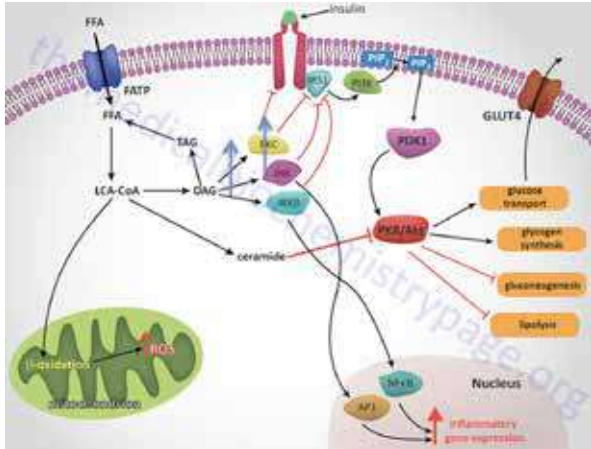




Con la llegada de los ácidos grasos libres se activa el diacilglicerol y posteriormente la proteína cinasa C (flechas azules de la figura 2), ésta a su vez fosforila el sustrato receptor de insulina, pero ya no en los aminoácidos tirosina sino en los aminoácidos serina, como consecuencia de esto el sustrato receptor de insulina ya no queda disponible para la insulina, ocasionando la **resistencia a la insulina**.

Figura 2. Vías intracelulares de respuesta a la insulina con la llegada de los ácidos grasos.



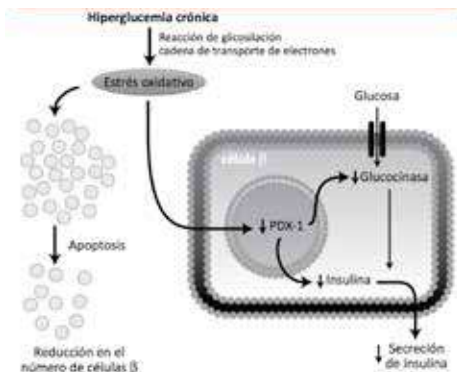
Fuente: themedicalbiochemistrypage.org

La resistencia a la insulina en el hígado, lleva a la producción endógena de hiperglucemia tanto en el ayuno como en el postprandio, aumento de glucosa a través de dos vías activadas; la gluconeogénesis y la glicogenólisis, ambos vías articuladas por la producción de glucagón.^{8,9}

La resistencia a la insulina se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos desarrollarán diabetes mellitus tipo 2 a pesar de presentar obesidad y resistencia a la insulina. El proceso del daño de las células β pancreáticas, tiene relación con la producción de estrés oxidativo, derivado de la oxidación de la glucosa en glicólisis, de la β -oxidación de los ácidos grasos del metabolismo en general.¹⁰

En la **Figura 3**, se señala la disminución de los factores de transcripción expresados en el páncreas y el duodeno en el estrés oxidativo del que deriva su nombre (PDX-1, marcado con flecha azul en la figura) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula β .¹¹

Figura 3. Efecto del estrés oxidativo sobre la función de las células β .



Fuente: <http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/1>

La hiperglucemia crónica, la reacción de glicosilación, la cadena de transporte de electrones, el estrés oxidativo, la apoptosis, entre otros procesos fisiopatológicos, llevan a la reducción en el número de células β y a la menor producción de insulina. En la secreción de menor cantidad de insulina en las células β es muy probable que el daño inicial sea más un efecto de lipotoxicidad, propia de la liberación de los Ácido Gama-Linoleico (AGL) desde adipocitos resistentes a la insulina, pero que en la medida que avanza la enfermedad se perpetúa por la glucotoxicidad. Al respecto, todo medicamento que disminuya la concentración de AGL o de glucosa, ayudará a preservar la función de la célula β .¹²

