

Ο λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ν. Κατσίκη¹

Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου²

Φ. Ηλιάδης¹

Τ. Διδάγγελος¹

Ι. Γιώβος³

Δ. Καραμήτσος¹

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) έχει πρόσφατα προταθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας τόσο σε υγιείς, όσο και σε διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα, μελετάται η χρήση του ως κλινικού δείκτη αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. **Ασθενείς και Μέθοδοι:** Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 45 ασθενείς που είχαν διαβήτη τύπου 2 (26 άνδρες, 57,8%) με μέσο όρο ηλικίας 64,7±9,8 χρόνια και μέση διάρκεια διαβήτη 12,2±6,9 χρόνια που παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής και στους οποίους τέθηκε ένδειξη έναρξης ινσουλινοθεραπείας λόγω κακής γλυκαιμικής ρύθμισης. Σε κάθε ασθενή μετρήθηκαν τα επίπεδα HbA1c, λιπιδίων, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στον ορό και υπολογίστηκε ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος, τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά το πέρας της μελέτης.

Αποτελέσματα:

Μεταβλητές	Έναρξη	6 μήνες μετά	p
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26,7±5,6	28,1±5,9	<0,001
HbA1c (%)	9,98±1,7	6,9±1,5	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	205,3±43,1	192,9±51,9	0,009
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	187,5±119,6	139,9±67,7	0,001
Λεπτίνη (ng/ml)	10,44±8,57	15,92±11,75	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	13,34±8,59	17,85±11,41	0,027
Λόγος Λ/Α	1,3±1,6	1,9±3,3	ns

¹ Διαβητολογικό Ιατρείο, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

³ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική μείωση του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου (33,4±17,5 vs. 23,2±14,8; p<0,001 και 27,1±16,1 vs. 17,5±12,7; p<0,001, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ/Α και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο κατά την έναρξη της με-

λέτης, όσο και 6 μήνες μετά. **Συμπεράσματα:** Στην παρούσα μελέτη, ο λόγος Λ/Α δεν συσχετίστηκε με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την τεκμηρίωση της χρήσης του λόγου Λ/Α ως αθηροσκληρωτικού δείκτη στην κλινική πράξη.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αντιπροσωπεύει μια παθολογική κατάσταση με ιδιαίτερα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που οδήγησε στον χαρακτηρισμό του ως ισοδύναμου στεφανιαίας νόσου¹. Συγκεκριμένα, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικών βλαβών και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο, σε σχέση με τους μη διαβητικούς². Επιπλέον, οι καρδιαγγειακές αυτές επιπλοκές αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον διαβητικό πληθυσμό³.

Οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται στον ΣΔ ενοχοποιούνται για την πρόκληση αγγειακής δυσλειτουργίας, θέτοντας τους διαβητικούς ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως⁴. Παράλληλα, η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών τύπου 2 είναι υπέρβαροι και, όπως είναι γνωστό, η παχυσαρκία σχετίζεται με την αθηρωματογένεση⁵.

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντικό ενδοκρινικό όργανο, το οποίο πέρα από τον κύριο ρόλο του στην αποθήκευση λίπους, εκκρίνει πληθώρα ορμονών και πρωτεϊνικών παραγόντων, που συνολικά ονομάζονται αδιποκίνες-λιποκίνες (adipokines)⁶. Οι δύο σημαντικότερες αδιποκίνες, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, συμμετέχουν στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής, μεταβολικής και ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού⁷.

Ειδικότερα, η λεπτίνη δρα άμεσα σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες, ρυθμίζοντας την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση⁸. Στα υπέρβαρα άτομα τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το σωματικό βάρος και το ποσοστό σωματικού λίπους⁹. Η υπερλεπτιναιμία αυτή αντανακλά όχι μόνο την αυξημένη λιπώδη μάζα του οργανισμού, αλλά και την ανάπτυξη υποθαλαμικής αντίστασης στη δράση της⁹. Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης εμπλέκονται στην παθογένεια των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία επιπλοκών και έχουν προταθεί ως

καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου¹⁰.

Η αδιπονεκτίνη κατά κύριο λόγο διεγείρει την οξειδωση των λιπαρών οξέων στους μυς και τον λιπώδη ιστό και ελαττώνει την ηπατική νεογλυκογένεση¹¹. Παρουσιάζει χαρακτηριστικά χαμηλά επίπεδα στα υπέρβαρα άτομα, παρά το γεγονός ότι εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τον λιπώδη ιστό¹². Η υποαδιπονεκτιναιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου¹³. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με αντίστοιχης ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος άτομα¹⁴.

