

Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και σακχαρώδης διαβήτης

Α. Παπαζαφειροπούλου
Ν. Τεντολούρης
Ν. Κατσιλάμπρος

Περίληψη

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου εξηγούν εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Ενδείξεις που προέρχονται από μεγάλες μελέτες φανερώνουν ότι ορισμένοι νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης, του ινωδογόνου, του ουρικού οξέος και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα, ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αδιπνεκτίνης του πλάσματος, ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη σημασία που έχουν οι νεότεροι αυτοί παράγοντες κινδύνου στην πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) παρουσιάζουν 2-4 φορές υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό¹. Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου — ηλικία, φύλο, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία κάπνισμα και κληρονομική προδιάθεση — εξηγούν εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΔτ2. Ενδείξεις που προέρχονται τόσο από αναδρομικές όσο και από προοπτικές μελέτες φανερώνουν ότι ορισμένοι νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης, του ινωδογόνου, του ουρικού οξέος, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο πλάσμα, ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και οι χαμηλές συγκεντρώσεις της αδιπνεκτίνης του πλάσματος ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΣΔτ2².

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα πρόσφατα βι-

Α' Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών και
Διαβητολογικό Κέντρο,
Γ.Ν.Α. Νοσοκομείο
«Λαϊκό», Αθήνα

βλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη σημασία που έχουν οι νεότεροι αυτοί παράγοντες κινδύνου στην πρόκληση καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με ΣΔτ2.

1. Ομοκυστεΐνη

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει αναγνωριστεί σχετικά πρόσφατα ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, το ίδιο ισχυρός όπως και οι κλασικοί παράγοντες³. Μια μετα-ανάλυση 27 μελετών έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος (odds ratio) της υπερομοκυστεϊναιμίας για τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) είναι 1,7, για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) 2,5 και για την περιφερική αρτηριοπάθεια 6,8⁴. Μάλιστα, βρέθηκε ότι σε κάθε αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης πλάσματος κατά 5 $\mu\text{mol/L}$ αντιστοιχεί αύξηση του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου κατά 40%⁴.

Η μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey έδειξε ότι άτομα με συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος άνω των 15 $\mu\text{mol/L}$ παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε σχέση με άτομα με φυσιολογικές συγκεντρώσεις⁵. Η μελέτη Framingham έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ότι ακόμη και η μικρού βαθμού αύξηση της ομοκυστεΐνης προκαλεί αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ στα ηλικιωμένα άτομα⁶. Μια μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη που περιέλαβε 750 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και 800 φυσιολογικούς μάρτυρες, έδειξε ότι η αύξηση των τιμών της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης αγγειακής νόσου⁷. Στην ίδια μελέτη τονίζεται ότι η ομοκυστεΐνη θα πρέπει να υπολογίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου μαζί με το κάπνισμα και την αρτηριακή υπέρταση⁷.

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες οι οποίες παρέχουν αντικρουόμενες πληροφορίες σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αποτελούν την αιτία ή το αποτέλεσμα της καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, η μελέτη MRFIT⁸ έδειξε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης του πλάσματος και της παρουσίας καρδιαγγειακής νόσου. Όμοια, η μελέτη ARIC⁹ που περιέλαβε 15.792 άτομα ηλικίας 45-64 ετών έδειξε ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης του πλάσματος δεν προέβλεπαν τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης πλάσματος και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) είναι αντιφατικά. Έτσι, ενώ έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔτ1 και φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης πλάσματος έχουν μειωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης¹⁰, αντίθετα οι ασθενείς με ΣΔτ1 και εγκατεστημένη νεφροπάθεια παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης¹¹. Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ1 έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης, της κρεατινίνης και της αποβολής λευκωματίνης από τους νεφρούς¹². Μια άλλη έδειξε ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σχετίζονταν με την παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹³.

Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Διαβητολογικό Κέντρο του νοσοκομείου μας έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με ΣΔτ2 και υγιών μαρτύρων¹⁴. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που δείχνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΔτ2 με μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές^{15,16}, χωρίς όμως να βρεθεί συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης και της αμφιβληστροειδοπάθειας¹⁷. Πρόσφατες μελέτες σε άτομα με ΣΔτ2 έδειξαν συσχέτιση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης με την παρουσία μικρολευκωματουρίας^{18,19}. Μάλιστα, βρέθηκε ότι η ύπαρξη ακόμη και ήπιας διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης²⁰.

Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς της αθηρογόνου δράσης της υπερομοκυστεϊναιμίας που έχουν προταθεί περιλαμβάνεται η λειτουργική τροποποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτή έχει ως συνέπεια τη διαταραχή της παραγωγής και της δράσης των ενδοθηλιακών πρωτεογλυκανών, που, ως γνωστόν, έχουν αντιπηκτικές ιδιότητες²¹. Συγχρόνως, το κατά την οξειδωση της ομοκυστεΐνης εκλυόμενο υπεροξειδίο του υδρογόνου δρα τοξικά στο αγγειακό ενδοθήλιο καθιστώντας το θρομβογόνο, μέσω της ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξης και των αιμοπεταλίων²². Επιπλέον, λόγω της μιτογόνου δράσης της ομοκυστεΐνης, οι λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος πολλαπλασιάζονται και διεισδύουν στον έσω χιτώνα, προκαλώντας βαθμιαία τη σκλήρυνση των αγγείων²³.

2. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στη φλεγμονώδη διαδικασία²⁴. Οι φυσιολογικές τιμές της CRP πλάσματος κυμαίνονται από 0 έως 10 mg/dl, αν και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τιμές μεγαλύτερες των 3 mg/dl συνοδεύονται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Λόγω του παραπάνω ευρήματος έχει επικρατήσει ο διαχωρισμός των ατόμων σε υψηλού, μέτριου και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με τα επίπεδα της CRP πλάσματος (>3 mg/dl, 1-3 mg/dl, <1 mg/dl, αντίστοιχα)²⁵.

Την τελευταία δεκαετία, πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP στο πλάσμα αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Στη μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial²⁶ βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP πλάσματος και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια σε άνδρες καπνιστές. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης Physicians' Health Study²⁷ όπου βρέθηκε ότι άτομα με επίπεδα CRP πλάσματος μεγαλύτερα των 2,1 mg/dl παρουσίαζαν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με άτομα που είχαν επίπεδα CRP πλάσματος μικρότερα των 0,55 mg/dl. Η παραπάνω συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ακόμα και μικρή αύξηση των επιπέδων της CRP πλάσματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας στον ανδρικό πληθυσμό²⁷.

Στη μελέτη West of Scotland Coronary Prevention Study²⁸ βρέθηκε ότι τα επίπεδα της CRP πλάσματος αποτελούσαν προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ΣΔ ανεξάρτητο από τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γλυκόζης πλάσματος. Σε δύο προοπτικές μελέτες, που περιελάμβαναν η πρώτη γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών και η δεύτερη άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της CRP πλάσματος αποτελούσαν ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ^{29,30}. Και στις δύο μελέτες τα άτομα που εμφάνισαν ΣΔ είχαν υψηλά επίπεδα CRP πλάσματος στην αρχή της μελέτης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παραπάνω σχέση ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η μελέτη NHANES III έδειξε ότι άτομα με ΣΔ παρουσίαζαν υψηλές τιμές CRP πλάσματος³¹.

Συγκεκριμένα, τα υγιή άτομα παρουσίαζαν χαμηλές τιμές CRP πλάσματος (2,8 mg/dl), τα άτομα με διαταραχή της γλυκόζης νηστείας είχαν υψηλές τιμές CRP πλάσματος (3,2 mg/dl), ενώ τα άτομα με ΣΔ είχαν τις υψηλότερες τιμές (4,6 mg/dl)³¹. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι νέα άτομα, μέσης ηλικίας 22 ετών, με ΣΔτ1 παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές CRP πλάσματος σε σχέση με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας³². Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της CRP πλάσματος σχετιζόνταν με πρόωμη εμφάνιση αθηρωμάτωσης τόσο στα άτομα με ΣΔ όσο και στους υγιείς μάρτυρες³².

Όμοια, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα της CRP πλάσματος ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που είχαν ΣΔ και ΣΝ σε σχέση με εκείνους που είχαν μόνο ΣΔ³³. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας μεγάλης προοπτικής μελέτης που περιελάμβανε 14.719 υγιείς γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της CRP πλάσματος (με όριο τα 3 mg/dl) και την παρουσία τουλάχιστον 3 παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ)³⁴. Μετά από 3 έτη παρακολούθησης βρέθηκε ότι γυναίκες με επίπεδα CRP πλάσματος άνω των 3 mg/dl και 3 παράγοντες του ΜΣ παρουσίαζαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 746 άνδρες με ΣΔτ2 βρέθηκε ότι τα επίπεδα της CRP πλάσματος αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ακόμα και όταν ελήφθησαν υπόψη οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου³⁵.

