

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SERUM
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DURSUN DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2008

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SERUM
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ÖZTÜRK


TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. DURSUN DURSUNOĞLU

DENİZLİ, 2008

Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU danışmanlığında Dr. Mehmet ÖZTÜRK tarafından yapılan “Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

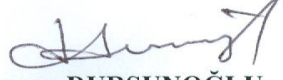
BAŞKAN Prof. Dr. Mustafa KILIÇ



ÜYE Prof. Dr. Ender SEMİZ



ÜYE Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Dekan

TEŐEKKÜR

Bu tezin her aŐamasında bana destek olan, tez danıŐmanım Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa KILIÇ, Prof. Dr. Ender SEMİZ, Prof. Dr. Asuman KAFTAN, Doç. Dr. Dursun DURSUNOĞLU ve Doç. Dr. Halil TANRIVERDİ' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaşlarım, Dr. Őükrü GÜR, Dr. Güllü ÖZALP, Dr. Hidayet GÖKSOY, Dr. Özgür TAŐKÖYLÜ, Dr. Levent CERİT, Dr. Ömer ÇAĞLAYAN, Dr. İ. Doğu KILIÇ, Dr. Ömer TÜRKER, Dr. Erdem DEMİR, Dr. Onur ASLAN ve Dr. Őükriye USLU'ya ve rahmetle andığım Dr. Volkan ARSLAN'a,

Manevi desteğini eksik etmeyen babam, annem, kardeŐim ve eŐim Dr. Ema ÖZTÜRK' e en içten duygularla teŐekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Mehmet ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ _____	1
GENEL BİLGİLER _____	2
KALP YETERSİZLİĞİ _____	2
Tanım _____	2
Epidemiyoloji ve Etiyoloji _____	2
Kalp Yetersizliği Sınıflandırması ve Fonksiyonel kapasite ____	3
Patofizyoloji _____	4
Fonksiyonel değişiklikler _____	4
Nörohormonal sistem aktivasyonu _____	5
Sempatik Sistem Aktivasyonu _____	5
Renin- angiotensin Aldesteron Sistemi _____	6
Natriüretik Peptidler _____	7
Miyokardiyal Yeniden Şekillenme _____	8
Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri _____	8
Öykü ve Fizik Muayene _____	8
EKG, Egzersiz testi, Holter EKG ve Telekardiyografi ____	9
Laboratuvar Testleri _____	9
Ekokardiyografi ve Radyonüklid Anjiyografi _____	10
Girişimsel Tanı Yöntemleri _____	10
Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon _____	10
Endomiyakardiyal Biyopsi _____	10
Elektrofizyolojik Monitörizasyon _____	11
Kalp Yetersizliğinde Prognoz _____	11
Kalp Yetersizliğinde Tedavi _____	11
Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi _____	12

Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi	13
Diüretikler	13
Kardiyak Glikozidler	14
Vazodilatör Tedavi	14
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	15
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri	15
Aldosteron Reseptör Blokerleri	15
Beta Blokerler	16
Antikoagülasyon ve Anti-aritmik Tedavi	16
Pozitif İnotropik Tedavi	16
Oksijen Tedavisi	17
Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi	17
YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN	17
Adiponektin Moleküler Yapısı	18
Adiponektin Reseptörleri	19
Adiponektin Sentezi ve Belirleyicileri	20
Obezite, Metabolik Sendrom, Ateroskleroz ve Adiponektin	21
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	28
TARTIŞMA	41
SONUÇ	56
ÖZET	57
ABSTRACT	59
KAYNAKLAR	61

TABLolar ÇİZELGESİ

Sayfa No

Tablo – 1 Kalp Yetersizliği Etiyolojisi_____	2
Tablo – 2 Newyork Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası_____	3
Tablo – 3 Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi_____	3
Tablo – 4 Kalp Yetersizliğinde Kötü Prognostik Faktörler_____	11
Tablo – 5 Yağ Dokusundan Salınan Protein Faktörleri ve Adipokinler____	18
Tablo – 6 Adiponektin Salgılanmasını etkileyen Faktörler_____	21
Tablo – 7 Adiponektin çevre –ilaç etkileri_____	25
Tablo – 8 Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması_____	28
Tablo – 9 Kalp Yetersizliği Hastalarının Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) ve Etiyolojilerine Göre Değerlendirilmesi_____	29
Tablo – 10 Hasta ve Kontrol Gruplarında Sol Kalbin Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması_____	30
Tablo – 11 Hasta ve Kontrol Grublarında Rutin Biyokimyasal Parametrelerinin ve Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması_____	31
Tablo – 12 Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin NHYA Sınıflarına Göre Değerlendirilmesi_____	33
Tablo – 13 Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin Kapasitelerine Göre İkili Grup Karşılaştırmaları_____	36
Tablo – 14 Kontrol Grubu ile Fonksiyonel Kapasitelerine Göre Hastaların Yaş, Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin İkili Grup Karşılaştırmaları_____	37
Tablo – 15 Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum AdiponektinDüzeylerinin Bazı Parametrelerle Korelasyonu_____	38

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil – 1	Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi_____	4
Şekil – 2	Kalp Yetersizliğinde Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu_____	6
Şekil – 3	Renin Angiotensin Sistem Aktivasyonu_____	7
Şekil – 4	Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması_____	8
Şekil – 5	Adiponektin Yapısı ve Alanları_____	18
Şekil – 6	Adiponektinin Multimer Formasyonları_____	18
Şekil – 7	Adiponektin Reseptörleri_____	19
Şekil – 8	Adiponektin Sentezi_____	20
Şekil – 9	Obezite ve Adiponektin_____	22
Şekil –10	Adiponektinin Enflamatuvar Rolü_____	22
Şekil –11	Metabolik sendrom ve Adiponektin_____	23
Şekil –12	Ateroskleroz ve Adiponektin_____	24
Şekil –13	Adiponektinin Klinik Etkileri_____	25
Şekil –14	Serum Adiponektin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması_____	32
Şekil –15	Serum CRP Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması_____	32
Şekil –16	Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) Ölçümlerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması_____	34
Şekil –17	Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) Ölçümlerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması_____	35
Şekil –18	Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması_____	35
Şekil –19	Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması_____	35

Şekil –20 Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol ventrikul Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) Arasındaki Korelasyon	38
Şekil –21 Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikul Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) Arasındaki Korelasyon	39
Şekil –22 Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Kitlesi (SVK) ve Kitle İndeksi (SVKI) Arasındaki Korelasyonlar	40
Şekil –23 Serum Adiponektin Düzeyleri ile Serum CRP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	40

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

KISALTMA	ACIKLAMA
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ADE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPK	Adenozin Monofosfat Kinaz
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiotensin Reseptör Bloker
AT-1	Anjiotensin-1
AT-2	Anjiotensin-2
AVP	Arginin Vazopressin
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CNP	C- Natriüretik Peptid
CRP	C- Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
EZ	Ejeksiyon Zamanı
HB-EGF	Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
HT	Hipertansiyon
İKD	İntrakardiyak Defibilatör
İL-6	İnterlökin-6
İL-10	İnterlökin-10
İVGZ	İsovolümik gevşeme zamanı
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KMP	Kardiyomiyopati
KV	Kardiyovasküler
KY	Kalp Yetersizliği
MI	Miyokardiyal Infarktüs

MPI	Miyokardiyal Performans İndeksi
NYHA	Newyork Heart Association
NE	Norepinefrin
NF-kB	Nükleer transkripsiyonel Faktör Kapa B
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PPAR	Peroksizom Prolifatör Aktive Reseptör
RAAS	Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SEVF	Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
SVK	Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
TNF-alfa	Tümör Nekrozis Faktör- Alfa
VPR	Velocity Propagation

GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur ve etkin tedavisi yapılmazsa ilerleyici olup kardiyovasküler (KV) hastalıkların başlıca morbitide ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetersizliği, KY etyolojisinde başlıca nedenlerdir ve ileri yaş, DM, renal yetmezlik, New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırmasına göre azalmış fonksiyonel kapasite, düşük beden kitle indeksi, düşük kan basıncı ile düşük serum sodyum düzeyleri de mortalitenin başlıca göstergeleridir. Kalp yetersizliğinde kalbin pompa gücünü arttırmaya yönelik gelişen karmaşık kompensatuvar mekanizmalardan en önemlisi adrenalin, noradrenalin, c- reaktif protein (CRP) ve brain natriüretik peptit (BNP) gibi hormon ve sitokinlerin aktivasyonudur(1-3).

Son yıllarda, KAH, DM ve obezite gibi KV komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların etyolojisinden yağ dokusundan salınan interlökin-6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi adipositokinler de sorumlu tutulmaktadır (4-6). Yağ dokusundan salınan adiponektinin ise, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelyal hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve anti-enflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (7-9). Adiponektinin serum düzeyinin DM, metabolik sendrom, obezite ve KAH'nda düşük olduğu, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (10-12). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olması KV hastalıkların ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşüncesini ortaya koymuştur (13).

Koroner arter hastalığı, DM, HT gibi önemli KV hastalıklara bağlı gelişen KY'nde ise, serum adiponektin düzeylerinin paradoksal olarak yüksek saptandığı ve mortaliteyi artırdığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Bu çalışmada, KY olan hastalarda, serum adiponektin düzeylerinin fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Tanım

Kalp yetersizliği, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalıklarına bağlı olarak, ventriküllerin kanı pompalama ve kanla dolma özelliğinin bozulması, hemodinamik, nörohormonal ve renal kompensatuvar mekanizmaların yetersiz kalması sonucunda akut ya da kronik semptom ve bulguların ortaya çıkması ile karakterize bir klinik sendromdur (16). KY, sistolik ve/veya diyastolik, iskemik ya da non iskemik, gelişim hızına göre akut ya da kronik olarak adlandırılmaktadır.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

KY, dünyada 15 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. KY, sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve 50-60 yaş arası grupta sıklığı % 1-2 iken, 75 yaş üzerinde % 10' a ulaşmaktadır (17,18). 30 yıl önce hipertansiyon KY'nin en sık sebebi olarak bilinirdi. Günümüzde ise kadın ve erkeklerde KY'nin en sık sebebi KAH'dır (Tablo-1).

Tablo - 1: Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

İntrinsik miyokard hastalıkları	1- İskemik kalp hastalığı 2- Miyokardit 3- Kardiyomyopati(KMP) 4- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)		
Kalbin iş yükü artışı	1- Basınç yükü artışı a- Sistemik hipertansiyon b- Pulmoner hipertansiyon c- Aort veya pulmoner darlığı d- Aort koarktasyonu e- Hipertrofik kardiyomyopati	2- Volüm yükü artışı a- Mitral veya aort yetersizliği b- Triküspit yetersizliği c- Konjenital sol-sağ şant	3- Yüksek debili kalp yetersizliği a- Tirotoksikoz b- Ağır anemi c- Gebelik d- Arteriyovenöz fistül e- Beriberi f- Paget hastalığı
Ventrikül doluşunun engellenmesi	1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı 2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis		
İyatrojenik miyokard hasarı	1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid 2- Mediastinal radyoterapi		
Aritmiler			

Kalp Yetersizliği Sınıflandırılması ve Fonksiyonel kapasite

Kalp yetersizliği prognozunda ve hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmede kullanılan Newyork Heart Association (NYHA) sınıflandırması, hastanın hikayesine göre kullanılan bir sınıflamadır (Tablo-2). Sınıf I den IV'e ilerledikçe hastalığın prognozu ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri kötüleşmektedir (16). Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi ise Evre A, B, C ve D olarak dörde ayrılır (Tablo-3).

Tablo 2: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası

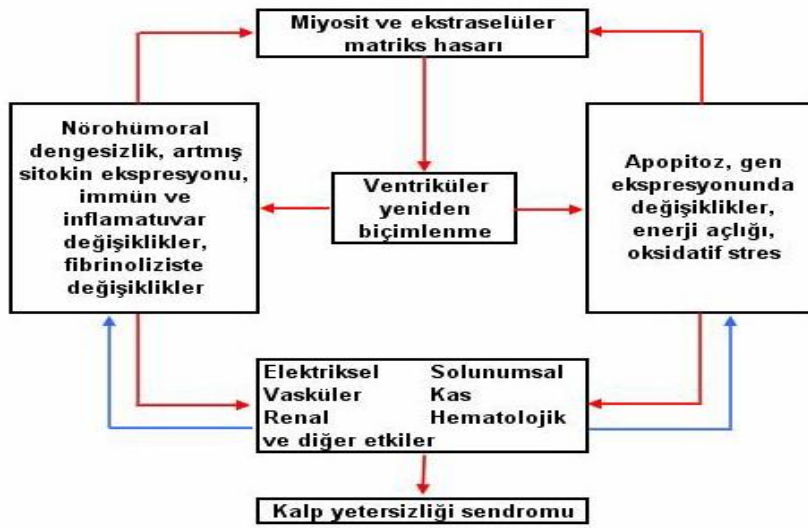
Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme. Hastalar > 7 METS
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mph yürüme Hastalar > 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar > 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz. Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir

Tablo 3: Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar.	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı.
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen, ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar.	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü.
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar.	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar.	Sık hastaneye yatan veya gıvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazlı olanlar.

Patofizyoloji

Tarihsel olarak KY hacim genişlemesi ve ödeme yol açan bir kardiyorenal sorun olarak kabul edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kontraksiyonun daha iyi anlaşılması, deneysel ve klinik KY’nde sistolik fonksiyon üzerinde yapılan gözlemlere dayanılarak 1960’lar ve 1970’lerde mekanik pompa yetmezliği kararı baskılanmış ve kardiyak kontraktileti artırıcı farmakolojik yaklaşımları teşvik etmiştir. Sistemik vazokonstrüksiyon varlığı ve dolaşım yetmezliği hastalığın önemli bileşenleri olarak gösterilmiş ve sonuçta vazodilatatör tedavi başlatılmıştır. Son 10 yıl boyunca yapılan deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki kalp yetersizliği; ventriküler remodelling, hemodinamik değişiklikler, nörohormonal aktivasyon, sitokinlerin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel disfonksiyonu içeren kompleks bir tablodur (Şekil-1) (19). Nörohormonal aktivite artışı, günümüzde kalp yetersizliği kliniğinin ve hastalığın prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (20).



Şekil 1- Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Fonksiyonel değişiklikler

KY olan hastalarda kardiyak debi azalabilir veya normal olabilir. Ventriküler ön yükte bir artış, ventrikülün diyastol sonu hacmini ve basıncını yükseltir, diyastolik kas lifi uzunluğunu arttırır, bu da ventriküler performansta bir artış meydana getirir. Böylece orta kalp yetersizliğinde, kalp atım hacmi ve kalp debisi istirahatta normal

sınırlarda bulunabilir. Fakat sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması, pulmoner kapiller basıncın yüksekliği ile birliktedir, bu da kardiyak dispneye neden olur. İleri derecede KY olan hastalarda Frank Starling kompensatuvar mekanizması yetersiz kalır, istirahatta bile dolum basıncı yükselir. Kalp dilate oldukça, Laplace ilişkisinden artan duvar gerilimi art yükü arttırır, bu da kardiyak debideki düşüşe katkıda bulunur. Ventriküler dilatasyon başlangıçta kardiyak debiyi koruyan pozitif bir adaptif mekanizma iken sonraları dezavantaj hale gelir (21,22). Miyokardın diyastolik kompliyansı ileri derecede azalmış, miyokard kontraktilesi normal olan ve ventriküler ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan kalp yetersizliği vakaları için bu kompensatuvar mekanizma geçerli değildir. Bunlarada diyastolik kompliyansın ileri derecede azalmış olması nedeniyle, ventriküler doluş ve diyastol sonu basınçları yüksektir, diyastolde miyokardiyal lif uzunluğu, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi normal olabilir (23).

