

## Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi

Evaluation of serum adiponectin levels in patients with heart failure and relationship with functional capacity

Dr. Mehmet Öztürk, Dr. Dursun Dursunoğlu, Dr. Hidayet Göksoy, Dr. Simin Rota,<sup>1</sup> Dr. Şükrü Gür

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>1</sup>Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli

**Amaç:** Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri NYHA fonksiyonel kapasite sınıflarına göre değerlendirildi.

**Çalışma planı:** Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf II-IV olan, KY'li 49 hasta (40 erkek, 9 kadın; ort. yaş 63) çalışmaya alındı. Tüm hastalarda ekokardiyografik inceleme yapıldı ve serum adiponektin düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar NYHA sınıfları arasında ve klinik ve ekokardiyografik olarak KY saptanmayan 41 kişilik (24 erkek, 17 kadın; ort. yaş 54.2) kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Fonksiyonel kapasite 13 hastada (%26.5) NYHA sınıf II, 23 hastada (%46.9) sınıf III, 13 hastada (%26.5) sınıf IV idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KY hastalarında ortalama yaş anlamlı derecede daha yüksek ( $p=0.001$ ), beden kütle indeksi daha düşük ( $p=0.004$ ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) daha düşük ( $33.2\pm 7.7$  ve  $64.9\pm 4.3$ ;  $p=0.0001$ ), serum adiponektin düzeyi daha yüksek ( $4.0\pm 3.2$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$  ve  $2.4\pm 2.3$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$ ;  $p=0.009$ ) bulundu. Sol ventrikül EF ve serum adiponektin düzeyi NYHA grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0.001$  ve  $p=0.004$ ). NYHA sınıf II'de ortalama  $2.6\pm 2.6$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$  olan serum adiponektin düzeyi sınıf IV'de  $6.8\pm 3.7$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$ 'ye yükseldi. NYHA sınıflarının ikili karşılaştırmasında, EF ikili tüm gruplar arasında anlamlı farklılık gösterirken, serum adiponektin düzeyi, NYHA II-III grupları dışında, diğer gruplar arasında anlamlı derecede farklıydı (NYHA II-IV,  $p=0.003$ ; NYHA III-IV,  $p=0.008$ ). Korelasyon analizinde, serum adiponektin düzeyi EF ile anlamlı negatif ilişki ( $r=-0.380$ ,  $p=0.0001$ ), NYHA sınıfı ile anlamlı pozitif ilişki gösterdi ( $r=0.423$ ,  $p=0.0001$ ).

**Sonuç:** Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeyi anlamlı artış göstermekte ve bu artış fonksiyonel kapasite kötüleştikçe, EF'deki azalma ile birlikte, daha belirgin olmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Adiponektin/kan; biyolojik belirteç; kalp yetersizliği; ventrikül fonksiyonu, sol.

**Objectives:** We aimed to evaluate serum adiponectin levels in relation to the NYHA functional capacity class in patients with heart failure (HF).

**Study design:** The study included 49 patients (40 males, 9 females; mean age 63 years) with HF, whose functional capacity was NYHA class II to IV. Echocardiographic examination was performed and serum adiponectin levels were measured. The results were compared in relation to the NYHA classes and with those of 41 control subjects (24 males, 17 females; mean age 54.2 years) without HF.

**Results:** Functional capacity was NYHA class II in 13 patients (26.5%), class III in 23 patients (46.9%), and class IV in 13 patients (26.5%). Compared to the control group, the HF group exhibited a significantly higher mean age ( $p=0.001$ ), lower body mass index ( $p=0.004$ ), decreased left ventricular ejection fraction (EF) ( $33.2\pm 7.7\%$  vs.  $64.9\pm 4.3\%$ ;  $p=0.0001$ ), and increased serum adiponectin level ( $4.0\pm 3.2$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$  vs.  $2.4\pm 2.3$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$ ;  $p=0.009$ ). Both EF ( $p=0.001$ ) and adiponectin level ( $p=0.004$ ) showed significant differences between the NYHA groups, with the latter showing a sharp increase from  $2.6\pm 2.6$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$  in class II to  $6.8\pm 3.7$   $\mu\text{mg}/\text{dl}$  in class IV. In all paired comparisons between the three NYHA groups, EF and serum adiponectin level exhibited significant differences except for the serum adiponectin level for NYHA class II and III (for NYHA class II and IV,  $p=0.003$ ; for class III and IV,  $p=0.008$ ). In correlation analysis, serum adiponectin level was in a significantly inverse correlation with EF ( $r=-0.380$ ,  $p=0.0001$ ), and a positive correlation with the NYHA class ( $r=0.423$ ,  $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** Serum adiponectin levels significantly increase in patients with HF, in parallel with deterioration in functional capacity and with significant decreases in EF.

