



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ-
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**
(MSc in Heart Failure-Cardio-oncology-Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Νεότερα δεδομένα για το ρόλο της λεπτίνης και της
αντιπονεκτίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια»

Υπό
ΝΙΚΟΛΑΟΥ Π ΤΖΙΩΛΑ
Ειδικού Καρδιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
Απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Καρδιακή ανεπάρκεια-Καρδιο-ογκολογία- Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

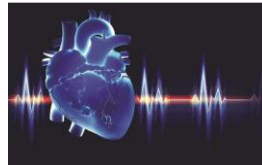
Λάρισα, 2023



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ-
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure-Cardio-oncology-Cardiac Rehabilitation)**



«The role of leptin and adiponectin in heart failure: latest data»

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Π ΤΖΙΩΛΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής,
2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, Καθηγητής Πυρηνικής
Ιατρικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, Καθηγητής Πυρηνικής
Ιατρικής, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2. ΤΣΑΡΟΥΧΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.

3. ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής
Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αναπληρωματικό μέλος

ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

«The role of leptin and adiponectin in heart failure: latest data»

Ευχαριστίες

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Καρδιακή Ανεπάρκεια-Καρδιο-ογκολογία-Καρδιαγγειακή αποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής Παναγιώτη Γεωργούλια για την αμέριστη και συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση του, σε όλα τα στάδια συγγραφής της παρούσης εργασίας. Η συμβολή του στην εκπόνηση της μελέτης ήταν αποφασιστική.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον εξαίρετο Καρδιολόγο Επιμελητή Α' της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Κωνσταντίνο Τσαρούχα για την άοκνη και σημαντική αρωγή στον καθορισμό της δομής και συγγραφής της παρούσης εργασίας. Η συμμετοχή του ήταν ιδιαίτερος σημαντική.

Δε θα μπορούσα να μην αναφερθώ και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Γιαμούζη Γρηγόριο, όχι μόνο για τη συμμετοχή του ως μέλους της τριμελούς Επιτροπής, αλλά και για την αδιάκοπη συμμετοχή και αρωγή του σε παλαιότερες επιστημονικές εργασίες, συμπεριλαμβανομένης και της διδακτορικής μου διατριβής.

Τέλος θα ήθελα να καταθέσω την αμέριστη εκτίμηση στους Καθηγητές – Δασκάλους Ιωάννη Σκουλαρίγκη και Φίλιππο Τρυποσκιάδη, όχι μόνο για τη δυνατότητα συμμετοχής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα, αλλά και στις μακρόχρονες προσπάθειες τους στη συνεχή και αδιάλειπτη προσωπική μου επιμόρφωση.

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΖΙΩΛΑΣ

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σημαντικό δημόσιο πρόβλημα υγείας. Υπολογίζεται ότι 64,3 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από τη νόσο. Περίπου οι μισοί πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως, νοσολογική οντότητα με δυσμενή πρόγνωση και αρκετές δυσκολίες στη διάγνωση και τη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Τα τελευταία δεδομένα για το ρόλο της φλεγμονής στην πρόοδο της νόσου έχουν οδηγήσει την επιστημονική σκέψη στην κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών, με στόχο την απώτερη τροποποίηση της πορείας της. Σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου διαδραματίζουν οι ορμόνες αντιπονεκτίνη και λεπτίνη.

Η αντιπονεκτίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη η οποία παράγεται και εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού, αλλά δρα σε πολλούς και διαφορετικούς ιστούς, μέσω των υποδοχέων R_1 και R_2 . Οι περισσότερες *in vitro* εργασίες υποστηρίζουν την ευμενή δράση της ουσίας μέσω των αγγειοπροστατευτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. Οι κλινικές όμως μελέτες δεν οδήγησαν σε σαφή συμπεράσματα για την προγνωστική αξία της ορμόνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανότατα λόγω του φαινομένου του παράδοξου της αντιπονεκτίνης. Τέλος, φαίνεται ότι οι διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες σχετίζονται με μεταβολές των συγκεντρώσεων ή της δραστηριότητας της ουσίας, δεν είναι τόσο αποτελεσματικές. Ίσως η μελλοντική χρήση συνθετικών υποδοχέων της αποτελέσει μία νέα προοπτική

