

N-acetilcisteina (NAC) in pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori e concomitante BPCO: risultati di uno studio pilota

N-acetylcysteine in patients with peripheral vascular disease of lower extremities and concurrent COPD: results of a pilot study

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequent in elderly patients used to tabagism. In strong smokers, mainly male ones, atherosclerotic vascular disease of lower extremities [peripheral arterial occlusive disease (PAOD)] is relatively frequent as well. Co-existence and relation between the two conditions in the same patient are instead little studied.

Purposes. Aims of the present study were: 1) prevalence of both conditions in an elderly population used to tabagism; 2) verifying antioxidant effectiveness of N-acetylcysteine (NAC) on some markers of atherosclerosis, such as C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy) and lipoprotein (a) [Lp(a)]; 3) to evaluate clinical effectiveness of NAC in reducing effort dyspnea measured with 6 min walking test.

Treatment. High dose of N-acetylcysteine in soluble tablets (600 mg tid) for three consecutive months in addition to ongoing treatments.

Results. Fourteen and nine percent of the patients with COPD of low-moderate severity resulted to be affected by PAOD too. Administration of NAC improved both covered distance at walking test (+ 17%) and Borg score; referring to atherosclerotic disease markers, homocysteine was reduced of 32% and CRP of 16%. On the other hand significant effects (-9%) were not observed on Lp(a). Results of this pilot study show that administration of NAC in patients with low-moderate COPD could improve some respiratory indexes and reduce the atherosclerotic burden.

Fossati L. Cogo R. N-acetylcysteine in patients with peripheral vascular disease of lower extremities and concurrent COPD: results of a pilot study. *Trends Med* 2006; 6(2):111-116.

© 2006 Pharma Project Group srl

Luigi Fossati¹, Roberto Cogo²

¹CAM Monza

Viale Brianza 21

20052 Monza

²U.O. Riabilitazione Cardio-Respiratoria

Ospedale A. Zappatoni

via Q. di Vona

20062 Cassano d'Adda -MI-

Key words:

COPD

N-acetylcysteine

oxidative stress

peripheral vascular disease

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione clinica caratterizzata da incidenza crescente nei Paesi industrializzati; la progressione della malattia si caratterizza per l'ingravescenza del quadro respiratorio e, nelle fasi più avanzate, si assiste a progressiva compromissione sistemica, con tassi di mortalità e morbilità molto elevati^{1,2}. L'esposizione cronica al fumo di sigaretta costituisce il maggior fattore di rischio noto e la sua sospensione è l'unica misura in grado di rallentare sensibilmente il progressivo declino respiratorio: sulla base di questi dati numerose linee guida suggeriscono di individuare e trattare quanto più precocemente possibile i pazienti con BPCO^{3,4}. L'individuazione precoce dei pazienti portatori (o a rischio) di BPCO, e l'adozione di idonee misure di prevenzione, costituiscono ad oggi la pietra miliare per ridurre il peso sociosanitario della malattia. Numerosi sforzi dovrebbero essere quindi condotti per lo screening della popolazione generale alla ricerca dei pazienti con

✉ **Luigi Fossati**

CAM Monza

Viale Brianza 21

20052 Monza

BPCO di grado lieve ed altrimenti misconosciuta^{5,6}.

Alcuni studi osservazionali condotti su piccoli gruppi di pazienti hanno evidenziato una maggior incidenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva in pazienti con pregressa diagnosi di vasculopatia periferica degli arti inferiori: in questi pazienti la BPCO sarebbe rimasta misconosciuta se, in sede di esame preliminare o di controllo periodico del paziente, non fosse stata eseguita *anche* una contemporanea valutazione spirometrica⁷. Sulla scorta di questa esperienza e del favorevole rapporto costo/beneficio, a partire dalla fine del 2001 eseguiamo presso l'Unità di angiologia del nostro Ospedale, esclusivamente nei pazienti ritenuti ad elevato rischio di BPCO, una contemporanea valutazione spirometrica. L'indagine è eseguita nel corso di un'unica sessione, con erogazione di prestazioni diagnostiche plurispecialistiche (cardiovascolari, respiratorie ed angiologiche). Poiché il fumo è considerato un importante fattore di rischio e di progressione sia per la BPCO che per la vasculopatia aterosclerotica, negli ultimi anni si sono cercate possibili correlazioni cliniche fra le due condizioni^{8,9}.