Η κατανομή των επιπέδων λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στα δυο φύλα είναι παρόμοια, καθώς τόσο η λεπτίνη, όσο και η αδιπονεκτίνη ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες¹⁵⁻¹⁷.

Στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα λεπτίνης ποικίλλουν κυρίως ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη, το φύλο και το σωματικό βάρος¹⁸, ενώ τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι χαρακτηριστικά χαμηλά¹⁹. Ωστόσο, η πλειονότητα των παχύσαρκων διαβητικών παρουσιάζει υπερλεπτιναιμία λόγω αντίστασης στη δράση της.

Πρόσφατα, τρεις μελέτες προτείνουν τη χρήση του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (Λ/Α) ως κλινικού δείκτη αθηροσκληρώσεως τόσο σε υγιή άτομα²⁰, όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2²¹⁻²². Στις μελέτες αυτές ο λόγος Λ/Α συσχετίζεται είτε με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)²¹ είτε με τον δείκτη πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima-Media Thickness Index)^{20,22}.

Ωστόσο, προκειμένου να τεκμηριωθεί η σημασία της κλινικής χρήσης του λόγου Λ/Α, απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 πριν και έξι μήνες μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας.

Ασθενείς και μέθοδος

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν συνολικά 45 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που προσήλθαν στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο της Α' Προπαιδευτικής Παθολο-

γικής Κλινικής από τον Σεπτέμβριο του 2007 έως τον Μάρτιο του 2008 και στους οποίους τέθηκε ένδειξη έναρξης ινσουλινοθεραπείας λόγω κακής γλυκαιμικής ρύθμισης ($HbA_{1c} > 7\%$). Από τους 45 ασθενείς, οι 26 ήταν άνδρες (57,8%), ενώ η μέση ηλικία τους ήταν $64,7 \pm 9,8$ χρόνια και η μέση διάρκεια διαβήτη $12,2 \pm 6,9$ χρόνια. Οι ασθενείς δεν βρίσκονταν υπό αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία ή γλυκοκορτικοειδή, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι οι θειαζολιδινεδιόνες, ενεργοποιώντας τον επαγωγέα του γονιδίου της αδιπονεκτίνης, αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης²³, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν την έκκριση λεπτίνης²⁴.

Σε κάθε ασθενή ελήφθη πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, καταγράφηκε η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή και μετρήθηκαν το βάρος, το ύψος, η περιμέτρος μέσης, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα γλυκόζης, HbA_{1c} , λιπιδίων, λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στον ορό, τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά το πέρας της μελέτης, έξι μήνες μετά.

Ειδικότερα, η μέτρηση του βάρους έγινε με ειδική ζυγαριά ακριβείας και με τους ασθενείς να φορούν ελαφριά ρούχα, χωρίς παπούτσια. Για τον προσδιορισμό της περιμέτρου μέσης, ως οδηγό σημείο χρησιμοποιήθηκε ο ομφαλός. Η αρτηριακή πίεση υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος τριών μετρήσεων με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο σε καθιστή θέση, με μεσοδιαστήματα 1-2 λεπτών μεταξύ των μετρήσεων.

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων έγινε σε δείγματα αίματος που ελήφθησαν μετά από 12ωρη νηστεία, μεταξύ 8.00 και 9.00. Με τις συνήθειες βιοχημικές μεθόδους υπολογίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, HbA_{1c} , ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL), ενώ οι συγκεντρώσεις λεπτίνης και αδιπονεκτίνης προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογικές μεθόδους (RIA) με τη χρήση ειδικών kit του εμπορίου (Linco Research, St. Charles, MO).

Επιπροσθέτως, σε κάθε ασθενή υπολογίστηκε ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος με τη χρήση της υπολογιστικής μηχανής UKPDS (UKPDS risk engine), τόσο κατά την έναρξη του στη μελέτη, όσο και έξι μήνες μετά. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν ο 10ετής κίνδυνος θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου και ο 10ετής κίνδυνος θανατηφόρου και μη θανατηφόρου αγγειακού επεισοδίου.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων

πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS v.13. Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις, ενώ οι ποιοτικές ως ποσοστά. Η ανάλυση των μεταβολών των ανθρωπομετρικών στοιχείων, των βιοχημικών παραμέτρων και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου έγινε με τη χρήση του Paired samples t-test και του αντίστοιχου μη παραμετρικού Wilcoxon signed rank test. Για τη σύγκριση των επιπέδων λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και του λόγου Λ/Λ μεταξύ ανδρών και γυναικών, παχύσαρκων και μη, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Mann-Whitney. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το < 0.05 .