Otros factores importantes en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Además del páncreas, el hígado y el músculo esquelético, hay otros órganos involucrados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2, a los cuales actualmente se les está dando la importancia debida: las "incretinas" en el origen de la diabetes mellitus tipo 2, de la cual se sabe que incrementan la producción pancreática de insulina luego de la ingestión de comidas, por un mecanismo que involucra receptores en la célula β a través de la vía del Adenosín Monofosfato (AMP) cíclico y que es glucosadependiente, es decir, sólo actúa en condiciones de hiperglucemia.¹³

El aislamiento y la identificación de las incretinas implicadas en este efecto permitió conocer las hormonas peptídicas denominadas GIP (polipéptido insulinotrópico gástrico antes llamado péptido inhibidor gástrico) y GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), que son sintetizadas y secretadas por el intestino tras la ingestión de alimento. El GLP-1 es un polipéptido de 30 aminoácidos que se libera en las células L intestinales situadas principalmente en el duodeno, íleon e intestino grueso y el GIP es un polipéptido de 42 aminoácidos que es producido en las células K intestinales situadas principalmente en el duodeno y el yeyuno. Las concentraciones plasmáticas de ambas incretinas aumentan de 5-15 minutos tras la ingestión de la comida, con una vida media muy corta. Tras su liberación, ambas hormonas circulan por sangre y llegan a las células diana donde activan los receptores que se expresan en diferentes tejidos.¹⁴

El término de "incretinas" se debe al efecto principal de ambas hormonas, en el incremento en la secreción de insulina, en una forma dependiente de la concentración de glucosa que activa receptores específicos (7-transmembrana, acoplados a proteína-G) en las células β y α . También existen estos receptores en diversos tejidos del organismo, como en el sistema nervioso central, el estómago, el nervio vago, el pulmón, el colon. Los efectos del GLP1 en diferentes tejidos son mediados por GLPr (receptor de GLP1).^{15,16,17,18}

Recapitulando, el control de la secreción de insulina y de glucagón por las células del islote pancreático, depende principalmente de la concentración de glucosa circulante, pero intervienen otros estímulos secundarios como son los aminoácidos liberados de la digestión de proteínas, estímulos nerviosos de la fase cefálica en el proceso de digestión y ahora se conoce el efecto de algunas hormonas producidas por el tracto gastrointestinal.¹⁹

Estas últimas se confirmaron cuando tras la administración de una carga de glucosa por vía oral, la secreción de insulina



fue mayor a la comparada con la administración intravenosa de la misma cantidad de glucosa, a este efecto se le llama "efecto incretina" y es conocido desde hace mucho tiempo, pero no se sabía cómo era producida ni se había aislado el o los factores responsables. Sin embargo este efecto se considera que es responsable de hasta 60% del incremento de la secreción de insulina tras la ingesta de alimentos con glucosa e interviene en el control de la glucemia posprandial. Una incretina es, por lo tanto, una hormona intestinal que se libera al torrente circulatorio tras la ingestión de una comida y participa en la homeostasia de la glucemia, regulando de manera directa la secreción de la insulina y el glucagón.^{20,21}

Se ha establecido que el daño de la célula β condiciona el deterioro del efecto "incretina", pero que puede ser compensado por efecto de medicamentos que aumentan las concentraciones de GLP-1, como los inhibidores de la enzima DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina) y por los análogos de incretina (exenatida, liraglutida). El riñón también juega un papel fundamental, no sólo porque es un órgano gluconeogénico, sino porque regula la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia. A través de un transportador llamado SGLPT2, absorbe casi la totalidad de la glucosa filtrada, la inhibición de esta proteína augura un nuevo mecanismo para la regulación de la hiperglucemia, con la ventaja de que no se presenta aumento de peso.^{22,23}

El conocimiento de la fisiopatología que sobre la diabetes mellitus se ha tenido durante un buen número de años esta cambiando día con día, el origen de la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, se ha relacionado con la resistencia a la insulina, como un factor presente en casi todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la disfunción de célula β como un componente necesario para el desarrollo de esta patología.^{24,25}