Αντιθέτως η λεπτίνη η οποία επίσης παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και δρα σε πολλαπλά όργανα στόχους, εμφανίζει διαφορετικές και περισσότερο αρνητικές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η προγνωστική της αξία στην εκτίμηση της προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι σαφής. Οι νεότερες, όμως, εξελίξεις στη γνώση της παθοφυσιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας (ειδικά με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως), υποστηρίζουν τη χρήση

φαρμακευτικών παραγόντων αναστολής του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης (και κατά συνέπεια αναστολή της δράσης της λεπτίνης), ως μελλοντική προοπτική σε αυτή την ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, αντιποκίνες, αντιπονεκτίνη, λεπτίνη, παχυσαρκία, επικαρδιακό λίπος.

Abstract

Heart failure is a major public health problem. It is estimated that 64.3 million people worldwide suffer from the disease. About half suffer from heart failure with a preserved ejection fraction, a nosological entity with an unfavorable prognosis and several difficulties in diagnosis and drug treatment. The latest data on the role of inflammation in the progression of the disease have led scientific thinking to the understanding of the underlying mechanisms, with the aim of further modifying its course. The hormones adiponectin and leptin play an important role in the pathophysiology of the disease.

Adiponectin is a peptide hormone that is produced and secreted mainly by the adipocytes of the white adipose tissue, but acts on many different tissues, through the R1 and R2 receptors. Most in vitro studies support the beneficial effect of the substance through its vasoprotective and anti-inflammatory properties. However, clinical studies did not lead to clear conclusions about the prognostic value of the hormone in patients with heart failure, probably due to the phenomenon of the adiponectin paradox. Finally, it seems that various therapeutic approaches which are related to changes in the concentrations or activity of the substance, are not so effective. Maybe a future possible use of its synthetic receptors, will be a novel perspective.

On the contrary, leptin, which is also produced mainly by fat cells and acts on multiple target organs, shows different and mostly negative effects on the cardiovascular system. Its prognostic value in assessing the progression of heart failure is unclear. However, recent developments in the knowledge of the pathophysiology of heart failure (especially with preserved ejection fraction), support the use of medicinal agents inhibiting the renin-aldosterone axis (and consequently inhibiting the action

of leptin), as a future perspective in this particular category of patients.

Key words: Epidemiology of heart failure, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, adipokines, adiponectin, leptin, obesity, epicardial fat.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες

Περίληψη

Abstract

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή 1

Κεφάλαιο 1

1.1. Καρδιακή ανεπάρκεια. Διάγνωση, επιδημιολογία, πρόγνωση. 2

1.2. Αντιποκίνες: Δομή, μηχανισμοί δράσης. 5

1,2,1 Αντιπονεκτίνη. 6

1.2.2 Λεπτίνη. 8

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2: Στόχοι. 12

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία. 13

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα. 13

4.1. Νεότερα δεδομένα για την αντιπονεκτίνη. 13

4.2. Νεότερα δεδομένα για τη λεπτίνη. 20

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση. 26

5.1. Συζήτηση για την αντιπονεκτίνη. 26

5.2. Συζήτηση για τη λεπτίνη. 29

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα. 33

Βιβλιογραφία. 34

Συντομογραφίες / Abbreviations

ESC: European Society of Cardiology
HFpEF: Heart Failure with preserved ejection fraction
HFrEF: Heart Failure with reduced ejection fraction
KDa: KiloDaltons
LMW: Low molecular weight
MMW: Middle molecular weight
HMW: High molecular weight
AdipoR₁: Adiponectin receptors 1
AdipoR₂: Adiponectin receptors 2
Ob: Obesity
AMPK: AMP-activated protein kinase
NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
Akt: Protein kinase B
PPAR-α: Peroxisome proliferator-activated receptor-α
TNF-α: Tumor necrosis factor α
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1
VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule 1
NO: Nitric oxide
Tyr: Tyrosine
JAK/STAT: Janus kinases/ signal transducer and activator of transcription proteins
ERK1/2: Extracellular signal-regulated-kinases
PI3k: Phosphoinositide 3- kinase
P38MAPK: P-38 mitogen-activated protein kinases
ROCK: Rho-associated protein kinase
ACC: Acetyl-Co carboxylase
CPT1: Carnitine palmitoyltransferase 1
UCP: Uncoupling protein
IL-6: Interleukin 6
MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1
HR: Hazard ratio
CRP: C-reactive protein
NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion
RV: Right ventricle
Ser: Serine
Thr: Threonine
APPL2: Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 2
AdipoRon: Adiponectin receptor agonist
DXA: Dual energy X-ray absorptiometry
CT: Computerized tomography
MR: Magnetic resonance
BMI: Body mass index