Αποτελέσματα

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη διαβητικού πληθυσμού καθώς και οι μεταβολές τους στο χρονικό διάστημα των έξι μηνών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων HbA_{1c} ($9,98 \pm 1,7$ vs. $6,9 \pm 1,5$, $p < 0,001$), γλυκόζης ($222,3 \pm 71,3$ vs. $151,9 \pm 53,6$, $p < 0,001$), ολικής χοληστερόλης ($205,3 \pm 43,1$ vs. $192,9 \pm 51,9$, $p = 0,009$) και τριγλυκεριδίων ($187,5 \pm 119,6$ vs. $139,9 \pm 67,7$, $p = 0,001$), ενώ ο δείκτης μάζας σώματος, το βάρος και η περιμέτρος μέσης αυξήθηκαν ($26,7 \pm 5,6$ vs. $28,1 \pm 5,9$, $p < 0,001$, $72,2 \pm 16,8$ vs. $75,9 \pm 17,9$, $p < 0,001$ και $97,3 \pm 14,5$ vs. $100,35 \pm 14,5$, $p = 0,001$, αντίστοιχα).

Τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης επίσης αυξήθηκαν σημαντικά ($10,44 \pm 8,57$ vs. $15,92 \pm 11,75$; $p < 0,001$ και $13,34 \pm 8,59$ vs. $17,85 \pm 11,41$; $p = 0,027$, αντίστοιχα), ενώ διαπιστώθηκε μείωση του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου ($33,4 \pm 17,5$ vs. $23,2 \pm 14,8$; $p < 0,001$ και $27,1 \pm 16,1$ vs. $17,5 \pm 12,7$; $p < 0,001$, αντίστοιχα).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα HDL και LDL ή τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο λόγος Λ/Λ παρουσίασε ανοδική πορεία, χωρίς όμως η αύξηση αυτή να φτάσει τα επίπεδα σημαντικότητας ($1,3 \pm 1,6$ vs. $1,9 \pm 3,3$, $p > 0,05$). Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ/Λ και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά. Ωστόσο, και στις δύο χρονικές στιγμές, ο λόγος Λ/Λ συσχετίστηκε σημαντικά με τον δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος και την περιμέτρο μέσης ($p < 0,001$ για όλες τις συσχετίσεις).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του υπό μελέτη διαβητικού πληθυσμού στην έναρξη της μελέτης και 6 μήνες μετά

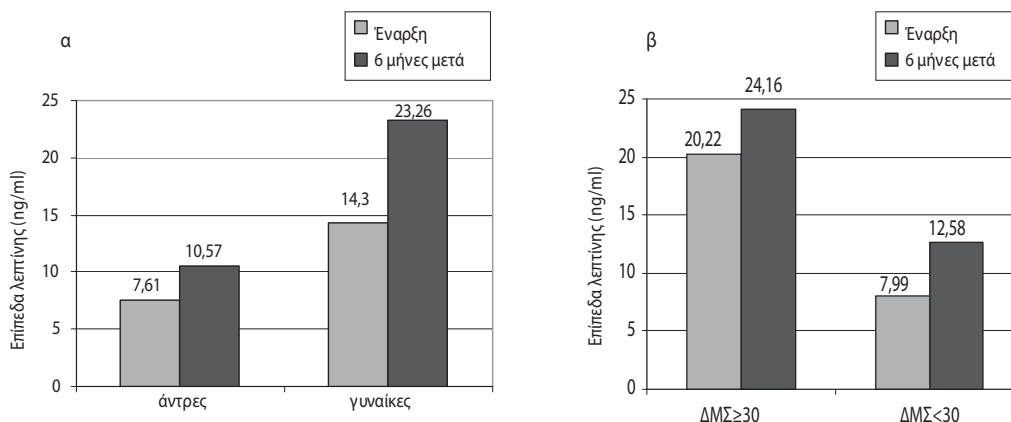
Μεταβλητές	Έναρξη	6 μήνες μετά	p
Βάρος (Kg)	72,2±16,8	75,9±17,9	<0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	97,3±14,5	100,35±14,5	0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	134,7±21,3	137,7±21,5	ns
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	80,7±14,4	78,5±12,7	ns
ΔΜΣ (Kg/m ²)	26,7±5,6	28,1±5,9	<0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	222,3±71,3	151,9±53,6	<0,001
HbA1c (%)	9,98±1,7	6,9±1,5	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	205,3±43,1	192,9±51,9	0,009
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	187,5±119,6	139,9±67,7	0,001
HDL (mg/dl)	51,36±15,6	52,07±16,2	ns
LDL (mg/dl)	117,38±36,3	111,9±31,7	ns
Λεπτίνη (ng/ml)	10,44±8,57	15,92±11,75	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	13,34±8,59	17,85±11,41	0,027
Λόγος Λ/Α	1,3±1,6	1,9±3,3	ns
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου (%)	33,4±17,4	23,2±14,8	<0,001
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου (%)	27,1±16,1	17,5±12,7	<0,001
10ετής κίνδυνος θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού (%)	18,2±13,3	18,1±13,9	ns
10ετής κίνδυνος μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού (%)	2,6±1,9	2,7±2,3	ns