**Key words:** Adiponectin/blood; biological markers; heart failure; ventricular function, left.

Geliş tarihi: 27.12.2008 Kabul tarihi: 13.05.2009

Yazışma adresi: Dr. Dursun Dursunoğlu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kınıklı Kampüsü, 20200 Denizli. Tel: 0258 - 444 07 28 e-posta: dursundursunoglu@yahoo.com

Son yıllarda, kalp yetersizliği (KY) ve ona neden olabilecek koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, diabetes mellitus ve obezite gibi hastalıkların patogenezinin, yağ dokusundan salınan interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi adipositokinler de sorumlu tutulmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Yağ dokusundan salınan adiponektinin fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotel hücreler ve makrofajlarda anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilerinin olduğu gösterilmiştir.<sup>[3-5]</sup> Bazı çalışmalarda, serum adiponektin düzeyinin diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite ve KAH varlığında azalmış olduğu gösterilmiştir.<sup>[6-8]</sup> Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olmasının, kardiyovasküler hastalıkların ve komplikasyonların ortaya çıkmasını engelleyebileceği ileri sürülmüştür.<sup>[9]</sup> Son çalışmaların bazılarında ise kronik KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin paradoksal olarak yüksek bulunduğu ve mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.<sup>[10,11]</sup>

Bu çalışmada, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

İskemik ya da hipertansif kalp hastalığı, idiyopatik kardiyomiopati ya da kalp kapak hastalığı sonucu kalp yetersizliği (KY) gelişmiş ve New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi II-IV olan 49 hasta (40 erkek, 9 kadın; ort. yaş 63.0±10.6) ile klinik ve ekokardiyografik olarak KY saptanmayan 41 kişi (24 erkek, 17 kadın; ort. yaş 54.2±11.3) çalışmaya alındı. Kalp yetersizliği grubunda 16 hastada hipertansiyon, 25'inde diabetes mellitus, 14'ünde ise her ikisi de vardı.

Hasta ve kontrol grubunun öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I olan hastalar ile kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi bilinen akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar, KY için diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), beta-bloker dahil olmak üzere uygun medikal tedavi görmekteydi.

Olguların 12 derivasyonlu istirahat EKG kayıtları alındı ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda, sol lateral dekübitüs pozisyonunda transtorasik ekokardiyografik incelemeleri yapıldı.<sup>[12]</sup> İncelemelerde Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanıldı (General Electric,

Horton, Norveç). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ikboyutlu yöntemle Simpson kuralına göre hesaplandı.

Çalışmaya katılanlardan 12 saatlik açlık venöz kan örnekleri alınarak rutin biyokimyasal tetkikler yapıldı. Adiponektin için venöz kan örnekleri 4000 rpm'de 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örnekleri -20 °C'de laboratuvar koşullarında bekletildi. ELISA yöntemi (Adiponektin ELISA, BioVendor Laboratory Medicine, Çek Cumhuriyeti) ile serum total adiponektin düzeyleri ölçüldü.

Tüm olgulara çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapıldı ve onam formu alındı; çalışmamız hastanemiz yerel etik kurulu tarafından da onandı.

**İstatistiksel değerlendirme.** İstatistiksel analiz, SPSS (Statistical Package for Social Sciences, sürüm 11.0, for Windows) paket programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında, KY olan ve olmayan grupların değerlendirilmesinde Student t-testi ve KY hastalarının fonksiyonel kapasitelerine (NYHA II, III, IV) göre kendi içinde karşılaştırılmasında 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 ilişkileri ise Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. P<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kalp yetersizliğine yol açan durumların dağılımı şöyleydi: 39 hastada (%79.6) KAH, altı hastada (%12.2) idiyopatik kardiyomiopati, iki hastada hipertansif kalp hastalığı (%4.1), iki hastada (%4.1) diğer nedenler. Fonksiyonel kapasite açısından ise, 13 hasta (%26.5) NYHA sınıf II, 23 hasta (%46.9) sınıf III, 13 hastada (%26.5) sınıf IV idi.

