

Προγνωστική αξία των αδιποκινών στο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

The prognostic value of adipokines in ischemic stroke

Στ. Μπουζιανά,¹ Κ. Τζιόμαλος,¹
Α. Γούλας,² Α.Ι. Χατζητόλιος¹

St. Bouziana,¹ K. Tziomalos,¹
A. Goulas,² A.I. Hatzitolios¹

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,

¹1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Department of Medicine, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki,

²Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

²1st Laboratory of Pharmacology, Department of Medicine, School of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου και μία εκ των σημαντικότερων αιτιών αναπηρίας στις αναπτυγμένες χώρες. Οι ασθενείς με ΑΕΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νέου ΑΕΕ και άλλων καρδιαγγειακών επεισοδίων, κυρίως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η έγκαιρη διάγνωση ενός νέου επεισοδίου συνεισφέρει σημαντικά στην αποτελεσματική αντιμετώπιση και μείωση του ποσοστού αναπηρίας και θανάτων. Η παχυσαρκία θεωρείται σημαντικός καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου. Ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει ιδιότητες ενδοκρινούς αδένου, εκκρίνοντας κυτταροκίνες με ορμονική δράση, τις αδιποκίνες. Η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη και η ρεζιστίνη είναι οι περισσότερο μελετημένες, και θεωρείται ότι συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των αδιποκινών του ορού προσδίδει αυξητική αξία στους υπάρχοντες παραδοσιακούς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ. Επιπρόσθετη προγνωστική αξία συνεισφέρει η μελέτη των πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αδιποκίνες. Αυτοί μπορεί να συσχετίζονται με την πα-

ABSTRACT: Ischemic stroke represents the second commonest cause of death and one of the major causes of disability in the developed world. Patients with a history of stroke have high risk for a recurrent stroke and for other cardiovascular events. Accurate prediction of future events would contribute to effective treatment and reduction in morbidity and mortality. On the other hand, obesity is considered a major cardiovascular risk factor. The adipose tissue exhibits similar properties with other endocrine glands and secretes adipokines, which are cytokines with hormonal action. Adiponectin, leptin and resistin are the most studied adipokines and participate in the pathophysiological mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Measurement of serum adipokines appears to confer incremental value to existing traditional prognostic risk factors for stroke. Moreover, it has been found that the study of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes that code for adipokines could increase the predictive value of risk factors. SNPs may result in changes in the levels of serum adipokines. Therefore, evaluation of their presence and correlation with the corresponding serum levels are expected

Στυλιανή Μπουζιανά

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στίλπωνος Κυριακίδη 1,
546 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2313-304 536, Fax: 2310-994 773
e-mail: stellabouziana@yahoo.gr

Styliani Bouziana

1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
AHEPA Hospital, 1 Stilponos Kyriakidi street,
GR-546 36 Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2313-304 536, Fax: (+30) 2310-994 773
e-mail: stellabouziana@yahoo.gr

θολογική μεταβολή των επιπέδων των αδιποκινών και την εμφάνιση ΑΕΕ. Η ποσοτικοποίηση της έκφρασής τους και η συσχέτιση με τα αντίστοιχα επίπεδα ορού, θα βελτιώσει την προγνωστική ακρίβεια των υπάρχοντων κλινικών μοντέλων ΑΕΕ συνεισφέροντας στην έγκαιρη πρόληψή τους. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η βιολογική δράση των αδιποκινών αδιπονεκτίνη, ρεζιστίνη και λεπτίνη, συζητείται η προγνωστική αξία των επιπέδων τους στον ορό σε σχέση με την εμφάνιση και έκβαση των ΑΕΕ, καθώς και η σχέση των SNPs πολυμορφισμών της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης και του RETN -420C>G της ρεζιστίνης με την εμφάνιση ΑΕΕ. Τα αντιφατικά αποτελέσματα των υπάρχοντων κλινικών μελετών καθιστούν επιτακτική την περαιτέρω διερεύνηση της συσχέτισης των τριών αυτών αδιποκινών με τους διαφόρους υποτύπους των ΑΕΕ.

Λέξεις ευρετηρίου: Αδιποκίνες, αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SNPs πολυμορφισμοί, πρόγνωση.

