



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΓΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ «ΑΤΤΙΚΗ»**

Διπλωματική Εργασία

ΤΣΑΝΤΑΡΛΙΩΤΗ ΟΛΓΑ



Αθήνα, 2017

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Τσίγκος (επιβλέπων)

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

Δημοσθένης Παναγιωτάκος

Καθηγητής Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας της Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

Ιωάννης Κύρου

Επίκουρος Καθηγητής Μεταβολικής Ιατρικής και Διατροφής, Ιατρική Σχολή
του Aston, Ηνωμένο Βασίλειο

Η Τσανταρλιώτη Όλγα του Δημητρίου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Κωνσταντίνο Τσίγκο, Καθηγητή Διατροφής και Μεταβολισμού του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου, την υποστήριξη, την άριστη συνεργασία καθώς και για το αμείωτο ενδιαφέρον του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τον κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας της Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πρόθυμη καθοδήγηση του καθώς και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφερε. Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον κ. Ιωάννη Κύρου για τις πολύτιμες συμβουλές του και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλους τους ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ: Χρήστο Πίτσαβο, Χριστόδουλο Στεφανάδη, Ιωάννη Σκούμα, Νατάσσα Κατινιώτη, Λάμπρο Παπαδημητρίου, Κωνσταντίνα Μασούρα, Σπύρο Βελλά, Ιωάννη Λέντζα, Μανώλη Κάμπαξη, Κωνσταντίνα Πάλλιου, Βασιλική Μεταξά, Αγαθή Ντζουβάνη, Δημήτρη Μπουγάτσα, Νικόλαο Σκουρλή, Χριστίνα Παπανικολάου, Γεωργία-Μαρία Κούλη, Αιμιλία Χρήστου, Αντέλα Ζάνα, Μαρία Ντερτιμάνη, Αικατερίνη Καλογεροπούλου, Ευαγγελία Πιταράκη, Αλέξανδρο Λάσκαρη, Μιχάλη Χατζηγεωργίου και Αθανάσιο Γκρέκα για τη βοήθειά τους στην αρχική φυσική εξέταση και στην πραγματοποίηση του επανελέγχου της μελέτης, την Έφη Τσετσέκου για τη βοήθειά της στην ψυχολογική αξιολόγηση, καθώς και την εργαστηριακή ομάδα: Κάρμεν Βασιλειάδου και Γεώργιο Δεδούση (γενετική ανάλυση), Μαρίνα Τούτουζα-Γιώτσα, Κωνσταντίνα Τσελίκια και Σία Πουλοπούλου (βιοχημική ανάλυση) και Μαρία Τούτουζα για τη διαχείριση της βάσης δεδομένων.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για τη συνεχή υποστήριξη τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	7
Abstract	8
Κατάλογος Εικόνων	9
Κατάλογος Πινάκων.....	10
Κατάλογος Γραφημάτων.....	11
Συντομογραφίες	12
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
1.1. Καρδιαγγειακή Νόσος (CVD).....	14
1.1.1. Επιδημιολογία.....	15
1.1.2. Παθοφυσιολογία.....	18
1.1.3. Παράγοντες Κινδύνου	24
1.2. Λιποκίνες.....	46
1.2.1. Λεπτίνη.....	49
1.2.2. Αδιπονεκτίνη.....	59
1.2.3. Λόγος Λεπτίνη/Αδιπονεκτίνη (LAR)	82
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	85
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	85
3.1. Δείγμα της μελέτης.....	85
3.2. Βιοηθική	88
3.3. Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά.....	88
3.3.1. Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά	89
3.3.2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.....	89
3.3.3. Κλινικά χαρακτηριστικά.....	90

3.3.4. Αποτίμηση του τρόπου ζωής.....	90
3.3.5. Διατροφικές Συνήθειες.....	92
3.3.6. Εργαστηριακές μετρήσεις	95
3.3.7. Καταγραφή καρδιαγγειακού κινδύνου.....	96
3.4. Στατιστική Ανάλυση.....	96
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	97
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	104
5.1. Περιορισμοί.....	108
5.2. Συμπεράσματα	109
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

Περίληψη

Εισαγωγή/Σκοπός: Παρ' όλο που οι πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης, τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες είναι αντιφατικά. Υπό το πρίσμα αυτό, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του ρόλου της αδιπονεκτίνης στην πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, σε ένα δείγμα ενηλίκων χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (CVD).

Μεθοδολογία: Επιλέχτηκε ένα τυχαίο επιμέρους δείγμα από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, το οποίο αποτελούταν από 531 άνδρες και γυναίκες (>18 ετών) χωρίς κλινικές ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου κατά την έναρξη της μελέτης (2001-2002), στους οποίους μετρήθηκαν στον ορό τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης νηστείας. Την περίοδο 2011-2012, πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος σε 366 από τους συμμετέχοντες. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (θανατηφόρων και μη) ορίστηκε με βάση τα WHO-ICD-10 κριτήρια. Για την εκτίμηση της επίδρασης των δύο αυτών λιποκινών και του λόγου τους (λεπτίνη/αδιπονεκτίνη) στην πιθανότητα εμφάνισης CVD, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης.

Αποτελέσματα: Μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η περιφέρεια μέσης, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, το MedDietScore, η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι αύξηση της αδιπονεκτίνης κατά 1 μονάδα συσχετίστηκε με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 36% (ΣΚ: 0,64 95% ΔΕ: 0,42-0,96 $p=0,03$). Περαιτέρω προσαρμογή για την IL-6 δεν επηρέασε σημαντικά τη συσχέτιση αυτή (ΣΚ 0,6 95% ΔΕ: 0,38-0,94, $p=0,03$), αλλά η επιπρόσθετη προσαρμογή για τη CRP περιόρισε την προστατευτική επίδραση της αδιπονεκτίνης (ΣΚ: 0,63 95% CI: 0,4- 0,99 $p=0,046$). Αντίθετα, τόσο τα επίπεδα λεπτίνης όσο και ο λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ($p>0,05$).

Συμπεράσματα: Σε αυτή τη 10ετή προοπτική μελέτη ατόμων χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές. Είναι σημαντικό ότι η συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και CVD ήταν ανεξάρτητη από άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, αλλά περιορίστηκε από τη CRP.

Λέξεις κλειδιά: αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, καρδιαγγειακή νόσος, Λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη

Abstract

Background/Objectives: Adiponectin exhibits cardioprotective properties in experimental studies, but evidence from clinical studies has yielded conflicting results. In this context, the aim of the present work was to investigate the role of adiponectin in the prediction of incident cardiovascular disease (CVD), in a sample of cardiovascular disease-free adults.

Methods: Adiponectin and leptin were measured in a random subsample from the ATTICA study, consisting of 531 men and women (>18y) without any clinical evidence of CVD at baseline (2001-2002). In 2011-2012, the 10-year follow-up was performed in 366 of the participants. Incidence of fatal or non-fatal CVD was defined according to WHO-ICD-10 criteria. Logistic regression models were used to estimate the associations of the two adipokines and of their ratio (leptin/adiponectin) with incident CVD.

Results: After adjusting for various confounding factors, including age, sex, BMI, waist circumference, smoking, physical activity, MedDietScore, hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, results of the logistic regression indicated that 1 unit increase in circulating adiponectin levels was associated with 36% lower likelihood of CVD (RR: 0.64 95% CI: 0.42-0.96, $p=0.03$). Further adjustment for IL-6 did not substantively affect this relationship (RR: 0.6, 95% CI: 0.38-0.94, $p=0.03$), but additional adjustment for CRP modestly attenuated this association (RR: 0.63, 95% CI: 0.4–0.99, $p=0.046$). In contrast, neither plasma leptin levels nor the leptin/adiponectin ratio showed any association with CVD ($p>0.05$ for both).

Conclusions: In this population-based cohort, elevated serum levels of adiponectin were associated with a lower risk for CVD. Importantly, the association between adiponectin and CVD was independent of other well-known risk factors, and was only modestly attenuated by CRP.

Keywords: adiponectin, leptin, cardiovascular disease, leptin/adiponectin ratio

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1.	Παγκόσμιος χάρτης που απεικονίζονται τα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο το 2012 σύμφωνα με το WHO	σ.17
Εικ.2.	Σχηματική παράσταση των διαφόρων τύπων αθηρωματικών βλαβών σε εγκάρσιες τομές.	σ.18
Εικ.3.	Η επίδραση διαφόρων λιποκινών στη διαδικασία της αθηρογένεσης	σ.23
Εικ.4.	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα για τους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές	σ.26
Εικ.5.	Επισκόπηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καπνού στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου	σ.28
Εικ.6.	Ημερήσια διάρκεια φυσικής δραστηριότητας και μείωση της ολικής θνησιμότητας	σ.30
Εικ.7.	Δυσμενές μοτίβο έκκρισης λιποκινών επί δυσλειτουργίας του λιπώδους ιστού	σ.48
Εικ.8.	Οι μηχανισμοί ενεργοποίησης του JAK/STAT μονοπατιού μέσω του OB-R υποδοχέα της λεπτίνης	σ.51
Εικ.9	Δομή αδιπονεκτίνης	σ.61
Εικ.10	Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία ενεργοποιώντας τα AMPK και PPAR μονοπάτια σε ήπαρ και σκελετικούς μύες	σ.65
Εικ.11	Η αδιπονεκτίνη επηρεάζει πολλά βήματα κατά την ανάπτυξη της αθηρωματικής αλλοίωσης	σ.69

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1:	Ο ρόλος των λιποκινών στην υγεία και τη νόσο	σ.48
Πίν.2:	Γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου	σ.98
Πίν.3:	Γενικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που έχουν διαθέσιμες τιμές αδιπονεκτίνης, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου	σ.101
Πίν.4:	Συντελεστές συσχέτισης του Spearman ανάμεσα στην αδιπονεκτίνη, στη λεπτίνη, στο λόγο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη και επιλεγμένων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στο σύνολο των ασθενών	σ.102
Πίν.5:	Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ΔΕ) για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με τα επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη	σ.103

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γρ.1Α: Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων των επιπέδων αδιπονεκτίνης(γυναίκες) σ.100

Γρ.1Β: Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων των επιπέδων αδιπονεκτίνης (άνδρες) σ.100

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AgRP: πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο «agouti» Agouti regulated peptide	KA: καρδιακή ανεπάρκεια
ACE: μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης Angiotensin-converting enzyme	ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	LAR: λόγος λεπτίνης προς αδιπονεκτίνη leptin/adiponectin ratio
ARBs: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II angiotensin receptor blockers	LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας Low-density lipoprotein
AY: αρτηριακή υπέρταση	LVH: Υπερτροφία αριστερής κοιλίας Left ventricular hypertrophy
bFGF: βασικός Αυξητικός Παράγων των Ινοβλαστών basic fibroblast growth factor	MCP-1: χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων Monocyte Chemoattractant Protein-1
CART: ρυθμιζόμενα από την κοκαΐνη και αμφεταμίνη μετάγραφα cocaine- and amphetamine-related transcript	MMPs: μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας Matrix metalloproteinases
CIMT: πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων Carotid intima-media thickness	NO: μονοξείδιο του αζώτου nitric oxide
CLA: συζευγμένο λινολεϊκό οξύ Conjugated linoleic acid	NPY: νευροπεπτίδιο Y neuropeptide Y
CO: μονοξείδιο του άνθρακα Carbon monoxide	PAAT: περιαγγειακός λιπώδης ιστός periadventitial adipose tissue
CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη C-Reactive Protein	PAI-1: Αναστολέας Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου 1 Plasminogen Activator Inhibitor - 1
CTCA: Αξονική Αγγειογραφία Στεφανιαίων Αρτηριών Computed Tomography Coronary Angiography	PDGF-BB: Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων Platelet-derived growth factor-BB
CVD: καρδιαγγειακή νόσος	POMC: προ-οπιομελανοκορτίνη proopiomelanocortin
ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση	PPARs: ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων

			Peroxisome proliferator-activated receptors
ΔΜΣ:	Δείκτης Μάζας Σώματος	QUICKI:	Ποσοτικός Δείκτης Ελέγχου της Ινσουλινοευαισθησίας Quantitative Insulin-sensitivity Check Index
DALY:	προσαρμοσμένα λόγω αναπηρίας έτη ζωής disability-adjusted life year	RCT:	τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη randomized controlled trial
ECM:	εξωκυττάρια θεμέλια ουσία extracellular matrix	ROS:	δραστικές μορφές οξυγόνου Reactive oxygen species
EM:	Έμφραγμα Μυοκαρδίου	ΣΑΠ:	συστολική αρτηριακή πίεση
EPC:	ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα Endothelial progenitor cells	ΣΔ2:	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II
GLUT:	Μεταφορείς γλυκόζης Glucose transporter	SMCs:	λεία μυϊκά κύτταρα smooth muscle cells
GnRH:	εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών Gonadotropin-Releasing Hormone	ΣΝ:	Στεφανιαία Νόσος
HbA1c:	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη	TC:	ολική χοληστερόλη
HB-EGF:	Αυξητικός επιδερμικός παράγοντας που μπορεί να δεσμεύεται με την ηπαρίνη Heparin Binding Epidermal Growth Factor	TG:	τριγλυκερίδιο triglyceride
HDL:	λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας High-density lipoprotein	TIMP1:	ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών-1 tissue inhibitor of metalloproteinases-1
HMW:	υψηλού μοριακού βάρους high molecular weight	TNF-α:	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α Tumor necrosis factor-alpha
HOMA:	Ομοιοστατικό Μοντέλο Αξιολόγησης homeostatic model assessment	VCAM-1:	αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 vascular cell adhesion molecule 1
ICAM-1:	διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 intracellular adhesion molecule-1	VEGF:	vascular endothelial growth factor
IL-1:	Ιντερλευκίνη-1 Interleukin-1	VSMC:	αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα Vascular smooth muscle cells
IL-6:	Ιντερλευκίνη-6 Interleukin-6	ΦΔ:	Φυσική Δραστηριότητα
IRS:	υπόστρωμα του υποδοχέα ινσουλίνης Insulin receptor substrate	WHO:	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ (CVD)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, τα οποία προσβάλλουν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία και περιλαμβάνουν:

- **Στεφανιαία νόσο:** Προκαλείται από στένωση των αιμοφόρων αγγείων (στεφανιαίων) που αιματώνουν τον καρδιακό μυ.
- **Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο:** Πρόκειται για τη διαταραχή της εγκεφαλικής αιματικής κυκλοφορίας. Μπορεί να προκληθεί είτε από διακοπή της αιματικής ροής του εγκεφάλου (ισχαιμικό επεισόδιο), είτε από ρήξη των εγκεφαλικών αγγείων (αιμορραγικό επεισόδιο).
- **Ρευματική νόσο της καρδιάς:** Πρόκειται για βλάβη του καρδιακού μυ και των βαλβίδων της καρδιάς, η οποία προκαλείται από ρευματικό πυρετό μετά από ένα επεισόδιο στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας.
- **Συγγενή Καρδιοπάθεια:** Πρόκειται για ανωμαλίες των καρδιαγγειακών δομών π.χ. μεσοκοιλιακά ή μεσοκολπικά ελλείμματα, ανωμαλίες των βαλβίδων, ανωμαλίες των καρδιακών κοιλοτήτων, οι οποίες υπάρχουν από τη γέννηση.
- **Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή:** Πρόκειται για απόφραξη του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων με θρόμβους, οι οποίοι μπορεί να αποσπαστούν και μέσω της κυκλοφορίας να καταλήξουν στον πνεύμονα.
- **Περιφερική αρτηριοπάθεια:** Πρόκειται για νόσο των περιφερικών αγγείων που αρδεύουν τα άνω και κάτω άκρα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι συχνότερες μορφές καρδιαγγειακής νόσου είναι η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακά νοσήματα, παρά από οποιαδήποτε άλλη αιτία, αντιπροσωπεύοντας για το 2012 το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως [1], [2].

1.1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Παρά τη τεράστια πρόοδο των γνώσεων μας όσον αφορά την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία της αθηροθρόμβωσης, η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) παραμένει μια σημαντική αιτία αναπηρίας και πρόωρου θανάτου σε όλο τον κόσμο. Ο WHO εκτιμά ότι σε παγκόσμιο επίπεδο 17,6 εκατομμύρια άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους εξαιτίας της καρδιαγγειακής νόσου το 2012 [3], ενώ, σύμφωνα με τις προβλέψεις το νούμερο αυτό θα αγγίξει τα 23,3 εκατομμύρια μέχρι το 2030. Αξίζει να σημειωθεί ότι πέρα από τον αριθμό των θανάτων, το 2012 η καρδιαγγειακή νόσος, σε παγκόσμιο επίπεδο, ήταν υπεύθυνη για 393,8 εκατομμύρια (14,4%) προσαρμοσμένα λόγω αναπηρίας έτη ζωής (Disability Adjusted Life Years, DALY). Πρόκειται για μια σημαντική αύξηση από το 2000 όπου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 12.3% (352,8 εκατομμύρια) [3]. Αυτή η τεράστια αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου κατά την τελευταία δεκαετία οφείλεται κυρίως στην αυξανόμενη επίπτωση σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.

Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο δεν κατανέμεται ισομερώς σ' όλο τον κόσμο. Το 2012, οι αναπτυγμένες και οι περιοχές στον Καύκασο και την Κεντρική Ασία είχαν τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο στον κόσμο (>400 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού, και στα δύο φύλα). Τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο εκτιμήθηκαν για την περιοχή της Ωκεανίας (85 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού, και στα δύο φύλα) [4]. Στην **εικόνα 1** φαίνονται οι γεωγραφικές διαφορές στη θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου.

Το φορτίο της καρδιαγγειακής νόσου είναι υψηλότερο στους άνδρες όσο μεγαλώνουν. Αυτό ισχύει μέχρι να περάσουν οι γυναίκες στην εμμηνόπαυση, οπότε και παρουσιάζουν ταχύτερη αύξηση της CVD θνησιμότητας. Ωστόσο, αυτό που παρατηρείται σταθερά ανεξαρτήτως χώρας ή φύλου, είναι η ραγδαία αύξηση της CVD θνησιμότητας σε ηλικία >60 ετών [3].

Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, τα ποσοστά θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) έχουν μειωθεί στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Η μείωση της κατανάλωσης καπνού συνέβαλε σημαντικά στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας, αλλά η βελτίωση στην

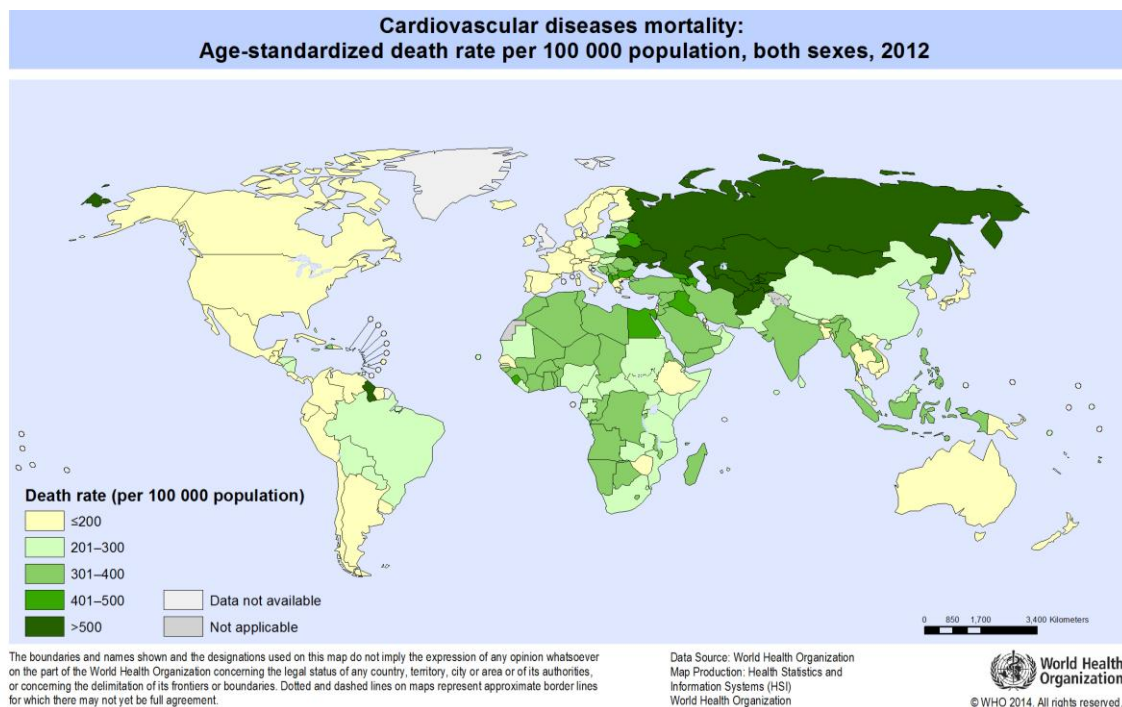
ιατρική περίθαλψη έπαιξε επίσης κάποιο ρόλο [4]. Όσον αφορά την Ελλάδα, θεωρούνταν παραδοσιακά ως μια χώρα με χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατες έρευνες, όμως, δείχνουν μια στροφή προς έναν επιβλαβή τρόπο ζωής, που περιλαμβάνει μείωση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή, αύξηση του επιπολασμού της υπερβαρότητας και της παχυσαρκίας, ακόμα και σε νεαρότερες ηλικίες, και εμμένοντα υψηλά ποσοστά καπνίσματος στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις λοιπόν αυτές, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην Ελλάδα αυξάνονται με ανησυχητικούς ρυθμούς, παρά τα δεδομένα από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες όπου δείχνουν μείωση της CVD θνησιμότητας [5].

Η πρώτη καλά τεκμηριωμένη μελέτη που ασχολήθηκε με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν η μελέτη των Επτά Χωρών, στα τέλη της δεκαετίας του 1950, η οποία συμπεριέλαβε συνολικά 16 υποπληθυσμούς ανδρών ηλικίας 40-59 ετών από 7 συνολικά χώρες. Η Ελλάδα ήταν μία από αυτές τις χώρες και 1215 άνδρες από αγροτικές περιοχές της Κέρκυρας και της Κρήτης συμμετείχαν στην μελέτη. Στις αναλύσεις που ακολούθησαν διαπιστώθηκε ότι οι ελληνικές περιοχές εμφάνισαν αξιοσημείωτα χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακών θανάτων σε σχέση με τους υπόλοιπους υπό έρευνα υποπληθυσμούς [6]. Η ίδια μελέτη διαπίστωσε αύξηση του επιπολασμού της καρδιαγγειακής νόσου με την πάροδο των ετών. Χαρακτηριστικά διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της ΣΝ στην Κρήτη ήταν 0,7% το 1960, σε σύγκριση με 9,5% το 1991 ενώ η υπερτασική καρδιοπάθεια αυξήθηκε από 3,4% το 1960 σε 4,8% το 1991. Αυτή η αύξηση του επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων συσχετίστηκε με διατροφικές αλλαγές καθώς και με αλλαγές στον τρόπο ζωής που έχουν λάβει χώρα στην Κρήτη τις τελευταίες δεκαετίες [7].

Η αυξητική πορεία της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο στον ελληνικό πληθυσμό επιβεβαιώθηκε και από μεταγενέστερες μελέτες. Σύμφωνα με τους Chimonas et al, ο αριθμός των εμφραγμάτων ανά 100.000 άνδρες ηλικίας 30-69 ετών αυξήθηκε από 195 το 1981 σε 297 το 1988 και στις γυναίκες από 35 σε 52. Μάλιστα διαπιστώθηκε ότι, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 15 ετών (1980-1995), ο αριθμός των νοσηλευομένων ασθενών που έπασχαν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σχεδόν διπλασιάστηκε [8].

Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη κατά την περίοδο (2003-2004) σε έξι ελληνικές περιοχές (συμπεριλαμβανομένης της Αττικής), δηλαδή, στη Greek Acute Coronary Syndrome (GREECS) μελέτη, βρέθηκε ότι η ετήσια επίπτωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν 34 νέες περιπτώσεις ανά 10,000 άνδρες και 11 περιπτώσεις ανά 10.000 γυναίκες, γεγονός που υποδηλώνει μια σαφή διαφορά σε σχέση με το φύλο (3 φορές υψηλότερη στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες) [9].

Ακολούθησε η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, από την οποία προέρχονται και τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, και η οποία αξιολόγησε την 10-ετή επίπτωση (2002-2012) της καρδιαγγειακής νόσου σε ένα δείγμα ανδρών και γυναικών από την περιοχή της Αττικής, χωρίς CVD. Το 15,7% των συμμετεχόντων (19,7% άνδρες και 11,7% γυναίκες) από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ εμφάνισε ένα θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο. Τα ποσοστά αυτά υπογραμμίζουν ότι η επιβάρυνση της καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα, σε έναν πληθυσμό που παλαιότερα χαρακτηριζόταν ως "χαμηλού κινδύνου", και που σήμερα αντιμετωπίζει τις συνέπειες της οικονομικής κρίσης, είναι υψηλή [10].



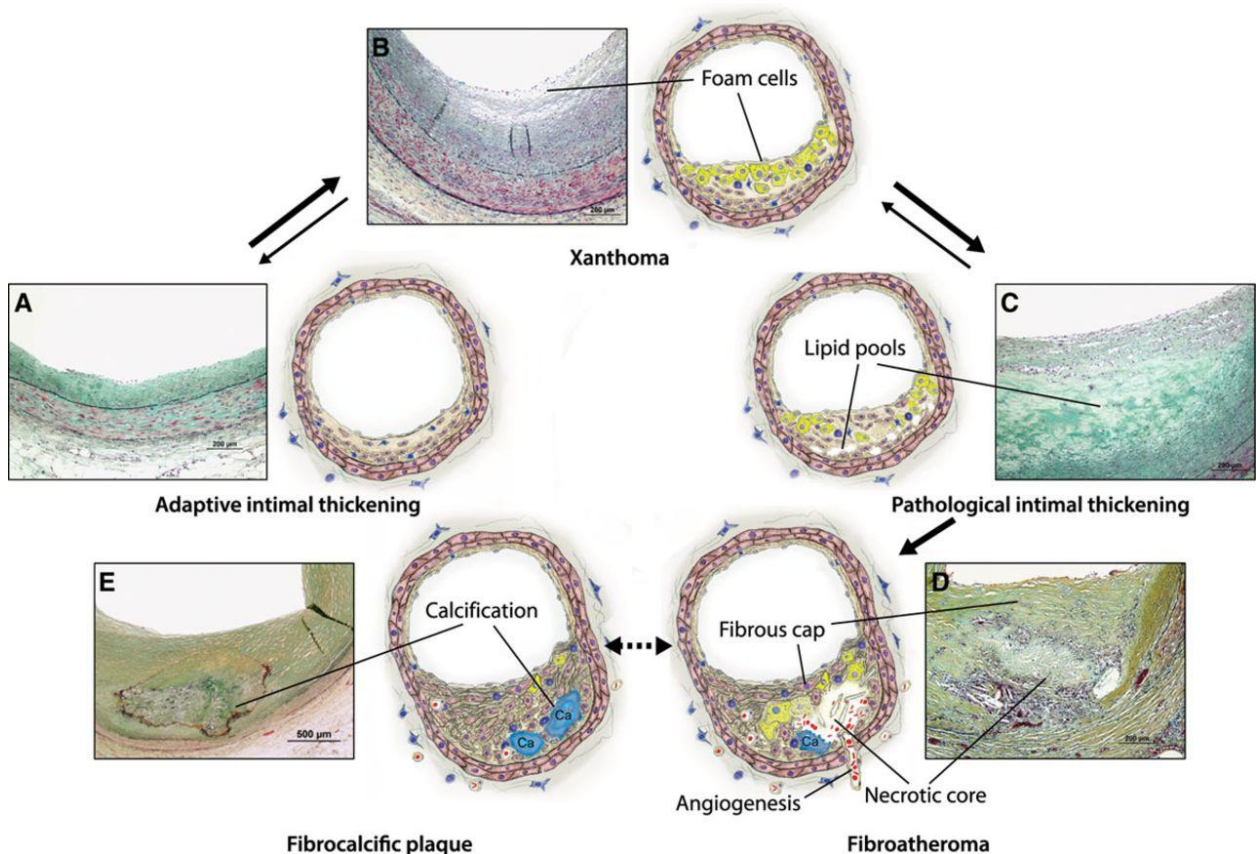
Εικόνα 1. Παγκόσμιος χάρτης που απεικονίζονται τα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο το 2012 (WHO) [11]

1.1.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αθηροσκλήρυνση είναι ο ένοχος για τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλική αγγειακή νόσο και την περιφερική αγγειακή νόσο. Επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία κάθε μεγέθους. Οι κύριες αρτηρίες που επηρεάζονται είναι η αορτή, οι στεφανιαίες, οι εγκεφαλικές, και οι ιγνυακές αρτηρίες [12].

Εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας

Η παθογένεση των αρτηριοσκληρυντικών αλλοιώσεων έχει προκύψει από την ανάλυση με μικροσκόπιο των αρτηριών σε διάφορες ηλικιακές ομάδες. Οι αθηρωματικές πλάκες χαρακτηρίζονται από διάφορες μορφές και στάδια εξέλιξης (Βλέπε **Εικόνα 2**) και ενδέχεται να διαφέρουν σημαντικά στη μορφολογία, ακόμα και στον ίδιο ασθενή [13].



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση των διαφόρων τύπων αθηρωματικών βλαβών σε εγκάρσιες τομές. **A**, Αντιδραστική πάχυνση του έσω χιτώνα που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων εντός του έσω χιτώνα. **B**, Ξάνθωμα ή λιπώδης ράβδωση που αντιστοιχεί στη συσσώρευση των αφρωδών κυττάρων στον έσω χιτώνα. Η παθολογική πάχυνση

του έσω χιτώνα στο C υποδηλώνει συσσώρευση εξωκυττάρων λιπιδίων απουσία εμφανούς νέκρωσης. D, Παρουσία νεκρωτικού πυρήνα, η βλάβη χαρακτηρίζεται ως ινοαθήρωμα. E, Ο νεκρωτικός πυρήνας και ο περιβάλλον ιστός μπορεί να ασβεστωθεί σε πιο προχωρημένες βλάβες [13].

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια προοδευτική διαδικασία που αρχίζει συνήθως στην παιδική ηλικία αλλά έχει κλινική εκδήλωση στη μέση και ύστερη ενήλικη ζωή. Το ενδοθήλιο διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην ομοιοστασία του αγγειακού συστήματος και είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία των αρτηριών έναντι της αθηροσκλήρωσης. Συνεπώς, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, έχει προταθεί ως το πρώτο βήμα στη έναρξη της αθηροσκλήρυνσης [14].

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ενδοθήλιο διατηρεί το φυσιολογικό αγγειακό τόνο μέσω απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Το ενδοθήλιο ρυθμίζει επίσης την αγγειακή διαπερατότητα σε στοιχεία του πλάσματος, την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, και τη θρόμβωση [15].

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επάγεται από όλους τους γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, του διαβήτη, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του οξειδωτικού στρες. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε έναν καταρράκτη γεγονότων, τα σημαντικότερα από τα οποία είναι η αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα, η προσκόλληση των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων και η απώλεια της αντιπηκτικής και αγγειοδιασταλτικής ικανότητας [14].

Αποτέλεσμα της αυξημένης διαπερατότητας είναι η συσσώρευση λιποπρωτεϊνών LDL στον έσω χιτώνα των αρτηριών, οι οποίες ακολούθως οξειδώνονται από δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου [14]. Οι οξειδωμένες LDL (oxLDL) περιέχουν λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, η οποία είναι ισχυρός χημειοτακτικός παράγοντας των μακροφάγων. Η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη αυξάνει την έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM- 1), το οποίο αυξάνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων [12]. Εκτός από τα προϊόντα των οξειδωτικά τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, οι κυτταροκίνες, όπως για παράδειγμα η IL-1 και ο TNF-α, αυξάνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα [14], [16]. Η κατευθυνόμενη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο

αρτηριακό τοίχωμα εξαρτάται από κυτταροκίνες που δρουν χημειοτακτικά, όπως η χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων (MCP-1). Η MCP-1 παράγεται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων, ως απόκριση σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Επίσης οι οξειδωτικά τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη παραγωγή MCP-1 στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα [17].

Αφού προσδεθούν στην επιφάνεια των κυττάρων του αρτηριακού ενδοθηλίου μέσω της αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς των μορίων προσκόλλησης, τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα αυτά φέρουν στην μεμβράνη τους υποδοχείς που αναγνωρίζουν τις LDLox, όπως οι υποδοχείς-καθαριστές A, οι CD-36, και οι ToII-like υποδοχείς. Τα φαγοκύτταρα φαγοκυτταρώνουν τα λιπίδια και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, που παρουσιάζονται με ένα κυτταρόπλασμα γεμάτο σταγονίδια λίπους [14]. Έτσι έχουμε τον σχηματισμό των «λιπωδών ραβδώσεων» (**Εικόνα 2B**) που αντιπροσωπεύει την αρχική βλάβη της αθηρωμάτωσης. Η λιπώδης ράβδωση αποτελείται από φορτωμένα με λιπίδια αφρώδη κύτταρα μαζί με T-λεμφοκύτταρα [16].

Πολλές λιπώδεις ραβδώσεις δεν προχωρούν περαιτέρω, αλλά κάποιες εξελίσσονται σε προχωρημένες αθηροσκληρωτικές βλάβες. Το καθοριστικό χαρακτηριστικό είναι η συσσώρευση εξωκυττάρων λιπιδίων στον έσω χιτώνα. Αρχικά, είναι ορατές μικρότερες δεξαμενές λιπιδίων κάτω από τις στοιβάδες των αφρωδών κυττάρων χωρίς να διαταράσσεται η δομή του έσω χιτώνα. Αυτός ο τύπος βλάβης ονομάζεται παθολογική πάχυνση του έσω χιτώνα (**Εικόνα 2C**) και παρατηρείται στις στεφανιαίες αρτηρίες συνήθως σε ηλικία από 20 έως 30 ετών. Σε ορισμένες βλάβες, παρατηρείται ο σχηματισμός του νεκρωτικού πυρήνα (ή αλλιώς λιπώδη πυρήνα) από την αύξηση και επακόλουθη σύντηξη των μικρών και μεμονωμένων συναθροίσεων των εξωκυττάρων λιπιδίων. Ο λιπώδης πυρήνας επιφέρει σημαντική αποδιοργάνωση στη δομή του έσω χιτώνα. Όταν είναι παρών ο νεκρωτικός πυρήνας, η βλάβη χαρακτηρίζεται ως ινοαθήρωμα (**Εικόνα 2D**). Ως μια σημαντική αιτία για την ανάπτυξη του νεκρωτικού πυρήνα θεωρείται η απόπτωση και η δευτεροπαθής νέκρωση των αφρωδών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων (SMCs) [13].

Στη συνέχεια, τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από το μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος στον έσω χιτώνα ως αντίδραση ανταπόκρισης σε κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που παράγονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών και φλεγμονωδών κυττάρων. Τα VSMC εναποθέτουν κολλαγόνο και άλλες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) οδηγώντας τελικά στο σχηματισμό της ινώδους κάψας [16].

Καθώς οι αθηρωματικές αλλοιώσεις αναπτύσσονται, επέρχεται αγγειογένεση. Αναπτύσσονται νέα μικραγγεία, τα οποία προέρχονται συνήθως από τα τροφοφόρα αγγεία (vasa vasorum) του έξω χιτώνα, και που μπορεί να λειτουργήσουν ως η πύλη εισόδου των μονοκυττάρων και ανοσοκυττάρων. Επίσης, τα μικραγγεία της πλάκας είναι εύθραυστα και επιρρεπή σε ρήξεις προκαλώντας τοπική εξαγγείωση πρωτεϊνών πλάσματος και ερυθροκυττάρων. Τέτοιες αιμορραγίες στο εσωτερικό της πλάκας είναι συνηθισμένες και μπορούν να επεκτείνουν το νεκρωτικό πυρήνα, προκαλώντας ταχεία εξέλιξη της βλάβης. Μια άλλη όχι ασυνήθιστη πηγή αιμορραγίας στη πλάκα είναι η εξαγγείωση αίματος μέσω ρήξης της ινώδους κάψας [13].

Δεν εμφανίζουν την ίδια τάση να υφίστανται ρήξεις όλες οι αθηρωματικές αλλοιώσεις. Οι ευάλωτες (ή αλλιώς ασταθείς) πλάκες χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός νεκρωτικού πυρήνα πλούσιου σε λιπίδια, μιας λεπτής ινώδους κάψας, η οποία είναι τυπικά <65 μm, και από υψηλή περιεκτικότητα σε μακροφάγα. Η λέπτυνση της ινώδους κάψας εμπλέκει πιθανόν ταυτόχρονα δύο μηχανισμούς. Ο ένας είναι η σταδιακή απώλεια των SMCs από την ινώδη κάψα. Οι ραγείσες κάψες περιέχουν λιγότερα SMCs και λιγότερο κολλαγόνο σε σχέση με τις άθικτες, και τα SMCs συνήθως απουσιάζουν στη θέση ρήξης της πλάκας. Ταυτόχρονα, τα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα που έχουν διηθήσει τη βλάβη, εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs), που αποδομούν την ECM στην ινώδη κάψα, με αποτέλεσμα τη λέπτυνση της. Μια ευάλωτη πλάκα είναι πιο επιρρεπή σε ρήξη λόγω της λεπτής κάψας και του νεκρωτικού πυρήνα [13], [18].