Παρομοίως, και στις δύο χρονικές στιγμές, τα επίπεδα λεπτίνης παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος ($p < 0,001$), το σωματικό βάρος ($p = 0,008$), την περίμετρο μέσης ($p < 0,001$), τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($p = 0,023$) και HDL ($p = 0,038$), ενώ τα επίπεδα αδιπονεκτίνης με τον δείκτη μάζας σώματος ($p = 0,043$), το σωματικό βάρος ($p = 0,001$), την περίμετρο μέσης ($p = 0,027$), τα επίπεδα HDL ($p = 0,003$) και LDL ($p = 0,003$). Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ή αδιπονεκτίνης με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

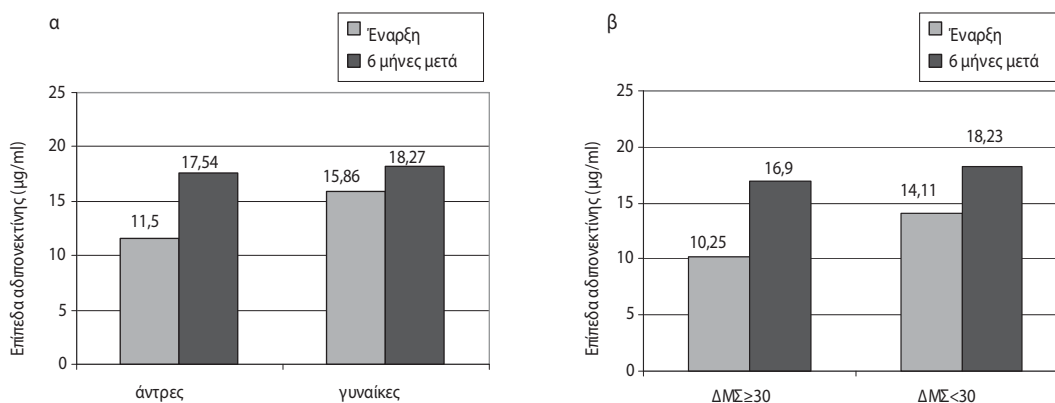
Ως προς την επίδραση του φύλου στις υπό μελέτη μεταβλητές, οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης (Σχ. 1α) και αδιπονεκτίνης (Σχ. 2α)

σε σχέση με τους άντρες, τόσο στην αρχή (λεπτίνη: $14,3 \pm 8,77$ vs. $7,61 \pm 7,36$, $p = 0,001$ – αδιπονεκτίνη: $15,86 \pm 8,37$ vs. $11,5 \pm 8,45$, $p > 0,05$), όσο και στο τέλος της μελέτης (λεπτίνη: $23,26 \pm 12,81$ vs. $10,57 \pm 7,35$, $p = 0,001$ – αδιπονεκτίνη: $18,27 \pm 14,11$ vs. $17,54 \pm 9,25$, $p > 0,05$). Επιπλέον, και ο λόγος Λ/Α (Σχ. 3α) ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (έναρξη: $1,5 \pm 1,8$ vs. $1,2 \pm 1,4$, $p > 0,05$ και έξι μήνες μετά: $2,7 \pm 4,2$ vs. $1,3 \pm 2,5$, $p = 0,011$).

