



Kronik Böbrek Hastalığında *Retinol Bağlayıcı Protein-4* Düzeyindeki Artış Endotel Disfonksiyonun Yeni Bir Göstergesi mi ?

Gürkan Çelebi¹, İlker Taşçı¹, Mutlu Sağlam², Gökhan Özgür¹, Halil Yaman³,
Gökhan Erdem¹, M. İlker Yılmaz⁴

¹GATA İç Hastalıkları B.D., ²Radyoloji A.D., ³Biyokimya A.D., ⁴Nefroloji B.D.
Ankara

KBH VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

KBH

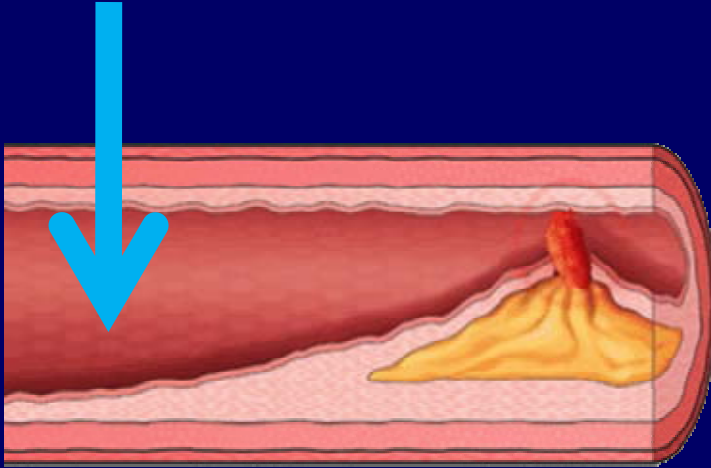
=

Kardiyovasküler
Hastalık

Foley RN ve ark. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 16-23
Sarnak MJ ve ark. Circulation 2003; 108: 2154-69

KBH ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU

- Endotel disfonksiyonu
 - Kardiyovasküler hastalık..
 - KBH...
 - GFR' nin normal sınırlar içerisinde olduğu 1. evreden itibaren başlar



Ross R. Nature 1993; 362: 801–9.
Yılmaz MI ve ark. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(5):1621-7.

ENDOTEL DİSFONKSİYONU NASIL ÖLÇÜLÜR?

- Biyokimyasal yöntemler
Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)
- Dinamik yöntemler
Endotel bağımlı vasküler dilatasyon

Kielstein JT ve ark. Am J Kidney Dis 2005; 46: 186-202.
Faulx MD ve ark..Am Heart J 2003; 145: 943-51.

RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN -4

- Molekül ağırlığı 21 kDa
- A vitamini bağlama ve transport
- Adipositokin
- Hepatosit, iskelet kası ve adipoz doku

Nature.2005;436:337-338



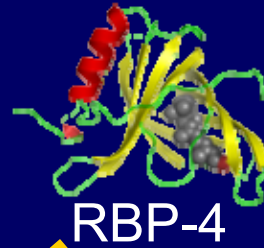
J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:



N Engl J Med 2006; 354: 2552-63.



Am J Hypertens. 2009;22(9):1001-6.



Diabetes Care 2006; 29: 2457-61.



Hepatol Res. 2009;39(10):972-8.



AMAÇ

- RBP-4 düzeyi KBH' nda evrelere göre deęişir mi?
- RBP-4'ün KBH'nda endotel disfonksiyonunun varlığını gösterebilir mi?
- RBP-4 KBH' da endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynuyor olabilir mi?

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grupları

Kontrol	Kronik Böbrek Hastalığı				
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
40	40	41	42	38	39

Kontrol
40

KBH
200

DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- KBH kriterlerine uygun olma
- VKİ < 30 kg/m²
- AKŞ < 100 mg/dl
- AKB < 140/90 mmHg
- LDL-K <160 mg/dl. Total-K <250 mg/dl. TG <200 mg/dl
- GFR' nin son 3 ay içerisinde stabil seyretmesi

DIŐLANMA KRİTERLERİ

- Yaş > 65
- Obezite (VKİ \geq 30)
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Diyabetes Mellitus
- Dislipidemi (T.kol \geq 250 mg/dl. LDL-K \geq 160 mg/dl)
- Aktif infeksiyon
- Sigara-Alkol kullanımı
- Hepatik, metabolik veya neoplastik hastalık

KAN ÖRNEKLERİ (OLGU/KONTROL)

- 12 saatlik açlık sonrası
- 3 tüp EDTA' sız, 4 tüp EDTA' lı (1.3 mg/dl dipotasyum EDTA)
- 4000 rpm-10 dk santrifüj
- 500 µl' lik epandorf
- -86°C' de saklama