Hasta ve kontrol gruplarının temel özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KY hastalarında ortalama yaş anlamlı derecede daha yüksek (p=0.001), beden kütle indeksi ise daha düşük (p=0.004) bulundu. Hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Sol ventrikül EF kontrol grubunda normal sınırlarda iken, hasta grubunda belirgin şekilde düşüktü (p=0.0001). Serum adiponektin düzeyleri, KY hastalarında (4.0±3.2 µmgr/dl) kontrol grubundan (2.4±2.3 µmgr/dl) anlamlı olarak daha yüksek bulun-

**Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından karşılaştırılması**

	Hasta (n=49)			Kontrol (n=41)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			63.0±10.6			54.2±11.3	<b>0.001</b>
Cinsiyet							A D
Erkek	40	81.6		24	58.5		
Kadın	9	18.4		17	41.5		
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )			26.9±4.3			29.8±4.8	<b>0.004</b>
Hipertansiyon	16	32.7		17	41.5		A D
Diabetes mellitus	25	51.0		14	34.2		A D
Sigara içenler	15	30.6		18	43.9		A D
Geçirilmiş miyokart enfarktüsü	39	79.6		–			
Koroner arter bypas greft	18	36.7		–			
Perkütan koroner girişim	10	20.4		–			
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)			33.2±7.7			64.9±4.3	<b>0.0001</b>
Adiponektin (µmgr/dl)			4.0±3.2			2.4±2.3	<b>0.009</b>
Glukoz (mgr/dl)			138.4±53.1			110.4±44.0	<b>0.009</b>
Total kolesterol (mgr/dl)			169.0±35.0			185.3±28.7	<b>0.019</b>
HDL-kolesterol (mgr/dl)			40.2±9.8			44.5±10.0	<b>0.045</b>
LDL-kolesterol (mgr/dl)			102.2±28.0			104.4±22.5	A D
Trigliserit (mgr/dl)			126.4±60.6			159.7±93.0	<b>0.05</b>
Kreatinin (mgr/dl)			1.0±0.3			0.8±0.12	A D
Hemoglobin (gr/dl)			13.3±1.9			14.01±1.8	A D

du (p=0.009). Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek, total ve HDL-kolesterol düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük idi. Plazma LDL-kolesterol düzeyi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark oluşturmazken, trigliserit düzeyi KY'li hastalarda sınırdan anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 1).

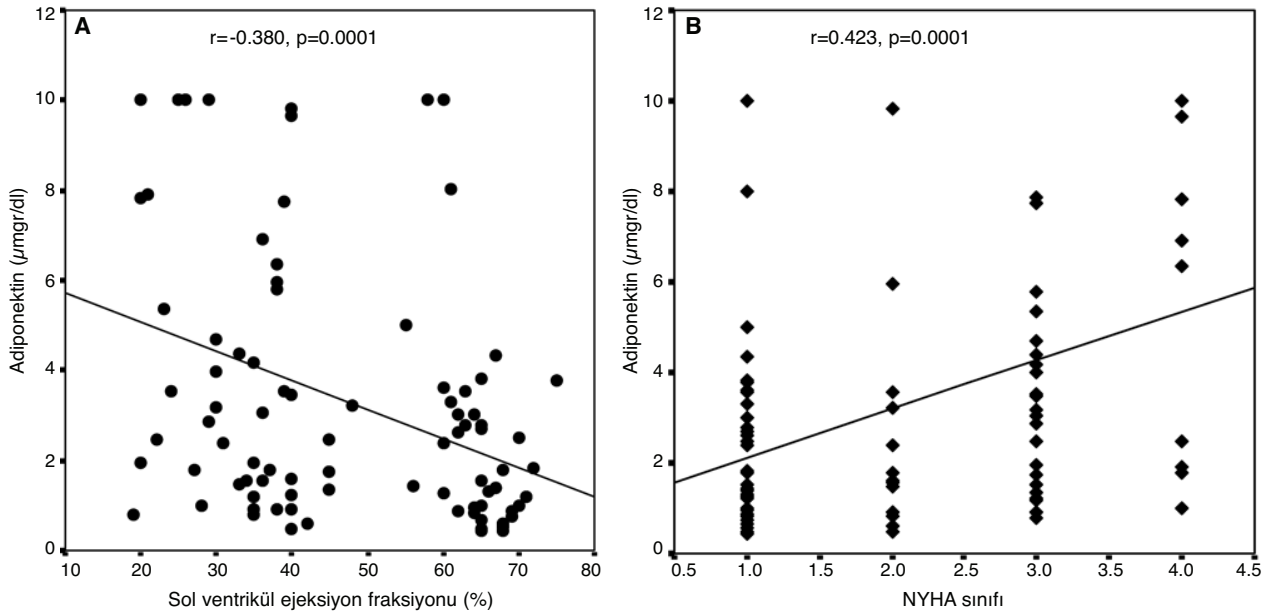
Kalp yetersizlikli hastalarda sol ventrikül EF ve serum adiponektin düzeylerinin NYHA sınıflarına göre karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Sol ventrikül EF ve serum adiponektin düzeyleri NYHA grupları arasında anlamlı derecede farklıydı (p=0.001 ve p=0.004) ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeylerindeki artış daha da belirginleşmekteydi.

Kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül EF ve serum adiponektin düzeylerinin NYHA gruplarına göre ikili karşılaştırılmasında, sol ventrikül EF ikili tüm gruplar arasında (NYHA II-III, II-IV ve III-IV) anlamlı farklılık gösterdi (sırasıyla p=0.04, p=0.001 ve p=0.01); serum adiponektin düzeyi açısından ise NYHA II-III grupları arasında anlamlı fark bulunmazken, NYHA II-IV ve III-IV grupları arasındaki farklar anlamlı idi (p=0.003 ve p=0.008).

Kontrol grubu ile her bir NYHA grubunun yaş, sol ventrikül EF ve serum adiponektin düzeyi açısından ikili karşılaştırılmasında, NYHA II grubundaki yaş ve serum adiponektin düzeyi dışında, her bir NYHA grubu ile kontrol grubu arasında üç parametrede de anlamlı farklılık görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2. Kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve serum adiponektin düzeylerinin NYHA sınıflarına göre değerlendirilmesi ve NYHA sınıflarının kontrol grubuyla ikili karşılaştırılması**

	NYHA II (n=13)	NYHA III (n=23)	NYHA IV (n=13)	p
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	38.4±4.3	33.9±7.4	27.0±7.1	<b>0.001</b>
Adiponektin (µmgr/dl)	2.6±2.6	3.2±2.1	6.8±3.7	<b>0.004</b>
Kontrol grubu ile karşılaştırma	p	p	p	
Yaş	AD	<b>0.0001</b>	<b>0.005</b>	
Ejeksiyon fraksiyonu	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0001</b>	
Adiponektin	AD	<b>0.03</b>	<b>0.001</b>	



Şekil 1. Serum adiponektin düzeyinin (A) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve (B) NYHA sınıfı ile ilişkisi.

Korelasyon analizinde, serum adiponektin düzeyi sol ventrikül EF ile anlamlı negatif ilişki ( $r=-0.380$ ,  $p=0.0001$ ), NYHA sınıfı ile anlamlı pozitif ilişki gösterdi ( $r=0.423$ ,  $p=0.0001$ ; Şekil 1). Serum adiponektin düzeyi ile yaş ve BKİ arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla  $r=0.204$ ,  $p=0.06$  ve  $r=-0.167$ ,  $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Kalp yetersizliği, günümüzde erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Kalp yetersizlikli hastalarda ilk başta kompansestatuar bir mekanizma sonucu ortaya çıkan nörohormonal aktivite ve sitokin artışının, sonraki dönemde hastalığın prognozunu olumsuz etkilediği;<sup>[13-16]</sup> örneğin, plazma katekolamin yüksekliğinin, KY hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[13,14]</sup>

Çalışmamızda, etyolojisi ağırlıklı olarak (%79) iskemik olan KY hastalarında serum adiponektin düzeyleri ( $4.0\pm 3.2$  µmgr/dl) kontrol grubundan ( $2.4\pm 2.3$  µmgr/dl) anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). 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. 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. Güncel bir çalışmada, kronik KY'li ardışık 175 hastada serum adiponektin düzeylerinin arttığı ve bu artışın hastaların fonksiyonel kapasiteleri (NYHA) kötüleştikçe daha da belirgin olduğu ve iki yıllık izlemde artmış serum adiponektin düzeylerinin mortalite ile morbiditenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.<sup>[11]</sup>