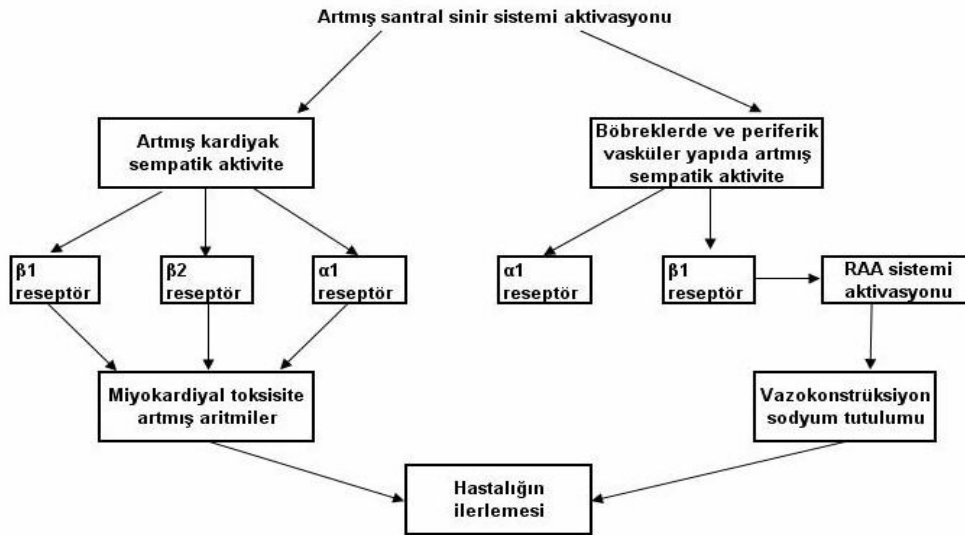
Nörohormonal sistem aktivasyonu

Nörohormonal aktivite artışı, günümüzde kalp yetersizliği kliniğinin ve hastalığın prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (20). Kalp debisi ve periferik arteryel direnç, normalde olduğu gibi hastalık hallerinde de, renal sodyum ve su atılımını belirleyen esas faktörlerdir. Kalp debisinde bir azalma veya arteryel vazodilatasyon, arteryel dolaşımda bir azalmaya , diğer bir ifade ile arteryel sistemin tam dolmamasına neden olur. Bu da, nörohormonal refleksleri; sempatik sistem aktivasyonu, renin angiotensin aldesteron sisitemi (RAAS) ve sitokinleri aktive ederek, vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açar (Şekil 2,3) (24). Bu reseptörler sol ventrikül, karotis sinus, arkus aorta ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bulunurlar. KY başlangıç dönemlerinde istirahatte tüm organlara giden kan akımı normal olmasına rağmen stres, egzersiz, anemi gibi durumlarda beyin ve kalp gibi vital organlara kan akımı azalır.

Nörohormonal sistem aktivasyonun başlıca mekanizmaları:

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu: KY sempatik sinir sistemi (SSS), karotisler ve aortadaki düşük ve yüksek baroreseptörler aracılığı ile aktive olur. Sempatik sinir sisteminin uyarılması, miyokardiyal kontraktileyi arttırır, taşikardi, arteryel vazokonstriksiyon ile ard-yük arışı ve venokonstriksiyon ile de ön-yük artışı

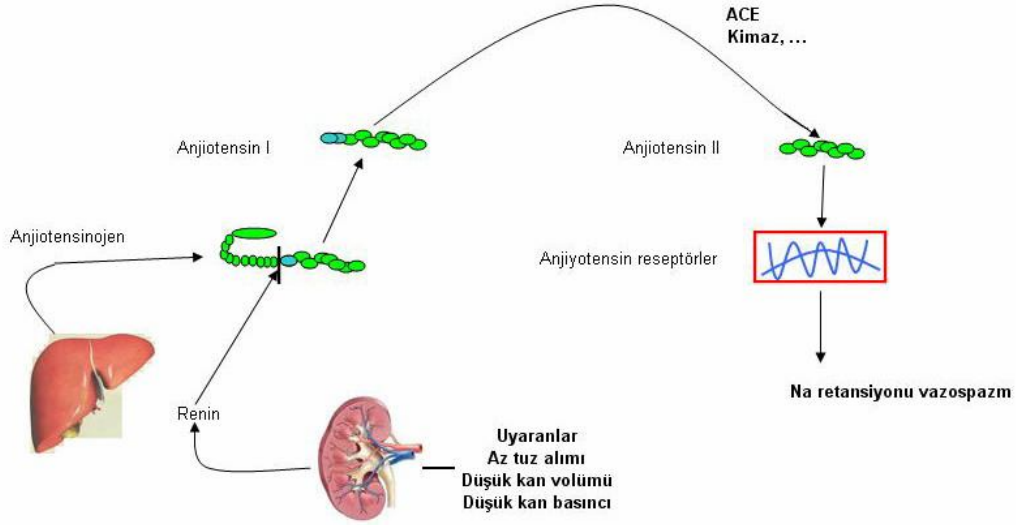
meydana getirir. Ağır kalp yetersizliği vakalarında, dolaşan norepinefrin (NE) konsantrasyonu, normal kişilerdikine oranla 2-3 misli artmış bulunur. Kalp yetersizliğinde, 24 saatlik idrarda NE atılımı da ileri decede yüksek bulunur (25). SSS'nin hiperaktivasyonu, özellikle miyokard iskemisi varlığında ani kardiyak ölüm sebebi olabilir (26,27). KY'de plazma NE düzeyinin artmasına karşılık, kardiyak dokuda NE düzeyi azalır (25,28). Kompensatuvar bir mekanizma olan SSS aktivasyonunun uzun dönemde kronik adrenerjik aktivasyon nedeniyle olumsuz etkileri vardır (29,30): ard-yükü artırır, RAAS sistemini aktive eder, ventriküler aritmileri tetikler ve artmış katekolamin düzeylerinin miyositler üzerine toksik etkisi mevcuttur.



Şekil 2- Kalp Yetersizliğinde Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Renin-angiotensin aldosteron sistemi (RAAS): Düşük debili KY olan hastalarda RAAS aktive olur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte kan basıncını ve kalp debisini devam ettirmeye çalışır. Böbreklerin jukstaglomerüler apparatus'undaki beta-1 adenoreseptörlerin SSS ile uyarılması, kalp yetersizliğinde renin salınımından sorumlu mekanizmadır. Ayrıca, renal kan akımındaki bir azalma, renal vasküler yatakta bulunan baroreseptörlerin uyarılması sonucu renin salınımını artırır (Şekil-3). KY de tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi de renin salınımını artırır. Plazma renin aktivitesi, hafif KY olan vakalarda normal bulunabilir, fakat orta ve ağır KY vakalarında yüksek NE düzeyine paralel olarak, renin ve aldosteron düzeyleri de yüksek bulunur. KY de yüksek NE düzeyleri gibi, plazma renin ve

aldosteron düzeylerinin yüksek bulunması da önemli bir prognostik faktördür (31,32).



Şekil-3: Renin Angiotensin Sistem Aktivasyonu

Anjiyotensin; anjiyotensin 1 (AT1) reseptörlerine bağlandıktan sonra arteriyel vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, ekstrasellüler matrikste artış, miyosit apoptozu, polidipsi, NE salınımı, arjinin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımında artışa neden olur. Anjiyotensin 2 (AT 2) reseptörlerinin aktivasyonu ise büyümeyi önleyici, yeniden şekillenmeyi önleyici, damarlarda apoptoz ve vazodilatasyon gibi AT1 reseptör aktivasyonuna ters etkileri vardır.

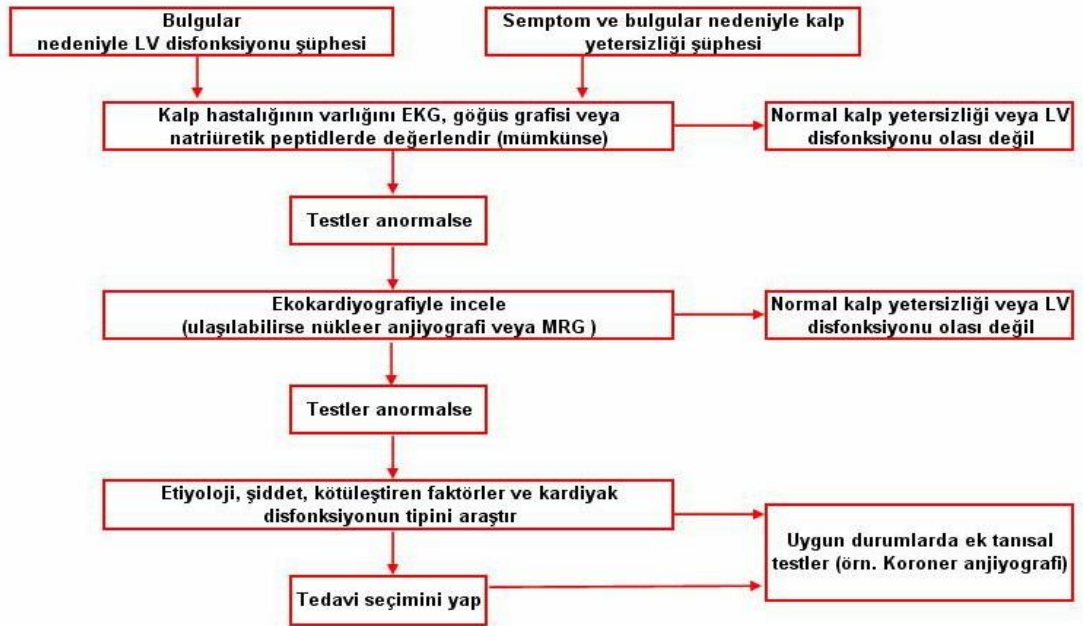
Natriüretik Peptitler: İnsanda üç tip natriüretik peptid bulunmuştur. Bunlar, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C- natriüretik peptid (CNP)' dir. ANP başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyum basıncında artışa cevaben salınır. ANP, vazodilatasyon ve natriürezis yapar, RAAS' in, adrenerjik sistemin ve AVP'nin su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır. BNP, başlıca ventriküler miyokardiyumda depolanır ve ventriküler basınçlardaki artışlara cevaben salınır. CNP, daha çok damar sisteminde bulunur. Kalp yetersizliğinde, plazmada ANP ve BNP düzeyleri artar, atriumlardaki ANP miktarı aynı kalır, BNP miktarı 10 kat, CNP miktarı 2-3 kat artar (33). KY bulunan hastalarda, ANP, BNP ve CNP' nin ventriküllerdeki miktarı çok artar, fakat plazmadaki yüksek natriüretik peptid düzeylerinin önemli bir kısmı BNP'ye aittir. Bu nedenle, plazmada BNP düzeyinin yüksek bulunması KY'nin önemli bir tanı kriteridir (34).

Miyokardiyal yeniden şekillenme

KY oluşumuna neden olan faktöre bağlı olarak ventrikülün şeklinde ve çaplarındaki değişiklik bölgesel veya global olabilir. Bu kompensatuvar adaptif mekanizma sayesinde düşük ejeksiyon fraksiyonuna rağmen, ventriküler hacmin genişlemesi ile daha fazla atım hacmi sağlanabilir. Laplace kanununa göre, duvar stresini kısmen azaltır, kantraktiliteyi artırır (35). Miyokardiyal yeniden şekillenme, hücre düzeyinde miyosit hipertrofisi, miyosit kayması ve intertisyel doku artması ile karakterizedir (36,37).

Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısı klavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (38) (Şekil-4).



Şekil- 4: Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması

Öykü ve Fizik muayene

Kalp yetersizliği tanısında öykü ve fizik muayene önemli yer tutar, ayrıca kalp yetersizliğini şiddetlendirici etmenlerin de belirlenmesi mümkün olabilir. Hastanın prognozu hakkında bilgi veren fonksiyonel kapasite (NYHA) belirlemesi ve KY sınıflaması, öykünün önemli bir parçasıdır. Kalp yetersizliğinde görülen başlıca

semptomlar; nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, ayak bileği ödemi, yorgunluk, iştahsızlık, çarpıntıdır. Bulgular ise taşikardi, akciğerde raller, periferik ödem, boyun ven dolgunluğu, hepatomegali, kardiyak üfürümler, kalp büyümesi, pulsus alternans, santral venöz basınçta yükselmedir.

Elektrokardiyografi (EKG), Egzersiz Testi, Holter EKG ve Telekardiyografi

KAH, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, intraventriküler ileti anomalilerini EKG faydalıdır. İntraventriküler ileti geçikmeleri, QRS süresi ve QT süresi prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Egzersiz testi, pik egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti, fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi ve EKG yanıtının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan, altı dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (39). Holter EKG, çarpıntıya neden olabilecek aritmilerin tanımlanması için uygulanabilen bir yöntemdir (38). Kardiyomegali, intertisyel pulmoner ödem, pulmoner venlerin genişlemesi, Kerley A ve B çizgileri, KY'nin radyolojik bulgularıdır.

Laboratuvar Testleri

Hastaların ilk değerlendirmesi tam kan sayımı, idrar analizi, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil), glikohemoglobin, serum lipitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir (40). Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu KY'nde kötü prognozu gösterir (38). İdrar analizi alta yatan diyabet ve renal problemlere yardımcı olurken, glomerüler filtrasyon hızı hastanın böbrek fonksiyonlarını için prognostik öneme sahiptir. Karaciğer enzim yüksekliği ise, KY'nde konjesyonla ilişkilidir. Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve KY'nde nörohormonal aktivasyonun belirteçleri olan ANP, BNP, CNP, endotelin-1, TNF-alfa, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri, hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Serum BNP seviyeleri, NYHA sınıflandırmasına göre yapılan kalp

yetersizliği klinik ciddiyeti ile paralellik göstermekte, ayrıca dekompanse olan hastalarda agresif tedavi ile azalmaktadır (41).

Ekokardiyografi ve Radyonüklid Anjiografi

Ekokardiyografik inceleme, kalbin yapısı ve fonksiyonları hakkında önemli bilgiler sağlar ve KY tanısı ve takibinde önem taşır. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda KY'nin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Radyonüklid anjiografi ise, ekokardiyografinin ulaşamadığı durumlarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir incelemedir (38).

Girişimsel Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların açıklanmasında veya prognostik bilgi edinmek amacıyla invazif işlemler kullanılabilir (38).

Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon: KAH tanısı için önemlidir. Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

Endomiyokardiyal Biyopsi: Sistemik hastalık nedenli kardiyomyopati den şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir. ACC/AHA klavuzu KY olan hastalarda spesifik ve tedaviyi etkileyebilecek bir

nedenden kuşkulandıgında endomiyokardiyal biyopsi uygulanmasını önermektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi C).

Elektrofizyolojik Monitörizasyon:

Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. Kalp yetersizliği hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter moniterizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde intrakardiyak defibrilatör (IKD) kullanılmasıyla prognozda iyileşmeler sağlanmıştır. KY'nde artmış QT dispersiyonu, T dalgasının ters dönmesi, anormal sinyal ortalamalı EKG ve azalmış kalp hızı değişkenliği, mortalite ve ani ölümle ilişkilidir (42 - 45).

Kalp yetersizliğinde Prognoz

Kalp yetersizliği bulunan hastalarda kötü prognozu belirleyen faktörlerin varlığı bilinmektedir (Tablo-4).

Tablo-4: Kalp Yetersizliğinde Kötü Prognostik Faktörler

Klinik	Hemodinamik
Erkek cinsiyet	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Koroner arter hastalığı hikayesi	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NYHA sınıfı	Sol ventrikül atım hacim indeksi
Egzersiz kapasitesi	Sol ventrikül dolum basıncı
Dinlenme anındaki kalp hızı	Sağ atriyum basıncı
Nabız basıncı	Sol ventrikül sistolik basıncı
S3 galo	Ortalama arter basıncı
Cheyne – Stokes solunumu	Kalp indeksi
Kardiyak kaşeksi varlığı	Sistemik vasküler direnç
Elektrofizyolojik	Biyokimyasal
Sık ventriküler ekstrasistol	Plazma NE, renin, arjinin vazopresin, ANP,
Ventriküler taşikardi	BNP, IL-6
Atriyal fibrilasyon	Serum Na, K, Mg düzeyleri

Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler ve non-farmakolojik, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir ve hastalığın evresine veya hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre tedavi düzenlenebilir. Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemesini önlemeye, KY'nin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Önemli tedavi hedefleri kardiyak remodeling, nörohormonal ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu kapsar (46).

