

## II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

### Συσχέτιση του σπλαγχνικού λίπους με τα επίπεδα των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε άτομα με προδιαβήτη

**A. Αγγελίδη<sup>1,2</sup>, I. Πρωτοψάλτης<sup>1</sup>, A. Δημητριάδου<sup>1,2</sup>, I. Κορνέζος<sup>3</sup>, A. Γκριτζάπης<sup>4</sup>, Θ. Σεργεντάνης<sup>5</sup>, X. Βέρρας<sup>1,2</sup>, Γ. Κρανιδιώτης<sup>2</sup>, A. Μελιδώνης<sup>1,2</sup>.**

<sup>1</sup> Διαβητολογικό κέντρο, <sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική, <sup>3</sup> Ακτινολογικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς, <sup>4</sup> Ανοσολογικό Εργαστήριο Locus Medicus, Αθήνα, <sup>5</sup> Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, ΕΚΠΑ, Αθήνα.

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):23-28)

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) έχουν πρόσφατα προταθεί ως ένας νέος δυνητικός βιολογικός δείκτης της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, της αθηρωματικής νόσου και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανίχνευση των παραγόντων που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στα επίπεδα των EPCs σε άτομα με προδιαβήτη.

**Υλικό-Μέθοδος:** Τριάντα εννέα άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Ο προσδιορισμός των EPCs έγινε με κυτταρομετρία ροής με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων (CD34+VEGFR-2+). Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), του δείκτη ισουλινοαντίστασης HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) καθώς και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων συμπεριλαμβανομένου του υπερχοτομογραφικά καθοριζόμενου σπλαγχνικού και υποδόριου λίπους.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, τα επίπεδα των EPCs εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης ( $p=0.017$ ), τη μέση αρτηριακή πίεση ( $p=0.009$ ), την ολική χοληστερόλη ( $p=0.003$ ), την hs-CRP ( $p=0.006$ ), τον δείκτη HOMA-IR ( $p=0.031$ ), και το σπλαγχνικό λίπος ( $p=0.04$ ). Εντούτοις, κατά την πολυπαραγοντική μη παραμετρική ανάλυση, η μόνη παράμετρος που διατήρησε ανεξάρτητη στατιστική σχέση με τα επίπεδα των EPCs ήταν το σπλαγχνικό λίπος (OR=0.79, 95%CI:0.64-0.98,  $p=0.032$ ). Συμπεράσματα: Το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται πως αποτελεί καθοριστικό παράγοντα των επιπέδων των EPC σε ασθενείς με προδιαβήτη και έναν δυνητικό συνδετικό κρίκο μεταξύ των ήπιων μεταβολικών διαταραχών, του καρδιαγγειακού κινδύνου και της αγγειακής ομοιόστασης.

**Λέξεις ευρετηρίου:** προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, προδιαβήτης, σπλαγχνικό λίπος, ισουλινοαντίσταση.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως προδιαβήτης ορίζεται η παθολογική αύξηση των τιμών γλυκόζης στο πλάσμα οι οποίες ωστόσο είναι μικρότερες από τις οριζόμενες ως διαγνωστικά κριτήρια του διαβήτη. [1] Ο προδιαβήτης χαρακτηρίζεται από ισουλινοαντίσταση και συχνά σχετίζεται με τη φλεγμονή και την παρουσία επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης που επίσης συνδέονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. [2] Η

δυσλειτουργία και διαταραχή του ενδοθηλίου αποτελούν πρώιμα σημεία αθηροσκλήρυνσης και προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [3]

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον ρόλο των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs) ως νέου βιολογικού δείκτη ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα EPCs προέρχονται κυρίως από τον μυελό των οστών και πρώτη φορά ανιχνεύθηκαν στο περιφερικό αίμα το 1997 από τους Asahara και συν.