Kontrol ve hasta gruplarımız arasında hipertansiyon ve diyabet sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı ve serum adiponektin düzeylerinin çalışma grubumuzda yaş ve BKİ ile anlamlı ilişki göstermediği düşünülürse, serum adiponektin düzeylerinin sadece KY sonucu değiştiği ifade edilebilir. Başka bir deyişle, KY'li hastalardaki serum adiponektin düzeylerindeki bu artış göreceli değildir. Zaten söz konusu durumlarda da serum adiponektin düzeyinin artmadığı, aksine azalmış olduğu çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>[6-9]</sup> Benzer şekilde, bazı çalışmalarda KAH'de serum adiponektin düzeylerinin azalmış olduğunun gösterildiği<sup>[1,4,6]</sup> düşünülürse, çoğunluğu iskemik kökenli olan bu hastalarımızda, aslında azalması beklenen serum adiponektin düzeyindeki artış nedeninin KY olduğu açıktır. Kalp yetersizliği hastalarımızda ortalama BKİ, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olmasına karşın, her iki grubun da kilolu olduğu açıktır. Bu nedenle, her ne kadar serum adiponektin düzeylerinin obez kişilerde azaldığı, kilo vermekle de arttığı gösterilmiş<sup>[17]</sup> olsa da, çalışma grubumuzda adiponektin düzeylerinin BKİ'den pek



etkilenmediği ileri sürülebilir; BKİ ile serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması da bunu desteklemektedir. Ancak, çalışmamız, KY hastalarındaki serum adiponektin düzeyinin artmış olmasının nedenini açıklamaktan, amaç ve yöntem olarak çok uzaktır. Diğer yandan, KY hastalarında, yeterli hemodinamiyi sağlamak için kompansatuvar olarak gelişen plazma katekolaminlerdeki aşırı artış gibi, serum adiponektin düzeylerinin de koruyucu olarak artmış olabileceği ileri sürülebilir. Kalp yetersizliği hastalarındaki serum adiponektin düzeylerindeki bu artışın, belli bir düzeyden sonra, tıpkı katekolaminlerde olduğu gibi, zararlı (toksik) olup olmayacağı da henüz açık değildir. Başlangıçta KY olmayan 946 erişkin erkekte yapılan bir çalışmada, ne düşük ne de yüksek serum adiponektin düzeylerinin KY gelişimini öngörmediği ortaya konulmasına karşın,<sup>[18]</sup> bazı çalışmalarda kronik KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin arttığı ve yüksek adiponektin düzeylerinin mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir.<sup>[10,11]</sup> Diğer bir çalışmada ise, kronik KY'li ardışık 449 hastada, değişik BKİ (<21, 21-25 ve >25 kg/m<sup>2</sup>) gruplarında serum total ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) adiponektin düzeyleri, atriyal (ANP), beyin (BNP) natriüretik peptitler ve NT-proBNP düzeyleri değerlendirilmiş ve total adiponektin düzeyleri bağımsız olarak tüm grupta prognostik öngördürücü olarak bulunmuştur.<sup>[19]</sup> Altgrup analizde ise, sadece normal BKİ grubunda serum NT-proBNP (p=0.017) ve plazma total adiponektin (p=0.003) düzeyleri prognostik öngördürücü olarak saptanmıştır. Çalışma yazarları, mortalite riski açısından total adiponektin düzeylerinin ölçümünün YMA adiponektin düzeylerinden daha fazla yararlı olduğunu ve plazma total adiponektin düzeylerinin özellikle normal BKİ'ye sahip KY hastalarında bağımsız bir prognostik öngördürücü olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[19]</sup>

Kalp yetersizlikli hastalarda, çalışmamıza benzer şekilde, serum adiponektin düzeylerindeki artışın fonksiyonel kapasite kötüleştikçe daha da belirgin olduğu Nakamura ve ark.<sup>[20]</sup> tarafından da gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Takano ve ark.<sup>[21]</sup> KY'li 138 hastada aort, koroner sinüs ve periferik venlerden alınan kan örneklerinde adiponektin düzeylerini değerlendirmişler ve adiponektinin aorttan koroner sinüse doğru anlamlı olarak arttığını ve koroner sinüs ile aort arasındaki adiponektin düzey farkının, periferik venden alınan kan örneklerindeki adiponektin düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada yazarlar, adiponektin düzeyinin KY hastalarında kalp dokusunu