1. Εισαγωγή

Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) ή άλλων καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι απαραίτητη για την εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης.¹ Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει την προγνωστική αξία εργαστηριακών παραμέτρων και έχουν αναπτυχθεί προγνωστικά κλινικά μοντέλα ανίχνευσης ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ.²⁻⁴ Ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα και τα υπάρχοντα μοντέλα περιορισμένης προγνωστικής αξίας.⁵

Έντονη ερευνητική δραστηριότητα έχει αναπτυχθεί για τη διεκρίνιση του ρόλου των αδιποκινών, μιας συνεχώς αυξανόμενης ομάδας πρωτεϊνών που παράγονται κυρίως από τον λιπώδη ιστό.^{6,7} Στις γνωστότερες αδιποκίνες συγκαταλέγονται η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και η λεπτίνη, ενώ στις λιγότερο μελετημένες η απελίνη, η βισφατίνη και η βασπίνη.^{2,8} Συμμετέχουν σε ποικίλες βιολογικές δράσεις όπως στην ομοιοστασία των επιπέδων γλυκόζης και λιπιδίων ορού, στη λειτουργία του ενδοθηλίου, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του πηκτικού μηχανισμού, καθώς και στην ανοσιακή απόκριση.⁹

Στην παχυσαρκία παρατηρείται συσσώρευση λιπιδίων και μακροφάγων στον λιπώδη ιστό και διαταραχή

to improve the predictive accuracy of existing clinical stroke models contributing to early prevention. In the present review, we summarize the biological role of the adipokines adiponectin, leptin and resistin and the prognostic value of their serum levels in the occurrence and outcome of ischemic stroke. We also discuss the relationship of SNPs of adiponectin, leptin, and the RETN -420C>G polymorphism of resistin in stroke occurrence. The conflicting results of the existing studies make it imperative to further investigate the correlation of these three adipokines with different stroke subtypes.

Key words: Adipokines, adiponectin, leptin, resistin, ischemic stroke, single nucleotide polymorphisms (SNPs), prognostic value.

των φυσιολογικών επιπέδων των αδιποκινών καθώς και της λειτουργίας τους. Οι παράγοντες αυτοί συντελούν στην εκδήλωση μιας υποκλινικής συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, αθηροσκλήρωσης και αντίστασης στην ινσουλίνη, προάγοντας έτσι την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (ΣΔ II), αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακής νόσου.⁹⁻¹¹ Οι αδιποκίνες θεωρείται ότι αποτελούν έναν από τους μοριακούς παθοφυσιολογικούς συνδετικούς κρίκους μεταξύ παχυσαρκίας και ΑΕΕ.

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφεται η βιολογική δράση των κυριότερων αδιποκινών (αδιπονεκτίνη, ρεζιστίνη και λεπτίνη), συζητείται η προγνωστική αξία των επιπέδων τους στον ορό σε σχέση με την εμφάνιση και έκβαση των ΑΕΕ, καθώς και η σχέση των πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεση αυτών των αδιποκινών με την εμφάνιση ΑΕΕ.

2. Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Για τη συγγραφή της ανασκόπησης έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed για άρθρα που δημοσιεύτηκαν ως τον Ιούνιο του 2014 με λέξεις κλειδιά "adipokines OR leptin OR resistin OR adiponectin AND stroke". Αρχικά ανευρέθησαν 342 άρθρα σχετικά με το θέμα. Επίσης, ελέγχθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές των ανευρεθέντων άρθρων για άλλα σχετικά άρθρα.

3. Βιολογικός ρόλος των αδιποκινών

3.1. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 247 αμινοξέων που κωδικοποιείται από το *ADIPOQ* γονίδιο και παράγεται από τα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Ασκή τις δράσεις της με την πρόσδεσή της στους υποδοχείς της (*AdipoR1* and *AdipoR2*) οι οποίοι εκφράζονται στους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό.⁹ Στο αίμα κυκλοφορούν τρεις μορφές ισομερών (τριμερές χαμηλού μοριακού βάρους, εξαμερές μέσου μοριακού βάρους και πολυμερές μεγάλου μοριακού βάρους) των οποίων ο ακριβής ρόλος δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος, αλλά πιθανολογείται ότι το ποσοστό καθενός στη συνολική κυκλοφορούσα αδιπονεκτίνη μπορεί να έχει διαφορετικό αποτέλεσμα στη συνολική δράση, καθώς το μεγάλο μοριακού βάρους ισομερές φαίνεται να έχει ισχυρότερες αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες.^{12,13} Τα επίπεδα στον ορό σχετίζονται με το φύλο (υψηλότερα στις γυναίκες), την ηλικία και την εθνότητα, και παρουσιάζουν μεγάλο εύρος (1–30 μg/mL, ενώ στον υγιή πληθυσμό κυμαίνονται μεταξύ 6–20 μg/mL). Αυξάνουν μετά από παρατεταμένη νηστεία και μεγάλη μείωση του σωματικού βάρους.^{11,14} Τα επίπεδα της αδι-

