLUT3-transzporterrel, tehát inzulintól függetlenül működnek; a HG az interstitialis állományukat is károsítja, az elváltozások ezért nemcsak az illető régió endotheljét érintik, hanem szövetiek és progresszívok. A microvasculatura szerepe önmagában azonban ugyanaz, mint más érágban.

Macrovascularis károsodás

Az endotheldiszfunkció és a vér által közvetített kóros metabolikus, proinflammatoricus, prooxidáns és prothromboticus hatások szerepe a macrovascularis érrendszeri károsodás folyamatában még nem kellően feltárt. Az intenzív vércukorkontroll protektív hatása a macrovascularis károsodások megelőzésében elmarad a microvascularis elváltozásokra gyakorolt hatástól [33], ezért az előbbi kialakulásában még más oki tényező is részt vehet [34, 35]. A plakkok T2DM-ben kevesebb simaizomsejtet tartalmaznak, ezért kevésbé stabilak. A spontán, korai plakkruptura gyakori, a gyógyulási folyamat az erek meszesedését gyorsítja és homogenizálja. Az artériák elasztikusan károsodnak, az erek merevvé válnak. A kötőszövetes elváltozások és a gyakori plakkruptura, illetve annak spontán gyógyulása következtében kialakul a T2DM-re jellemző szűk, merev, meszes artériás rendszer [36] (2. ábra).

Haemostasiselváltozások diabetes mellitusban

Élettani körülmények között a haemostasis az endothel, a vérlemezkék és a vérplazma által szabályozott több száz enzim- és membránfolyamat kvalitatív és kvantitatív egyensúlyának eredménye: végbemegy-e egy-egy lépés, mikor, meddig, milyen gyorsan, térben milyen kiterjedéssel. Az egyes lépések aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus klinikai tendenciákat jelentenek meg, melyek prothromboticus és antithromboticus irányban összegződnek (1. táblázat) [37–39].

Diabetes mellitusban a thrombocytákban is lejártszódó az endothelsejtekre jellemző biokémiai és sejtszintű folyamatok, mert a glükóz a vérlemezkék sejtmembránján is inzulinfüggetlen transzporterrel jut át [40], HG esetén tehát nagy mennyiségben. A vérplazmaalvadási

1. táblázat | Az endothel, a thrombocyták és a vérplazma hozzájárulása a prothromboticus és az antithromboticus folyamatokhoz fiziológiai körülmények között; a nyílak a diabetes mellitusban megfigyelhető változásokat jelzik

	Prothromboticus folyamatok	Antithromboticus folyamatok
	Aggregáció ↑	Antiaggregáció ↓
Endothel	vWF ↑, thrombospondin ↑	NO ↓, PGI ₂ ↓, ADAMTS13 ↓
Thrombocyt	Adhézió ↑/aktiváció ↑/ aggregáció ↑	
Vérplazma	Fibrinogén ↑	
	Koaguláció ↑	Antikoaguláció ↓
Endothel	(TF) ↑	Sima felület ↓, TFPI, TM, heparán
Thrombocyt	Thrombocytaktiváció, PS ↑	–
Vérplazma	Alvadási faktorok ↑	AT, PC/PS ↓
	Antifibrinolysis ↑	Fibrinolysis ↓
Endothel	PAI-1 ↑	t-PA ↓
Thrombocyt	–	–
Vérplazma	α ₂ -antiplazmin ↑, TAFI ↑	Plazminogén ↓

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; AT = antithrombin; NO = nitrogén-monoxid; PAI-1 = plazminogénaktivátor-1; PC = protein C; PGI₂ = prosztaciklin; PS = protein S; TAFI = thrombin által aktivált fibrinolysisinhibitor; TF = szöveti faktor; TFPI = szövetifaktorútvonal-inhibitor; TM = thrombomodulin; t-PA = szöveti plazminogénaktivátor; vWF = von Willebrand-faktor

faktorok is jelentős mennyiségi és minőségi változáson esnek át. Plazmakoncentrációjuk a gyulladásos folyamatok miatt megemelkedik, és fenotípusuk az oxidáció, nitrolizáció, glikáció miatt megváltozik. Cukorbetegségben tehát direkt és indirekt hatások következtében a prothromboticus folyamatok erősödnek, az antithromboticus tendenciák gyengülnek, ez a haemostasis kóros thrombogen eltolódásával jár (1. táblázat) [26–32].

