ОБЗОР

REVIEW

РОЛЯ НА АСИМЕТРИЧНИЯ ДИМЕТИЛАРГИНИН, NT-PROBNP, ЕНДОТЕЛИН-1 И ПЛАЦЕНТАРНИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР КАТО МАРКЕРИ ЗА СУБКЛИНИЧНА АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

А. Маркова

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ "Александровска", МУ – София

Резюме. Пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД 2) са с по-висок риск от сърдечно-съдови инциденти спрямо здравите индивиди. Нарушеният метаболизъм на макронутриентите води до изменения в съдовия ендотел на субклетъчно ниво. Тези промени дълго време остават без клинична изява. Ранната диагностика на субклиничната атеросклероза играе ключова роля в търсенето на стратегии за превенция на сърдечно-съдовите заболявания при диабетици. Множество биохимични маркери са обект на изследвания като показатели за началните етапи на развиващ се атеросклеротичен процес. Асиметричният диметиларгинин (ADMA) е аминокиселина, естествен инхибитор на ендотелната азотен оксид синтаза (eNOS), като до момента има редица доказателства, че повишените му нива отразяват налична ендотелна увреда. Като друг показател за ендотелна дисфункция би могъл да се използва ендотелин-1 (ET-1), който е мощен вазоконстриктор. Повисоките концентрации на NT-proBNP са маркер за диастолна дисфункция и повишен риск от сърдечна недостатъчност, но също така има данни, че той е предиктор и за сърдечно-съдова смъртност, независимо от други рискови фактори. Плацентарният растежен фактор (PIGF) е от групата на съдовите ендотелни растежни фактори, като при повишената му експресия се стимулира патологичната ангиогенеза и пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки и фибробласти. Тези процеси стоят в основата на образуването, развитието и нарушената стабилност на атеросклеротичната плака.

Ключови думи: *захарен диабет тип 2, атеросклероза, сърдечно-съдов риск, ADMA, NT-proBNP, ендотелин-1, PIGF*

THE ROLE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE, NT-PROBNP, ENDOTHELIN-1 AND THE PLACENTAL GROWTH FACTOR AS MARKERS FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

A. Markova
Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMBAL "Alexandrovska", Medical University – Sofia

Abstract. Type 2 diabetic patients have a higher risk of cardiovascular incidents than healthy individuals. The impairment in the macronutrient metabolism leads to subcellular changes in the vascular endothelium. Usually, these alterations have no clinical manifestation for a long period of time. The early diagnosis of the subclinical atherosclerosis plays a key role for the development of strategies for cardiovascular disease prevention in diabetic patients. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an amino acid that is a natural inhibitor of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS), and there is a lot of evidence that the higher ADMA levels could be a predictor of endothelial impairment. Endothelin-1 (ET-1) can be used as another indicator of endothelial dysfunction, considering the fact that it is a potent vasoconstrictor. Elevated concentrations of NT-proBNP are a marker of diastolic dysfunction and higher heart failure risk, and also there is data that it could be a predictor of cardiovascular death independent of other risk factors. The placental growth factor (PIGF) belongs to the group of the vascular endothelial growth factors. The increased expression of PIGF stimulates pathological angiogenesis and the proliferation of vascular smooth muscle cells and fibroblasts. These mechanisms are in the basis of the formation, development and increased vulnerability of the atherosclerotic plaque.

Key words: *Type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular risk, ADMA, NT-proBNP, endothelin-1, PIGF*

Водещите причини за инвалидизация и смъртност сред пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД 2) са миокардният инфаркт, мозъчният инсулт, периферната съдова болест и сърдечната недостатъчност. Диабетът е метаболитно заболяване, което засяга въглехидратната, мастната и белтъчната обмяна, като води до функционални и структурни изменения в миокарда (кардиомиопатия) и съдовия ендотел (микро- и макроангиопатия) [1, 2]. Тези промени настъпват рано в хода на заболяването и често остават недиагностицирани до проявата на първите симптоми.