Είναι γνωστό ότι η CRP επάγει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM), της ενδοθηλίνης και της E-σελεκτίνης στα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων³⁶. Αντίθετα, προκαλεί μείωση της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και των προσταγλαδινών, που έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της αγγειοδιαστολής, την επιτάχυνση της οξειδωτικής της LDL-χοληστερόλης, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων και την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων^{37,38} επάγοντας τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός της δράσης της CRP στο καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο έχουν απομονωθεί συμπλέγματα της CRP με συστατικά του συμπληρώματος δείχνοντας ότι η CRP έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα *in vivo*³⁹, επιταχύνοντας τη φλεγμονώδη διαδικα-

σία σε όλο τον οργανισμό και κυρίως στις περιοχές των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η CRP προκαλεί αύξηση της έκφρασης του αναστολέα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), που αποτελεί τον κυριότερο αναστολέα της ινωδόλυσης⁴⁰. Καθώς ο PAI-1 επάγει την αθηροθρόμβωση και την εξέλιξη των οξείων στεφανιαίων συνδρόμων, το εύρημα αυτό εξηγεί εν μέρει την επιβλαβή επίδραση των υψηλών επιπέδων της CRP πλάσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα.

3. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη ανακαλύφθηκε το 1996. Είναι μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από 244 αμινοξέα και παράγεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού⁴². Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται με διάφορες μεταβολικές διαταραχές, με κυριότερες την παχυσαρκία, τον ΣΔτ2, τη δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και το ΜΣ⁴¹.

Μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης πλάσματος είναι μειωμένα στα παχύσαρκα άτομα⁴² και σχετίζονται αρνητικά με το BMI⁴³. Η συγγέντρωση της αδιπονεκτίνης στα παχύσαρκα άτομα ήταν 3,7 μg/ml έναντι 8,9 μg/ml στα μη παχύσαρκα άτομα⁴³. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίζονται αρνητικά με την παρουσία ΜΣ σε υγιή άτομα μέσης ηλικίας⁴⁴. Μάλιστα, σε μια άλλη μελέτη με 661 άτομα βρέθηκε ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης πλάσματος παρουσίαζαν μείωση με την αύξηση του αριθμού των συστατικών του ΜΣ⁴⁵.

Η παρουσία χαμηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης πλάσματος έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2⁴³. Σε μελέτη στους ινδιάνους Pima βρέθηκε ότι άτομα με υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος εμφάνισαν ΣΔ σε μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις⁴⁶. Μάλιστα τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος αποτελούσαν καλύτερο προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ σε σύγκριση με την περιμέτρο της μέσης και τις τιμές της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας⁴⁶.

Σε πρόσφατα δεδομένα εδείχθη ότι σε άτομα με ΣΔτ2 τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται με τη λειτουργία του ενδοθηλίου⁴⁶. Βρέθηκε ότι σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, τα άτομα με ΣΔ παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα αδι-

πονεκτίνης πλάσματος καθώς και διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου⁴⁷. Μάλιστα τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονταν με την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή τόσο στα άτομα με ΣΔ όσο και στα υγιή άτομα⁴⁸. Μια πιθανή εξήγηση της επίδρασης της αδιπονεκτίνης στη λειτουργία των αγγείων δόθηκε από πειράματα σε ενδοθηλιακά κύτταρα προερχόμενα από ανθρώπινη αορτή⁴⁹. Έτσι βρέθηκε ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν υποδοχείς της αδιπονεκτίνης που ρυθμίζουν την απελευθέρωση του NO, την οξειδωση της LDL-χοληστερόλης και τη δραστηριότητα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου⁴⁹.

Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη βρέθηκε αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima media thickness, IMT) που σχετιζόταν με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος⁵⁰. Το παραπάνω εύρημα δείχνει ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν πρώιμο δείκτη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας.

