



11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης

ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ: Ο ΝΕΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΜΕΤΑΞΥ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

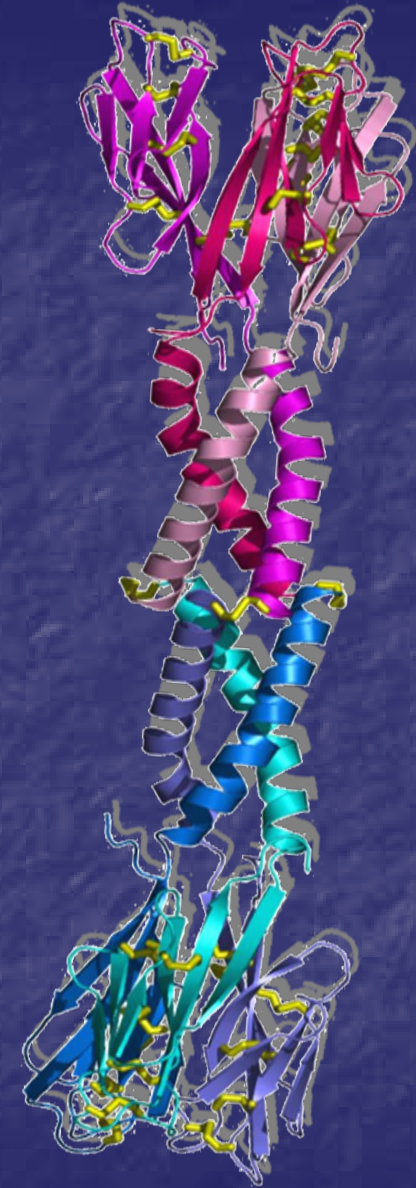
Μ. ΣΕΛΙΜΑ, Κ. ΤΣΙΟΥΦΗΣ, Κ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ, Ι. ΑΝΔΡΙΚΟΥ, Ε. ΑΝΔΡΙΚΟΥ,
Α. ΜΗΛΙΟΥ, Ε. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗ, Ι. ΚΑΛΛΙΚΑΖΑΡΟΣ, Χ. ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Αθηνών

ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ

- Ανακαλύφθηκε το 2001 [Steppan et al](#)
- ανθρώπινη ρεζιστίνη: χαμηλού μοριακού βάρους (12.5 kDa) - άλυσος 108 αμινοξέων
- εκκρίνεται ως διμερές
- ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών πλούσιων σε κυστεΐνη γνωστών ως [FIZZ](#) (found in inflammatory zone)

Σε πειραματόζωα {
 ↑ αντίσταση στην ινσουλίνη
 ↑ στην παχυσαρκία



[Nature 2001;409: 307-12](#)
[Biochem. Biophys. Res. Com. 2003](#)
[J Intern Med. 2004;255](#)

Φυσιολογία Ρεζιστίνης

- Ανταγωνίζεται την ηπατική δράση της ινσουλίνης

Υπερπαραγωγή γλυκόζης

- ↑ έκφραση στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα/μακροφάγα και στον λιπώδη ιστό
- ↑ επίπεδα σε αποθήκες λίπους κοιλιακής χώρας
- ↑ υπέρβαρους, διαβητικούς ασθενείς, ΣΝ
- ↓ μετά από χορήγηση TZD (θειαζολιδινεδιονών)

Ανεξάρτητη συσχέτιση με

υποκλινική φλεγμονή

(MCP-1, endothelin-1, TNF-R2, IL-6, ICAM-1, LpPLA2)

Diabetes 2004;53:1671-1679

Lancet 2002;359:46-47

J Clin Invest 2004;114:232-239

Circulation 2003;108:736-740

J Clin End Metab 2006;91

Ρεζιστίνη και αθηροσκλήρυνση

Προάγει τον **πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων** στην αορτή *Biochem Biophys Res Commun 2004*

Έντονη παρουσία σε **αθηροσκληρυντικές βλάβες** με αύξηση mRNA σε περιοχές ανάπτυξης και αύξησης πλάκων *Atherosclerosis 2005; 182:241*