Основна цел на съвременното здравеопазване е установяването на високорисковите пациенти и превенцията на диабетните усложнения с цел запазване качеството и продължителността на живот на диабетиците.

Ендотелът осъществява не само бариерна функция, като не допуска кръвта да премине от лумена към стената на съда, но също така секретира множество медиатори, които имат антитромботичен и фибринолитичен ефект и поддържат тонуса на съдовете. Нарушенията във функцията и интегритета на ендотела са основни фактори за развитието на атеросклеротичните съдови изменения [3]. Високите нива на кръвната захар и на свободните мастни киселини, вследствие на инсулиновата резистентност (ИР), водят до дисфункция и апоптоза на еднотелните клетки (ЕК). Те активират сигналния ензим протеин киназа С, инхибират фосфатидилинозитол-3 (PI-3) киназата (агонист на ендотелната азотен оксид синтаза, eNOS) и увеличават продукцията на реактивни кислородни радикали – механизъм, който директно увреждa продукцията на азотен оксид (NO). В условията на интактен ендотел той обуславя антитромботичната му функция, като предизвиква вазодилатация, потиска адхезията и агрегацията на тромбоцитите, както и на моноцитите и левкоцитите, инхибира пролиферацията на гладкомускулни клетки [4].

Познанията за патофизиологичния механизъм на съдова увреда при ЗД 2 подпомагат търсенето на нови маркери за сърдечно-съдов риск (ССР). Асиметричният диметиларгинин (asymmetric dymethilarginin, ADMA) е аминокиселина, която се образува в естествени условия и служи като конкурентен инхибитор на eNOS [5]. Елиминира се от тялото чрез екскреция през бъбреците (20%) и се метаболизира (80%) от ензима диметиламинохидролаза (DDAH) [6, 7]. Дисфункцията на DDAH има основна роля в покачване нивата на ADMA. Активността на DDAH в клетъчни култури от ендотелен епител се редуцира под действието на оксидирани LDL частици (oxLDL) и тумор-некрозис фактор-α (TNF-α), както и при високи глюкозни концентрации [7]. При здрави индивиди е установено рязко увеличаване концентрациите на ADMA и потискане дилатацията на брахиалната артерия в условия на постпрандиална хипергликемия [8].

При повишени концентрации ADMA се конкурира с L-аргинина като субстрат на eNOS, което води до намален синтез на

NO и ендотелна дисфункция [6, 7]. Установено е, че усвояването на глюкоза от тъканите е зависим от NO процес, откъдето следва, че при намалената му бионаличност се потенцират ИР и хипергликемията [7, 9], и обратното: ИР и хипертонията увреждат NO-зависимата вазодилатация [10]. Tessari et al. установяват, че синтезът на NO е намален при пациенти в напреднала възраст и при ЗД 2, като той е обратнопропорционален на концентрацията на метаболитите на аргинина (ADMA, symmetric dymethilarginin SDMA), а не на инсулиновата чувствителност [11]. Повишените нива на ADMA могат да служат като маркер за влошаване на глюкозния толеранс при пациенти с предиабет [12], а при ЗД 2 серумни концентрации над 0.6 мкмол/л са рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) [6].

От друга страна, в две големи проучвания с над 3000 участници не се установява сигнификантна разлика в нивата на ADMA при пациентите със ЗД 2 и тези с нормогликемия [9]. В противоречие с тях редица по-малки проучвания доказват по-високи концентрации на ADMA при диабетици [6, 14, 15]. В проучване на Ganz et al. [13] се установяват по-високи нива на ADMA и по-ниски на аргинин в сравнение със здрави контроли. Пациентите с нива на ADMA в най-високата четвъртина се асоциират с повишен риск за микроваскуларни увреждания (OR = 4.5; 95% CI 1.4-14.1; P = 0.009) и макроваскуларни инциденти в рамките на 6.5 години (OR = 8.3; 95% CI 1.9-35.5; P = 0.04) [13].