Οποιαδήποτε διάβρωση ή ρήξη αυτών των υψηλού κινδύνου ευάλωτων πλακών θα οδηγήσει σε έκθεση των συστατικών του νεκρωτικού πυρήνα στην κυκλοφορία του αίματος, η οποία

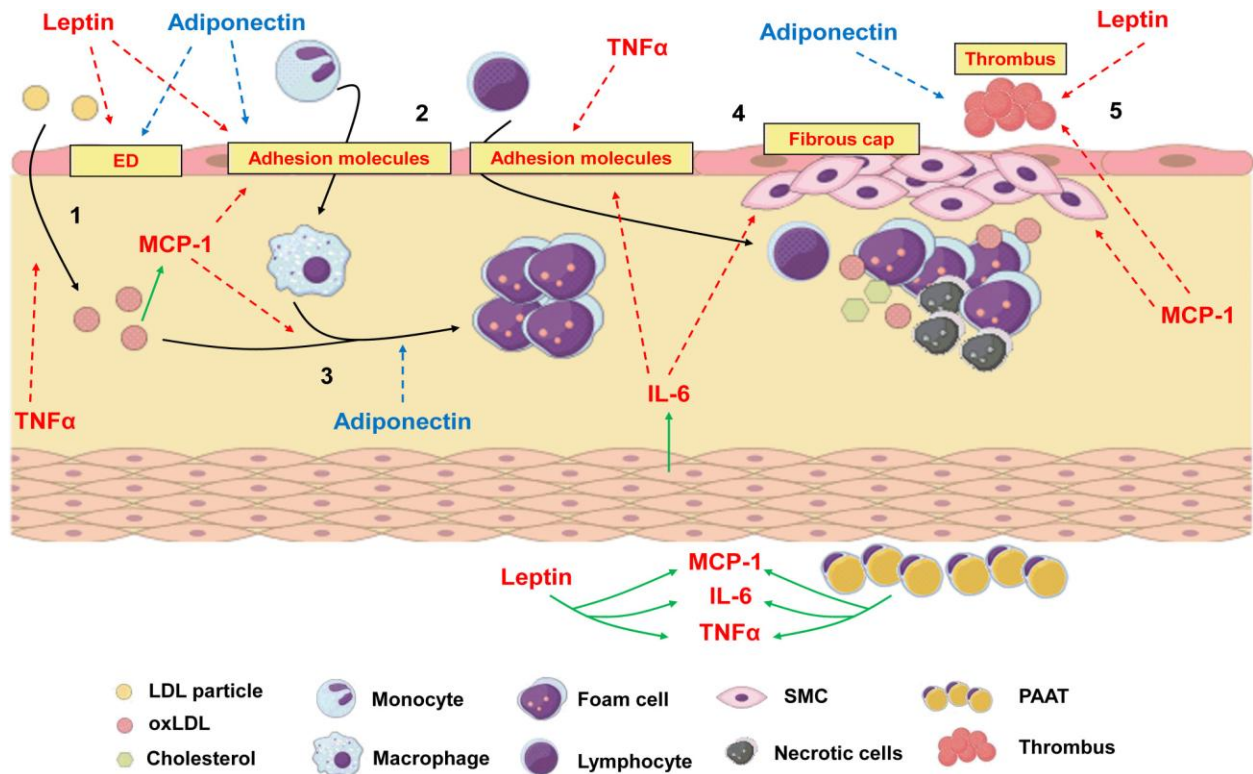
προκαλεί την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα και τον επακόλουθο σχηματισμό ινώδους (καταρράκτης της πήξης) και, ταυτόχρονα, τη στρατολόγηση κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και φλεγμονωδών κυττάρων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του εκτεθέντος περιεχομένου της αθηροσκληρωτικής πλάκας, των υποδοχέων των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης οδηγεί τελικά σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συσσώρευση και επακόλουθο σχηματισμό ενός θρόμβου (δηλ. αθηροθρόμβωση) που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον αρτηριακό αυλό οδηγώντας σε εμφάνιση οξέων ισχαιμικών συνδρόμων [19].

Φλεγμονή και αθηροσκλήρυνση

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του αρτηριακού τοιχώματος που χαρακτηρίζεται από τη συμμετοχή τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας [19]. Όπως γίνεται φανερό από τα ανωτέρω, η φλεγμονώδης διαδικασία εμπλέκεται σε κάθε στάδιο εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης, από την έναρξη μέχρι τελικά τη ρήξη της πλάκας. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που υφίστανται φλεγμονώδη ενεργοποίηση εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και προκαλούν τη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως μονοκυττάρων τα οποία τότε διεισδύουν στον έσω χιτώνα. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές ενισχύουν την πρόσληψη οξειδωτικά τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών και το σχηματισμό γεμάτων με λιπίδια μακροφάγων. Τα T κύτταρα επίσης εισέρχονται στον έσω χιτώνα και εκκρίνουν κυτταροκίνες, οι οποίες ακολούθως ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των SMCs. Αργότερα, κατά τη διαδικασία, φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να αποδυναμώσουν την προστατευτική ινώδη κάψα του αθηρώματος, οδηγώντας πιθανόν σε θρόμβωση και εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [12].

Βασικοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές της αθηρωματικής διαδικασίας είναι ο TNF-α και η CRP, οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση άλλων σημαντικών χημειοκινών, κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης. Στο εσωτερικό της αθηροσκληρωτικής βλάβης παρατηρείται αυξημένη έκφραση του TNF-α. Συσχετίζεται επίσης με τη βαρύτητα της περιφερικής αρτηριακής νόσου, ενώ προβλέπει την έκταση του αθηρωματικού φορτίου των καρωτίδων, και αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η CRP επίσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα [14].

Είναι σαφές ότι οποιοσδήποτε παράγοντας εμπλέκεται στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του αθηρώματος. Οι επιδράσεις των λιποκινών στην αθηρογένεση απεικονίζονται στην **Εικόνα 3** [20].



Εικόνα 3. Η διαδικασία της αθηρογένεσης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες λιποκίνες. 1: Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μετανάστευση των λιποπρωτεϊνών LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο μπορεί να επιδεινωθεί από τη λεπτίνη και τον TNF-α. Η αδιπονεκτίνη, η οποία είναι μειωμένη στην παχυσαρκία, επαναφέρει την ενδοθηλιακή λειτουργία. 2: Μόλις διεισδύσουν στον υποενδοθηλιακό χώρο, οι LDL οξειδώνονται (oxLDL), γεγονός που σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της MCP-1. Η λεπτίνη, η IL-6, η MCP-1 και ο TNF-α αυξάνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο και αυξάνουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. 3: Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα υπό το ερέθισμα της MCP-1 και προσλαμβάνουν oxLDL με αποτέλεσμα το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την πρόσληψη των oxLDL και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. 4: Η IL-6 μπορεί να παραχθεί από τα τοπικά λεία μυϊκά κύτταρα (SMC) κάτω από το ερέθισμα της αγγειοτενσίνης II. Μαζί με τη MCP-1, αυξάνει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των SMC και την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας για να σχηματιστεί μία ινώδης κάψα γύρω από έναν πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα. 5: Λόγω διέγερσης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας και προθρομβωτικών μορίων, η MCP-1 και η λεπτίνη ευνοούν τη ρήξη της πλάκας και το σχηματισμό θρόμβου, ενώ η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τη θρόμβωση. Ο περιαγγειακός λιπώδης ιστός (PAAT) και η λεπτίνη επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών λιποκινών. Τα κόκκινα βέλη αντιπροσωπεύουν προ-φλεγμονώδεις οδούς που διεγείρονται κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας και συμβάλουν στην αθηρογένεση. Τα μπλε βέλη αντιπροσωπεύουν αντι-φλεγμονώδη μονοπάτια που αναστέλλονται κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας δεδομένου ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι χαμηλά. Τα πράσινα βέλη αντιπροσωπεύουν την παραγωγή ή τη διέγερση της έκκρισης λιποκινών [20].

1.1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αποσαφήνιση των παραγόντων που προδιαθέτουν για καρδιαγγειακά νοσήματα παρέχοντας έτσι δυνατότητα για πρόληψη της νόσου. Το 1948, αναγνωρίζοντας την ανάγκη για μια καρδιαγγειακή ερευνητική μελέτη προκειμένου να διερευνηθούν τα αίτια της καρδιαγγειακής νόσου, ξεκίνησε η μελέτη Framingham. Η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρωτοπόρο επιδημιολογική μελέτη αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης της νόσου [21]. Η πρωτοπόρα αυτή μελέτη που διεξήχθη στις Η.Π.Α έδωσε το έναυσμα για περαιτέρω έρευνα και σε άλλες χώρες υψηλού εισοδήματος. Στα τέλη της δεκαετίας του 1950, ο Ancel Keys και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 12.763 μεσήλικες άνδρες από 7 κράτη (ΗΠΑ, Ελλάδα, Ιαπωνία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ιταλία, Φινλανδία, Ολλανδία). Η μελέτη αυτή εκτίμησε τη σχέση διαφόρων παραγόντων, με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου. Ήταν η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που αναζήτησε πολιτιστικές διαφορές και συνέκρινε τα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με διαφορές στη διατροφή [22]. Πολύ πιο πρόσφατα, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, ο WHO διεξάγει την μεγαλύτερη, σύγχρονη, επιδημιολογική μελέτη στην καρδιολογία, η οποία συμπεριλαμβάνει 38 υπο-πληθυσμούς από 21 χώρες. Η μελέτη αυτή είναι γνωστή με την ονομασία MONICA WHO project, και η οποία ανέδειξε για μια ακόμα φορά τις διαφορές στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των πληθυσμών.

Βασισμένοι στις προαναφερθείσες επιδημιολογικές μελέτες αλλά και σε άλλες μελέτες παρέμβασης είμαστε μάρτυρες, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία, μιας μεγάλης προόδου που αφορούσε στην διερεύνηση της αιτιολογίας, την παθοφυσιολογία αλλά και τη θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου [23].

Η αιτιολογία της καρδιαγγειακής νόσου είναι πολυπαραγοντική. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, και οι διαιτητικές συνήθειες, και ως εκ τούτου μπορούν να τροποποιηθούν.

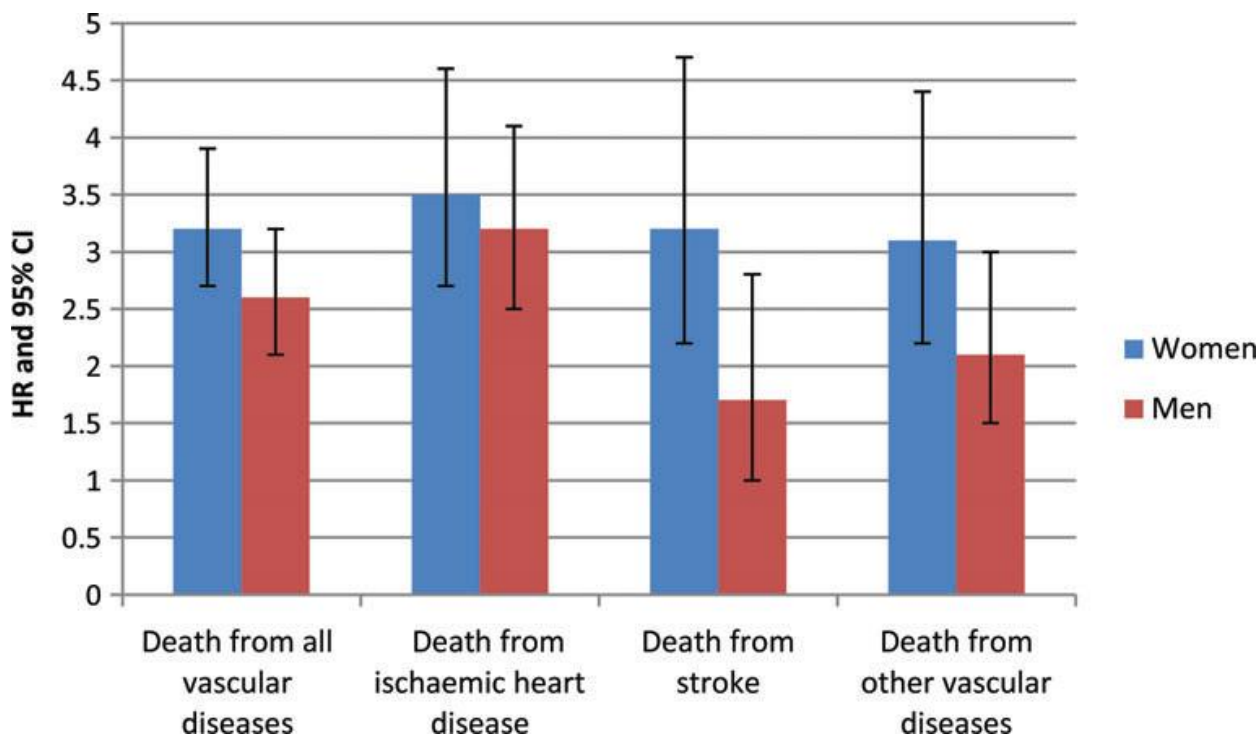
Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, και η δυσλιπιδαιμία, ενώ μη-τροποποιήσιμοι είναι η ηλικία και άρρεν φύλο [24].

1.1.2.1. Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι η κύρια αποτρέψιμη αιτία θανάτου παγκοσμίως, υπεύθυνη για 0,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, ή αλλιώς για το 12% του συνόλου των θανάτων. Από το σύνολο των θανάτων που αποδίδονται στο κάπνισμα, το 29% οφείλονται σε κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Περίπου οι μισοί τακτικοί καπνιστές θα πεθάνουν από ασθένεια που σχετίζεται με τον καπνό, χάνοντας κατά μέσο όρο 10 χρόνια ζωής σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Το ποσοστό των θανάτων που οφείλονται στο κάπνισμα είναι μεγαλύτερο σε χώρες υψηλού εισοδήματος, όπου είναι 18% και υπερβαίνει το ποσοστό των θανάτων που αποδίδονται στην υψηλή πίεση του αίματος (17%) ή στην υπερβαρότητα και την παχυσαρκία (8,4%). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αριθμός των θανάτων λόγω καπνίσματος αυξάνεται και το βάρος μετατοπίζεται από τις χώρες υψηλού εισοδήματος στις χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος [25].

Σύμφωνα με τον Ειδικό Ευρωβαρόμετρο (2015) το 26% των Ευρωπαίων είναι καπνιστές[26]. Στην Ελλάδα, δύο πρόσφατες έρευνες, η «Hellas Health I» το 2006 και η έρευνα του Ευρωβαρόμετρου για το κάπνισμα το 2009 έδειξαν σαφώς ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος στους ενήλικες στην Ελλάδα παραμένει >40% [27]. Ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι επίσης υψηλός στους νέους στην Ελλάδα. Συγκεκριμένα, το 24,6% των νέων ηλικίας 15 έως 24 ετών (άνδρες 33,4%, γυναίκες 16,5%) καπνίζουν καθημερινά [26].

Η χρήση του καπνού είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Το κάπνισμα αυξάνει δύο έως τρεις φορές τον κίνδυνο θανάτου ενός ατόμου από όλες τις αγγειακές παθήσεις. Βλέπε **Εικόνα 4**. Παγκοσμίως, το 10-30% όλων των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλονται στον καπνό. Μεταξύ των ανδρών ηλικίας 30-44 ετών, ωστόσο, το 48% των καρδιαγγειακών θανάτων οφείλονται στη χρήση καπνού. Ο επιπλέον καρδιαγγειακός κίνδυνος των καπνιστών αυξάνει με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν καθημερινά, αλλά υπάρχει ακόμη και για τους καπνιστές των ενός έως πέντε τσιγάρων την ημέρα [25].



Εικόνα 4. Καρδιαγγειακή θνησιμότητα για τους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. HR: λόγος επιπτώσεων CI: διάστημα εμπιστοσύνης [25].

Κάπνισμα και καρδιαγγειακές παθήσεις - Μηχανισμοί

Το κάπνισμα έχει πολλαπλές αρνητικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα προάγοντας την αθηρογένεση και πυροδοτώντας οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο καπνός του τσιγάρου επάγει την καρδιαγγειακή νόσο μέσω ενδοθηλιακής βλάβης, σχηματισμού αθηρώματος και κατά κύριο λόγο μέσω προθρομβωτικής δράσης. Οι συνέπειες του καπνίσματος στην καρδιαγγειακή νόσο μεσολαβούνται μέσω τριών κυρίων συστατικών: της νικοτίνης, του μονοξειδίου του άνθρακα(CO), και των οξειδωτικών αερίων. Βλέπε **Εικόνα 5**.

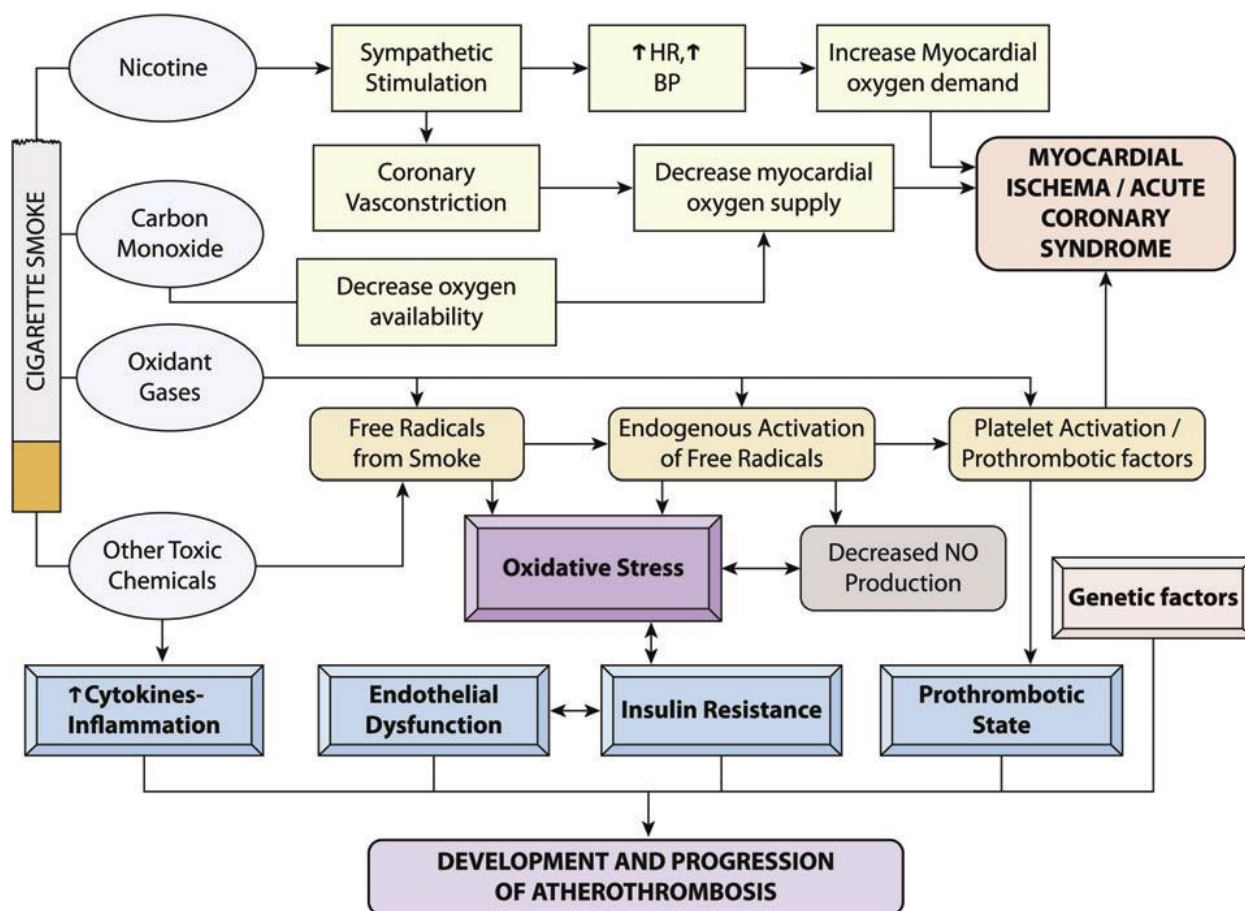
Η νικοτίνη προσδένεται σε νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο και δρα ως συμπαθητικομιμητικός παράγοντας. Διεγείρει την απελευθέρωση των κατεχολαμινών, οδηγώντας σε αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου αυξάνοντας το μυοκαρδιακό έργο και τις ανάγκες σε οξυγόνο. Η νικοτίνη προκαλεί επίσης αγγειοσυσπασση μέσω της δράσης της στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς και επάγοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη αιματική ροή στα στεφανιαία και τα εγκεφαλικά αγγεία.

Το μονοξείδιο του άνθρακα παράγεται από την καύση και βρίσκεται στον καπνό των τσιγάρων. Δεσμεύεται πιο εύκολα από ό, τι το οξυγόνο στην αιμοσφαιρίνη και μειώνει την παροχή οξυγόνου στα όργανα του σώματος. Οδηγεί σε σχετική υποξαιμία που μπορεί να επισπεύσει τα ισχαιμικά επεισόδια. Επιπλέον, σε απάντηση στην υποξαιμία, η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνεται οδηγώντας σε υπεργλοιότητα, η οποία συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα των καπνιστών.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει υψηλά επίπεδα οξειδωτικών αερίων όπως οξείδιο του αζώτου και ελεύθερες ρίζες. Αυτά επάγουν τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και την οξείδωση των λιπιδίων, τα οποία είναι μεσολαβητές στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης συμβάλουν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη θρομβογένεση, και την ενίσχυση της πηκτικότητας μέσω αύξησης του ινωδογόνου του πλάσματος. Άλλα συστατικά του καπνού των τσιγάρων, όπως τα μέταλλα και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, βλάπτουν επίσης τα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμβάλλουν στην αθηροσκλήρυνση.

Η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέεται με το κάπνισμα διαμεσολαμβάνεται επίσης μέσω άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η αύξηση της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, η μείωση της HDL-χοληστερόλης, ο αυξημένος κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2, και πιθανώς η αύξηση της αρτηριακής πίεσης [25].

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι μεταξύ βαρέων καπνιστών και μη καπνιστών, υπάρχει έντονη διαφορά στη μεθυλίωση του DNA στο γονίδιο F2RL3. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί τον PAR-4 (Proteinase-activated receptor 4) ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί στην καρδιαγγειακή παθοφυσιολογία, και ιδιαίτερα όσον αφορά τη φλεγμονή και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [28]. Είναι αξιοσημείωτο ότι μια πρόσφατη προοπτική μελέτη με 1206 συμμετέχοντες με σταθερή στεφανιαία νόσο, έδειξε ισχυρή συσχέτιση της μεθυλίωσης του F2RL3 με τη θνησιμότητα προτείνοντας ότι μεθυλίωση στο F2RL3 ίσως είναι μεσολαβητής των βλαβερών επιπτώσεων του καπνίσματος [29].



Εικόνα 5. Επισκόπηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καπνού στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου [30]. HR: καρδιακός ρυθμός, BP: η αρτηριακή πίεση, NO: μονοξείδιο του αζώτου.

1.1.2.2. Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας

Η εξέλιξη από το κυνήγι και τη συγκομιδή στη γεωργία, και ύστερα στην βιομηχανοποίηση, είχε ριζική επίδραση στα επίπεδα της ανθρώπινης φυσικής δραστηριότητας (ΦΔ). Σε σχέση με τους πρωτόγονους πολιτισμούς όπου απαιτούνταν μεγάλα ποσά ενεργειακών δαπανών για την επιβίωση στο φυσικό περιβάλλον, οι ανθρώπινες ενεργειακές δαπάνες έχουν προοδευτικά μειωθεί. Τα τρέχοντα επίπεδα ΦΔ είναι αναμφισβήτητα τα χαμηλότερα στην ανθρώπινη ιστορία, με ιδιαίτερα σημαντική πτώση τις τελευταίες γενεές και με τις μελλοντικές προβλέψεις να δείχνουν περαιτέρω πτώση σε παγκόσμιο επίπεδο. Αυτό οφείλεται στην αυτοματοποίηση, τις μεταφορές και σε άλλες κοινωνικές και

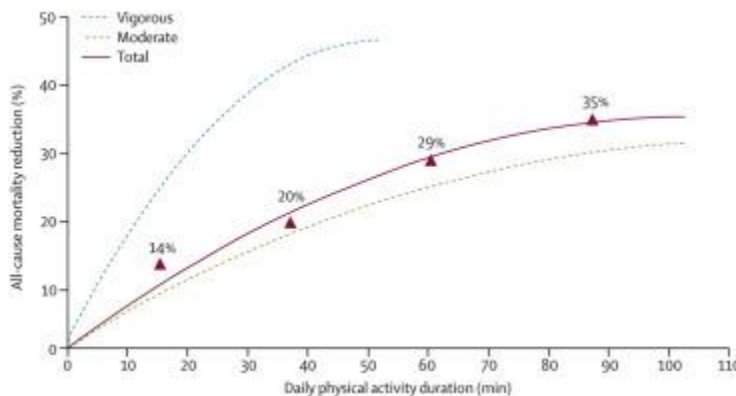
περιβαλλοντικές αλλαγές, καθώς και στην αύξηση του χρόνου μπροστά από οθόνη (υπολογιστές, τηλεόραση, κλπ). Τα μη μεταδοτικά προβλήματα υγείας που ταλαιπωρούν τις σημερινές κοινωνίες, όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος, οφείλονται αναμφισβήτητα και στο γεγονός ότι τα επίπεδα ΦΔ είναι σημαντικά διαφορετικά από εκείνα για τα οποία οι άνθρωποι είχαν γενετικά προγραμματιστεί [31].

Μεγάλος αριθμός μελετών καταδεικνύουν ότι ένας σωματικά ενεργός τρόπος ζωής συνδέεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης CVD. Συγκεκριμένα, όπως προκύπτει από δεδομένα από 52 χώρες (μελέτη INTERHEART), περίπου το 80% της νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με CVD θα μπορούσε να προληφθεί με την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής (σωματική δραστηριότητα, υγιεινή διατροφή, υγιές σωματικό βάρος και όχι κάπνισμα) [32]. Η ανασκόπηση του Blair το 2001, που περιελάμβανε 67 προοπτικές μελέτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα άτομα με τακτική σωματική δραστηριότητα είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τα άτομα που ακολουθούσαν καθιστική ζωή και επίσης παρατηρήθηκε μια αντίστροφη δοσο-εξαρτώμενη δράση σε όλες τις κατηγορίες σωματικής δραστηριότητας [33]. Επιπλέον, η ανασκόπηση της Kruk το 2007, πρότεινε ότι η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 49% [34]. Μια μετα-ανάλυση 21 προοπτικών μελετών βρήκε ότι υψηλό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας ελεύθερου χρόνου και μέτριο επίπεδο επαγγελματικής ΦΔ μείωσε το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο στους άνδρες και τις γυναίκες κατά 20-30% και 10-20% αντιστοίχως [35]. Ομοίως, σε μια μετα-ανάλυση σε γυναίκες, η σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (20-30%) στις γυναίκες με έναν δοσο-εξαρτώμενο τρόπο [36].

Σύμφωνα με τον WHO, το 2010, το 23% των ενηλίκων ηλικίας 18+ ετών ήταν ανεπαρκώς δραστήριοι (άνδρες 20% και γυναίκες 27%). Οι περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου (31%) και της Αμερικής (32%) είχαν τον υψηλότερο επιπολασμό ανεπαρκούς σωματικής δραστηριότητας, ενώ ο επιπολασμός ήταν χαμηλότερος στην Νοτιοανατολική Ασία (15%) και στην Αφρική (21%). Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, σχεδόν δύο στους τρεις δεν είναι σωματικά δραστήριοι. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, το 2001 ο επιπολασμός ανεπαρκούς σωματικής δραστηριότητας στους άνδρες και τις γυναίκες ήταν

58,7% και 61,8% αντιστοίχως, ενώ το 2006 ο επιπολασμός αυξήθηκε σε 69% για τους άνδρες και σε 73,2% για τις γυναίκες. Η αξιοσημείωτη αυτή αύξηση στο ποσοστό των γυναικών και ανδρών που δεν ήταν φυσικά δραστήριοι αποκαλύπτει ότι ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής εξαπλώνεται με ανησυχητικό ρυθμό στον ελληνικό πληθυσμό [37].

Αν και είναι καλά αναγνωρισμένο ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει το CVD κίνδυνο, δεν υπάρχουν ακόμη οριστικές απαντήσεις για τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης που προσφέρει τη βέλτιστη προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν είτε 150 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα, είτε 75 λεπτά έντονης έντασης δραστηριότητα, ή κάποιο συνδυασμό μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητα εβδομαδιαίως. Επιπλέον, συνιστώνται 2 συνεδρίες ασκήσεων αντίστασης την εβδομάδα. Παρά το γεγονός ότι οι συστάσεις αυτές είναι ομόφωνες και βασίζονται σε γενική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι ακόμα και ένα εβδομαδιαίο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κάτω από αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες, σχετίζεται παρ' όλα αυτά με μείωση της θνησιμότητας (Βλέπε **Εικόνα 6**). Έτσι, ακόμα και όταν δεν επιτυγχάνονται τα συνιστώμενα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, το να αλλάξει μεγάλο μέρος του σωματικά αδρανούς πληθυσμού την καθιστική συμπεριφορά του, θα είχε θεωρητικά μια τεράστια επίδραση στη δημόσια υγεία όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα [38].



Εικόνα 6. Ημερήσια διάρκεια φυσικής δραστηριότητας και η μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε μια προοπτική μελέτη 416.175 ατόμων (199.265 άνδρες και 216.910 γυναίκες), οι οποίοι συμμετείχαν σε ένα πρότυπο πρόγραμμα ιατρικής εξέτασης στην Ταϊβάν μεταξύ 1996 και 2008 [39].

Φυσική Δραστηριότητα και καρδιαγγειακές παθήσεις - Μηχανισμοί

Έχουν προταθεί αρκετοί βιολογικοί μηχανισμοί για να εξηγήσουν την προστατευτική δράση της φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, η σωματική δραστηριότητα/άσκηση πιστεύεται ότι επηρεάζει ευνοϊκά την αθηρωματική διαδικασία (καθυστερεί την εξέλιξη της πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες), την ενδοθηλιακή λειτουργία, το προφίλ των λιπιδίων-λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, τη διαθεσιμότητα του οξυγονωμένου αίματος για τις ανάγκες του καρδιακού μυός, καθώς και τις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, ενισχύοντας παράλληλα τη μηχανική και τη μεταβολική λειτουργία της καρδιάς. Επίσης η φυσική δραστηριότητα προσφέρει προστασία από την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου μέσω μείωσης της φλεγμονής, ελέγχου του σωματικού βάρους των ασθενών, αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας και μείωσης των επιπέδων της κατάθλιψης [35], [40], [41].

1.1.2.3. Διαταραχές των λιπιδίων

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων μπορεί να διαταραχθεί με διάφορους τρόπους οδηγώντας σε αλλαγές στη λειτουργικότητα και/ή στα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, που συμβάλουν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης.

Η αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (TC) και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) αποτελεί το κυριότερο αντικείμενο έρευνας, κυρίως επειδή μπορούν να τροποποιηθούν από αλλαγές στο τρόπο ζωής και τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής. Τα στοιχεία που δείχνουν ότι η μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης προλαμβάνουν την καρδιαγγειακή νόσο βασίστηκαν σε αποτελέσματα από πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Πέρα από την αύξηση των δύο παραπάνω παραμέτρων, αρκετοί άλλοι τύποι δυσλιπιδαιμίας φαίνεται να προδιαθέτουν για καρδιαγγειακή νόσο με ποιο γνωστό τη «λιπιδική αθηρογόνος τριάδα» που χαρακτηρίζεται από αυξημένα τριγλυκερίδια, αυξημένη LDL και χαμηλή HDL.

Επιπρόσθετα, οι δυσλιπιδαιμίες μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική βαρύτητα σε υποομάδες ασθενών, οι οποίοι μπορεί να εμφανίζουν κάποια γενετική προδιάθεση ή συννοσηρότητα, γεγονός που χρήζει αυξημένης προσοχής για την αντιμετώπιση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου [24].

Παρ' όλο που η μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης παραμένει ο πρωταρχικός στόχος για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, έχει αναγνωριστεί, ότι εξακολουθεί να υπάρχει υψηλός υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος. Συνεπώς, υποτιμάται ένα σημαντικό ποσοστό πιθανών «υποψηφίων» για CVD, και ως εκ τούτου, προέκυψε η ανάγκη για την ταυτοποίηση νέων βιολογικών δεικτών, ιδίως από το μεταβολισμό των λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών, όπως apoB, apoA1, Lp(a), μη-HDL-C. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές αν οι νέοι βιοδείκτες μπορούν να προβλέπουν καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε σύγκριση με τους πιο παραδοσιακούς (LDL-C, HDL-C και TG) [42].

Είναι πλέον σαφές από πληθώρα μελετών ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART με 27.098 συμμετέχοντες σε 52 χώρες, η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με την εμφάνιση οξέος ΕΜ και μάλιστα με σχετικό λόγο (odds ratio) 3.25, τον μεγαλύτερο σε σχέση με άλλους μελετηθέντες παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα (2,87), οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (2.67), ο ΣΔ (2.37), και η υπέρταση (1.91)[32]. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη σε 27.673 γυναίκες, τόσο τα τυπικά λιπίδια (ιδιαίτερα ο λόγος TC/HDL-C) όσο και οι λιποπρωτεΐνες που υπολογίστηκαν με NMR (Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός) σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [43]. Σε μια μετα-ανάλυση 61 προοπτικών μελετών που συμμετείχαν συνολικά σχεδόν 900.000 άτομα, φάνηκε μια θετική συσχέτιση της ολικής χοληστερόλης με τη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιακή νόσο [44]. Πολλές είναι και οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές όπου αποδεικνύεται ότι η μείωση της χοληστερίνης που συνεπάγεται η θεραπεία με στατίνες, οδηγεί σε σημαντική μείωση της εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου και ΑΕΕ [45], [46].

Τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος ποικίλουν στα φυσιολογικά άτομα σε διαφορετικές κοινωνίες λόγω γενετικών διαφορών αλλά και διαφορών στον τρόπο ζωής όπως είναι οι διαφορές στη φυσική άσκηση και στις διαιτητικές συνήθειες. Στη πολυεθνική μελέτη του WHO (MONICA) project βρέθηκε ότι η τιμή της T-C σε 30 χώρες κυμαινόταν από 158 mg/dl στην Κίνα(Πεκίνο) έως 246 mg/dl στο Λουξεμβούργο στους άνδρες και από 162 mg/dl στην Κίνα(Πεκίνο) έως 246 mg/dl στο UK (Γλασκώβη) στις γυναίκες [47]. Όσον αφορά την Ελλάδα, στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της

υπερχοληστερολαιμίας το 2001 ήταν 39,9% και 35,2% σε άνδρες και γυναίκες αντιστοίχως, ενώ κατά τον επανέλεγχο το 2006 διαπιστώθηκε μία αξιοσημείωτη αύξηση με τα ποσοστά να φτάνουν στο 57,2% για τους άνδρες και στο 48,3% για τις γυναίκες [37].

Δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακές παθήσεις - Μηχανισμοί

Η αθηροσκλήρυνση είναι η υποκείμενη αιτία τόσο της στεφανιαίας νόσου, όσο και της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Σήμερα πληθώρα πειραματικών, κλινικών και επιδημιολογικών δεδομένων καθώς και τα εκπληκτικά αποτελέσματα μελετών παρέμβασης με στατίνες έχουν καθιερώσει την υπερχοληστερολαιμία ως ένα σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην αθηρογένεση. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) 100, που είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη των LDL, συνδέονται άμεσα με τον κίνδυνο για αθηροσκληρωτικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Πράγματι, η διήθηση και κατακράτηση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB στο αρτηριακό τοίχωμα είναι ένα κρίσιμο εναρκτήριο γεγονός που προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση και προάγει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης. Ο τραυματισμός της αρτηρίας προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου προάγοντας τη τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών και τη διείσδυση των μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά των λιπωδών ραβδώσεων της αθηροσκλήρυνσης. Η φλεγμονή των μακροφάγων οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και απελευθέρωση κυτταροκινών/χημειοκινών, προκαλώντας περαιτέρω οξείδωση των LDL/υπολειμμάτων, ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, στρατολόγηση μονοκυττάρων και σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Η HDL, η apoA-I, και η ενδογενής apoE παρεμποδίζουν τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες και προάγουν την εκροή χοληστερόλης για να μειώσουν το σχηματισμό βλαβών. Φλεγμονώδεις χημειοτακτικοί παράγοντες μακροφάγων διεγείρουν τη διείσδυση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Τα λεία μυϊκά κύτταρα παράγουν την εξωκυττάρια ουσία παρέχοντας ένα σταθερό ινώδη φραγμό ανάμεσα στους προθρομβωτικούς παράγοντες της πλάκας και τα αιμοπετάλια. Όταν δε λύεται η φλεγμονή, οδηγεί στο σχηματισμό ασταθών πλακών που χαρακτηρίζονται από αυξημένη απόπτωση μακροφάγων και διαταραγμένη απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων με αποτέλεσμα

νεκρωτικό κυτταρικό θάνατο που οδηγεί σε αυξημένο θάνατο λείων κυττάρων, μειωμένη παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας, και αποδόμηση του κολλαγόνου από πρωτεάσες μακροφάγων. Η ρήξη της λεπτής ινώδους κάψας προάγει το σχηματισμό θρόμβου οδηγώντας κλινικά σε ισχαιμικά επεισόδια.

Η οξειδωτική τροποποίηση μετατρέπει τις LDL σε αθηρογόνα σωματίδια που κινούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η πρόσληψη και συσσώρευση των οξειδωτικά τροποποιημένων LDL (oxLDL) από τα μακροφάγα ενεργοποιεί πολλές διεργασίες που μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων. Η μείωση της LDL-χοληστερόλης με στατίνες μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, αποδεικνύοντας την υπόθεση της χοληστερόλης. Όλες οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoB είναι αθηρογόνες, και τόσο τα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών πλούσια σε τριγλυκερίδια όσο και η Lp(a) προάγουν την αθηροθρόμβωση. Επομένως, τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (ειδικά της LDL) είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αθηροσκλήρυνση. Ωστόσο, εκτός από την υπερχοληστερολαιμία, η αθηρογένεση εμπλέκει μια σειρά αλληλένδετων διεργασιών όπως είναι η φλεγμονή και πήξη [48]–[50].