In termini generali, entrambe le patologie sembrano essere sostenute da accresciuto catabolismo, cui si associa aumento dello stress ossidativo ed iperproduzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS)¹⁰⁻¹². All'aumento dello stress ossidativo sembrano essere correlate anche le aumentate concentrazioni di alcuni marker tipici della vasculopatia aterosclerotica, sia essa periferica (arterite obliterante degli arti inferiori) sia essa centrale (malattia coronarica), in modo particolare la lipoproteina-a [Lp(a)], l'omocisteina (OMC) e la proteina C-reattiva (PCR)^{10,13-17}.

L'efficacia della NAC come mucolitico nei pazienti con bronchite cronica è ben noto da molti anni^{18,19}.

Il farmaco è un potente donatore di gruppi -SH e, come tale un neutralizzatore di ROS ed altri prodotti provenienti da esaltata attività ossidativa (perossido di idrogeno ed ossidrilioni), tutte sostanze direttamente coinvolte nella patogenesi precoce sia della BPCO sia della malattia aterosclerotica^{12,18,19}. In studi condotti a partire dai primi anni '90 diversi Autori avevano osservato come la somministrazione di NAC ad alte dosi fosse in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) e/o di omocisteina²⁰⁻²². Questi studi non sono stati purtroppo confermati da altri Autori^{23,24}. In considerazione di quanto sopra, l'attività antiossidante della N-acetilcisteina potrebbe essere cruciale per ridurre i processi ossi-

do-riduttivi a carico dell'endotelio e, quindi, alcuni dei meccanismi consolidati di aterogenesi ed aterotrombosi^{20,25-27}.

Nel presente studio pilota abbiamo voluto quindi verificare se, una popolazione eleggibile a trattamento con NAC per problemi respiratori, potesse beneficiare della capacità antiossidante della molecola anche per la concomitante, e ben più pericolosa, condizione di aterosclerosi diffusa. I marker di aumentato stress ossidativo da noi individuati come potenzialmente suscettibili di variazione dopo trattamento antiossidante con NAC erano i livelli sierici di Lp(a), di omocisteina e di proteina C-reattiva.