BİYOKİMYASAL ANALİZ

- Glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total-K., TG, HDL-K., total protein ve albumin: Enzimatik kalorimetrik yöntem
- LDL-K: Fridewald formülü
- hsCRP: ELISA
- İnsülin: RIA
- İnsülin direnci: HOMA-IR formülü
- **RBP-4: ELISA**
- GFR: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

ENDOTEL BAĞIMLI VASKÜLER DİLATASYON (EBVD) ÖLÇÜMÜ

- ATL 500 12 M-hertz problu ultrasonografi sistemi
- Tüm vazoaaktif ilaçlar 24 saat önceden kesildi
- 12 saat açlığı takiben 15 dk istirahat sonrası brakiyal arter
- 400 µgr sublingual nitrogliserin uygulanarak nitrogliserin bağımlı dilatasyon



Cardiovascular Ultrasound 2007. 5:45

İSTATİKSEL ANALİZ

- Normal dağılıma uygunluk
 - Shapiro-Wilk testi
- Gruplar arasındaki farklar
 - ANOVA
- Alt gruplara ait parametrelerin kendi arasındaki farklar
 - Post Hoc analiz
- Korelasyon analizi
 - Pearson ve Spearman testi
- RBP-4'ün endotel disfonksiyonunu tespit etme gücü
 - Stepwise lineer regresyon analizi

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

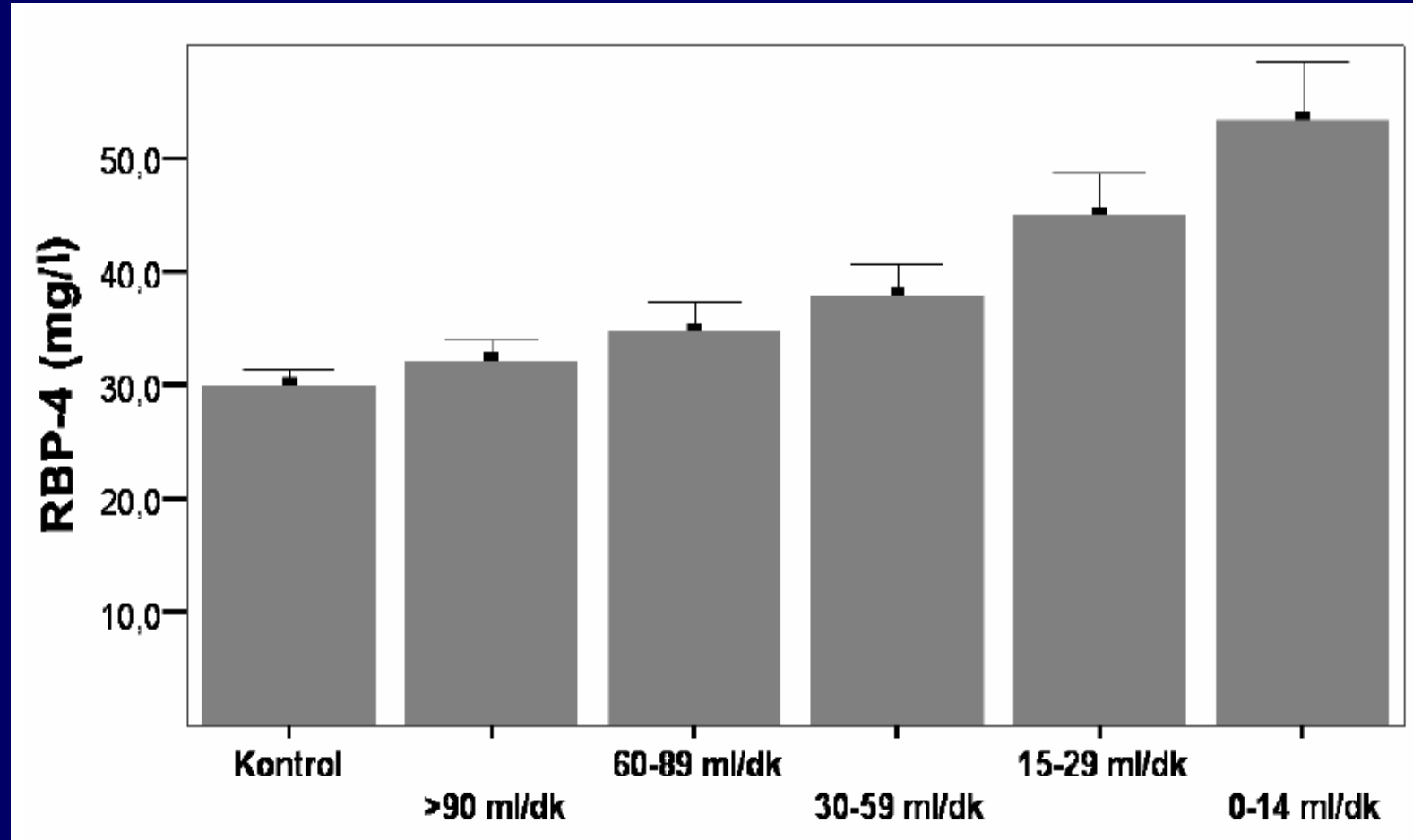
	Kontrol	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
Yaş (yıl)	50.63±10.27	47.40±11.80	48.32±9.82	48.95±13.79	52.05±11.67	49.38±11.44
Cinsiyet (erkek)	18	20	21	21	21	16
VKİ (kg/m ²)	25.94±1.98	26.51±2.27	26.98±2.82	25.73±2.50	26.08±3.02	25.18±2.78
SKB (mmHg)	130.53±5.31	134.80±8.63	135.78±10.56	132.52±8.74	132.24±10.68	133.36±8.78
DKB (mmHg)	82.90±2.70	82.75±4.10	83.51±3.24	85.02±4.09	84.39±5.96	83.59±3.66
Glukoz (mg/dl)	87.10±10.53	95.08±27.88	104.66±36.10	102.02±39.10	107.95±41.5	95.21±21.26
Total-K (mg/dl)	192.80±15.58	195.00±16.43	199.49±17.06	197.74±20.68	195.18±20.11	189.85±18.83
LDL-K (mg/dl)	119.65±11.09	125.53±17.47	125.56±13.96	123.52±15.16	125.32±14.09	119.10±21.28
HDL-K (mg/dl)	41.85±6.83	43.98±4.51	43.12±5.32	41.14±5.75	41.82±7.02	43.67±7.11
Trigliserid (mg/dl)	139.98±10.54	136.33±14.40	140.46±11.1	140.12±15.6	139.84±13.6	130.38±20.5
Total protein (g/dl)	6.96±0.47	7.00±0.30	6.67±0.55	6.95±0.46	6.94±0.33	6.46±0.50
Albumin (g/dl)	4.21±0.40	4.0445±0.28	3.96±0.35	4.19±0.39	3.99±0.32	3.82±0.31
Ürik asit (mg/dl)	4.29±0.78	4.35±0.96	4.70±1.24	6.56±1.13	7.069±1.05	7.75±1.19

12. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 19-23 Mayıs 2010

SONUÇLAR

	Kontrol	Evre-1	Evre-2	Evre-3	Evre-4	Evre-5
RBP-4 (mg/l)	29.99±4.94	32.11±6.01	34.815±8.1 2	37.98±8.81	45.00±11.8 6	53.32±16.3 5
EBVD (%)	9.03±1.183	8.45±0.67	7.37±0.41	7.09±0.60	6.48±0.77	5.36±0.77
hsCRP (mg/dl)	2.32±0.93	7.38±1.98	10.23±1.59	15.59±3.16	19.56±6.60	25.74±8.78
İnsülin (pmol/l)	6.54±1.32	6.80±1.32	6.76±1.35	7.32±1.69	6.79±1.42	7.32±1.33
HOMA-IR	1.41±0.34	1.62±0.67	1.75±0.69	1.89±1.14	1.80±0.80	1.72±0.50

SONUÇLAR



SONUÇLAR

Korelasyon analizi

	<i>beta</i>	<i>p</i>
EBVD (%)	-0.523	0.000
hsCRP (mg/l)	-0.542	0.000
RBP-4 (mg/l)	0.467	0.000
Albumin (g/dl)	0.490	0.000

ÇOKLU DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ

Model:

- GFR
- hsCRP
- RBP-4
- Albümin

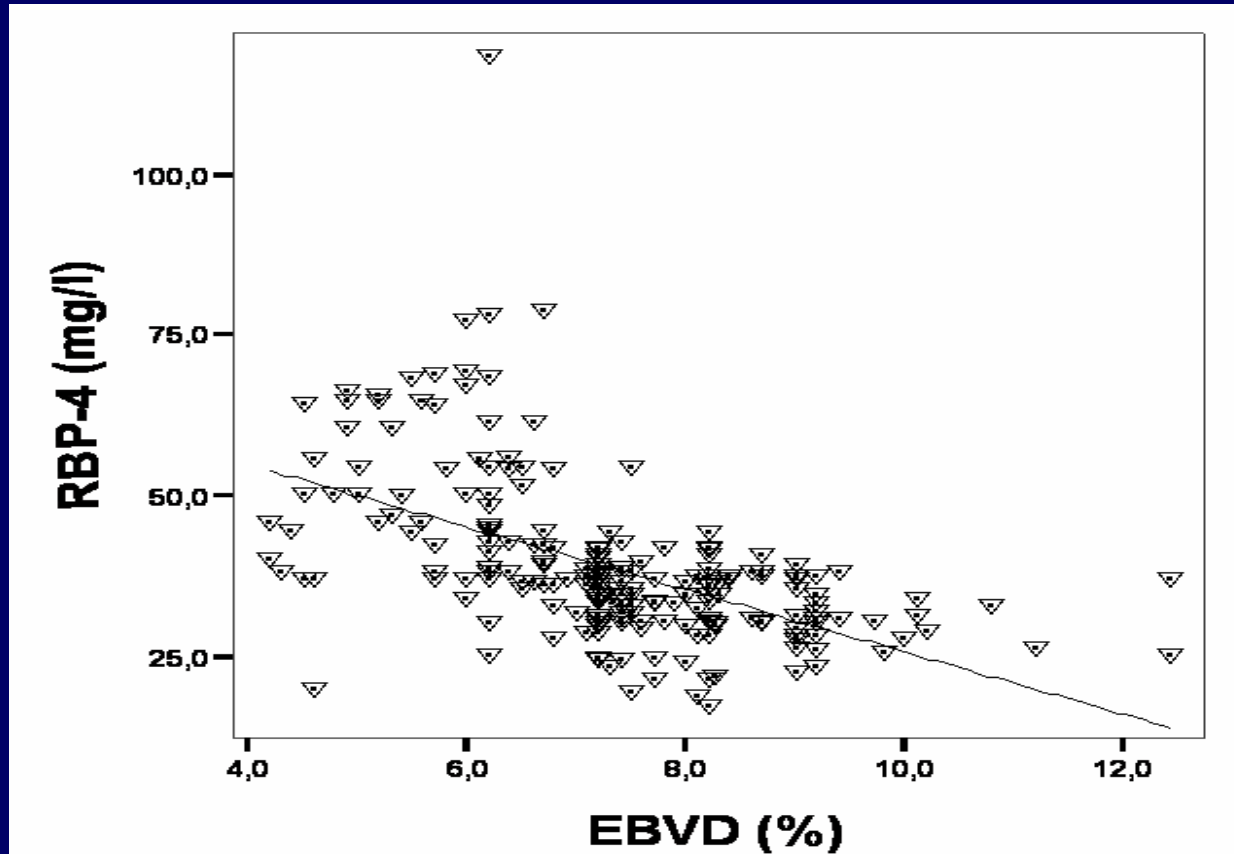
ÇOKLU DEĞİŞKENLİ REGRESYON ANALİZİ

Sabit parametre EBVD

	<i>beta</i>	<i>p</i>
GFR (ml/dk)	0.784	0.000
hsCRP (mg/l)	0.796	0.000
RBP-4 (mg/l)	0.800	0.000
Albumin (g/dl)	0.805	0.000

RBP-4 ve EBVD

Korelasyon grafiđi



TARTIŐMA VE SONUÇ

RBP-4

- KBH' da kan RBP-4 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.
- İleri evrelerde RBP-4 düzeyi artışı daha belirgindir.

RBP-4 ve İNFLAMASYON

- KBH' da inflamasyon artışı ile birlikte RBP-4 düzeyi yükseliyor olabilir.