Tedavi ilkeleri:

1. Hastanın kalp yetersizliği olduğunu saptamak
2. Prezente özellikleri saptamak; pulmoner ödem, egzersiz dispnesi, yorgunluk,
3. Semptomların şiddetini ölçmek
4. Kalp yetersizliğinin etiolojisini belirlemek
5. Presipite eden, alevlendiren faktörleri ve diğer hastalıkları saptamak
6. Kalp yetersizliği ve tedavisi ile ilişkili eşzamanlı diğer hastalıkları saptamak
7. Prognozu tahmin etmek
8. Komplikasyonlar için önlem almak
9. Hasta ve akrabalarına tavsiyeler
10. Uygun tedaviyi seçmek
11. Progresyonu izlemek ve uygun şekilde tedavi etmek

Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik (ilaç dışı) Tedavi

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikayetlerin nasıl meydana geldiği, tedavide dikkat edilmesi gereken durumlar ve hastalığın seyrinin nasıl olacağı ile ilgili bilgi verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (38). Genel tavsiye ve ölçümler, hastanın ve ailesinin eğitimi gibi konuları içerir. Kilo kontrolü; hastalara düzenli aralıklarla kendilerini tartmaları, 3 günde 2 kilodan fazla kilo artması gibi beklenmedik kilo alımında konsülte edilmeli, diüretik dozu ayarlanmalıdır. Na⁺ tuzu yerine başka şeyler kullanılmalı fakat bunların potasyum içerebileceği hakkında uyarılmalıdır (46). İleri kalp yetersizliği olanlarda hiponatremi olsun ya da olmasın sıvı alımı

kısıtlanmalıdır. Sıvı kısıtlanmasının tam miktarı halen net değildir. İleri evre kalp yetmezliğinde 1,5 - 2 lt sıvı kısıtlaması önerilir (47). Orta düzeyde alkol alımına izin verilir. Alkolik kardiyomyopati den şüphelenilen olgularda alkol tüketimi engellenmelidir (47). KY tedavisi aşırı kilolu ve obezlerde kilo vermeyi de kapsar(48). İleri evre KY olan hastaların yaklaşık % 50'sinde klinik ya da subklinik malnutrasyon mevcuttur (49). Total vücut yağının kaybı ve zayıf beden kitlesi kardiyak kaşeksi olarak adlandırılan kilo kaybına eşlik eder. Kardiyak kaşeksi, azalmış yaşam süresi için önemli bir göstergedir (50). Anormal kilo kaybı olasılığı şu durumlarda düşünülmelidir. Tartı ideal kilonun %90'ından az ise ya da, istem dışı olarak en az 5 kg veya daha önceki 6 ayda non-ödematöz normal kilonun %7,5'undan fazla kilo kaybı ve / veya beden kitle indeksinin 22 kg/m²'den az olmasıdır. Tedavinin amacı non-ödematöz kiloya ulaşmaktır, tercihen yeterli fiziksel egzersiz ile kas kütesinin artırılmasıdır. Bulantı, dispne veya şişkinlik hissi nedeniyle azalmış gıda alımı olduğunda küçük, sık yemekler endikedir. Sigarayı bırakma konusunda yardım kullanma için desteklenmelidir, bu destekler arasında nikotin replasman terapisi de olabilir (51). Uzun uçak uçuşları problemlere (örn.dehidratasyon, ekstremitelerde aşırı ödem, derin ven trombozu) neden olabilir, hastalar uyarılmalıdır. Diüretiklerin ve vazodilatatörlerin kullanımı sıcak nemli iklimlerde aşırı sodyum ve sıvı kaybı olgularına neden olabilir. Hastaların cinsel aktivite öncesi fosfodiesteraz inhibitörü kullanacakları biliniyorsa en az 24-48 saat nitrat türevi ilaç kullanmamaları gerektiği ile ilgili bilgi verilmelidir. NYHA evre III-IV kalp yetersizliği olanlarda cinsel aktivite kardiyak dekompanzasyon için yüksek risk oluşturmaktadır. Zorlu izometrik egzersizler, yarışmacı, zor sporlardan uzak durulmalıdır. Eğer hasta çalışıyorsa değerlendirilmeli ve devamı hakkında tavsiye verilmelidir. Pekçok klinik ve mekanik çalışmalar bazı randomize araştırmalar düzenli egzersizin fiziksel aktiviteyi %15-25 artırabildiğini semptomları ve stabil sınıf II ve III kalp yetersizliği hastalarının yaşam kalitesi algılarını artırdığını göstermiştir (51). Bu nedenle NYHA sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B).

Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi

Diüretikler

Konjestif kalp yetersizliği olan olguların tedavisinde ilk adım, sıvı retansiyonun kontrol altına alınmasıdır. Diüretik kullanımı, hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle volüm yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyiA) (38).

Kardiyak Glikozidler

Kardiyak glikozidler, diüretik ve angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile uygulanan optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan KY hastalarına önerilebilir. Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon varlığında kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde faydalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (38). Atriyal fibrilasyon varlığında betabloker + digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (38). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum KY tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (38).

Vazodilatör Tedavi

Direk vazodilatör tedavinin KY'nde bazı özel durumlar hariç spesifik bir rolü yoktur (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (38). Ancak Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve angiotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (38). Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez iken, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi C) (38). Alfa blokerlerin kalp yetersizliğinde kullanımı önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B). Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi C). Yeni nesil kalsiyum kanal blokerler (amlodipin ve felodipin), ADE inhibitör ve diüretik tedavisini içeren kalp yetersizliği tedavisinde placebo ile karşılaştırdıklarında sağ kalımı iyileştirmediği gösterilmiştir (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (38). Yeni bir vazodilatör ajan olan nesiritidinin klinik etkileri henüz gösterilememiştir (38).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ESC (European Society of Cardiology) 2005 kılavuzu ADE inhibitörlerini semptom olsun veya olmasın, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) <% 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuru azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (38). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak verilmeli, sıvı birikimi olan hastalarda ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (38). Akut miyokard infarktüsü sonrası re-infarktüs ve kalp yetersizliği sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (38). Hastalar için ADE inhibitörleri dozu çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen maksimum doza kadar titre edilmeli (sınıf I ve kanıt düzeyi A) ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmamalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (38).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin semptomatik KY olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (38). ARB ve ADE inhibitörleri miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (38). ADE inhibitörü almasına rağmen semptomatik olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla ADE inhibitörü + ARB kullanılması önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (38). Ayrıca benzer hasta grubunda kombine tedavi ile hastaneye yatış sıklığında azalma sağlanmaktadır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (38).

Aldosteron Reseptör Blokerleri

Aldosteron reseptör blokerleri 2005 ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B). Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ADE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (sınıf I ve kanıt

düzeıı B) (38). 2001 yılında sadece spironolakton tedavisi (RALES alışması) önerilirken, miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS alışması) bu ilaç da klavuzlardaki yerini almıştır (sınıf I ve kanıt düzeıı B) (38).

Beta Blokerler

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi ve sol ventrikül EF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeıı A). Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdür (sınıf I ve kanıt düzeıı A) (38).

Antikoagölasyon ve Anti-aritmik Tedavi

Atriyal fibrilasyonu, geçirilmiş embolik olay öyküsü, sol ventrikülde mobil trombüsü olan, KY hastalarına antikoagölasyon önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeıı A) (38). Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyon, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeıı B) (38). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeıı A) (38). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeıı A) (38). Ancak KY'nde aritmi yoksa rutin amiodarone tedavisi önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeıı A) (38).

Pozitif İnotropik Tedavi

Tekrarlayıcı veya uzun oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeıı A). Pozitif inotropik olarak sık kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir (sınıf IIb ve kanıt düzeıı C). Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Yeni kullanılmaya başlanan ve

etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik KY'nin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomatik KY olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (52).

Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisi, akut KY tedavisinde kullanılırken kronik KY'nde yeri yoktur (sınıf III ve kanıt düzeyi C) (38).

Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

İnternal kardiyak defibrilatör ile bi-ventriküler pacemaker ileri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, EF < % 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B). İnternal kardiyak defibrilatör tek başına ani kardiyak arrest öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber LV sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem KY'nde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (38). Artifişiyal kalp ve Xenotransplantasyon çalışmaları, irreversibl kalp yetmezliğinde, uzun dönemde çözüm olabilecek bir yöntem olarak görülmektedir. Miyosit ve gen replasman tedavisi ufuktaki umut verici tedavi yöntemleridir (53).

YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN

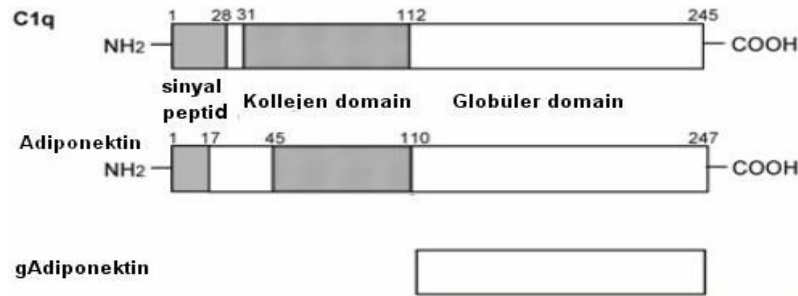
Beyaz yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üretmektedir, bunlara genel olarak adipositokinler adı verilmektedir (Tablo-5). Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusundan üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostaz açısından önemli rol oynamaktadır (54). Adiponektin, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen yağ dokusunun salgıladığı en önemli adipokindir (55).

Tablo – 5: Yağ Dokusundan Salınan Protein Faktörleri ve Adipokinler (56,57)

Adiponektin	Leptin	Resistin	Fibronektin
IL-6	Katepsin	Sistatin C	Osteonektin
PAI-1	Entaktin	ASP	Haptoglobin
TNF- alfa	Matriks metalloproteinaz	Serum amiloid A	Alfa-1 asid glikoprotein
RAS proteinleri	Lipoprotein lipaz	Apolipoprotein E	Retinol bağlayıcı protein

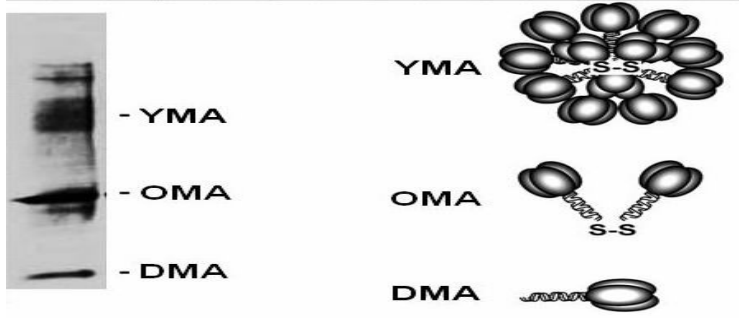
Adiponektin moleküler yapısı

İnsan adiponektin geni kromozom 3q27' de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur (58). Yaklaşık 30kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin; GBP28, adipoQ, ACRP30 isimleriyle de adlandırılmaktadır. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapımının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C – terminal kısımdan oluşur (Şekil-5)



Şekil –5: Adiponektin Yapısı ve Alanları

Adiponektin, çok düşük miktarda globüler kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (59). Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (60). Globüler kısmın 3 boyutlu yapısı TNF alfa ile benzerlik göstermektedir (61). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, heksamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA) (62) (Şekil-6).

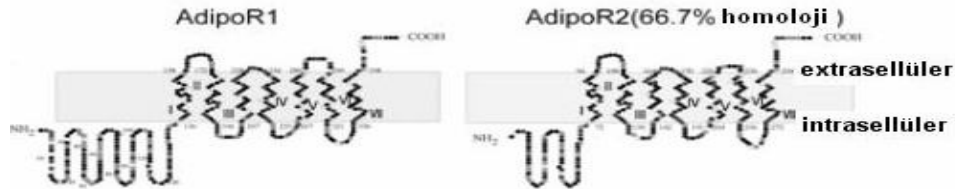


Şekil – 6: Adiponektinin Multimer Formasyonları

YMA form intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük moleküler ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA form glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (55). Adiponektin, dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,001'ini oluşturur (63).

Adiponektin Reseptörü

İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2 (Şekil-7). Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve peroksizom proliferatör- aktive receptör (PPAR), adenosin monofosfat kinaz (AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler (64). AdipoR1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir (55). Adiponektin reseptörleri; pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda belirtilmiştir (55). Adiponektin reseptörleri santral sinir sisteminde de bulunabilmektedir (65).



Şekil-7: Adiponektin Reseptörleri

Adiponektin sentezi ve belirleyicileri

Adiponektinin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, hegzamer, ve YMA. C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin PPAR alfa, AMPK enzimlerini aktive ederek glikoz geri alımını ve yağ-asid oksidasyonunu düzenler. Karaciğer hücresinde AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve PPAR alfa enzimlerinin aktivasyonu ile yağ-asid oksidasyonunu düzenler (66) (Şekil- 8).



Şekil –8: Adiponektin Sentezi

Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde kadınlardan belirgin olarak daha düşüktür (67). Adiponektinin salgılanmasını uyarıcı ve engelleyen faktörler bildirilmiştir (Tablo-6).

Tablo-6: Adiponektin Salgılanmasını etkileyen Faktörler

Adiponektin salgısını uyaranlar	Adiponektin salgısını inhibe edenler
İnsülin	Beta- adrenarjik uyarılma
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	Angiotensin II
Orta derecede alkol tüketimi	Endotelin-1
Renin-anjiotensin-aldesteron sistemi blokajı	Kortikosteroidler
Kanaboid CB1 reseptör blokajı	Leptin
Peroksizom prolifatorü ile aktive edilen reseptör	Ghrelin

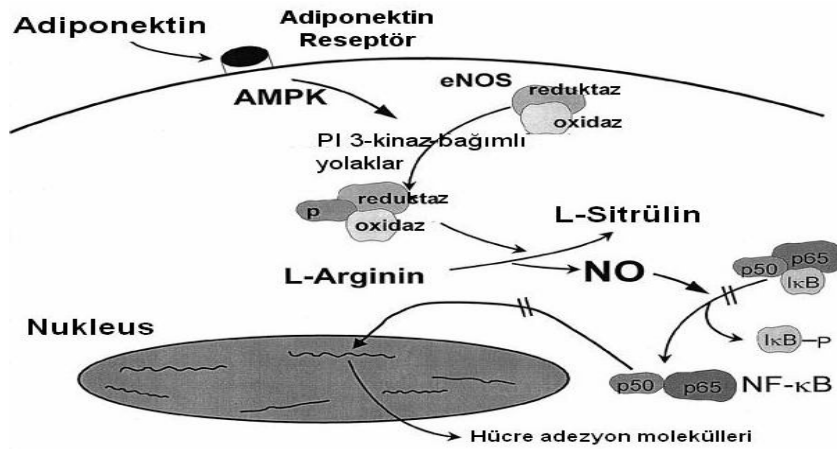
Obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz ve adiponektin

Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonunu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homeostazında rol oynamaktadır (68-71). Adiponektinin obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (72). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (73). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (74). Tip 1 diyabetik ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (75,76). Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (59,63,77,78). (Şekil-9).



Şekil-9: Obezite ve Adiponektin

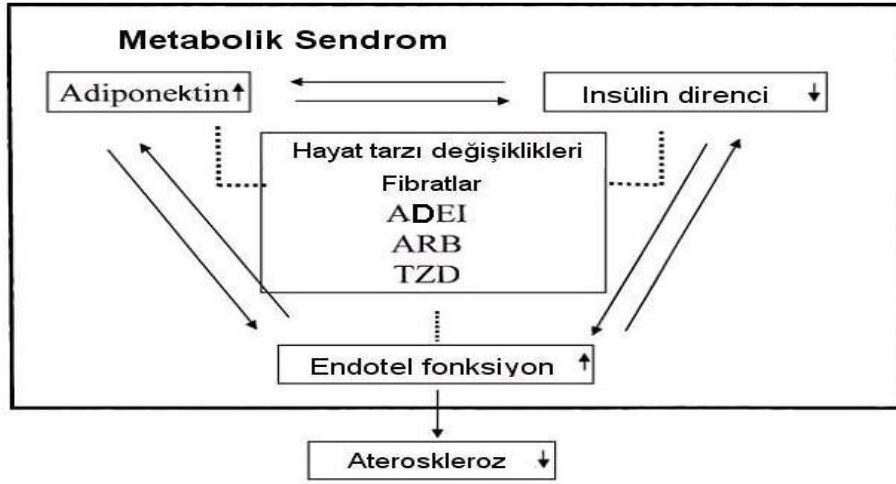
Çalışmalarda enflamasyonun insülin direnci ve metabolik sendrom ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Adiponektinin glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkisi kadar immün sistemini de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endoteliumda adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kappa B (NF- κ B) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (79) (Şekil-10).