πονεκτίνης είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.¹⁵

Η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει ποικίλες ευεργετικές δράσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης και των λιπιδίων καθώς και στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες φαίνονται στον πίνακα 1.^{6,7,9,11,16}

3.2. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *LEP* και παράγεται από τον λιπώδη ιστό.¹⁷ Η παραγωγή της αυξάνεται ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα (ινσουλίνη, γλυκόζη, TNF-α, ιντερλευκίνη-1, γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα) καθώς και στη νεφρική ανεπάρκεια. Ελαττώνεται υπό την επίδραση κατεχολαμινών, ανδρογόνων και θυρεοειδικών ορμονών. Υποδοχείς της λεπτίνης έχουν βρεθεί στο ενδοθήλιο και στο αγγειακό τοίχωμα. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα λόγω των μεγαλύτερων αποθεμάτων λίπους σε σχέση με τους άνδρες και της διαφορετικής επίδρασης των φυλετικών ορμονών.¹⁴

Οι δράσεις της λεπτίνης αναπτύσσονται στον πίνακα 1.^{9,18–20} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, με αποτέλεσμα να αμβλύνονται οι ευνοϊκές

Πίνακας 1. Κυριότερες βιολογικές δράσεις της αδιπονεκτίνης, λεπτίνης και ρεζιστίνης.

Αδιποκίνη	Βιολογικές δράσεις
Αδιπονεκτίνη	<ul style="list-style-type: none"> ↑ οξειδωση των λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μυς ↓ παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ ↓ συστηματική φλεγμονή ↓ προσκόλληση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα ↓ πρόσληψη της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα ↓ πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας ↑ ευαισθησία στην ινσουλίνη
Λεπτίνη	<ul style="list-style-type: none"> Σηματοδοτεί το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την όρεξη ↑ συστηματική φλεγμονή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος ↓ ινωδόλυση, ↑ συσσώρευση αιμοπεταλίων ↓ απόπτωση ↑ νευρογένεση, αγγειογένεση, σχηματισμός συνάψεων Ρύθμιση αιματικής κυκλοφορίας και μεταβολισμού του εγκεφάλου
Ρεζιστίνη	<ul style="list-style-type: none"> Πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ↑ μετατροπή μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα ↑ οξειδωτικού στρες

επιδράσεις της στον μεταβολισμό των υδατανθράκων (ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη) και να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ II.^{9,11,21}

3.3. Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη είναι πολυπεπτίδιο 114 αμινοξέων που ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών πλούσιων σε κυστεΐνη. Στα πειραματόζωα παράγεται αποκλειστικά από τον λιπώδη ιστό. Στον άνθρωπο παράγεται κυρίως από μακροφάγα και μονοκύτταρα και σε μικρότερο ποσοστό από τα λιπώδη κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τον σπλήνα και τον μυελό των οστών.^{10,22} Στο αίμα κυκλοφορούν διμερείς, τριμερείς και ολιγομερείς ισομορφές της ρεζιστίνης. Οι τελευταίες φαίνεται ότι επάγουν ισχυρότερα την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα ολιγομερή δημιουργούνται από την ένωση τριμερών με δισουλφιδικούς δεσμούς.^{4,10,23} Οι φυσιολογικές τιμές της ρεζιστίνης κυμαίνονται από 5–20 ng/mL, ενώ αυξάνουν στην παχυσαρκία και στη νεφρική ανεπάρκεια.^{10,24} Εκλυτικοί παράγοντες έκκρισης της ρεζιστίνης είναι η γλυκόζη, η ινσουλίνη και η φλεγμονή.²² Ωστόσο, η ακριβής σχέση της ρεζιστίνης με τη φλεγμονή δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.^{10,22,25} Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ρεζιστίνη, όπως και η αδιπονεκτίνη, είναι δείκτες χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής.²⁴

Οι βιολογικές δράσεις της ρεζιστίνης φαίνονται στον πίνακα 1.^{9–11,22,25,26}

4. Προγνωστική αξία των επιπέδων των αδιποκινών στον ορό σε σχέση με την εμφάνιση ΑΕΕ

Λόγω της άμεσης σύνδεσης των αδιποκινών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ II, παχυσαρκία), πλήθος μελετών έχει διερευνήσει τη σχέση των αδιποκινών με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ. Πρόσφατα, η μελέτη PRIME έδειξε ότι ο προσδιορισμός των αδιποκινών του ορού βελτιώνει την προγνωστική αξία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ.^{2,8} Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα των αδιποκινών απορρυθμίζονται σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση ισχαιμικού ΑΕΕ.^{27,28} Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να εκτίμησαν τη συσχέτιση των αδιποκινών με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