[4] Τα EPCs διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη νεοαγγείωση, συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, την επανενδοθηλιοποίηση και την αγγειακή ομοιόσταση. [5] Τα μειωμένα επίπεδα των EPCs, ως πιθανός βιολογικός δείκτης, συνδέονται με επιδείνωση της αθηρωματικής νόσου και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. [6,7]

Οι μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί κυρίως στις συσχετίσεις των EPCs με κοινωνικοδημογραφικούς, ανθρωπομετρικούς και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, σε άτομα υγιή, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή/και καρδιαγγειακή νόσο. [8,9] Η ηλικία, το φύλο, η σωματική άσκηση, το κάπνισμα, το λιπιδαιμικό προφίλ, η ινσουλινοαντίσταση, η φλεγμονή, η αρτηριακή πίεση και το γενετικό υπόβαθρο, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα των EPCs.

Αναφορικά με τον προδιαβήτη έχει διαπιστωθεί η αρνητική του συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs [10], ωστόσο η μελέτη των συσχετίσεων των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου με τα επίπεδα των EPCs, ιδιαίτερα σε άτομα με προδιαβήτη, παραμένει ένα ανεξερεύνητο πεδίο. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην ανεύρεση εκείνων των παραγόντων που επιδρούν στα επίπεδα των EPC σε άτομα με προδιαβήτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο.

#### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Ο πληθυσμός του δείγματος αποτελείτο από 39 ενήλικες εθελοντές με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η διάγνωση του προδιαβήτη έγινε μετά την εκτέλεση καμπύλης σακχάρου 75gr γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια του ADA 2003. [1] Τα άτομα ταξινομήθηκαν ανάλογα αν εμφάνιζαν: διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG: impaired fasting glucose) όταν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ήταν μεταξύ 100-125 mg/dL, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT: impaired glucose tolerance) όταν τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση των 75gr γλυκόζης ήταν μεταξύ 140-199 mg/dL, ή και τα δύο. Η καρδιαγγειακή νόσος αποκλείστηκε μετά από έναν πλήρη ιατρικό έλεγχο που περιελάμβανε ΗΚΓ, υπέρηχο καρδιάς, test κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα, και κόπωση με θάλειο 201. Όλοι οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από νεφρική ή αιματολογική πάθηση. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: θετικό ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερική αγγειακή

νόσος, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA class III και IV), δευτεροπαθής αρτηριακή υπέρταση, ιστορικό κακοήθειας, ιστορικό πρόσφατης λοίμωξης τον τελευταίο μήνα, αυτοάνοσο νόσημα, υπό- ή υπερθυρεοειδισμός, κατάχρηση αλκοόλ (>14 ποτά/εβδομάδα για γυναίκες και >21 ποτά/εβδομάδα για άνδρες), θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και χρήση αντισυλληπτικών.

Το ατομικό ιατρικό ιστορικό, οι ανθρωπομετρικοί και βιοχημικοί παράμετροι εκτιμήθηκαν για όλους τους συμμετέχοντες. Η περίμετρος μέσης προσδιορίστηκε στη μεσότητα μεταξύ του κατώτερου πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος ισχίων στο ύψος των μείζονων τροχαντήρων. Το πάχος του σπλαγχνικού και υποδόριου κοιλιακού λίπους υπολογίστηκε σύμφωνα με υπάρχον υπερηχοτομογραφικό πρωτόκολλο. [11] Το υποδόριο λίπος ορίστηκε ως το βάθος μεταξύ του δερματικού ορίου και της λευκής γραμμής, ενώ το σπλαγχνικό λίπος ως το διάστημα μεταξύ του περιτοναίου και της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Επιπρόσθετα, δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από όλους τους συμμετέχοντες για τον προσδιορισμό των επιπέδων των EPCs, του λιπιδαιμικού προφίλ, της γλυκόζης, της ινσουλίνης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP). Η ινσουλινοαντίσταση υπολογίστηκε σύμφωνα με τον δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), όπως έχει περιγραφεί από τους Mathews και συν. [12] Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν αναφορικά με την άσκηση ως σωματικά δραστήριοι όταν ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα (τουλάχιστον 150 min αεροβικής άσκησης την εβδομάδα) ή ως μη ασκούμενοι όταν δεν είχαν καμία φυσική δραστηριότητα. Έντονη φυσική άσκηση δεν αναφέρθηκε από κανένα συμμετέχοντα.