Μελέτες έδειξαν ότι τα αντιδιαβητικά δισκία επιδρούν στα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος. Συγκεκριμένα, οι γλιταζόνες προκαλούν αύξηση της σύνθεσης και απελευθέρωσης της αδιπονεκτίνης τόσο in vitro όσο και in vivo. Η χορήγηση ροσιγλιταζόνης για 2 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης πλάσματος κατά 130%⁵¹. Επίσης, η θεραπεία με σουλφονουρία (γλιμεπιρίδη) προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης σε άτομα μεγάλης ηλικίας με ΣΔτ2⁵². Αντίθετα, η θεραπεία με μετφορμίνη δεν έχει βρεθεί να σχετίζεται με μεταβολή των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στα άτομα με ΣΔτ2⁵³.

Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος έχουν συσχετισθεί με την καρδιαγγειακή νόσο⁵⁴. Σε μια προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι άνδρες με υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης πλάσματος χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου έναντι αυτών με χαμηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁵⁵. Οι Kumada et al.⁵⁶ βρήκαν χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σε γυναίκες με ΣΝ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ ήταν διπλάσιος για τα άτομα που βρίσκονταν στο κατώτερο τεταρτημόριο έναντι αυτών που βρίσκονταν στο ανώτερο τεταρτημόριο της κατανομής των τιμών της αδιπονεκτίνης⁵⁶. Σε ασθενείς που

βρίσκονται σε αιμοδιάλυση βρέθηκε ότι με κάθε αύξηση της αδιπνεκτινής πλάσματος κατά 1 μg/ml ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου παρουσίαζε μείωση κατά 3%⁵⁷. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια τα επίπεδα αδιπνεκτινής πλάσματος αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάματα⁵⁷.

Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς, με τους οποίους η αδιπνεκτινή ασκεί την προστατευτική της δράση, έχουν προταθεί οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του μορίου, η αναστολή της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και η σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Βρέθηκε ότι γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα με έλλειψη της αδιπνεκτινής παρουσίαζαν αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα των αγγείων και αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων⁵⁸. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η αδιπνεκτινή αναστέλλει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, που, ως γνωστόν, αποτελεί το πρώτο βήμα στη διαδικασία της αθηρογένεσης, εμποδίζοντας την έκφραση, όπως είναι τα VCAM-1 και ICAM-1⁵⁹. Η αδιπνεκτινή πιθανώς να συμμετέχει στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας επάγοντας την έκφραση του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP)⁵⁶.

4. Ουρικό οξύ

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων του ουρικού οξέος στο αίμα και της καρδιαγγειακής νόσου έγινε το 1886⁶⁰. Ωστόσο, τα ευρήματα από τις υπάρχουσες μελέτες για τη σχέση ουρικού οξέος και καρδιαγγειακού κινδύνου στον υγιή πληθυσμό είναι αντιφατικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham έδειξαν την ύπαρξη μιας ασθενούς συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ουρικού οξέος πλάσματος και της καρδιαγγειακής νόσου μόνο στις γυναίκες⁶¹. Η σχέση αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, δεν βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου στον ανδρικό πληθυσμό αυτής της μελέτης⁶¹. Στη μελέτη MONICA Augsburg, επίσης δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ουρικού οξέος και του εμφράγματος του μυοκαρδίου⁶². Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, όπως είναι η Chicago Industry Heart Study, η NHANES I και η ARIC. Συγκεκρι-

μένα στη Chicago Industry Heart Study, που ήταν μια προοπτική μελέτη διάρκειας 12 ετών σε 2.400 άτομα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος πλάσματος σχετίζονταν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στον γυναικείο πληθυσμό⁶³. Ομοίως, οι μελέτες NHANES I και ARIC έδειξαν ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονταν θετικά με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 45 ετών^{64,65}. Οι Alderman et al., σε μια ανάλυση των δεδομένων μετά την ολοκλήρωση της μελέτης NHANES I και η οποία περιελάμβανε μεγαλύτερο αριθμό τελικών συμβαμάτων, έδειξαν ότι η συσχέτιση των επιπέδων του ουρικού οξέος με την καρδιαγγειακή νόσο επεκτεινόταν και στον ανδρικό πληθυσμό⁶⁶. Η ανάλυση των δεδομένων με βάση τη φυλή και το φύλο έδειξε ότι η επίδραση του ουρικού οξέος στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι μεγαλύτερη στη μαύρη φυλή και στο θήλυ φύλο⁶⁶. Σε συμφωνία με τα παραπάνω είναι και τα ευρήματα της μελέτης Honolulu Heart Study⁶⁷.