1.1.2.4. Διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές

Περισσότερα από 2000 χρόνια πριν, ο Ιπποκράτης (450-380 π.Χ.) δίδασκε ότι «φάρμακο σας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας γίνει φάρμακο σας», γεγονός που υποδηλώνει τον κρίσιμο ρόλο των διατροφικών συνηθειών στην κατάσταση υγείας ενός ατόμου. Τα τελευταία χρόνια, οι διατροφικές συνήθειες έχουν αλλάξει σχεδόν σε κάθε έθνος στον κόσμο [51]. Ταυτόχρονα, η επιστήμη της διατροφής έχει προχωρήσει εντυπωσιακά. Σε σύγκριση με τις ιστορικές διατροφικές συστάσεις οι οποίες βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό σε διατμηματικές μελέτες, βραχυπρόθεσμα πειράματα και ζωικά μοντέλα, η επιστήμη της διατροφής έχει αλλάξει πολύ τις τελευταίες δύο δεκαετίες από στοιχεία από καλά σχεδιασμένες μελέτες μεταβολισμού, προοπτικές μελέτες, και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Έχουν προκύψει λοιπόν αρκετά σημαντικά διδάγματα.

Πρώτον, είναι πλέον προφανές ότι οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν ποικίλους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, που περιλαμβάνουν όχι μόνο την παχυσαρκία και τη LDL-χοληστερόλη, αλλά και την αρτηριακή πίεση, την ομοιόσταση της γλυκόζης-

ινσουλίνης, τη λειτουργία και τη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, την υγεία του ενδοθηλίου, την ηπατική λειτουργία, το μεταβολισμό των λιποκυττάρων, την καρδιακή λειτουργία, τις μεταβολικές δαπάνες, τις οδούς ρύθμισης του βάρους, τη σπλαχνική παχυσαρκία, και το μικροβίωμα. Παρ' όλο που για δεκαετίες οι διατροφικές συστάσεις επικεντρώνονταν στο διαιτητικό λίπος και τη χοληστερόλη στο αίμα, αλλά και οι τρέχουσες διατροφικές συζητήσεις συχνά ασχολούνται με το σύνολο των θερμίδων και την παχυσαρκία, η πλήρης επίδραση της διατροφής στην υγεία εκτείνεται πολύ πέρα από αυτά τα μονοπάτια [52].

Ένα δεύτερο βασικό δίδαγμα είναι η σημασία συγκεκριμένων προτύπων διατροφής, και όχι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, για τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Η κλασσική προσέγγιση για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και της ασθένειας επικεντρωνόταν σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τρόφιμα [53], [54]. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση συχνά δεν λαμβάνει υπόψη τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδυασμών των ειδών τροφίμων σε μια ολόκληρη διαίτα [55]. Έχει προταθεί λοιπόν, ότι η σχέση μεταξύ διατροφής και CVD είναι πολυδιάστατη, εμπλέκοντας μια ευρεία ποικιλία διατροφικών συστατικών και όχι μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά [56].

Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφέρει τις τελευταίες δεκαετίες, βασιζόμενοι σε μεγάλο όγκο αποδείξεων, ότι η προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο συσχετίζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα από όλα τα αίτια [57], [58] και χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [59]–[61]. Το πιο γνωστό και καλά μελετημένο υγιεινό διατροφικό πρότυπο είναι η μεσογειακή διατροφή, η οποία πρόσφατα εντάχθηκε στην Άυλη Πολιτιστική Κληρονομιά της UNESCO [62]. Το προαναφερθέν διατροφικό πρότυπο έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε πολλές μελέτες [63], [64].

Τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής για πρώτη φορά επισημάνθηκαν στη Μελέτη των Επτά Χωρών όπου οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε αντίθεση με τον υπόλοιπο ανεπτυγμένο κόσμο, οι αγρότες της Κρήτης παρ' όλο που κατανάλωναν μεγάλη ποσότητα λίπους, εμφάνιζαν τα χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας [65]. Η μελέτη MONICA Project επιβεβαίωσε μια διαβάθμιση βορρά-νότου στην Ευρώπη στην επίπτωση της

στεφανιαίας νόσου [66]. Το αποτέλεσμα αυτό υποστηρίχθηκε από τη μελέτη PRIME, μια προοπτική μελέτη 10000 ανδρών από το Μπέλφαστ και τη Γαλλία στην οποία διαπιστώθηκε υψηλότερη επίπτωση στηθάγχης, εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιακού θανάτου στο Μπέλφαστ σε σχέση με τη Γαλλία [67]. Η χαμηλότερη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στην περιοχή της Μεσογείου πιστεύεται ότι οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει στη διατροφή.

Μια από τις σημαντικότερες μελέτες στην οποία φάνηκε η σημασία της υιοθέτησης μιας διατροφής μεσογειακού τύπου στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν η Lyon Heart Study, όπου συμμετείχαν 605 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 3,5 έτη. Η μελέτη δεν ολοκληρώθηκε λόγω των εντυπωσιακά θετικών της αποτελεσμάτων [63], [68]. Πρόσφατα, ολοκληρώθηκε η μελέτη PREDIMED, μια RCT που συνέκρινε μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος με τη μεσογειακή διατροφή εμπλουτισμένη είτε με ελαιόλαδο είτε με ξηρούς καρπούς. Η μελέτη αυτή διαπίστωσε μια συντριπτικά εμφανή μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις ομάδες που ακολουθούσαν τη μεσογειακή δίαιτα. Αυτή η μελέτη είναι μία από τις μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες που επικεντρώνεται στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, και τοποθετεί τη μεσογειακή διατροφή στην πρώτη γραμμή της προληπτικής καρδιαγγειακής ιατρικής [69]. Η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά το μεταβολικό σύνδρομο [70] και το διαβήτη [71] σε σύγκριση με τις χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτες, ειδικά όταν εμπλουτίζεται είτε με ξηρούς καρπούς ή είτε με ελαιόλαδο.

Μια μεγάλη μετα-ανάλυση σε πάνω από 50.000 ασθενείς έδειξε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και ανέδειξε τον προστατευτικό της ρόλο σε συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η περίμετρος μέσης, τα λιπίδια, η γλυκόζη, και η αρτηριακή πίεση [59]. Μια άλλη μετα-ανάλυση 2650 ασθενών έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή ήταν πιο αποτελεσματική, σε σχέση με τις δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, στη μείωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και των δεικτών φλεγμονής [72]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεσογειακή διατροφή είναι συγκρίσιμη με άλλες παρεμβάσεις όπως είναι η ασπιρίνη, οι στατίνες, η φυσική δραστηριότητα, ακόμη και η αντιϋπερτασική αγωγή όσον αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας [73].

Έχουν αναφερθεί διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι επιδράσεις της περιλαμβάνουν τη βελτίωση του μεταβολισμού των λιπιδίων [63], [74], των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης [75], του δείκτη μάζας σώματος [76], καθώς και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος [77]. Σε ποικίλες μελέτες, έχει φανεί ότι μειώνει τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως της CRP και της IL-6 [78]–[80]. Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι μειώνει την ενδοθηλιακή βλάβη και ενισχύει την αναγεννητική ικανότητα του ενδοθηλίου[81].

1.1.2.5. Αρτηριακή Υπέρταση

Η υπέρταση ορίζεται ως τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 140 mmHg ή/και διαστολικής ≥ 90 mmHg. Η ίδια ταξινόμηση χρησιμοποιείται σε νέους, μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ διαφορετικά κριτήρια, με βάση τα εκατοστημόρια, υιοθετούνται σε παιδιά και εφήβους για τους οποίους δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από μελέτες παρέμβασης [82].

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου θνησιμότητας παγκοσμίως. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της αυξημένης αρτηριακής πίεσης στους ενήλικες ≥ 18 ετών ήταν περίπου 22% το 2014. Σ' όλες τις χώρες, οι άνδρες έχουν ελαφρώς υψηλότερο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης συγκριτικά με τις γυναίκες [83].

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο καθώς και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου διπλασιάζεται για κάθε αύξηση κατά 20/10mmHg της αρτηριακής πίεσης, ξεκινώντας από 115/75mmHg. Εκτός από τη ΣΝ και το ΑΕΕ, οι επιπλοκές της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνουν την καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αγγειακή νόσο, τη νεφρική ανεπάρκεια, την αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς και διαταραχές της όρασης [83]. Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) φαίνεται να έχει σημαντικότερο προγνωστικό ρόλο όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) μετά την ηλικία των 50 ετών. Επίσης σε ηλικιωμένα άτομα η πίεση παλμού (η διαφορά μεταξύ ΣΑΠ και ΔΑΠ) έχει αναφερθεί ότι πιθανώς έχει επιπρόσθετο προγνωστικό ρόλο. Αυτό φαίνεται επίσης και από τον ιδιαίτερα υψηλό

καρδιαγγειακό κίνδυνο που έχουν οι ασθενείς με αυξημένη συστολική και φυσιολογική ή χαμηλή ΔΑΠ [82].

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η υπέρταση συνυπάρχει συχνά μαζί με άλλες μεταβολικές διαταραχές, όπως η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, και/ή με υποκλινική βλάβη οργάνων στόχων όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, τα νεφρά και οι αρτηρίες. Αυτό οδήγησε τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση να τονίσουν τη σημασία της υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου από μόνη της, αλλά και σε σχέση με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που απορρέει από τη συνύπαρξη διαφορετικών παραγόντων κινδύνου, βλαβών οργάνων στόχων και παθήσεων που όλα μαζί ασκούν αρνητική επίδραση στην πρόγνωση του ασθενούς [82], [84].

Αρτηριακή Υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις - Μηχανισμοί

Στην παθογένεση των βλαβών των οργάνων στόχων της ΑΥ συμμετέχουν πέρα από το αιμοδυναμικό φορτίο, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η υποκλινική φλεγμονή [23].

ΑΥ και καρδιά

Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί που παίζουν βασικό ρόλο στις παθολογικές αλλοιώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος που συναντάμε σε ασθενείς με αγγειακή υπερτασική νόσο: το αυξημένο μεταφορτίο και η αύξηση της περιφερικής αρτηριακής αντίστασης, η οποία είναι συνέπεια της αγγειοσυστολής που προκαλείται από μηχανικούς, αλλά και βιοχημικούς παράγοντες της υπέρτασης. Η χρόνια αύξηση της αρτηριακής πίεσης οδηγεί σε συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που χαρακτηρίζεται από αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων. Τελικά η λειτουργία της κοιλότητας αυτής επιδεινώνεται, η κοιλότητα διατείνεται και εμφανίζεται καρδιακή ανεπάρκεια [85]. Ανεξάρτητα από το αυξημένο μεταφορτίο, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης επιδεινώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση [86].

ΑΥ και αγγεία

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με την αγγειοτενσίνη II να έχει τον κύριο ρόλο μέσω της πρόσδεσης της στους υποδοχείς AT1, είναι κεντρικής σημασίας σ'

όλους σχεδόν τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση. Η αγγειοτενσίνη II έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε διάφορους μηχανισμούς (π.χ. αύξηση της αποδόμησης του μονοξειδίου του αζώτου, μείωση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής μέσω αύξησης του σχηματισμού δραστικών μορφών οξυγόνου [ROS]) που συμβάλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [86].

Η υπέρταση χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Στην υπέρταση, η παρατεταμένη αύξηση της συστηματικής πίεσης στα μικραγγεία οδηγεί σε πρόωρη γήρανση και αυξημένο ρυθμό αναπλήρωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια αντικαθίστανται από αναγεννημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, που έχουν μειωμένη ικανότητα απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, με αποτέλεσμα να υπερισχύουν οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες και να επέρχεται αγγειοσυστολή [87].

Κλινικές και πειραματικές μελέτες επίσης καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων ΑΠ και διαφόρων δεικτών και μεσολαβητών της φλεγμονής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπέρταση είναι μια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διαδικασία. Αυτή η αγγειακή φλεγμονή που σχετίζεται με την υπέρταση ίσως αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ των υψηλών επιπέδων ΑΠ και της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας [88].

Επιπλέον, η υπέρταση επιδρά στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας μέσω δύο μηχανισμών: αναδιαμόρφωση (remodeling) και αραίωση (rarefaction). Η αναδιαμόρφωση αυτή των αγγείων είναι ο κύριος υπεύθυνος για την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων που συναντάμε στην υπέρταση. Η ΑΥ προκαλεί δομικές μεταβολές στα αγγεία που χαρακτηρίζονται από στένωση του αυλού και αύξηση του λόγου τοίχωμα/αυλός του αγγείου, που έχουν σημαντική επίδραση στην αντίσταση των αγγείων. Επίσης δομικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία από την ΑΥ προκαλούνται με λειτουργική αραίωση (μείωση του αριθμού των αγγείων που αιματώνονται και όχι πραγματική μείωση του αριθμού των αγγείων), αλλά και ανατομική αραίωση (σαφής μείωση του αριθμού των μικραγγείων που είναι ανατομικά παρόντα)[87].

1.1.2.6. Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται σημαντικά σ' ολόκληρο τον κόσμο. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι 25,8 εκατομμύρια άνθρωποι, δηλαδή το 8,3% του πληθυσμού έχουν ΣΔ [89]. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η παγκόσμια επιβάρυνση του ΣΔ έχει αυξηθεί από 30 εκατομμύρια το 1985 σε 382 εκατομμύρια το 2014, ενώ φαίνεται ότι τα ποσοστά αυτά θα συνεχίσουν να αυξάνονται [90]. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2035, 592 εκατομμύρια άτομα (δηλαδή 1 στα 10) θα πάσχουν από ΣΔ [91]. Ο διαβήτης είναι η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως ενώ συνεισφέρει και σ' άλλες κύριες αιτίες θανάτου όπως ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις [92]. Ενώ αυξάνονται τα ποσοστά και των δύο τύπων ΣΔ, ο ΣΔ τύπου 2 έχει δυσανάλογα μεγαλύτερη συμβολή στην αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ σε παγκόσμιο επίπεδο σε σύγκριση με τον ΣΔ τύπου 1 [90]. Περισσότερο από το 90% των ατόμων με διαβήτη, έχουν ΣΔ τύπου 2, ο οποίος θα μπορούσε να προληφθεί με τροποποίηση του τρόπου ζωής συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της διατροφής και της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας [92].

Μία από τις συνέπειες των αυξανόμενων ποσοστών του ΣΔ είναι η σημαντική οικονομική επιβάρυνση, τόσο για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το συνολικό κόστος του ΣΔ υπολογίζεται σε 2108\$/ασθενή ετησίως, το οποίο είναι σχεδόν διπλάσιο από αυτό των μη-διαβητικών ασθενών [93]. Η οικονομική επιβάρυνση που σχετίζεται με το ΣΔ είναι σημαντική τόσο από την άποψη του άμεσου κόστους της ιατρικής περίθαλψης, όσο και του έμμεσου κόστους της μειωμένης παραγωγικότητας λόγω της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με το διαβήτη [94]. Το άμεσο κόστος του ΣΔ αποδίδεται κυρίως στις μακροαγγειακές και στις μικροαγγειακές επιπλοκές όπως είναι η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπέρταση, η περιφερική αγγειακή νόσος, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η τελικού σταδίου νεφρική νόσος και η νευροπάθεια [93], [94].

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου. Η CVD είναι η πιο συχνή αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στους διαβητικούς πληθυσμούς [95]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο είναι 1,7 φορές υψηλότερα στους ενήλικες με ΣΔ σε σχέση με εκείνους χωρίς διαγνωσμένο ΣΔ [96]. Αυτός ο αυξημένος

κίνδυνος CVD θνησιμότητας στους διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Ο σχετικός κίνδυνος για CVD νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη κυμαίνεται από 1 έως 3 στους άνδρες και από 2 έως 5 στις γυναίκες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ΣΔ [97].

Ο σακχαρώδης διαβήτης καθιερώθηκε ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου από τη μελέτη Framingham Heart το 1979 [98]. Κλινικά, η ισχυρή συσχέτιση του διαβήτη με την καρδιαγγειακή νόσο οδήγησε στο να χαρακτηριστεί ο διαβήτης ως «ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου» από τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των λιπιδίων ATP III (Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Adult Panel Treatment III, 2002). Δηλαδή, τα άτομα με ΣΔ τύπου 2, αλλά χωρίς προϋπάρχουσα ΣΝ έχουν κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας ισοδύναμο με εκείνο των ατόμων χωρίς διαβήτη, αλλά με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου [99]. Μια μετα-ανάλυση 102 προοπτικών μελετών και συνολικά 698.000 ατόμων που δημοσιεύθηκε το 2010 δείχνει ότι ο διαβήτης παρέχει μια περίπου διπλάσια αύξηση του κινδύνου για ΣΝ (HR: 2,00, 95% CI: 1,83 - 2,19), ισχαιμικό ΑΕΕ (HR: 2,27, 95% CI: 1,95 - 2,65), στεφανιαίο θάνατο (HR: 2,31, 95% CI: 2,05 - 2,60), και άλλους αγγειακούς θανάτους (HR: 1,73, 95% CI: 1,51 - 1,98)[100].

Οι τρέχουσες οδηγίες κλινικής πρακτικής συστήνουν διάφορες θεραπείες για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ2, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής διαχείρισης της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων [101], [102]. Ωστόσο, η επίδραση της εντατικής θεραπείας μείωσης της γλυκόζης με αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες στις μακροαγγειακές επιπλοκές δεν είναι απολύτως σαφής. Τα τελευταία χρόνια, τα ευρήματα από αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν έχουν δείξει κανένα όφελος [103], [104], αλλά αντιθέτως καταδεικνύουν μια πιθανή βλαπτική επίδραση [105], του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου όσον αφορά την καρδιαγγειακή έκβαση.

Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακές παθήσεις - Μηχανισμοί

Υπάρχουν αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ο διαβήτης προκαλεί επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης. Τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν υπέρταση, ανωμαλίες του μεταβολισμού των λιπιδίων καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη, τα οποία όλα συνδέονται

με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπεργλυκαιμία παίζει επίσης κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των αγγειακών παθήσεων, όπως αποδεικνύεται από τον αυξημένο επιπολασμό της αθηροσκλήρωσης σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 χωρίς δυσλιπιδαιμία ή υπέρταση.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, τα οποία έχουν βασικές ρυθμιστικές λειτουργίες, έρχονται σε άμεση επαφή με τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Τα κύτταρα αυτά παράγουν βραδυκινίνη και μονοξειδίο του αζώτου, τα οποία δρουν στις λείες μυϊκές ίνες, με αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ρυθμίζουν επίσης την αγγειοσυστολή μέσω τοπικής παραγωγής του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης(ACE), προσταγλανδινών, και ενδοθηλίνης. Η υπεργλυκαιμία διαταράσσει την κανονική παραγωγή του NO, οδηγώντας σε μειωμένη ροή αίματος. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, που συναντώνται συχνά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, συμβάλλουν περαιτέρω στη διαταραχή της αγγειοδιαστολής [106].

Εκτός από τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπερλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας στα αγγεία, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μειώνονται και δυσλειτουργούν τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPC). Τα EPCs κυκλοφορούν στο αίμα, έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, και είναι απαραίτητα για την επιδιόρθωση των τραυματισμένων αιμοφόρων αγγείων καθώς και για την ανάπτυξη νέων αγγείων [107].

Η υπεργλυκαιμία επάγει επίσης τη φλεγμονή μέσω διέγερσης των λιποκινών και αύξησης των toll-like υποδοχέων (TLRs) στο ενδοθήλιο. Η συνήθης λειτουργία των TLRs είναι η πυροδότηση τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης έναντι ενός ευρέως φάσματος παθογόνων. Όταν όμως ενεργοποιηθούν ακατάλληλα, θα ξεκινήσει μια υπερβολική απόκριση των λευκοκυττάρων του αίματος, με αποτέλεσμα βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, επαναστένωση, και σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην προσκόλληση των μονοκυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου και στη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα. Η γλυκόζη ρυθμίζει την ικανότητα των μακροφάγων να προσλαμβάνουν λιπίδια και να μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα [106]. Επίσης, από την υπεργλυκαιμία επάγονται οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες σχετίζονται με την αποσταθεροποίηση της πλάκας.

Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία, η υπερινσουλιναιμία, και η υπερτριγλυκεριδαιμία μπορούν να προκαλέσουν υπερβολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αύξηση των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1), ενός μείζονος αναστολέα της ινωδόλυσης. Αυτές οι αλλαγές του φυσιολογικού μεταβολισμού οδηγούν σε μια προθρομβωτική κατάσταση.

Η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων είναι σημαντικοί παράγοντες για την επαγωγή του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθογένεση της αθηροσκληρυνσης, αλλά δεν είναι οι μόνοι. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο στην επιτάχυνση της αθηρογένεσης στο διαβήτη. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί [89].

1.1.2.7. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία και οι συσχετιζόμενες μεταβολικές διαταραχές αποτελούν μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ πάνω από το 60% των ενηλίκων και το 30% των παιδιών είναι υπέρβαρα, και ότι εάν αυτή η αυξητική τάση συνεχιστεί, πάνω από το 50% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού θα είναι υπέρβαρο σε λίγες δεκαετίες. Η παχυσαρκία προάγει την καρδιαγγειακή νόσο μέσω πολλών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την έκτοπη εναπόθεση λίπους, την υπεργλυκαιμία, την ανάπτυξη προ-πηκτικής κατάστασης κι άλλες [108].

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους που προκύπτει από διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου, όταν δηλαδή η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει τις ενεργειακές δαπάνες, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων και αποθήκευσή τους στα λιποκύτταρα. Δείκτης μάζας σώματος ($\Delta M\Sigma$) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ υποδηλώνει υπερβαρότητα, ενώ $\Delta M\Sigma \geq 30 \text{ kg/m}^2$ δεικνύει παχυσαρκία και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Ωστόσο, οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από την παχυσαρκία συνδέονται περισσότερο με την εντόπιση και λιγότερο με το συνολικό ποσό του λιπώδους ιστού. Το κοιλιακό λίπος μπορεί να μετρηθεί με περισσότερη ακρίβεια χρησιμοποιώντας την περιφέρεια της μέσης και το λόγο μέσης-ισχίων (waist/hip ratio, WHR). Το κοιλιακό λίπος υποδιαιρείται σε σπλαχνικό και υποδόριο λίπος. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του

σωματικού λίπους και συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης (IR), υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου. Αντίθετα, ο υποδόριος λιπώδης ιστός (> 85% του συνολικού σωματικού λίπους) συνδέεται σε μικρό μόνο βαθμό με τον κίνδυνο ανάπτυξης CVD και συσχετιζόμενων παθολογιών. Στην πραγματικότητα, ένας ΔΜΣ $\geq 30\text{kg/m}^2$ δεν συνεπάγεται αναπόφευκτα αντίσταση στην ινσουλίνη ή άλλες μεταβολικές διαταραχές, γεγονός που αποδεικνύεται από το περίπου 6-40% των παχύσαρκων ατόμων που είναι μεταβολικά υγιείς. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από το γεγονός ότι τα άτομα που χαρακτηρίζονται ως μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε λίπος στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό συγκριτικά με τα υπόλοιπα παχύσαρκα άτομα και ότι εμφανίζουν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια και φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη. Εκτός από το σπλαχνικό και τον υποδόριο λιπώδη ιστό, το λίπος μπορεί να συσσωρευτεί και σε άλλες περιοχές αποθήκευσης σε διάφορους ιστούς (έκτοπη εναπόθεση λίπους) ή στο καρδιαγγειακό σύστημα (εναπόθεση λίπους στο μυοκάρδιο, το επικάρδιο και περιαγγειακά) [109].

Για να κατανοήσουμε πώς επιδρά η παχυσαρκία στην καρδιαγγειακή λειτουργία, είναι σημαντικό πρώτα να επικεντρωθούμε στις αλλαγές που επιφέρει η παχυσαρκία στο μικροπεριβάλλον του λιπώδους ιστού. Παρ' όλο που ο λιπώδης ιστός αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα, κι άλλοι τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων, των ινοβλαστών, και των κυττάρων των αγγείων, φαίνεται επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία αυτού του ιστού. Η παχυσαρκία οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές στην κυτταρική σύνθεση του λιπώδους ιστού και διαμορφώνει επίσης τον φαινότυπο μεμονωμένων κυττάρων εντός του ιστού. Για παράδειγμα, ο λιπώδης ιστός παχύσαρκων οργανισμών είναι διηθημένος από ένα μεγάλο αριθμό μακροφάγων, οδηγώντας σε αύξηση τόσο του απόλυτου αριθμού των μακροφάγων όσο και του λόγου μακροφάγα προς λιποκύτταρα. Η επιστράτευση των μακροφάγων στον λιπώδη ιστό σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και αντίσταση στην ινσουλίνη. Εκτός από την ποσοτική αυτή αλλαγή, στην παχυσαρκία μεταβάλλεται επίσης ο φαινότυπος των μακροφάγων. Όσον αφορά την κατάσταση φλεγμονής των μακροφάγων, έχουν περιγραφεί οι φαινότυποι M1 και M2. Τα M1 μακροφάγα (κλασσικά ενεργοποιημένα) επάγονται από προ-φλεγμονώδη μόρια

όπως η ιντερφερόνη- γ (IFN- γ), ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) ή ο TNF- α . Τα M1 μακροφάγα παράγουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF- α), εκφράζουν την επαγόμενη συνθάση του NO (iNOS), και παράγουν υψηλά επίπεδα δραστικών ενδιάμεσων οξυγόνου και αζώτου. Αυτή η κατηγορία των μακροφάγων κατά κανόνα σχετίζεται με φλεγμονή και με ιστική καταστροφή. Από την άλλη πλευρά, τα M2 μακροφάγα (εναλλακτικά ενεργοποιημένα) εκφράζουν αντι-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 10 (IL-10), και το ένζυμο αργινάση-1, το οποίο αναστέλλει τη δράση της iNOS. Αυτοί οι τύποι μακροφάγων συσχετίζονται με την επούλωση των πληγών, την αγγειογένεση, και τη λύση της φλεγμονής. Πιστεύεται ότι τα M1 μακροφάγα προωθούν, ενώ αντίθετως τα M2 μακροφάγα προστατεύουν από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία προκαλεί αλλαγή των μακροφάγων στο λιπώδη ιστό από τον φαινότυπο M2 στον M1 με αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα προ-φλεγμονωδών λιποκινών και την επαγωγή ινσουλινοαντίστασης [108], [109].

Πολλαπλά στοιχεία από ζωικά μοντέλα καταδεικνύουν ότι η παθογένεση της μεταβολικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την παχυσαρκία εμπλέκει την ανάπτυξη μιας συστηματικής, χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει επίσης την ύπαρξη σχέσης μεταξύ μεταβολικών ασθενειών και της χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Για παράδειγμα, η αύξηση της λιπώδους μάζας σε παχύσαρκες γυναίκες σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ορού του προ-φλεγμονώδη δείκτη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα CRP και IL-6, είναι προγνωστικά της εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, η απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωση στα κυκλοφορούντα επίπεδα CRP και IL-6. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν έντονα ότι παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, και πιστεύεται ότι αυτή, η συσχετιζόμενη με τη παχυσαρκία, φλεγμονώδης κατάσταση οφείλεται σε αλλαγές στην έκφραση των κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό. Όπως θα αναφερθεί εκτενώς παρακάτω, ο λιπώδης ιστός λειτουργεί ως ενδοκρινές όργανο εκκρίνοντας πολλαπλές ανοσορυθμιστικές πρωτεΐνες γνωστές ως λιποκίνες. Η παχυσαρκία οδηγεί σε αυξημένη έκφραση των προ-φλεγμονωδών λιποκινών και μειωμένη έκφραση των αντι-φλεγμονωδών λιποκινών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας

χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Αυτή η ανισορροπία των λιποκινών πιστεύεται ότι αποτελεί ένα πολύ σημαντικό γεγονός για την προαγωγή της καρδιαγγειακής νόσου [108].

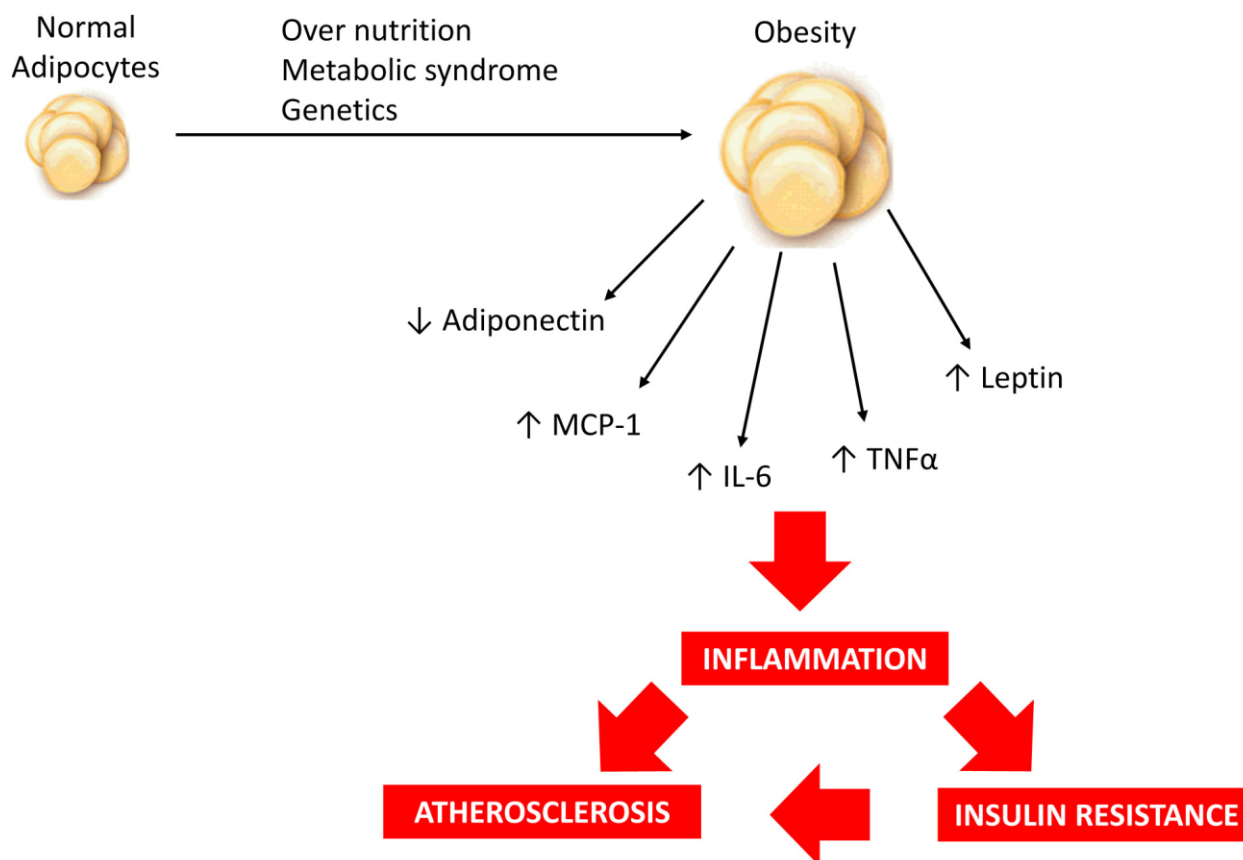
1.2. ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ

Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι οι κύριες λειτουργίες του λιπώδους ιστού είναι η αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων, η μηχανική προστασία των οργάνων και η θερμορύθμιση. Ωστόσο ο λιπώδης ιστός έχει σήμερα αναγνωριστεί ως ενδοκρινές όργανο. Τα λιποκύτταρα, τα ανοσοκύτταρα, τα πρόδρομα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οι ινοβλάστες και άλλα, συνεισφέρουν στην απελευθέρωση μεταβολιτών, λιπιδίων και βιοενεργών πεπτιδίων που ονομάζονται λιποκίνες. Οι λιποκίνες μπορούν να οριστούν ως μια ομάδα πάνω από 600 βιοδραστικών μορίων που παράγονται από τον λιπώδη ιστό και είναι ορμόνες με παρακρινή και ενδοκρινή δράση. Πρόκειται για μόρια που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, στην κατανομή του λίπους, στην έκκριση ινσουλίνης, στην ινσουλινοευαισθησία, στην ενεργειακή δαπάνη, στην ενδοθηλιακή λειτουργία, στη φλεγμονή, στην πίεση του αίματος, και στην αιμόσταση. Δρουν σε διάφορα όργανα στόχους, συμπεριλαμβανομένων του ίδιου του λιπώδους ιστού, του εγκεφάλου, του ήπατος, των μυών, των αγγείων, της καρδιάς, του παγκρέατος, του ανοσοποιητικού συστήματος και άλλων [110].

Οι περισσότερες λιποκίνες που έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα έχουν προ-φλεγμονώδη δράση και αυξάνονται στην παχυσαρκία. Οι προ-φλεγμονώδεις λιποκίνες περιλαμβάνουν τον TNF- α , τη λεπτίνη, την IL-6, τη ρεζιστίνη, τη RBP4 και άλλες. Εκτός από τις πολυάριθμες προ-φλεγμονώδεις λιποκίνες, ο λιπώδης ιστός εκκρίνει επίσης ένα μικρότερο αριθμό αντιφλεγμονωδών λιποκινών που περιλαμβάνουν την αδιπονεκτίνη [108], την omentin, την adipolin κι άλλες [111]. Οι βασικές λιποκίνες και οι λειτουργίες τους συνοψίζονται στον **πίνακα 1**.

Το μοτίβο έκκρισης των λιποκινών μπορεί να αντανακλά τη λειτουργική κατάσταση του λιπώδους ιστού και μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του ατομικού κινδύνου ανάπτυξης μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων [20]. Πιο συγκεκριμένα,

σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ως αποτέλεσμα ένα χρόνιο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο που οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους. Με την αύξηση του σωματικού βάρους, ο λιπώδης ιστός αλλάζει μέγεθος, κατανομή, κυτταρική σύνθεση και λειτουργία. Η επέκταση του λιπώδους ιστού επηρεάζει σημαντικά τη βιολογία των λιποκυττάρων και μπορεί είτε να οδηγήσει σε φυσιολογική απόκριση του λιπώδους ιστού είτε σε διαταραγμένη λειτουργία του λιπώδους ιστού. Στην τελευταία περίπτωση, τα άτομα αναπτύσσουν υπερτροφία των λιποκυττάρων, έκτοπη εναπόθεση λίπους, υποξία, και χρόνιο στρες στο λιπώδη ιστό, που ακολούθως προκαλούν ένα δυσμενές προφίλ έκκρισης λιποκινών. Η υπερτροφία των λιποκυττάρων θεωρείται ένα γεγονός βασικό που σχετίζεται με απώλεια ευαισθησίας στην ινσουλίνη τόσο στα λεπτά όσο και στα παχύσαρκα άτομα. Τα άτομα με μεγαλύτερα λιποκύτταρα τυπικά έχουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων (λεπτίνη, IL-6, IL-8, και MCP-1) και μειωμένα επίπεδα αντιφλεγμονωδών παραγόντων (αδιπονεκτίνη και IL-10). Η υπερτροφία των λιποκυττάρων εκκινεί μεταβολές στο λιπώδη ιστό, προδιαθέτοντας σε διήθηση του λιπώδους ιστού από ανοσοκύτταρα και σ' ένα δυσμενές (προφλεγμονώδες, διαβητογόνο και αθηρογόνο) μοτίβο έκκρισης λιποκινών [110]. Βλ. **Εικόνα 7**.



Εικόνα 7. Η πολυφαγία, το μεταβολικό σύνδρομο και/ή γενετική προδιάθεση μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και να διαμορφώσουν ένα δυσμενές προφίλ λιποκινών με αποτέλεσμα μια κατάσταση χαμηλού βαθμού φλεγμονής η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης και αθηροσκλήρυνσης [20].