В проучване на Hsu et al. [9] пациентите със ЗД 2 се разделят на група с добър гликемичен контрол (HbA1c < 6.5%) и с неоптимален контрол (HbA1c > 6.5%), като между двете групи има несигнификантна разлика в концентрациите на ADMA. Но при участниците с лош метаболитен контрол ADMA се проявява като независим маркер за ССЗ, докато при тези с добър контрол повисоките нива на ADMA не корелират със ССР [9]. Проучване на Xiao et al. [16] доказва, че повишените нива на ADMA са свързани с каротидната атеросклероза при ЗД 2. При пациенти с новодиагностициран ЗД2 и без клиника за ССЗ се установяват повишени концентрации на ADMA, както и намалена ендотел-зависима вазодилатация и по-лош метаболитен и инфламаторен профил в сравнение със здрави контроли [17].

Продуктите от разцепването на веригата на proBNP (pro brain natriuretic peptide): мозъчният натриуретичен пептид

(BNP) и NT-proBNP, се секретират в еквимоларни коцентрации в отговор на сърдечен хемодинамичен стрес [18, 19]. Други фактори, които стимулират тяхната секреция, са миокардната исхемия, ендотелинът, ангиотензин II, TNF-α [20]. BNP служи като контрарегулаторен хормон на ренин-ангиотензиновата система и подпомага балансирана вазодилатация. NT-proBNP няма биологична активност, но е много стабилен при стайна температура, поради което неговото измерване по-често се използва в клиничната практика [18].

При пациентите със ЗД се установяват по-високи концентрации на NT-proBNP в сравнение с недиабетици [21, 22]. От 4128 пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) и запазена фракция на изтласкване 1134 са със ЗД (27%), като при тях се установяват по-високи концентрации на NT-proBNP, по-голяма левокамерна маса и левопредсърдна площ в сравнение с недиабетици. Доплеровите показатели за диастолна дисфункция (Е-вълна и съотношение Е/Е') са по-високи при диабетиците, като за периода на проследяване от 4.1 години заболяемостта от СН и смъртността при участниците със ЗД са по-високи [21].

При пациенти със ЗД 2 NT-proBNP е предиктор за сърдечно-съдова смъртност, независимо от други рискови фактори, включително при пациенти без диагностицирано преди това ССЗ [18, 19, 23, 24]. Повишените нива на NT-proBNP се асоциират с 3.6 пъти по-висок риск при жени и с 2.9 пъти при мъжете [23]. Изследването на високочувствителен тропонин-Т (hsTNT) подсилва предиктивната стойност на NT-proBNP при ЗД 2 [25]. Високорисковите пациенти с миркоалбуминурия, стратифицирани според високите плазмени концентрации на NT-proBNP и/или CAC скор (калцификация на коронарните артерии), са с много по-голям риск от ССЗ и смърт в сравнение с нискорисковите пациенти [18]. Освен това NT-proBNP корелира със степента на диабетна нефропатия при ЗД 2 [26]. В популационното проучване Casale Monferrato се установява, че при пациенти със ЗД2 и леко намалена бъбречна функция ССР се увеличава пропорционално на редукцията на eGFR (степента на гломерулна филтрация), но след нагласяване на моделите спрямо NT-proBNP ролята на eGFR се оказва несигнификантна [19]. Тези открития показват, че може би NT-proBNP е рисковият фактор, който свързва eGFR с повишената сърдечно-съдова смъртност при тези пациенти [19].

NT-proBNP корелира с риска и от други диабетни усложнения, като диабетната ретинопатия, дисталната сензорна невропатия и периферната съдова болест [20].

Ендотелин-1 е мощен вазоконстриктор, който се секретира основно от ЕК и участва в патогенезата на ендотелната дисфункция [8, 27]. Експресията му се регулира от СГМК, инфламаторните клетки, кардиомиоцитите и ЕК [28]. Повишена експресия на ЕТ-1 се установява при животински модели на атеросклероза, както и при хора с коронарна болест на сърцето и периферна съдова болест [28].