4.1. Προγνωστική αξία των επιπέδων της αδιπονεκτίνης στον ορό

Μελέτες σε διαφόρους πληθυσμούς έχουν συσχετίσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης με την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων.^{14,29} Η έρευνα σχετικά με την αδιπονεκτίνη και τα ΑΕΕ είναι ωστόσο περιορισμένη και με αντιφατικά αποτελέσματα.¹¹

Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώτου ΑΕΕ.³⁰ Ωστόσο, μετά από διόρθωση για την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, δεν διαπιστώθηκε ανεξάρτητη σχέση μεταξύ επιπέδων αδιπονεκτίνης και κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ.³⁰ Αντιθέτως, άλλες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης του ορού, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη και δεικτών υποκλινικής φλεγμονής.^{8,14,29} Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν διόρθωσε για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ή αντίστασης στην ινσουλίνη, που σχετίζονται στενά τόσο με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης όσο και με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{8,14,29} Πράγματι, υποστηρίζεται πως η αδιπονεκτίνη δεν είναι προγνωστικός δείκτης αλλά βιολογικός δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ μετά από διόρθωση για την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή για τον δείκτη μάζας σώματος.^{12,29,31–34} Η μεγάλη ετερογένεια στα αποτελέσματα αυτών και άλλων συναφών μελετών ενδεχομένως οφείλεται επιπλέον στη μη ανάλυση των υποτύπων του ΑΕΕ ή στη μη αξιολόγηση των διαφορετικών ισομερών της αδιπονεκτίνης. Πράγματι, υπάρχει διαφορετική σχέση της αδιπονεκτίνης με τους ποικίλους υποτύπους του ΑΕΕ, που φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο και την εθνότητα. Ενώ έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση χαμηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης με τα αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ,^{35,36} για τους υπόλοιπους υποτύπους (καρδιοεμβολικά και κενοτοπιώδη) τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Ασθενείς με καρδιοεμβολικό ΑΕΕ έχουν υψηλότερα επίπεδα,¹⁶ ενώ άλλες μελέτες δεν έδειξαν σημαντική σχέση αδιπονεκτίνης και καρδιοεμβολικού ΑΕΕ.³⁵ Σχετικά με τα ισομερή της αδιπονεκτίνης, λίγες μελέτες έχουν αναλύσει τον ρόλο τους στη δράση της συνολικής αδιπονεκτίνης. Οι διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών μπορεί να οφείλονται στο διαφορετικό ποσοστό περιεκτικότητας των ισομερών αδιπονεκτίνης στον ορό.¹⁴

Σε μελέτες όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην οξεία φάση του ΑΕΕ, δεν αποδείχθηκε εάν οι

καταγραφείσες διακυμάνσεις είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα του ΑΕΕ.¹² Η παροδική αύξηση των επιπέδων αδιπονεκτίνης κατά την οξεία φάση ερμηνεύθηκε ως απάντηση του οργανισμού με στόχο την επιδιόρθωση της ισχαιμικής βλάβης¹⁶ ή λόγω των νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων της αδιπονεκτίνης.^{37,38} Τα αυξημένα επίπεδα μπορεί επίσης να αντανakλούν την ελαττωμένη απέκκριση από τους νεφρούς, καθώς πολλοί ασθενείς με ΑΕΕ έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Υπάρχουν όμως και μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα, όπου τα επίπεδα αδιπονεκτίνης παραμένουν χαμηλά από τις πρώτες μέρες του ΑΕΕ μέχρι και 6 μήνες μετά, σε σχέση με υγιή πληθυσμό διαφόρων εθνοτήτων.^{35,39–41} Πιθανόν τα αποτελέσματα αυτά να οφείλονται στην παραγωγή των κυτταροκινών TNF-α και ιντερλευκίνη-6, που καταστέλλουν την έκκριση αδιπονεκτίνης.⁴¹

Όσον αφορά στη σχέση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της βαρύτητας και έκβασης του ΑΕΕ, μια μελέτη σε ιαπωνικό πληθυσμό κατέδειξε θετική συσχέτιση αυξημένων επιπέδων αδιπονεκτίνης με τη βαρύτητα του επεισοδίου.³⁶ Επίσης, υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης κατά την εισαγωγή ήταν παράγοντας κακής πρόγνωσης σε όλους τους υποτύπους του ΑΕΕ, αλλά κυρίως στα αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ. Αυτή η σχέση μπορεί να αντανakλά τη βαρύτητα του ΑΕΕ και το μέγεθος της βλάβης κατά την εισαγωγή.¹⁶