Az aggregációs, antiaggregációs egyensúly eltolódása

DM-ben a thrombocytáaggregáció mindhárom lépése nagyobb intenzitással megy végbe. Az adhéziót fokozza, hogy az oxidatív stressz miatt az endothelsejt von Willebrand-faktorának (vWF) expressziója megnő. A plazmában keringő vWF szintje mintegy 1,4-szer magasabb a normálértéknél, és az EC Weibel–Palade-testjeiben és a vérlemezkék granuláiban is nagyobb mennyiség raktározódik [28]. A thrombocyták aktivációja is fokozott, az intracelluláris HG miatt nő a vérlemezke Ca⁺⁺-tartalma [41]. Az IR miatt az IRS1 → PI3K útvonal zavart szenved, ezért a thrombocytá cAMP-szintje lecsökken, így P2Y₁₂-receptoron könnyebben aktiválható [42], s ezt a tendenciát erősíti, hogy a TXA₂-szintézisük nő [43]. A harmadik lépést, az aggregációt fokozza, hogy a vére-

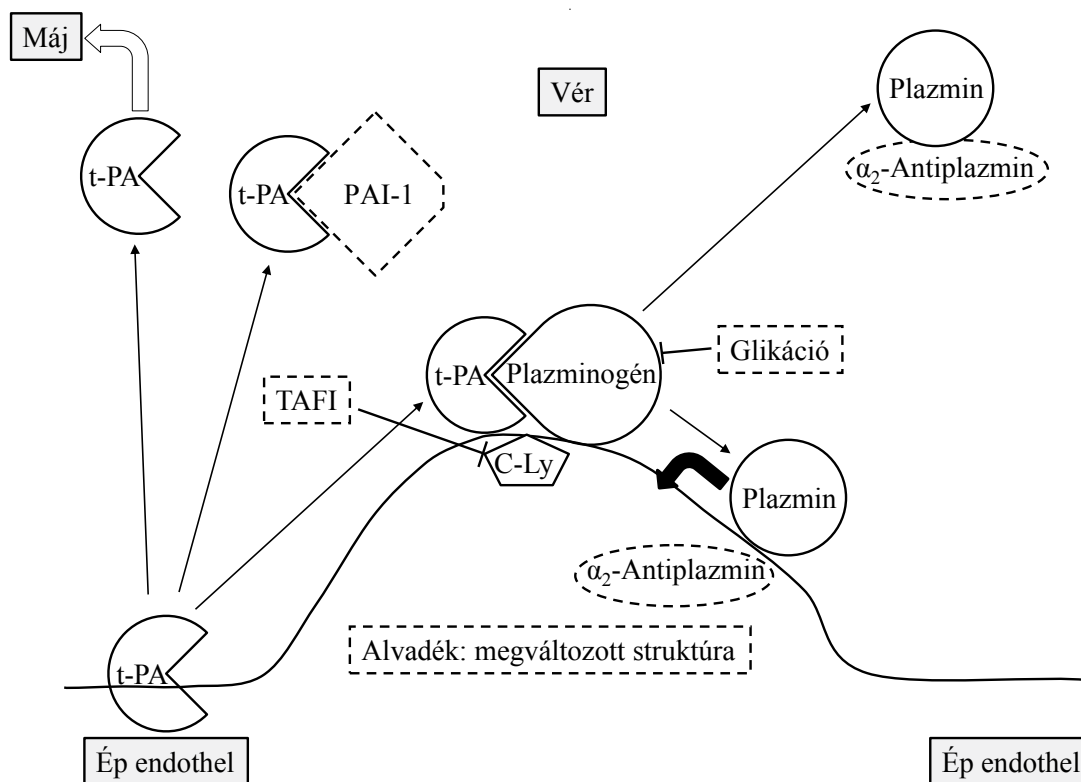
mezke sejtmembránfehérjéinek glikációja miatt a P-szelektin és más glikoprotein (GP)-receptorok expressziója nő [44]. Ezzel párhuzamosan megemelkedik a GPIIb-IIIa receptorok elsődleges ligandjának, a fibrinogénnek a szintje, és a másodlagos ligandja, a thrombospondin is nagyobb mennyiségben van a vérben [32], mert ezek a fehérjék akutfázis-fehérjék. Rövidül a thrombocyták életideje, de gyorsult ciklusban cserélődnek, nő a fiatal retikulált vérlemezkék aránya is [29]. Az aggregációs tendenciát erősíti az intravasculáris nyíróerők változása. Normálisan a shear stressz a vénás oldalon nagyobb, mint 600 l/s, az artériákban több, mint 1000 l/s; a morfológiailag és funkcionálisan szűk diabeteses artériákban ez az érték nagyságrendekkel megnő [28]. Ez magyarázza az ischaemiás események nagy arányát. A prothromboticus túlsúlyt növeli, hogy az antiaggregációs tendenciák gyengülnek. Az endothel által termelt NO és PGI₂ biológiai elérhetősége csökken. A vWF aktiválódott, széttekeredett formáját (ultra-large vWF, ULvWF) normálisan az ADAMTS13 metalloproteináz végzi, de diabetesben az ULvWF természetes clearance-ét jelentő ADAMTS13 funkciója a nitrolizáció miatt lassul [31] (1. táblázat).