При пациенти със ЗД 2 има данни за по-високи нива на ЕТ-1 спрямо здрави контроли [30]. Установяват се сравними концентрации на ЕТ-1 при групи пациенти със ЗД 2 и такива с исхемична болест на сърцето, като при пациенти със съчетание на двете заболявания ЕТ-1 е сигнификантно повишен [29, 31]. И при трите групи пациенти той е по-висок спрямо здрави контроли [31]. Концентрациите на ЕТ-1 са сигнификантно по-високи при пациенти със ЗД 2 и ампутация на крайник в сравнение с пациентите със ЗД 2 без ампутация и здрави контроли [33].

ЕТ-1 може би играе роля в произхода и прогресията на коронарната болест на сърцето при ЗД 2 [29]. Колкото по-висока е концентрацията му, толкова по-висок е индексът за преходна исхемична дилатация (ТИД) при пациенти със ЗД 2 и без данни за ССЗ. ТИД е сензитивен и специфичен маркер за тежестта на ССЗ и е независим предиктор за сърдечно-съдови инциденти [32].

Плацентарният растежен фактор (PIGF) първоначално е изолиран от плацентата, но впоследствие е открит и в други органи, като сърцето, белите дробове, щитовидната жлеза и ендотела. PIGF принадлежи към семейството на съдовите ендотелни растежни фактори (VEGF) и е плейотропен цитокин, който стимулира ангиогенезата посредством свързване с рецептора си fms-like tyrosine kinase-1, който се експресира при състояния на хипоксия [34, 35]. Атеросклеротичните плаки са васкуларизирани от множество неосъдове, които играят основна роля във формирането и развитието на съдовите лезии [36]. Броят на неосъдовете е много по-висок при нестабилните плаки спрямо стабилните, като имунохистохимично се установява акумулация на инфламаторни клетки в съдовата стена [41]. PIGF промотира патологичната ангиогенеза, като действа върху растежа и миграцията на ЕК и

стимулира пролиферацията на СГМК и фибробластите [35]. Също така регулира и активира моноцитите и макрофагите, които от своя страна секретират проинфламаторни цитокини и могат да доведат до руптура на плаката [34, 35]. В подкрепа на този факт идват резултатите от проучване на Pilarczyk et al. [37] върху експресията на PIGF в каротидни атероматозни плаки, като се установява, че серумните нива на PIGF са по-високи при пациенти с изявена симптоматика в сравнение с безсимптомните.

PIGF е предиктор за фатални и нефатални сърдечно-съдови инциденти при пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 1 и нормоалбуминурия [38]. При пациенти с метаболитен синдром се установяват по-високи нива на факторите на ангиогенезата (VEGF, PIGF) и биомаркерите за миокардна дисфункция (hs-TNT, NT-proBNP) [39]. Има директна връзка между броя на критериите за метаболитен синдром и нивата на PIGF [39]. Той би могъл да се използва като дългосрочен маркер за ССЗ, тъй като има данни, че може да предвиди МИ с години напред в популация с все още недиагностицирани ССЗ [40]. Данни от проучване на анти-PIGF моноклонално антитяло (αPlGF mAb), приложено върху мишки, показват намаляване на инфилтрацията на инфламаторни клетки в атероматозните плаки, както и на техния размер в ранните етапи на атеросклерозата [42]. Същият ефект се наблюдава и при генномодифицирани мишки с knock-out на гените за PIGF и ApoE [43]. Това доказва ролята на PIGF в прогресията на атеросклеротичния процес.

В основата на макроангиопатията при ЗД 2 стои ендотелната дисфункция. Този начален етап на съдова увреда започва още преди нивата на гликемията да достигнат диабетните стойности, като рискът за ССЗ расте с покачване на кръвната захар [44]. Това налага целенасоченото търсене на високорисковите пациенти, поради което се разработват множество калкулатори за оценка на ССР [45]. Нови маркери за субклинична атеросклероза, като ADMA, ендотелин-1, NT-proBNP и PIGF, биха могли да допълнят тези модели и да помогнат за по-прецизното идентифициране на диабетиците, предразположени към ССЗ.