Τέλος, σε σχέση με τη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ, σε μελέτη 552 ασθενών βρέθηκε πως επίπεδα αδιπονεκτίνης >11,7 μg/mL ήταν παράγοντας κινδύνου εμφάνισης δευτέρου ΑΕΕ.³⁶ Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη με Έλληνες ασθενείς δεν ανέδειξε την αδιπονεκτίνη ως προγνωστικό δείκτη βαρύτητας του επεισοδίου, εμφάνισης δευτέρου ΑΕΕ ή συνολικής θνητότητας.³⁸

4.2. Προγνωστική αξία των επιπέδων της λεπτίνης στον ορό

Η λεπτίνη είναι πολύ λιγότερο μελετημένη από την αδιπονεκτίνη και τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι εξίσου αμφιλεγόμενα. Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στον γενικό πληθυσμό αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΑΕΕ.³⁴ Ωστόσο, στη μελέτη αυτή δεν έγινε διόρθωση για την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη ή μεταβολικού συνδρόμου.³⁴ Επιπλέον, η σχέση μεταξύ λεπτίνης και ΑΕΕ φαίνεται να εξαρτάται και από την εθνότητα, καθώς μελέτη σε Αφροαμερικανούς δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ.¹⁴ Αναφορικά με τους υποτύπους των ΑΕΕ, οι ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης στον

ορό κατά την οξεία φάση του επεισοδίου σε σχέση με τους άλλους υποτύπους ΑΕΕ.³⁵ Τα αποτελέσματα των ανωτέρω κλινικών μελετών έρχονται σε αντίθεση μ' αυτά των πειραματικών μοντέλων, στα οποία περιγράφηκε ευεργετική επίδραση της λεπτίνης στο ΑΕΕ.^{18,42}

4.3. Προγνωστική αξία των επιπέδων της ρεζιστίνης στον ορό

Οι μελέτες σχετικά με τον ρόλο της ρεζιστίνης στο ΑΕΕ είναι περιορισμένες και αντιφατικές. Δεν είναι εξακριβωμένο εάν η ρεζιστίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα εκδήλωσης ΑΕΕ ή απλώς έναν δείκτη της φλεγμονώδους κατάστασης του οργανισμού.²⁴ Φαίνεται ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων της ρεζιστίνης προσφέρει επιπλέον αξία στην ικανότητα των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου να προβλέπουν την εμφάνιση ΑΕΕ.² Τα υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης στον ορό έχουν συνδεθεί –ανεξάρτητα από κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη– με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και αυξημένη θνητότητα, αν και καμία από τις μελέτες δεν διόρθωσε για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ή αντίστασης στην ινσουλίνη.^{8,31,43,44} Επίσης, ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ είχαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης σε σχέση με τους άλλους τύπους ΑΕΕ. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν η αύξηση αυτή είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα του ΑΕΕ.^{45–47} Σχετικά με τη βαρύτητα του ΑΕΕ, σε μια μικρή μελέτη υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης συσχετίστηκαν με πιο εκτεταμένη νευρολογική βλάβη.⁴⁸ Ακόμη, σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ (κυρίως αθηροθρομβωτικού τύπου), οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ρεζιστίνης στον ορό κατά την εισαγωγή σχετίστηκαν με δυσμενέστερη πρόγνωση μετά από 5ετή παρακολούθηση. Παρουσιάζει ενδιαφέρον η παρατήρηση ότι σε επανέλεγχο των ασθενών μετά από ένα έτος, οι συγκεντρώσεις της ρεζιστίνης ήταν στα ίδια επίπεδα με αυτά της εισαγωγής, ενώ η συγκέντρωση της CRP είχε ελαττωθεί.²⁴

5. Προγνωστική αξία των γονιδιακών πολυμορφισμών των αδιποκινών στο ΑΕΕ

Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί η σχέση των πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs, single nucleotide polymorphisms) των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αδιποκίνες με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Οι SNPs επηρεάζουν τα επίπεδα των αδιποκινών στον ορό ή δρουν ως αυτόνομοι παράγοντες.^{44,46,49–51}