#### **Ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs**

Η ανίχνευση των EPCs πραγματοποιήθηκε με κυτταρομετρία ροής χρησιμοποιώντας τα ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα CD34+FITC (Beckman Coulter, Fullerton, CA) και anti-VEGFR-2 (R&D Systems). Ο ποσοτικός προσδιορισμός των EPCs πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των BD Trucount tubes™ (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), που περιείχαν γνωστό αριθμό μικροσφαιριδίων που μας επιτρέπουν να μετρήσουμε τον απόλυτο αριθμό των EPCs όπως αυτό περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. [13] Τα CD34+ κύτταρα

(βάσει του πρωτοκόλλου κατά ISHAGE) [14] που εμφάνιζαν έκφραση και του VEGFR-2 χαρακτηρίστηκαν ως EPCs και ο απόλυτος αριθμός τους ως κύτταρα ανά ml.

### Στατιστική ανάλυση

Για την αξιολόγηση των παραγόντων που συσχετίζονται με τη συγκέντρωση των EPCs ακολουθήθηκε μια προσέγγιση δύο φάσεων: η μονοπαραγοντική και η πολυπαραγοντική ανάλυση. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, μη παραμετρικές δοκιμασίες εφαρμόστηκαν καταλλήλως, δεδομένου ότι η συγκέντρωση των EPCs παρέκκλινε σημαντικά από το πρότυπο της κανονικής κατανομής. Στην πολυπαραγοντική μελέτη πραγματοποιήθηκε μη παραμετρική ανάλυση όπου συμπεριλήφθησαν οι παράμετροι που αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές στην μονοπαραγοντική ανάλυση, και εντάχθηκαν στο πολυμεταβλητό μοντέλο ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε μικρότερο του 0.05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό STATA 8.0 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 17 άνδρες και 22 γυναίκες, μέσης ηλικίας  $49.5 \pm 11.4$  (διακύμανση 32-67 ετών). Η πλειοψηφία (69.2%) των προδιαβητικών ατόμων εμφάνιζε μόνο IFG διαταραχή, το 20.5% παρουσίαζε τόσο διαταραχή IFG όσο και IGT, ενώ το 10.3% των ατόμων είχαν μόνο IGT. Το 28.2% του πληθυσμού ήταν καπνιστές ( $n=11$ ). Αναφορικά με την φυσική άσκηση, 18 άτομα (46.2%) ανέφεραν σωματική άσκηση, ενώ 21 άτομα (53.8%) όχι. Οι ανευρεθείσες τιμές HbA1c ήταν μεταξύ 5.5 και 6.3% (μέση τιμή  $\pm$ SD:  $5.93 \pm 0.21$ ). Ο αριθμός των EPCs κυμαινόταν μεταξύ 0 και 1133 κύτταρα/ml ( $247 \pm 273$  κύτταρα/ml). Τα κύρια κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά των 39 συμμετεχόντων συνοψίζονται στον πίνακα.

Μονοπαραγοντικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με στόχο να καθοριστούν οι μεταβλητές εκείνες που σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα των EPCs. Στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ του αριθμού των EPCs με το BMI ( $\rho=-0.660$ ,  $p<0.001$ ), την περίμετρο μέσης ( $\rho=-0.407$ ,  $p=0.017$ ), το σπλαγχνικό λίπος ( $\rho=-0.339$ ,  $p=0.041$ ), την

ολική χοληστερόλη ( $\rho=-0.471$ ,  $p=0.003$ ), την LDL χοληστερόλη ( $\rho=-0.373$ ,  $p=0.023$ ) τη συστολική ( $\rho=-0.400$ ,  $p=0.019$ ), και μέση αρτηριακή πίεση ( $\rho=-0.440$ ,  $p=0.009$ ), τον δείκτη HOMA-IR ( $\rho=-0.400$ ,  $p=0.031$ ) και την hs-CRP ( $\rho=-0.442$ ,  $p=0.006$ ).

Μετά από εφαρμογή πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης η μόνη μεταβλητή η οποία διατήρησε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση με τα επίπεδα των EPCs ήταν το σπλαγχνικό λίπος (OR 0.79 [95% CI 0.64, 0.98]  $p=0.032$ ), ενώ οι λοιπές παράμετροι (BMI, περιφέρεια μέσης, ολική και LDL χοληστερόλη, συστολική και μέση αρτηριακή πίεση, HOMA-IR, και hs-CRP) έχασαν τη στατιστική τους σημασία.