- GFR azaldıkça RBP-4 klirensinin bozulmasına bağlı artıyor olabilir.

Balagopal P ve ark. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1971-4.

RBP-4 ve ENDOTEL DİSFONKSİYONU

- KBH' da RBP-4 düzeyi ile EBVD arasında negatif korelasyon...
 - İleri evrelerde daha belirgin !
- Kardiyovasküler olay sıklığı ileri evre KBH olgularında daha da yüksektir.

RBP-4 ve EBVD

- RBP-4 ve EBVD arasındaki ilişki KBH' da endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde RBP-4' ün yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

RBP-4 ve KLİNİK TAKİP

- GFR' den bağımsız olarak Evre-1 de yükselir
- Diyabetik nefropatide kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili
- Kan düzeyi yükseldikçe kardiyovasküler hastalık riski artar
- KBH'nda RBP-4 düzeyi ölçümü KVH riskinin belirlenmesinde kullanılabilir

Raila J ve ark. Kidney Int 2007; 72: 505-11.
Cabre A ve ark. J Intern Med 2007; 262: 496-503.

SONUÇ

- KBH olgularında kan RBP-4 düzeyi artmıştır
- Söz konusu artış ileri evrelerde daha belirgindir
- KBH'nda artan RBP-4 düzeyi hem inflamasyon hem de endotel fonksiyonu ile ilişkilidir

Teşekkür..

- Alper Sönmez
- Tayfun Eyileten
- Erdiñç Çakır
- Selim Kılıç
- Turgay Çelik
- Kayser Çağlar
- Yusuf Oğuz
- Abdulgaffar Vural
- Müjdat Yenicesu