Библиография

1. Avogaro A., S. Vigili de Kreutzenberg, C. Negut et al. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective: Am J Cardiol. 22, 2004;93(8A):13A-16A.

2. Peterson L. R., C. R. McKenzie, J. E. Schaffer. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter. J Cardiovasc Transl Res. 2012;5(4):436-45.
3. Avogaro A., M. Albiero, L. Menegazzo, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes, Diabetes Care May, vol. 34, 2011, Supplement 2, S285-S29.
4. Krzyzanowska K., F. Mittermayer, M. Wolzt and G. Schernthaner. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2007, 30(7):1834-1839.
5. Németh B., Z. Ajtay, L. Hejjel, et al. The issue of plasma asymmetric dimethylarginine reference range – A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 11, 2017;12(5):e0177493.
6. Tariq K. and M. A. Khan. Asymmetrical dimethyl arginine in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. J Pak Med Assoc. 2016 Aug;66(8):957-60.
7. Lai L. and Y. T. Ghebremariam. Modulating DDAH/NOS Pathway to Discover Vasoprotective Insulin Sensitizers. J Diabetes Res. 2016;2016:1982096.
8. Mah E., S. K. Noh, K. D. Ballard, et al. Postprandial hyperglycemia impairs vascular endothelial function in healthy men by inducing lipid peroxidation and increasing asymmetric dimethylarginine:arginine. J Nutr. 2011 Nov;141(11):1961-8.
9. Hsu C. P., P. F. Hsu, M. Y. Chung, et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. Cardiovasc Diabetol. 3, 2014 Dec;13:156.
10. Bøtker H. E., N. Møller. ON NO-the continuing story of nitric oxide, diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes. 2013 Aug;62(8):2645-7.
11. Tessari P., D. Cecchet, C. Artusi, et al. Roles of insulin, age, and asymmetric dimethylarginine on nitric oxide synthesis in vivo. Diabetes. 2013 Aug;62(8):2699-708.
12. Surdacki A, O. Kruszelnicka, T. Rakowski et al. Asymmetric dimethylarginine predicts decline of glucose tolerance in men with stable coronary artery disease: a 4.5-year follow-up study. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:64.
13. Ganz T., J. Wainstein, S. Gilad et al. Serum asymmetric dimethylarginine and arginine levels predict microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Feb;33(2).
14. Celik M., S. Cerrah, M. Arabul, A. Akalin. Relation of asymmetric dimethylarginine levels to macrovascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. J Diabetes Res. 2014;2014:139215.
15. Začiragić A., J. Huskić, N. Mulabegović, et al. An assessment of correlation between serum asymmetric dimethylarginine and glycated haemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2014;14(1):21-24.
16. Xia W., Y. Shao, Y. Wang, et al. Asymmetric dimethylarginine and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2012 Oct;35(9):824-7.
17. Sciacqua A., N. Grillo, M. Quero, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci. 24, 2012 Oct;13(11):13804-15.
18. von Scholten B. J., H. Reinhard, T. W. Hansen, et al. Additive prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and coronary artery calcification for