Şekil-10: Adiponektinin Enflamatuvar Rolü

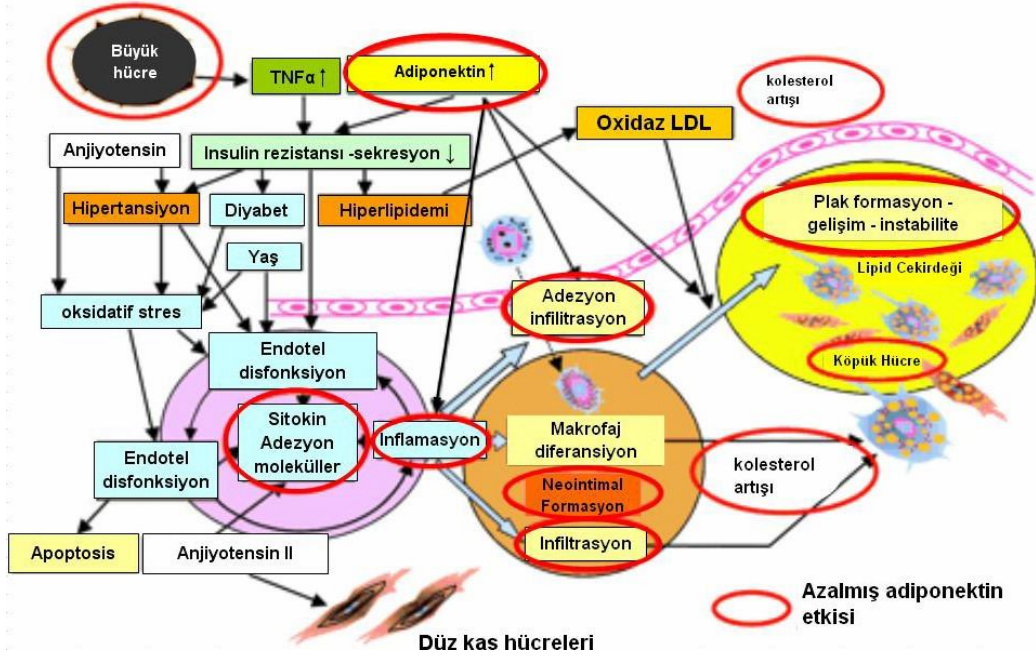
İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (80). Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (81,82). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolreans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol,

trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (82-85). Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır(86,87). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar; insülin duyarlılığını arttırır (59,80). Metabolik sendrom ateroskleroz gelişim sürecinde önemli rol oynar, adiponektin düzeylerinin de bunda payı vardır (Şekil-11)



Şekil-11: Metabolik sendrom ve Adiponektin

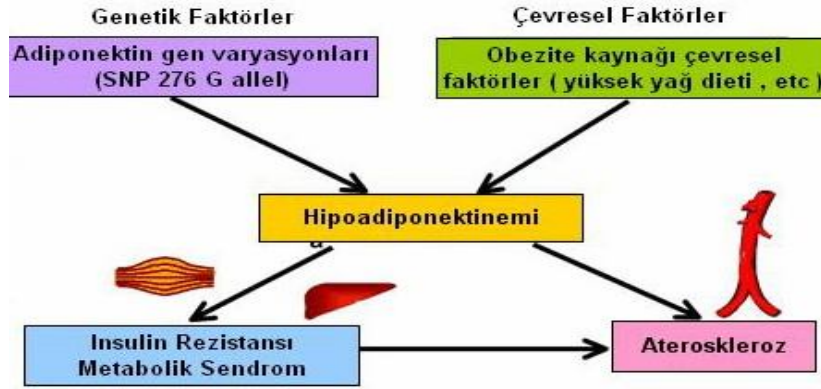
Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (88,89). Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır (90,91). Adiponektin; endotel hücrelerinde in vitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu da baskılamaktadır, TNF alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir (88-93). Adiponektinin özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda anti-inflamatuar ve anti-aterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. (Şekil-12).



Şekil-12: Ateroskleroz ve Adiponektin

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (94). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır (95,96). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, adenosin mono fosfata (AMP) bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (96,97). Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır (98,99). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (100). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (83,101-103). Tip 2 diyabette glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (104). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (105). Temokapril ve kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (106). Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu artırırken, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ekspresyonunu azaltmaktadır (107). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda ise serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı katılımcılara göre, diyaliz hastaları arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (108). Tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan

çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (109). Adiponektinin klinik etkileri Şekil-13’de, etkilendiği bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar ise Tablo-7’de gösterilmiştir.



Şekil-13: Adiponektinin Klinik Etkileri

Tablo-7: Adiponektin çevre –ilaç etkileri

Hayat tarzı değişikliği
Kilo Kaybı - Adiponektin ↑
Diet ve egzersiz - Adiponektin ↑
Sigara içimi - Adiponektin ↓
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu - Adiponektin ↓
Renin - Anjiyotensin sistem blokerleri
Temocapril ve ramipril - Adiponektin ↑
Losartan ve candesartan - Adiponektin ↑
PPARα agonistleri
PPARα agonistleri - Adiponektin ↑
Fenofibrat - Adiponektin ↑
PPARγ agonistleri
Tiazolidin - Adiponektin ↑
Hipoglisemik ilaçlar
Glimeprid - Adiponektin ↑
Metformin - Adiponektin ↔
Statinler
Simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin - Adiponektin ↔
Yeni Beta-Blokerler
Nebivolol - Adiponektin ↑

GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hasta Popülasyonu

Ekim 2007 – Ocak 2008 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı kliniğinde kalp yetersizliği tanısı ve tedavisiyle takip edilen, yaşları 44-82 arasında 40 erkek (% 82) ve 9 kadın (% 18) olmak üzere 49 kalp yetersizliği hastası çalışmaya alındı. İskemik ya da hipertansif kalp hastalığı, idiyopatik kardiyomyopati ya da valvüler kalp hastalığı sonucu kalp yetersizliği (KY) gelişen ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi II-IV olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 49 hastanın 16'sında hipertansiyon, 25'inde diyabet vardı, 14'ünde ise diyabet ve hipertansiyon birlikteliği söz konusuydu. Kontrol grubunu ise, klinik ve ekokardiyografik olarak kalp yetersizliği saptanmayan 24'ü erkek (%58,5), 17'si kadın (%41,5) 41 sağlıklı kişi oluşturdu.

Hasta ve kontrol grubunun öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. 12 derivasyonlu istirahat EKG' leri çekildi, ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. Fonksiyonel kapasitesi NYHA I olan hastalar ile kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi bilinen akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar, kalp yetersizliği için diüretik, ADE inhibitörü ya da Angiotensin reseptör blokeri, beta bloker dahil olmak üzere optimal medikal tedavi almaktaydı. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış olup çalışmamız, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından da 05.11.2007 tarih ve 10 sayılı kurul toplantısında onanmıştır.

B. Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya katılanların 12 saatlik açlık kanında rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Adiponektin için kan örnekleri alınarak 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örnekleri – 20 C de laboratuvar koşullarında bekletildi. Elisa yöntemi (Adiponektin ELİSA BioVendor, BioVendor lab. Medicine, Inc, Czech Rep) ile serum adiponektin düzeyleri ölçüldü.

C. Ekokardiyografik İnceleme:

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitüs pozisyonunda Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda yapıldı (21). Parasternal uzun eksen penceresinden sol atriyum boyutu, sol ventrikül duvar kalınlık ve çapları, M-mod yöntemiyle ölçüldü. Devereux formülüne göre sol ventrikül kitlesi (SVK, g) hesaplandı (110) ve bunun beden yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ, g/m²) elde edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) iki boyutlu (2D) yöntemle Simpson kuralına göre hesaplandı. Doppler yöntemi kullanılarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi; bu amaçla mitral erken doluş ve geç doluş (atriyal) akım hızları oranı (E/A oranı), E dalgası deselerasyon zamanı (DZ), isovolumik gevşeme zamanı (İVGZ) ölçüldü. Apikal dört boşlukta renkli M-Mod yöntemi kullanılarak mitral akım yayılım hızı (velocity propagation=VPR) değerlendirildi(111). Yine aynı pencereden diyastolik fonksiyonun diğer bir göstergesi olan “ velocity propagation” renkli M- mod yöntemiyle değerlendirildi. Sol ventrikül global fonksiyonunu değerlendirmek için apikal dört boşluk penceresinde PW Doppler yöntemi kullanılarak Miyokardiyal Performans İndeksi (MPİ, Tei indeks) şu formülle hesaplandı: (isovolumik kontraksiyon zamanı+İVGZ)/aortik ejeksiyon zamanı (EZ)(112).

D. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 11.0 (SPSS-13.0, for windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, KY olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student's t-testi ve KY hastalarının fonksiyonel kapasitelerine (NYHA II, III, IV) göre kendi içinde karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kontrol grubu ve KY hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin (NYHA II, III, IV) ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney-U testi uygulandı. Serum adiponektin düzeylerinin bazı parametreler ile korelasyonlarının analizinde ise Pearson korelasyon testi uygulandı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmektedir. Ortalama yaş, kalp yetersizliği hastalarında $63,0\pm 10,6$ yıl idi ve kontrol grubundan ($54,2\pm 11,3$ yıl) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,0001$). Hastaların beden kitle indeksi ($26,9\pm 4,3$ kg/m^2) ise, kontrol grubundan ($29,8\pm 4,8$ kg/m^2) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,004$). Hipertansiyonu ve diyabeti olanlar ile sigara içenlerin sayısı iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadı ($p>0,05$). Geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), koroner arter baypas greft (KABG) operasyonu ve perkütan koroner girişim ise doğal olarak kontrol grubunda hiç yoktu (Tablo-8).

Tablo - 8: Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		P
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	40	81,6	24	59	
Kadın	9	18,4	17	41	
Yaş ortalaması, yıl	63,0±10,6		54,2±11,3		0,0001
BKİ (kg/m²)	26,9±4,3		29,8±4,8		0,004
Hipertansiyon	16	33	17	41	AD
Diyabetes Mellitus	25	51	14	34	AD
Sigara içenler	15	31	18	44	AD
Geçirilmiş MI	39	80	0	0	0,0001
KABG	18	37	0	0	0,0001
PKG	10	20	0	0	0,0001

BKİ: Beden kitle indeksi, **MI:** Miyokard infarktüsü, **KABG:** Koroner arter by-pass greft
PKG: Perkutan koroner girişim **AD:** anlamlı değil

Kalp yetersizlikli hastaların etyolojilerine bakıldığında; 49 hastanın 39’unda etiyoloji iskemik kalp hastalığına, 6 hastada idiyopatik kardiyomiyopatiye, 2 hastada hipertansif kalp hastalığına bağlıydı. Hastalar fonksiyonel kapasitelerine göre değerlendirildiğinde, 49 hastanın 13’ünde fonksiyonel kapasite NHYA II, 26’sında NHYA III ve 13’ünde NHYA IV idi (Tablo-9)

Tablo - 9: Kalp Yetersizliği Hastalarının Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) ve Etiyolojilerine Göre Değerlendirilmesi

	Kalp yetersizliği hasta grubu	
	N	%
Etyoloji		
İskemik	39	79
İdiyopatik	6	13
Hipertansif	2	4
Diğer	2	4
Fonksiyonel kapasite		
NYHA II	13	27
NYHA III	23	46
NYHA IV	13	27

NYHA: New York Heart Association

Hasta ve kontrol gruplarının sol kalp ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo – 10’da gösterilmiştir. Sol atriyum çapı, sol ventrikül kitle ve kitle indeksi hasta grubunda, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak artmış saptandı (her biri için $p=0,0001$). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu yansıtan parametrelerden; erken ve geç diyastolik mitral akım hızları (E ve A) ve oranları (E/A) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmazken; erken diyastolik (E) mitral akım deselarasyon zamanı (DZ), sol ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ve mitral akım yayılım hızı (VPR) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar oluşturdu (Tablo 10). Sol ventrikül EF’si kontrol grubunda normal sınırlarda iken ($\%64,9\pm4,3$), hasta grubunda ise, EF ($\%33,2\pm7,7$) beklenildiği gibi belirgin şekilde ve anlamlı olarak düşüktü ($p=0,0001$). Sol ventrikülün global fonksiyonunu yansıtan MPI ise, hasta grubunda ($0,70\pm 0,3$) normalden ve kontrol grubundan ($0,40\pm0,1$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,0001$).

Tablo - 10 : Hasta ve Kontrol Gruplarında Sol Kalbin Ekokardiyografik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	Hasta n = 49	Kontrol n = 41	P
<u>Sol kalp boşluklarına ait ölçümler</u>			
Sol atriyum (mm)	43,6±6,4	35,5±4,4	0,0001
IVSd (mm)	9,4±1,4	10,3±1,4	0,004
SVADKd (mm)	9,2±1,2	9,9±1,0	AD
SVK (g)	358,5±102,1	268,0±48	0,0001
SVKI (g/m ²)	207,1±60,5	158,0±36,8	0,0001
<u>Sistolik fonksiyon</u>			
EF-2D (%)	33,2±7,7	64,9±4,3	0,0001
<u>Diyastolik fonksiyonlar</u>			
E (cm/sn)	0,8±0,3	0,74±0,2	AD
A (cm/sn)	0,8±0,2	0,7±0,2	AD
E/A	1,2±0,8	0,9±0,3	AD
DZ	198,3±51,6	216,3±23,7	0,045
IVRZ	100,1±28,0	113,6±13,9	0,007
Vp	43,0±6,4	51,0±7,6	0,0001
<u>Global fonksiyon</u>			
MPI	0,70±0,3	0,40±0,1	0,0001

IVSd:Diyastolik interventriküler septum kalınlığı, **SVADKd:**Diyastolik Posterior duvar kalınlığı, **SVK:** Sol ventriküler kitlesi, **SVKI:** Sol ventriküler kütle indeksi, **EF:** Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, **E:** Erken diyastolik mitral akım hızı, **A:** Geç diyastolik mitral akım hızı, **E/A:** Erken ve geç diyastolik akım hızları oranı, **DZ:** Deselerasyon zamanı, **IVRZ:** İzovolemetrik gevşeme zamanı, **Vp:** Sol ventriküle Kan akımı yayılım hızı, **MPI:** Miyokardiyal performans indeksi, **AD:** Anlamli değil

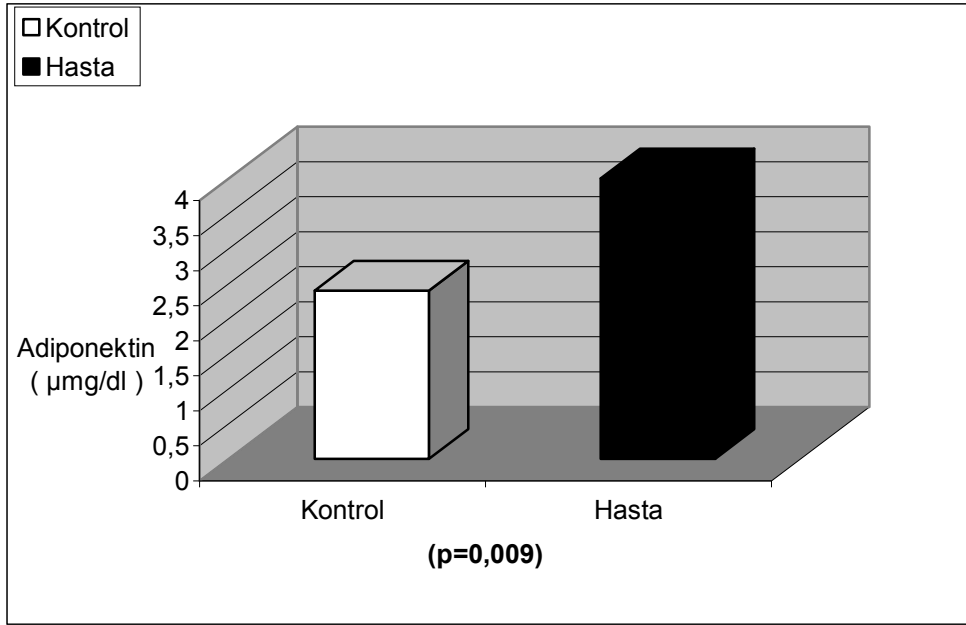
Hasta ve kontrol grubunda rutin biyokimyasal parametrelerin ve adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Hastalarda açlık kan şekeri ve total kolesterol düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek iken;

HDL düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü. LDL düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmazken, trigliserid seviyesi kontrol grubuna göre, hastalarda sınırda anlamlı olarak daha düşüktü.