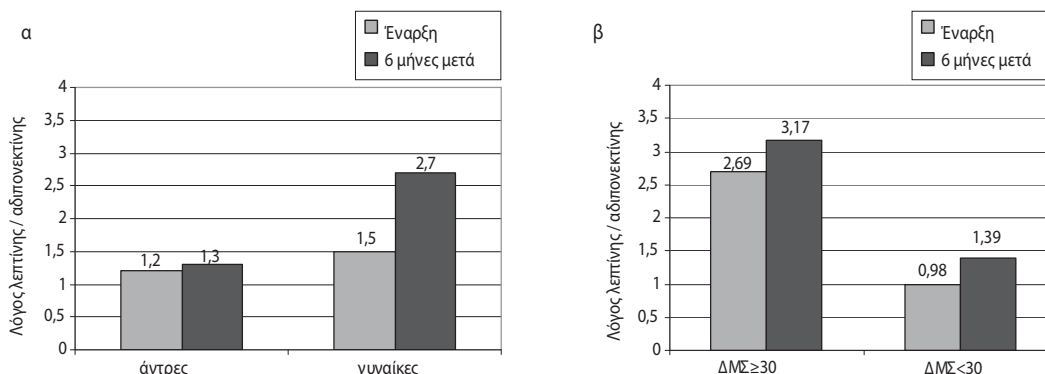
Οι παχύσαρκοι ασθενείς ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης (Σχ. 1β) (έναρξη: $20,22 \pm 9,48$ vs. $7,99 \pm 6,41$, $p < 0,001$ και έξι μήνες μετά: $24,16 \pm 11,81$ vs. $12,58 \pm 10,09$, $p = 0,002$), χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης (Σχ. 2β) (έναρξη: $10,25 \pm 4,89$ vs. $14,11 \pm 9,19$, $p > 0,05$)



Σχ. 1. Επίπεδα λεπτίνης (μέσοι όροι) τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά α) σε άντρες και γυναίκες, β) σε παχύσαρκους και μη.



Σχ. 2. Επίπεδα αδιπονεκτίνης (μέσοι όροι) τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά α) σε άντρες και γυναίκες, β) σε παχύσαρκους και μη.



Σχ. 3 Λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης (μέσοι όροι) τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά α) σε άντρες και γυναίκες, β) σε παχύσαρκους και μη.

και έξι μήνες μετά: $16,9 \pm 11,94$ vs. $18,23 \pm 11,36$, $p > 0,05$) και μεγαλύτερο λόγο Λ/Α (Σχ. 3β) (έναρξη: $2,7 \pm 2,3$ vs. $0,9 \pm 1,1$, $p = 0,003$ και έξι μήνες μετά: $3,2 \pm 4,9$ vs. $1,4 \pm 2,3$, $p = 0,015$) σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 30 \text{ Kg/m}^2$).

Συζήτηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου¹. Παράλληλα, συχνά συνυπάρχει με παχυσαρκία, που και αυτή με τη σειρά της συμβάλλει στην αθηρωματογένεση και την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁵.

Η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, οι δύο κύριες ορμόνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό, θεωρούνται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής και μεταβολικής ομοιόστασης του οργανισμού⁷. Ειδικότερα, η λεπτίνη διεγείρει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ενδοθηλίνης-1 και χημειοτακτικής πρω-

τεΐνης των μονοκυττάρων (Monocyte Chemoattractant Protein- MCP-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, αλλά και κινητοποιεί τον πολλαπλασιασμό τους²⁵⁻²⁸. Στα λεία μυϊκά κύτταρα, ενεργοποιώντας την p38 MAP (mitogen-activated protein kinase) κινάση, ρυθμίζει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των κυττάρων²⁹. Παράλληλα, μειώνει την αρτηριακή διατασιμότητα³⁰, διεγείρει την έκκριση προφλεγμονωδών (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18) και καταστέλλει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-4, IL-10) από τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα T-λεμφοκύτταρα³¹⁻³², αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ευνοώντας τον σχηματισμό θρόμβου³³ και διευκολύνει την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου στο αγγειακό τοίχωμα³⁴. Ακόμη έχει αναφερθεί άμεση συσχέτιση των επιπέδων της με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)³⁵. Επομένως, η λεπτίνη επηρεάζει τη λειτουργία όλων των αγγεια-

κών κυττάρων, ενεργοποιεί φλεγμονώδεις μηχανισμούς³⁶ και συμμετέχει σε όλα τα στάδια αθηροσκλήρωσης, από τη δημιουργία και ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας μέχρι την αστάθεια και ρήξη της, με την επακόλουθη θρόμβωση^{35,37} (Πίν. 2).