Διήθηση τοιχωμάτων **αορτικών ανευρυσμάτων**

Cardiovasc Res 2006;69

Σχετίζεται με **αποτιτάνωση στεφανιαίων αρτηριών**

Circulation 2005;111:932

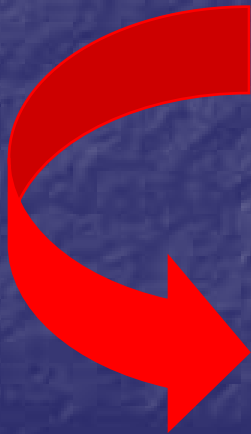
Μέσω προαγωγής της δραστηριότητας της **endothelin-1**

VCAM-1, ICAM-1, CD40L, CRP σχετιζόμενων μονοπατιών

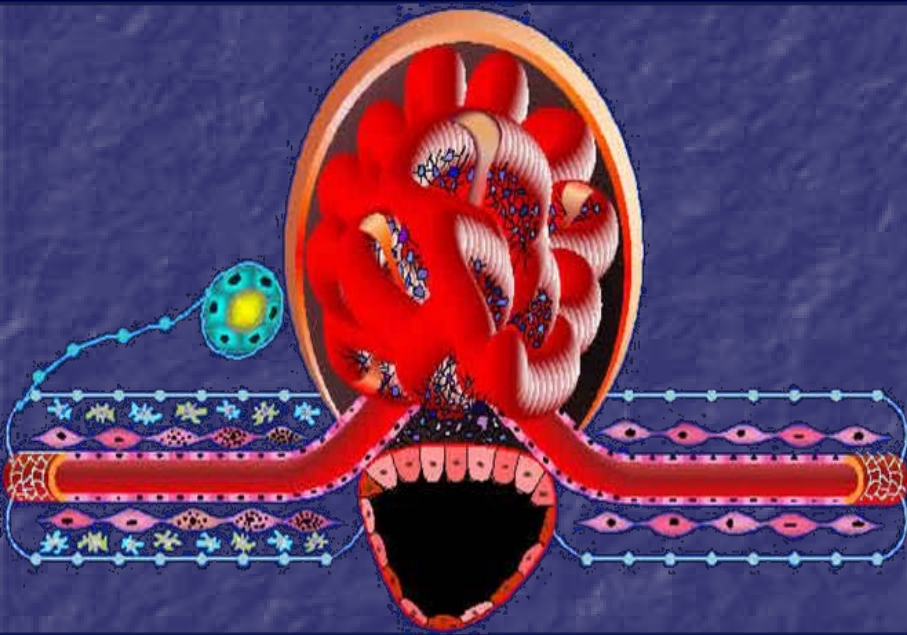
Circulation 2003;108:736

J Clin End Metab 2006;91

Kidney Int 2006;69:596



Ρεζιστίνη και Ρυθμός Σπειραματικής διήθησης (eGFR)



Ρεζιστίνη συσχετίζεται αρνητικά με eGFR σε ασθενείς με

- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με ή χωρίς ΣΔ ή/και υπέρταση

Hypertension 2007;50

Intern Soc Nephrol 2006;69

Kidney International 2006

- ΣΔ II

Hypertension 2007;50

Diabet Med 2003;20

- ΣΝ και $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Clin Chim Acta 2007;376

- Ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

Hypertension 2007;50

όμως



υπάρχουν μελέτες με αντίθετα ευρήματα:

Biochem Biophys Res Commun. 2001;285

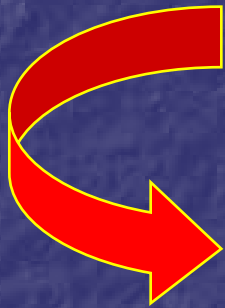
J Clin Endocrinol Metab. 2006;91

Obes Res 2002;10

Ρεζιστίνη και Απέκκριση αλβουμίνης ούρων

ρεζιστίνη συσχετίζεται θετικά με την απέκκριση αλβουμίνης ούρων

σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
σε διαβητικούς με ή χωρίς υπέρταση