LDL: Low density lipoproteins

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

SGLT2: Sodium- glucose cotransporter-2 inhibitors

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο μεγάλης ετερογένειας, η οποία (ετερογένεια) είναι υπεύθυνη για την ύπαρξη διαφορετικών ορισμών, κατηγοριών ασθενών και κατά συνέπεια για μεγάλη ποικιλότητα στον επιπολασμό, επίπτωση και πρόγνωση της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, η ολοένα και μεγαλύτερη, θεώρηση της φλεγμονής ως κύριας εξελικτικής διεργασίας στη γένεση και πρόοδο της νόσου, έχει οδηγήσει στη μελέτη και αξιολόγηση ουσιών και ενζύμων των οποίων η παρουσία και δράση μπορεί να έχει ρόλο στην εξέλιξη της, με αντίστοιχα κλινικά αποτελέσματα. Δύο από τις σχετικά νέες ουσίες αυτής της κατηγορίας είναι η λεπτίνη και αντιπονεκτίνη. Στόχος της μεταπτυχιακής εργασίας είναι η παράθεση νεότερων αλλά και παλαιότερων δεδομένων σχετικών με τη δράση των ανωτέρω ορμονών, την επίπτωση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα και την πιθανή σχέση τους με διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες δύναται να επηρεάσουν τη φυσική πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος θα παρατεθούν νέα στοιχεία για τη χρήση τους, είτε ως παράγοντες πρόγνωσης, είτε ως στόχοι μελλοντικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο του οποίου τόσο η διάγνωση όσο και η κατηγοριοποίηση παρουσιάζει αρκετές προκλήσεις [1]. Η χρήση των κλινικών συμπτωμάτων και των σημείων καρδιακής δυσλειτουργίας, του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (κλινικά χρήσιμος και επαναλήψιμος δείκτης της καρδιακής λειτουργίας), παρά την προσθήκη των μετρήσιμων νατριουρητικών πεπτιδίων, έχει υποστεί κριτική λόγω σχετικής απλούστευσης ενός πολύπλοκου, ως προς την αιτιοπαθογένεια και φυσιολογία του, συνδρόμου [2]. Εκτός από την ανωτέρω διαγνωστική προσέγγιση (ESC guidelines 2016-2021), υπάρχουν και άλλες με διαφορετικά εκτιμώμενα μεγέθη, με τα μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα τους (κριτήρια Framingham, Gothenburg, Boston) [1-3]. Η έλλειψη ενός κοινά αποδεκτού μετρούμενου μεγέθους, αλλά και η μεταβλητότητα στον υπολογισμό των υπαρχόντων δεδομένων ακόμα και από έναν ειδικό στην καρδιακή ανεπάρκεια, ίσως οδηγήσει στο μέλλον στο χαρακτηρισμό ενός περιστατικού ως καρδιακή ανεπάρκεια από ομάδα ειδικών [4].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ.

Επιπολασμός: Υπολογίζεται ότι 64,3 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια [5]. Στις

αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 1-2% [1], με ένα ποσοστό 50% να ανήκει σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως, ποσοστό το οποίο αυξάνει με το χρόνο [6]. Υπάρχουν διαφορές σε διάφορες μελέτες με ποσοστά επιπολασμού 2,5% (μελέτη NHANES-ΗΠΑ), 4% (ΓΕΡΜΑΝΙΑ), 1,6% (ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ), μέχρι 4,2% (μετα-ανάλυση η οποία στηρίχθηκε σε υπερηχογραφικά ευρήματα ανίχνευσης στο γενικό πληθυσμό και όχι σε δεδομένα αρχείων από νοσηλευθέντες ασθενείς) [7,8,9,10]. Ειδικά όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF), ο επιπολασμός της στις ΗΠΑ εκτιμάται στα 2,4-3,4 εκατομμύρια ασθενείς [11].