Η αδιπνεκτίνη παρουσιάζει αντιαθηρωματογόνες και αντιφλεγμονώδεις δράσεις στο αγγειακό τοίχωμα³⁸. Συγκεκριμένα, καταστέλλει την έκκριση μορίων προσκόλλησης, όπως E-σελεκτίνη, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) και ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NFκΒ)³⁹, παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό τους⁴⁰ και διεγείρει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS)⁴¹. Παράλληλα, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, μέσω αδρανοποίησης τοπικών αυξητικών παραγόντων, όπως ο αιμοπεταλιακός αυξητικός πα-

ράγοντας BB⁴²⁻⁴³, και εμποδίζει τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων καθώς ελαττώνει την έκφραση των ειδικών υποδοχέων επιφανείας (scavenger receptors) των αγγειακών μακροφάγων και επομένως τη συσσώρευση λίπους εντός αυτών⁴⁴. Επιπλέον, διεγείρει την παραγωγή ιντερλευκίνης 10, η οποία μέσω παραγωγής του ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεασών-1 (Tissue Inhibitor of metalloproteinases -1, TIMP-1) δρα σταθεροποιητικά στην αθηρωματική πλάκα⁴⁵. Πρόσφατα, έχει αναφερθεί και άμεση αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)⁴⁶. Επομένως, η αδιπνεκτίνη, όπως και η λεπτίνη, εμπλέκεται στην αθηρωματογένεση και σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας⁴⁷ (Πίν. 3).

Σε διαβητικούς ασθενείς τόσο η υπερλεπτιναιμία⁴⁸, όσο και η υποαδιπνεκτιναιμία⁴⁹ έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατα, δύο μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση του λόγου Λ/Α ως δείκτη αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2²¹⁻²². Στις μελέτες αυτές, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση του λόγου Λ/Α τόσο με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity)²¹, όσο και με τον δείκτη πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intima-Media Thickness Index)²².

Στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του λόγου Λ/Α και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 πριν και 6 μήνες μετά την έναρ-

Πίνακας 2. Δράσεις λεπτίνης

↑ Κυτοκινών που προάγουν φλεγμονή
↓ Αντιφλεγμονωδών κυτοκινών
↑ CRP
↑ Αρτηριακής πίεσης
Αγγειογένεση
Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων
Επασβέσωση και ↓ διατασιμότητας αρτηριών

Πίνακας 3. Προστατευτικές δράσεις αδιπνεκτίνης στο αγγειακό τοίχωμα

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	Δημιουργία και εξέλιξη αθηρωματικής πλάκας	Ρήξη πλάκας και θρόμβωση
↑ NO	↓ ICAM-1	↓ σχηματισμού αφρωδών κυττάρων
↑ eNOS	↓ VCAM-1	↓ οξείδωσης LDL
↓ απόπτωσης ενδοθηλιακών κυττάρων	↓ E-σελεκτίνη	↓ πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων
↓ παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου	↓ NF-κΒ	↓ μετανάστευσης λείων μυϊκών κυττάρων
	↓ TNF α και IL-8	↑ IL-10
	↓ έκφρασης υποδοχέων scavenger τύπου A στα μακροφάγα	

NO: μονοξείδιο του αζώτου, eNOS: ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου, ICAM-1: ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1, VCAM-1: μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1, NF-κΒ: πυρηνικός παράγοντας κΒ, TNF α: παράγοντας νέκρωσης του όγκου α, IL-8: ιντερλευκίνη-8, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, IL-10: ιντερλευκίνη-10, TIMP-1: ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεασών-1

ξη ινσουλινοθεραπείας. Κατά το πέρας της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων HbA_{1c}, γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, ενώ ο δείκτης μάζας σώματος, το βάρος και η περιμέτρος μέσης αυξήθηκαν (Πίν. 1). Τα επίπεδα λεπτίνης επίσης αυξήθηκαν, πιθανώς λόγω της παράλληλης αύξησης των δεικτών παχυσαρκίας (βάρος σώματος, ΔΜΣ, περιμέτρος μέσης), ενώ, παραδόξως και παρά την αύξηση του ΔΜΣ, και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν, πιθανώς αντανakλώντας την καλύτερη γλυκαιμική και μεταβολική ρύθμιση που επιτεύχθηκε.