<b>Πίνακας.</b> Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης (συνολικός αριθμός συμμετεχόντων $n=39$ ).	
<b>Κατηγορικές μεταβλητές</b>	<b>Συχνότητα (%)</b>
Υποκατηγορίες προδιαβήτη	
IFG	27 (69.2)
IGT	4 (10.3)
IFG & IGT	8 (20.5)
Άνδρες	17 (43.6)
Γυναίκες	22 (56.4)
Κάπνισμα	11 (28.2)
Άσκηση	18 (46.2)
Υπέρταση	12 (30.8)
<b>Συνεχείς μεταβλητές</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>
EPCs (cells/mL)	$247 \pm 273$
Ηλικία (έτη)	$49.5 \pm 11.4$
Βάρος (kg)	$94.3 \pm 24.8$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$32.9 \pm 6.9$
Περίμετρος μέσης (cm)	$110.5 \pm 17.9$
Πηλίκιο περιμέτρου μέσης προς ισχίων	$0.93 \pm 0.08$
Υποδόριο λίπος (cm)	$1.86 \pm 0.92$
Σπλαγχνικό λίπος (cm)	$9.16 \pm 3.39$
Γλυκόζη νηστείας (mmol/L)	$6.01 \pm 0.54$
Ινσουλίνη (pmol/L)	$167.3 \pm 95.5$
HbA1c (%)	$5.93 \pm 0.21$
HOMA-IR	$6.07 \pm 3.80$
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	$140.9 \pm 17.1$
Διστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	$86.5 \pm 10.1$
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	$122.7 \pm 13.9$
Ολική χοληστερόλη (mmol/l)	$5.16 \pm 1.07$
LDL-χοληστερόλη (mmol/l)	$3.37 \pm 0.89$
HDL-χοληστερόλη (mmol/l)	$1.07 \pm 0.20$
Τριγλυκερίδια (mmol/l)	$1.63 \pm 1.28$
hs-CRP (mg/L)	$4.82 \pm 5.34$

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η υπεργλυκαιμία και η διάρκεια του διαβήτη συνδέονται με μειωμένα επίπεδα EPCs [8, 15], στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η ανίχνευση των κυριότερων παραμέτρων που σχετίζονται με τα επίπεδα των EPCs σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα προδιαβήτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο. Στη μελέτη μας, τα επίπεδα των EPCs ήταν αντιστρόφως ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η φλεγμονή. Εντούτοις, όταν όλοι οι παράγοντες κινδύνου εξετάστηκαν ταυτόχρονα, μόνο το σπλαγχνικό λίπος παρέμεινε ανεξάρτητα συνδεδεμένο με τα μειωμένα επίπεδα των EPCs. Σχετικά με τις υποομάδες του προδιαβήτη, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ωστόσο παρατηρήθηκε μία αριθμητική τάση η οποία καταδεικνύει χαμηλότερα επίπεδα EPCs στα άτομα με IGT (μέση τιμή±SD: 230±129) ή IGT και IFG (μέση τιμή±SD: 191±210) συγκρινόμενα με εκείνα που εμφάνιζαν μόνο IFG διαταραχή (μέση τιμή±SD: 266±296). Παρόμοια δεδομένα έχουν περιγραφεί από τον Fadini και συν. [10]

Καμία συσχέτιση των EPCs δεν παρατηρήθηκε με την ηλικία ή το φύλο. Αν και τα οιστρογόνα φαίνεται να επιδρούν στον αριθμό και τη λειτουργία των EPCs, η απουσία συσχέτισης μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τόσο προ- όσο και μεταμηνοπαυσιακές γυναίκες συμμετείχαν στη μελέτη μας.