Πίνακας 1. Ο ρόλος ορισμένων λιποκινών στην υγεία και τη νόσο[110]	
Λιποκίνη	Κύριες δράσεις
Αδιπονεκτίνη (Adiponectin)	Βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αντιδιαβητική, αντιφλεγμονώδης, αντιαθηρογόνος (βλ. κείμενο)
Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF, vascular endothelial growth factor)	Διεγείρει την αγγειογένεση στο λιπώδη ιστό
Αδιψίνη/παράγοντας D του συμπληρώματος (adipsin)	Ενεργοποιεί το συμπλήρωμα με την εναλλακτική οδό
Adipolin (CTRP12)	Αντιφλεγμονώδης ρόλος[112]
Απελίνη (Apelin)	Αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης
BMP-7	Διεγείρει τη φαιά λιπογένεση, μειώνει την πρόσληψη τροφής, αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη
Chemerin	Χημειοτακτική πρωτεΐνη[113], ρυθμίζει τη λιπογένεση[114]
διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP-4)	Διασπά το GIP και το GLP-1, οι αναστολείς του DPP-4 χρησιμοποιούνται κλινικά στο ΣΔ2

RBP4 (retinol binding protein 4)	Σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη σπλαχνική κατανομή λίπους και τη δυσλιπιδαιμία
Ιντερλευκίνη 1 (IL-1)	Προφλεγμονώδης
Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)	Προφλεγμονώδης
FGF21	Διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα, αυξάνει την θερμογένεση, την ενεργειακή δαπάνη, και τη χρησιμοποίηση του λίπους, βελτιώνει το μεταβολισμό γλυκόζης και των λιπιδίων
Λεπτίνη (Leptin)	Ρύθμιση του κορεσμού, της όρεξης, της πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής δαπάνης, της γονιμότητας και της αθηρογένεσης (βλ. κείμενο)
Χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1)	Χημειοτακτική πρωτεΐνη, φλεγμονή του λιπώδους ιστού
TNF-α	Προ-φλεγμονώδης
Omentin	Αντιφλεγμονώδης, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη[115]
Progranulin (PGRN)	Προάγει τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού[112]
Ρεζιστίνη (Resistin)	Σχετίζεται με την παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή[116]
Vaspin	Αναστολέας πρωτεάσης σερίνης, μειώνει την πρόσληψη τροφής, βελτιώνει την υπεργλυκαιμία
Βισφατίνη (Visfatin/PBEF/Nampt)	Βασικό ένζυμο για τη βιοσύνθεση του NAD η οποία έχει κριτική σημασία για τη λειτουργία των β-κυττάρων

1.2.1. ΛΕΠΤΙΝΗ

Η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994 αποτέλεσε ορόσημο για την έρευνα στο τομέα των λιποκινών και του λευκού λιπώδη ιστού [110], [117]. Η λεπτίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη (16-kDa, 167 αμινοξέα) που κυκλοφορεί τόσο σε ελεύθερη μορφή όσο και συνδεδεμένη με πρωτεΐνες [110]. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας λεπτίνης είναι ευθέως ανάλογα με τη λιπώδη μάζα του σώματος, και αν και συντίθεται ως επί το πλείστον από τα λιποκύτταρα, παράγεται επίσης από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα καρδιομυοκύτταρα, και τον πλακούντα εγκύων γυναικών [118]. Επίσης, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι υψηλότερες στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι δράσεις της λεπτίνης παρεμποδίζονται από τη τεστοστερόνη και αυξάνονται από τα στεροειδή των ωοθηκών [119]. Η έκφραση της λεπτίνης επάγεται από την παχυσαρκία, την ινσουλίνη, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου- α (TNF- α), και τα γλυκοκορτικοειδή, ενώ ρυθμίζεται αρνητικά

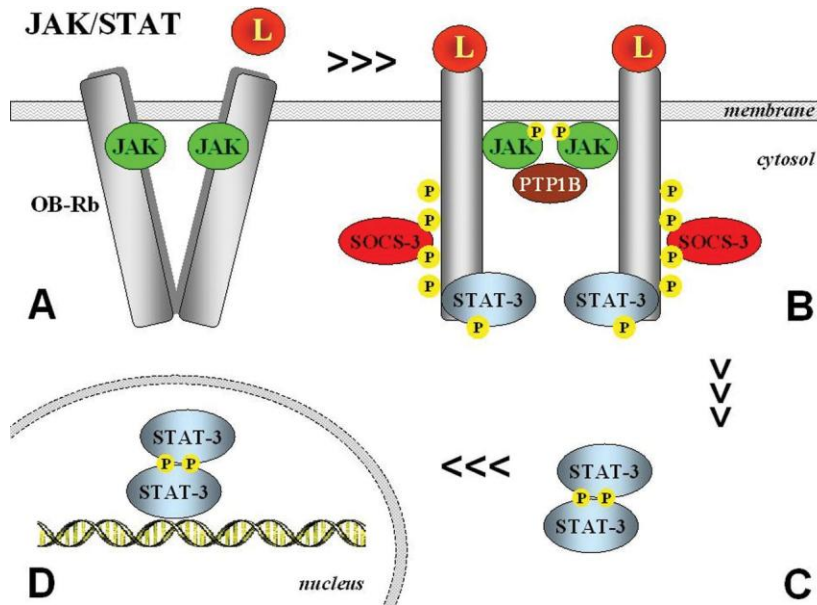
από τη νηστεία, τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, και τις θειαζολιδινεδιόνες (ή γλιταζόνες) [120].

Η λεπτίνη αρχικά αναγνωρίστηκε ως το προϊόν ενός γονιδίου που ορίστηκε OB (obese: παχύσαρκος). Το ob γονίδιο εδράζεται στο χρωμόσωμα 7 στους ανθρώπους και στο 6 στα ποντίκια [120]. Ποντίκια με δύο ελαττωματικά αντίγραφα αυτού του γονιδίου (γονότυπος ob/ob-τα πεζά γράμματα υποδηλώνουν μια μεταλλαγμένη μορφή του γονιδίου) και άρα με ανεπάρκεια λεπτίνης, εμφανίζουν υπερφαγία και νοσογόνο παχυσαρκία. Η χορήγηση λεπτίνης σε ποντίκια ob/ob προκαλεί μείωση της όρεξης και προάγει την απώλεια βάρους. Στους ανθρώπους, η εκ γενετής ανεπάρκεια λεπτίνης σχετίζεται με παχυσαρκία, βαριά αντίσταση στην ινσουλίνη και υπογοναδισμό τα οποία μπορούν να αντιστραφούν με θεραπεία υποκατάστασης λεπτίνης. Έτσι, στη συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης σε παιδιά και ενήλικες, η θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη λεπτίνη μειώνει επιτυχώς την παχυσαρκία, αποκαθιστά την αναπαραγωγική λειτουργία, και βελτιώνει τις δυσλειτουργίες του υποθαλάμου που σχετίζονται με την ανεπάρκεια λεπτίνης [112].

Υποδοχέας - σηματοδότηση

Η λεπτίνη δρα στα κύτταρα στόχους συνδεδεμένη με υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης (ob-R). Έχουν ταυτοποιηθεί έξι ισομορφές ob-R (a-f) με βάση τα διαφορετικά μήκη των ενδοκυττάρων περιοχών. Αυτές οι ισομορφές κατατάσσονται σε τρεις ομάδες: μακρά μορφή (ob-Rb), βραχεία μορφή (ob-Ra, c, d, f) και η τρίτη ισομορφή είναι η εκκριτική μορφή (ob-Re). Η λεπτίνη με τη δέσμευση της στον υποδοχέα της μπορεί να ενεργοποιήσει τρία μονοπάτια μεταγωγής σήματος· δηλαδή το σύστημα (JAK/STAT) ως το κύριο μονοπάτι σηματοδότησης (βλέπε **Εικόνα 8**), όπως επίσης και τα σηματοδοτικά μονοπάτια της κινάσης της 3-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PI-3K) και της κινάσης ενεργοποιούμενης από μιτογόνα (mitogen-activated protein kinase/MAPK) [117]. Ο λειτουργικός υποδοχέας της λεπτίνης εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο, όπου η λεπτίνη δρα ώστε να αυξήσει την ενεργειακή δαπάνη και να μειώσει την όρεξη. Υποδοχείς όμως έχουν βρεθεί και σε άλλα όργανα, όπως η καρδιά, το ήπαρ, τα νεφρά, το πάγκρεας, ο λείος μυϊκός ιστός, το ενδοθήλιο της καρδιάς, ο εγκέφαλος, τα αγγεία και το μυομήτριο. Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη τις πολυάριθμες θέσεις

του υποδοχέα, μπορούμε να συμπεράνουμε το ευρύ φάσμα των στόχων και δράσεων της λεπτίνης [118].



Εικόνα 8. Οι μηχανισμοί ενεργοποίησης του JAK/STAT μονοπατιού μέσω του OB-R υποδοχέα της λεπτίνης. Η πρόσδεση της λεπτίνης επάγει μια αλλαγή της διαμόρφωσης (A) που επιτρέπει την ενεργοποίηση των κινασών Janus (JAKs) μέσω αμοιβαίας φωσφορυλίωσης. Οι Jak κινάσες επίσης καταλύουν τη φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης στην κυτταροπλασματική περιοχή του υποδοχέα. Τα φωσφορυλιωμένα κατάλοιπα του υποδοχέα χρησιμεύουν ως θέσεις σύνδεσης για τις πρωτεΐνες STAT. Έπειτα οι αγκυροδεμένες STAT φωσφορυλιώνονται σε κατάλοιπα Tyr από την JAK(B). Η φωσφορυλίωση των STAT οδηγεί σε διαχωρισμό τους από τον υποδοχέα και τον σχηματισμό δραστικών διμερών (C), τα οποία μετακινούνται στον πυρήνα. Εκεί προσδένονται σε ειδικές ρυθμιστικές περιοχές του DNA και διεγείρουν τη μεταγραφή γονιδίων στόχων, μεταξύ των οποίων το γονίδιο της POMC και του SOCS-3. Οι SOCS πρωτεΐνες αναστέλλουν τη σηματοδότηση συνδεόμενες στις φωσφορυλιωμένες JAK πρωτεΐνες ή αλληλεπιδρώντας άμεσα με τους φωσφορυλιωμένους στις τυροσίνες υποδοχείς. Η πρωτεΐνη SOCS-3 ασκεί επομένως αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στο μονοπάτι JAK/STAT [121].

Αλληλεπίδραση λεπτίνης-ινσουλίνης

Φαίνεται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αυτών ορμονών που με τη σειρά τους επιδρούν στην όρεξη. Προς το παρόν, η λεπτίνη και η ινσουλίνη θεωρούνται οι κύριες ανορεξιογόνες ορμόνες. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη διεγείρουν αντίστοιχα τα JAK-STAT3 και PI3K-Akt σηματοδοτικά μονοπάτια στους υποθαλαμικούς νευρώνες. Παρά το γεγονός ότι τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος της ινσουλίνης και της λεπτίνης είναι διακριτά, η ρύθμισή της διατήρησης σωματικού βάρους από αυτές είναι συντονισμένη.

Οι υποδοχείς λεπτίνης και ινσουλίνης (IRS) που εκφράζονται στο ΚΝΣ διαμεσολαβούν τις ανορεξιογόνες δράσεις αυτών των ορμονών. Ο υποθάλαμος είναι η κύρια περιοχή όπου η λεπτίνη και η ινσουλίνη ασκούν τη ρυθμιστική τους δράση στην ομοιόσταση της ενέργειας. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη καταστέλλουν τη δραστηριότητα των NPY/AgRP νευρώνων, ενώ διεγείρουν τους ανορεξιογόνους POMC/CART νευρώνες. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η λεπτίνη και η ινσουλίνη επιδρούν σε ενέργειες η μία της άλλης στο σώμα.

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα υποδηλώνουν την ύπαρξη κοινών δεύτερων αγγελιοφόρων στις δύο σηματοδοτικές οδούς, που επιτρέπει στη λεπτίνη να πυροδοτήσει ορισμένα από τα ενδοκυττάρια γεγονότα που πυροδοτούνται από την ινσουλίνη, μέσω του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS) και της κινάσης 3 των φωσφολιπιδίων της ινσιτόλης (PI-3K). Η πλήρης κατανόηση αυτού του μοριακού μεσολαβητή που συνδέει τις σηματοδοτικές οδούς της λεπτίνης και της ινσουλίνης στον υποθάλαμο είναι κριτικής σημασίας για την κατανόηση της ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης [122].

Αντίσταση στη λεπτίνη

Ως αντίσταση στη λεπτίνη ορίζεται η μειωμένη ικανότητα της λεπτίνης να καταστείλει την όρεξη και τον ελέγξει την αύξηση του βάρους, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη παχυσαρκίας [117]. Παρά το γεγονός ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης είναι πολύ υψηλά στα παχύσαρκα άτομα, τα άτομα αυτά θεωρείται ότι παρουσιάζουν αντίσταση στη λεπτίνη λόγω της παρατηρούμενης έλλειψης κορεσμού. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε παχύσαρκα άτομα μόνο η ανορεκτική επίδραση της λεπτίνης είναι διαταραγμένη, ενώ οι άλλες δράσεις της διατηρούνται (ένα φαινόμενο γνωστό ως εκλεκτική αντίσταση λεπτίνης) [20]. Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν σε αντίσταση στη λεπτίνη δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Κεντρικό ρόλο στην αντίσταση στη λεπτίνη φαίνεται ότι παίζει ο καταστολέας SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling-3), ο οποίος συμμετέχει στο φυσιολογικό μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (βλέπε **Εικόνα 8**). Επίσης, η PTP1B φωσφατάση (protein tyrosine phosphatase 1B) εμπλέκεται στην αντίσταση στη λεπτίνη, αποφωσφορυλιώνοντας την κινάση JAK2 και αναστέλλοντας έτσι τη σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα της λεπτίνης. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι το επαγόμενο

από την παχυσαρκία stress του ενδοπλασματικού δικτύου στον υποθάλαμο, παίζει κεντρικό ρόλο στην αντίσταση στη λεπτίνη. Τέλος, ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι η ελαττωματική μεταφορά της λεπτίνης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού [108], [112], [117].

Όπως προαναφέρθηκε, τα ποντίκια και οι άνθρωποι με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης παρουσιάζουν σοβαρή υπερφαγία και παχυσαρκία, και η χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης οδηγεί σε μια σχεδόν πλήρη αντιστροφή αυτού του φαινοτύπου. Αντίθετα, σε παχύσαρκα άτομα χωρίς ανεπάρκεια λεπτίνης, η χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης λεπτίνης δεν έχει πετύχει σημαντική απώλεια βάρους, προφανώς λόγω της αντίστασης στη λεπτίνη που παρεμποδίζει τη δράση της λεπτίνης [112].

Λειτουργίες

Ο ρόλος της λεπτίνης είναι πλειοτροπικός. Παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγική λειτουργία, στην αθηρογένεση, την ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση, στην αιμοποίηση, στην αγγειογένεση, στο σχηματισμό οστού και στην επούλωση τραυμάτων. Σημαντικότερη, όμως, θεωρείται η δράση της ως μηχανισμός ανατροφοδότησης που δίνει το σήμα σε καίρια ρυθμιστικά κέντρα του εγκεφάλου για την αναστολή της πρόσληψης τροφής και τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και της ενεργειακής ομοιόστασης [110], [123].

Ο ρόλος της λεπτίνης στην ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολικό σύνδρομο

Η λεπτίνη ασκεί σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, ανεξάρτητα από τις δράσεις της στην πρόσληψη τροφής ή στο σωματικό βάρος. Τα β-κύτταρα του παγκρέατος εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης και η λεπτίνη αναστέλλει τη βιοσύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης. Υπάρχει ένα κύκλωμα ανατροφοδότησης, όπου η ινσουλίνη διεγείρει την έκκριση λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό και η λεπτίνη μειώνεται σε χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης. Η λεπτίνη επάγει την αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης μέσω διαφόρων οδών, όπως είναι η μείωση του mRNA της προ-προϊνσουλίνης στα παγκρεατικά β-κύτταρα, η αναστολή της GLP-1-επαγόμενης παραγωγής ινσουλίνης, η διαταραχή της μεταφοράς γλυκόζης μέσω GLUT2, η ρύθμιση των ATP-ευαίσθητων διαύλων καλίου και η αναστολή της οδού cAMP/PKA, η οποία ρυθμίζει τα κανάλια ασβεστίου και την

εξωκυττάρωση¹. Στους σκελετικούς μύες, η λεπτίνη μπορεί να βλάψει την μετακίνηση των GLUT4, η οποία συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες δείχνουν ότι οι βασικές συγκεντρώσεις λεπτίνης και ινσουλίνης στο πλάσμα συμβαδίζουν η μία με την άλλη. Η αντίσταση στην λεπτίνη μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη. Έτσι, η υπερλεπτιναιμία μπορεί να θεωρηθεί ως άλλος ένας σημαντικός συνδετικός κρίκος μεταξύ παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Έτσι, δεδομένου ότι τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται στην παχυσαρκία, η μείωση σωματικού βάρους είναι σημαντική σε διαβητικούς ασθενείς ως μια στρατηγική για να διατηρήσουν την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης [20], [117].

Ο ρόλος της λεπτίνης ως βιοδείκτη για το μεταβολικό σύνδρομο έχει διερευνηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Ανεξάρτητα από τον πληθυσμό που μελετήθηκε, τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης συσχετίστηκαν με το μεταβολικό σύνδρομο. Αυτό δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια[126]. Ο Yoshinaga και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η λεπτίνη ήταν ο πιο ευαίσθητος δείκτης για την πρόβλεψη του μεταβολικού συνδρόμου (και του καρδιαγγειακού κινδύνου) σε παιδιά δημοτικού σχολείου [127]. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η λεπτίνη ήταν αυξημένη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο. Βρέθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και κοιλιακής παχυσαρκίας (ένα από τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου), αλλά και του συνολικού αριθμού των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου που ήταν παρούσες [128]. Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Κορεάτικο πληθυσμό βρήκε ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ. Σε αυτή τη μελέτη από το Yun, τα επίπεδα λεπτίνης του ορού αυξάνονταν όσο αυξανόταν ο αριθμός των συνιστωσών του μεταβολικού

¹ Όταν τα επίπεδα γλυκόζης αυξηθούν οι μεταφορείς GLUT2 μεταφέρουν τη γλυκόζη στο εσωτερικό των β-παγκρεατικών κυττάρων. Στο εσωτερικό των κυττάρων η γλυκόζη μετατρέπεται σε 6-φωφο-γλυκόζη με τη δράση της εξοκινάσης IV και εισέρχεται στην γλυκολυτική πορεία. Ο αυξημένος ρυθμός καταβολισμού της γλυκόζης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του ATP που οδηγεί σε κλείσιμο των ελεγχόμενων από το ATP καναλιών καλίου στην μεμβράνη των κυττάρων. Η μειωμένη εκροή ιόντων καλίου από-πολώνει την μεμβράνη οδηγώντας σε άνοιγμα των καναλιών ασβεστίου στη μεμβράνη των κυττάρων, τα οποία είναι ευαίσθητα στη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης. Το αποτέλεσμα της εισροής του ασβεστίου στο εσωτερικό των κυττάρων οδηγεί στην **έκκριση** της ινσουλίνης μέσω εξωκυττάρωσης.

συνδρόμου που ήταν παρούσες, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη παχυσαρκίας, υποδηλώνοντας ότι η μείωση των επιπέδων λεπτίνης μπορεί να είναι προστατευτική, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [129]. Σε αντίθεση με αυτό, ο Martins και οι συνεργάτες του, βρήκαν μια άμεση θετική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και παχυσαρκίας, υπερινσουλιναϊμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά μια ασθενή μόνο σχέση με άλλες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου [130]. Αν και υπάρχει κάποια διαφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με το αν η λεπτίνη σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, υπάρχει ομοφωνία ότι είναι αυξημένη στο μεταβολικό σύνδρομο σε παιδιά, ηλικιωμένους, γυναίκες και άνδρες, και ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης για πληθυσμιακό προ-συμπτωματικό έλεγχο διαλογής (screening) [118].

Ο ρόλος της λεπτίνης στην καρδιαγγειακή νόσο

Υπέρταση

Τόσο κλινικές όσο και μελέτες σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη ισχυρής σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης. Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από τη λεπτίνη μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ υπέρτασης και περίσσειας λίπους. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ένα κοινό χαρακτηριστικό του παχύσαρκου πληθυσμού, αυξάνει την αρτηριακή πίεση προκαλώντας περιφερική αγγειοσύσπαση και αυξάνοντας τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του νατρίου. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η έγχυση λεπτίνης προκαλεί συμπαθητική ενεργοποίηση διαφόρων οργάνων, όπως ο φαιός λιπώδης ιστός, τα νεφρά και τα επινεφρίδια. Η χορήγηση λεπτίνης αυξάνει επίσης σημαντικά τις συγκεντρώσεις της νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης στο πλάσμα κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυτή η ενεργοποίηση του συμπαθητικού σε απόκριση στη λεπτίνη αυξάνει την αρτηριακή πίεση [131]. Εκτός από την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, και άλλοι μηχανισμοί συμβάλουν στην εμφάνιση υπέρτασης που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Για παράδειγμα, η λεπτίνη αυξάνει την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και διεγείρει την παραγωγή αρκετών προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η IL-6, οι οποίοι αμφότεροι προάγουν την υπέρταση και την αθηροσκλήρυνση [117], [131]. Επιπλέον, η

λεπτίνη αυξάνει την απελευθέρωση ορισμένων αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) και η αγγειοτενσίνη II (AngII) [131].

Αθηροσκλήρυνση

Πειραματικές μελέτες αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της λεπτίνης στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης. Υποδοχείς λεπτίνης εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο και σε κυτταρικούς πληθυσμούς που εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης όπως στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα μακροφάγα, και τα αφρώδη κύτταρα [126]. Στις προ-αθηρογόνες δράσεις της λεπτίνης περιλαμβάνονται η ανάπτυξη υπέρτασης, το οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή, η συσσώρευση αιμοπεταλίων, η αγγειογένεση² και ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση και η ασβεστοποίηση των VSMC. Η λεπτίνη προκαλεί δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου, το πρώτο βήμα στην αθηρογένεση, μέσω αύξησης του οξειδωτικού στρες και μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας NO [131].

Στην πρώιμη φάση σχηματισμού του αθηρώματος, η λεπτίνη διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στις φλεγμονώδεις οδούς. Αυξάνει την έκκριση του TNF- α , της IL-6, και της MCP-1, φλεγμονώδη μόρια που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης όπως συζητήθηκε προηγουμένως. Η λεπτίνη αυξάνει επίσης την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το VCAM-1, το ICAM-1, και η E-σελεκτίνη, γεγονός που ευνοεί την προσκόλληση και τη μετανάστευση των μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα. Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού αθηρώματος, η λεπτίνη εμπλέκεται επίσης στην ανάπτυξη και μετανάστευση των SMC. Επιπλέον, η λεπτίνη επάγει μια προθρομβωτική κατάσταση αφού ενισχύει την ενεργοποίηση και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό θρόμβου και την έκφραση PAI-1 [20]. Μελέτες δείχνουν ότι η λεπτίνη επάγει την αγγειογένεση στις αθηρωματώδεις πλάκες, οδηγώντας έτσι σε αποσταθεροποίηση τους. Η επίδραση της

² Η αγγειογένεση ορίζεται ως ένας βιολογικός μηχανισμός σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα και παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις όπως είναι και η αθηροσκλήρωση. Η αγγειογένεση περιλαμβάνει μια σειρά από διεργασίες, όπως η αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας, η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων για το σχηματισμό του νέου αγγείου, η διαμόρφωση του αυλού και τέλος η ενσωμάτωση περικυττάρων και λείων μυϊκών κυττάρων στο νέο αγγείο [117]. Φαίνεται ότι η αγγειογένεση έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ασταθών στεφανιαίων συνδρόμων καθώς συμμετέχει στην αποσταθεροποίηση, ρήξη και θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας.

λεπτίνης στη αγγειογένεση σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του FGF-2, VEGF, VEGFR2 και μεταλλοπρωτεϊνών [117], [132].

Κλινικές μελέτες

Ο ρόλος της λεπτίνης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στην αρτηριακή θρόμβωση, στην αγγειογένεση, και στη φλεγμονώδη απόκριση των αγγείων δείχνει ότι η λεπτίνη μπορεί να έχει μια στενή σχέση με την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Μέχρι σήμερα, έχει δημοσιευτεί πληθώρα μελετών που διερευνούν τη σχέση λεπτίνης και CVD αλλά τα αποτελέσματα των αναφορών αυτών είναι αντιφατικά [119], [133].

Μια μεγάλη προοπτική μελέτη (WOSCOPS) που διεξήχθη για να εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης και κινδύνου για στεφανιαία νόσο έδειξε ότι η λεπτίνη ήταν ένας νέος, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο [134]. Ομοίως, μια άλλη έρευνα (NHANES III) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων λεπτίνης και εμφράγματος του μυοκαρδίου/εγκεφαλικού επεισοδίου τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες, ανεξάρτητα από διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και την ύπαρξη παχυσαρκίας [135]. Μια «φωλιασμένη» μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» (nested “case-control” study) από τον Söderberg αποκάλυψε ότι η λεπτίνη ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ακόμη και μετά την προσαρμογή για πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο υψηλός ΔΜΣ, η αρτηριακή πίεση και η υπερινσουλιναιμία [136]. Ο ίδιος ερευνητής μελετώντας τη σχέση λεπτίνης και ΑΕΕ κατέληξε ότι ίσως η λεπτίνη αποτελεί ένα σημαντικό σύνδεσμο για την ανάπτυξη αγγειακής εγκεφαλικής νόσου στο σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη στους άνδρες [137]. Μια άλλη συγχρονική μελέτη ανέδειξε τη λεπτίνη ορού ως ένα σημαντικό προσδιοριστή (determinant) της στεφανιαίας νόσου πέραν των άλλων καθιερωμένων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλο, η ινσουλίνη νηστείας και ο ΔΜΣ. Αυτή η σημαντική συσχέτιση αποδόθηκε στην ικανότητα της λεπτίνης να ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα [138]. Μια προοπτική μελέτη έδειξε ότι η λεπτίνη ορού σχετίζεται με το ΕΜ σε έναν υπερτασικό

πληθυσμό. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι συγκεντρώσεις λεπτίνης μπορεί να έχουν πρακτική σημασία κατά την εκτίμηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα στις γυναίκες, όπου η λεπτίνη βρέθηκε να είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ΕΜ [139]. Τέλος, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη σε ηλικιωμένους άνδρες, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης λεπτίνης και ΑΕΕ ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως το κάπνισμα και η συστολική αρτηριακή πίεση [140].

Από την άλλη πλευρά, σε αντίθεση με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη και συστηματική ανασκόπηση βρέθηκε μια μέτρια μόνο και στατιστικά μη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η οποία εξασθένησε περαιτέρω μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ [141]. Κατ' αντιστοιχία, σε μια μεγάλη μελέτη «ασθενών-κοόρτης» (case-cohort study) φαινομενικά υγιών, μεσήλικων ατόμων, οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να δείξουν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων λεπτίνης και του κινδύνου για ΣΝ μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [142]. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά, σε μια μετρίου μεγέθους μελέτη ηλικιωμένων ατόμων, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά η συσχέτιση αυτή εξασθένησε μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ [143]. Επιπλέον, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη κοόρτης σε Αφροαμερικανούς δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στη λεπτίνη και στην επίπτωση στεφανιαίας νόσου ή ΑΕΕ [144]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μια άλλης προοπτικής μελέτης, η λεπτιναιμία, παρά την ισχυρή συσχέτιση της με την παχυσαρκία, δεν φαίνεται να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου στους άνδρες [145]. Ομοίως, σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη ηλικιωμένων ασθενών με αγγειακή νόσο, ο Welsh και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [146].

Τα αντιφατικά αποτελέσματα που παρατηρούνται από αυτές τις μελέτες αποδίδονται κυρίως στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών, και ιδιαίτερα στη διαφορετική θεραπεία των διαφόρων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου [133]. Για να διευκρινιστούν τα θέματα

πίσω από αυτή την αντιπαράθεση, ερευνητές πραγματοποίησαν μετα-αναλύσεις προκειμένου να αξιολογήσουν αντικειμενικά τη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης και κινδύνου για CVD. Σε μια μετα-ανάλυση, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 8 «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών- μαρτύρων» (nested “case-control” studies) σε συνολικά 1980 ασθενείς και 11567 μάρτυρες, διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και παθογενετικού κινδύνου για ΣΝ και ΑΕΕ [133]. Ωστόσο μια άλλη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 8 μελέτες σε συνολικά 21.064 συμμετέχοντες και 2053 καρδιαγγειακά συμβάματα, που δημοσιεύτηκε την ίδια χρονολογία, δεν βρήκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και ΣΝ τόσο στους άνδρες όσο στις γυναίκες. Προκειμένου λοιπόν να εξάγουμε αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση της λεπτίνης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο απαιτείται η διενέργεια περαιτέρω προοπτικών μελετών υψηλής ποιότητας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες[119].

1.2.2. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

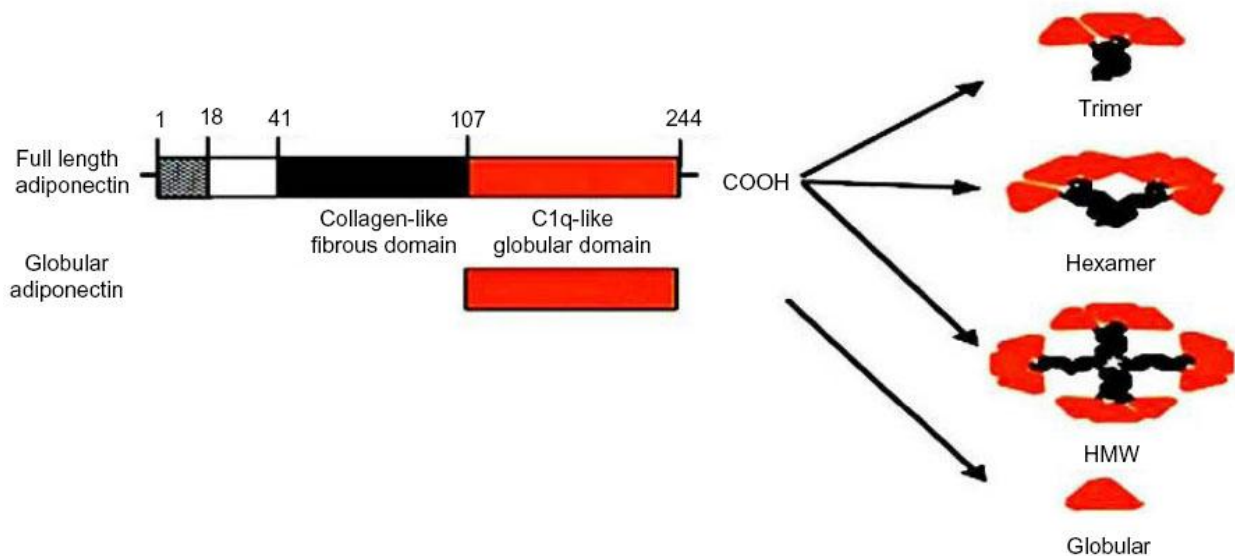
Ανακάλυψη - Δομή

Από την ανακάλυψή της το 1995, η αδιπονεκτίνη έχει λάβει ιδιαίτερη προσοχή, λόγω των αντι-φλεγμονωδών, αντιδιαβητικών, αντι-αθηρογόνων και καρδιοπροστατευτικών ιδιοτήτων της [147]. Το γονίδιο της αδιπονεκτίνης στον άνθρωπο εδράζεται στο χρωμόσωμα 3q27, το οποίο περιέχει ένα γενετικό τόπο που σχετίζεται με το ΣΔ τύπου 2 και την καρδιαγγειακή νόσο [148].

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη 30 kDa που αποτελείται από 244 αμινοξέα τα οποία σχηματίζουν τέσσερις διακριτές περιοχές: μια σηματοδοτική αλληλουχία στο αμινοτελικό άκρο που χρησιμεύει στην έκκριση της ορμόνης, μια μικρή περιοχή που παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ειδών, μια περιοχή που παρουσιάζει ομοιότητες με τις πρωτεΐνες του κολλαγόνου και τέλος, μια σφαιρική δομή στο καρβοξυτελικό άκρο που ομοιάζει προς τον παράγοντα C1q του συμπληρώματος [149]. Βλέπε **Εικόνα 9**. Η αδιπονεκτίνη ως μονομερές απαντά τόσο σε μορφή πλήρους μήκους (full length form, fAdiponectin), όσο και ως κλάσμα πρωτεολυτικής διάσπασης, που αποτελείται από τη σφαιρική καρβοξυτελική περιοχή και είναι γνωστό ως σφαιρική αδιπονεκτίνη (globular form, gAdiponectin) [150]. Η αδιπονεκτίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα σε τρεις μορφές: ως χαμηλού μοριακού βάρους

τριμερές (LMW, low molecular weight), ως μέσου μοριακού βάρους εξαμερές (MMW, medium molecular weight), καθώς και ως μεγαλύτερα δωδεκαμερή και δεκαοκταμερή συμπλέγματα (HMW, high molecular weight). Το τριμερές είναι το βασικό δομικό συστατικό των πολυμερών αδιπονεκτίνης. Η τριμερής μορφή σχηματίζεται από την ένωση των σφαιρικών περιοχών τριών μορίων αδιπονεκτίνης μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων. Στη συνέχεια με τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών μεταξύ των υπολειμμάτων κυστεΐνης που βρίσκονται στην υπερμεταβλητή περιοχή, τα τριμερή συνδυάζονται μεταξύ τους σχηματίζοντας εξαμερή καθώς και συμπλέγματα μεγάλου μοριακού βάρους. Οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, και ιδιαίτερα η υδροξυλίωση και η γλυκοζυλίωση υπολειμμάτων λυσίνης που βρίσκονται στην περιοχή που μοιάζει με κολλαγόνο, είναι ζωτικής σημασίας για την ενδοκυτταρική διάταξη και έκκριση της αδιπονεκτίνης HMW [147], [148].

Οι τρεις διαφορετικές ολιγομερείς μορφές της αδιπονεκτίνης διαθέτουν ξεχωριστές βιολογικές δράσεις [148]. Η HMW θεωρείται ως η βιολογικώς δραστική μορφή και πιθανόν ασκεί αντι-αθηρογόνες, αντι-διαβητικές και αντι-φλεγμονώδεις δράσεις που εμποδίζουν την ανάπτυξη μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων [151]. Στο λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων, τόσο η ενδοκυττάρια διάταξη και όσο και η έκκριση της αδιπονεκτίνης HMW είναι μειωμένη, που ίσως με τη σειρά του συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία [148].



Εικόνα 9. Δομή αδιπονεκτίνης [149]

Υποδοχείς

Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης διαμεσολαβείται κυρίως από υποδοχείς γνωστούς ως AdipoR1 και AdipoR2. Η αδιπονεκτίνη, μέσω των υποδοχέων της αυτών, ενεργοποιεί τον PPARα (peroxisome-proliferator activated receptor alpha), την AMPK και την p38 MAPK, προκειμένου να εκδηλώσει τις δράσεις της [148]. Οι υποδοχείς AdipoR1 και AdipoR2 αποτελούνται από επτά διαμεμβρανικά τμήματα, αλλά διαφέρουν και δομικά και λειτουργικά από την οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη G (GPCRs, G Protein Coupled Receptors). Και οι δύο AdipoRs έχουν αντίστροφο προσανατολισμό από τους GPCRs με ένα ενδοκυττάριο αμινοτελικό και ένα βραχύ εξωκυττάριο καρβοξυτελικό άκρο (25 περίπου αμινοξέων) [151]. Ο AdipoR1 εκφράζεται κυρίως στους σκελετικούς μύες, και έχει μια μεγαλύτερη συγγένεια για το σφαιρικό τμήμα (gAd) της ορμόνης, ενώ ο AdipoR2 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, και παρουσιάζει ενδιάμεση συγγένεια τόσο ως προς το gAd όσο και ως προς το ολικό μόριο της αδιπονεκτίνης (fAd). Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης εκφράζονται επίσης στα β-κύτταρα του παγκρέατος και η έκφραση τους αυξάνεται με έκθεση στο ελαϊκό ως ελεύθερο λιπαρό οξύ, υποδηλώνοντας ότι η αδιπονεκτίνη και οι υποδοχείς της συμμετέχουν στην λειτουργία έκκρισης ινσουλίνης. Οι

AdipoR1 και AdipoR2 παίζουν επίσης ένα σημαντικό ρόλο στη σηματοδότηση της αδιπονεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα [147].

Εκτός από τους AdipoRs, η T-Cadherin αποτελεί έναν δυνητικό υποδοχέα της αδιπονεκτίνης. Πρόκειται για ένα μέλος της μεγάλης οικογένειας των καντχερινών, που έχει φανεί ότι δεσμεύει ειδικά τα εξαμερή και τα ολιγομερή αδιπονεκτίνης HMW. Παρά το γεγονός ότι η T-cadherin στερείται ενδοκυττάριου τμήματος υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι παίζει ρόλο μεσολαβητή για την εκδήλωση ορισμένων δράσεων της αδιπονεκτίνης και ειδικότερα της καρδιοπροστατευτικής, αντιαθηρωματικής και αντιδιαβητικής δράσης [148], [150], [152].

Βιολογία Αδιπονεκτίνης

Η αδιπονεκτίνη παράγεται κυρίως από το λευκό λιπώδη ιστό και συγκεκριμένα από τα ώριμα λιποκύτταρα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε μικρότερες ποσότητες παράγεται και σε άλλους ιστούς, όπως το μυοκάρδιο, οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ, το παχύ έντερο, οι σιελογόνοι αδένες, ο πλακούντας και η υπόφυση, αλλά η συνεισφορά των ιστών αυτών στην κυκλοφορούσα αδιπονεκτίνη είναι πολύ μικρή [153].

Απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος σε μια συγκέντρωση περίπου 0,01% του συνόλου των πρωτεϊνών του πλάσματος, δηλαδή, περίπου 0,5-30 μg/mL, και η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι 1.000 φορές υψηλότερη από εκείνη των περισσότερων άλλων ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης [149]. Οι τιμές της αδιπονεκτίνης σχετίζονται με το φύλο και την εθνότητα και είναι υψηλότερες στους Καυκάσιους σε σχέση με τους Ινδο-ασιάτες και στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες [154].

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι εξαιρετικά μικρός και κυμαίνεται από 45 έως 75 λεπτά, ενώ κύριο σημείο κάθαρσης της αδιπονεκτίνης είναι το ήπαρ. Ωστόσο, η αδιπονεκτίνη είναι μια πολύ σταθερή πρωτεΐνη στον ορό και παρατηρείται ελάχιστη αποδόμηση της στην κυκλοφορία [152].

Παρά το γεγονός ότι η αδιπονεκτίνη εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, τα κυκλοφορούντα επίπεδα της, παραδόξως, μειώνονται όσο αυξάνεται η κεντρική παχυσαρκία. Η παραγωγή αδιπονεκτίνης καθορίζεται κυρίως από το μέγεθος των λιποκυττάρων και την

ινσουλινοευαισθησία, με τα μεγαλύτερα, ινσουλίνο-ανθεκτικά λιποκύτταρα να παράγουν λιγότερη αδιπονεκτίνη [151].