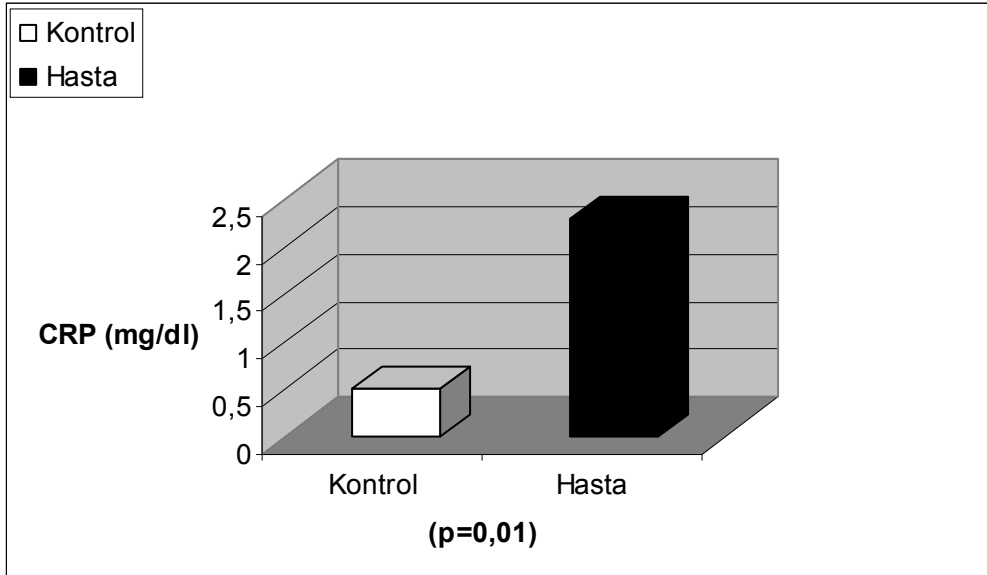
Serum CRP düzeyleri hastalarda ($2,3\pm1,4$ mg/dL) kontrol grubundan ($0,6\pm0,5$ mg/dL) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,019$). Benzer şekilde, serum adiponektin düzeyleri de yine kalp yetersizliği hastalarında ($4,0\pm3,2$ μ mg/dl) kontrol grubundan ($2,4\pm2,3$ μ mg/dl) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p= 0,001$) (Tablo-11) (Şekil-14,15).

Tablo -11 : Hasta ve Kontrol Gruplarında Rutin Biyokimyasal Parametrelerin ve Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Hasta n=49	Kontrol n=41	P
Rutin biyokimyasal parametreler			
Glukoz (mg/dL)	138,4\pm53,1	110,4\pm44,0	0,009
Total kolesterol (mg/dL)	169,0\pm35,0	185,3\pm28,7	0,019
HDL kolesterol (mg/dL)	40,2\pm9,8	44,5\pm10,0	0,045
LDL kolesterol (mg/dL)	102,2\pm28,0	104,4\pm22,5	AD
Trigliserit (mg/dL)	126,4\pm60,6	159,7\pm93,0	0,05
Ürikasit (mg/dL)	6,4\pm1,9	5,8\pm1,2	AD
Sodyum (mmol/L)	136,7\pm3,8	138,0\pm2,6	AD
Potasyum (mmol/L)	4,7\pm0,3	4,4\pm0,3	AD
Kreatinin (mg/dL)	1,0\pm0,3	0,8\pm0,12	AD
Hemoglobin (gr/dL)	13,3\pm1,9	14,01\pm1,8	AD
Hematokrit (%)	40,4\pm5,2	41,4\pm4,9	AD
C-Reaktif Protein (mg/dL)	2,3\pm1,4	0,6\pm0,5	0,01
Adiponektin (μmg/dl)	4,0\pm3,2	2,4\pm2,3	0,009



Şekil 14: Serum Adiponektin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması



Şekil 15: Serum CRP Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

Kalp yetersizlikli hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ve serum adiponektin ile CRP düzeylerinin NYHA sınıflarına göre değerlendirilmesi Tablo 12’de gösterilmektedir. Hastalarda ortalama yaş ve sol ventrikül MPI, NYHA-II (n=13) NYHA-III (n=23) ve NYHA-IV (n=13) grupları arasında anlamlı bir fark

oluşturmazken; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), bu gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla %38,4±4,3, %33,9±7,4 ve %27,0±7,1; p=0,001) (Şekil-16 ve 17).

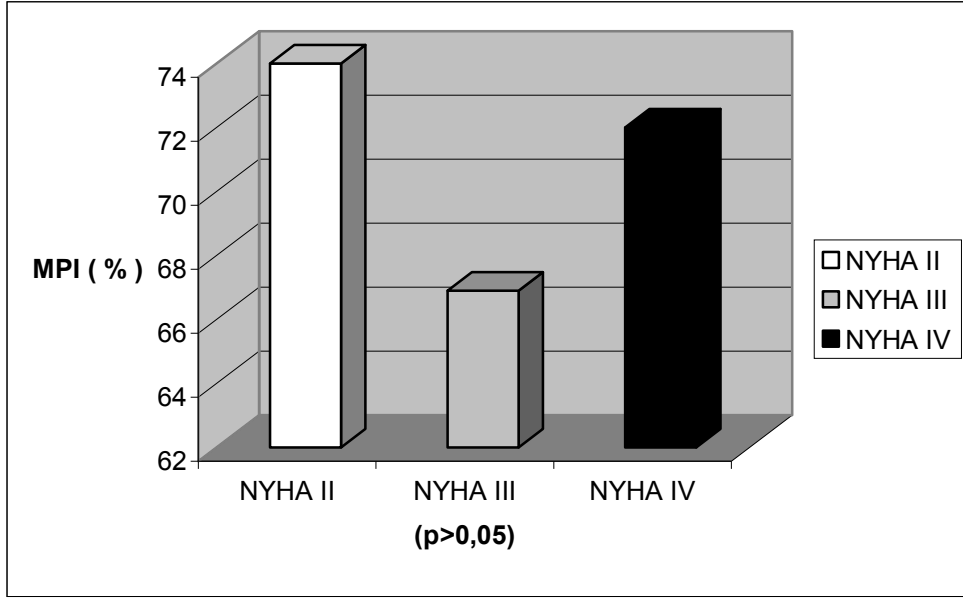
Hastalarda serum adiponektin düzeyleri NYHA II (2,6±2,6 µmg/dl), NYHA III (3,2±2,1 µmg/dl) ve NYHA IV (6,8±3,7 µmg/dl) grupları arasında anlamlı olarak farklıydı (p=0,004) ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeylerindeki artış daha belirgin olmaktadır (Tablo 12)(Şekil-18). Benzer şekilde, serum CRP düzeyleri de, NYHA II-III ve IV grupları arasında anlamlı olarak fark oluşturdu (sırasıyla 1,3±1,1 mg/dl, 2,4±3 mg/dl ve 3,3±4,1 mg/dl, p>0,05). Fonksiyonel kapasite kötüleştikçe CRP düzeyleri de artmaktaydı(Tablo 12)(Şekil 19).

Tablo -12 : Kalp Yetersizlikli Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin NYHA Sınıflarına Göre Değerlendirilmesi

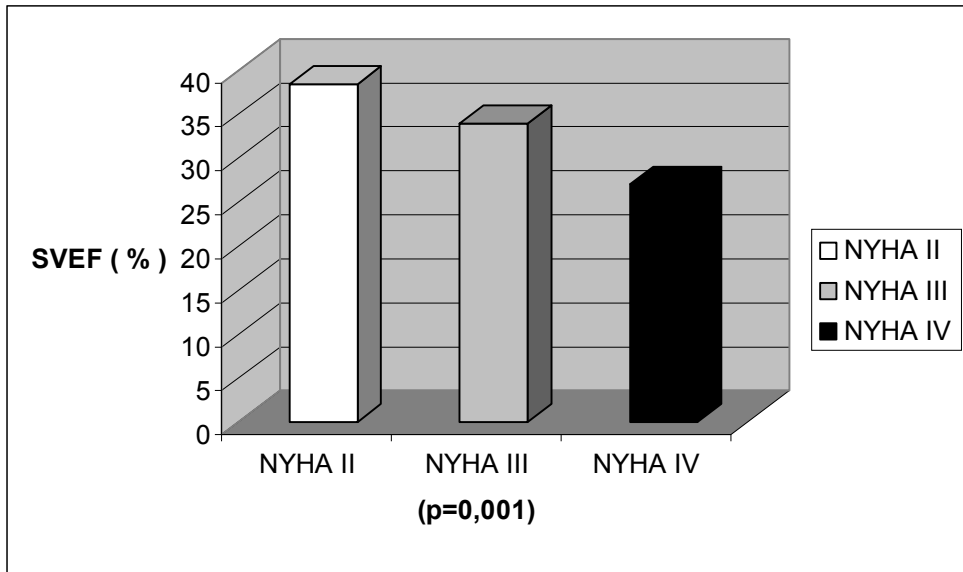
	NYHA II n=13	NYHA III n=23	NYHA IV n=13	P
Yaş (yıl)	57,2±11,3	65,1±9,5	64,8±10,3	AD
SVEF (%)	38,4±4,3	33,9±7,4	27,0±7,1	0,001
MPI	0,74±0,38	0,69±0,28	0,72±0,27	AD
Adiponektin (µmg/dl)	2,6±2,6	3,2±2,1	6,8±3,7	0,004
CRP (mg/dL)	1,3±1,1	2,4±1,9	3,3±2,1	0,005

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MPI :Miyokardiyal performans indeksi,

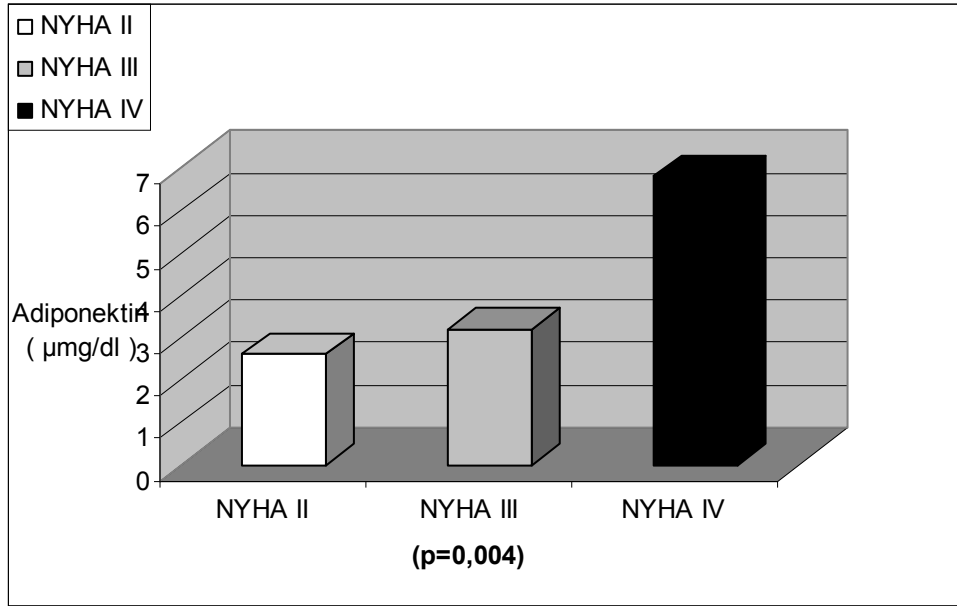
CRP : C reaktif protein, AD: Anlamlı değil.



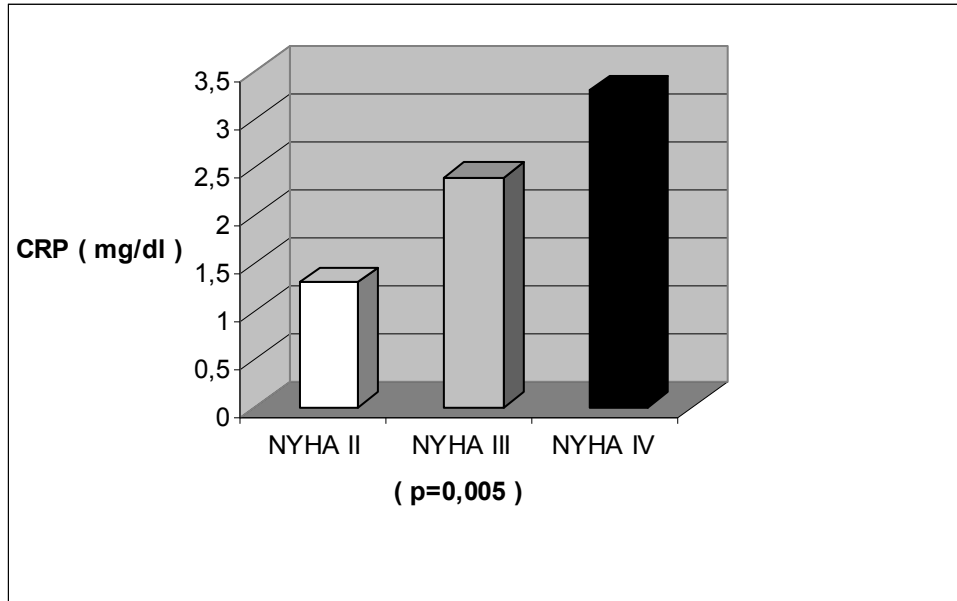
Şekil 16: Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) Ölçümlerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması



Şekil 17: Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) Ölçümlerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması



Şekil 18: Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması



Şekil 19: Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Fonksiyonel Kapasitelerine (NYHA) Göre Karşılaştırılması

Kalp yetersizliği hastalarında SVEF ve serum adiponektin düzeylerinin fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre ikili grup karşılaştırmaları ise Tablo 13’de

gösterilmiştir. Hastalarda SVEF ve serum CRP düzeyleri NYHA II-III, II-IV ve III-IV grupları arasında anlamlı olarak farklı iken; serum adiponektin düzeyleri sadece NYHA II-III arasında anlamlı bir fark oluşturmadı, ancak NYHA II-IV ve III-IV arasında adiponektin anlamlı olarak farklıydı (p= 0,003 ve p=0,008). (Tablo-13).

Tablo - 13: Kalp Yetersizliği Hastalarında Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin Fonksiyonel Kapasitelerine Göre İkili Grup Karşılaştırmaları

Fonksiyonel kapasite	SVEF (%) p=	Adiponektin (µmg/dl) p=	CRP (mg/dl) p=
NYHA II/ III	0,04	AD	0,03
NYHA II/ IV	0,001	0,003	0,001
NYHA III / IV	0,01	0,008	0,04

AD: **Anlamlı değil.**

Kontrol grubu ile fonksiyonel kapasitelerine göre hastaların yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve serum adiponektin ile CRP düzeylerinin ikili grup karşılaştırmaları da Tablo 14’de gösterilmiştir. Ortalama yaş ve serum adiponektin ile CRP düzeyleri sadece kontrol grubu ile fonksiyonel kapasiteleri NYHA II olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark oluşturmadı; NYHA III ve NYHA IV grupları ile kontrol grubu arasında ise bu parametreler anlamlı olarak farklıydı (Tablo 14) ve bu hasta gruplarında daha yüksekti (Tablo 12). Gerek SVEF ve gerekse sol ventrikül MPI ise, kontrol grubu ile hastaların fonksiyonel kapasite gruplarının tüm ikili karşılaştırmalarında anlamlı olarak farklıydı (Tablo 14). Kontrol grubunda SVEF anlamlı olarak daha yüksek iken, MPI daha düşüktü ve hastalarda fonksiyonel kapasite kötüleştikçe SVEF’u giderek düşmekte ve MPI ise beklenildiği gibi tersine giderek artmaktaydı (Tablo 12).