Se han reconocido otros factores etiopatogénicos, probablemente igual de importantes, factores que se deben considerar al establecer la estrategia terapéutica. En la fisiología normal del mantenimiento de la glucemia es muy importante la interacción de la insulina, el glucagón (función de islote pancreático), la capacidad de las células de los tejidos muscular, adiposo y hepático para captar la glucosa (sensibilidad a la insulina) y los factores que estimulan o inhiben la función de las células de los islotes conocidos como incretinas.^{26,27,28}

El fracaso de las células β para adaptarse a las necesidades sistémicas de insulina, lleva a una disminución en el metabolismo de la glucosa mediado por esta hormona, lo que genera hiperglucemia.²⁹

Se ha estudiado el papel del glucagón en la fisiopatología de la diabetes y se sabe que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hay un incremento en la concentración plasmática de esta hormona, que al actuar sobre el hígado produce un aumento en la concentración de glucosa en la circulación, aumento originado por el proceso de gluconeogenesis, contribuyendo también a la hiperglucemia.³⁰

La incidencia de la diabetes tipo 2 se incrementa en los Estados Unidos de Norteamérica y en consecuencia en nuestro país, principalmente a causa de

los patrones del estilo de vida, tan cercanos en algunos habitantes de nuestra población, como son el consumo excesivo de carbohidratos y grasas, que contribuyen ambos a la obesidad, patología en la que los cirujanos cardiovasculares han encontrado la principal causa de muerte y discapacidad de estos pacientes diabéticos considerando que su origen produce las enfermedades vasculares. Las manifestaciones macrovasculares incluyen la aterosclerosis y la calcificación medial de las arterias. Mientras que las consecuencias microvasculares, se presentan con la retinopatía y la nefropatía como las principales causas de la ceguera y en la etapa final la insuficiencia renal.^{31,32}

Ahora abordaremos la fisiopatología de la enfermedad vascular en diabetes mellitus relacionada con las anomalías en el funcionamiento endotelial y células de músculo liso vascular, así como con una predisposición a la trombosis, contribuyendo ambas a la aterosclerosis y sus complicaciones.³³

En las células endoteliales normales, se sintetizan sustancias biológicamente activas que se liberan para mantener la homeostasis vascular y asegurar el flujo adecuado de sangre y por consiguiente la incorporación de nutrientes, contribuyendo todo a evitar la trombosis y la diapedesis de leucocitos.³⁴

Entre las moléculas biológicamente activas sintetizadas por la célula endotelial, se encuentra el óxido nítrico, que es producido por la sintasa endotelial a través de la oxidación del nitrógeno guanidina de L-arginina, la biodisponibilidad de óxido nítrico es clave en el buen funcionamiento vascular. El óxido nítrico produce vasodilatación mediante la activación de la guanilil ciclasa en las células subyacentes del músculo liso vascular, el óxido nítrico protege el vaso sanguíneo de la lesión endógena como un proceso de origen autoinmune y también en la mediación de señales moleculares que impiden la adhesión plaquetaria; la biodisponibilidad de óxido nítrico representa la clave para lograr una salud vascular.³⁵

La alteración del endotelio permite el aumento de la actividad del factor de transcripción proinflamatorio factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), lo que da como resultado la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos y la producción de quimiocinas y citocinas, estas acciones promueven la migración de células del músculo liso vascular en la íntima y la formación de células espumosas de macrófagos, la caracterización de los cambios morfológicos iniciales de la disfunción endotelial en la aterosclerosis y por lo tanto, la disminución de los niveles de óxido nítrico que se presenta en la diabetes, puede ser la base de su predisposición aterogénica.^{36,37,38,39,40,41}

Muchas de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la diabetes, de forma importante, la hiperglucemia, el exceso de liberación de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina, median anomalías en la función de las células endoteliales interfiriendo en la síntesis o degradación de óxido nítrico.³⁷