Λειτουργίες

Η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει ποικίλες ευεργετικές δράσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης και των λιπιδίων καθώς και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

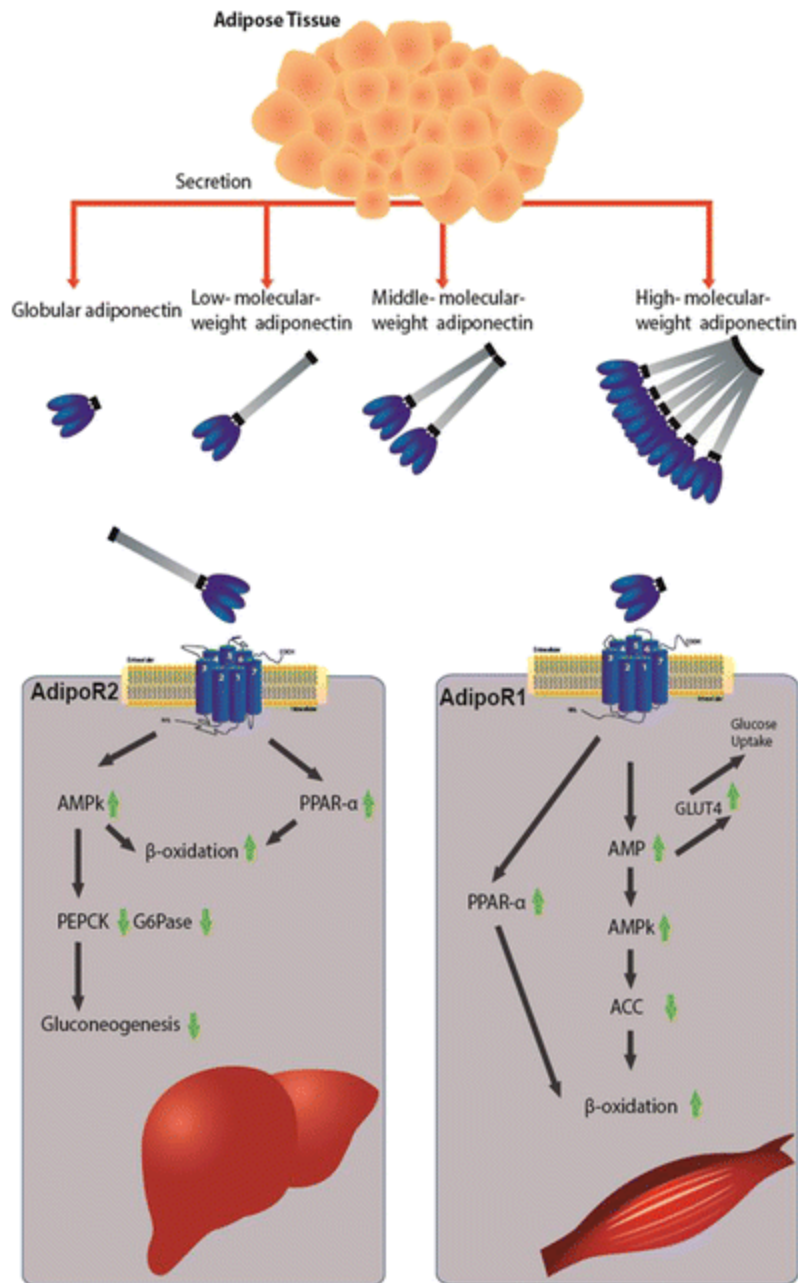
Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στην ινσουλινοευαισθησία - Μεταβολικό Σύνδρομο - ΣΔ

In vivo μελέτες σε ζώα καταδεικνύουν την αντιδιαβητική δράση της αδιπονεκτίνης. Ποντίκια με ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης εμφάνισαν αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης πλάσματος, καθώς και αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με τα φυσιολογικά ποντίκια (wild-type mice), όταν ακολουθούσαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σακχαρόζη, αν και δεν παρουσίασαν το φαινότυπο αυτό σε κανονική δίαιτα. Η χορήγηση αδιπονεκτίνης μέσω διαμόλυνσης με έναν αδενοϊό που παράγει αδιπονεκτίνη, μείωσε την επαγόμενη από την διατροφή αντίσταση στην ινσουλίνη στα ποντίκια αυτά [155].

Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων μηχανισμών. Στους μύες, διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης μέσω μετακίνησης των GLUT4 μεταφορέων γλυκόζης στην κυτταρική επιφάνεια. Επίσης, η αδιπονεκτίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στους μύες και έχει φανεί ότι αυξάνει την πρόσληψη και την οξείδωση των λιπαρών οξέων και καταστέλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων μέσω ενεργοποίησης των AMPK³, p38 MAPK και PPARα [157]. Στο ήπαρ, η αδιπονεκτίνη ενεργοποιεί τη μεταφορά της γλυκόζης και αναστέλλει τη γλυκονεογένεση μέσω της AMPK, ενώ ενεργοποιεί την οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνει τη φλεγμονή μέσω της οδού PPARα. Είναι ενδιαφέρον ότι, η ενεργοποίηση της AMPK φαίνεται να διαμεσολαβείται κυρίως από τον AdipoR1, ενώ η ενεργοποίηση του PPAR-α φαίνεται να διαμεσολαβείται από τον AdipoR2.

³ Αλληλεπιδρώντας με υποδοχείς της στην επιφάνεια των μυοκυττάρων και των ηπατοκυττάρων, η αδιπονεκτίνη ενεργοποιεί την AMPK τους. Η ενεργοποιημένη κινάση φωσφορυλιώνει κρίσιμα μεταβολικά ένζυμα. Ένα ένζυμο που ρυθμίζεται από την AMPK είναι η καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA, η οποία παράγει μηλόνυλο-CoA, το οποίο είναι δεσμευμένο ενδιάμεσο στη σύνθεση των λιπαρών οξέων. Το μηλόνυλο-CoA είναι ισχυρός αναστολέας της ακυλοτρανσφεράσης Ι της καρνιτίνης, ενός ενζύμου που αρχίζει τη διεργασία της β-οξείδωσης εισάγοντας λιπαρά οξέα στα μιτοχόνδρια. Φωσφορυλιώνοντας και απενεργοποιώντας την καρβοξυλάση του ακέτυλο-CoA, η AMPK αναστέλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων ενώ αίρει την αναστολή (από το μηλόνυλο-CoA) της οξείδωσης [156].

Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη, στο ήπαρ, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη επάγοντας τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης 1 (IRS-1). Στο πάγκρεας, η αδιπονεκτίνη δρα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης. Στο λιπώδη ιστό, η αδιπονεκτίνη αυξάνει τη βασική πρόσληψη γλυκόζης και ενισχύει την διεγειρόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης μέσω ενεργοποίησης της AMPK [150]. Οι δράσεις αυτές έχουν τη τάση να αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη *in vivo*. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα και η έκφραση των AdipoR έχει βρεθεί ότι μειώνονται στην παχυσαρκία. Αυτό μειώνει την ευαισθησία της αδιπονεκτίνης, η οποία συμβάλλει ουσιαστικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη [147]. Βλέπε **Εικόνα 10**.



Εικόνα 10. Η αδιπονεκτίνη μπορεί να ενεργοποιήσει τα AMPK και PPAR μονοπάτια στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. AMPK= πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από την AMP, ACC = καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA, PEPCK = καρβοξυκινάση του φωσφορο-ενολοπυροσταφυλικού οξέος, G6Pase = φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης [158]

Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία [159] ή ΣΔ τύπου 2 [160], ενώ συσχετίζονται με δείκτες ινσουλινοευαισθησίας [161], [162]. Οι άνθρωποι με υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι λιγότερο πιθανό σε σχέση με τα άτομα με χαμηλά επίπεδα, να εμφανίσουν ΣΔ τύπου 2 [163]. Οι ασθενείς με παρανοηματικές

μεταλλάξεις στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης παρουσιάζουν χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης και έχει αναφερθεί ότι εμφανίζουν φαινότυπο μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔ2 [164].

Σε μια nested case-control μελέτη (EPIC cohort) σε φαινομενικά υγιείς συμμετέχοντες, οι ερευνητές βρήκαν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερα στα άτομα που αργότερα εμφάνισαν ΣΔ2 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με μειωμένο σχετικό κίνδυνο για ΣΔ2 μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την κατανομή του λίπους, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, την άσκηση, την κατανάλωση αλκοόλ, την εκπαίδευση και τη HbA1c [165]. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη, μαζί με τη διείσδυση των μακροφάγων στο επιπλοϊκό λιπώδη ιστό, είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της ινσουλινοευαισθησίας στα μεταβολικά υγιή παχύσαρκα άτομα [166].

Μια μελέτη σε ενήλικες Ιάπωνες από τους Ryo et al, έδειξε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είχαν αρνητική συσχέτιση με την περίμετρο της μέσης, το σπλαχνικό λίπος, τα τριγλυκερίδια ορού, τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, την ινσουλίνη νηστείας του πλάσματος, και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε άνδρες και γυναίκες, και θετική συσχέτιση με την HDL. Όσο ο μέσος αριθμός των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου αυξανόταν, τόσο τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα μειώνονταν. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι άνδρες είχαν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από τις γυναίκες, γεγονός που είναι ενδιαφέρον, δεδομένου ότι μπορεί να είναι ένας από τους λόγους για τους οποίους οι γυναίκες έχουν χαμηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [167]. Ο Gannage και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η αδιπονεκτίνη συσχετίζεται αντιστρόφως με το μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ όπως έχουν δείξει στο παρελθόν κι άλλες μελέτες [168], [169]. Ο Santaneimi βρήκε ότι τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένο αριθμό συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και στα δύο φύλα, και πάλι ανεξάρτητα από το ΔΜΣ [170]. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η HMW αδιπονεκτίνη είναι πιο δραστική μορφή και σύμφωνα με τον Falahi, η HMW αδιπονεκτίνη ίσως είναι ο πιο αξιόπιστος βιοδείκτης για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου [171]. Οι Hara et al βρήκαν ότι ο λόγος HMW αδιπονεκτίνη/αδιπονεκτίνη πλάσματος ήταν ακόμη καλύτερος στην ικανότητα πρόβλεψης

της ινσουλινοαντίστασης και του μεταβολικού συνδρόμου [172]. Ως εκ τούτου, η αδιπονεκτίνη, και κατά προτίμηση η HMW αδιπονεκτίνη, είναι ένας ιδιαίτερα χρήσιμος βιοδείκτης για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στην καρδιαγγειακή νόσο

Οι πειραματικές μελέτες, χρησιμοποιώντας τόσο κυτταρικά όσο και ζωικά μοντέλα, έχουν δείξει ότι η αδιπονεκτίνη έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Η αδιπονεκτίνη ασκεί τις αντι-φλεγμονώδεις, αντι-αθηρογόνες και αντι-ινωτικές δράσεις της σε διάφορα στοιχεία του αγγειακού και καρδιακού συστήματος, όπως οι καρδιακοί ινοβλάστες, τα μυοκύτταρα, οι VSMC, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα /μακροφάγα [151].

Αδιπονεκτίνη και αθηροσκλήρυνση

Η αδιπονεκτίνη μπορεί να επηρεάσει πολλά βήματα του σχηματισμού αθηρώματος, από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέχρι τη ρήξη της πλάκας. Σύμφωνα με την υπόθεση «απόκριση στη βλάβη» που προτάθηκε από το Ross (1999), το πρώτο βήμα στην αθηρογένεση είναι ο τραυματισμός του ενδοθηλιακού τοιχώματος. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί να μειώσει την απόκριση του ενδοθηλίου στο μηχανικό τραυματισμό, είναι σαφές ότι αυτή η λιποκίνη παίζει προστατευτικό ρόλο στην αθηροσκλήρυνση. Η υπερβοληστερολαιμία, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για το σχηματισμό αθηρώματος, μπορεί να μειώσει τον αριθμό και τη λειτουργία των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (EPC⁴) [20]. Κλινικές μελέτες σε ζώα και σε άτομα με ΣΝ αναφέρουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ κυκλοφορούντων επιπέδων αδιπονεκτίνης και αριθμού των EPCs. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει τον αριθμό και τη λειτουργία των EPC και προάγει την ενδοθηλιακή επιδιόρθωση [149]. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η αδιπονεκτίνη ενεργοποιεί την AMP κινάση η οποία φωσφορυλιώνει την eNOS στη Ser1177 αυξάνοντας έτσι τη δραστηριότητα της, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή NO [173]. Το αγγειακό σύστημα προστατεύεται από το παραγόμενο από το ενδοθήλιο NO, το οποίο ενισχύει την αγγειοδιαστολή και αναστέλλει

⁴ Η διαταραγμένη ενδοθηλιακή επιδιόρθωση αποτελεί χαρακτηριστικό της αγγειακής νόσου και σηματοδοτεί την έναρξη της αθηρωμάτωσης. Τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) συμβάλλουν καθοριστικά στην ενδοθηλιακή επιδιόρθωση. Οι δυσλειτουργία ή/και ο χαμηλός αριθμός των EPC σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου [149].

τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση μονοκυττάρων, και τον πολλαπλασιασμό των SMC [174].

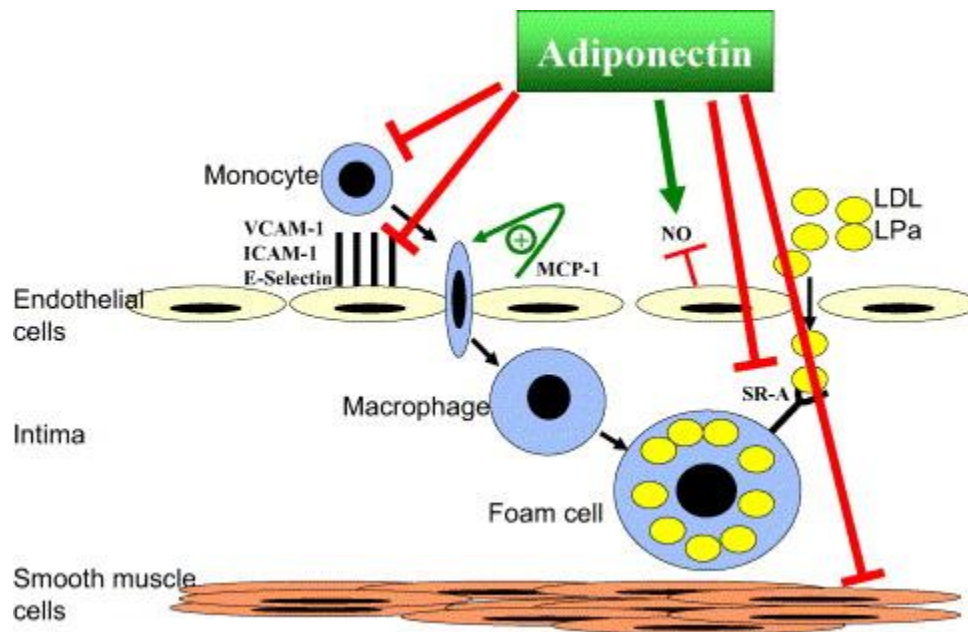
Η αδιπονεκτίνη μπορεί να καταστείλει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως το VCAM-1, το ICAM-1 και η E-σελεκτίνη, αναστέλλοντας τη διαμεσολαβούμενη από τον TNF- α ενεργοποίηση του NF- κ B⁵ στα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε καταστολή της προσκόλλησης των μονοκυττάρων, το οποίο αποτελεί ένα από τα αρχικά βήματα στην αθηροσκλήρυνση [175]. Όπως έχει προαναφερθεί, ο ταχύς πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των αγγειακών SMCs προς τον έσω χιτώνα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της εξέλιξης των αγγειακών βλαβών, συμβάλλουν στην πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριών και στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης. Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση αυτή των SMCs αναστέλλεται από την αδιπονεκτίνη μέσω αναστολής αρκετών αθηρογόνων αυξητικών παραγόντων, όπως ο PDGF-BB, ο bFGF και ο HB-EGF [149]. Η αδιπονεκτίνη μπορεί επίσης να διαμορφώσει το φαινότυπο των μακροφάγων από ενεργοποιημένο μακροφάγο σε ένα αντι-φλεγμονώδη φαινότυπο, αναστέλλοντας τη μετατροπή του σε αφρώδες κύτταρο. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει το ενδοκυτταρικό περιεχόμενο σε χολεστερυλ-εστέρα, να καταστείλει την παραγωγή της TNF- α και να διεγείρει την παραγωγή της IL-10, η οποία παρουσιάζει αντι-φλεγμονώδη χαρακτηριστικά [20]. Το 2001, ο Ouchi και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την έκφραση των υποδοχέων εκκαθαριστών τάξης A⁶ στα μακροφάγα, οδηγώντας σε αναστολή του μετασχηματισμού των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα [176]. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη επάγει την εκροή χοληστερόλης από τα μακροφάγα μέσω αύξησης των μεμβρανικών μεταφορέων ABCA1⁷

⁵ Ο NF- κ B είναι γνωστό ότι παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων σε διάφορους τύπους κυττάρων. Η ενεργοποίηση του NF- κ B από διάφορες φλεγμονώδεις κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του TNF- α , έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, όπως το VCAM-1, η E-σελεκτίνη και ICAM-1, που συμμετέχουν στη στρατολόγηση λευκοκυττάρων σε φλεγμονώδεις βλάβες. Αυτή η ανώμαλη προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα θεωρείται ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης [175].

⁶ Οι υποδοχείς εκκαθαριστές τάξης A διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη συσσώρευση λιπιδίων και το σχηματισμό αφρώδων κυττάρων από μακροφάγα μέσω πρόσληψης τροποποιημένης LDL [176].

⁷ Η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (RCT) είναι μία διαδικασία με την οποία η συσσωρευμένη χοληστερόλη μεταφέρεται από το τοίχωμα του αγγείου στο ήπαρ για απέκκριση, αποτρέποντας έτσι την αθηροσκλήρωση. Ένα κρίσιμο στάδιο της RCT είναι εκροή χοληστερόλης, κατά την οποία η συσσωρευμένη χοληστερόλη απομακρύνεται από τα μακροφάγα στο τοίχωμα του αγγείου μέσω του μεμβρανικού μεταφορέα ABCA1 και συλλέγεται από την HDL και την apoA-I [177].

[178]. Τέλος, έχει αποδειχτεί ότι η αδιπονεκτίνη αυξάνει την έκφραση του ιστικού αναστολέα μεταλλοπρωτεϊνών-1 (TIMP-1), προστατεύοντας έτσι από τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και θρομβωτικά επεισόδια [179]. Βλέπε **Εικόνα 11**.



Εικόνα 11. Η αδιπονεκτίνη επηρεάζει πολλά βήματα κατά την ανάπτυξη της αθηρωματικής αλλοίωσης. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την έκφραση μορίων προσκόλλησης, τη δέσμευση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη διεγείρει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου από ενδοθηλιακά κύτταρα. VCAM-1: Vascular cell adhesion molecules. ICAM-1: intracellular adhesion molecules. MCP-1: Attractive monocyte chemo protein. NO: nitric acid. LDL: low density lipoprotein. LPA: lipoprotein. SR-A: scanning receivers [180]

Αδιπονεκτίνη και αρτηριακή υπέρταση

Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης είναι καλά αναγνωρισμένη και έχει αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες όπως είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (που προκαλείται από αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και το οξειδωτικό στρες), και η διαταραγμένη παραγωγή λιποκινών [150]. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΑΠ και των επιπέδων αδιπονεκτίνης πλάσματος [181]–[185]. Η χαμηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης ίσως επιδρά στην παθογένεση της υπέρτασης σε πολύ πρώιμο στάδιο, χωρίς να εμπλέκει την αντίσταση στην ινσουλίνη [186]. Επίσης, η έρευνα σε ποντίκια έχει δείξει ότι η

συσχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση μπορεί να βελτιωθεί μετά από θεραπεία με αδιπονεκτίνη [187].

Έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες για τη σχέση της αδιπονεκτίνης και της αρτηριακής υπέρτασης σε μηχανιστικό επίπεδο. Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα προτείνει ότι η υποαδιπονεκτιναιμία συνεισφέρει στην απορύθμιση της αρτηριακής πίεσης μέσω διαταραχής της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. Επίσης, κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει μια συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης στον ορό και της ενεργότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, προκαλώντας μεταβολές στην αρτηριακή πίεση. Η αντιϋπερτασική θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARBs) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε 3-6 μήνες [158].

Αδιπονεκτίνη και Καρδιομυοπάθεια

Η αδιπονεκτίνη έχει άμεση ευεργετική επίδραση στα κύτταρα του μυοκαρδίου, προστατεύοντας έτσι την καρδιά από βλάβη λόγω ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, υπερτροφία, καρδιομυοπάθεια και ανάστροφη αναδιαμόρφωση [151]. Έχει φανεί ότι τα ποντίκια με ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης δεν αποκρίνονται επαρκώς στο καρδιακό στρες, γεγονός που ανατρέπεται μετά τη χορήγηση αδιπονεκτίνης [188]–[192]. Οι Shibata et al έδειξαν ότι η ανεπάρκεια αδιπονεκτίνης οδήγησε σε αύξηση του μυοκαρδιακού εμφράκτου (30 λεπτά ισχαιμίας- 48h επαναιμάτωσης), της απόπτωσης, και της έκφρασης φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α), ενώ η χορήγηση αδιπονεκτίνης, με ένεση αδενοϊικών φορέων που εκφράζουν αδιπονεκτίνη, μείωσε το μέγεθος του εμφράκτου, την μυοκαρδιακή απόπτωση και την παραγωγή TNF-α εν μέρει, μέσω ενεργοποίησης των AMPK και COX2 σηματοδοτικών μονοπατιών[189]. Σε μια άλλη μελέτη από τους Tao *et al*, βρέθηκε ότι το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου (30 min ισχαιμίας-3h ή 24h επαναιμάτωσης) και η απόπτωση ήταν αυξημένα σε ποντίκια με έλλειψη αδιπονεκτίνης (adiponectin-knock out mice), ενώ η χορήγηση σφαιρικής αδιπονεκτίνης μείωσε τη μυοκαρδιακή βλάβη λόγω ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, εν μέρει, μέσω αντιοξειδωτικών μηχανισμών [190]. Οι μελέτες αυτές από κοινού προτείνουν ότι η αδιπονεκτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από βλάβη λόγω ισχαιμίας-επαναιμάτωσης μέσω αναστολής της απόπτωσης, της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες.

Κλινικές μελέτες

Πειραματικές *in vitro* μελέτες καθώς και μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αδιπονεκτίνη έχει ευεργετική δράση σε πολλές οδούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Η χορήγηση αδιπονεκτίνης σε ζωικά μοντέλα βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντι-αθηρογόνες και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες. Στους ανθρώπους, τα άτομα με στεφανιαία νόσο ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο έχουν χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από τους υγιείς μάρτυρες. Αυτή η συσχέτιση είναι γενικά «δοσο-εξαρτώμενη», με χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης στις πιο σοβαρές μορφές της στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που διερευνούν τη σχέση των κυκλοφορούντων επιπέδων αδιπονεκτίνης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αντιφατικά [193]. Υπάρχουν μελέτες, όπου έχει βρεθεί ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης αποτελούν είτε θετικό δείκτη για τη συνολική θνησιμότητα, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη στεφανιαία νόσο είτε αρνητικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ άλλες μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ κυκλοφορούσας αδιπονεκτίνης και CVD [110].

Μελέτες που καταδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης στη CVD

Σε μια πρόσφατη nested case-control μελέτη, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα HMW αδιπονεκτίνης καθώς και ο υψηλότερος λόγος HMW/ολική αδιπονεκτίνη συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε μεσήλικες (40-69 ετών) με υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα των 70-85 [194]. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα μια άλλης nested “case-control” μελέτης (Nurses' Health Study) όπου βρέθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα ολικής ή HMW αδιπονεκτίνης, ή ο υψηλότερος λόγος HMW/ολική αδιπονεκτίνη συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο ΣΝ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 14 ετών σε γυναίκες χωρίς CVD κατά την έναρξη [193]. Ο ίδιος ερευνητής σε μια άλλη nested “case-control” μελέτη (Health Professionals Follow-up Study) έδειξε ότι άνδρες με υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης πλάσματος χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΕΜ έναντι αυτών με χαμηλότερες τιμές αδιπονεκτίνης, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [195]. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα όταν μελετήθηκαν οι διαβητικοί άνδρες από την ίδια μελέτη κοόρτης (Health

Professionals Follow-up Study), στους οποίους τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για ΣΝ [196]. Ομοίως, σε μια μελέτη υγιών ανδρών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 8 έτη, τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ [197]. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά, έχει φανεί ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται με την εξέλιξη ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών (ένας δείκτης υποκλινικής νόσου και ισχυρός προγνωστικός δείκτης μελλοντικών στεφανιαίων συμβαμάτων) ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [198]. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βρέθηκε ότι με κάθε αύξηση της αδιπονεκτίνης πλάσματος κατά 1 $\mu\text{g/ml}$ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρουσίαζε μείωση κατά 3%. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάματα [199]. Οι Kumada et al. βρήκαν ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σε άνδρες με ΣΝ ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επίσης βρέθηκε ότι η χαμηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης ($<4,0 \mu\text{g/mL}$) σχετίζεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση ΣΝ μετά από διόρθωση για άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου στους άνδρες [200]. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (συμμετείχαν συνολικά 312 ασθενείς με επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά σταθερή ΣΝ και 476 υγιείς μάρτυρες) παρατηρήθηκε μια ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και του κινδύνου για ΣΝ. Η συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ΣΝ παρέμεινε ακόμα και μετά τη διόρθωση για παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά εξαφανίστηκε μετά από τη διόρθωση για την HDL [201]. Οι Marso et al. επιχείρησαν να βρουν εάν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αδιπονεκτίνη και στη σύνθεση της αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες και βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένο όγκο αθηρωματικών πλακών καθώς και με πλάκες πλούσιες σε λιπίδια όπως αυτό αξιολογήθηκε από ενδοαγγειακό υπέρηχο [202]. Σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη σε ασθενείς με υποψία ΣΝ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε CTCA, βρέθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με στεφανιαία αθηροσκλήρυνση πολλών αγγείων ανεξάρτητα από συμβατικούς παράγοντες κινδύνου [203]. Αυτές οι κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με τα ευρήματα από τη βασική έρευνα που προαναφέρθηκαν, καταδεικνύουν την άμεση προστατευτική δράση της

αδιπονεκτίνης στα στεφανιαία αρτηριακά τοιχώματα αποτρέποντας από την ανάπτυξη στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης.

Μελέτες που βρήκαν ασθενή ή καθόλου συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και CVD

Στη Rancho Bernardo Study τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος συσχετίστηκαν με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο μη θανατηφόρας ΣΝ στους άνδρες χωρίς διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο κατά τη διάρκεια 20ετούς παρακολούθησης. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης δε προέβλεψαν τα μελλοντικά στεφανιαία συμβάματα στις γυναίκες και δεν σχετίστηκαν με τη θανατηφόρα ΣΝ σε κανένα φύλο [204]. Η Strong Heart Study, που μελέτησε Αμερικανούς Ινδιάνικης καταγωγής και οι οποίοι εμφανίζουν πολύ υψηλό επιπολασμό ΣΔ τύπου 2, και η British Regional Heart Study παρατήρησαν αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ΣΝ. Ωστόσο, οι συσχετίσεις αυτές έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου [205], [206]. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης (EPIC-Norfolk cohort) όπου οι χαμηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ αλλά η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για τους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [207].

Η Jichi Medical School (JMS) Cohort Study of Japan δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της ολικής αδιπονεκτίνης και εμφάνισης EM [208] ή AEE [209] στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης και των θανάτων από ΣΝ σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο κατά τη διάρκεια 18 ετών παρακολούθησης [210]. Ομοίως, η μελέτη MONICA / KORA στη Γερμανία δεν κατάφερε να βρει μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ΣΝ [211]. Σε μια προοπτική μελέτη σε γυναίκες (British Women's Heart and Health Study) οι ερευνητές δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ επιπέδων αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ΣΝ [212]. Στην εν λόγω μελέτη, αξιολογήθηκε επίσης και η σχέση της HMW αδιπονεκτίνης και του λόγου HMW αδιπονεκτίνη/ολική αδιπονεκτίνη με τον κίνδυνο για ΣΝ αλλά δε βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση [213]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μια nested case-referent μελέτη (276 περιπτώσεις ασθενών με AEE, εκ των οποίων οι 234 είχαν ισχαιμικό AEE) δεν

παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο [214]. Ανάλογα ήταν και τα ευρήματα μια άλλης μελέτης σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες όπου δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ HMW αδιπονεκτίνης και κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ [215].

Δεδομένα που δείχνουν συσχέτιση των υψηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης με αρνητικές εκβάσεις

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σε ηλικιωμένους, όχι μόνο δεν συνδέονται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά αντιθέτως έχουν συσχετιστεί με δυσμενή κλινική έκβαση των ασθενών. Η Cardiovascular Health Study έδειξε ότι επίπεδα αδιπονεκτίνης $>12,4$ mg/L συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (HR=1.19) σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, ή κολπική μαρμαρυγή [216]. Στην ίδια μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ ολικής /HMW αδιπονεκτίνης και εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Βρέθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και καρδιακής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο του κατωφλίου (threshold effect) όπου οι συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης πάνω, αλλά όχι κάτω, από τη διάμεση τιμή αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια [217]. Σε μια μελέτη κοόρτης σε ηλικιωμένους Αμερικανούς (69-79 ετών), τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα [218]. Ο Wannamethee ανέφερε ότι τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ηλικιωμένους άνδρες (60-79 ετών) χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή με καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια [219]

Η γήρανση συνδέεται με την απώλεια βάρους και την απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και δύναμης (σαρκοπενία), που είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες της θνησιμότητας στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Η απώλεια βάρους όμως, σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Έτσι, τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ηλικιωμένα άτομα μπορεί να είναι συνέπεια της απώλειας βάρους και της σαρκοπενίας λόγω γήρανσης. Εναλλακτικά, η αυξημένη αδιπονεκτίνη ίσως είναι άμεσα υπεύθυνη για την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και την απώλεια βάρους μέσω μια άμεσης επίδρασης στον εγκέφαλο, επιταχύνοντας τη

σαρκοπενία στα ηλικιωμένα άτομα και αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο θνησιμότητας [219]. Η αδιπονεκτίνη μπορεί επίσης να σχετίζεται με το παράδοξο της παχυσαρκίας (obesity paradox), σύμφωνα με το οποίο τα υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν μικρότερη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους [147]. Τα υπέρβαρα άτομα που επιβιώνουν σε μεγάλη ηλικία μπορεί να έχουν κάποια χαρακτηριστικά που τα προστατεύουν από τις αρνητικές επιπτώσεις του να είναι κάποιος υπέρβαρος [218].

Όπως και στην περίπτωση των ηλικιωμένων, πολλές είναι οι μελέτες που απροσδόκητα βρήκαν ότι σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη θνησιμότητα. Σε μια μελέτη 325 ανδρών με πόνο στο στήθος, τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης κατά την έναρξη βρέθηκε ότι ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ΕΜ και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες κατά το διετή επανέλεγχο [220]. Άλλη μια μελέτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο έδειξε ότι τα υψηλότερα επίπεδα της αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σχεδόν οι μισοί από τους συμμετέχοντες με επίπεδα αδιπονεκτίνης στο υψηλότερο τεταρτημόριο έχασαν τη ζωή τους κατά τη διάρκεια των 7 ετών παρακολούθησης [221]. Ομοίως, ο Maiolino και οι συνεργάτες του, μελέτησαν υψηλού κινδύνου στεφανιαίους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία για υποπτευόμενη ΣΝ, και διαπίστωσε ότι η αυξημένη αδιπονεκτίνη πλάσματος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου [222]. Ο Wilson μελέτησε ασθενείς που είχαν υποστεί πρόσφατα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και διαπίστωσε ότι η αυξημένη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής καρδιαγγειακού επεισοδίου [223]. Σε μια άλλη μελέτη κοόρτης στην οποία συμμετείχαν Ολλανδοί ηλικίας 50-75 ετών βρέθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό CVD [224]. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι σε άτομα με ΚΑ, τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα [225], [226].

Τα ευρήματα αυτά αμφισβητούν τα *in vitro* και *in vivo* δεδομένα που υποστηρίζουν την καρδιοπροστατευτική δράση της αδιπονεκτίνης. Ως μια πιθανή εξήγηση για τα

αποτελέσματα αυτά των μελετών, έχει υποτεθεί ότι στην CVD, συμβαίνει μια αντιρροπιστική αύξηση της αδιπονεκτίνης ως αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού ενάντια στην καρδιαγγειακές μεταβολές και την προ-φλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με την CVD. Έχει παρατηρηθεί ότι στην πρώιμη αθηροσκλήρυνση η αδιπονεκτίνη λειτουργεί προστατευτικά μειώνοντας την προ-αθηρογόνο ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, αλλά στους ασθενείς με αγγειακή νόσο, η αδιπονεκτίνη έχει συσχετιστεί θετικά με τη συγκέντρωση στον ορό δεικτών ενδοθηλιακής ενεργοποίησης/τραυματισμού (όπως το CD146 ή το VCAM-1), γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή αύξηση της αδιπονεκτίνης σε απόκριση στην ενδοθηλιακή βλάβη. Επίσης, η φλεγμονή, η λιποτοξικότητα, και το οξειδωτικό στρες αυξάνουν την έκφραση της αδιπονεκτίνης, ενώ η αδιπονεκτίνη αντιμετωπίζει τις προ-αθηρογόνες αυτές επιδράσεις με τις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες της. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η αδιπονεκτίνη προστατεύει από τη CVD, αλλά ίσως αυξάνεται αντισταθμιστικά σε απόκριση στην καρδιαγγειακή βλάβη [224].

Στην περίπτωση της εγκατεστημένης καρδιακής ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί τρεις πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης. Ο πρώτος είναι η αύξηση των κυκλοφορούντων νατριουρητικών πεπτιδίων που παράγονται από το μυοκάρδιο σε απόκριση στην αυξημένη καρδιακή καταπόνηση και τα οποία διεγείρουν άμεσα την έκκριση αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα [227]. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει συσχέτιση μεταξύ νατριουρητικών πεπτιδίων και αδιπονεκτίνης [225]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η έγχυση κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σύγκριση με την έγχυση φυσιολογικού ορού στην ομάδα ελέγχου [227]. Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης μέσω μειωμένης απέκκρισης [228]. Ο τρίτος μηχανισμός, που αφορά την προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, είναι η ανάπτυξη της «καρδιακής καχεξίας» στην οποία η απώλεια βάρους, και ως εκ τούτου η απώλεια λιπώδους μάζας οδηγεί σε ανάλογη αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης [225]. Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), παρατηρείται αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, γεγονός που ίσως παίζει ρόλο στην ανεξήγητη

απώλεια βάρους που είναι μέρος της φθοράς (wasting) στην ΚΑ. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και επάγει την απώλεια βάρους επιδρώντας άμεσα στον εγκέφαλο. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα, όσον αφορά την αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, μπορεί να μην είναι ευεργετικά σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑ. Αντιστρόφως, η απώλεια βάρους αυξάνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος, και ως εκ τούτου, τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σε ασθενείς με ΚΑ θα μπορούσε να είναι ένας δείκτης της διαδικασίας φθοράς(wasting process) και μπορεί να αποτελεί εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ των υψηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης και της αυξημένης θνησιμότητας στους ασθενείς με ΚΑ [225].

Τέλος, μια άλλη πιθανή εξήγηση για τη σχέση μεταξύ αυξημένης αδιπονεκτίνης και δυσμενέστερης έκβασης είναι η αντίσταση στην αδιπονεκτίνη. Ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν το φαινόμενο της αντίστασης στην αδιπονεκτίνη στο επίπεδο της γονιδιακής έκφρασης του υποδοχέα της αδιπονεκτίνης [221]. Σε μελέτες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν λειτουργική αντίσταση στην αδιπονεκτίνη, με αυξημένη παραγωγή αδιπονεκτίνης και μειωμένη έκφραση του κυρίαρχου υποδοχέα αδιπονεκτίνης στους σκελετικούς μυς [229].

Συμπεράσματα

Μελέτες σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα υποστηρίζουν τις αντι-αθηρογόνες και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της αδιπονεκτίνης. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν διενεργηθεί με σκοπό να διερευνήσουν τον προγνωστικό ρόλο της αδιπονεκτίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο, υπάρχει ασυμφωνία στα αποτελέσματα αυτών των κλινικών μελετών. Οι μετα-αναλύσεις των μελετών αυτών παρουσιάζουν επίσης αντιφατικά αποτελέσματα. Δύο μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο ΣΝ και CVD [230], [231], ενώ σε άλλες τέσσερις δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση [206], [232]–[234]. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση βρέθηκε θετική συσχέτιση μόνο μεταξύ αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ, αλλά όχι για ΣΝ ή CVD [235]. Πρόσφατα, μια μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης ίσως σχετίζονται με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα καθώς και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της ΣΝ [233]. Μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση

χρησιμοποιώντας δεδομένα από 14.063 CVD ασθενείς από 15 προοπτικές μελέτες και 1 nested case control μελέτη, αποκάλυψε ότι τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας [236]. Προς το παρόν, δεν γνωρίζουμε γιατί οι ευεργετικές επιδράσεις που διαφαίνεται να έχει η αδιπονεκτίνη από τις εργαστηριακές μελέτες δεν επιβεβαιώνονται από τη έρευνα στους ανθρώπους. Για να διαλευκανθούν τα παράδοξα αυτά ευρήματα χρειάζεται να διενεργηθούν περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες [233].