Tablo - 14: Kontrol Grubu ile Fonksiyonel Kapasitelerine Göre Hastaların Yaş, Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (SEVF) ve Serum Adiponektin ile CRP Düzeylerinin İkili Grup Karşılaştırılması

	Kontrol / NYHA II	Kontrol / NYHA III	Kontrol / NYHA IV
Yaş	AD	0,0001	0,005
SVEF (%)	0,0001	0,0001	0,0001
MPI	0,008	0,002	0,004
Adiponektin ($\mu\text{mg/dl}$)	AD	0,03	0,001
CRP (mg/dL)	AD	0,07	0,003

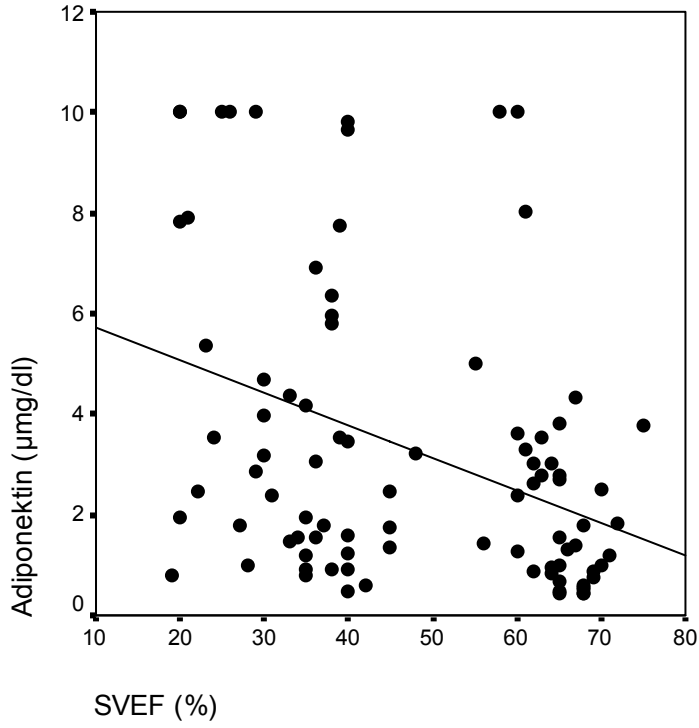
SEVF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MPI : Miyokardiyal performans indeksi, CRP : C reaktif protein, AD: Anlamli değil.

Kalp yetersizliği hastalarında serum adiponektin düzeylerinin bazı parametreler ile korelasyonu Tablo 15’de gösterilmiştir. Adiponektin MPI ile korelasyon göstermezken ($r = 0,052$, $p>0,05$); SVEF ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi ($r = - 0,380$ ve $p=0,0001$) (Tablo-15 ve Şekil-20 ve 21).

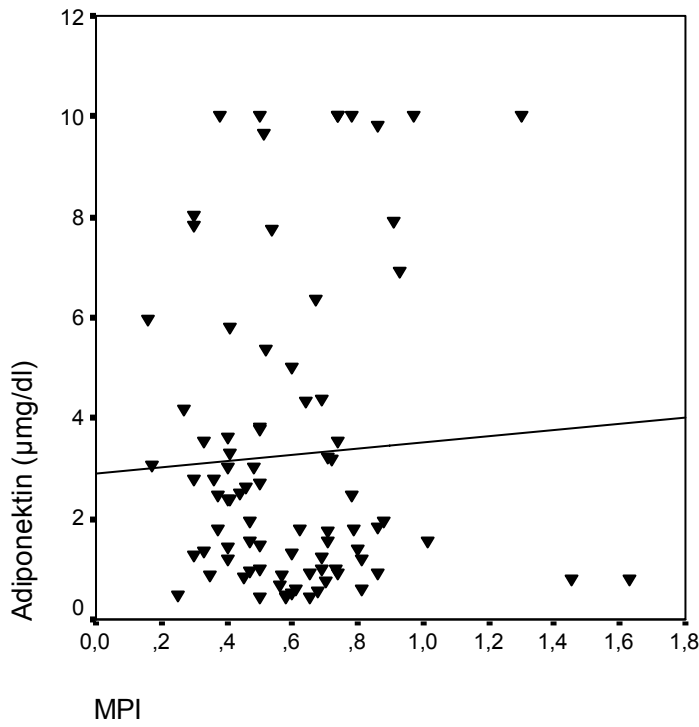
Tablo -15 : Kalp Yetersizliği Hastalarında Serum Adiponektin Düzeylerinin Bazı Parametrelerle Korelasyonu

	Adiponektin(μmg/dl)	
	r=	P =
SVEF (%)	-0,380	0,0001
MPI	AD	AD
SVK (g)	0,239	AD
SVKI (g/m²)	AD	AD
CRP (mg/dl)	0,241	0,05

SVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **MPI:** Miyokardiyal performans indeksi, **SVK:** Sol ventrikül kütlesi, **SVKI:** Sol ventrikül kitle indeksi, **CRP:** C reaktif protein, **AD:**Anlamli değil.

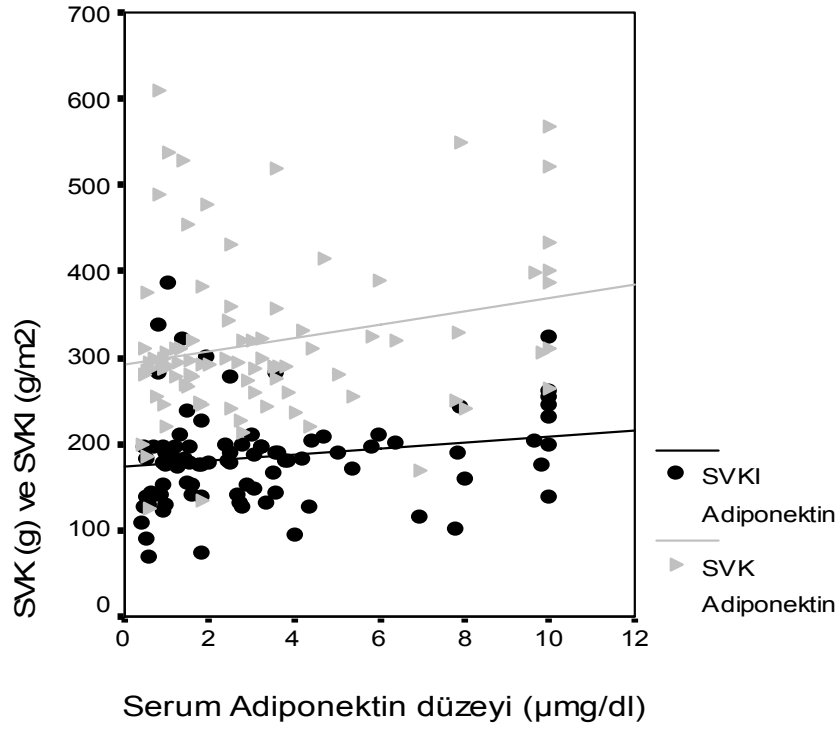


Şekil 20: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol ventrikul Ejeksiyon Fraksiyonu (SVEF) Arasındaki Korelasyon ($r = - 0,397$, $p=0,0001$)

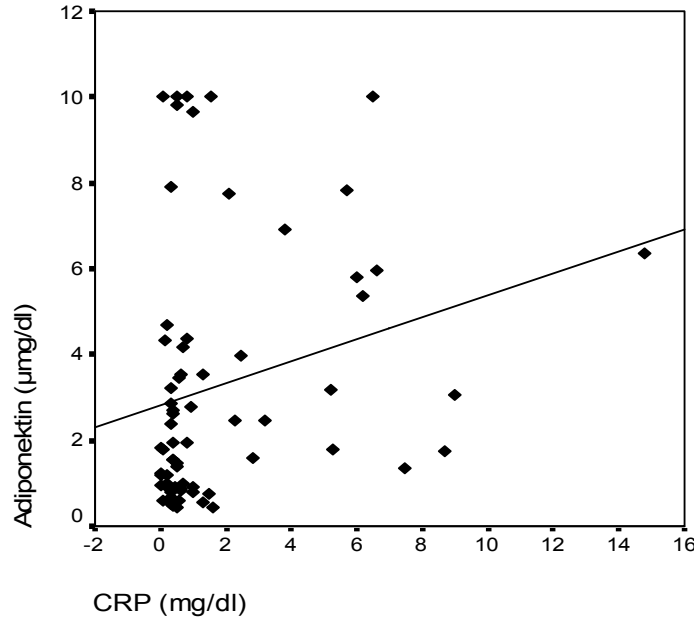


Şekil 21: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikul Miyokardiyal Performans İndeksi (MPI) Arasındaki Korelasyon ($r = 0,036$, $p>0,05$)

Kalp yetersizliği hastalarında serum adiponektin düzeyi ile SVK ve SVKİ arasında bir korelasyon saptanmazken (Şekil-22); serum CRP ile adiponektin sınırda anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdi ($r = 0,241, p=0,05$) (Şekil 23).



Şekil 22: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Sol Ventrikül Kitesi (SVK) ve Kitle İndeksi (SVKI) Arasındaki Korelasyonlar (sırasıyla $r = 0,239, p= 0,02$ ve $r = 0,186, p>0,05$).



Şekil 23: Serum Adiponektin Düzeyleri ile Serum CRP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon ($r = 0,241$, $p=0,05$)

TARTIŞMA

Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan kalp yetersizliği, günümüzde birçok adaptif ve maladaptif mekanizmalar ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır. Gerçekten de çoğu zaman bir pompa yetersizliği ile başlasa da, hastalık daha erken evrelerinden itibaren bu adaptif mekanizmalar ile komplike olmaktadır. Miyokard, beyin, böbrekler ve vasküler yatak başta olmak üzere diğer bazı organlarda bu aktivasyonda önemli rol oynarlar.

KY’de iki karşıt nörohormonal grup ortaya çıkar: Birincisi büyümeyi destekleyen antinatriüretik ve anti-diüretik etkili vasokonstriktör hormonlar; diğeri ise antimitojenik olan natriüretik ve diüretik etkili vazodilatör hormonlardır. Ancak, başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi lehine gibi görünen bu hormonlar zamanla kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilere ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır. KY’deki nörohormonal aktivasyonun gün geçtikçe daha iyi anlaşılması hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisi aşamalarında önemli veriler sağlayacaktır.

KY, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başındadır. Bu nedenle KY’nin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı hem

de tedavi açısından önemlidir. KY'nin progresyonunda, tanısında ve tedavisinde nörohormonal yanıtının önemi büyüktür.

Kalbin miyokardiyal hasar sonrası periferik organların perfüzyonunu yeterince sağlayamaması özellikle beyin, böbrek ve vasküler endotel kaynaklı belirli adaptif mekanizmalarının aktive olmasına neden olur. Sempatik aktivitede artış, RAAS'nin aktivasyonu, endotelden salınan birçok biyolojik aktif molekülün etkisiyle bozulmuş dolaşım düzeltilmeye çalışılır. Ancak dolaşımı düzeltmeye yönelik bu aktivasyonun uzun dönem etkileri istenilenin aksine daha da zararlı olmaktadır. Böylece hastalığın progresyonu hızlanmaktadır.

KY'deki nörohormonal yanıtın daha iyi anlaşılması gelecekte hastalığın tanı, takip ve tedavi aşamalarında daha etkili yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Böylece hem mortalite hem de morbiditesi yüksek olan bu hastalık daha etkili ve güvenli şekilde tedavi edilebilecektir.

Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda ilk başta kompanse edilebilir bir mekanizma sonucu ortaya çıkan nörohormonal aktivite ve sitokin artışının, daha sonraki dönemde hastalığın prognozunu olumsuz olarak etkilediği; örneğin plazma katekolamin yüksekliğinin, KY hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20,27,113).

KY'de dolasımdaki NE seviyesi hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır. Ancak plazma seviyesindeki yüksek NE seviyesine karşın, doku düzeyindeki NE giderek azalmaktadır. KY'deki yüksek adrenerjik aktivitenin sebep olduğu toksik etki yapılan sempatolitik tedaviler ile geri döndürülmeye çalışılmıştır. Gerçektende günümüzde, kalp yetersizliğinin medikal tedavisinde en yüz güldürücü sonuçlar beta-bloker ajanlarla elde edilmiştir. Bunun dışında egzersiz, santral sempatolitik ajanlar, kardiyak pacing, endotelin antagonistleri, natriüretik peptid analogları gibi KY tedavisinde etkin birçok ajan da direkt yada dolaylı olarak sempatolitik etkilere sahiptir.

Yakın geçmişte yağ dokusundan salınan IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinlerin de KY hastalarının prognozunda kullanılmaya başlanması ilgiyi diğer adipositokinlere de çekmiştir. Daha sonra yapılmış birçok çalışmada da KY'de artmış TNF-alfa seviyeleri ve bu artış ile KY'nin şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir (113). KY'de artmış olan TNF-alfa'nın negatif inotropik etkileri vardır. Bunun dışında metalloproteinaz inhibisyon ile matriksin yeniden yapılanmasına neden olur. Ayrıca interlökin growth faktör düzeyini azaltır. Böylece interlökin growth faktörün apoptozis üzerindeki olumlu etkilerini azaltır. TNF-alfa miyokard dışında iskelet kasında da apoptozise neden olur, böylece kalp yetersizlikli hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma ve kaşeksiye neden olur (114). IL-1b ve IL-6 gibi diğer sitokinler de TNF alfa benzeri etkilere sahiptir.

Sitokinler miyositler üzerinde hipertrofi, apoptozis, ekstraselüler matrikste bozulma, fetal gen ekspresyonunda artış ve inotropik fonksiyonlarda bozulma gibi etkilere yol açar (115). Ayrıca sitokinler muhtemelen G proteinleri üzerinden KY'de adrenerjik yanıtın bozulmasında rol oynarlar. Benzer olarak da NO sentez aktivasyonunda ve kalsiyum homeostazisinde bozulmaya yol açar.

Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda, vasküler yeniden şekillenmede rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olan yağ dokusundan salınan anti-enflamatuvar ile anti-aterojenik etkileri olduğu belirtilen adiponektin, adipositokinlerin en önemlilerinden biridir.

Koroner arter hastalığı, diyabeti ya da metabolik sendromu olanlarda ve obezlerde serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir (117-119). Ancak paradoksal olarak, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, KY olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (14,15).

Serum adiponektin düzeylerinin açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (82-84).

Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin incelendiği bir başka çalışmada Matsubara ve ark. dislipidemili, diyabetik olmayan çok sayıda kadında plazma adiponektininin serum trigliseridi, aterosjenik indeks, apo B ya da apo E ile negatif; serum HDL kolesterol ya da apo A-1 düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (84).

Miwa riyo ve arkadaşları da metabolik sendromlu 661 kaside (479 erkek, 182 kadın) adiponektin düzeylerini incelemiş; erkeklerde ve kadınlarda trigliserid, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, açlık plazma glukozu, insülinle negatif korelasyon, HDL ile pozitif korelasyon saptamışlar, erkeklerde ek olarak total kolesterolde de negatif korelasyon saptamışlardır (120).

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KVH risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, diyabet ve HT ile ilişkilidir. Adiponektinin deneysel çalışmalarda; β -oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin üretimini artırarak, periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 düzeylerini artırarak ve glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin sensitivitesini artırdığı ortaya konulmuştur (80). İnsanlarda da adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (121). İnsülin direnci; hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır.

Hiperinsulinemi ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta; artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir.

Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonunu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homoestazında rol oynamaktadır (68,69). Hayvan modellerinde obez farelerde, adiponektin enjeksiyonu ile yağ asidi oksidasyonu ve glukoz geri alımının uyarılarak, kiloda önemli miktarlarda ve sürekli olan bir azalma sağlandığı gösterilmiştir (70,71).

Adiponektinin santral etkileri aracılığıyla yakıt homoestazı üzerinde de etkisi olabilir. Farelere intravenöz adiponektin enjeksiyonu sonrasında beyin omurilik sıvısında adiponektin saptanmış olup bu durum beyinde taşınma ile uyumludur. İntraserebroventriküler adiponektin uygulanması muhtemelen melanokortin yolu üzerinden enerji harcanmasını uyararak vücut ağırlığını azaltmaktadır (65).

Adiponektinin obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (63). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (74). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (74). Tip 1 diyabetik ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (75,76).

Adiponektinin diyetle bağlı obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (59,63,77,78). İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale dönmektedir (80).

Adiponektin düzeylerinin vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (81,82). Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (86,87). Çizgili kasda ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (59,80).

İnflamasyon aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücreyel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. İnflamasyonu tetikleyen mekanizmalar halen tanımlanamamıştır.

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri nedeni ile de aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir.

Adiponektinin glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkisi kadar immün sistemini de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endotelyumda adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kapp B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (79).

Adiponektin TNF alfa üretimini de azaltarak immün sisteme katkıda bulunur. Adiponektinin monosit ve makrofajlarda TNF alfa sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF alfa ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir (88). Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (88).