etkileyebileceğini tartışmışlardır. Dilate kardiyomyopati hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise, endomiyokardiyal biyopsi ile kardiyak adiponektin sistemi tanımlanmaya çalışılmıştır.<sup>[22]</sup> Bu hastalarda kalp dokusunda adiponektin reseptörlerinin yapısının bozulmadığı, adiponektinin mRNA ve protein regülasyonunun azaldığı saptanmıştır. Söz konusu çalışmada ayrıca, in vitro yenidoğan sıçanların ventrikül miyositlerine yapılan adiponektin enjeksiyonunun pro survival kinaz ve nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna yol açtığı ve böylelikle, stresin indüklediği kardiyomyosit apoptozunu adiponektinin engellediği gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Bu çalışmada ayrıca, adiponektinin gelecekte dilate kardiyomyopati hastaların tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Azalmış sol ventrikül EF'nin, KAH'de kötü prognoz belirteçlerinden biri olduğu bilinmektedir.<sup>[23]</sup> Çalışmamızda, sol ventrikül EF, hastaların fonksiyonel kapasite grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ve fonksiyonel kapasite kötüleştikçe EF'deki azalma daha da belirgin olmaktadır. Ayrıca, serum adiponektin düzeyi ile sol ventrikül EF arasında anlamlı negatif ilişki saptandı (r=-0.380, p=0.0001). George ve ark.nın<sup>[11]</sup> çalışmalarında ise, çalışmamızın aksine, hastaların serum adiponektin düzeyleri sol ventrikül EF ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Ancak, anılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, hastaların fonksiyonel kapasiteleri (NYHA) ile serum adiponektin düzeyleri ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, kontrol grubu ile hastaların fonksiyonel kapasite (NYHA) sınıflarının serum adiponektin düzeyleri ve sol ventrikül EF açısından analizinde ise, sadece kontrol grubu ile NYHA II grubu arasında serum adiponektin düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı, diğer gruplarda serum adiponektin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derece artmış olduğu; sol ventrikül EF'nin ise, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm hasta gruplarında anlamlı düşüş gösterdiği görüldü. Sonuç olarak, KY olmayan kontrol grubu ile fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin anlamlı bir fark oluşturmadığı; ancak, NYHA III ve IV olan kalp yetersizlikli hastalarda serum adiponektin düzeylerinin belirgin olarak arttığı belirtilebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yaşlı (>70 yaş) hastalarda serum adiponektin düzeylerinin arttığı, bu artışın özellikle iskemik olmayan KY hastalarında daha belirgin olduğu ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[24]</sup> Diğer bir çalışmada ise, deneysel hayvan modelinde, adiponektinin, miyokart enfarktüsü sonrası sistolik fonksiyonları düzelttiği,

kardiyak hipertrofi ile interstisyel fibrozisi baskıladı-  
ğı, miyosit ve kapiller kaybına karşı miyokardı koru-  
duğu gösterilmiştir.<sup>[25]</sup>

Sonuç olarak, serum adiponektin düzeyleri, kontrol grubuna göre, KY hastalarında anlamlı olarak artmaktadır ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri ile ilişkilidir; fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeyindeki bu artış daha da belirgin olmaktadır. Kontrol grubu ile fonksiyonel kapasitesi NYHA II olan KY hastalarında serum adiponektin düzeylerinin anlamlı bir fark oluşturmadığı; ancak, NYHA III ve IV olan KY'li hastalarda serum adiponektin düzeylerinin belirgin olarak arttığı belirtilebilir. Ayrıca, serum adiponektin düzeyleri, hastalarda sol ventrikül EF ile de ilişkilidir ve EF azaldıkça serum adiponektin düzeylerindeki artış daha da belirgin olmaktadır.

Adiponektin üzerine yapılan tüm bu çalışmalara karşın, KY hastalarındaki serum adiponektin düzeylerindeki bu artışın önlenmesinin gerekip gerekmediği, adiponektin reseptör blokerlerinin geliştirilip tedavide kullanılmasının yararlı olup olmayacağı konusu ise henüz hiç açık değildir ve bu konu geniş çaplı değişik araştırmalara gebe dir.

#### KAYNAKLAR

1. 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. *Am J Cardiol* 2007;99:879-84.
2. Koch W, Kastrati A, Böttiger C, Mehili 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; 159:137-44.
3. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
4. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
5. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
6. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
7. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki 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;110:3842-8.
8. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008;35:321-6.
9. Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007;56:459-67.
10. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
11. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92:1420-4.
12. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
13. 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 norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI5-16.
14. 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 congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
15. Çelik T, İyisoy A, Çelik M, Yüksel UC, Kardeşoğlu E. C-reactive protein in chronic heart failure: a new predictor of survival. *Int J Cardiol* 2009;135:396-7.
16. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
17. 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.
18. Ingelsson E, Risérus U, Berne C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Axelsson T, et al. Adiponectin and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295:1772-4.
19. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Yamamoto T, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:1723-30.
20. 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;70:1557-62.
21. Takano 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* 2009; 132:221-6.
22. 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;29:1168-80.
23. 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):VI17-23.
24. 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;125:216-9.
25. 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;42:1065-74.