Τρέχουσες και μελλοντικές θεραπευτικές προοπτικές

Όπως συζητήθηκε παραπάνω, αρκετές μελέτες καταδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ποικίλες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν ως στόχο να αυξήσουν την έκφραση ή τη δραστηριότητα της αδιπονεκτίνης μέσω διαφορετικών στρατηγικών:

1. Τροποποίηση του τρόπου ζωής

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος. Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σε παχύσαρκους ασθενείς αυξήθηκαν μέσω προγραμμάτων απώλειας βάρους τόσο σε διαβητικά και όσο και σε μη διαβητικά άτομα [160] αλλά και σε παχύσαρκους εφήβους [237]. Σε μια μελέτη σε υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης μετά από ένα χρόνο παρέμβασης που περιελάμβανε διαιτητικές τροποποιήσεις και αλλαγές στη φυσική δραστηριότητα [238]. Σε μια μελέτη σε υπέρβαρες/παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι μετά από 12 μήνες υποθερμιδικής δίαιτας, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν κατά 9,5% και της λεπτίνης μειώθηκαν κατά 27,1% [239]. Σε μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν παχύσαρκες γυναίκες, μια 6μηνη, χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα οδήγησε σε απώλεια βάρους και αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης κατά 19% [240]. Αντίστοιχα ήταν και τα ευρήματα μιας μελέτης σε παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς, όπου η απώλεια βάρους οδήγησε σε αύξηση της έκφρασης της αδιπονεκτίνης στον ορό και στον υποδόριο λιπώδη ιστό [241]. Επιπλέον, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν εμφανώς ήδη μετά από 1 εβδομάδα μετρίως έντονης αερόβιας άσκησης, σε ορισμένες περιπτώσεις έως και 260% [242]. Σε μια μελέτη παρέμβασης σε υγιείς νεαρές και μέσης ηλικίας γυναίκες, 10-εβδομάδες

αερόβιας άσκησης οδήγησαν σε αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και των επιπέδων αδιπονεκτίνης [243]. Όσον αφορά τις τροποποιήσεις της δίαιτας, διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι η ημερήσια πρόσληψη ψαριών ή η λήψη ωμέγα-3 συμπληρωμάτων αυξάνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης κατά 14-60% [244]. Επιπλέον, σε μια μελέτη σε διαβητικές γυναίκες βρέθηκε ότι η προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης [245]. Η κατανάλωση καφέ έχει επίσης φανεί ότι έχει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα αδιπονεκτίνης [246]. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι, τα οφέλη του υγιεινού τρόπου ζωής στο καρδιαγγειακό σύστημα, μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να διαμεσολαβούνται μέσω της αδιπονεκτίνης.

2. Βαριατρικές επεμβάσεις

Σε μια μελέτη, ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy) ή γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y. Ένα χρόνο αργότερα, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης είχαν αυξηθεί κατά 104% και 105% για την λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και την Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, αντίστοιχα [247]. Σε μια άλλη μελέτη σε 22 παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση διαμερισματοποίησης του στομάχου, διαπιστώθηκε αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης κατά 46% και μείωση του ΔΜΣ κατά 21%. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν τις λιποκίνες, συμπεριλαμβανομένης της αδιπονεκτίνης πέρα από μια άμεση επίδραση στη μείωση του βάρους[248].

3. Φάρμακα/διατροφικά συστατικά που αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης

Η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη ανήκουν στις θειαζολιδινεδιόνες (PPAR-γ αγωνιστές) και έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ειδικά της HMW αδιπονεκτίνης, τόσο στους ανθρώπους και όσο και στα τρωκτικά [249]–[253]. Οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν ευεργετικές επιδράσεις που διαμεσολαβούνται εν μέρει από την αδιπονεκτίνη [147]. Παρ' όλα αυτά, η χρήση των γλιταζονών για την αύξηση της αδιπονεκτίνης δεν ενθαρρύνεται λόγω των πιθανών δυσμενών καρδιαγγειακών επιδράσεων των φαρμάκων αυτών, ειδικά στην περίπτωση της ροσιγλιταζόνης [254]–[256].

Οι φιβράτες (PPAR-α αγωνιστές) έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης εν μέρει μέσω PPAR-α ενεργοποίησης [249]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 9 συνολικά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κατέληξε ότι η θεραπεία με φιβράτες αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ φάσμα των ευνοϊκών καρδιομεταβολικών επιπτώσεων της αδιπονεκτίνης, η επίδραση των φιβρατών στην αύξηση της αδιπονεκτίνης θα μπορούσε να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, και μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για τις ευεργετικές επιδράσεις των φιβρατών στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, την εμφάνιση ΣΔ και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [257].

Καρδιαγγειακά φάρμακα, όπως οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ARBs) και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χωρίς να επηρεάζουν το βαθμό παχυσαρκίας σώματος [258]–[261]. Για παράδειγμα, η τελμισαρτάνη αυξάνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης στο μυοκάρδιο, των υποδοχέων της AdipoR2, καθώς και του GLUT4. Ταυτόχρονα, ασκεί προστατευτικό ρόλο στο αγγειακό σύστημα με την προς τα πάνω ρύθμιση της έκφρασης των AdipoR1 και την προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης του MCP-1 και του NF-κΒ στην κοιλιακή αορτή σε πειραματικά μοντέλα ζώων [262]. Η συγχορήγηση καντεσαρτάνης και πιογλιταζόνης για 6 μήνες σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ2 βελτίωσε σημαντικά τις τιμές της ΗΜW αδιπονεκτίνης [263]. Ένας πιθανός μηχανισμός που οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης επηρεάζουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να είναι προώθηση της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων [264] μέσω PPAR-γ ενεργοποίησης [265].

Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης [266]. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η 30-μηνών θεραπεία με πιταβαστατίνη, αλλά όχι με ατορβαστατίνη, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση στην αδιπονεκτίνη ορού [267]. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η πραβαστατίνη αύξησε ενώ αντίθετα η σιμβαστατίνη μείωσε τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης [268]. Τα κλινικά δεδομένα λοιπόν, σχετικά με τις επιδράσεις των στατινών στα επίπεδα αδιπονεκτίνης είναι αντικρουόμενα, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες. Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες που

έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι η νιασίνη [269], οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (efonidipine) [270], η γλιμεπιρίδη [271], η επλερενόνη [272] και η νεμπιβολόλη [273].

Σε ζώα και ανθρώπους με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ένας μεγάλος αριθμός διατροφικών συστατικών έχει αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακής υγεία μέσω αύξησης της ενδογενούς παραγωγής αδιπονεκτίνης. Αυτά περιλαμβάνουν το ιχθυέλαιο [274], το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) [275], τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [276], το εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού [277], το εκχύλισμα πράσινου τσαγιού [278], [279], τη ταυρίνη [280] και τη ρεσβερατρόλη [281], [282].

4. Εξωγενής χορήγηση αδιπονεκτίνης

Η χορήγηση ανασυνδυασμένης αδιπονεκτίνης έχει δοκιμαστεί επιτυχώς σε διάφορες μελέτες σε ζώα [283], [284]. Ωστόσο η άμεση χρήση εξωγενούς αδιπονεκτίνης(π.χ. με ένεση) είναι δύσκολη στους ανθρώπους λόγω των υψηλών κυκλοφορούντων επιπέδων που απαιτούνται, του σύντομου χρόνου ημιζωής και της πολυμερούς διαμόρφωσης της ορμόνης [149].

5. Μιμητικά πεπτίδια

Σήμερα, η ενεργοποίηση των AdipoRs αποτελεί μία από τις πλέον υποσχόμενες νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Πρόσφατα, οι Okada-Iwabu *et al.* ταυτοποίησαν ένα μικρό, από του στόματος ενεργό αγωνιστή των υποδοχέων αδιπονεκτίνης που ονομάζεται AdipoRon. Οι ερευνητές βρήκαν ότι ο AdipoRon συνδέεται *in vitro* τόσο με τον AdipoR1 όσο και με τον AdipoR2 με υψηλή συγγένεια και ότι βελτιώνει, στα μοντέλα ποντικών, την ινσουλινοαντίσταση και την ανοχή στη γλυκόζη παρουσιάζοντας παρόμοιες δράσεις με την αδιπονεκτίνη [285]. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να είναι ένας πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για τη θεραπεία του ΣΔ2.

1.2.3. Λόγος Λεπτίνη/Αδιπονεκτίνη (LAR)

Μεταβολικό Σύνδρομο

Τα τελευταία χρόνια αρκετοί είναι οι ερευνητές που προτείνουν ότι ο λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη είναι καλύτερος δείκτης για την παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση και το Μεταβολικό Σύνδρομο σε σχέση με την αδιπονεκτίνη ή τη λεπτίνη από μόνη της. Αυτό ακούγεται αρκετά λογικό δεδομένου ότι οι δύο αυτές λιποκίνες συσχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο με αντίθετο τρόπο. Πράγματι, οι Oda et al. έδειξαν ότι σε διαβητικούς ασθενείς ο λόγος $\Lambda:A$ αποτελεί ένα χρήσιμο δείκτη ινσουλινοαντίστασης στην κλινική πρακτική [286]. Οι Inoue et al. πρότειναν ότι ο λόγος $A:\Lambda$ μπορεί να είναι πιο χρήσιμος από το HOMA-IR για να εκτιμηθεί με ακρίβεια η αντίσταση στην ινσουλίνη σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 [287], αλλά και σε άτομα χωρίς υπεργλυκαιμία [288]. Ομοίως, ο Zaletel επισήμανε ότι, σε Καυκάσιους ασθενείς με ΣΔ2, ο λόγος $A:\Lambda$ αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με άλλους δείκτες ινσουλινοευαισθησίας, όπως το HOMA και το QUICKI [289]. Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς άνδρες Κορεάτες, ο λόγος $A:\Lambda$ συσχετίστηκε με το λιπιδαιμικό προφίλ, το HOMA-IR, καθώς και με την παρουσία αλλά και με τον αριθμό των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου [290].

Σε μια μελέτη σε ηλικιωμένους Κινέζους, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο λόγος $\Lambda:A$ και η λεπτίνη είναι καλύτεροι διαγνωστικοί δείκτες για το Μεταβολικό Σύνδρομο σε σχέση με την αδιπονεκτίνη. Μάλιστα,, φάνηκε ότι μετά την προσαρμογή για το ΔΜΣ, ο λόγος $\Lambda:A$ παρουσίαζε καλύτερη δυνατότητα ταξινόμησης των ατόμων με ή χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο σε σχέση με την κάθε λιποκίνη από μόνη της [291]. Μια άλλη μελέτη πρότεινε το λόγο $\Lambda:A$ ως ένα χρήσιμο βιοδείκτη για τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου συγκριτικά με την αδιπονεκτίνη ή τη λεπτίνη μόνο(το χαμηλό τρίτημόριο του λόγου $\Lambda:A$ είχε 8 φορές υψηλότερο επιπολασμό σε σχέση με το υψηλό). Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι οι συσχετίσεις αυτές εξαρτώνται από το σπλαχνικό λίπος και την καρδιοαναπνευστική κατάσταση [292]. Σε μια μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς διαπιστώθηκε ότι ο LAR συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου που ήταν παρούσες και στα δύο φύλα. Στα άτομα της συγκεκριμένης μελέτης, τα LAR επίπεδα ήταν υψηλότερα στα

άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τα υγιή, ανεξαρτήτως φύλου [293]. Ο Cicero και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι ο LAR συσχετίζεται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο, ειδικά στους άνδρες. Η σχέση ήταν ασθενέστερη στις γυναίκες, δεδομένου ότι είχαν υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, η οποία θεωρείται ότι προστατεύει από το μεταβολικό σύνδρομο [294]. Ένας περιοριστικός παράγοντας για τη χρήση μόνο της αδιπονεκτίνης ή μόνο της λεπτίνης είναι ότι η διαφορά μεταξύ αδιπονεκτίνης και λεπτίνης τείνει να είναι μικρή σε κατάσταση νηστείας σε σχέση με τη μεταγευματική κατάσταση. Ως εκ τούτου, ένα από τα πλεονεκτήματα της χρήσης του LAR είναι ότι έχει τη δυνατότητα να αξιολογεί την ινσουλινοευαισθησία και το μεταβολικό σύνδρομο στην κατάσταση μη νηστείας [295].

Σε αντίθεση με όσα προαναφέρθηκαν, η μελέτη των Mojiminiy et al. έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη ήταν καλύτερη σε σχέση με τη λεπτίνη ή το λόγο $\Lambda:A$ για τον αναγνώριση παχύσαρκων ατόμων με Μεταβολικό Σύνδρομο [296]. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση απ' τους Falahi et al, η οποία κατέληξε ότι ο υψηλός LAR είναι καλύτερος βιοδείκτης από τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη μόνη της για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου [171].

Καρδιαγγειακή νόσος

Έχει προταθεί ότι ο λόγος $\Lambda:A$ ίσως είναι προτιμότερος σε σχέση με τη μέτρηση μόνο της αδιπονεκτίνης ή της λεπτίνης, για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε παχύσαρκους, διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε ότι ο λόγος $\Lambda:A$ και όχι η λεπτίνη ή η αδιπονεκτίνη, συσχετιζόταν με τη ταχύτητα αγωγής του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) που αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness) [297]. Ακολούθως, σε μια άλλη μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς με ΣΔ2, παρατηρήθηκε μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση ανάμεσα στο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT⁸) και του λόγου $\Lambda:A$ [299]. Ομοίως, μια άλλη μελέτη σε υγιείς μεσήλικες άνδρες ανέδειξε μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση ανάμεσα στο IMT και το λόγο $\Lambda:A$. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη, καμία από τις δυο αυτές λιποκίνες δεν βρέθηκε να είναι από μόνη της

⁸ Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT) έχει αναδειχθεί ως κλινικός δείκτης αθηροσκλήρωσης. Μετράται με απλό και μη επεμβατικό τρόπο με τη χρήση υπερήχων. Είναι αυξημένο σε άτομα με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και αποτελεί ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα μελλοντικών ΑΕΕ και ΕΜ [298].

ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας του IMT [300]. Σε μια nested case-control μελέτη βρέθηκε ότι μετά από προσαρμογή για διάφορους δείκτες κινδύνου, παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο η συσχέτιση ανάμεσα στο λόγο Λ:Α και την εμφάνιση CVD, προτείνοντας ότι ο λόγος Λ:Α ίσως είναι προτιμότερος δείκτης για το πρώτο καρδιαγγειακό συμβάν στους άνδρες σε σχέση με την αδιπονεκτίνη ή την λεπτίνη μόνο [301].

Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές μελέτες όπου δεν επιβεβαιώνεται η υπεροχή του λόγου Λ:Α στην πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οι Dullaart *et al* έδειξαν ότι παρ' όλο που το IMT συσχετίστηκε με το λόγο Λ:Α, η συσχέτιση αυτή χάθηκε μετά από προσαρμογή για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε μια αντίστροφη και ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στο IMT και την αδιπονεκτίνη του πλάσματος [302]. Ομοίως, οι Bevan *et al.* επιβεβαίωσαν μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα αδιπονεκτίνης και το cIMT, αλλά δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης ή του λόγου Λ:Α και cIMT [298]. Σε μια μελέτη σε υγιείς ηλικιωμένες γυναίκες, οι ερευνητές επίσης δεν κατάφεραν να βρουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ:Α και cIMT [303]. Μια case-cohort μελέτη σε υγιείς μεσήλικες (MONICA/KORA Augsburg study) δεν κατάφερε να βρει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και το λόγο τους με τον κίνδυνο για ΣΝ μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [142]. Αντίστοιχα ήταν και τα συμπεράσματα μιας ελληνικής προοπτικής μελέτης σε ισουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όπου ο λόγος Λ:Α δεν συσχετίστηκε με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο [304]. Η μη υπεροχή του λόγου Λ:Α στην πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου διαπιστώθηκε και σε μια προοπτική μελέτη σε 6.502 υγιείς μεσήλικες [305].

Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι ο αριθμός των μελετών που διερευνούν τη σημασία της κλινικής χρήσης του λόγου Λ:Α είναι περιορισμένος. Επιπλέον, οι προαναφερθείσες μελέτες διαφέρουν ως προς τα χαρακτηριστικά και τις παθολογικές παραμέτρους των ασθενών, οδηγώντας σε αντίθετα αποτελέσματα. Απαιτούνται περισσότερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί η χρησιμότητα του λόγου Λ:Α ως αθηροσκληρωτικού δείκτη στην κλινική πράξη.

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η προγνωστική ικανότητα της αδιπονεκτίνης και της λεπτίνης στη 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, στους εθελοντές οι οποίοι συμμετείχαν στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, και που δεν είχαν γνωστή καρδιαγγειακή νόσο στην έναρξη της μελέτης. Επιπλέον, η παρούσα εργασία διερεύνησε τη συνδυαστική επίδραση της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, χρησιμοποιώντας το λόγο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη, δεδομένου ότι έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ότι μπορεί να χρησιμεύει ως καλύτερος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με την κάθε λιποκίνη από μόνη της [297], [299]–[301].

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι μια επιδημιολογική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης της υγείας του πληθυσμού της ευρύτερης περιφέρειας των Αθηνών και Πειραιώς, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν και πραγματοποιήθηκε από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική φάση της συλλογής και αξιολόγησης του δείγματος έλαβε χώρα κατά τα έτη 2001-2002 [306], ενώ η 10ετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012 [10].

3.1. Δείγμα της μελέτης

Η αρχική συλλογή του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ πραγματοποιήθηκε στη ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002. Βασικοί στόχοι ήταν η καταγραφή της κατανομής των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, η εξέταση των συσχετίσεων αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, η αξιολόγηση της προγνωστικής τους αξίας στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσω περιοδικών επαναξιολογήσεων της κατάστασης υγείας του δείγματος έπειτα από 5 και 10 έτη.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και στρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- Δήμος Αθηναίων (20%),
- Δήμος Πειραιώς (8%),
- ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%),
- «υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%)
- νήσοι Σαρωνικού (2%)

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην ΑΤΤΙΚΗ διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη, με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών, δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάχιστονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό.

Μετά τον ορισμό των περιοχών, ο σχεδιασμός απαιτούσε την τυχαία επιλογή εργασιακών χώρων, δημόσιων και ιδιωτικών, κέντρων συγκέντρωσης ηλικιωμένων καθώς και δημοτικών χώρων. Κατόπιν, διενεργήθηκε τυχαία επιλογή ατόμων (με την μέθοδο της δυαδικής ακολουθίας τυχαίων αριθμών όπου 1=ένταξη στην μελέτη, 0=μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν δημιουργηθεί για κάθε χώρο. Με τον τρόπο αυτό, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση της συμμετοχής εθελοντών στην μελέτη και κατά συνέπεια, περιορισμός του συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διαβίωση του ατόμου στο νομό Αττικής καθώς και η ηλικία του, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 ετών. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου καθώς και η παρουσία γνωστής κακοήθειας. Οι συμμετέχοντες έπρεπε επίσης να μην έχουν πρόσφατη οξεία νόσο, όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπλεγμένα με φλεγμονή ή άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, αλλά και να μην να έχουν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, ερωτήθηκαν τυχαία για τη συμμετοχή τους 4056 άτομα, απ' τα οποία 3042 δέχτηκαν τελικά να συμμετάσχουν στην μελέτη (75% ποσοστό συμμετοχής). Από το δείγμα των 3042 που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», 1514 ήταν άνδρες (48%) και 1528 γυναίκες (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18-87 έτη, ενώ οι γυναίκες 18-89 έτη.

Πραγματοποιήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτη από τους ερευνητές. Η πρώτη έγινε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2,101 άτομα (70% ποσοστό συμμετοχής) και καταγράφηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου από το ιατρικό προσωπικό της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12 πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8.4 έτη). Στο 10-ετή επανέλεγκο συμμετείχαν 2,583 από τους 3,042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν στη δεκαετία, οι 224 χάθηκαν λόγω λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, και οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη ηλικία και στην αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους. Η κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου κατά τον επανέλεγκο έγινε σε συνολικά 2020 συμμετέχοντες από το ιατρικό προσωπικό.

Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας, επιλέχτηκε τυχαία ένα επιμέρους δείγμα από τη βάση δεδομένων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ το οποίο αποτελούταν από 309 άνδρες (ηλικίας 41 ± 11 ετών) και 222 γυναίκες (ηλικίας 38 ± 12 ετών) και στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα αδιπνεκτίνης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ του επιλεγμένου επιμέρους δείγματος

και του συνολικού πληθυσμού της μελέτης όσον αφορά την κατανομή της ηλικίας, του φύλου, της φυσικής δραστηριότητας, των καπνιστικών συνηθειών και των διαιτητικών χαρακτηριστικών [307]. Από τα 531 άτομα στα οποία υπάρχουν διαθέσιμες τιμές αδιπνονεκτίνης κατά την έναρξη της μελέτης, η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά τον επανέλεγχο καταγράφηκε σε 366 συμμετέχοντες, οι οποίοι αποτελούν και το τελικό δείγμα της παρούσας εργασίας.

3.2. Βιοηθική

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης καθώς και για διαδικασία των μετρήσεων στις οποίες θα συμμετείχαν και έδωσαν συμφωνητικό συγκατάθεσης. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki 2000).

3.3. Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά

Επιστημονικό προσωπικό της μελέτης (ιατροί, νοσηλευτές, διαιτολόγοι) με κατάλληλη εκπαίδευση πραγματοποίησαν τις συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες στους χώρους εργασία ή διαμονής τους. Η συνέντευξη οργανώθηκε με βάση τα έγκυρα ερωτηματολόγια που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων

Συνολικά στην μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» μελετήθηκαν:

- δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα)
- καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ)
- διατροφικές συνήθειες
- ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περιφέρεια μέσης και ισχίων)
- οικογενειακό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου)
- ατομικό ιστορικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιυπερτασική, αντιδιαβητική ή υπολιπιδαιμική αγωγή)

- ψυχολογική αξιολόγηση
- παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα)

Στην παρούσα διατριβή το ενδιαφέρον εστιάστηκε στη διερεύνηση του ρόλου της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης και του λόγου τους στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Ακολούθως λοιπόν, εξετάζονται αναλυτικά, μόνο αυτοί οι παράγοντες που αξιοποιήθηκαν από την παρούσα διατριβή και όσοι κρίθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην προαναφερόμενη σχέση.

3.3.1. Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι ερευνητές πεδίου κατέγραφαν στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, το φύλο των ατόμων καθώς και την ακριβή ημερομηνία γέννησής τους, από την οποία υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε χαμηλό (< 9 έτη σπουδών), μέσο (10-14 έτη, εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή Λύκειο ή τεχνικές σχολές) και υψηλό (>14 έτη, πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες/ανώτατες σχολές).

3.3.2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων, χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση, μετρήθηκε μια φορά με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται ΔΜΣ >29,9 Kg/m², ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με ΔΜΣ 25-29,9 Kg/m². Μετρήθηκε, επίσης, η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12ου πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Περίμετρος μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85 cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92 cm όρισε την παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας.

3.3.3. Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45ο από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριοταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφουσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί.

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων [99]. Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125mg/dl ή αντιδιαβητικής, διαιτητικής ή φαρμακευτικής αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτη ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA 2006).

3.3.4. Αποτίμηση του τρόπου ζωής

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Αυτοί που ορίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού τους αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως

πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερευνώντας τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0,8 mg/τσιγάρο.

Όσον αφορά την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε μια συνοπτική έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire IPAQ). Καταρχήν, λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4 Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7 Kcal/λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7 Kcal/λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι συμμετέχοντες, οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή). Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν βρίσκεται σε ηρεμία).

Με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, οι σωματικά δραστήριοι κατατάχθηκαν σε τρεις ομάδες:

- χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1ο τριτημόριο)
- μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2ο τριτημόριο)
- υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3ο τριτημόριο)

Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

1. περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
2. περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
3. περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα

Στην ομάδα υψηλής φυσικής δραστηριότητας κατατάσσονταν άτομα που αφιέρωναν τουλάχιστον τρεις ημέρες σε φυσική δραστηριότητα, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 1500 MET το λεπτό ανά εβδομάδα ή άτομα, τα οποία επί επτά μέρες διενεργούσαν οποιονδήποτε συνδυασμό βαδίσματος και μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητας, τέτοιον ώστε να επιτυγχάνουν τουλάχιστον 3000 MET το λεπτό ανά εβδομάδα. Ελήφθη επίσης υπόψη, η ύπαρξη επαγγελματικής σωματικής δραστηριότητας αλλά και οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας που δεν σχετιζόταν με το κύριο επάγγελμα [311], [312].

3.3.5. Διατροφικές Συνήθειες

3.3.5.1. Διατροφική Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στην αρχική φάση της μελέτης έγινε με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων που παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και συγκεκριμένα από τη ελληνική ομάδα της μελέτης EPIC [313]. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν την κατανάλωση της πλειονότητας των τροφίμων που καταναλώνονται στη χώρα, σε όλες τις εποχές του χρόνου.

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που καταναλώναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια

κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (gr ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%.

Τα τρόφιμα-156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα-καθώς και άλλες διατροφικές ερωτήσεις που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψηήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ούισκι, βότκα/τζιν, κονιάκ/μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

3.3.5.2. Δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore)

Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Προκειμένου να εκτιμηθεί το σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας [314]. Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότιστα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές. Βασιζόμενοι στη λογική της Μεσογειακής διαίτας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Ο δείκτης προκύπτει ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο [315]. Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά) βαθμολογήθηκαν με:

- 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης τους,
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα,

- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα,
- 3 για 9-12 φορές/μήνα,
- 4 για 13-18 φορές/μήνα και
- 5 για καθημερινή κατανάλωση

Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφών που δεν συνάδουν τόσο με την συγκεκριμένη παραδοσιακή διατροφή, όπως το κρέας και τα προϊόντα αυτού, η καθημερινή κατανάλωση τους χαρακτηριζόταν με 0 ενώ με 5, η σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους. Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε

- βαθμολογία 5, για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ημέρα (300ml)
- βαθμολογία 0, για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ημέρα ή μηδενικής κατανάλωσης
- βαθμολογία 1-4, για τις ενδιάμεσες καταναλώσεις.

Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού συστατικού [316]. Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα [317].

3.3.6. Εργαστηριακές μετρήσεις

Τα δείγματα του αίματος λήφθηκαν μεταξύ 8 και 10 π.μ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μετρήθηκε με ανοσονεφελομετρία (αυτόματο νεφελόμετρο BNII της Dade Behring). Η ιντερλευκίνη-6 μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν <5% για τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και <10% για την Ιντερλευκίνη-6. Η λεπτίνη και αδιπονεκτίνη μετρήθηκαν με ELISA σε διπλά δείγματα ορού χρησιμοποιώντας το DuoSet immunoassay kit (R&D systems Inc, Minneapolis, Minnesota). Ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν <10% για την αδιπονεκτίνη και τη λεπτίνη.

Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (σε mg/dl) μετρήθηκαν με αναλυτή Beckman (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ορού μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany) και ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν 9%. Τα επίπεδα λιπιδίων αίματος (ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου βιοχημικού αναλυτή RA 1000 της Techikon (χρωματομετρική ενζυματική μέθοδος). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε από το τύπο Friedewald: (ολική χοληστερόλη) - (HDL χοληστερόλη) $\cdot$ 1/5 τριγλυκεριδίων. Οι intra και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας για τα επίπεδα χοληστερόλης δεν ξεπέρασαν το 3%, για τα τριγλυκερίδια το 4% και για την HDL-χοληστερόλη το 4%.

3.3.7. Καταγραφή καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά τη διάρκεια του 10-ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές ξανά και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 10-ετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και από στοιχεία στα πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων έγινε με βάση με τα πιο πρόσφατα κριτήρια του ICD-10. Η κωδικοποίηση αυτών αναφέρεται παρακάτω: για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και εκδήλωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (430-438, I63.-).

3.4. Στατιστική Ανάλυση

Η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών ελέγχθηκε με το κριτήριο Kolmogorov – Smirnov αλλά και με τη βοήθεια γραφημάτων. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με το στατιστικό έλεγχο χ^2 . Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανομημένων ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και όσων δεν εκδήλωσαν τη νόσο, πραγματοποιήθηκαν

με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test, αφού ελέγχθηκε η ισότητα των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Ο αντίστοιχος έλεγχος για τις μη κανονικά κατανοημένες μεταβλητές έγινε με τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney. Ο έλεγχος συσχέτισης ανάμεσα στη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και το λόγο τους, με ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το συντελεστή συσχέτισης του Spearman. Προκειμένου να ελέγξουμε το κατά πόσο τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη μπορούν να μας βοηθήσουν στην πρόβλεψη της εμφάνισης ή όχι καρδιαγγειακής νόσου, χρησιμοποιήθηκε πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, MedDietScore, υπέρταση, διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία και δείκτες φλεγμονής) συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικοί λόγοι με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα SPSS έκδοση 23.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 2,020 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, τα 317 εμφάνισαν τη νόσο (15,7% των συμμετεχόντων). Από το σύνολο των ανδρών, οι 198 εκδήλωσαν τη νόσο (19,7%), ενώ από το σύνολο των γυναικών, καρδιαγγειακό συμβάν εμφάνισαν οι 119 (11,7%) ($p < 0.001$ για τη διαφορά των επιπτώσεων στα δύο φύλα). Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάματα, τα 15 αφορούσαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3.3%), αλλά δε θα παρουσιαστούν ξεχωριστά λόγω του μικρού τους αριθμού.

Τα γενικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2-Γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (n=2020) ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου

	Καρδιαγγειακή νόσος στη 10ετία			
	Σύνολο	Όχι (n=1703)	Ναι (n=317)	P
Ηλικία (έτη)	45±14	43±13	58±13	<0,001
Άρρεν φύλο (%)	50	47	63	<0,001
Μορφωτικό επίπεδο (Ετη σπουδών)	12±4	13±4	10±4	<0,001
ΔΜΣ (kg/m²)	26±5	26±5	28±5	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	90±15	89±15	97±14	<0,001
Κάπνισμα κατά την έναρξη ή νωρίτερα (%)	56	55	57	0,458
Φυσική Δραστηριότητα, ναι (%)	40	41	41	0,954
MedDietScore (εύρος 0-55)	26±7	26±6	23±7	<0,001
Παχυσαρκία, ναι (%)	18	17	28	<0,001
Υπέρταση, ναι (%)	30	28	51	<0,001
Σακχαρώδης Διαβήτης, ναι(%)	7	5	22	<0,001
Υπερχοληστερολαιμία, ναι (%)	40	40	57	<0,001
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	93±24	91±22	104±33	<0,001
CRP (mg/L)	1,9±2,4	1,9±2,4	2,4±2,7	0,003
IL-6 (pg/ml)	1,5±0,5	1,4±0,6	1,6±0,5	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	193±42	193±41	207±43	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	118±87	113±74	161±138	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	48±15	49±15	45±12	<0,001
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	122±37	121±37	131±40	<0,001

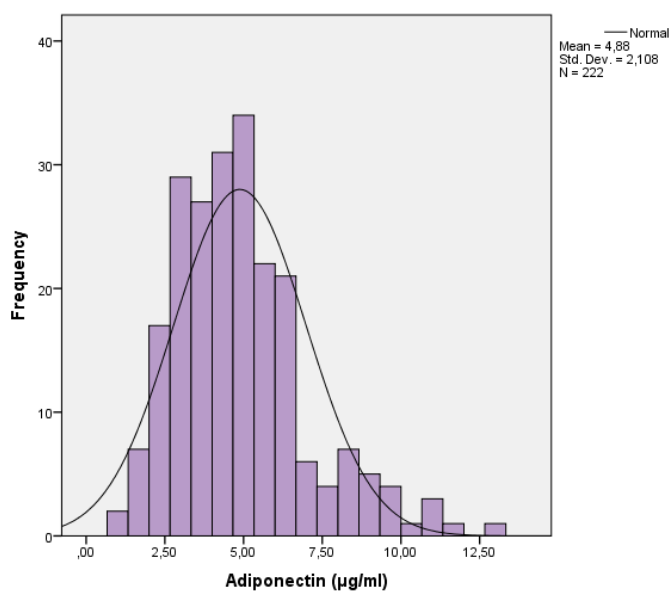
Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Τα p-values για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμειναν υγιή προήλθαν από την εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney για την αδιπονεκτίνη, τη λεπτίνη και το λόγο λεπτίνης/αδιπονεκτίνη ή του Student's t-test για τις υπόλοιπες ποσοτικές μεταβλητές, ενώ για τις συγκρίσεις ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος chi-square.

Όπως παρατηρούμε στον **πίνακα 2** τα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στα 10 έτη παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τα άτομα που παρέμειναν ελεύθερα νόσου (p<0,001), πιθανότερο να είναι άνδρες (p<0.001), με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (p<0,001), παχύσαρκα (p<0,001) και με χαμηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα, όπως αυτή αξιολογήθηκε από το MedDietScore (23±7 από 55 έναντι 26±6 από 55, αντίστοιχα, p<0,001). Επίσης, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία, ήταν πιο πιθανό να είχαν διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη (22% έναντι 5%, αντίστοιχα, p<0,001), με αρτηριακή υπέρταση (51% έναντι 28%, αντίστοιχα, p<0.001) και με υπερχοληστερολαιμία (57% έναντι 40%, αντίστοιχα, p<0.001), κατά την έναρξη της

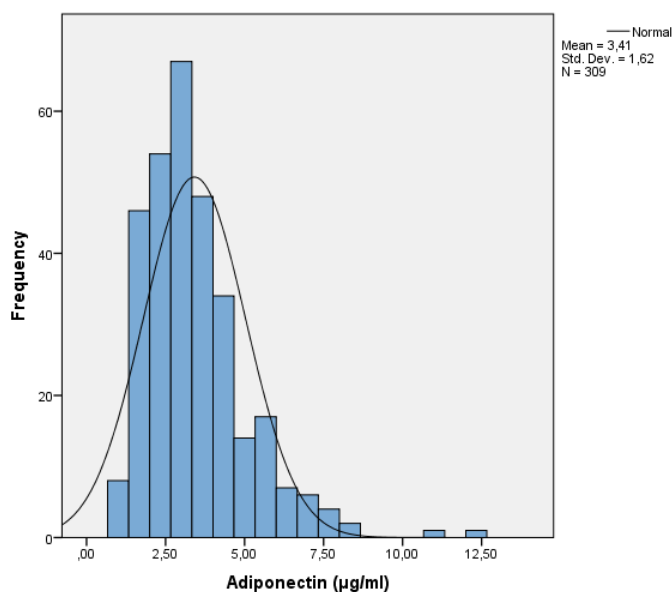
μελέτης, σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν. Τα άτομα που εμφάνισαν CVD είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ ($28 \pm 5 \text{ kg/m}^2$) και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης ($97 \pm 14 \text{ cm}$) σε σχέση με αυτούς που δε νόσησαν ($p < 0,001$). Όπως αναμενόταν, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ήταν υψηλότερα, ενώ τα επίπεδα HDL χοληστερόλης ήταν χαμηλότερα στα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της CRP και της IL-6 ήταν υψηλότερες στα άτομα που νόσησαν σε σχέση με αυτά που δεν εκδήλωσαν τη νόσο.

Στις αναλύσεις που ακολουθούν συμπεριλήφθηκαν μόνο τα άτομα για τα οποία υπάρχουν καταγεγραμμένες οι τιμές της αδιπονεκτίνης ($n=531$) στον ορό κατά την έναρξη της μελέτης. Από τους συμμετέχοντες αυτούς, καταγράφηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά τον επανέλεγχο σε 366 άτομα. Απ' τα 366 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, και για τα οποία ήταν διαθέσιμες οι τιμές αδιπονεκτίνης στον ορό, τα 27 εμφάνισαν τη νόσο.

Η μέση τιμή της αδιπονεκτίνης στα άτομα της μελέτης ήταν $4,0 \pm 2 \text{ μg/ml}$ και η αντίστοιχη τιμή της λεπτίνης ήταν $4,2 \pm 3,4 \text{ μg/L}$. Η μέση τιμή του λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη ήταν $1,3 \pm 1,3$. Οι γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες είχαν 44% υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης ($4,9 \pm 2,1 \text{ μg/ml}$ έναντι $3,4 \pm 1,6 \text{ μg/ml}$, $p < 0,001$) και 59% υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ($5,4 \pm 3,9 \text{ μg/L}$ έναντι $3,4 \pm 2,6 \text{ μg/L}$, $p < 0,001$). Στα γραφήματα 1Α-1Β απεικονίζονται οι κατανομές συχνοτήτων των τιμών αδιπονεκτίνης στους άνδρες και τις γυναίκες.



Γράφημα 1Α. Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων των επιπέδων αδιπονεκτίνης (γυναίκες). Μέση τιμή $\pm$ Τυπική απόκλιση: $4,9 \pm 2,1$ µg/ml



Γράφημα 1Β. Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων των επιπέδων αδιπονεκτίνης (άνδρες). Μέση τιμή $\pm$ Τυπική απόκλιση: $3,41 \pm 1,62$ µg/ml

Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος της παρούσας μελέτης (επιμέρους δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ για το οποίο υπάρχουν καταγεγραμμένες οι τιμές αδιπονεκτίνης κατά την έναρξη).