A koagulációs, antikoagulációs egyensúly eltolódása

Normálisan szöveti faktor nincs a vérben, DM-ben a TF prokoaguláns aktivitása megnő [45]. Ennek forrása a HG és a következményes változások: a proinflammatoricus állapot, az AGEs–RAGES interakció, az oxidatív stressz [46]. A zsírszövet is szerepelhet a vérbe került szolubilis alvadási faktor forrásként [26]. A VII-faktor plazmaszintjét az IR [47] és a metabolikus szindróma növeli. A thrombocytáaggregáció ligandjaként és a koagulációs kaszkád tárgyaként egyaránt nélkülözhetetlen fibrinogén az alacsony intenzitású folyamatos proinflammatorikus reakció részeként megemelkedik, és oxidáció és glikáció miatt szerkezeti változásokon megy át. DM-ben a fibrinogénből vékonyabb szálú, de sűrűbb szövésű, törékenyebb fibrinháló képződik [48]. Cukorbetegségben a II-, V-, VIII-, X-faktor szintje is megemelkedik [27]. DM-ben a XIII-faktor szintje is megnő, de a fibrinszálak közötti keresztkötő kapacitás nem nő, ugyanakkor a XIII-faktor másik funkciója, az antifibrinolyticus fehérjék kötése a fibrinszálakhoz DM-ben erőteljesebb [26]. A plazma egyik antikoagulációs apparátusa a thrombomodulin-protein C rendszer, melynek működése viszont DM-ben csökkent [27] (1. táblázat).

Az antifibrinolyticus, fibrinolyticus egyensúly eltolódása

A fiziológias fibrinogén–fibrin átalakulás során a fibrinogén addig rejtett szöveti plazminogénaktivátor (t-PA) kötőhelyei a fibrinszálak felszínére kerülnek a C-terminá-



4. ábra

A fibrinolysis élettani folyamatai (folyamatos határral jelzett alakzatban) és a diabetes mellitusra jellemző elváltozások (szaggatott vonallal jelzett alakzatban). Diabetes mellitusban megváltozik az alvadék struktúrája. Megnö a mennyisége a thrombin által aktivált fibrinolysisinhibitornak (TAFI), mely a C-terminális lizinoldallancokat levágja, ezáltal csökkenti a fibrin hozzáférhetőségét a t-PA és a plazminogén számára. A PAI-1 normálisan a t-PA-val 1 : 1 arányú komplexet képez, diabetesben a megemelkedett plazmakoncentrációja révén jelentősen csökkenti a t-PA-robbanás hatékonyságát. Tovább csökkenti a fibrinolysis hatékonyságát, hogy a plazminogén is glikálódik, és csökken a plazminná konvertálódás aránya, valamint a plazmin hatásfoka. A megemelkedett XIII-faktor-aktivitás miatt a fibrinhez kötött α_2 -antiplazmin mennyisége nő