Παράλληλα, διαπιστώθηκε μείωση του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου και μη θανατηφόρου στεφανιαίας νόσου που αποδόθηκε στον καλύτερο μεταβολικό και γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών, αλλά και στην άνοδο των επιπέδων αδιπονεκτίνης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης ή τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο λόγος Λ/Α παρουσίασε ανοδική πορεία, χωρίς όμως η αύξηση αυτή να φτάσει τα επίπεδα σημαντικότητας. Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ/Α και του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και έξι μήνες μετά. Ωστόσο, και στις 2 χρονικές στιγμές, ο λόγος Λ/Α συσχετίστηκε σημαντικά με τον δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος και την περιμέτρο μέσης, εύρημα που παρατηρήθηκε και στη μελέτη των Norata και συν²⁰.

Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε επίσης και μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης ή αδιπονεκτίνης με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, και στις δύο χρονικές στιγμές, τα επίπεδα λεπτίνης παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος, την περιμέτρο μέσης, τα επίπεδα ολικής και HDL χοληστερόλης, ενώ τα επίπεδα αδιπονεκτίνης με τον δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος, την περιμέτρο μέσης, τα επίπεδα HDL και LDL χοληστερόλης. Οι Stork S και συν. αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα σε μη διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και συγκεκριμένα συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης και αδιπονεκτίνης με τον δείκτη μάζας σώματος και τα επίπεδα των HDL και LDL χοληστερόλης⁵⁰. Ομοίως, σε υγιείς εθελοντές, οι Ciccone M. και συν. διεπίστωσαν σημαντική συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με τον δείκτη μάζας σώματος, την περιμέτρο μέσης, την HDL και LDL χολη-

στερόλη¹⁵ και οι Okamoto Y. και συν. αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και των HDL και LDL χοληστερόλης⁴⁹.

Όπως ήταν αναμενόμενο^{15-17,21}, οι γυναίκες είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης σε σχέση με τους άντρες, τόσο στην αρχή, όσο και στο τέλος της μελέτης (Σχ. 1α και 2α). Επιπλέον, και ο λόγος Λ/Α ήταν μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (Σχ. 3α).

Οι παχύσαρκοι ασθενείς (ΔΜΣ≥30 Kg/m²) παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης και μεγαλύτερο λόγο Λ/Α σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ<30 Kg/m²), τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και 6 μήνες μετά (Σχ. 1β, 2β και 3β). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αντίστοιχα των Satoh N και συν²¹.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη, ο λόγος Λ/Α δεν συσχετίστηκε με το 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Αντίθετα, παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με δείκτες παχυσαρκίας, όπως τον δείκτη μάζας σώματος, το σωματικό βάρος και την περιμέτρο μέσης. Παράλληλα, και τα επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυτούς τους δείκτες, αλλά και με τα επίπεδα λιπιδίων (ολική, HDL και LDL χοληστερόλη). Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν τον κεντρικό ρόλο των δυο αυτών αδιποκινών στην παθογένεια της παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με αυτήν διαταραχών. Ωστόσο, περισσότερες και μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διερευνηθεί η χρησιμότητα του λόγου Λ/Α ως αθηροσκληρωτικού δείκτη στην κλινική πράξη.

Abstract

Katsiki N, Gotzamani-Psarrakou A, Iliadis F, Didagelos T, Giovos J, Karamitsos D. Leptin to adiponectin ratio as an independent prognostic factor of 10-year-cardiovascular risk in insulin treated patients with type 2 diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron 2008; 4: 283-291.

Background-Aims: Leptin to adiponectin (L/A) ratio has been recently reported to act as an independent predictor of intima-media thickness of the common carotid artery both in healthy and diabetic subjects. Thus, it was suggested that L/A ratio can serve as a clinical marker of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The aim of this study was to investigate the relationship between L/A ratio and 10-year-cardiovascular risk in insulin naive type 2 diabetics at

baseline and 6 months after the initiation of insulin therapy. **Materials and Methods:** A total of 45 insulin naïve type 2 diabetic patients (26 men, 57,8%) with mean age= 64,7 ± 9,8 years and mean diabetes's duration=12,2±6,9 years, who were attending the Diabetic Outpatient Clinic of 1st Propedeutic Department of Internal Medicine in AHEPA Hospital, were enrolled for this study. All patients were put on insulin therapy due to poor glycemic control. For each patient, HbA1c, lipid panels, leptin and adiponectin plasma levels were measured and 10-year-cardiovascular risk was estimated by the use of UKPDS risk engine at baseline and 6 months after the initiation of insulin therapy.