Pazienti e metodi

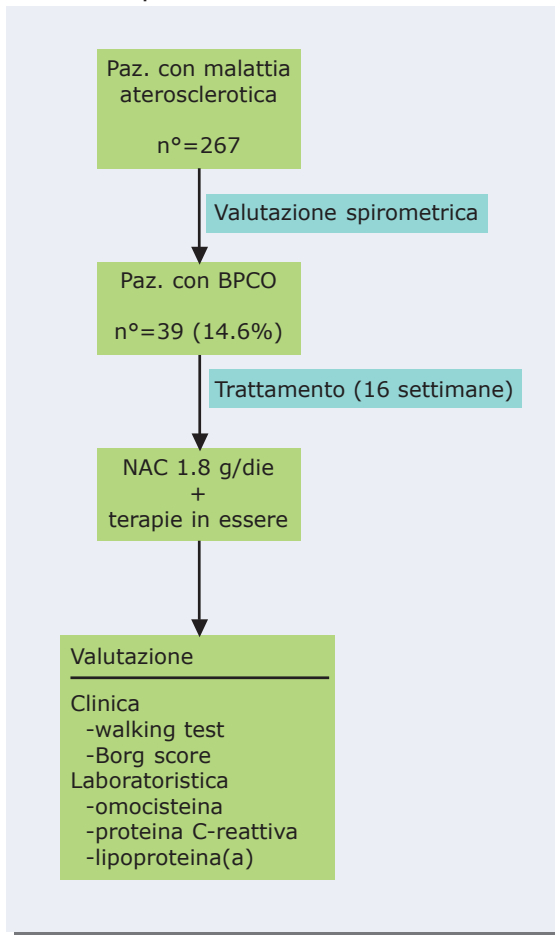
Popolazione studiata

La popolazione inclusa in questo studio pilota afferiva presso l'ambulatorio di angiologia di uno degli Autori (LF). Nel corso degli ultimi 24 mesi tutti i pazienti con nuova o pregressa diagnosi di arterite obliterante (AO), con età >60 anni, tabagismo significativo (>1 pacchetto/die) di lunga data, sono stati *anche* sottoposti a contemporanea spirometria, con misurazione della Capacità Vitale (VC) del Volume Espiratorio massimo al 1° secondo (FEV-1) e dell'Indice di Tiffeneau (FEV-1/VC). Su un totale di 267 pazienti affetti da AO e con le caratteristiche epidemiologiche summenzionate, 39 (28 uomini e 11 donne) sono risultati affetti *anche* da BPCO (14.6%). La stratificazione secondo le linee guida GOLD ha permesso di porre diagnosi di BPCO di grado lieve (Stadio 1) in 29 pazienti e di grado 2A in altri 10 pazienti.

Valutazione cardioangiologica e di laboratorio

Sulla base delle linee guida del Third National Cholesterol Education Program (NCEP) del 2001, la presenza di vasculopatia periferica (AO arti inferiori, aneurisma dell'aorta addominale ed aumentato spessore mediointimale dei tronchi carotidei), nonché di altre patologie ad elevato rischio cardiovascolare (diabete, ictus e TIA), autorizza l'adozione di approfondimenti diagnostici adeguati e trattamenti farmacologici massimali²⁸. Questa strategia di prevenzione parte dalla constatazione che questa popolazione è gravata da un elevato rischio di eventi aterotrombotici (>20% a 10 anni), simile cioè a quello registrato nei pazienti con pregresso infarto acuto del miocardio (IMA). In figura 1 sono riportate le princi-

Figura 1. Screening della popolazione a rischio e flusso dei pazienti. Il 14.6% dei pazienti con vasculopatia degli arti inferiori è risultato affetto da concomitante BPCO. I pazienti con entrambe le condizioni cliniche sono stati sottoposti a trattamento con NAC per sedici settimane.



pali caratteristiche epidemiologiche della popolazione da noi studiata.

I 39 pazienti inclusi nel presente studio erano tutti portatori di BPCO ed arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Il 65% dei soggetti assumeva uno o più farmaci per patologie ateroscleroti-correlate o per altre patologie (tabella 1). E' interessante notare che solo il 19% dei pazienti in trattamento con una statina aveva raggiunto il goal lipidico previsto dalle linee guida NCEP-III (LDL <100 mg/dL) e solo il 49% dei pazienti presentava valori pressori ottimali (<130/85 mmHg) nonostante trattamento antipertensivo in essere nell'87% dei soggetti. Nel corso dell'indagine è stata riscontrata in 4 pazienti ridotta tolleranza glucidica (glicemia compresa fra 110 e 126 mg/dL), un predittore di insulinoresistenza che, in associazione a obesità ed ipertrigliceridemia caratterizza una condizione prediabetica altamente aterogena, (sindrome plurimetabolica) e gravata da importante aumento dello stress ossidativo.

In tabella 2 sono riportati i principali parametri respiratori ed i marcatori di laboratorio oggetto di indagine. Nel corso dei normali esami di routine ai pazienti sono stati dosati anche i livelli plasmatici di Lp(a), proteina C-reattiva ed omocisteina.

Disegno dello studio e trattamenti somministrati

Studio pilota, prospettico, *open label*, della durata di sedici settimane. A tutti i pazienti è stata prescritta l'assunzione di 1.8 g/die di N-acetilcisteina (Fluimucil 600 mg[®], Zambon Italia, Bresso - MI-) per la durata di 16 settimane. Tutte le terapie precedentemente prescritte sono state man-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografica del campione.