C-Ly = a fibrin C-terminális lizinoldallanca; t-PA = szöveti plazminogénaktivátor; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; TAFI = thrombin által aktivált fibrinolysisinhibitor

lis lizinoldallancoknál, és ez további intramolekuláris konformációváltozást indukálva plazminogénköti helyeket is elérhetővé tesz a fibrin felületén [49]. A fibrinolysis során a t-PA a fibrin felületéhez kötődik, és itt katalizálja a szintén a fibrin felületéhez kapcsolódott plazminogén plazminná alakulását. A plazmin a megkezdett bontással újabb C-terminális lizinoldallancokat tesz szabaddá, és ez teszi lehetővé a lokális ép endothelterület robbanás-szerű t-PA-expressziójából fakadó egyre nagyobb mennyiségű plazmin hatását. A folyamat tehát lokalizált, szubsztrát által kontrollált és progresszív (4. ábra).

Diabetes mellitusban a fibrinolysis komplex változások miatt csökken. Megváltozik az alvadék struktúrája: a vékonyabb, oxidációs és glikációs folyamatok által károsított fibrinszálakból tömöttebb fibrinháló képződik, mely a t-PA és a plazmin számára nehezebben bontható [27]. A thrombin által aktivált fibrinolysisinhibitor (TAFI), mely a C-terminális lizinoldallancokat levágja, nagyobb mennyiségben van a vérben [50], és csökkenti a t-PA és a plazminogén fibrinhez kapcsolódását, „munkába állását”. A PAI-1, mely normálisan a t-PA-val 1 : 1 arányú komplexet képez [27], megemelkedett plazmakoncentrációja révén jelentősen csökkenti a t-PA-robbanás hatékonyságát. Szintén rontja a fibrinolysis hatékonyságát,

hogy a plazminogén is glikálódik, és csökken a plazminná konvertálódás aránya és a plazmin hatásfoka [27]. Tovább csökkenti a fibrinolysis hatásfokát, hogy a megemelkedett XIII-faktor-aktivitás miatt a fibrinhez kötött α_2 -antiplazmin-, vagy más néven plazminogéninhibitor (PI)-molekulák mennyisége nő, és ez is növeli az alvadék fibrinolysisi szembeni ellenállását (4. ábra).

Mivel a fibrinogén félféletideje 4 nap, a plazminogéné 2,5 nap, a cukorbeteg stressz miatti perioperatív hyperglykaemiája az aktuális, vérben lévő fibrinogén és plazminogén molekuláját glikáció révén károsítja, és a krónikus prothromboticus eltolódást akut módon tovább növeli. Ez értelemszerűen érinti a vérzés során beadott exogén fibrinogént is, hangsúlyozva ebből a szempontból is a perioperatív normoglykaemiára törekvést. A fenti gondolat is jó példával igyekszik szolgálni a „from bench to clinical basics” ismeretek klinikai jelentőségét.

Anyagi támogatás: A szerzők a kézirat elkészítéséért anyagi támogatásban nem részesültek. A kutatómunkát a GINOP-2.3.2-15-2016-00006. és az NKFIH-OTKA K115253. számú pályázatok támogatták.