En el cristalino de los diabéticos, el incremento de la concentración de glutatión, resultado de un aumento de



la vía de los polioles, puede actuar sinérgicamente con la glicosilación no enzimática, acelerando la formación de cataratas, asimismo, se ha comprobado que el uso de los inhibidores de la aldosa reductasa disminuye la frecuencia de aparición de cataratas en los individuos diabéticos.^{38,39}

La producción mitocondrial de anión superóxido intracelular también aumenta la producción de productos finales de glicosilación avanzada. Estas proteínas glucosiladas afectan la función celular.⁴⁰

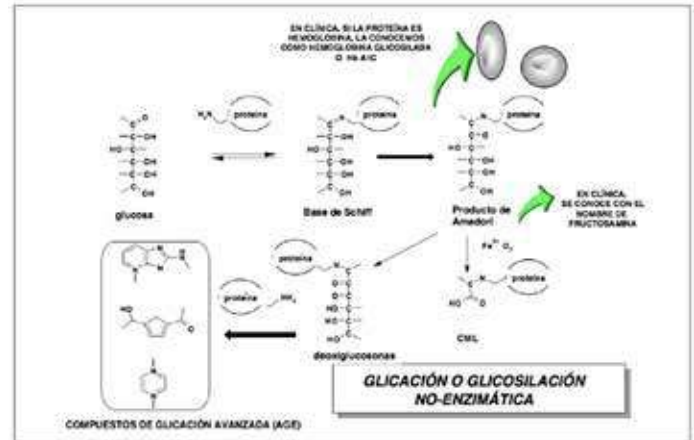
En la etapa inicial del proceso de glicosilación se forman enlaces covalentes entre los grupos libres amino de las proteínas y la glucosa. Estos grupos se ubican generalmente sobre las cadenas laterales de lisina y en los residuos NH₂-terminales de los aminoácidos. Esta reacción solo ocurre cuando la glucosa se encuentra en su conformación de cadena abierta, lo cual permite que quede expuesto un grupo carbonilo reactivo (grupo aldehído de la glucosa), y es la que da lugar a la base de Schiff. La fructosamina puede deteriorarse mediante oxidación, se forman intermediarios dicarbonilo muy reactivos (glicotoxinas), como la 3-desoxiglucosona y la carboximetil lisina, que pueden por sí mismos modificar las proteínas.^{41,42}

Los productos finales de la glicosilación avanzada, per se, aumentan la producción de radicales libres derivados del oxígeno y la activación de receptores de productos finales de la glicosilación aumenta intracelularmente. Además, el aumento de la producción de anión superóxido activa la vía de hexosamina, lo que disminuye la activación de óxido nítrico por la proteína cinasa B/Akt.⁴³

La glicosilación altera la estructura, las propiedades físicoquímicas y la función de las proteínas intracelulares y extracelulares. En la membrana basal de los pequeños vasos se produce un engrosamiento y una distorsión de su estructura, que ocasiona pérdida de la elasticidad de la pared vascular y una permeabilidad anormal de ésta a las proteínas (disfunción endotelial) y aumento de la génesis de especies reactivas del oxígeno. La unión de productos finales de la glicosilación avanzada a sus receptores de membrana, favorece la producción de citocinas y factores de crecimiento de los macrófagos y células mesangiales. Todo lo anterior favorece al desarrollo de aterosclerosis.⁴⁴

Por lo tanto, el primer producto de reacción de la glicosilación temprana es la aldimina inestable conocida como base de Schiff, y este proceso bioquímico inicial es fácilmente reversible. Sin embargo, la base de Schiff formada también puede experimentar un reordenamiento intramolecular lento, que la transformaría en un producto más estable, el compuesto de Amadori, conocido también con el nombre de fructosamina. Tanto la reacción en la cual se forma la base de Schiff como en la consecutiva en la que se produce el compuesto de Amadori, son reversibles, lo que significa que la interrupción del contacto de la glucosa con la proteína en cualquiera de estas etapas produce la reversión completa del efecto de glicosilación que se muestra en la **Figura 4**.⁴⁵

Figura 4. Glicosilación no enzimática de proteínas.