Results

Variables	Baseline	After 6 months	p
BMI (Kg/m ²)	26,7±5,6	28,1±5,9	<0,001
Hba1c (%)	9,98±1,7	6,9±1,5	<0,001
Total cholesterol (mg/dl)	205,3±43,11	92,9±51,9	0,009
Triglycerides (mg/dl)	187,5±119,6	139,9±67,7	0,001
Leptin (ng/ml)	10,44±8,57	15,92±11,75	<0,001
Adiponectin (µg/ml)	13,34±8,59	17,85±11,41	0,027
Leptin to adiponectin ratio	1,3±1,6	1,9±3,3	ns

A significant reduction of 10-year risk for fatal and non-fatal coronary heart disease was also observed (33,4±17,5 vs. 23,2±14,8; p<0,001 and 27,1±16,1 vs. 17,5±12,7; p<0,001, respectively). No correlation between 10-year-cardiovascular risk and L/A ratio, leptin or adiponectin both at baseline and after 6 months of insulin therapy was found. **Conclusions:** In our study L/A ratio failed to act as an independent predictor of 10-year- cardiovascular risk in insulin treated type 2 diabetic patients. The possible clinical use of L/A ratio as an atherosclerotic index in type 2 diabetics warrants further study.

Βιβλιογραφία

- Hobbs FD. Type-2 diabetes mellitus related cardiovascular risk: new options for interventions to reduce risk and treatment goals. *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 29-32.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
- Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S215-S221.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347-355.
- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006; 14: S242-S249.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
- Considine RV, Subha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
- Leyva F, Goldland IF, Ghatei M, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 928-933.
- Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-528.
- Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1655-H1663.
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
- Ciccione M, Vettor R, Pannacchiulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes* 2001; 25: 805-810.
- Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue. Relation to obesity, insulin resistance and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-1785.
- Dullaart RB, de Vries R, van Tol A, Sluiter WJ. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 387-394.
- Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Mol Cell Biochem* 2005; 275: 143-151.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
- Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Dozio E, Magni P, Catapano AL. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke* 2007; 38: 2844-2846.
- Satoh N, Naruse M, Usui T, et al. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 2488-2490.
- Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kurozawa Y. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type

- 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness. *Diabetologia* 2005; 48: 2684-2686.
23. *Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al.* PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.
 24. *Hardie LJ, Guilhot N, Trayhurn P.* Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm Metab Res* 1996; 28: 685-689.
 25. *Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R.* Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-1238.
 26. *Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M.* Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276: 25096-25100.
 27. *Park HY, Kwon HM, Lim HJ, et al.* Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33: 95-102.
 28. *Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassman R, et al.* Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2002; 90: 711-718.
 29. *Shin HJ, Oh J, Kang SM, et al.* Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 18-24.
 30. *Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al.* Influence of leptin on arterial distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919-1924.
 31. *Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V.* Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11.
 32. *Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, et al.* Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000; 199: 15-24.
 33. *Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I.* Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-429.
 34. *Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL.* Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res* 2001; 88: 954-960.
 35. *Dubey L, Hesong Z.* Role of leptin in atherogenesis. *Exp Cardiol* 2006; 11: 269-275.
 36. *Lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Gualillo O.* Leptin beyond body weight regulation-Current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008; 252: 139-145.
 37. *Beltowski J.* Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.
 38. *Fantuzzi G, Mazzone T.* Adipose tissue and atherosclerosis. Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
 39. *Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301.
 40. *Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ.* Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 264-271.
 41. *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.
 42. *Wang Y, Lam KS, Xu JY, et al.* Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005; 280: 18341-18347.
 43. *Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.* Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor BB-binding protein and regulates growth-factor induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2002; 105: 2893-2898.
 44. *Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063.
 45. *Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al.* Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046-2049.
 46. *Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al.* Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674.
 47. *Ekmekci H, Ekmekci OB.* The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2006; 12: 163-168.
 48. *Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, et al.* Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3872-3878.
 49. *Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P.* Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 267-278.
 50. *Stork S, Bots ML, Angerer P, et al.* Low levels of adiponectin predict worsening of arterial morphology and function. *Atherosclerosis* 2007; 194: e147-e153.

Λέξεις-κλειδιά:

Λεπτίνη
Αδιπονεκτίνη
10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος
Ινσουλινοθεραπεία

Key-words:

Leptin
Adiponectin
10 year cardiovascular risk
Insulin therapy