Szerzői munkamegosztás: B. B., P. F.: A kézirat összeállítása. S. R.: Az ábrák elkészítése. A. Sz., B. I., A. E., B. K.: Irodalomgyűjtés és egyes fejezetek előkészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1514–1523.
- [2] Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al. No relationship between cerebral blood flow velocity and cerebrovascular reserve capacity and contemporaneously measured glucose and insulin concentrations in diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999; 36: 191–195.
- [3] Fidler TP, Campbell RA, Funari T, et al. Deletion of GLUT1 and GLUT3 reveals multiple roles for glucose metabolism in platelet and megakaryocyte function. *Cell Rep.* 2017; 20: 881–894.
- [4] Endocrine functions of the pancreas and regulation of carbohydrate metabolism. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, et al. Ganong's review of medical physiology. Twenty-third edn. McGraw-Hill, New York, NY, 2010; pp. 315–336.
- [5] General principles and energy production in medical physiology. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, et al. Ganong's review of medical physiology. Twenty-third edn. McGraw-Hill, New York, NY, 2010; pp. 1–30.
- [6] Wang G. Raison d'être of insulin resistance: the adjustable threshold hypothesis. *J R Soc Interface* 2014; 11: 20140892.
- [7] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–820.
- [8] Hansen NW, Hansen AJ, Sams A. The endothelial border to health: Mechanistic evidence of the hyperglycemic culprit of inflammatory disease acceleration. *IUBMB Life* 2017; 69: 148–161.
- [9] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2436–2443.
- [10] Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013; 17: 20–33.
- [11] Taylor R. Banting memorial lecture 2012: reversing the twin cycles of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30: 267–275.
- [12] Márk L, Dani G. Diabetic dyslipidaemia and the atherosclerosis. [Diabeteses dyslipidaemia és atherosclerosis.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 746–752. [Hungarian]
- [13] Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527–1532.
- [14] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010; 107: 1058–1070.
- [15] Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2216–2231.
- [16] Xu RS. Pathogenesis of diabetic cerebral vascular disease complication. *World J Diabetes* 2015; 6: 54–66.
- [17] Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadis C. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 19–32.
- [18] Maillard LC, Maillard LC, Maillard L. Action des acides aminés sur les sucres: formation des mélanoidines par voie méthodique. *C R Acad Sci (Paris).* 1912; 154: 66–68.
- [19] Stirban A, Gawlowski T, Roden M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. *Mol Metab.* 2014; 3: 94–108.
- [20] Labunskyy VM, Gladyshev VN. Role of reactive oxygen species-mediated signaling in aging. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 19: 1362–1372.
- [21] Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, et al. Oxidative stress and cardiovascular risk: obesity, diabetes, smoking, and pollution: Part 3 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 230–251.
- [22] Sztanek F, Molnár Á, Balogh Z. The role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy. [Az oxidatív stressz szerepe a diabeteses neuropathia kialakulásában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1939–1946. [Hungarian]
- [23] Lamas S, Rodríguez-Puyol D. Endothelial control of vasomotor tone: the kidney perspective. *Semin Nephrol.* 2012; 32: 156–166.
- [24] Flavahan NA. Balancing prostanoid activity in the human vascular system. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28: 106–110.
- [25] Abd-Elrahman KS, Walsh MP, Cole WC. Abnormal Rho-associated kinase activity contributes to the dysfunctional myogenic response of cerebral arteries in type 2 diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93: 177–184.
- [26] Hess K. The vulnerable blood. Coagulation and clot structure in diabetes mellitus. *Hamostaseologie* 2015; 35: 25–33.
- [27] Kearney K, Tomlinson D, Smith K, et al. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 34.
- [28] Westein E, Hoefler T, Calkin AC. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect? *Clin Sci (London).* 2017; 131: 1245–1260.
- [29] Vazzana N, Ranalli P, Cucurullo C, et al. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res.* 2012; 129: 371–377.
- [30] Santilli F, Simeone P, Liani R, et al. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015; 120: 28–39.
- [31] Lancellotti S, De Filippis V, Pozzi N, et al. Formation of methionine sulfoxide by peroxynitrite at position 1606 of von Willebrand factor inhibits its cleavage by ADAMTS-13: A new prothrombotic mechanism in diseases associated with oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2010; 48: 446–456.
- [32] Zhao C, Isenberg JS, Popel AS. Human expression patterns: qualitative and quantitative analysis of thrombospondin-1 under physiological and pathological conditions. *J Cell Mol Med.* 2018; 22: 2086–2097.
- [33] Várkonyi T, Körei A, Putz Z, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Med.* 2017; 108: 419–437.
- [34] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- [35] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–1772.
- [36] Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 191–204.
- [37] Babik B. Is there more to the future than suture? Physiology of the haemostasis from the clinical point of view II. [Csak öltés és töltés, vagy több? A perioperatív vérárvadás klinikai élettana II.] *Aneszteziol Intenz Ter.* 2015; 45(2): 98–107. [Hungarian]
- [38] Babik B. Hemostasis in pregnancy: a natural model of hemostasis resuscitation in patients with massive perioperative blood loss. [A vérárvadási rendszer adaptációja terhességben: a hemosztázis-reszuszcitáció természetes modellje masszív vérzésben.] *Aneszteziol Intenz Ter.* 2017; 47(2): 9–23. [Hungarian]
- [39] Babik B. Is there more to the future than suture? Physiology of the haemostasis from the clinical point of view I. [Csak öltés és töltés, vagy több? A perioperatív vérárvadás klinikai élettana I.] *Aneszteziol Intenz Ter.* 2015; 45(1): 24–37. [Hungarian]