Μια προοπτική μελέτη διάρκειας 10 ετών σε 8.000 ασθενείς με ΣΔτ2 έδειξε ότι άτομα με συγκεκριμένες ουρικού οξέος στο αίμα μεγαλύτερες από 6,5 mg/dl παρουσίαζαν 30% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Η παραπάνω σχέση ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁶⁸. Η πρόσφατη μελέτη των Tseng et al. έδειξε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται θετικά και ανεξάρτητα από την εμφάνιση περιφερικής αρτηριοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2⁶⁹. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι σε άτομα με ΣΔτ2 τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σχετίζονται με την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας⁶⁷. Σε πρόσφατη μελέτη μας δείξαμε ότι η παρουσία υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος πλάσματος σχετιζόταν με μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής σε άτομα με ΣΔτ2 ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁷¹.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί μηχανισμοί σχετικά με την επίδραση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος πλάσματος προάγουν την οξειδωτική LDL-χοληστερόλης, το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που, ως γνωστό, συμβάλλουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης⁷². Επιπλέον, σε άτομα με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έχει βρεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα

ουρικού οξέος αυξάνουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων⁷³.

Οι Waring et al. έδειξαν ότι η χορήγηση ουρικού οξέος σε υγιή άτομα προκάλεσε δυσλειτουργία της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής, μέσω μειωμένης απελευθέρωσης NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁷⁴. Επιπλέον, το ουρικό οξύ προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων σε πειραματόζωα, αυξάνει την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1β και ιντερλευκίνης-6 καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α) από τα μονοκύτταρα⁷⁵. Σημειώνεται επίσης ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται με το IMT των καρωτίδων, που, ως γνωστόν, αποτελεί έναν δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου⁷⁶.

5. Ινωδογόνο

Η πρώτη βιβλιογραφική αναφορά της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος και της καρδιαγγειακής νόσου έγινε τη δεκαετία του 1950, όταν βρέθηκε ότι ασθενείς με ΣΝ είχαν υψηλά επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος⁷⁷. Την τελευταία δεκαετία πολλές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου⁷⁸.

Η μελέτη Framingham⁷⁹ έδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος και των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως είναι ο ΣΔ, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση και τα επίπεδα χοληστερόλης. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου καθώς και περιφερικής αρτηριοπάθειας στις γυναίκες. Επίσης, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αποτελούσαν προγνωστικό δείκτη νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε άτομα που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ΑΕΕ⁸⁰. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου πλάσματος και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες εμφάνισης ΣΝ, παράλληλα με τα επίπεδα χοληστερόλης, τη διαστολική αρτηριακή πίεση και το BMI⁸¹.

Στην προοπτική μελέτη Northwich Park Heart Study⁸², που περιελάμβανε άνδρες ηλικίας 40 με 64 ετών, μετά από 10ετή παρακολούθηση βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος και της εμφάνισης θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων. Στη μελέτη Gothenburg⁸³

βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος και εμφάνισης ΑΕΕ καθώς και ολικής θνησιμότητας. Στη μελέτη GRIPS⁸⁴ βρέθηκε ότι το ινωδογόνο αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου ανεξάρτητο από τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης πλάσματος.

Στον ΣΔτ1 τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι είτε φυσιολογικά είτε ελαφρώς αυξημένα⁸⁵. Αντίθετα σε ασθενείς με ΣΔτ2 τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι αυξημένα και σχετίζονται με την ηλικία και την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη⁸⁶. Είναι γνωστό ότι ο ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται από υπερπηκτικότητα⁸⁷. Αρκετές μελέτες έδειξαν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του ΣΔτ2 και της κληρονομικής προδιάθεσης για εμφάνιση ΣΔτ2 με τα επίπεδα του ινωδογόνου⁸⁸ καθώς και ότι τα υψηλά επίπεδα ινωδογόνου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁸⁹. Σε ασθενείς με ΣΔτ2 και μικρολευκωματινουρία βρέθηκαν υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαταραχές της πήκτικότητας μπορεί να συμβάλλουν στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρουσιάζουν ειδικά αυτοί οι ασθενείς⁹⁰. Επίσης, βρέθηκε ότι το ινωδογόνο αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης μακροαγγειακών επιπλοκών στους ασθενείς με ΣΔτ2⁹¹.