Οι SNPs των γονιδίων της αδιπονεκτίνης, της λεπτίνης και του υποδοχέα της λεπτίνης φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και συναφών μεταβολικών επιπλοκών.¹⁷ Στο πλέον μελετημένο γονίδιο, αυτό της αδιπονεκτίνης (*ADIPOQ*), το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q27 και περιέχει 3 εξόνια, έχουν ανιχνευθεί 42 SNPs. Το *ADIPOQ* έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, ΣΔ II και καρδιαγγειακής νόσου. Το γονίδιο της λεπτίνης (*LEP*), απαντά στο 7q31 χρωμόσωμα και περιέχει κι αυτό 3 εξόνια.^{17,23,52} Πολυμορφισμοί των 2 γονιδίων φαίνεται πως ρυθμίζουν τα επίπεδα των αντίστοιχων αδιποκινών στον ορό, αν και η σχέση αυτή εξαρτάται από το φύλο και την εθνότητα.^{23,49,52-55} Εκτιμάται ότι ποσοστό 30–70% των αποκλίσεων της αδιπονεκτίνης από τις φυσιολογικές τιμές της οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες.¹⁷ Σε διαφόρους πληθυσμούς, ορισμένοι SNPs –κυρίως της αδιπονεκτίνης– σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ^{50,56,57} και αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.^{49,51} Ενώ ορισμένοι SNPs της αδιπονεκτίνης οδηγούν σε χαμηλά αντίστοιχα επίπεδα στον ορό, που συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ – ανεξάρτητα από κλασικούς παράγοντες κινδύνου,⁵⁶ άλλοι SNPs φαίνεται να προσφέρουν προστασία έναντι του ΑΕΕ.⁵⁷

Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη ρεζιστίνη ονομάζεται *RETN*, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13.3 και αποτελείται από 4 εξόνια και 3 ιντρόνια.⁵⁸ Οι SNPs του προαγωγέα και των ιντρονίων του *RETN* και η πιθανή συμμετοχή τους στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΑΕΕ έχουν αποτελέσει αντικείμενο αρκετών μελετών.⁴⁷ Το 70% της διακύμανσης των επιπέδων της ρεζιστίνης φαίνεται να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες.⁴⁶ Έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα οι πολυμορφισμοί του προαγωγέα της 5' περιοχής του *RETN* και κυρίως ο -420 C>G (rs1862513) πολυμορφισμός. Οι ομοζυγώτες CC εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό διαφόρων εθνοτήτων, ενώ οι GG σε πολύ μικρότερο ποσοστό.⁵⁸⁻⁶⁰ Στους Καυκάσιους δεν φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ του -420 C>G SNP και των επιπέδων της ρεζιστίνης.^{59,61} Ο -420 C>G SNP είναι πιθανό να συμμετέχει στην προαγωγή της φλεγμονής, καθώς έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα CRP.⁶² Έχει επίσης συνδεθεί με την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου μέσω των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (αντίσταση στην ινσουλίνη, αθηροσκλήρωση, ΣΔ II, παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο) αλλά και ανεξάρτητα από αυτούς.^{22,25,59,63,64} Λίγες μελέτες έχουν συσχετίσει τον -420 C>G SNP με τα ΑΕΕ, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Σε Ιάπωνες, άτομα με GG ή CG γονότυπο είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΑΕΕ,

σε σχέση με τους ομοζυγώτες CC.^{46,47} Παρόμοια σχέση του GG γονότυπου με τον κίνδυνο ΑΕΕ διαπιστώθηκε και σε φινλανδικό πληθυσμό.⁶⁵ Παραμένει ωστόσο άγνωστο εάν αυτή η σχέση αντανάκλα την επίδραση του γονότυπου στα επίπεδα ορού της ρεζιστίνης ή αποτελεί ευθέως ανεξάρτητη σχέση.⁴⁶

6. Συμπεράσματα

Οι τρεις πιο μελετημένες αδιποκίνες, αδιπονεκτίνη, λεπτίνη και ρεζιστίνη, ασκούν πολύπλοκες δράσεις στην ομοιοστασία της γλυκόζης, στη φλεγμονή και στην καρδιαγγειακή λειτουργία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που συσχετίζουν τα επίπεδα αυτών των αδιποκινών με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ είναι αντικρουόμενα. Επίσης, πολλές παρεμβάσεις που επηρεάζουν τα επίπεδα των αδιποκινών (απώλεια βάρους, στατίνες, αντιδιαβητικά φάρμακα) σχετίζονται επίσης με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ.⁹ Ωστόσο, οι παρεμβάσεις αυτές επηρεάζουν παράλληλα και άλλους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, επομένως δεν είναι σαφές αν η μεταβολή των επιπέδων των αδιποκινών συμβάλλει και σε ποιον βαθμό στην πρόληψη των ΑΕΕ. Απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ, για να διαπιστωθεί αν ο προσδιορισμός των επιπέδων των αδιποκινών στον ορό ή των πολυμορφισμών τους θα μπορούσε να συμβάλει στη διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ και στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψή τους. Μεγάλες μελέτες με διόρθωση για όλους τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και ιδιαίτερα της παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου, αντίστασης στην ινσουλίνη και υποκλινικής φλεγμονής, καθώς και μελέτες μενδέλειας τυχαιοποίησης σε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με εκ γενετής παθολογικά επίπεδα αδιποκινών, ενδεχομένως αποτελούν το ιδανικό είδος μελετών για να διερευνηθεί καλύτερα η συσχέτιση των αδιποκινών με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ.