Fuente: <http://slideplayer.es/slide/1746529/>

La fructosamina puede deteriorarse mediante oxidación, se forman intermediarios dicarbonilo muy reactivos (glicotoxinas), que pueden por sí mismos modificar las proteínas. Los niveles de fructosamina se correlacionan con los valores de hemoglobina A1c. En la diabetes mellitus, las alteraciones metabólicas atribuidas a la fructosamina predominan en las proteínas de vida media corta.^{46,47}

La hiperglucemia puede determinar una serie de cambios irreversibles, a través de la promoción de un número importante de transformaciones bioquímicas y de la composición de las proteínas. En condiciones anormales (hiperglucemia), la glucosa puede reaccionar no enzimáticamente con proteínas, conformándose una unión covalente estable y en futuros reordenamientos se forma un pigmento fluorescente de color pardo, fenómeno descrito por Maillard como "caramelización" de las proteínas. Se ha sugerido que estas reacciones ocurren in vitro de forma acelerada, y en la DM, es responsable de los cambios estructurales y funcionales tan importantes que se producen en las proteínas plasmáticas y estructurales en los individuos diabéticos, lo que favorece el desarrollo de las complicaciones crónicas que pueden sufrir éstos en un momento determinado de la evolución de su enfermedad en la que se presentan importantes cambios metabólicos.^{48, 49,50,51}

El proceso de glicosilación de proteínas se ha asociado con mecanismos de desarrollo de diversas enfermedades y complicaciones, como retinopatía, neuropatía y nefropatía asociadas a diabetes mellitus, enfermedad macrovascular, enfermedad de Alzheimer, cataratas y envejecimiento.^{52,53}

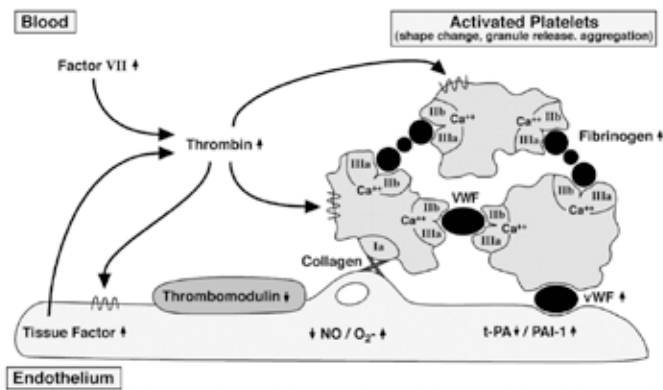
Las complicaciones de la diabetes están directamente relacionadas a la magnitud de la hiperglicemia y las complicaciones se presentan a corto mediano o largo plazo en función directa al control glicémico. Los daños producidos por la hiperglicemia involucran complejas interacciones entre la genética del individuo, tabaquismo, índice de masa corporal, dislipidemia, alteraciones en factores de coagulación.⁵⁴

De los factores de coagulación, la función plaquetaria y las proteínas plasmáticas de coagulación se alteran en la diabetes, lo que favorece la agregación de plaquetas y una trombosis consecuente. Hay un aumento de la expresión de



la glicoproteína Ib y IIb/IIIa, aumentando tanto el factor von Willebrand de plaquetas y la interacción de las plaquetas con fibrina. La biodisponibilidad de óxido nítrico se reduce. Los factores de coagulación, como el factor tisular (factor VII) y la trombina, se incrementan, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) se incrementa y anticoagulantes endógenos tales como la trombosmodulina disminuyen. La concentración de glucosa plaquetaria en hiperglucemia genera cambios en donde se altera la homeostasis del calcio y por lo tanto la activación y agregación plaquetaria, incluyendo su conformación y la liberación de mediadores del proceso de coagulación como se muestra en la **Figura 5**.^{55,56}

Figura 5. Disfunción plaquetaria



Fuente: Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1476-1485. Disponible en: *Diabetes Care - American Diabetes Association*.