Adiponektin bulunmayan fareler ile yapılan çalışmalar, bu proteini içermeyen farelerin adipoz dokuda yüksek TNF alfa mRNA konsantrasyonları ve yüksek plazma TNF alfa konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu farelerde viral aracılı adiponektin ekspresyonu adipoz mRNA'nın artışı tersine çevirmektedir (89). Kültüre alınan insan monosit türevi makrofajlarda, adiponektinin kolesterol

ester birikimini ve sınıf A çöpçü reseptör gen ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (88). Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan DNA sentezini yavaşlatmıştır (90,91). HB-EGF ile indüklenen hücre proliferasyonu ve migrasyonu da adiponektin ile azalmıştır (90).

Adiponektin; endotel hücrelerinde in vitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu da baskılamaktadır, TNF alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir (88,91,92). Bu adipozit türevi proteinin son zamanlarda miyelomonositik progenitörlerin proliferasyonun yanı sıra fagositik aktivite ve makrofajlar tarafından TNF alfa üretimi üzerinde inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir (93). Ayrıca bu durum, myelomonogenik hücre dizilerinde apoptozu indükleyebilir (93).

Adiponektinin, nükleer faktör sinyalinin cAMP bağımlı bir yol ile düzenlediği öne sürülmüştür (91). Bu nedenle bu sitokin, inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir (68). Birlikte ele alındığında bu veriler adipozit türevi olan bu sitokin, özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle vasküler hasarın deney modellerinde ve aterosklerotik sürecin erken meydana gelen olaylarında koruyucu bir rol oynadığı öne sürülebilir.

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (94). Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki, bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde rol aldığı düşünülmektedir (95). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır (96). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive olması ve nükleer faktör kappa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (96,97).

Okamoto ve ark. rat karotit arterinde kateterle duvar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlar ve bu nedenle de, serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (95).

Kubota ve ark. ise adiponektinin eksik olduğu farelerde iyatrojenik intimal hasarlanmaya cevabın neointimal proliferasyonun hızlanması şeklinde olduğunu göstermişlerdir (122).

Okamoto ve ark. bir başka deneysel çalışmalarında da, aterosklerotik apoE-ko farelerine adiponektin sunan adenovirusların eklendiğinde, apoE-ko farelerinde artmış plazma adiponektin düzeylerinin aterosklerotik lezyonların progresyonunu belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (123).

Diyabetiklerde ve KAH olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (68,83). Üstelik, diyabetik olup da KAH bulunan olguların adiponektin düzeyleri, diyabetik olup da KAH olmayan olgulardan daha düşük saptanmıştır (83). Hipoadiponektinemiyle Tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki de gösterilmiştir (98,99).

Azalmış adiponektin düzeyleri obezite, Tip 2 diyabet ve KAH'nı predikte eder (91). Diyabet gelişiminden önce adiponektin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (100). Tip 2 diyabetik bireylerin 1. derece akrabalarında da plazma düzeyleri normal olmakla beraber yağ dokusunda adiponektin mRNA ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını arttırıcı glitazon türü (roziglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (83,101-103).

Tip 2 diyabette glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (101). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (105). Bir ADE inhibitörü olan temokapril ve bir ARB olan kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdıkları gösterilmiştir (106). Soya proteini içeren diyetler vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmadan da adiponektinin ekspresyonunu ve plazma konsantrasyonunu arttırırken, PAI-1ekspresyonunu azaltır (107).

Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi arttırması suretiyledir (80). İn vitro olarak, leptinin etkilerine ters olarak, adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar. Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

Hayvan bazlı çalışmalarda; adiponektin eksikliği olan farelerde mekanik hasarlı arterlerde ciddi neointima kalınlaşması olduğunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunun arttığını göstermiştir (103). Ayrıca, adipoz doku apM1 gen ekspresyonunun ve plazma adiponektin düzeylerinin azalması obezite ve tip 2 diabetes mellitus patogenezinden sorumlu tutulmuştur (108). Adiponektin bulunmayan farelerin bazı durumlarda insülin direnci gösterdikleri saptanmıştır (108). Bu veriler ışığında hipoadiponektineminin aterosklerotik vasküler hastalık gelişiminde bir rol oynaması olasıdır.

Adiponektinin sentezinin kontrol altında tutulmasını sağlayan mekanizmalar günümüze kadar belirlenmemiştir. Adiponektin ekspresyonunun düzenlenmesinde sorumlu tutulan tek hormon insülin olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma; insülin tedavisinin adiponektin geni ekspresyonunu baskıladığını , insülinin

adiponektin mRNA düzeyini doza ve zamana bağımlı şekilde azalttığını göstermiştir (124). Hem diyabetik, hem de diyabetik olmayan katılımcılarda adiponektin düzeyleri, hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klempisi sırasında bazal düzeylerin altına inmiştir (125).

Kronik renal yetersizliği olan hastalarda adiponektinin serum konsantrasyonları, 227 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, sağlıklı katılımcılara göre diyaliz hastaları arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (108). Klirens hızlarındaki değişikliklerin ve diğer bilinmeyen faktörlerin son evre renal hastalığı olan bireylerde plazma düzeylerindeki artışta etkili olabilmesine karşın, yüksek adiponektinin renal metabolizması yeterince araştırılmamıştır. Üremik hastaların izlemlerinde, plazma adiponektin düzeylerinin yeni KV olay geçiren hastalar arasında, olaysız hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (108).

Bu durum; adiponektinin bu hastalarda ateroskleroza karşı koruyucu bir faktör gibi davranabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak adiponektinin, yağ dokusunda üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir sitokin olduğu belirtilebilir.

Kullanılan bazı ilaçların adiponektin seviyesini etkilemesiyle ilgili yapılan bazı çalışmalar; Beta-adrenerjik agonistlerin, adenilatsiklaz aktivatörlerinin ve glukokortikoidler adiponektin geni ekspresyonunu ve sekresyonunu baskıladıkları bildirilmiştir (126,127). Ayrıca düşük adiponektin üretimi, katekolamin ya da glukokortikoid ile baskılanan insülin direncinde bir rol oynayabilir.

Kastre farelerin testosteron ile tedavisinde, plazma adiponektininde bir azalma görülmektedir. Ayrıca testosteron; 3T3-L1 adipozitlerde adiponektin sekresyonunu azaltmıştır, böylece erkeklerde androjen ile baskılanan hipoadiponektineminin yüksek insülin direnci ve ateroskleroz riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (128). Bu veriler birlikte ele alındığında, adiponektin geni ekspresyonunun insülin, TNF-alfa ve diğer maddeler ile geri dönüşümlü şekilde “down regüle” olduğunu desteklemektedir.

İnsanlarda yapılan çalışmalar, hayvan modellerinde thiazolidindion tedavisinin endojen adiponektin üretimini arttırdığına ilişkin bulguyu desteklemiştir. Glukoz intoleransı olan hafif kilolu katılımcılardan oluşan bir grupta 12 hafta süreyle troglitazon verilmesiyle plazma adiponektin konsantrasyonu doza bağımlı şekilde anlamlı olarak artmıştır (129).

Diyabetik hastalardan oluşan bir grupta ve diyabetik olmayan zayıf ve obez katılımcılarda, üç aylık troglitazon tedavisi boyunca adiponektin düzeylerinde artış görölmüştür (125). Yakın zamanda tip 2 diyabetik 64 hastada yapılan çift-kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 6 ay süren rosiglitazon tedavisi sonunda plazma adiponektin düzeyleri 2 kattan fazla artmıştır (130). Benzer bulgular pioglitazon ile de bildirilmiştir (102). Ayrıca dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin baskın-negatif PPAR-gama mutasyonları ile ilişkili ağır insülin direnci olan hastalarda 5 kat baskılandığı saptanmıştır.

Bu durum, adiponektinin in vivo PPAR-gama aktivasyonu için biyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür. PPAR-gama geninde Pro12A1a polimorfizmi olan ve olmayan katılımcılar arasında vücut kütle indeksi, plazma glukozu, serum lipidleri ve insülin direnci indeksi farklılık göstermese de; bu polimorfizmin bulunduğu Japon katılımcılarda plazma adiponektin düzeylerinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (131).

Çalışmamızda da etyolojisi ağırlık olarak (%79) iskemik olan KY hastalarında, serum adiponektin düzeyleri ($4,0\pm 3,2$ $\mu\text{mg/dl}$) kontrol grubundan ($2,4\pm 2,3$ $\mu\text{mg/dl}$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,009$). Ayrıca, hastaların fonksiyonel kapasite (NYHA II-III-IV) grupları arasında da, serum adiponektin düzeyleri yine anlamlı olarak farklıydı ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeylerindeki artış daha da belirgin olmaktaydı (Tablo 12 ve şekil-18). İkili grup analizinde ise, serum adiponektin düzeyleri, sadece NYHA II ile NYHA III grupları arasında anlamlı bir fark oluşturmadı. Bu durumda KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin, klinik olarak fonksiyonel kapasiteleri daha kötü (NYHA III ve IV) olanlarda daha belirgin olarak arttığı, fonksiyonel kapasitesi daha iyi olan grupta (NYHA II) ise anlamlı olarak değişmediği belirtilebilir.

Kontrol ve hasta gruplarımız arasında hipertansiyon, diyabet ve beden kitle indeksi açısından anlamlı farkların olmadığı düşünülürse, serum adiponektin düzeylerinin sadece KY sonucu değiştiği ifade edilebilir. Başka bir deyişle, KY hastalarımızdaki serum adiponektin düzeylerindeki bu artış göreceli değildir. Zaten söz konusu hastalıklarda da serum adiponektin düzeyinin artmadığı, aksine azalmış olduğu çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir.

Benzer şekilde, bazı çalışmalarda KAH'ında da serum adiponektin düzeylerinin azalmış olduğunun gösterildiği düşünülürse, çoğunluğu iskemik kökenli olan bu hastalarımızda, aslında azalması beklenen serum adiponektin düzeyinin, aksine artmasının nedeninin KY olduğu açıktır. Ancak bunun nedeni henüz tam aydınlatılamamıştır, bizim çalışmamız da bunu açıklamaktan, amaç ve yöntem olarak çok uzaktır.

Yapılan bir çalışmada, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (15). Nakamura ve ark. ise yaptıkları bir çalışmalarında; KY hastalarında fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeylerinin, bizim çalışmamıza benzer şekilde, arttığını göstermişlerdir (132).

Başka bir çalışmada ise Takano ve ark., 138 KY hastasında aort, koroner sinus ve periferik venlerden alınan kan örneklerinde adiponektin düzeylerini değerlendirmişler ve adiponektinin aortadan koroner sinuse doğru anlamlı olarak arttığını ve koroner sinus ile aorta arasındaki adiponektin düzey farkının, periferik venden alınan kan örneklerindeki adiponektin düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (133). Bu çalışmada yazarlar, adiponektin düzeyinin KY hastalarında kalp dokusunu etkileyebileceğini tartışmışlardır. Dilate kardiyomiyopati hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise; endomiyokardiyal biyopsi ile kardiyak adiponektin sistemi tanımlanmaya çalışılmıştır (134). Bu

hastalarda kalp dokusunda adiponektin reseptörlerinin yapısının bozulmadığı, adiponektinin mRNA ve protein regulasyonunun azaldığı saptanmıştır.

Deneysel bir çalışmada ise, in vitro neonatal farelerin ventrikül miyositlerine yapılan adiponektin enjeksiyonunun pro survival kinaz ve nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna yol açtığı ve böylelikle, stresin indüklediği kardiyomiyosit apoptozunu adiponektinin engellediği gösterilmiştir (134). Böylelikle, serum adiponektin düzeylerinin, KY hastalarında koruyucu (kompansatuvar) bir mekanizma olarak yükseldiği ifade edilebilir. Ancak, tıpkı plazma katekolaminlerinde artış olması gibi, başlangıçta faydalı olan bu mekanizmanın uzun dönemde zararlı olup olmadığı ve bu artışın önlenmesinin gerekip gerekmediği henüz açıklığa kavuşmamıştır. Serum adiponektin düzeylerinin KY hastalarında morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır.

Azalmış sol ventrikül EF'nun, koroner arter hastalarında kötü prognoz belirteçlerinden biri olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (135). Çalışma hastalarımızda, azalmış olan sol ventrikül EF, hastaların fonksiyonel kapasite (NYHA II, III, IV) grupları arasında da anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla %38,4±4,3, %33,9±7,4 ve %27,0±7,1; p=0,001) ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe EF'ndaki azalma, tıpkı serum adiponektin düzeylerindeki artma gibi, daha da belirgin olmaktadır (Şekil-16 ve 17). Çalışmamızda, ayrıca serum adiponektin düzeyi ile sol ventrikül EF arasındaki ilişki de gösterildi; hastalarda serum adiponektin düzeyi, sol ventrikül EF ile anlamlı bir şekilde negatif olarak korele idi ($r = - 0,380$ ve $p=0,0001$) (Şekil-20).

Bizim çalışmamızın aksine, George ve ark.'nın çalışmalarında ise hastaların serum adiponektin düzeyleri ile sol ventrikül EF arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (15).

Serum adiponektin düzeyleri ve sol ventrikül EF açısından, kontrol grubu ile fonksiyonel kapasitelerine (NYHA) göre hastaların analizinde ise, serum adiponektin düzeylerinin sadece kontrol grubu ile NYHA II olan hasta grubu arasında anlamlı bir

fark oluşturmadığı; NYHA III ve NYHA IV grupları ile kontrol grubu arasında ise adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu; sol ventrikül EF'un ise kontrol grubu ile hastaların tüm fonksiyonel kapasite grupları arasında anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (Tablo 14). Sonuç olarak, kontrollerde ve fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak bir fark oluşturmadığı; ancak NYHA III ve IV olan kalp yetersizlikli hastalarda serum adiponektin düzeylerinin belirgin olarak arttığı belirtilebilir.

Kalp yetersizliğinde enflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (136). Bu çalışmaların birinde, KY olan 59 hastada, serum CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri hastalarda ($2,3 \pm 1,4$ mg/dl) kontrol grubundan ($0,6 \pm 0,5$ mg/dl) anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,019$). Ayrıca serum CRP düzeyleri, NYHA II-III ve IV grupları arasında da anlamlı olarak fark oluşturdu (sırasıyla $1,3 \pm 1,1$ mg/dl, $2,4 \pm 3$ mg/dl ve $3,3 \pm 4,1$ mg/dl, $p>0,05$) ve yine fonksiyonel kapasite kötüleştikçe CRP düzeyleri de, tıpkı serum adiponektin düzeylerinde olduğu gibi, artmaktaydı (Şekil 19).

İkili grup analizinde, serum CRP düzeylerinin NYHA II-III, II-IV ve III-IV grupları arasında da anlamlı olarak farklı olduğu ve serum CRP düzeylerinin sadece kontrol grubu ile NYHA II olan hasta grubu arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı; NYHA III ve NYHA IV gruplarında serum CRP düzeylerinin, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca serum CRP ile adiponektin arasında sınırda anlamlı pozitif bir korelasyon gösterildi ($r = 0,241$, $p=0,05$) (Şekil 23).

Bu durumda, serum CRP düzeylerinin, KY hastalarında tüm fonksiyonel kapasite gruplarında arttığı, ancak fonksiyonel kapasite kötüleştikçe bu artışın daha da belirgin olduğu; kontrol grubuna göre ise yalnızca fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarındaki CRP artışının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilebilir.

Ouchi ve ark., KAH olanlarda serum CRP ve adiponektin düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmalarında, serum CRP düzeylerini yüksek, adiponektin düzeylerini ise düşük saptamışlar ve adiponektin ile CRP arasında, bizim çalışmamızın aksine, negatif bir korelasyon göstermişlerdir (85).

Kalp yetersizlikli hastalarda adiponektin ile CRP arasında negatif bir korelasyon olduğu, George ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (15). Ancak, mevcut çalışmamızda gösterdiğimiz serum adiponektin ile CRP düzeyleri arasındaki, sınırda anlamlı da olsa, pozitif bir korelasyon (ki bu çalışmaların aksine bir sonuçtur) adiposit dokudan salınan adiponektinin nörohumoral ve enflamatuvar sisteme paralel bir aktivitede olduğuna işaret edebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, çok yaşlı (>70 yaş) hastalarda serum adiponektin düzeylerinin arttığı ve bu artışın özellikle iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında daha belirgin olduğu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138). Bununla birlikte yine yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, adiponektinin, miyokard infarktüsü sonrası sistolik fonksiyonları düzelttiği, kardiyak hipertrofi ile interstisyel fibrozisi baskıladığı; miyosit ve kapiller kayıba karşı miyokardı koruduğu deneysel bir hayvan modelinde gösterilmiştir (139).