Βιβλιογραφία

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2014, 45:2160–2236
2. Prugger C, Luc G, Haas B et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33:659–666
3. Giannopoulos S, Kosmidou M, Hatzitolios AI et al. Measurements of endothelin-1, C-reactive protein and fibrinogen plasma levels

- in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2008, 30:727–730
4. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A et al. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009, 40:e380–e389
 5. König IR, Ziegler A, Bluhmki E et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke* 2008, 39:1821–1826
 6. Li FY, Cheng KK, Lam KS et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta Physiol (Oxf)* 2011, 203:167–180
 7. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecul Cellul Endocrinol* 2010, 314:1–316
 8. Prugger C, Luc G, Haas B et al. Adipocytokines and the risk of ischemic stroke: the PRIME Study. *Ann Neurol* 2012, 71:478–486
 9. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A et al. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010, 11:122–135
 10. Ding Q, White SP, Ling C et al. Resistin and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2011, 21:20–27
 11. Savopoulos C, Michalakis K, Apostolopoulou M et al. Adipokines and stroke: a review of the literature. *Maturitas* 2011, 70:322–327
 12. Hao G, Li W, Guo R et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013, 228:29–35
 13. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:255–263
 14. Bidulescu A, Liu J, Chen Z et al. Associations of adiponectin and leptin with incident coronary heart disease and ischemic stroke in african americans: the jackson heart study. *Front Public Health* 2013, 1:16
 15. Martinez Cantarin MP, Waldman S, Doria C et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end - stage renal disease. *Kidney Int* 2013, 83:487–494
 16. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism* 2014, May 2 pii: S0026–0495(14)00136-X. doi: 10.1016/j.metabol.2014.04.012
 17. Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in adipokine genes AdipoQ, Lep and LepR are associated with risk for obesity-related metabolic disease: The modulatory role of gene-nutrient interactions. *J Obes* 2011, 2011:168659
 18. Avraham Y, Davidi N, Lassri V et al. Leptin induces neuroprotection neurogenesis and angiogenesis after stroke. *Curr Neurovasc Res* 2011, 8:313–322
 19. Avraham Y, Dayan M, Lassri V et al. Delayed leptin administration after stroke induces neurogenesis and angiogenesis. *J Neurosci Res* 2013, 91:187–195
 20. Pan W, Hsouchou H, Jayaram B et al. Leptin action on nonneuronal cells in the CNS: potential clinical applications. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1264:64–71
 21. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 189:47–60
 22. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J* 2013, 37:404–414
 23. Lau CH, Muniandy S. Adiponectin and resistin gene polymorphisms in association with their respective adipokine levels. *Ann Hum Genet* 2011, 75:370–382
 24. Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2007, 378:78–85
 25. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab* 2011, 22:259–265
 26. Qasim AN, Metkus TS, Tadesse M et al. Resistin gene variation is associated with systemic inflammation but not plasma adipokine levels, metabolic syndrome or coronary atherosclerosis in nondiabetic Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 70:698–705
 27. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke severity and outcome. *World J Hepatol* 2013, 5:621–626
 28. Ying I, Saposnik G, Vermeulen MJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease and acute ischemic stroke. *Epidemiology* 2011, 22:129–130
 29. Lindberg S, Mogelvang R, Pedersen SH et al. Relation of serum adiponectin levels to number of traditional atherosclerotic risk factors and all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (from the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2013, 111:1139–1145
 30. Stott DJ, Welsh P, Rumley A et al. Adipocytokines and risk of stroke in older people: a nested case-control study. *Int J Epidemiol* 2009, 38:253–261
 31. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke* 2011, 42:1813–1820
 32. Arregui M, Buijsse B, Fritsche A et al. Adiponectin and risk of stroke: prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2014, 45:10–17
 33. Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CS et al. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013, 14:555–567
 34. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH et al. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke* 2013, 44:3–8
 35. Kim BJ, Lee SH, Ryu WS et al. Adipocytokines and ischemic stroke: differential associations between stroke subtypes. *J Neurol Sci* 2012, 312:117–122
 36. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K et al. High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality. *J Neurol Sci* 2011, 304:102–106
 37. Miao J, Shen LH, Tang YH et al. Overexpression of adiponectin improves neurobehavioral outcomes after focal cerebral ischemia in aged mice. *CNS Neurosci Ther* 2013, 19:969–977
 38. Marousi SG, Theodorou GL, Karakantza M et al. Acute post-stroke adiponectin in relation to stroke severity, progression and 6 month functional outcome. *Neurol Res* 2010, 32:841–844
 39. Pera J, Dziedzic T, Szczudlik A et al. Temporal changes of adiponectin plasma levels in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2013, 35:988–991
 40. Baranowska B, Kochanowski J, Grudniak M et al. Decreased total serum adiponectin and its isoforms in women with acute ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32:711–715
 41. Marousi S, Theodorou G, Karakantza M et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting,