En la diabetes, los factores de coagulación de plasma, el factor VII y la trombina aumentan y anticoagulantes endógenos la trombosmodulina y la proteína C, disminuyen. Además, la producción de inhibidor del activador del plasminógeno-1, un inhibidor de la fibrinólisis, se incrementa, por lo tanto, una propensión a la activación y agregación plaquetaria, junto con una tendencia a la coagulación, es relevante para un riesgo de trombosis que produce una ruptura de la placa aterosclerótica como una de las principales causas de muerte en personas diabéticas.^{57,58,59,60,61}

Conclusión

Las enfermedades vasculares, en especial la aterosclerosis, son de las principales causas de discapacidad y muerte en pacientes con diabetes mellitus. En diabetes mellitus se aumenta de forma importante el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, episodios cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica. La fisiopatología de la enfermedad vascular en la diabetes implica anomalías en tejido endotelial, de las células del músculo liso vascular y la función de las plaquetas. Las alteraciones metabólicas que caracterizan a la diabetes, tales como hiperglucemia, aumento de ácidos grasos libres y resistencia a la insulina, cada uno propician mecanismos moleculares que contribuyen a la disfunción vascular. Estos incluyen disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo, alteraciones de la transducción de señales intracelulares y la activación de los receptores de los productos finales de glicación. Además, la función plaquetaria es anormal y hay un aumento de la

producción de varios factores protrombóticos, eventos celulares que causan la aterosclerosis y posteriormente, aumentan el riesgo de los eventos cardiovasculares adversos que se producen en pacientes con diabetes. Una mejor comprensión de los mecanismos que conducen a la disfunción vascular pueden generar nuevas estrategias para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Disponible en http://www.who.int/diabetes/country-profiles/mex_es.pdf. Consultada el 6 de septiembre del 2016
2. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12:383-389.
3. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997; 14 (suppl 5): S1-S85.
4. NOM 015 SSA2 21010 DIABETES MELLITUS, disponible en: <http://documents.mx/documents/nom-015-ssa2-21010-diabetes-mellitus.html> consultada el 4 de octubre de 2016.
5. Fausto Sánchez-Muñoz, S; García-Macedo, R Alarcón-Aguilar, F; Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600009. Consultado el día 4 de octubre de 2016
6. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994; 94: 2349-2356.
7. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999; 103: 253-259.
8. Deveci E, Yesil M, Akinci B, Yesil S, Postaci N, et al. Evaluation of insulin resistance in normoglycemic patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2009 Jan;32(1):32-6.
9. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876-913.
10. Diaz Arce, D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas versión On-line* ISSN 1561-3011. Consultada el 3 de octubre de 2016
11. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000; 101: 1539-1545.
12. Castillo Barcias J.A. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) Disponible en: http://www.academia.edu/10211861/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_2_J_Castillo
13. Puig Domingo M, Reviriego J. Las incretinas como nuevas dianas terapéuticas de la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2009;207(7):352-64.
14. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
15. Chia CW, Egan JM. Incretin based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3703-3716.
16. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006;27(7):719-727.
17. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):81-88.
18. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced post-prandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-613.
19. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117(4):574-84.
20. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagons-like peptide 1 receptor for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*. 2008;158(6):773-84.
21. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin based therapies. *Lancet*. 2009;373(9662):438-9.
22. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153-65.
23. Stempa Blumenfeld O. Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento



- de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr.* 2009;17(2): 84-90.
24. Salehi M, Beneridkt A, D'Alessio DA. Targeting β cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins. *Endocr Rev* 2008;29(3):367-379.
 25. Chia CW, Egan JM. Incretin based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3703-3716.
 26. Nogales Aguado P, Arrieta- Blanco F. Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. *JANO.* 2010;(1756):62-6.
 27. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2. ¿Qué aporta el efecto incretina?. *Bol Ter Andal.* 2009;25(2):5-8.
 28. Giménez Pérez G. Fármacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetes de tipus 2. *Butll Inf Ter.* 2008;20(4):19-24.
 29. Rachman J, Gribble FM, Borrow BA, Levy JC, Buchanan KD, Turner RC. Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagons-like peptide 1 (7-36) amide in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(11):1524-30.
 30. Dungan K, Buse JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes.* 2005;23(2):56-62.
 31. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001; 286: 1195-1200.
 32. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12:383-389.
 33. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329: 2002-2012.
 34. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 148: 1482-1489.
 35. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1996; 78: 225-230.
 36. Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, et al. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *Biofactors.* 1999; 10: 157-167.
 37. Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest.* 2001; 107: 255-264.
 38. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, et al. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest.* 1990; 85: 929-932.
 39. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol.* 1993; 265: H219-H225.
 40. Meraji S, Jayakody L, Senaratne MP, et al. Endothelium-dependent relaxation in aorta of BB rat. *Diabetes.* 1987; 36: 978-981.
 41. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol.* 1992; 5: 834-842.
 42. Lyons TJ, Silvestry G, Dunn A, Dyer DG, Baynes JW. Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and non-diabetic senile cataracts. *Diabetes.* 1991;40:1010-5.
 43. Ramana KV, Friedrich B, Bhatnagar A, Srivastava SK. Aldose reductase mediates cytotoxic signals of hyperglycemia in human lens epithelial cells. *FASEB J.* 2003;17:315-7.
 44. Actis SM, Rebolledo OR. La glicación y glicooxidación de las lipoproteínas. Su importancia en la diabetes mellitus. *Rev Med Buenos Aires.* 2000;60:645-6.
 45. Schmidt AM, Hori O, Brett J, et al. Cellular receptors for advanced glycation end products: implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1521-1528.
 46. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1341-1348.
 47. Sera RA, García M, Moreira R. Glicación de proteínas como elemento esencial en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Cis Méd La Habana.* 2001;7:1-9.
 48. Rojas A, Morales MA. Advanced glycation and endothelial functions: a link toward the complications in diabetes. *Life Sci.* 2004;76:715-30
 49. Wen Y, Skidmore JC, Porter-Turner MM, Rea CA, Khokher MA, Singh BM. Relationship of glycation, antioxidant status and oxidative stress to vascular endothelial damage in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2002;45:305-8.
 50. Wantier JL, Guillausseau RJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab.* 2003;29:86-7.
 51. Kalousova M, Zima T, Tesar V, Dusilova-Sulkova S, Skrha J. Advanced glycooxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res.* 2005;579:37-46.
 52. Sell D, Lane M, Johnson W, Masoro E, Mock O, Reiser K, et al. 1996. Longevity and the genetic determination of collagen glycooxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc Nat Acad Sci USA* 93 (1): 485-490.
 53. Lyons T, Silvestri G, Dunn J, Dyer D, Baynes J. 1991. Role of glycation in modification of lens crystallins in diabetic and nondiabetic senile cataracts. *Diabetes* 40 (8): 1010-1015.
 54. Tsilbary E, Charonis A, Reger L, Wohlhueter R, Furcht L. 1988. The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NCI domain to type IV collagen. *J Biol Chem* 263: 4302-4308.
 55. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1114-1120.
 56. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280: H1480-H148
 57. Assert R, Scherk G, Bumbure A, et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia.* 2001; 44: 188-195.
 58. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA, et al. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes.* 2002; 51: 1957-1963.
 59. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes.* 1995; 44: 924-928.
 60. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia.* 1990; 33: 163-167.
 61. Ren S, Lee H, Hu L, et al. Impact of diabetes-associated lipoproteins on generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 286-291.