μέσω ↑ **αντίστασης στην ινσουλίνη**
προαγωγή **υποκλινικής φλεγμονής** και
ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Intern Med. 2004;43:919–925

Kidney International 2006

Intern Soc Nephrol 2006;69

Diabet Med 2003;20

Ελάχιστες, με αντικρουόμενα αποτελέσματα μελέτες σε αμιγώς υπερτασικό πληθυσμό

Δεν υπάρχουν μελέτες για την σχέση ρεζιστίνης και μικροαλβουμινουρίας

Cardiovasc Res. 2006;69:76–85

Am J Nephrol. 2006;26:232–244 .

Hypertension 2007;50

Σκοπός της μελέτης

Να διερευνηθούν οι συσχετίσεις της **απέκκρισης της αλβουμίνης των ούρων**, εκφραζόμενης ως λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνης (A/K), με την ρεζιστίνη ορού και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), σε **υπερτασικούς, μη-διαβητικούς ασθενείς**

Πληθυσμός μελέτης

- ✓ 80 νεοδιαγνωσθείσες μη διαβητικές γυναίκες με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση σταδίου I-II
[μέση ηλικία =54 έτη, αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου =159/101 mmHg]

Κριτήρια αποκλεισμού

- Δευτεροπαθής υπέρταση
- Ιστορικό αθηροσκληρυντικής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας
- Σακχαρώδης διαβήτης (Σάκχαρο νηστείας >126 mg/dl)
- Πρωτεΐνουρία, νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού >1.4 mg/dl) ή $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- Οικογενής δυσλιπιδαιμία
- Θυρεοειδοπάθεια, Ηπατοπάθεια, Αναπνευστική Νόσος
- Άλλες συστηματικές νόσοι
- Ενεργός λοίμωξη
- $ΔΜΣ > 40 \text{ kg/m}^2$
- Θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων, λήψη αντιφλεγμονωδών, υπολιπιδαιμικών φάρμακων, κορτικοστεροειδών

Μεθοδολογία

- Δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν μεταξύ 8:00 π.μ. και 9:00 π.μ. για τον προσδιορισμό του μεταβολικού προφίλ και των επιπέδων ρεζιστίνης.
- *Resistin - sandwich ELISA system* (BioVendor, Heidelberg, Germany) with intra-assay and inter-assay coefficient of variation of 4.5% and 4.1% respectively, minimal detectable concentration of 0.2 µg/ml
- *eGFR εκτιμήθηκε με την MDRD formulae:*
$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female})$$
- *Μέση τιμή λόγου A/K :*
μέση τιμή δύο μη διαδοχικών μετρήσεων του λόγου A/K σε πρωϊνό δείγμα ούρων, with quantitative assay- coefficient of variation of 2.8% (DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland)

Ομάδες μελέτης

- Βάσει της μέσης τιμής του λόγου A/K

(η μέση τιμή δύο μη διαδοχικών μετρήσεων του λόγου A/K σε πρωινό δείγμα ούρων),

ο συνολικός πληθυσμός διαχωρίστηκε σε:

ΜΙΚΡΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΚΟΥΣ

$A/K = 30-300 \text{ mg/g}$

$n=22$

ΝΟΡΜΟΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΚΟΥΣ

$A/K < 30 \text{ mg/g}$

$n=58$

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Μικροαλβουρινουκοί (n=22)	Νορμοαλβουρινουκοί (n=58)	p
Ηλικία (χρόνια)	50±8.5	53±6.9	NS
ΔΜΣ (kg / m ²)	26.9±2.9	27.3±4.4	NS
Περίμετρο Μέσης (cm)	85±12.5	87.4±11.8	NS
Καπνιστές (%)	42	40	NS
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	158±14	160±19	NS
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	100±4	102±8	NS
Office Heart Rate (bpm)	79±10	80±7	NS
24-h ΣΑΠ (mmHg)	140±7	133±11	<0.05
24-h ΔΑΠ (mmHg)	85±5	85±8	NS
24-h Heart rate (bpm)	78±5	77±8	NS

ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, NS=non significant

Εργαστηριακά δεδομένα

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Μικροαλβουμινουρικοί (n=22)	Νορμοαλβουμινουρικοί (n=58)	p
Hct (%)	42±4	44±3	NS
Σάκχαρο (mg / dl)	88.6±6.3	94±10	NS
Κρεατινίνη ορού (mg / dl)	1±0.12	0.79±0.12	<0.0001
Ουρία (mg / dl)	40±8.5	31±7.5	0.008
eGFR (ml / min / 1.73m ²)	61.2±9.3	83.6±16.3	0.001
Ρεζιστίνη (ng / ml)	8.45±5.37	4.4±1.37	<0.0001
log ρεζιστίνης (ng / ml / g)	0.85±0.27	0.6±0.14	0.001
Ολική Χοληστερόλη (mg / dl)	215.7 ±26.5	228.7 ±28.4	NS
Τριγλυκερίδια (mg / dl)	106±52	92±34	NS
HDL- χοληστερόλη (mg / dl)	62±3	60±12	NS
LDL- χοληστερόλη (mg / dl)	161±5	158±18	NS

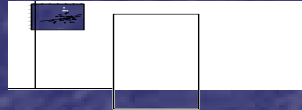
Hct=αιματοκρίτης; HDL=υψηλής πυκνότητας λιποπρωτείνη; LDL= χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνη, NS= non significant

Συσχετίσεις στο συνολικό πληθυσμό

✓ **Ρεζιστίνη** συσχετίστηκε:

- 24-h συστολική ΑΠ ($r=0.244$, $p<0.05$)
- ΔΜΣ ($r=0.369$, $p=0.001$)
- Α/Κ ($r=0.544$, $p<0.0001$)
- **log eGFR** ($r=-0.315$, $p=0.006$)

Συσχέτιση ρεζιστίνης με eGFR



$r = -0.315, p = 0.006$

log resistin
(ng / ml)

log eGFR
(ml / min / 1.73m²)

Πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης για τον λόγο Α/Κ στο συνολικό πληθυσμό

Parameters	Standardized beta coefficient	Standard error	t	p	R²
log ρεζιστίνης (ng / ml)	0.868	0.526	8.969	<0.0001	0.309
24-h διαστολική ΑΠ (mmHg)	0.173	0.156	1.870	<0.05	0.394
Λόγος μέσης/περιφέρειας	0.514	20.1	5.226	<0.0001	0.463
Δείκτης μάζας σώματος (kg / m²)	-0.516	0.322	-4.802	<0.0001	0.589
Ηλικία	-0.263	0.172	-2.771	0.008	0.641

Overall p-value<0.0001;

R2 value=0.641, Adjusted R2 value=0.607

Περιορισμοί

- ✓ *Cross-sectional study*
- ✓ *Μία μέτρηση των επιπέδων ρεζιστίνης*
- ✓ *Εκτίμηση GFR με MDRD*
- ✓ *Γυναίκες μέσης ηλικίας, μη διαβητικές*

Συμπεράσματα

- ✓ Σε *υπερτασικούς μη διαβητικούς ασθενείς*, η μικροαλβουμινουρία σχετίζεται με υπερρεζιστιναιμία και ελαττωμένο eGFR, αντανakλώντας διαφορετικούς μηχανισμούς καρδιονεφρικής βλάβης.
- ✓ Οι *ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί* μένει να καθοριστούν με μελλοντικές μελέτες.
- ✓ Η συσχέτιση της **ρεζιστίνης** με τον **λόγο A/K** και το **eGFR**, ενισχύει τον παθοφυσιολογικό της ρόλο στην εξέλιξη της βλάβης οργάνων στόχων.



Ευχαριστώ