Variabile	Pazienti (n°)	Frequenza (%)
Età (anni)		
Età media	66.5	
<65 anni	19	48.7
65-70	11	28.2
70-75	6	15.3
>75	3	7.7
Terapia antipertensiva	34	87.1
Goal pressorio (<130/85 mmHg)	19	48.7
Terapia ipolipemizzante	16	41.0
Terapia ipoglicemizzante	6	15.3
Goal lipidico (LDL <100 mg/dL)	7	18.8
Goal glucidico (glicemia <110 mg/dL)	35	88
Terapie specifiche per claudicatio	28	71.7

Tabella 2. Caratteristiche cardiorespiratorie e principali marcatori di aterosclerosi sistemica misurati al basale.

Parametro	Valore medio	
	Uomini	Donne
Parametri cardiorespiratori		
VC (%)	73.6 ± 2.7	76.4 ± 2.1
FEV-1 (%)	66.8 ± 11.6	65.4 ± 9.8
Tiffeneau Index	90.7 ± 6.8	85.6 ± 7.3
Walking test (metri in 6 min)	109.8 ± 14.6	101.5 ± 16.1
Dispnea (Borg score)	4.7	5.2
Marker di stress ossidativo		
Lp(a) (g/L)	0.38 ± 0.2	0.40 ± 0.3
Proteina C-reattiva (mg/dL)	5.5 ± 0.6	4.7 ± 0.8
Omocisteina (μmol/L)	10.1 ± 2.6	9.6 ± 1.9

tenute. Nei quattro pazienti con ridotta tolleranza glucidica è stata prescritta una dieta ipocalorica ipoglicidica. Nei soggetti che non avevano raggiunto il goal terapeutico delle LDL il trattamento con statine non è stato intensificato, onde evitare che l'effetto antiossidante della NAC potesse essere mascherato dall'eventuale incremento di effetto antiossidante associato ad aumentato dosaggio della statina²⁹. Al termine del trattamento, tutti i pazienti sono stati richiamati per un controllo cardio-angio-respiratorio; in questa occasione sono stati anche dosati i parametri target (Lp(a), PCR e OMC) per individuare le variazioni rispetto al basale.

Valutazione ed analisi dei dati

Trattandosi di uno studio pilota senza gruppo di controllo sono state utilizzate tecniche di statistica descrittiva per la definizione delle caratteristiche dei pazienti inclusi. I risultati sono stati analizzati con software SPSS 10.0.

Risultati

Parametri di laboratorio

Al termine del trattamento si è registrata una riduzione significativa (-32%) dell'omocisteina, un valore lievemente minore rispetto a quello ottenuto in precedenti studi, nei quali erano però stati impiegati dosaggi maggiori di NAC (2.4 g/die). Il nostro studio conferma quindi che la somministrazione di un donatore tiolico è in grado di rompere i ponti disolfuro che legano la cisteina alle proteine plasmatiche facilitandone la clearance, come ipotizzato da altri Autori^{22,26,30}. Di mi-

nor ampiezza, ma comunque consistente, è apparsa la riduzione della PCR: rispetto ai valori basali questo marcatore è stato ridotto del 16% dopo 4 mesi di trattamento (figura 2).

Se si considera che la somministrazione di una statina ad alte dosi a soggetti con ipercolesterolemia di grado moderato riduce le concentrazioni di PCR di circa il 30%, il risultato da noi ottenuto può essere giudicato favorevolmente³¹. Non sono stati osservati purtroppo effetti statisticamente significativi sulla Lp(a), il più importante marcatore di progressione aterosclerotica fra quelli da noi prefissati come target: è stata infatti riscontrata una riduzione del 9% rispetto al basale, soprattutto nei soggetti maschi, un dato quest'ultimo da verificare con ulteriori indagini. Una tale riduzione è risultata minore rispetto a quella osservata da Gavish, ma maggiore di quella registrata successivamente da altri Autori^{21,23,24}.