- [40] Oskarsson HJ, Hofmeyer TG. Platelets from patients with diabetes mellitus have impaired ability to mediate vasodilation. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1464–1470.
- [41] Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca²⁺ homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1480–H1489.
- [42] Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, et al. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein G_i. *J Biol Chem.* 2004; 279: 3254–3264.
- [43] Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1769–1774.
- [44] Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 375–388.
- [45] Boden G, Vaidyula VR, Homko C, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4352–4358.
- [46] Breitenstein A, Tanner FC, Lüscher TF. Tissue factor and cardiovascular disease: quo vadis? *Circ J.* 2010; 74: 3–12.
- [47] Klein OL, Okwuosa T, Chan C, et al. Changes in procoagulants track longitudinally with insulin resistance: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabet Med.* 2014; 31: 462–465.
- [48] Dunn EJ, Ariëns RA, Grant PJ. The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function. *Diabetologia* 2005; 48: 1198–1206.
- [49] Yakovlev S, Makogonenko E, Kurochkina N, et al. Conversion of fibrinogen to fibrin: mechanism of exposure of tPA- and plasminogen-binding sites. *Biochemistry* 2000; 39: 15730–15741.
- [50] Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 660–665.

(Babik Barna dr.,
Szeged, Semmelweis u. 6., 6720
e-mail: babikbarna@gmail.com)

ELTE ÁJK

JOGI TOVÁBBKÉPZŐ INTÉZET

TOVÁBB-
KÉPZÉSEK
AZ ELTE
JOGI KARÁN

Helyszín:

ELTE Főépület,
1053 Budapest,
Egyetem tér 1–3.

További információk:

<https://jotoki.elte.hu/>

Jelentkezési határidő:

2018. augusztus 31.

Egészségügyi szakjogász képzés

- átfogó elméleti és gyakorlati jogi tudást biztosít az egészségügy területén
- hatékony segítség az egészségügyi intézményműködtetés átlátásában, az egészségpolitikai döntéshozatal, az állami és a magán-egészségbiztosítás, egészségügyi ellátás jogalkotás komplex működési folyamatainak megértésében
- célcsoportja: egészségügyi joggal foglalkozó bírók, hatósági tisztviselők, ügyvédek, egészségügyi intézményi jogtanácsosok, gyógyszerforgalmazó cégek, egészségügyi beszállítók

Jogi szakokleveles orvos- és egészségügyi szakember képzés

- hatékony jogi, igazgatási problémakezelés az egészségügy működése és működtetése során
- a képzés fontos feladata, hogy kialakítsa a betegellátással kapcsolatos konfliktushelyzetek felismerésének és megfelelő kezelésének, a betegjogok gyakorlati érvényre juttatásának képességét
- célcsoportja: orvosok, fogorvosok, gyógyszerészek

További képzéseink az egészségügyben dolgozók számára:

- Adatbiztonsági és adatvédelmi szakjogász • Munkajogi szakjogász • Adójogi szakjogász