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη και χαρακτηρίζει τον ΣΔ προκαλεί αύξηση του σχηματισμού θρομβίνης⁹², διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό του ινωδογόνου με παραγωγή τελικά των D-διμερών. Τα τελευταία αυξάνουν μέσω του ήπατος την παραγωγή ινωδογόνου, έτσι ώστε να υπάρχουν υψηλά επίπεδα ινωδογόνου στην κυκλοφορία που σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβωτικών επεισοδίων². Τέλος, βρέθηκε ότι το ινωδογόνο ενώνεται με υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και προάγει τον πολλαπλασιασμό τους in vivo⁹³ καθώς, επίσης, επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Τα παραπάνω δείχνουν ότι το ινωδογόνο κατέχει σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών.

6. Αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων

Ήδη από το 1974 μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος αποτελεί προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου⁹⁴. Μάλιστα, η προγνωστική

αξία του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν παρόμοια με αυτή της ολικής χοληστερόλης πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης.

Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι άτομα με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος άνω των 10.000/μl είχαν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με άτομα με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος κάτω των 4.000/μl, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁹⁵. Η ίδια παρατήρηση ισχύει για τα άτομα που έχουν υποστεί ΑΕΕ⁹⁵. Στη μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial⁹⁶ παρατηρήθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ.

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος. Στη μελέτη Persantin-Aspirin Re-Infraction Study (PARIS-1), 2.026 άτομα που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρακολούθηθηκαν για 2-60 μήνες⁹⁷. Βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σχετιζόταν θετικά με τον κίνδυνο εκδήλωσης νέου επεισοδίου ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος⁹⁷. Η ανεξάρτητη από το κάπνισμα συσχέτιση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος με τα καρδιαγγειακά συμβάματα επιβεβαιώθηκε και με την ανάλυση δεδομένων 8.914 ατόμων, ηλικίας 30-75, από τη μελέτη NHANES II Mortality Study (1976-1992)⁹⁸. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο αυξημένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου⁹⁸.

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη διάρκειας 5 ετών βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος σχετιζόταν με την εμφάνιση οξείων στεφανιαίων συνδρόμων. Τα άτομα που παρουσίασαν στεφανιαία επεισόδια είχαν κατά την έναρξη της μελέτης μεγαλύτερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν παρόμοια επεισόδια⁹⁹. Σε άτομα με ΣΝ βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος σχετιζόταν ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου με την έκταση, τη βαρύτητα των βλαβών καθώς και την επιβίωση των ασθενών αυτών¹⁰⁰.

Οι υπάρχουσες μελέτες έδειξαν ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος έχει προγνωστική αξία και σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη Hiroshima και Nagasaki Adult Health Study, βρέθηκε ότι ο αριθμός των λευκών

αιμοσφαιρίων πλάσματος σχετιζόταν θετικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υγιή πληθυσμό⁹⁵. Στη μελέτη Paris Prospective Study II βρέθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ παρουσίαζε αύξηση της τάξης του 1,15 για κάθε αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων πλάσματος κατά 100 κύτταρα/mm³¹⁰¹.

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες, την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης του αίματος, τη μεταβολή της ροής αίματος και την αύξηση της προσκόλλησής τους στο αγγειακό τοίχωμα¹⁰².

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι οι νεότεροι παράγοντες κινδύνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, συμβάλλοντας στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

ABSTRACT

Papazafropoulou A, Tentolouris N, Katsilambros N. Novel cardiovascular risk factors and diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 2008; 1: 23-33.

It is known that diabetic patients have an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. The classical risk factors explain only a part of the excess cardiovascular risk among patients with diabetes mellitus. Large scale studies have shown that the novel cardiovascular risk factors, including increased plasma homocysteine, fibrinogen, C-reactive protein, uric acid levels, and increased white blood cells count as well as low adiponectin levels, might explain the increased cardiovascular risk among diabetic patients. This review examines recent literature data on the effect of these newer risk factors on cardiovascular morbidity and mortality in subjects with diabetes.

Βιβλιογραφία

1. Eastman RC, Keen H. The impact of cardiovascular disease on people with diabetes: the potential for prevention. *Lancet*. 1997; 350: 29-32.
2. Frishman WH. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med*. 1998; 104: 18S-27S.
3. Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in noninsulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int*. 1999; 55: 308-314.

4. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049-1057.
5. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J*. 2000; 139: 446-453.
6. Genest JJ Jr, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)in levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1114-1119.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277: 1775-1781.
8. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1947-1953.
9. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1998; 98: 204-210.
10. Robillon JF, Canivet B, Candito M, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Chambon P, Freychet P. Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine. *Diabetes Metab*. 1994; 20: 494-496.
11. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, Amiral J, Schmidt AM, Fiehn W, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PP. Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21: 8411-8419.
12. Hultberg B, Agardh E, Andersson A, Brattstrom L, Isaksson A, Israelsson B, Agardh CD. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 1991; 51: 277-282.
13. Vaccaro O, Ingresso D, Rivellese A, Greco G, Riccardi G. Moderate hyperhomocysteinaemia and retinopathy in insulin dependent diabetes. *Lancet*. 1997; 349: 1102-1103.
14. Diakoumopoulou E., N. Tentolouris, E. Kirlaki, D. Perrea, E. Kitsou, M. Psallas, D. Doulgerakis, N. Katsilambros. Plasma homocysteine levels in patients with type 2 diabetes in a Mediterranean population: relation with nutritional and other factors *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2005; 15: 109-117.
15. de Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2 *J Diabetes Complications*. 2005; 19: 42-46.
16. Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1816-1822.
17. Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. *Atherosclerosis*. 1993; 103: 149-157.
18. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, Donker AJ, Stehouwer CD. Serum homocysteine level and protein intake are related to the risk of microalbuminuria: the Hoorn study. *Kidney Int*. 1998; 54: 203-209.
19. Davies L, Wilmshurst EG, McElduff A, Gunton J, Clifton-Bligh P, Fulcher GR. The relationship among homocysteine, creatinine clearance, and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1805-1809.
20. Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJ, Odekerken DA, Stehouwer CD, Silberbusch J. Fasting and postmethionine homocysteine levels in NIDDM. Determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1999; 22: 125-132.
21. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997; 90: 1-11.
22. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993; 92: 1381-1386.
23. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, Loscalzo J. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997; 272: 17012-17017.
24. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003; 3: 3-13.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professions from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
26. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 537-547.
27. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-369.

28. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002; 51: 1596-1600.
29. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286: 327-334.
30. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > or = 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry). *Am J Cardiol*. 1994; 74: 334-339.
31. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1971-1977.
32. Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K, Nishikawa N, Kajimoto Y, Hori M. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1432-1438.
33. Mojiminiyi OA, Abdella N, Moussa MA, Akanji AO, Al Mohammedi H, Zaki M. Association of C-reactive protein with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002; 58: 37-44.
34. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-397.
35. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 889-894.
36. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-2168.
37. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaül P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002; 106:1439-1441.
38. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2003; 108: 1676-1678.
39. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol*. 1996; 157: 473-479.
40. Blann AD, Lip GY. Effects of C-reactive protein on the release of von Willebrand factor, E-selectin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 from human umbilical vein endothelial cells. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14: 335-340.
41. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221: 286-289.
42. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996; 271: 10697-10703.
43. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83.
44. Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61: 75-80.
45. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, Matsuzawa Y, Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68: 975-981.
46. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57-58.
47. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3236-3240.
48. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, Lam KS. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 765-769.
49. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003; 278: 45021-45026.
50. Jansson PA, Pellmé F, Hammarstedt A, Sandqvist M, Brekke H, Caidahl K, Forsberg M, Volkmann R, Carvalho E, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wiklund O, Yang X, Taskinen MR, Smith U. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J*. 2003; 17: 1434-1440.
51. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, Wang WJ, Zhang BB, Tanen M, Berg AH, O'Rahilly S, Savage DB, Chatterjee K, Weiss S, Larson PJ, Gottesdiener KM, Gertz BJ, Charron MJ, Scherer PE, Moller DE. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kDa by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology*. 2002; 143: 998-1007.
52. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, Nomura N, Miyazaki A, Iguchi A. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26: 285-289.

53. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, Baxi S, Mudaliar SR, Henry RR. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes*. 2003; 52: 667-674.
54. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator of endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-2476.
55. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291: 1730-1737.
56. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 85-89.
57. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, Bonanno G, Seminara G, Rapisarda F, Fatuzzo P, Buemi M, Nicocia G, Tanaka S, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 134-141.
58. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, Eto K, Yamashita T, Kamon J, Satoh H, Yano W, Froguel P, Nagai R, Kimura S, Kadowaki T, Noda T. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002; 277: 25863-25866.
59. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002; 106: 2767-2770.
60. Gertler MM, Gam SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951; 34: 1421-1431.
61. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 7-13.
62. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology*. 1999; 10: 391-397.
63. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 257-267.
64. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995; 141:637-644.
65. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000; 10: 136-143.
66. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
67. Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol*. 1984; 119: 653-666.
68. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
69. Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21: 724-729.
70. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31: 318-321.
71. Papazafiropoulou A, Tentolouris N, Moysakis I, Perrea D, Katsilambros N. The Potential Effect of Some Newer Risk Factors for Atherosclerosis on Aortic Distensibility in Subjects with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1926-1928.
72. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet*. 1998; 352: 670-671.
73. Ginsberg Mh, Kozin F, Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 1997; 60: 999-1007.
74. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49: 511.
75. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 282: F991-997.
76. Iribarren C, Folsom Ar, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study: Atherosclerosis Risk In Communities. *Stroke*. 1999; 29: 635-639
77. McDonald L, Edgill M. Coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet*. 1957; 2: 457-460.
78. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 956-963.
79. Kannel WB. Fibrinogen: A major cardiovascular risk factor. In *Fibrinogen: a New Cardiovascular Risk Factor*. Edited by Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, et al. Vienna: Blackwell-MZV, 1992: 101-109.

80. Haines AP, Howarth D, North WR, Goldenberg E, Stirling Y, Meade TW, Raftery EB, Millar Craig MW. Haemostatic variables and the outcome of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1983; 50: 800-803.
81. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count on major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*. 1991; 83: 836-844.
82. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1993; 342: 1076-1079.
1. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 221: 286-289.
83. Eriksson H, Korsan-Bengtson K, Welin L, Svardsudd K, Larsson B, Tibblin G, Wilhelmsen L. 21-year follow up of CVD and total mortality among men born in 1913. In: Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW; eds. *Fibrinogen, A "New" Cardiovascular Risk Factor*. Oxford: Blackwell; 1992.
84. Cremer P, Nagel D, Bottcher B, Seidel D. Fibrinogen: ein koronarer Risikofaktor. *Diagnose Labor*. 1992; 42:28-35.
85. El Khawand C, Jamart J, Donckier J, Chatelain B, Lavenne E, Moriau M, Buyschaert M. Hemostasis variables in type 1 diabetic patients without demonstrable vascular complications. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1137-1145.
86. McCarty MK. Hemostatic concomitants of syndrome X. *Medical Hypothesis*. 1995; 44: 179-193.
87. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993; 36: 1119-1125.
88. Folsom AR, Quamhiem HT, Flack JM. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol*. 1993; 137: 1023-1036.
89. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990; 120: 672-676.
90. Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetes with microalbuminuria. *BMJ*. 1989; 298: 487-490.
91. Ganda OP, Arkin CH. Hyperfibrinogenaemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1245-1250.
92. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falletti E, Bartoli E. Hyperglycaemia induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes*. 1995; 44: 924-928.
93. Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major cardiovascular risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1990; 11: 444-451.
94. Freidman GD, Klatsky AL, Siegel AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *New Engl J Med*. 1974; 290: 1275-1278.
95. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, Kato H, Mason MW, Hamilton HH. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 703-714.
96. Grimm RH, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer and all-cause mortality. *J Am Med Assoc*. 1985; 254: 1932-1937.
97. Cole DR, Singian EB, Kate LN. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation*. 1954; 9:3 21-34.
98. Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: An independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2001; 54: 316-322.
99. Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T, Kondo H, Sugiura M, Suzumura H, Murasaki G, Okutani H, Itoh M. Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease. *Jpn Heart J*. 2003; 44: 201-211.
100. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 997-999.
101. Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Baker IA, Elwood PC. Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 416-421.
102. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R, Wahl PW. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study: correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 1107-1115.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Ομοκυστεΐνη
Ινωδογόνο
Αδιπονεκτίνη
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
Λευκά αιμοσφαίρια
Ουρικό οξύ

Key-words:

Diabetes mellitus
Homocysteine
Fibrinogen
Adiponectin
C-reactive protein
White blood cells
Uric acid