- suppressed anti-inflammatory role. *Acta Neurol Scand* 2010, 121:277–284
42. Avraham Y, Davidi N, Porat M et al. Leptin reduces infarct size in association with enhanced expression of CB2, TRPV1, SIRT-1 and leptin receptor. *Curr Neurovasc Res* 2010, 7:136–143
 43. Weikert C, Westphal S, Berger K et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2647–2653
 44. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013, 8:e64729
 45. Osawa H, Doi Y, Makino H et al. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2009, 18:60
 46. Nakashima E, Watarai A, Tsukahara T et al. Association of resistin polymorphism, its serum levels and prevalence of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig* 2010, 1:154–158
 47. Tsukahara T, Nakashima E, Watarai A et al. Polymorphism in resistin promoter region at -420 determines the serum resistin levels and may be a risk marker of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2009, 84:179–186
 48. Kochanowski J, Grudniak M, Baranowska-Bik A et al. Resistin levels in women with ischemic stroke. *Neuro Endocrinol Lett* 2012, 33:603–607
 49. Bevan S, Meidtnier K, Lorenz M et al. Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness. *Stroke* 2011, 42:1510–1514
 50. My-Young C, Ok-Sun B, Min-Ho C et al. Association of the adiponectin gene variations with risk of ischemic stroke in a Korean population. *Yonsei Med J* 2011, 52:20–25
 51. Patel S, Flyvbjerg A, Kozakova M et al. Variation in the ADIPOQ gene promoter is associated with carotid intima media thickness independent of plasma adiponectin levels in healthy subjects. *Eur Heart J* 2008, 29:386–393
 52. Tanimura D, Shibata R, Izawa H et al. Relation of a common variant of the adiponectin gene to serum adiponectin concentration and metabolic traits in an aged Japanese population. *Eur J Hum Genet* 2011, 19:262–269
 53. Wassel CL, Pankow JS, Jacobs DR Jr et al. Variants in the adiponectin gene and serum adiponectin: the Coronary Artery Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18:2333–2338
 54. Cohen SS, Gammon MD, North KE et al. ADIPOQ, ADIPOR1, and ADIPOR2 polymorphisms in relation to serum adiponectin levels and BMI in black and white women. *Obesity (Silver Spring)* 2011, 19:2053–2062
 55. Heid IM, Henneman P, Hicks A et al. Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. *Atherosclerosis* 2010, 208:412–420
 56. Liu F, He Z, Deng S et al. Association of adiponectin gene polymorphisms with the risk of ischemic stroke in a Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2011, 38:1983–1988
 57. Hegener HH, Lee IM, Cook NR et al. Association of adiponectin gene variations with risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control study. *Clin Chem* 2006, 52:2021–2027
 58. Chi S, Lan C, Zhang S et al. Association of -394C>G and -420C>G polymorphisms in the RETN gene with T2DM and CHD and a new potential SNP might be exist in exon 3 of RETN gene in Chinese. *Mol Cell Biochem* 2009, 330:31–38
 59. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K et al. Effect of the -420C/G variant of the resistin gene promoter on metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. *J Intern Med* 2007, 262:104–112
 60. Ukkola O, Kunnari A, Kesäniemi YA. Genetic variants at the resistin locus are associated with the plasma resistin concentration and cardiovascular risk factors. *Regul Pept* 2008, 149:56–59
 61. Hivert MF, Manning AK, McAteer JB et al. Association of variants in RETN with plasma resistin levels and diabetes-related traits in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2009, 58:750–756
 62. Tang NP, Wang LS, Yang L et al. A polymorphism in the resistin gene promoter is related to increased C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45:1471–1475
 63. Tang NP, Wang LS, Yang L et al. A polymorphism in the resistin gene promoter and the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 68:82–87
 64. El-Shal AS, Pasha HF, Rashad NM. Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. *Gene* 2013, 515:233–238
 65. Kunnari A, Ukkola O, Kesäniemi YA. Resistin polymorphisms are associated with cerebrovascular disease in Finnish Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005, 22:583–589

Ημερομηνία Υποβολής 30/08/2014
 Ημερομηνία Έγκρισης 14/11/2014