Πίνακας 3. Γενικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που έχουν διαθέσιμες τιμές αδιπονεκτίνης, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου

Καρδιαγγειακή νόσος στη 10ετία (επί συνόλου 366 ασθενών που επανελέγχθηκαν)				
	Σύνολο(n=531)	Όχι (n=339)	Ναι (n=27)	P
Ηλικία (έτη)	40±12	39±11	55±9	<0,001
Άρρεν φύλο (%)	58	56	82	0,01
Μορφωτικό επίπεδο (Έτη σπουδών)	12±4	13±4	11±4	0,23
ΔΜΣ (kg/m ²)	26±4	26±5	29±4	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	89±16	89±16	102±13	<0,001
Κάπνισμα κατά την έναρξη ή νωρίτερα (%)	58	56	78	0,03
Φυσική Δραστηριότητα, ναι (%)	38	40	33	0,47
MedDietScore (εύρος 0-55)	27±6	27±6	23±5	<0,001
Παχυσαρκία, ναι (%)	17	17	33	0,04
Υπέρταση, ναι (%)	26	26	59	<0,001
Σακχαρώδης Διαβήτης, ναι(%)	3	2	19	<0,001
Υπερχοληστερολαιμία, ναι (%)	37	37	78	<0,001
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	89±20	89±17	102±31	0,01
CRP (mg/L)	1,8±2,2	1,8±2,2	2,5±2,1	0,02
IL-6 (pg/ml)	1,4±0,3	1,4±0,3	1,6±0,2	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	4,0±2	4,0±1,9	2,8±1,1	<0,001
Λεπτίνη (μg/L)	4,2±3,4	4,2±3,4	4,4±3,4	0,68
Λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη	1,3±1,3	1,2±1,2	2±1,9	0,03
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	189±38	188±37	220±41	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	107±72	104±64	165±78	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	48±14	49±13	40±13	<0,001
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	120±35	118±34	147±39	<0,001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Τα p-values για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμειναν υγιή προήλθαν από την εφαρμογή του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ για τις συγκρίσεις ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος chi-square.

Σύμφωνα με τον **πίνακα 3**, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν, ήταν πιο συχνά άνδρες, είχαν υψηλότερο ΔΜΣ και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης. Επιπλέον, τα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία, ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστές και σε

μικρότερο ποσοστό μη καπνιστές ($p=0,03$) σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν, ενώ είχαν χαμηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ($p<0,001$) και διέθεταν σε μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερχοληστερολαιμίας ($p<0,001$). Επιπρόσθετα, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο είχαν κατά την έναρξη της μελέτης υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (CRP, IL-6), χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης και υψηλότερες τιμές του λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη. Η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια ήταν υψηλότερα, ενώ η HDL χοληστερόλη ήταν χαμηλότερη στους συμμετέχοντες που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν τη νόσο.

Στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τον έλεγχο συσχέτισης ανάμεσα στην αδιπονεκτίνη, στη λεπτίνη, στο λόγο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη και ορισμένων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στο σύνολο των ατόμων χρησιμοποιώντας το συντελεστή συσχέτισης του Spearman.

Πίνακας 4. Συντελεστές συσχέτισης του Spearman ανάμεσα στην αδιπονεκτίνη, στη λεπτίνη, στο λόγο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη και επιλεγμένων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στο σύνολο των ασθενών

	Αδιπονεκτίνη		Λεπτίνη		Λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη	
	r	P Value	r	P Value	r	P Value
ΔΜΣ (kg/m^2)	-0,366	<0,001	0,143	0,002	0,327	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	-0,397	<0,001	0,06	0,2	0,266	<0,001
MedDietScore (0-55)	0,358	<0,001	0,065	0,16	-0,132	0,004
CRP (mg/L)	-0,203	<0,001	0,172	<0,001	0,25	<0,001
IL 6 (pg/ml)	-0,178	<0,001	0,062	0,2	0,137	0,004
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0,098	0,03	-0,016	0,73	0,036	0,44
Τριγλυκερίδια(mg/dl)	-0,306	<0,001	0,021	0,65	0,17	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	0,418	<0,001	-0,021	0,65	-0,218	<0,001
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	-0,136	0,002	0,007	0,88	0,068	0,15

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του **πίνακα 4** τα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται θετικά με το MedDietScore (Spearman's $\rho=0,358$, $p<0,001$) και την HDL χοληστερόλη

(Spearman's rho=0,418, p<0.001). Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη συσχετίζεται αντίστροφα με τα υπόλοιπα λιπίδια του πλάσματος, το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης και τους δείκτες φλεγμονής.

Οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman ανάμεσα σε λεπτίνη και δείκτες φλεγμονής, λιπίδια ή συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αποκάλυψαν μια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε λεπτίνη και ΔΜΣ καθώς και CRP.

Ο λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, τη CRP, την IL-6, τα τριγλυκερίδια και αντίστροφα με την HDL χοληστερόλη και το δείκτη προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα.

Στον **πίνακα 5** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με τη λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και το λόγο λεπτίνη/αδιπονεκτίνη έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 5. Σχετικός κίνδυνος (ΣΚ με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, ΔΕ) για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με τα επίπεδα λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη

	Αδιπονεκτίνη		Λεπτίνη		Λόγος Λεπτίνη/Αδιπονεκτίνη	
Μοντέλα	ΣΚ (95% ΔΕ)	p-value	ΣΚ (95% ΔΕ)	p-value	ΣΚ (95% ΔΕ)	p-value
1	0,62(0,42-0,91)	0,01	0,99(0,83-1,17)	0,86	1,26(0,9-1,75)	0,18
2	0,63(0,43-0,92)	0,02	0,97(0,81-1,16)	0,72	1,16(0,82-1,65)	0,39
3	0,64(0,42-0,96)	0,03	0,99(0,81-1,21)	0,91	1,12(0,77-1,63)	0,55
4	0,6(0,38-0,94)	0,03	1,06(0,86-1,3)	0,62	1,16(0,79-1,7)	0,45
5	0,63(0,4-0,99)	0,05	1,03(0,83-1,28)	0,79	1,1(0,74-1,65)	0,63

Μοντέλο 1: προσαρμογή για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης

Μοντέλο 2: Επιπρόσθετη προσαρμογή για Κάπνισμα, Φυσική Δραστηριότητα, MedDietScore

Μοντέλο 3: Επιπρόσθετη προσαρμογή για Υπέρταση, Σακχαρώδη Διαβήτη, Υπερχοληστερολαιμία

Μοντέλο 4: Μοντέλο 3 συν προσαρμογή για IL-6

Μοντέλο 5: Μοντέλο 3 συν προσαρμογή για CRP

Αρχικά, λαμβάνοντας υπόψη ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες μόνο την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης (Μοντέλο 1), σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση, για κάθε αύξηση της αδιπονεκτίνης κατά 1 μονάδα η πιθανότητα εμφάνισης CVD μειώθηκε κατά 38% (ΣΚ=0,62, 95% ΔΕ=0,42–0,91).

Προσθέτοντας κλασικούς συγχυτικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα και το MedDietScore (Μοντέλο 2), αλλά ακόμα και την υπέρταση, το ΣΔ και την υπερχοληστερολαιμία (Μοντέλο 3), η προστατευτική επίδραση της αδιπονεκτίνης στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έπειτα από 10 έτη παρακολούθησης, παρέμεινε και τα αποτελέσματα δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Όταν στους παραπάνω πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριλήφθηκε επιπρόσθετα η IL-6, η κύρια λιποκίνη που κυκλοφορεί στη συστηματική κυκλοφορία (Μοντέλο 4), διατηρήθηκε η σημαντικότητα της προστατευτικής επίδρασης της αδιπονεκτίνης ($SK=0,6$, 95% $\Delta E=0,38-0,94$), ενώ όταν στο μοντέλο 3 προστέθηκε η CRP (Μοντέλο 5), τα αποτελέσματα της λογαριθμικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι αύξηση αδιπονεκτίνης κατά 1 μονάδα επέφερε, οριακά στατιστικά σημαντική ($p=0,046$), μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 37% ($\Sigma\Lambda=0,63$, 95% $\Delta E=0,4-0,99$).

Επειδή έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι ο λόγος λεπτίνη/αδιπονεκτίνη θα μπορούσε να χρησιμεύει ως καλύτερος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τη λεπτίνη ή την αδιπονεκτίνη μόνο, μελετήσαμε επίσης τη συσχέτιση του λόγου αυτού με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, όπως απεικονίζεται στον **πίνακα 4**, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λόγου λεπτίνη/αδιπονεκτίνη και CVD σε κανένα μοντέλο.

Παρατηρούμε επίσης, ότι η λεπτίνη δεν παίζει κανένα σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ($p>0,05$) σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη αναδείχτηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος κατά την έναρξη της μελέτης συσχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά το 10ετή επανέλεγχο σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες χωρίς γνωστή CVD. Η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, η περιφέρεια μέσης, ο ΔΜΣ, η ηλικία, το φύλο, η υπέρταση, ο ΣΔ και η υπερχοληστερολαιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην παρούσα μελέτη, η προστατευτική επίδραση της αδιπονεκτίνης παραμένει, ακόμα και όταν στο μοντέλο προστίθεται ως

συγχυτικός παράγοντας η IL-6 ($p=0,3$) ή η CRP ($p=0,046$), αν και με τη CRP περιορίζεται σημαντικά.

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό που επιδρά ευεργετικά σε πολλές οδούς που μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων, της φλεγμονής, της ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και της θρομβογένεσης και ως εκ τούτου έχει υποθεθεί ότι προστατεύει από τη στεφανιαία νόσο και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο [318]. Πειραματικές *in vitro* μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η αδιπονεκτίνη μειώνει την έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης [175], διεγείρει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [173], καταστέλλει το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα [176], αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων [149] και προστατεύει από τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας [179]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών σε ανθρώπους είναι αντιφατικά. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που, σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, καταδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης στη CVD [193], [195]–[197], [200], [319], [320]. Ωστόσο άλλες μελέτες αναφέρουν ασθενή ή καθόλου συσχέτιση μεταξύ αδιπονεκτίνης και καρδιαγγειακού κινδύνου [142], [204]–[215].

Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σε ηλικιωμένους, όχι μόνο δεν συνδέονται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά αντιθέτως έχουν συσχετιστεί με δυσμενή κλινική έκβαση των ασθενών [216]–[219], [321]. Οι παράδοξες αυτές συσχετίσεις πιθανώς ερμηνεύονται από την επίδραση της απώλειας βάρους και της σαρκοπενίας που σχετίζονται με τη γήρανση, που αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της θνησιμότητας στους ηλικιωμένους και που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης [216]. Επιπλέον έχει προταθεί ότι η πτώση της νεφρικής λειτουργίας με την ηλικία ίσως συνεισφέρει στα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους [194]. Όπως και στην περίπτωση των ηλικιωμένων, πολλές είναι οι μελέτες που παραδόξως βρήκαν ότι σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη

θνησιμότητα [220]–[222], [224]–[226]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από 14.063 ασθενείς με CVD από 15 προοπτικές μελέτες και 1 nested case control μελέτη, αποκάλυψε ότι τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας [236]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ωστόσο, δεν δύνανται να συγκριθούν άμεσα με τα δικά μας, αφού το δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ προέρχεται από το γενικό πληθυσμό, από άτομα χωρίς διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για τις παράδοξη αυτή συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης και δυσμενέστερης έκβασης, δεν είναι σαφείς. Ως πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό έχει προταθεί ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός, σύμφωνα με τον οποίο τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης αρχικά αυξάνονται σε ασθενείς με αγγειακή βλάβη. Σε προχωρημένη όμως νόσο, το αντισταθμιστικό σύστημα δεν επαρκεί και η αδιπονεκτίνη χάνει την προστατευτική της λειτουργία, οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας [236]. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι η αντίσταση στην αδιπονεκτίνη. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν λειτουργική αντίσταση στην αδιπονεκτίνη, με αυξημένη έκφραση αδιπονεκτίνης και μειωμένη έκφραση του υποδοχέα αδιπονεκτίνης στους σκελετικούς μυς [229]. Τέλος, ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή νόσο, ίσως είναι η διέγερση της παραγωγής αδιπονεκτίνης από τα νατριουρητικά πεπτίδια [227].

Στο γενικό πληθυσμό, έχουν διενεργηθεί πολλές κλινικές μελέτες με σκοπό να διερευνήσουν τον προγνωστικό ρόλο της αδιπονεκτίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι μετα-αναλύσεις των μελετών αυτών παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Δύο μετα-αναλύσεις αναφέρουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο ΣΝ [230] και CVD [231], ενώ σε άλλες τέσσερις [206], [232]–[234] δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση [235] βρέθηκε θετική συσχέτιση μόνο μεταξύ αδιπονεκτίνης και κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ, αλλά όχι για ΣΝ ή CVD. Προς το παρόν, δεν γνωρίζουμε γιατί οι διάφορες ευεργετικές επιδράσεις που διαφαίνεται να έχει η αδιπονεκτίνη από τις εργαστηριακές μελέτες δεν επιβεβαιώνονται από την έρευνα στους ανθρώπους. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διευκρίνιση των εν λόγω παράδοξων ευρημάτων.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν αναδεικνύουν κάποια συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ο αιτιολογικός ρόλος της λεπτίνης στη καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι ξεκάθαρος στη βιβλιογραφία αν και από τις μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η λεπτίνη εμπλέκεται σε αρκετά βήματα της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί πολυάριθμες κλινικές μελέτες που διερευνούν τη σχέση λεπτίνης και CVD αλλά τα αποτελέσματα των αναφορών αυτών είναι αντιφατικά [134]–[146], [305]. Σε μια μετα-ανάλυση, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 8 «φωλιασμένες» μελέτες «ασθενών- μαρτύρων» (nested “case-control” studies) σε συνολικά 1980 ασθενείς και 11567 μάρτυρες, διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και κινδύνου για ΣΝ και ΑΕΕ [133]. Ωστόσο μια άλλη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 8 μελέτες σε συνολικά 21.064 συμμετέχοντες και 2053 καρδιαγγειακά συμβάματα, που δημοσιεύτηκε το ίδιο έτος, δεν βρήκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και ΣΝ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες [119].

Έχει προταθεί από μελέτες ότι ο λόγος Λ:Α ίσως είναι προτιμότερος σε σχέση με τη μέτρηση μόνο της αδιπονεκτίνης ή της λεπτίνης, για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε υγιή άτομα [300], όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [297], [299]. Στις μελέτες αυτές ο λόγος Λ:Α συσχετίζεται είτε με τη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) [297] είτε με το δείκτη πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT) [299], [300]. Η υπεροχή όμως του λόγου Λ:Α στην πρόβλεψη της υποκλινικής αθηροσκληρώσεως δεν επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες μελέτες [298], [302]. Ο αριθμός των μελετών που έχουν διερευνήσει τη σχέση του λόγου Λ:Α με την κλινική έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου, είναι ιδιαίτερα περιορισμένος. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι ο λόγος Λ:Α, μετά από προσαρμογή για καλά τεκμηριωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα μας αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα ευρήματα μιας μεγάλης case-cohort μελέτης (Monica/KORA Augsburg study) σε υγιείς μεσήλικες όπου δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του λόγου Λ:Α με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [142]. Ωστόσο, αντίθετα ήταν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης, nested case-control μελέτης η οποία πρότεινε ότι ο λόγος Λ:Α ίσως είναι

προτιμότερος δείκτης για το πρώτο καρδιαγγειακό συμβάν στους άνδρες σε σχέση με την αδιπνονεκτίνη ή τη λεπτίνη μόνο [301].

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν ότι αδιπνονεκτίνη έχει προστατευτική επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ως εκ τούτου, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι πιθανές παρεμβάσεις που ενδεχομένως αυξάνουν τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης. Πολλά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων που μπλοκάρουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, PPAR-α και PPAR-γ αγωνιστών, υπογλυκαιμικών φαρμάκων και βήτα-αποκλειστών, αυξάνουν τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης [261]. Επιπλέον έχει φανεί ότι η έκφραση της αδιπνονεκτίνης αυξάνεται από αλλαγές στον τρόπο ζωής όπως είναι η απώλεια βάρους [237]–[241], [322], η φυσική δραστηριότητα [242], [243] και η υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου [245], [307], [323]–[327]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης σε διαβητικές [245] και παχύσαρκες γυναίκες [327] αλλά και στον υγιή πληθυσμό. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής πιθανώς να εξηγείται εν μέρει από την επίδραση της στα επίπεδα αδιπνονεκτίνης [307].

5.1. Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετά δυνατά σημεία, δεδομένου ότι αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα στη Ελλάδα και χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό για τον αστικό ελληνικό πληθυσμό (που αποτελεί περίπου το 70% του συνολικού πληθυσμού) και είχε μεγάλη (δηλ. 10ετη) περίοδο παρακολούθησης. Παρά τον προσεκτικό σχεδιασμό της μελέτης, υπάρχουν περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Ένας περιορισμός είναι το σφάλμα μέτρησης, διότι η αρχική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μια φορά. Ωστόσο, η μεθοδολογία της μελέτης είναι παρόμοια με άλλες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, και ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα. Το δείγμα της μελέτης προέκυψε αποκλειστικά από άτομα που διαβιούσαν στην Αττική, που είναι αστική κυρίως περιοχή, οπότε δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει το σύνολο του ελληνικού πληθυσμού, αφού απέκλεισε τις αγροτικές περιοχές. Η σχετικά μικρή επίπτωση της καρδιαγγειακής

νόσου αποδόθηκε κυρίως στο σχεδιασμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που συμπεριέλαβε άτομα χωρίς προηγούμενη CVD και από όλες τις ηλικιακές ομάδες. Αν και αυτό μπορεί να αποτελεί άλλον έναν περιορισμό, ταυτόχρονα είναι και δυνατό σημείο της μελέτης, αφού μπόρεσε έτσι να εκτιμήσει την πραγματική επίδραση των παραγόντων κινδύνου σε πληθυσμιακό επίπεδο, σε σύγκριση με άλλες μελέτες όπου οι συμμετέχοντες ήταν πιο ηλικιωμένοι και άρα ευπαθείς σε καρδιομεταβολικά νοσήματα. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι προσδιορίσαμε τη ολική αδιπνεκτική πλάσματος, αν και στην κυκλοφορία είναι παρούσες αρκετές ισομορφές με διαφορετικές βιολογικές δράσεις.

5.2. Συμπεράσματα

Η αδιπνεκτική φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες χωρίς προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Λόγω των αντιφατικών αποτελεσμάτων των μέχρι τώρα μελετών, η περαιτέρω έρευνα μέσω της διεξαγωγής καλά σχεδιασμένων προοπτικών μελετών κρίνεται απαραίτητη για την διαλεύκανση του ρόλου των λιποκινών, και ειδικά της αδιπνεκτικής, στις καρδιαγγειακές παθήσεις.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] “WHO | Global atlas on cardiovascular disease prevention and control,” WHO. [Online]. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
- [2] “WHO | Cardiovascular diseases (CVDs),” WHO. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- [3] C. J. McAloon *et al.*, “The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 224, pp. 256–264, Dec. 2016.
- [4] S. Bansilal, J. M. Castellano, and V. Fuster, “Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 201 Suppl 1, pp. S1-7, Dec. 2015.
- [5] M. Elisaf, E. Tzouveleakis, N. Nikas, and Greek EURIKA Investigators, “Primary prevention of cardiovascular disease in Greece: Greek results of the EURIKA study,” *Hell. J. Cardiol. HJC Hell. Kardiologike Epitheorese*, vol. 55, no. 3, pp. 217–226, Jun. 2014.
- [6] D. B. Panagiotakos *et al.*, “Forty-years (1961-2001) of all-cause and coronary heart disease mortality and its determinants: the Corfu cohort from the Seven Countries Study,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 90, no. 1, pp. 73–79, Jul. 2003.

- [7] G. E. Voukiklaris, A. Kafatos, and A. S. Dontas, "Changing prevalence of coronary heart disease risk factors and cardiovascular diseases in men of a rural area of Crete from 1960 to 1991," *Angiology*, vol. 47, no. 1, pp. 43–49, Jan. 1996.
- [8] E. T. Chimonas, "The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 17, no. 1, pp. 27–33, 2001.
- [9] C. Pitsavos *et al.*, "Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS)," *BMC Public Health*, vol. 5, p. 23, Mar. 2005.
- [10] D. B. Panagiotakos *et al.*, "Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study," *Int. J. Cardiol.*, vol. 180, pp. 178–184, Feb. 2015.
- [11] "WHO | World Health Organization." [Online]. Available: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/cvd/atlas.html. [Accessed: 29-Nov-2016].
- [12] V. Mallika, B. Goswami, and M. Rajappa, "Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective," *Angiology*, vol. 58, no. 5, pp. 513–522, Nov. 2007.
- [13] J. F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, and E. Falk, "Mechanisms of plaque formation and rupture," *Circ. Res.*, vol. 114, no. 12, pp. 1852–1866, Jun. 2014.
- [14] D. Salisbury and U. Bronas, "Inflammation and immune system contribution to the etiology of atherosclerosis: mechanisms and methods of assessment," *Nurs. Res.*, vol. 63, no. 5, pp. 375–385, Oct. 2014.
- [15] S. Sitia *et al.*, "From endothelial dysfunction to atherosclerosis," *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, no. 12, pp. 830–834, Oct. 2010.
- [16] A. Rudijanto, "The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis," *Acta Medica Indones.*, vol. 39, no. 2, pp. 86–93, Jun. 2007.
- [17] R. C. Hoogeveen *et al.*, "Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study," *Atherosclerosis*, vol. 183, no. 2, pp. 301–307, Dec. 2005.
- [18] P.-W. Fok, "Growth of necrotic cores in atherosclerotic plaque," *Math. Med. Biol. J. IMA*, vol. 29, no. 4, pp. 301–327, Dec. 2012.
- [19] L. Badimon and G. Vilahur, "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture," *J. Intern. Med.*, vol. 276, no. 6, pp. 618–632, Dec. 2014.
- [20] L. C. Freitas Lima *et al.*, "Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association," *Front. Physiol.*, vol. 6, Nov. 2015.
- [21] S. Mendis, "The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective," *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 53, no. 1, pp. 10–14, Aug. 2010.
- [22] A. Menotti and P. E. Puddu, "How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD*, vol. 25, no. 3, pp. 245–252, Mar. 2015.
- [23] Χ. Στεφανάδης, *Παθήσεις της καρδιάς*, 2η έκδοσι., vol. 1. Αθήνα: Π.Χ.Πασχαλίδης, 2009.

- [24] Ž. Reiner *et al.*, “ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 14, pp. 1769–1818, Jul. 2011.
- [25] N. A. Rigotti and C. Clair, “Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 42, pp. 3259–3267, Nov. 2013.
- [26] A. Kolovelonis, M. Goudas, and Y. Theodorakis, “Examining the Effectiveness of the Smoking Prevention Program ‘I Do Not Smoke, I Exercise’ in Elementary and Secondary School Settings,” *Health Promot. Pract.*, vol. 17, no. 6, pp. 827–835, Nov. 2016.
- [27] F. T. Filippidis, C. I. Vardavas, A. Loukopoulou, P. Behrakis, G. N. Connolly, and Y. Tountas, “Prevalence and determinants of tobacco use among adults in Greece: 4 year trends,” *Eur. J. Public Health*, vol. 23, no. 5, pp. 772–776, Oct. 2013.
- [28] L. P. Breitling, “Current genetics and epigenetics of smoking/tobacco-related cardiovascular disease,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 33, no. 7, pp. 1468–1472, Jul. 2013.
- [29] L. P. Breitling, K. Salzmänn, D. Rothenbacher, B. Burwinkel, and H. Brenner, “Smoking, F2RL3 methylation, and prognosis in stable coronary heart disease,” *Eur. Heart J.*, vol. 33, no. 22, pp. 2841–2848, Nov. 2012.
- [30] S. Salahuddin, D. Prabhakaran, and A. Roy, “Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD,” *Glob. Heart*, vol. 7, no. 2, pp. 113–120, Jul. 2012.
- [31] J. Myers, P. McAuley, C. J. Lavie, J.-P. Despres, R. Arena, and P. Kokkinos, “Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status,” *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 57, no. 4, pp. 306–314, Feb. 2015.
- [32] S. Yusuf *et al.*, “Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 364, no. 9438, pp. 937–952, Sep. 2004.
- [33] S. N. Blair, Y. Cheng, and J. S. Holder, “Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 33, no. 6 Suppl, pp. S379–S399–420, Jun. 2001.
- [34] J. Kruk, “Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence,” *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, vol. 8, no. 3, pp. 325–338, Sep. 2007.
- [35] J. Li and J. Siegrist, “Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies,” *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, vol. 9, no. 2, pp. 391–407, Feb. 2012.
- [36] Y. Oguma and T. Shinoda-Tagawa, “Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis,” *Am. J. Prev. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 407–418, Jun. 2004.
- [37] D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysohou, I. Skoumas, and C. Stefanadis, “Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study,” *Hell. J. Cardiol. HJC Hell. Kardiologike Epitheorese*, vol. 50, no. 5, pp. 388–395, Oct. 2009.

- [38] J.-P. Després, “Physical Activity, Sedentary Behaviours, and Cardiovascular Health: When Will Cardiorespiratory Fitness Become a Vital Sign?,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 32, no. 4, pp. 505–513, Apr. 2016.
- [39] C. P. Wen *et al.*, “Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9798, pp. 1244–1253, Oct. 2011.
- [40] E. N. Georgousopoulou *et al.*, “Physical Activity Level Improves the Predictive Accuracy of Cardiovascular Disease Risk Score: The ATTICA Study (2002–2012),” *Int. J. Prev. Med.*, vol. 7, Mar. 2016.
- [41] K. D. Tambalis *et al.*, “Impact of physical activity category on incidence of cardiovascular disease: Results from the 10-year follow-up of the ATTICA Study (2002–2012),” *Prev. Med.*, vol. 93, pp. 27–32, Dec. 2016.
- [42] T. Nomikos *et al.*, “Hierarchical modelling of blood lipids’ profile and 10-year (2002–2012) all cause mortality and incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study,” *Lipids Health Dis.*, vol. 14, Sep. 2015.
- [43] S. Mora, J. D. Otvos, N. Rifai, R. S. Rosenson, J. E. Buring, and P. M. Ridker, “Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women,” *Circulation*, vol. 119, no. 7, pp. 931–939, Feb. 2009.
- [44] Prospective Studies Collaboration *et al.*, “Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, no. 9602, pp. 1829–1839, Dec. 2007.
- [45] “Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins,” *The Lancet*, vol. 366, no. 9493, pp. 1267–1278, Oct. 2005.
- [46] P. S. Sever *et al.*, “Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 361, no. 9364, pp. 1149–1158, Apr. 2003.
- [47] O. Tabatabaei-Malazy, M. Qorbani, T. Samavat, F. Sharifi, B. Larijani, and H. Fakhrzadeh, “Prevalence of dyslipidemia in iran: a systematic review and meta-analysis study,” *Int. J. Prev. Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 373–393, Apr. 2014.
- [48] M.-J. van Rooy and E. Pretorius, “Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 21, no. 19, pp. 2121–2129, 2014.
- [49] M. F. Linton, P. G. Yancey, S. S. Davies, W. G. (Jay) Jerome, E. F. Linton, and K. C. Vickers, “The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis,” in *Endotext*, L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, M. Korbonits, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, and A. Vinik, Eds. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [50] D. Steinberg, “Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 49, no. 11, pp. 995–998, Nov. 2005.

- [51] F. Imamura *et al.*, “Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment,” *Lancet Glob. Health*, vol. 3, no. 3, pp. e132–e142, Mar. 2015.
- [52] D. Mozaffarian, “Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review,” *Circulation*, vol. 133, no. 2, pp. 187–225, Jan. 2016.
- [53] F. B. Hu, E. B. Rimm, M. J. Stampfer, A. Ascherio, D. Spiegelman, and W. C. Willett, “Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. 4, pp. 912–921, Oct. 2000.
- [54] M. A. Martínez-González and A. Sánchez-Villegas, “The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern?,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 9–13, 2004.
- [55] P. F. Jacques and K. L. Tucker, “Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease?,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73, no. 1, pp. 1–2, Jan. 2001.
- [56] F. Barzi *et al.*, “Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 57, no. 4, pp. 604–611, Apr. 2003.
- [57] D. Giugliano, A. Ceriello, and K. Esposito, “The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 4, pp. 677–685, Aug. 2006.
- [58] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, “Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 26, pp. 2599–2608, Jun. 2003.
- [59] C.-M. Kastorini, H. J. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J. A. Goudevenos, and D. B. Panagiotakos, “The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 11, pp. 1299–1313, Mar. 2011.
- [60] D. B. Panagiotakos *et al.*, “Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study,” *Nutr. J.*, vol. 2, p. 2, May 2003.
- [61] C. M. Kastorini *et al.*, “Modelling eating practices in non-fatal acute coronary syndrome or stroke development: a case/case-control study,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD*, vol. 23, no. 3, pp. 242–249, Mar. 2013.
- [62] “Mediterranean diet - intangible heritage - Culture Sector - UNESCO.” [Online]. Available: <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/mediterranean-diet-00884>. [Accessed: 28-Jan-2017].
- [63] M. de Lorgeril, P. Salen, J. L. Martin, I. Monjaud, J. Delaye, and N. Mamellet, “Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study,” *Circulation*, vol. 99, no. 6, pp. 779–785, Feb. 1999.
- [64] E. N. Georgousopoulou, C. Pitsavos, M. Yannakoulia, and D. B. Panagiotakos, “The role of dietary patterns’ assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review,” *Int. J. Food Sci. Nutr.*, vol. 65, no. 1, pp. 3–8, Feb. 2014.

- [65] A. Keys, *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- [66] H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, P. Amouyel, D. Arveiler, A. M. Rajakangas, and A. Pajak, "Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents," *Circulation*, vol. 90, no. 1, pp. 583–612, Jul. 1994.
- [67] P. Ducimetière, J. B. Ruidavets, M. Montaye, B. Haas, J. Yarnell, and PRIME Study Group, "Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 30, no. 5, pp. 1057–1062, Oct. 2001.
- [68] P. Kris-Etherton, R. H. Eckel, B. V. Howard, S. S. Jeor, and T. L. Bazzarre, "Lyon Diet Heart Study," *Circulation*, vol. 103, no. 13, pp. 1823–1825, Apr. 2001.
- [69] R. Estruch *et al.*, "Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 14, pp. 1279–1290, Apr. 2013.
- [70] J. Salas-Salvadó *et al.*, "Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial," *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, no. 22, pp. 2449–2458, Dec. 2008.
- [71] J. Salas-Salvadó *et al.*, "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 14–19, Jan. 2011.
- [72] A. J. Nordmann *et al.*, "Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors," *Am. J. Med.*, vol. 124, no. 9, p. 841–851.e2, Sep. 2011.
- [73] R. J. Widmer, A. J. Flammer, L. O. Lerman, and A. Lerman, "The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease," *Am. J. Med.*, vol. 128, no. 3, pp. 229–238, Mar. 2015.
- [74] M. Fitó *et al.*, "Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial," *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, no. 11, pp. 1195–1203, Jun. 2007.
- [75] D. B. Panagiotakos *et al.*, "Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study," *J. Hypertens.*, vol. 21, no. 8, pp. 1483–1489, Aug. 2003.
- [76] H. Schröder, J. Marrugat, J. Vila, M. I. Covas, and R. Elosua, "Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population," *J. Nutr.*, vol. 134, no. 12, pp. 3355–3361, Dec. 2004.
- [77] C. Pitsavos *et al.*, "Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, no. 3, pp. 694–699, Sep. 2005.
- [78] D. B. Panagiotakos *et al.*, "Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 38, no. 3, pp. 856–866, Jun. 2009.

- [79] K. Esposito *et al.*, “Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial,” *JAMA*, vol. 292, no. 12, pp. 1440–1446, Sep. 2004.
- [80] C. Chrysoshoou, D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, U. N. Das, and C. Stefanadis, “Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 1, pp. 152–158, Jul. 2004.
- [81] C. Marin *et al.*, “Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 93, no. 2, pp. 267–274, Feb. 2011.
- [82] A. F. Members *et al.*, “2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension,” *Eur. Heart J.*, p. eht151, Jun. 2013.
- [83] “WHO | Raised blood pressure,” WHO. [Online]. Available: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_text/en/.
- [84] G. Grassi, M. Bombelli, G. Brambilla, F. Q. Trevano, R. Dell’Oro, and G. Mancia, “Total Cardiovascular Risk, Blood Pressure Variability and Adrenergic Overdrive in Hypertension: Evidence, Mechanisms and Clinical Implications,” *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 14, no. 4, pp. 333–338, Aug. 2012.
- [85] L. Landini and A. Leone, “Smoking and hypertension: effects on clinical, biochemical and pathological variables due to isolated or combined action on cardiovascular system,” *Curr. Pharm. Des.*, vol. 17, no. 28, pp. 2987–3001, 2011.
- [86] R. E. Schmieder, K. F. Hilgers, M. P. Schlaich, and B. M. W. Schmidt, “Renin-angiotensin system and cardiovascular risk,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, no. 9568, pp. 1208–1219, Apr. 2007.
- [87] C. Bleakley, P. K. Hamilton, R. Pumb, M. Harbinson, and G. E. McVeigh, “Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit?,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 17, no. 8, pp. 651–654, Aug. 2015.
- [88] V. Cachofeiro *et al.*, “Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis,” *Curr. Hypertens. Rev.*, vol. 5, no. 1, pp. 40–48, Feb. 2009.
- [89] M. M. Szuszkiewicz-Garcia and J. A. Davidson, “Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy,” *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 43, no. 1, pp. 25–40, Mar. 2014.
- [90] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, and H. King, “Global Prevalence of Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 5, pp. 1047–1053, May 2004.
- [91] F. Aguiree *et al.*, *IDF Diabetes Atlas: sixth edition*. International Diabetes Federation, 2013.
- [92] C. C. L. Wang and J. E. B. Reusch, “Diabetes and cardiovascular disease: changing the focus from glycemic control to improving long-term survival,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, no. 9 Suppl, p. 58B–68B, Nov. 2012.
- [93] L. R. Bahia *et al.*, “The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system,” *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, vol. 14, no. 5 Suppl 1, pp. S137–140, Aug. 2011.
- [94] A. D. Association, “Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007,” *Diabetes Care*, vol. 31, no. 3, pp. 596–615, Mar. 2008.

- [95] A. S. de M. Matheus, L. R. M. Tannus, R. A. Cobas, C. C. S. Palma, C. A. Negrato, and M. de B. Gomes, "Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update," *Int. J. Hypertens.*, vol. 2013, p. 653789, 2013.
- [96] Centers for Disease Control and Prevention, "2014 Statistics Report | Data & Statistics | Diabetes | CDC." [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>. [Accessed: 22-Jan-2017].
- [97] A. A. Rivellese, G. Riccardi, and O. Vaccaro, "Cardiovascular risk in women with diabetes," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD*, vol. 20, no. 6, pp. 474–480, Jul. 2010.
- [98] W. B. Kannel and D. L. McGee, "Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study," *JAMA*, vol. 241, no. 19, pp. 2035–2038, May 1979.
- [99] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report," *Circulation*, vol. 106, no. 25, pp. 3143–3421, Dec. 2002.
- [100] T. E. R. F. Collaboration, "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies," *The Lancet*, vol. 375, no. 9733, pp. 2215–2222, Jun. 2010.
- [101] A. J. Garber *et al.*, "American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary," *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.*, vol. 19, no. 3, pp. 536–557, Jun. 2013.
- [102] American Diabetes Association, "Standards of medical care in diabetes--2012," *Diabetes Care*, vol. 35 Suppl 1, pp. S11-63, Jan. 2012.
- [103] W. Duckworth *et al.*, "Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 2, pp. 129–139, Jan. 2009.
- [104] ADVANCE Collaborative Group *et al.*, "Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 24, pp. 2560–2572, Jun. 2008.
- [105] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group *et al.*, "Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 24, pp. 2545–2559, Jun. 2008.
- [106] G. Pasterkamp, "Methods of accelerated atherosclerosis in diabetic patients," *Heart*, vol. 99, no. 10, pp. 743–749, May 2013.
- [107] G. P. Fadini *et al.*, "Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 26, no. 9, pp. 2140–2146, Sep. 2006.
- [108] K. Nakamura, J. J. Fuster, and K. Walsh, "Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease," *J. Cardiol.*, vol. 63, no. 4, pp. 250–259, Apr. 2014.
- [109] F. Molica, S. Morel, B. R. Kwak, F. Rohner-Jeanrenaud, and S. Steffens, "Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease," *Thromb. Haemost.*, vol. 113, no. 3, pp. 553–566, Mar. 2015.

- [110] M. Fasshauer and M. Blüher, “Adipokines in health and disease,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 36, no. 7, pp. 461–470, Jul. 2015.
- [111] F. Carbone, F. Mach, and F. Montecucco, “The role of adipocytokines in atherogenesis and atheroprogession,” *Curr. Drug Targets*, vol. 16, no. 4, pp. 295–320, 2015.
- [112] K. Smitka and D. Marešová, “Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment,” *Prague Med. Rep.*, vol. 116, no. 2, pp. 87–111, 2015.
- [113] V. Wittamer *et al.*, “Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids,” *J. Exp. Med.*, vol. 198, no. 7, pp. 977–985, Oct. 2003.
- [114] K. B. Goralski *et al.*, “Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism,” *J. Biol. Chem.*, vol. 282, no. 38, pp. 28175–28188, Sep. 2007.
- [115] H. J. Yoo and K. M. Choi, “Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis,” *World J. Diabetes*, vol. 5, no. 3, pp. 357–363, Jun. 2014.
- [116] B. Gencer *et al.*, “Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study,” *Atherosclerosis*, vol. 245, pp. 181–186, Feb. 2016.
- [117] Z. Tahergorabi and M. Khazaei, “Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis,” *Adv. Biomed. Res.*, vol. 4, p. 79, 2015.
- [118] K. Srikanthan, A. Feyh, H. Visweshwar, J. I. Shapiro, and K. Sodhi, “Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population,” *Int. J. Med. Sci.*, vol. 13, no. 1, pp. 25–38, 2016.
- [119] S.-B. Chai, F. Sun, X.-L. Nie, and J. Wang, “Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis,” *Atherosclerosis*, vol. 233, no. 1, pp. 3–10, Mar. 2014.
- [120] E. Martínez-Martínez, R. Jurado-López, P. Cervantes-Escalera, V. Cachofeiro, and M. Miana, “Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity,” *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, vol. 18, no. 1, pp. 3–14, Apr. 2014.
- [121] G. Frühbeck, “Intracellular signalling pathways activated by leptin,” *Biochem. J.*, vol. 393, no. Pt 1, pp. 7–20, Jan. 2006.
- [122] M. Thon, T. Hosoi, and K. Ozawa, “Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis,” *Front. Endocrinol.*, vol. 7, p. 138, 2016.
- [123] M. D. Klok, S. Jakobsdottir, and M. L. Drent, “The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review,” *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 8, no. 1, pp. 21–34, Jan. 2007.
- [124] A. P. Coll, “Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential?,” *Clin. Sci.*, vol. 113, no. 4, pp. 171–182, Aug. 2007.
- [125] A. Santoro, G. Mattace Raso, and R. Meli, “Drug targeting of leptin resistance,” *Life Sci.*, vol. 140, pp. 64–74, Nov. 2015.