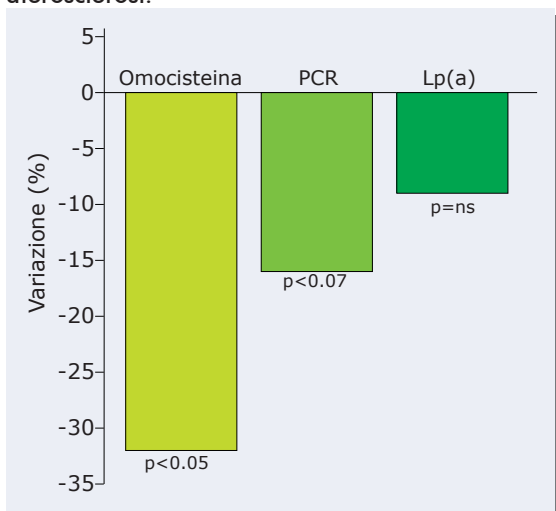
Parametri respiratori

Al termine del periodo di trattamento i pazienti hanno manifestato un miglioramento della distanza percorsa al walking test (6 min) pari al 16.9% nei soggetti maschi (da 116.8 a 136.5 metri) ed al 17.3% nelle donne (da 114.5 a 134.3 metri). Questa differenza è risultata statisticamente significativa nei 30 pazienti di età <70 anni. Anche la dispnea è risultata migliorata, ma in misura non significativa: l'indice di Borg è infatti passato da 4.7 a 3.9 per gli uomini e da 5.2 a 4.3 per le donne.

Discussione

La possibilità di impiegare con successo farmaci a basso costo e con un sicuro profilo di sicurezza

Figura 2. Effetti del trattamento con NAC (1.8 g/die) sui principali marcatori infiammatori di aterosclerosi.



in patologie diverse da quelle per le quali essi sono stati approvati, costituisce un'opportunità inattesa per il clinico. L'esempio più eclatante è costituito dall'aspirina, che apprezzata per oltre mezzo secolo solo come antipiretico ed antireumatico, costituisce oggi un insostituibile presidio nella prevenzione aterotrombotica primaria e secondaria³².

La N-acetilcisteina può essere annoverata fra le molecole più versatili a parità di meccanismo d'azione. Le attuali linee di ricerca suggeriscono che nei prossimi anni il ruolo dello stress ossidativo diventerà un target terapeutico primario in tutte le patologie sostenute da aumentato metabolismo cellulare (diabete mellito, sindrome plurimetabolica, aterosclerosi, BPCO, etc.) e, in questo contesto, il ruolo di molecole dotate di forte capacità ossidoriduttiva, come la N-acetilcisteina, potrebbe risultare cruciale^{15,16,18,20,25}. Sulla base di comprovati presupposti teorici, che hanno indi-

viduato nello stress ossidativo il carburante necessario per alimentare una gran parte dell'infiammazione cronica subclinica sottesa a tali malattie, è opinione comune che i deludenti risultati di molti trial clinici siano da attribuire all'impiego di sostanze (prevalentemente vitamine) dotate di scarso potere antiossidante e che il disegno di nuovi trial debba prevedere bracci di trattamento con molecole dotate di capacità riducente assai maggiore della vitamina E o C sino ad oggi impiegate^{27,33}. In questo contesto l'impiego della NAC potrebbe essere rivalutato ed assumere implicazioni cliniche inattese. I risultati del nostro studio suggeriscono che la somministrazione di NAC per periodi di tempo sufficientemente lunghi potrebbe ridurre alcuni marcatori infiammatori direttamente associati ad aumentato stress ossidativo e che tale riduzione si concretizza in un miglioramento della sintomatologia vascolare. I nostri risultati non erano inattesi sul piano teorico: nello studio di Sen era già stato evidenziato il ruolo della supplementazione con NAC nel ridurre lo stress ossidativo dopo esercizio muscolare³⁴. Più recentemente Sin e collaboratori hanno individuato nella BPCO l'esistenza di un nuovo fattore di rischio aterosclerotico³⁵. E' molto probabile che l'area di sovrapposizione fra le due patologie sia proprio l'aumento dello stress ossidativo.