Έχει προταθεί σαφής συσχέτιση της σπλαγχνικής παχυσαρκίας με την ινσουλινοαντίσταση και τους παράγοντες φλεγμονής. Η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται με συγκεκριμένες διαταραχές στο μονοπάτι της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 κινάσης/ πρωτεϊνικής κινάσης B ή (P13K/AKT), επιδρώντας στην ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS). Επιπρόσθετα, το μονοπάτι της P13K/AKT εμπλέκεται στη διαδικασία κινητοποίησης και διαφοροποίησης των EPCs όπως και στην αναχαίτιση της απόπτωσης τους. [16] Από την άλλη πλευρά, το μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης MAPK (ειδικά της p38 MAPK) το οποίο φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων των EPCs διατηρείται [17].

Φλεγμονώδη ερεθίσματα είναι πιθανό να διαταράζουν τη φωσφορυλίωση της AKT. Σύμφωνα με μελέτες σε πειραματόζωα, η συνύπαρξη ινσουλινοαντίστασης και φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α συνδέονται με

γήρανση των EPCs. [16] Επιπλέον, μια επιβλαβής επίδραση της hs-CRP στη διαφοροποίηση, τη δράση και την επιβίωση των EPCs έχει παρατηρηθεί εν μέρει μέσω παρεμπόδισης της έκφρασης της eNOS. [18] Ο λιπώδης ιστός αφενός παράγει και απελευθερώνει ένα πλήθος (προ)φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, αφετέρου εκκρίνει λιποκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη που φαίνεται να εμπλέκονται στα επίπεδα των EPCs. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει την κατασταλτική δράση της αδιπονεκτίνης, στην επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και στην ενεργοποίηση της p38 MAPK, σχετιζόμενη με αύξηση των επιπέδων EPCs. [19]

Τα ευρήματά μας έρχονται σε αντιδιαστολή με αυτά του Biasucci και συν., [20] που αναφέρουν παράδοξη θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και επιπέδων EPCs. Πρέπει να τονισθεί ότι τα προαναφερθέντα αποτελέσματα ελήφθησαν από υγιή, ινσουλινοευαίσθητα άτομα. Ως εκ τούτου, υποθέτουμε ότι η επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές, όπως η ινσουλινοαντίσταση και φλεγμονή, μπορεί δυνητικά να προκαλέσουν μια σταδιακή εξάντληση ή βλάβη των μηχανισμών επιδιόρθωσης που επάγονται από τα EPCs. Η παχυσαρκία φαίνεται να διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στις προαναφερθείσες διαταραχές.

Έχει εδραιωθεί ότι συχνές επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως η ινσουλινοαντίσταση, οι μεταβολικές διαταραχές και ο διαβήτης, σχετίζονται κυρίως με την κεντρικού τύπου κατανομή του λίπους (σπλαγχνική παχυσαρκία). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο αριθμός των EPCs μπορεί να αποτελεί δείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και πιθανό βιολογικό δείκτη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, το σπλαγχνικό λίπος, μέσω της συσχέτισης του με τα επίπεδα των EPCs, ενδέχεται να αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των πολλαπλών καρδιομεταβολικών διαταραχών όπως της καρδιαγγειακής νόσου και του σακχαρώδους διαβήτη.

Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν σθεναρά τη σημασία ανεύρεσης και καθιέρωσης κατάλληλων θεραπευτικών στόχων, όπως η υιοθέτηση ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής και ειδικά η μείωση του σωματικού βάρους σε άτομα με προδιαβήτη.

**ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Αναφορικά με τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος, μπορεί να περιορίσει τη στατιστική του δύναμη, και τη διατύπωση μιας αιτιολογικής ή παθοφυσιολογικής υπόθεσης. Μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού φαίνεται να απαιτείται προκειμένου να τεκμηριωθεί οποιαδήποτε ετερογένεια και διαφορά μεταξύ των υποομάδων των ατόμων με προδιαβήτη. Τέλος, μελέτες [10, 21] έχουν καταδείξει ότι η ύπαρξη διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως ο προδιαβήτης, έχουν άμεση σχέση με τα μειωμένα επίπεδα των EPCs. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη ομάδας ελέγχου