- [126] C. M. Ghantous, Z. Azrak, S. Hanache, W. Abou-Kheir, and A. Zeidan, "Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System," *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2015, p. e534320, May 2015.
- [127] M. Yoshinaga *et al.*, "Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children," *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.*, vol. 72, no. 11, pp. 1874–1878, Nov. 2008.
- [128] S. W. Lee, H. H. Jo, M. R. Kim, Y. O. You, and J. H. Kim, "Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women," *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.*, vol. 32, no. 1, pp. 73–77, Jan. 2012.
- [129] J. E. Yun, H. Kimm, J. Jo, and S. H. Jee, "Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations," *Metabolism.*, vol. 59, no. 3, pp. 424–429, Mar. 2010.
- [130] M. do C. Martins, L. Lima Faleiro, and A. Fonseca, "[Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population]," *Rev. Port. Cardiol. Orgao Of. Soc. Port. Cardiol. Port. J. Cardiol. Off. J. Port. Soc. Cardiol.*, vol. 31, no. 11, pp. 711–719, Nov. 2012.
- [131] N. Hou and J.-D. Luo, "Leptin and cardiovascular diseases," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 38, no. 12, pp. 905–913, Dec. 2011.
- [132] M. Sawicka, J. Janowska, and J. Chudek, "Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system," *Int. J. Cardiol.*, vol. 222, pp. 581–589, Nov. 2016.
- [133] R. Zeng, C.-H. Xu, Y.-N. Xu, Y.-L. Wang, and M. Wang, "Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis," *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 58, no. 8, pp. 817–823, Nov. 2014.
- [134] A. M. Wallace *et al.*, "Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)," *Circulation*, vol. 104, no. 25, pp. 3052–3056, Dec. 2001.
- [135] J. Sierra-Johnson *et al.*, "Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the US Population," *Am. J. Cardiol.*, vol. 100, no. 2, pp. 234–239, Jul. 2007.
- [136] S. Söderberg *et al.*, "Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction," *J. Intern. Med.*, vol. 246, no. 4, pp. 409–418, Oct. 1999.
- [137] S. Söderberg, B. Stegmayr, C. Ahlbeck-Glader, L. Slunga-Birgander, B. Åhrén, and T. Olsson, "High Leptin Levels Are Associated with Stroke," *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 15, no. 1–2, pp. 63–69, Jan. 2003.
- [138] K. Stangl *et al.*, "Elevated serum leptin in patients with coronary artery disease: no association with the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor," *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 24, no. 3, pp. 369–375, Mar. 2000.
- [139] S. M. Wallerstedt, A.-L. Eriksson, A. Niklason, C. Ohlsson, and T. Hedner, "Serum leptin and myocardial infarction in hypertension," *Blood Press.*, vol. 13, no. 4, pp. 243–246, 2004.

- [140] S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup, L. Lennon, and N. Sattar, "Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men," *Stroke*, vol. 44, no. 1, pp. 3–8, Jan. 2013.
- [141] N. Sattar *et al.*, "Leptin and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Systematic Review," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 2, pp. 167–175, Jan. 2009.
- [142] M. Karakas *et al.*, "Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: Results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984–2002," *Atherosclerosis*, vol. 209, no. 1, pp. 220–225, Mar. 2010.
- [143] W. Lieb *et al.*, "Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 4, pp. 612–616, Apr. 2009.
- [144] A. Bidulescu *et al.*, "Associations of Adiponectin and Leptin with Incident Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in African Americans: The Jackson Heart Study," *Front. Public Health*, vol. 1, May 2013.
- [145] C. Couillard *et al.*, "Leptinemia Is Not a Risk Factor for Ischemic Heart Disease in Men: Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 5, pp. 782–786, May 1998.
- [146] P. Welsh *et al.*, "Leptin Predicts Diabetes but Not Cardiovascular Disease," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 2, pp. 308–310, Feb. 2009.
- [147] S. Lim, M. J. Quon, and K. K. Koh, "Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy," *Atherosclerosis*, vol. 233, no. 2, pp. 721–728, Apr. 2014.
- [148] X. Hui, K. S. L. Lam, P. M. Vanhoutte, and A. Xu, "Adiponectin and cardiovascular health: an update," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 165, no. 3, pp. 574–590, Feb. 2012.
- [149] M. Ebrahimi-Mamaeghani, S. Mohammadi, S. R. Arefhosseini, P. Fallah, and Z. Bazi, "Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 11, pp. 55–70, 2015.
- [150] E. Nigro *et al.*, "New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases," *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 658913, 2014.
- [151] C. Caselli, A. D'Amico, M. Cabiati, T. Prescimone, S. Del Ry, and D. Giannessi, "Back to the heart: the protective role of adiponectin," *Pharmacol. Res.*, vol. 82, pp. 9–20, Apr. 2014.
- [152] A. T. Turer and P. E. Scherer, "Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications," *Diabetologia*, vol. 55, no. 9, pp. 2319–2326, Sep. 2012.
- [153] G. A. Balsan, J. L. da C. Vieira, A. M. de Oliveira, and V. L. Portal, "Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance," *Rev. Assoc. Medica Bras.* 1992, vol. 61, no. 1, pp. 72–80, Feb. 2015.
- [154] E. Z. Fisman and A. Tenenbaum, "Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 13, p. 103, Jun. 2014.
- [155] N. Maeda *et al.*, "Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30," *Nat. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 731–737, Jul. 2002.
- [156] D. Nelson and M. Cox, *Lehninger Βασικές Αρχές Βιοχημείας*, 4η Έκδοση, vol. 2. Αθήνα: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, 2007.

- [157] Y. Liu and G. Sweeney, "Adiponectin action in skeletal muscle," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 28, no. 1, pp. 33–41, Jan. 2014.
- [158] E. Rojas *et al.*, "The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 16, no. 8, p. 463, Aug. 2014.
- [159] Y. Arita *et al.*, "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 257, no. 1, pp. 79–83, Apr. 1999.
- [160] K. Hotta *et al.*, "Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, no. 6, pp. 1595–1599, Jun. 2000.
- [161] C. Weyer *et al.*, "Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 5, pp. 1930–1935, May 2001.
- [162] N. Stefan *et al.*, "Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans," *Diabetes*, vol. 51, no. 6, pp. 1884–1888, Jun. 2002.
- [163] R. S. Lindsay *et al.*, "Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 360, no. 9326, pp. 57–58, Jul. 2002.
- [164] H. Kondo *et al.*, "Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome," *Diabetes*, vol. 51, no. 7, pp. 2325–2328, Jul. 2002.
- [165] J. Spranger *et al.*, "Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 361, no. 9353, pp. 226–228, Jan. 2003.
- [166] N. Klöting *et al.*, "Insulin-sensitive obesity," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 299, no. 3, pp. E506–515, Sep. 2010.
- [167] M. Ryo *et al.*, "Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome," *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.*, vol. 68, no. 11, pp. 975–981, Nov. 2004.
- [168] M.-H. Gannagé-Yared, S. Khalife, M. Semaan, F. Fares, S. Jambart, and G. Halaby, "Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, no. 1, pp. 167–176, Jul. 2006.
- [169] R. Baratta *et al.*, "Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 6, pp. 2665–2671, Jun. 2004.
- [170] M. Santaniemi, Y. A. Kesäniemi, and O. Ukkola, "Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, no. 5, pp. 745–750, Nov. 2006.
- [171] E. Falahi, A. H. Khalkhali Rad, and S. Roosta, "What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis?," *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 9, no. 4, pp. 366–372, Oct. 2015.
- [172] K. Hara *et al.*, "Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 6, pp. 1357–1362, Jun. 2006.

- [173] H. Chen, M. Montagnani, T. Funahashi, I. Shimomura, and M. J. Quon, "Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 45, pp. 45021–45026, Nov. 2003.
- [174] P. L. Huang, "Endothelial nitric oxide synthase and endothelial dysfunction," *Curr. Hypertens. Rep.*, vol. 5, no. 6, pp. 473–480, Dec. 2003.
- [175] N. Ouchi *et al.*, "Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF- κ B Signaling Through a cAMP-Dependent Pathway," *Circulation*, vol. 102, no. 11, pp. 1296–1301, Sep. 2000.
- [176] N. Ouchi *et al.*, "Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages," *Circulation*, vol. 103, no. 8, pp. 1057–1063, Feb. 2001.
- [177] R. Ohashi, H. Mu, X. Wang, Q. Yao, and C. Chen, "Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis," *QJM*, vol. 98, no. 12, pp. 845–856, Dec. 2005.
- [178] K. Tsubakio-Yamamoto *et al.*, "Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 375, no. 3, pp. 390–394, Oct. 2008.
- [179] M. Kumada *et al.*, "Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages," *Circulation*, vol. 109, no. 17, pp. 2046–2049, May 2004.
- [180] M. Fasshauer, R. Paschke, and M. Stumvoll, "Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease," *Biochimie*, vol. 86, no. 11, pp. 779–784, Nov. 2004.
- [181] T. Kazumi, A. Kawaguchi, K. Sakai, T. Hirano, and G. Yoshino, "Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure," *Diabetes Care*, vol. 25, no. 6, pp. 971–976, Jun. 2002.
- [182] D. H. Kim, C. Kim, E. L. Ding, M. K. Townsend, and L. A. Lipsitz, "Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 62, no. 1, pp. 27–32, Jul. 2013.
- [183] M. Y. Baden *et al.*, "Association of adiponectin with blood pressure in healthy people," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 78, no. 2, pp. 226–231, Feb. 2013.
- [184] W.-S. Chow *et al.*, "Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 49, no. 6, pp. 1455–1461, Jun. 2007.
- [185] B. M. J. Celoria, V. A. Genelhu, S. F. Pimentel Duarte, P. A. S. Delfraro, and E. A. Francischetti, "Hypoadiponectinemia is associated with prehypertension in obese individuals of multiethnic origin," *Clin. Cardiol.*, vol. 33, no. 6, pp. E61–65, Jun. 2010.
- [186] Y. Iwashima *et al.*, "Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension," *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 43, no. 6, pp. 1318–1323, Jun. 2004.
- [187] K. Ohashi *et al.*, "Adiponectin Replenishment Ameliorates Obesity-Related Hypertension," *Hypertension*, vol. 47, no. 6, pp. 1108–1116, Jun. 2006.
- [188] M. Shimano *et al.*, "Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 49, no. 2, pp. 210–220, Aug. 2010.

- [189] R. Shibata *et al.*, “Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2—dependent mechanisms,” *Nat. Med.*, vol. 11, no. 10, pp. 1096–1103, Oct. 2005.
- [190] L. Tao *et al.*, “Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress,” *Circulation*, vol. 115, no. 11, pp. 1408–1416, Mar. 2007.
- [191] Y. Liao *et al.*, “Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 67, no. 4, pp. 705–713, Sep. 2005.
- [192] R. Shibata *et al.*, “Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction,” *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 42, no. 6, pp. 1065–1074, Jun. 2007.
- [193] T. Pischon *et al.*, “Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women,” *Atherosclerosis*, vol. 219, no. 1, pp. 322–329, Nov. 2011.
- [194] I. Saito *et al.*, “Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels,” *Atherosclerosis*, vol. 229, no. 1, pp. 222–227, Jul. 2013.
- [195] T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil, N. Rifai, F. B. Hu, and E. B. Rimm, “Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men,” *JAMA*, vol. 291, no. 14, pp. 1730–1737, Apr. 2004.
- [196] M. B. Schulze, I. Shai, E. B. Rimm, T. Li, N. Rifai, and F. B. Hu, “Adiponectin and Future Coronary Heart Disease Events Among Men With Type 2 Diabetes,” *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 534–539, Feb. 2005.
- [197] J. Frydryk, C. Berne, L. Berglund, K. Jensevik, A. Flyvbjerg, and B. Zethelius, “Serum Adiponectin Is a Predictor of Coronary Heart Disease: A Population-Based 10-Year Follow-Up Study in Elderly Men,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 2, pp. 571–576, Feb. 2007.
- [198] D. M. Maahs *et al.*, “Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification,” *Circulation*, vol. 111, no. 6, pp. 747–753, Feb. 2005.
- [199] C. Zoccali *et al.*, “Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease,” *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 13, no. 1, pp. 134–141, Jan. 2002.
- [200] M. Kumada *et al.*, “Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, no. 1, pp. 85–89, Jan. 2003.
- [201] D. Rothenbacher, H. Brenner, W. März, and W. Koenig, “Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers,” *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 16, pp. 1640–1646, Aug. 2005.
- [202] S. P. Marso, S. K. Mehta, A. Frutkin, J. A. House, J. R. McCrary, and K. R. Kulkarni, “Low adiponectin levels are associated with atherogenic dyslipidemia and lipid-rich plaque in nondiabetic coronary arteries,” *Diabetes Care*, vol. 31, no. 5, pp. 989–994, May 2008.

- [203] M. Matsuda *et al.*, “Predictive value of adiponectin in patients with multivessel coronary atherosclerosis detected on computed tomography angiography,” *J. Atheroscler. Thromb.*, vol. 20, no. 10, pp. 767–776, 2013.
- [204] G. A. Laughlin, E. Barrett-Connor, S. May, and C. Langenberg, “Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality: The Rancho Bernardo Study,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 165, no. 2, pp. 164–174, Jan. 2007.
- [205] R. S. Lindsay *et al.*, “Adiponectin and Coronary Heart Disease: The Strong Heart Study,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 25, no. 3, pp. e15–e16, Mar. 2005.
- [206] N. Sattar *et al.*, “Adiponectin and Coronary Heart Disease,” *Circulation*, vol. 114, no. 7, pp. 623–629, Aug. 2006.
- [207] M. Côté *et al.*, “Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Men and Women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study),” *Am. J. Cardiol.*, vol. 108, no. 3, pp. 367–373, Aug. 2011.
- [208] Y. Hatano, M. Matsumoto, S. Ishikawa, and E. Kajii, “Plasma Adiponectin Level and Myocardial Infarction: the JMS Cohort Study,” *J. Epidemiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 49–55, Mar. 2009.
- [209] M. Matsumoto, S. Ishikawa, and E. Kajii, “Association of Adiponectin With Cerebrovascular Disease,” *Stroke*, vol. 39, no. 2, pp. 323–328, Feb. 2008.
- [210] L. H. Kuller, G. Grandits, J. D. Cohen, J. D. Neaton, and P. Ronald, “Lipoprotein Particles, Insulin, Adiponectin, C-Reactive Protein and Risk of Coronary Heart Disease among Men with Metabolic Syndrome,” *Atherosclerosis*, vol. 195, no. 1, pp. 122–128, Nov. 2007.
- [211] W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert, C. Meisinger, and H. Löwel, “Serum Concentrations of Adiponectin and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease in Apparently Healthy Middle-Aged Men: Results From the 18-Year Follow-Up of a Large Cohort From Southern Germany,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 7, pp. 1369–1377, Oct. 2006.
- [212] D. A. Lawlor, G. Davey Smith, S. Ebrahim, C. Thompson, and N. Sattar, “Plasma Adiponectin Levels Are Associated with Insulin Resistance, But Do Not Predict Future Risk of Coronary Heart Disease in Women,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 10, pp. 5677–5683, Oct. 2005.
- [213] N. Sattar, P. Watt, L. Cherry, S. Ebrahim, G. Davey Smith, and D. A. Lawlor, “High molecular weight adiponectin is not associated with incident coronary heart disease in older women: a nested prospective case-control study,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 5, pp. 1846–1849, May 2008.
- [214] S. Söderberg *et al.*, “Leptin, but not adiponectin, predicts stroke in males,” *J. Intern. Med.*, vol. 256, no. 2, pp. 128–136, Aug. 2004.
- [215] A. D. Ogorodnikova *et al.*, “High Molecular Weight Adiponectin and Incident Ischemic Stroke in Postmenopausal Women: A Women’s Health Initiative Study,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 41, no. 7, pp. 1376–1381, Jul. 2010.
- [216] J. R. Kizer *et al.*, “Associations of total and high-molecular-weight adiponectin with all-cause and cardiovascular mortality in older persons: the Cardiovascular Health Study,” *Circulation*, vol. 126, no. 25, pp. 2951–2961, Dec. 2012.

- [217] M. G. Karas *et al.*, “Relations of plasma total and high-molecular-weight adiponectin to new-onset heart failure in adults ≥ 65 years of age (from the Cardiovascular Health study),” *Am. J. Cardiol.*, vol. 113, no. 2, pp. 328–334, Jan. 2014.
- [218] J. Poehls *et al.*, “Association of Adiponectin and Mortality in Older Adults: Health ABC Study,” *Diabetologia*, vol. 52, no. 4, pp. 591–595, Apr. 2009.
- [219] S. G. Wannamethee, P. H. Whincup, L. Lennon, and N. Sattar, “Circulating Adiponectin Levels and Mortality in Elderly Men With and Without Cardiovascular Disease and Heart Failure,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, no. 14, pp. 1510–1517, Jul. 2007.
- [220] E. Cavusoglu *et al.*, “Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain,” *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 19, pp. 2300–2309, Oct. 2006.
- [221] A. L. Beatty, M. H. Zhang, I. A. Ku, B. Na, N. B. Schiller, and M. A. Whooley, “Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study,” *Atherosclerosis*, vol. 220, no. 2, pp. 587–592, Feb. 2012.
- [222] G. Maiolino *et al.*, “Plasma Adiponectin for Prediction of Cardiovascular Events and Mortality in High-Risk Patients,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 9, pp. 3333–3340, Sep. 2008.
- [223] S. R. Wilson *et al.*, “Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22),” *Am. Heart J.*, vol. 161, no. 6, p. 1147–1155.e1, Jun. 2011.
- [224] J. M. Dekker *et al.*, “Prognostic Value of Adiponectin for Cardiovascular Disease and Mortality,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 4, pp. 1489–1496, Apr. 2008.
- [225] C. Kistorp *et al.*, “Plasma Adiponectin, Body Mass Index, and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure,” *Circulation*, vol. 112, no. 12, pp. 1756–1762, Sep. 2005.
- [226] T. Tamura *et al.*, “Serum Adiponectin Level as an Independent Predictor of Mortality in Patients With Congestive Heart Failure,” *Circ. J.*, vol. 71, no. 5, pp. 623–630, 2007.
- [227] O. Tsukamoto *et al.*, “Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 22, pp. 2070–2077, Jun. 2009.
- [228] M. Adamczak, J. Chudek, and A. Wiecek, “Adiponectin in patients with chronic kidney disease,” *Semin. Dial.*, vol. 22, no. 4, pp. 391–395, Aug. 2009.
- [229] A. M. Van Berendoncks *et al.*, “Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure,” *Circ. Heart Fail.*, vol. 3, no. 2, pp. 185–194, Mar. 2010.
- [230] H. Zhang *et al.*, “Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies,” *Am. J. Med. Sci.*, vol. 345, no. 6, pp. 455–461, Jun. 2013.
- [231] B.-C. Zhang, W.-J. Liu, W.-L. Che, and Y.-W. Xu, “Serum total adiponectin level and risk of cardiovascular disease in Han Chinese populations: a meta-analysis of 17 case-control studies,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 77, no. 3, pp. 370–378, Sep. 2012.

- [232] D. A. Kanhai, M. E. Kranendonk, C. S. P. M. Uiterwaal, Y. van der Graaf, L. J. Kappelle, and F. L. J. Visseren, "Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies," *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, vol. 14, no. 7, pp. 555–567, Jul. 2013.
- [233] E. Sook Lee *et al.*, "Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 42, no. 4, pp. 1029–1039, Aug. 2013.
- [234] M. Arregui *et al.*, "Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis," *Stroke*, vol. 45, no. 1, pp. 10–17, Jan. 2014.
- [235] G. Hao *et al.*, "Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies," *Atherosclerosis*, vol. 228, no. 1, pp. 29–35, May 2013.
- [236] Z.-J. Wu, Y.-J. Cheng, W.-J. Gu, and L. H. H. Aung, "Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis," *Metab. - Clin. Exp.*, vol. 63, no. 9, pp. 1157–1166, Sep. 2014.
- [237] P. Balagopal, D. George, H. Yarandi, V. Funanage, and E. Bayne, "Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: a controlled, randomized study in obese adolescents," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 11, pp. 6192–6197, Nov. 2005.
- [238] V. M. Cambuli *et al.*, "Assessment of Adiponectin and Leptin as Biomarkers of Positive Metabolic Outcomes after Lifestyle Intervention in Overweight and Obese Children," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 8, pp. 3051–3057, Aug. 2008.
- [239] C. Abbenhardt *et al.*, "Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels," *J. Intern. Med.*, vol. 274, no. 2, pp. 163–175, Aug. 2013.
- [240] S. S. Summer, B. J. Brehm, S. C. Benoit, and D. A. D'Alessio, "Adiponectin changes in relation to the macronutrient composition of a weight-loss diet," *Obes. Silver Spring Md*, vol. 19, no. 11, pp. 2198–2204, Nov. 2011.
- [241] J. Salas-Salvadó *et al.*, "Subcutaneous adipose tissue cytokine production is not responsible for the restoration of systemic inflammation markers during weight loss," *Int. J. Obes. 2005*, vol. 30, no. 12, pp. 1714–1720, Dec. 2006.
- [242] A. D. Kriketos, S. K. Gan, A. M. Poynten, S. M. Furler, D. J. Chisholm, and L. V. Campbell, "Exercise Increases Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity in Humans," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 2, pp. 629–630, Feb. 2004.
- [243] S. Lim *et al.*, "Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 6, pp. 2263–2268, Jun. 2008.
- [244] F. M. Silva, J. C. de Almeida, and A. M. Feoli, "Effect of diet on adiponectin levels in blood," *Nutr. Rev.*, vol. 69, no. 10, pp. 599–612, Oct. 2011.
- [245] C. S. Mantzoros, C. J. Williams, J. E. Manson, J. B. Meigs, and F. B. Hu, "Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 2, pp. 328–335, Aug. 2006.

- [246] C. J. Williams *et al.*, “Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study,” *Diabetes Care*, vol. 31, no. 3, pp. 504–507, Mar. 2008.
- [247] F. Benedix *et al.*, “Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin: comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding,” *Obes. Surg.*, vol. 21, no. 5, pp. 616–624, May 2011.
- [248] W. S. Yang *et al.*, “Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 8, pp. 3815–3819, Aug. 2001.
- [249] A. Hiuge-Shimizu *et al.*, “Dynamic changes of adiponectin and S100A8 levels by the selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rivoglitazone,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 31, no. 4, pp. 792–799, Apr. 2011.
- [250] S. A. Phillips *et al.*, “Selective regulation of cellular and secreted multimeric adiponectin by antidiabetic therapies in humans,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 297, no. 3, pp. E767–773, Sep. 2009.
- [251] L. Tao *et al.*, “Adiponectin: an indispensable molecule in rosiglitazone cardioprotection following myocardial infarction,” *Circ. Res.*, vol. 106, no. 2, pp. 409–417, Feb. 2010.
- [252] T. Yamauchi *et al.*, “The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance,” *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 44, pp. 41245–41254, Nov. 2001.
- [253] N. Kubota *et al.*, “Pioglitazone Ameliorates Insulin Resistance and Diabetes by Both Adiponectin-dependent and -independent Pathways,” *J. Biol. Chem.*, vol. 281, no. 13, pp. 8748–8755, Mar. 2006.
- [254] A. M. Gallagher, L. Smeeth, S. Seabroke, H. G. M. Leufkens, and T. P. van Staa, “Risk of Death and Cardiovascular Outcomes with Thiazolidinediones: A Study with the General Practice Research Database and Secondary Care Data,” *PLOS ONE*, vol. 6, no. 12, p. e28157, Dec. 2011.
- [255] C.-J. Lu, Y. Sun, C.-H. Muo, R.-C. Chen, P.-C. Chen, and C. Y. Hsu, “Risk of stroke with thiazolidinediones: a ten-year nationwide population-based cohort study,” *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.*, vol. 36, no. 2, pp. 145–151, 2013.
- [256] S. E. Nissen and K. Wolski, “Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, no. 14, pp. 1191–1201, Jul. 2010.
- [257] A. Sahebkar and G. F. Watts, “Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials,” *Atherosclerosis*, vol. 230, no. 1, pp. 110–120, Sep. 2013.
- [258] K. K. Koh, M. J. Quon, S. H. Han, W.-J. Chung, Y. Lee, and E. K. Shin, “Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 108, no. 1, pp. 96–100, Mar. 2006.
- [259] M. Furuhashi *et al.*, “Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension,” *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 42, no. 1, pp. 76–81, Jul. 2003.

- [260] H. Tomiyama *et al.*, “Insulin sensitivity and endothelial function in hypertension: A comparison of temocapril and candesartan,” *Am. J. Hypertens.*, vol. 18, no. 2, pp. 178–182, Feb. 2005.
- [261] S. H. Han, M. J. Quon, J. Kim, and K. K. Koh, “Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 5, pp. 531–538, Feb. 2007.
- [262] Z. Guo, R. Zhang, J. Li, and G. Xu, “Effect of telmisartan on the expression of adiponectin receptors and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in the heart and aorta in type 2 diabetic rats,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 11, p. 94, Aug. 2012.
- [263] H. Suzuki *et al.*, “Effects of co-administration of candesartan with pioglitazone on inflammatory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 12, p. 71, 2013.
- [264] A. M. Sharma, J. Janke, K. Gorzelnjak, S. Engeli, and F. C. Luft, “Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells,” *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 40, no. 5, pp. 609–611, Nov. 2002.
- [265] M. Schupp, J. Janke, R. Clasen, T. Unger, and U. Kintscher, “Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity,” *Circulation*, vol. 109, no. 17, pp. 2054–2057, May 2004.
- [266] A. Sahebkar, “Head-to-head comparison of fibrates versus statins for elevation of circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis,” *Metabolism*, vol. 62, no. 12, pp. 1876–1885, Dec. 2013.
- [267] K. Kurogi *et al.*, “Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study,” *J. Cardiol.*, vol. 62, no. 2, pp. 87–94, Aug. 2013.
- [268] K. K. Koh *et al.*, “Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients,” *Atherosclerosis*, vol. 204, no. 2, pp. 483–490, Jun. 2009.
- [269] S. Westphal, K. Borucki, E. Taneva, R. Makarova, and C. Luley, “Adipokines and treatment with niacin,” *Metabolism*, vol. 55, no. 10, pp. 1283–1285, Oct. 2006.
- [270] K. K. Koh *et al.*, “Efonidipine simultaneously improves blood pressure, endothelial function, and metabolic parameters in nondiabetic patients with hypertension,” *Diabetes Care*, vol. 30, no. 6, pp. 1605–1607, Jun. 2007.
- [271] T. Tsunekawa *et al.*, “Plasma Adiponectin Plays an Important Role in Improving Insulin Resistance With Glimepiride in Elderly Type 2 Diabetic Subjects,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 2, pp. 285–289, Feb. 2003.
- [272] C. Guo *et al.*, “Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines,” *Circulation*, vol. 117, no. 17, pp. 2253–2261, Apr. 2008.
- [273] T. Celik *et al.*, “Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients,” *J. Hypertens.*, vol. 24, no. 3, pp. 591–596, Mar. 2006.
- [274] A. S. Rossi *et al.*, “Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats,” *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 289, no. 2, pp. R486–R494, Aug. 2005.

- [275] K. Nagao, N. Inoue, Y.-M. Wang, and T. Yanagita, "Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (fa/fa) rats," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 310, no. 2, pp. 562–566, Oct. 2003.
- [276] P. Flachs *et al.*, "Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet," *Diabetologia*, vol. 49, no. 2, pp. 394–397, Feb. 2006.
- [277] X. Terra *et al.*, "Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 20, no. 3, pp. 210–218, Mar. 2009.
- [278] C.-H. Hsu, T.-H. Tsai, Y.-H. Kao, K.-C. Hwang, T.-Y. Tseng, and P. Chou, "Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial," *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 27, no. 3, pp. 363–370, Jun. 2008.
- [279] S. Mohammadi *et al.*, "The Effects of Green Tea Extract on Serum Adiponectin Concentration and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus," *ZUMS J.*, vol. 18, no. 70, pp. 44–57, Mar. 2010.
- [280] X. Chen *et al.*, "Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats," *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 49, no. 5, pp. 1554–1562, May 2009.
- [281] J. Tomé-Carneiro *et al.*, "One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease," *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, no. 3, pp. 356–363, Aug. 2012.
- [282] A. Wang *et al.*, "Up-regulation of adiponectin by resveratrol: the essential roles of the Akt/FOXO1 and AMP-activated protein kinase signaling pathways and DsbA-L," *J. Biol. Chem.*, vol. 286, no. 1, pp. 60–66, Jan. 2011.
- [283] Y. Liu *et al.*, "Adiponectin corrects high-fat diet-induced disturbances in muscle metabolomic profile and whole-body glucose homeostasis," *Diabetes*, vol. 62, no. 3, pp. 743–752, Mar. 2013.
- [284] K. Kondo *et al.*, "Impact of a single intracoronary administration of adiponectin on myocardial ischemia/reperfusion injury in a pig model," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 3, no. 2, pp. 166–173, Apr. 2010.
- [285] M. Okada-Iwabu *et al.*, "A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity," *Nature*, vol. 503, no. 7477, pp. 493–499, Nov. 2013.
- [286] N. Oda *et al.*, "The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance," *Metabolism*, vol. 57, no. 2, pp. 268–273, Feb. 2008.
- [287] M. Inoue, E. Maehata, M. Yano, M. Taniyama, and S. Suzuki, "Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes," *Metabolism*, vol. 54, no. 3, pp. 281–286, Mar. 2005.
- [288] M. Inoue, M. Yano, M. Yamakado, E. Maehata, and S. Suzuki, "Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia," *Metabolism*, vol. 55, no. 9, pp. 1248–1254, Sep. 2006.
- [289] J. Zaletel, D. P. Barlovic, and J. Prezelj, "Adiponectin-leptin ratio: A useful estimate of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 33, no. 8, pp. 514–518, Sep. 2010.

- [290] C.-H. Jung *et al.*, “The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy korean male adults,” *Korean Diabetes J.*, vol. 34, no. 4, pp. 237–243, Aug. 2010.
- [291] Q. Zhuo *et al.*, “Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 84, no. 1, pp. 27–33, Apr. 2009.
- [292] S. Kumagai, H. Kishimoto, null Masatakasuwa, B. Zou, and null Harukasasaki, “The leptin to adiponectin ratio is a good biomarker for the prevalence of metabolic syndrome, dependent on visceral fat accumulation and endurance fitness in obese patients with diabetes mellitus,” *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, vol. 3, no. 2, pp. 85–94, 2005.
- [293] K. Kotani and N. Sakane, “Leptin:Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population,” *Korean J. Lab. Med.*, vol. 31, no. 3, pp. 162–166, Jul. 2011.
- [294] A. F. G. Cicero *et al.*, “Metabolic syndrome, adipokines and hormonal factors in pharmacologically untreated adult elderly subjects from the Brisighella Heart Study historical cohort,” *Obes. Facts*, vol. 5, no. 3, pp. 319–326, 2012.
- [295] F. M. Finucane *et al.*, “Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals,” *Diabetologia*, vol. 52, no. 11, pp. 2345–2349, Nov. 2009.
- [296] O. A. Mojiminiyi, N. A. Abdella, M. Al Arouj, and A. Ben Nakhi, “Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes,” *Int. J. Obes.* 2005, vol. 31, no. 2, pp. 213–220, Feb. 2007.
- [297] N. Satoh *et al.*, “Leptin-to-Adiponectin Ratio as a Potential Atherogenic Index in Obese Type 2 Diabetic Patients,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 10, pp. 2488–2490, Oct. 2004.
- [298] S. Bevan, K. Meidtnr, M. Lorenz, M. Sitzler, P. J. Grant, and H. S. Markus, “Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness,” *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 42, no. 6, pp. 1510–1514, Jun. 2011.
- [299] K. Kotani, N. Sakane, K. Saiga, and Y. Kurozawa, “Leptin : adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes : relationship of the index to carotid intima-media thickness,” *Diabetologia*, vol. 48, no. 12, pp. 2684–2686, Dec. 2005.
- [300] G. D. Norata *et al.*, “Leptin:Adiponectin Ratio Is an Independent Predictor of Intima Media Thickness of the Common Carotid Artery,” *Stroke*, vol. 38, no. 10, pp. 2844–2846, Oct. 2007.
- [301] P. J. W. H. Kappelle, R. P. F. Dullaart, A. P. van Beek, H. L. Hillege, and B. H. R. Wolffenbuttel, “The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case-control study,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 23, no. 8, pp. 755–759, Dec. 2012.
- [302] R. P. F. Dullaart, P. J. W. H. Kappelle, and G. M. Dallinga-Thie, “Carotid intima media thickness is associated with plasma adiponectin but not with the leptin:adiponectin ratio independently of metabolic syndrome,” *Atherosclerosis*, vol. 211, no. 2, pp. 393–396, Aug. 2010.

- [303] K. Kotani, H. Shimohiro, and N. Sakane, "The relationship between leptin:adiponectin ratio and carotid intima-media thickness in asymptomatic females," *Stroke J. Cereb. Circ.*, vol. 39, no. 2, p. e32–33; author reply e34, Feb. 2008.
- [304] Ν. Κατσίκη, "Ο λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2," *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, vol. 21, pp. 283–291, 2008.
- [305] E. Seven *et al.*, "Adipocytokines, C-reactive protein, and cardiovascular disease: a population-based prospective study," *PloS One*, vol. 10, no. 6, p. e0128987, 2015.
- [306] C. Pitsavos, D. B. Panagiotakos, C. Chrysohooou, and C. Stefanadis, "Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study," *BMC Public Health*, vol. 3, p. 32, Oct. 2003.
- [307] E. Fragopoulou *et al.*, "The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 21, no. 4, pp. 285–289, Apr. 2010.
- [308] S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman, S. C. Smith, and C. Lenfant, "Definition of Metabolic Syndrome," *Circulation*, vol. 109, no. 3, pp. 433–438, Jan. 2004.
- [309] K. G. M. M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw, and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, "The metabolic syndrome--a new worldwide definition," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 366, no. 9491, pp. 1059–1062, Sep. 2005.
- [310] K. G. M. M. Alberti *et al.*, "Harmonizing the Metabolic Syndrome," *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645, Oct. 2009.
- [311] C. L. Craig *et al.*, "International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 35, no. 8, pp. 1381–1395, Aug. 2003.
- [312] "IPAQ committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)." [Online]. Available: <https://sites.google.com/site/theipaq/scoring-protocol>. [Accessed: 24-Dec-2016].
- [313] K. Katsouyanni, E. B. Rimm, C. Gnardellis, D. Trichopoulos, E. Polychronopoulos, and A. Trichopoulou, "Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 26 Suppl 1, pp. S118–127, 1997.
- [314] Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare, "Dietary guidelines for adults in Greece," *Arch. Hell. Med.*, vol. 16, pp. 516–524, 1999.
- [315] D. B. Panagiotakos, C. Pitsavos, and C. Stefanadis, "Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 16, no. 8, pp. 559–568, Dec. 2006.
- [316] Α. Τριχοπούλου and Κ. Γεωργά, *ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΦΑΓΗΤΩΝ*, 3η έκδοση. Παρισιάνου Α.Ε., 2004.
- [317] A. Trichopoulou *et al.*, "The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 47, no. 8, pp. 549–558, Aug. 1993.
- [318] T. A. Hopkins, N. Ouchi, R. Shibata, and K. Walsh, "Adiponectin actions in the cardiovascular system," *Cardiovasc. Res.*, vol. 74, no. 1, pp. 11–18, Apr. 2007.

- [319] D. Y. Ho *et al.*, “High-molecular-weight and total adiponectin levels and incident symptomatic peripheral artery disease in women: a prospective investigation,” *Circulation*, vol. 124, no. 21, pp. 2303–2311, Nov. 2011.
- [320] T. Costacou *et al.*, “The prospective association between adiponectin and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study,” *Diabetologia*, vol. 48, no. 1, pp. 41–48, Jan. 2005.
- [321] A. M. Kanaya *et al.*, “Serum adiponectin and coronary heart disease risk in older Black and White Americans,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 12, pp. 5044–5050, Dec. 2006.
- [322] L. U. Monzillo *et al.*, “Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance,” *Obes. Res.*, vol. 11, no. 9, pp. 1048–1054, Sep. 2003.
- [323] M. Yannakoulia *et al.*, “Dietary factors associated with plasma high molecular weight and total adiponectin levels in apparently healthy women,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 159, no. 4, pp. R5-10, Oct. 2008.
- [324] M. Yannakoulia, N. Yiannakouris, L. Melistas, M. D. Kontogianni, I. Malagaris, and C. S. Mantzoros, “A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women,” *Metabolism*, vol. 57, no. 6, pp. 824–830, Jun. 2008.
- [325] J. L. Fargnoli, T. T. Fung, D. M. Olenczuk, J. P. Chamberland, F. B. Hu, and C. S. Mantzoros, “Adherence to healthy eating patterns is associated with higher circulating total and high-molecular-weight adiponectin and lower resistin concentrations in women from the Nurses’ Health Study,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 5, pp. 1213–1224, Nov. 2008.
- [326] F. Guebre-Egziabher *et al.*, “Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, no. 11, pp. 1287–1293, Nov. 2008.
- [327] K. Esposito *et al.*, “Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial,” *JAMA*, vol. 289, no. 14, pp. 1799–1804, Apr. 2003.