Sarebbe dunque interessante verificare, in studi di più ampie dimensioni e di durata adeguata, l'impatto della somministrazione cronica di NAC sulla progressione clinica dell'arteriopatia, sulla *claudicatio* e sul rischio di eventi trombotici. La disponibilità di un donatore di gruppi -SH molto più potente degli antiossidanti sino ad oggi testati nei trial di prevenzione cardiovascolare, nella maggior parte dei casi vitamine, potrebbe quindi rivelarsi uno strumento particolarmente efficace in quei pazienti con BPCO e concomitante malattia aterosclerotica. **TiM**

Bibliografia

1. **Pride NB, Soriano JB.** Chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom: trends in mortality, morbidity, and smoking. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:95-101.
2. **Skrepnek GH, Skrepnek SV.** Epidemiology, clinical and economic burden, and natural history of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Manag Care* 2004; 10 (5 Suppl):S129-S138.
3. **Enright PL, Kaminsky DA.** Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48:1194-1201.
4. **O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2003. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl A):11A-65A.
5. **Buist AS.** Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96 (Suppl C):S11-S16.
6. **Dolan S, Varkey B.** Prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:149-152.
7. **Volpato E, Salasnich M, Amici G, et al.** La BPCO misconosciuta: dove si nasconde? Risultati di un'esperienza trevigiana. *Giorn It Mal Tor* 2003; 57:270-273.

8. **Green S.** Haemodynamic limitations and exercise performance in peripheral arterial disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22:81-91.
9. **Harris M.** A smoking related triad: PAD, COPD and CCF. *Aust Fam Physician* 2004; 33:207-210.
10. **Belch JJ.** Metabolic, endocrine and haemodynamic risk factors in the patient with peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 (Suppl 2):S7-S13.
11. **Boots AW, Haenen GR, Bast A.** Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 46 (Suppl):14s-27s.
12. **Langen RC, Korn SH, Wouters EF.** ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med* 2003; 35:226-35.
13. **Antoniades C, Tousoulis D, Tentolouris C, et al.** Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz* 2003; 28:628-638.
14. **de Jong S.** Hyperhomocysteinaemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:714-716.
15. **Duthie GG, Bellizzi MC.** Effects of antioxidants on vascular health. *Br Med Bull* 1999; 55:568-577.
16. **Elinder LS, Walldius G.** Antioxidants and atherosclerosis progression: unresolved questions. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:265-268.
17. **Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.** Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-2485.
18. **Dekhuijzen PN.** Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23:629-636.
19. **Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, et al.** Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22:209-221.
20. **De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O, et al.** Reduction of oxidative stress by oral N-acetyl-L-cysteine treatment decreases plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations in non-obese, non-dyslipidaemic, normotensive, patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1998; 41:1392-1396.
21. **Gavish D, Breslow JL.** Lipoprotein(a) reduction by N-acetylcysteine. *Lancet* 1991; 337:203-204.
22. **Roes EM, Raijmakers MT, Peters WH, et al.** Effects of oral N-acetylcysteine on plasma homocysteine and whole blood glutathione levels in healthy, non-pregnant women. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:496-498.
23. **Kleinvelde HA, Demacker PN, Stalenhoef AF.** Failure of N-acetylcysteine to reduce low-density lipoprotein oxidizability in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43:639-642.
24. **Wiklund O, Fager G, Andersson A, et al.** N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis* 1996; 119:99-106.
25. **Andrews NP, Prasad A, Quyyumi AA.** N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:117-123.
26. **Hultberg B, Andersson A, Masson P, et al.** Plasma homocysteine and thiol compound fractions after oral administration of N-acetylcysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54:417-422.
27. **Keaney JF Jr, Vita JA.** Vascular oxidative stress and antioxidant protection in atherosclerosis: what do the clinical trials say? *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22:225-233.
28. **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel.** Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
29. **Gotto AM.** Antioxidants, statins, and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1205-1210.
30. **Ventura P, Panini R, Pasini MC, et al.** N-Acetylcysteine reduces homocysteine plasma levels after single intravenous administration by increasing thiols urinary excretion. *Pharmacol Res* 1999; 40:345-50.
31. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.** Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.
32. **Vainio H, Morgan G.** Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81:151-152.
33. **Madamanchi NR, Hakim ZS, Runge MS.** Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: the disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3:254-267.
34. **Sen CK, Rankinen T, Vaisanen S.** Oxidative stress after human exercise: effect of N-acetylcysteine supplementation. *J Appl Physiol* 1994; 76:2570-2577.
35. **Sin DD, Man SF.** Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83:8-13.