Bu nedenle, KY hastalarında, tıpkı plazma katekolaminlerinde artış olması gibi, başlangıçta faydalı olan bu mekanizmanın uzun dönemde zararlı olup olmadığı ve bu artışın önlenmesinin gerekip gerekmediği henüz açıklık kazanmamıştır. Serum adiponektin düzeylerinin KY hastalarında morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır.

SONUÇ

Kalp yetersizliği hastalarında serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak artmaktadır ve hastaların fonksiyonel kapasitesi kötüleştikçe bu artış daha da belirgin olmaktadır. Kontrol grubu ile fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak bir fark oluşturmadığı; ancak NYHA III ve IV olan kalp yetersizlikli hastalarda serum adiponektin düzeylerinin belirgin olarak arttığı belirtilebilir. Ayrıca serum adiponektin düzeyleri, sol ventrikül EF ile ilişkilidir ve anlamlı olarak negatif bir korelasyon göstermektedir.

Serum CRP düzeyleri de, KY hastalarında tüm fonksiyonel kapasite gruplarında artmaktadır ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe bu artış daha da belirgin olmaktadır. Kontrol grubuna göre ise yalnızca fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarındaki CRP artışının, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilebilir.

Serum adiponektin düzeylerinin ölçümü, KY hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabilir; ancak bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. Bizim çalışmamız bu konuda öncü, ender çalışmalardan biri olup ileri çalışmalar için bir ışık tutmaktadır.

ÖZET

KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. MEHMET ÖZTÜRK

Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin yüksek saptandığı ve mortaliteyi arttırdığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında, serum adiponektin düzeylerinin fonksiyonel kapasite (NHYA) göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Fonksiyonel kapasitesi NHYA II-IV olan 49 KY hastası (9 kadın, 40 erkek) ve 41 sağlıklı kontrol (24 erkek, 17 kadın) grubu çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol gruplarına ekokardiyogram yapıldı. Serum adiponektin düzeyleri iki grup arasında ve hastalarda fonksiyonel kapasite sınıflarında karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama yaşı (63,0±10,6) kontrol grubundan (54,2±11,3) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,0001). KY etiyolojisi, 39 hastada iskemik, 6 hastada idyopatik, 2 hastada hipertansif ve 2 hastada valvülerdi. Hastaların beden kitle indeksi (26,9±4,3 kg/m²), kontrol grubundan (29,8±4,8 kg/m²) anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,004). Hipertansiyonu ve diyabeti olanların sayısı iki grup arasında farklı değildi. KY hastalarında serum adiponektin (4,0±3,2 µmg/dl) düzeyleri kontrol

grubundan ($2,4\pm 2,3\mu\text{mg/dl}$) anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$). Keza, hastalarda serum adiponektin düzeyleri, NYHA II ($n=13$, $2,6\pm 2,6\mu\text{mg/dl}$), NYHA III ($n=23$, $3,2\pm 2,1\mu\text{mg/dl}$) ve NYHA IV ($n=13$, $6,8\pm 3,7\mu\text{mg/dl}$) grupları arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0,004$). Serum adiponektin düzeyleri NYHA II-III arasında anlamlı bir fark oluşturmazken ($p>0,05$); NYHA II-IV ve III-IV arasında ise anlamlı olarak farklıydı ($p=0,003$ ve $p=0,008$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF, %), bu gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla $38,4\pm 4,3$, $33,9\pm 7,4$ ve $27,0\pm 7,1$; $p=0,001$). İlaveten, SVEF, NYHA II-III, II-IV ve III-IV grupları arasında anlamlı fark gösterdi (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,001$ ve $p=0,01$).

KY hastalarında serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak artmıştır ve bu artış fonksiyonel kapasite kötüleştikçe, SVEF'deki azalma ile birlikte, daha belirgin olmaktadır. Serum adiponektin düzeyleri hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve SVEF'leri ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, adiponektin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

ABSTRACT

**SERUM ADIPONECTIN LEVES IN THE PATIENTS
WITH HEART FAILURE**

MEHMET ÖZTÜRK, MD

In some recent studies, it was shown that serum adiponectin levels are high in the patients with heart failure (HF) and it increases mortality. Aim of this study is to evaluate serum adiponectin levels according to the classification of functional capacity in the patients with HF.

49 patients with HF (40 males, 9 females) in the functional capacity of NYHA II-IV and 41 healthy control group (24 males, 17 females) were taken into study. A complet echocardiogram was performed to the patients and controls. Serum adiponectin levels were compared between two groups and in the different functional capacity classes of the patients.

Mean age of the patients ($63,0 \pm 10,6$ years) was significantly higher than control group ($54,2 \pm 11,3$ years, $p=0,0001$). Etiologies of HF were ischemic in 39 patients, idiopathic in 6 patients and hypertensive in 2 patients and valvulare in 2 patients. The body mass index of the patients ($26,9 \pm 4,3$ kg/m²) were significantly lower than control groups ($29,8 \pm 4,8$ kg/m², $p=0,004$). The numbers of hypertensive and diabetic subjects are not different between the two groups. Serum adiponectin

levels ($4,0\pm 3,2$ $\mu\text{mg/dl}$) in the patients with HF are significantly higher than control group ($2,4\pm 2,3$ $\mu\text{mg/dl}$, $p=0,01$). Also, serum adiponectin levels were significantly different among NYHA II ($n=13$, $2,6\pm 2,6$ $\mu\text{mg/dl}$), NYHA III ($n=23$, $3,2\pm 2,1$ $\mu\text{mg/dl}$) and NYHA IV ($n=13$, $6,8\pm 3,7$ $\mu\text{mg/dl}$) ($p=0,004$). While serum adiponectin levels were not significantly different between the NYHA II-III groups ($p>0,05$), they were significantly different between NYHA II-IV ($p= 0,003$) and III-IV ($p=0,008$) groups. The left ventricular ejection fraction (LVEF, %) was significantly different among these groups ($38,4\pm 4,3$, $33,9\pm 7,4$ and $27,0\pm 7,1$ respectively; $p=0,001$). In addition, LVEF was significantly different between NYHA II-III, II-IV and III-IV groups ($p=0,04$, $p=0,001$ and $p=0,01$ respectively).

Serum adiponectin levels are significantly increased in the patients with HF. While the functional capacity is being worse, serum adiponectin levels increase prominently with the reduction of the LVEF. Serum adiponectin levels are related to functional capacity and LVEF of the patients with HF.

Key Words: Heart failure, adiponectin, left ventricular ejection fraction.

KAYNAKLAR

1. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311: 819-823.
2. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espine EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma N-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355: 1126-1130.
3. Celik T, İyisoy A, Celik M, Yüksel UC, Kardeşoğlu E. C-reactive protein in chronic heart failure : A new predictor of survival. *Int J Cardiol* 2008: 21.
4. Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W, et al. Inflammatory Markers, Angiographic Severity of Coronary Artery Disease, and Patient Outcome. *The American Journal of Cardiology* 2007;99: 879-884.
5. Koch W, Kastrati A, Böttiger C, Mehilli J, Von Beckerath N, Schömig A. Interleukin – 10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;159: 137-144.

6. Mavridis G, Souliou E, Diza E, Symeonidis G, Pastore F, A.M. Vassiliou, et al. Inflammatory cytokines in insulin treated patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008;18: 471-476.
7. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Okamoto Y, Kuriyama H, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation* 1999;100: 2473–2476.
8. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circ Res* 2005;96: 939–949.
9. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I and Quon M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003;78: 45021–45026.
10. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kamawato T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 85–89.
11. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Ilkka Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110: 3842–3848.
12. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008;35 (6): 321-326.
13. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacological Research* 2007;56: 459-467.
14. Kirstop C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frysk J, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure.

Circulation 2005;112: 1756.

15. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Kamari Y, Grossmann E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. Heart 2006;92:1420-1424.

16. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure. Hurst's The Heart, Ed.'s: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, 10th Edition, International Edition, McGraw-Hill Companies 2001;1: 655-685.

17. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 1998 Section VI Heart Failure and Transplantation: 2179- 2327. Manual of Cardiovascular Medicine E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins 2004 second edition Heart Failure and Transplantation : 101-175.

18. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow Chapter 19-26: 457-652.

19. Özenci M. Kalp Yetersizliği: Klinik ve Tedavi. Klinik Kardiyoloji, MN Medikal-Nobel2004; 285-321.

20. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. N Eng J Med 1998;339: 1948-1950.

21. Cohn JN. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition [editorial; comment]. Circulation 1995;91: 2504-2507.

22. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35(3): 569-582.

23. Spann JF Jr, Mason DT, Zelis RF. Recent advances in the understanding of congestive heart failure. II. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1970;39(2): 79-84
24. Soylu K, Şahin M, Dursun İ. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 2006;18: 211-221.
25. Francis GS, Goldsmith SR, Emine TB, Olivari MT, Chonn JN. The neurohormonal axis in congestive heartfailure *Ann Intern Med.* 1984;101(3): 370-377.
26. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curan D, Parmley WW, et al. Endogenous catecholamine levels in chorinic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *An J Med* 1985;78(3): 455-460.
27. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1984;311(13): 819- 823.
28. Elliott P. *Cardiomyopatı Diagnosis and Management of dilated cardiomyopathy.* *Heart* 2000;84: 106-112.
29. Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, et al. Effects of l-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994;90: 658-668.
30. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res* 1969;24(6): 799-806.
31. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82(5): 1724-1729.

32. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and rennin- angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am j Cardiol* .1982;49(7): 1659- 1666.
33. Wei CM , Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88(3) :1004-1009.
34. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351: 9-13.
35. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81(4): 1161-1172.
36. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336(16): 1131-1141.
37. Dalen H, Saetersdal T, Odegarden S. Some ultrastructural features of the myocardial cells in the hypertrophied human papillary muscle. *Virchows Arch [A]* 1987;410(4): 281-294.
38. Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M ,Tavazzi L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-1140.
39. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS . QT dispersion as a marker of risk patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1576.

40. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) *J Am Coll Cardiol*. 2005;46: 1-82.
41. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "whitecount" for congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001;7: 183-193.
42. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107: 1764.
43. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74: 550-553.
44. Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356: 651.
45. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Feboet O, et al. Short term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107: 565.
46. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995;274: 538.
47. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1753-1759.

48. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic / anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96: 526-534.
49. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285(26): 1441-1446.
50. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-People KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349 (9058): 1050-1053.
51. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86: 175-181.
52. Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Mebazaa A, Metra M, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure-full text: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005;26: 384-416.
53. E. Braunwald. Congestive Heart Failure: A Half Century Perspective European. *Heart J* 2001;22: 825-836.
54. Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Daghri NA, Field A, Hanif W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53: 430-434.
55. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; 49: 531-538.

56. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;276: 42077-42083.
57. Chavey C, Mari B, Monthouel MN, Bonnafous S, Anglard P, Obberghen EA, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2003;278: 11888-11996.
58. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229: 67-73.
59. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 2005-2010.
60. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221: 286-289.
61. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8: 335-338.
62. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278: 9073-9085.
63. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257: 79-83.

64. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423: 762-769.
65. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UP, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004 ;10: 524-529.
66. Kadowaki T, Yamauchi Y, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest* 2006;116(7): 1784-1792.
67. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51: 2734-2741.
68. Dyck JRB. The Ischemic Heart: Starving to Stimulate the Adiponectin-AMPK Signaling Axis. *Circulation* 2007; 116: 2779 – 2781.
69. Yamuchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki K, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty – acid oxidation by activating AMP – activated protein kinase. *Nat Med* 2002 ; 8: 1288-1295.
70. Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; 18 : 345-346.
71. Heilbronn LK, Smith SR, Ravussin E. The insulin-sensitizing role of the fat derived hormone adiponectin. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1411-1418.
72. Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM, et al. Discrimination Between Obesity and Insulin Resistance in the Relationship With Adiponectin. *Diabetes* 2004;53(3): 585-590.

73. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283: 861-865.
74. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 84-89.
75. Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003;35:337-42.
76. Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki, Tanaka S, Nishizawa H, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 1665-1666.
77. Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1334-41.
78. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271: 10697-10703.
79. Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, Keiko W, Rei O, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26: 871-876.
80. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7: 941-946.
81. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma

lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46: 459-469.

82. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.

83. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1595-1599.

84. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103: 137-142.

85. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107: 671-674.

86. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112: 91-100.

87. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;277: 19521-19529.

88. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-976.

89. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I, Minas V, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4): 1254-1263.
90. Wiecek A, Kokot F, J Chudek, M Adarnczak. The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nefrot Dial Transplant* 2002;17: 191-195.
91. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103: 1057-1063.
92. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Invention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet*1999;353: 2001.
93. Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001;280: 827-884.
94. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandovist M, Berekke H, Caidahl K, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17: 1434-1440.
95. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32: 47-50.

96. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278: 45021-45026.
97. Quchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102: 1296-1301.
98. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360: 57-58.
99. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361: 226-228.
100. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50: 1126-1133.
101. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275: 88-90.
102. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25: 376-380.
103. Hirose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51: 314-317.

104. Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26: 285-289.
105. Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;52: 667-674.
106. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa, N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42: 76-81.
107. Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, Kishida K, Maeda N, Nagaretani H, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311: 909-914.
108. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13: 134-141.
109. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 2714-2718.
110. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.
111. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 420-432.

112. Ärnlov J, Ingelsson E, Risérus U, Andrén B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *European Heart Journal* 2004;25(24): 2220-2225.
113. Sharma R, Anker SD. From tissue wasting to cachexia: Changes in peripheral blood flow and skeletal musculature. *Eur Heart J* 2002;4: 12-17.
114. Adams V, Jiang H, Jiangtao Y, Fiehn E, Linke A, Weigl C, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 959-965.
115. Yokoham T, Vaca L, Rosen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumour necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92: 2303-2312.
116. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma noradrenaline as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87: 15-16.
117. Kikuko H, Tohru F, Yukio A, Masahiko T, Morihiro M, Yoshihisa O, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20: 1595.
118. Satar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova MJ, Cherry BL, Wallace AM, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease *Circulation* 2006;114: 623-629.
119. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome, *Circulation* 2004;110: 3842–3848.

120. Miwa R, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S, Mihoko T, Masaki N, Yuji M, Tohru F, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68: 975-981.
121. Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51: 1884–1888.
122. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277: 25863-25866.
123. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106: 2767-2770.
124. Delporte ML, Lambert MJ, Hermans MP, Brichard SM. Hypoadiponectinemia in anorexia nervosa. *Diabetologia* 2002;45: 223-224.
125. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived antiinflammatory protein, adiponectin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86: 3815-3819.
126. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre and post-translational negative effect of beta adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: In vitro and In vivo studies. *Biochemical Journal* 2002;367: 677-685.
127. Zhang Matheny M, ZoIotukhin S, Tumer N, Scarpace JP. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissue: Influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid leptin and fasting. *Biochimica et Biophysica acta* 2002;1584: 115-122.

128. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Macda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin. An insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51: 2734-2741.
129. Macda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishio K, et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50: 2094-2099.
130. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kmszynska YT, Norman RA, Sinha M, et al. The effect of thiazolidinedione on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51: 2968- 2974.
131. Hrose H, Kawai T, Yamamoto Y, Taniyama M, Tomita M, Matsubara K, et al. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution, and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 314-317.
132. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J.* 2006;70(12): 1557-1562.
133. Takono H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008.
134. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Fechner H, et al. Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2008;29(9): 1168-1180.
135. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart

failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl): 17-23.

136. Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, Nawroth PP, Brenner H, Rothenbacher D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem*. 2006;52(5): 853-859.

137. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, Vila V, Martínez –Dolz L, Martínez –Sales V, et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int J Cardiol*. 2007.

138. Haugen E, Furukawa Y, Isic A, Fu M. Increased adiponectin level in parallel with increased NT-pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study. *Int J Cardiol*. 2008;125(2): 216-219.

139. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42(6): 1065-1074.

I