“controls“ δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφ’ όσον η μελέτη μας επικεντρώθηκε σε ένα συγκεκριμένο υποπληθυσμό (προδιαβήτης), στην οποία οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των EPCs αναζητήθηκαν.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται να αποτελεί κύριο ρυθμιστή των επιπέδων των EPCs στα άτομα με προδιαβήτη. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ αγγειακής ομοιόστασης, καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταβολικών διαταραχών.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-3167.
- Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care*. 2010;33:442-449.
- Davignon J and Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl.1):III27-III32.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275:964-967.
- Urbich C and Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res*. 2004;95:343-353.
- Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111:2981-2987.
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999-1007.
- Fadini G, Agostini C, Sartore S and Avogaro A. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007;194:46-54.
- Shantsila E, Watson T and Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:741-752.
- Fadini GP, Pucci L, Vanacore R et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia*. 2007;50:2156-2163.
- De Lucia Rolfe E, Sleight A, Finucane FM et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:625-631.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
- Thomas HE, Avery PJ, Ahmed JM, et al. Local vessel injury following percutaneous coronary intervention does not promote early mobilization of endothelial progenitor cells in the absence of myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95: 555-558.
- Sutherland DR, Nayyar R, Acton E, et al. Comparison of two single-platform ISHAGE-based CD34 enumeration protocols on BD FACSCalibur and FACSCanto flow cytometers. *Cytotherapy*. 2009;11:595-605.
- Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1097-1102.
- Desouza CV, Hamel FG, Bidasee K and O'Connell K. Role of inflammation and insulin resistance in endothelial progenitor cell dysfunction. *Diabetes*. 2011;60:1286-1294.
- Seeger FH, Haendeler J, Walter DH, et al. p38 mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2005;111:1184-1191.
- Verma S, Kuliszewski MA, Li SH et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109:2058-2067.
- Chang J, Li Y, Huang Y, et al. Adiponectin prevents diabetic premature senescence of endothelial progenitor cells and promotes endothelial repair by suppressing the p38 MAP kinase/p16INK4A signaling pathway. *Diabetes*. 2010;59:2949-2959.
- Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity. *Am J Med*. 2010;123:727-734.
- Yue WS, Lau KK, Siu CW, et al. Impact of glycemic control on circulating endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:113.

## ORIGINAL ARTICLE

**Association of visceral fat with endothelial progenitor cell levels in prediabetes**

**A. Angelidi<sup>1,2</sup>, I. Protopsaltis<sup>1</sup>, A. Dimitriadou<sup>1,2</sup>, I. Kornezos<sup>3</sup>, A. Gritzapis<sup>4</sup>, T. Sergentanis<sup>5</sup>,  
C. Verras<sup>1,2</sup>, G. Kranidiotis<sup>2</sup>, A. Melidonis<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Diabetes Center, <sup>2</sup> First Department of Internal Medicine, <sup>3</sup> Department of Radiology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece, <sup>4</sup> Immunology laboratory, Locus-Medicus SA, Athens, Greece, <sup>5</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Athens University Medical School, Athens, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):23-28)

**ABSTRACT**

**Background:** Endothelial progenitor cells (EPCs) have recently been considered as a potential novel biomarker of vascular integrity, atherosclerosis and cardiovascular risk.

**Aim:** This study was performed to investigate the main determinants of EPC levels in individuals with prediabetes.

**Materials - Methods:** Thirty-nine subjects with newly diagnosed prediabetes were enrolled. Flow cytometry was used to quantify EPCs (CD34+VEGFR-2+). Traditional risk factors, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and anthropometric parameters, including ultrasonographic quantification of visceral and subcutaneous fat, were recorded.

**Results:** At the univariate analysis, EPC levels significantly and negatively correlated with waist circumference ( $p=0.017$ ), mean arterial pressure ( $p=0.009$ ), total cholesterol ( $p=0.003$ ), hs-CRP ( $p=0.006$ ), HOMA-IR ( $p=0.031$ ) and visceral fat ( $p=0.040$ ). However, at the stepwise multivariate ordinal logistic regression analysis, only visceral fat retained its statistical significance (OR=0.79, 95%CI:0.64-0.98, $p=0.032$ ).

**Conclusions:** Visceral fat seems to be the main determinant of EPC levels in individuals with prediabetes and a plausible link between mild metabolic abnormalities, cardiovascular risk and vascular homeostasis process.

**Keywords:** endothelial progenitor cells, prediabetes, visceral fat, insulin resistance

---