cardiovascular events and mortality in asymptomatic patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 21, 2015 May;14:59.
19. Bruno G., F. Barutta, A. Landi, et al. NT-proBNP linking low-moderately impaired renal function and cardiovascular mortality in diabetic patients: the population-based Casale Monferrato Study. PLoS One. 11, 2014 Dec;9(12):e114855.
20. Hamano K., I. Nakadaira, J. Suzuki, M. Gonai. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 3, 2014 Oct;10:585-9.
21. Kristensen S. L., U. M. Mogensen, P. S. Jhund, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). Circulation. 21, 2017 Feb;135(8):724-735.
22. Alonso N., J. Lupón, J. Barallat, et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. Cardiovasc Diabetol. 3, 2016 Nov;15(1):151.
23. Ballo P., I. Betti, A. Barchielli, et al. Prognostic role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in asymptomatic hypertensive and diabetic patients in primary care: impact of age and gender: Results from the PROBE-HF study. Clin Res Cardiol. 2016 May;105(5):421-31.
24. Price A. H., P. Welsh, C. J. Weir, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of cardiovascular events in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetologia. 2014 Dec;57(12):2505-12.
25. Resl M., M. Clodi, G. Vila, et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. Heart. 2016 Dec 15;102(24):1963-1968.
26. Zhou L., X. Cai, M. Li, et al. Plasma NT-proBNP is independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2016 May-Jun;30(4):669-74.
27. Kostov K., A. Blazhev, M. Atanasova, A. Dimitrova. Serum Concentrations of Endothelin-1 and Matrix Metalloproteinases-2, -9 in Pre-Hypertensive and Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. Int J Mol Sci. 2016 Aug 1;17(8). pii: E1182.
28. Pernow J., A. Shemyakin, F. Böhm. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. Life Sci. 2012 Oct 15;91(13-14):507-16.
29. Altieri P. I., J. M. Marcial, H. L. Banchs, et al. Coronary levels of angiotensin-II and endothelin-I in diabetic patients with and without coronary artery disease. Bol Asoc Med P R. 2015 Jan-Mar;107(1):5-7.
30. Gordin D., M. Saraheimo, J. Tuomikangas, et al. Influence of Postprandial Hyperglycemic Conditions on Arterial Stiffness in Patients With Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):1134-43.
31. Ju C., M. Ye, F. Li. Plasma Brain Natriuretic Peptide, Endothelin-1, and Matrix Metalloproteinase 9 Expression and Significance in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ischemic Heart Disease. Med Sci Monit. 2015 Jul 19;21:2094-9.
32. Kartamihardja A. H. Correlation between Transient Ischemic Dilation Index and Endothelin-1 Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. World J Nucl Med. 2016 May-Aug;15(2):109-13.

33. Kuo Y. R., C. M. Chien, M. J. Kuo, et al. Endothelin-1 Expression Associated with Lipid Peroxidation and Nuclear Factor-κB Activation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Angiopathy and Limb Amputation. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):187e-195e.
34. Matsui M., S. Uemura, Y. Takeda, et al. NARA-CKD Investigators.. Placental Growth Factor as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with CKD from the NARA-CKD Study. J Am Soc Nephrol. 2015 Nov;26(11):2871-81.
35. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. Exp Mol Med. 2012 Jan 31;44(1):1-9.
36. Pervanidou P., G. Chouliaras, A. Akalestos, et al. Increased placental growth factor (PlGF) concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome. Hormones (Athens). 2014 Jul-Sep;13(3):369-74.
37. Pilarczyk K., K.J. Sattler, O. Galili, et al. Placenta growth factor expression in human atherosclerotic carotid plaques is related to plaque destabilization. Atherosclerosis. 2008 Jan;196(1):333-40.
38. Theilade S., M. Lajer, A. Jorsal, et al. Evaluation of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. Diabet Med. 2012 Mar;29(3):337-44.
39. Siervo M., D. Ruggiero, R. Sorice, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. J Intern Med. 2010 Oct;268(4):338-47.
40. Cassidy A., S. E. Chiuve, J. E. Manson, et al. Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2009;29(1):134-139.
41. Pelisek J., G. Well, C. Reeps, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis. Circ J 2012;76: 1274-1282.
42. Roncal C., I. Buysschaert, N. Gerdes, et al. Short-term delivery of anti-PlGF antibody delays progression of atherosclerotic plaques to vulnerable lesions. Cardiovasc Res. 2010 Apr 1;86(1):29-36.
43. Khurana R., L. Moons, S. Shafi, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. Circulation. 2005 May 31;111(21):2828-36.
44. Organization WH. Diabetes. Fact Sheet N 312, 2014.
45. van Dieren S., J. W. Beulens, A. P. Kengne, et al. Woodward et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Heart. 2012;98:360-369.