Οι διαφορές στα ποσοστά επιπολασμού ανάμεσα στις διάφορες μελέτες οφείλονται στο εξεταζόμενο δείγμα (αρχεία ασθενών ή γενικός πληθυσμός) [12], στα κριτήρια ορισμού της καρδιακής ανεπάρκειας (τα οποία συμπεριλαμβάνουν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι κοινά με άλλες παθήσεις), αλλά και σε μη καταγραφή περιστατικών ειδικά εκείνων με HFpEF, στα οποία τα συμπτώματα αποδίδονται σε άλλες παθολογικές οντότητες όπως παχυσαρκία ή αποφρακτική πνευμονική νόσο [13,14].

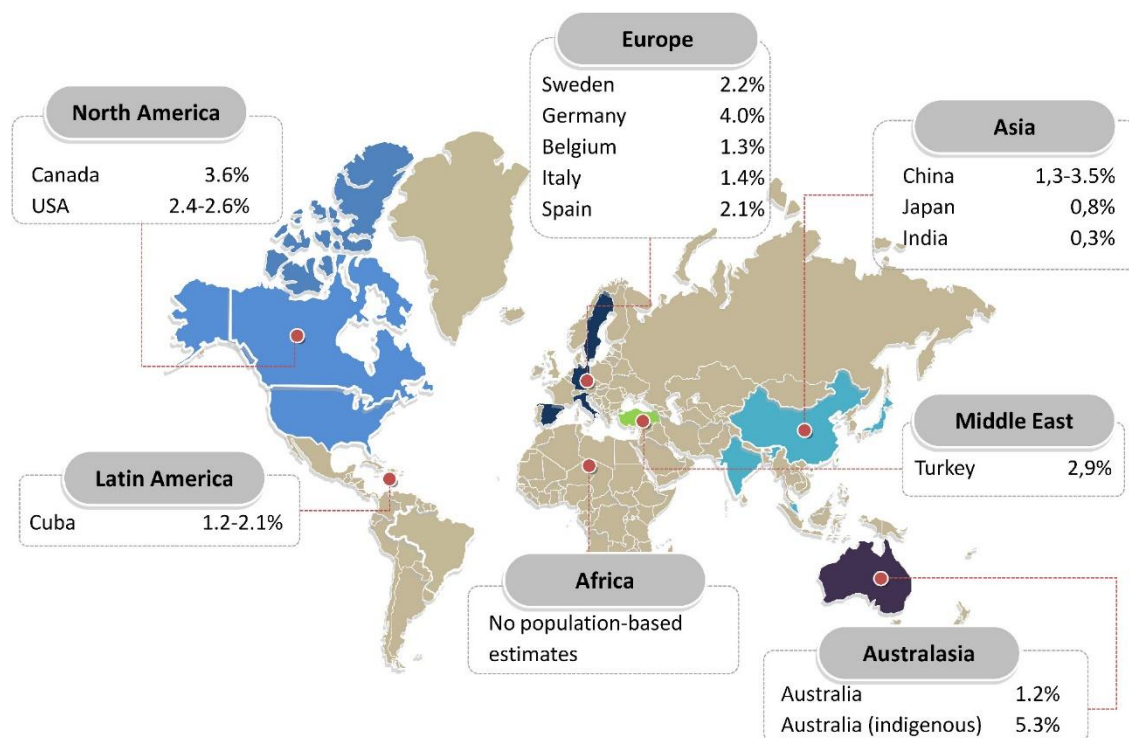
Πάντως ο συνολικός αριθμός ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται λόγω αύξησης του μέσου όρου ζωής και του παγκόσμιου πληθυσμού, καθώς και λόγω της βελτιούμενης επιβίωσης μετά τη διάγνωση της νόσου [15].

Επίπτωση: Η επίπτωση της νόσου στις Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ ανέρχεται σε 1 έως 9 περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά έτος [1]. Φαίνεται ότι η επίπτωση της νόσου, μετά από σταθεροποίηση στο χρονικό διάστημα 1970-1990, παρουσιάζει μικρή πτώση. Στη μελέτη του Conrad (γενόμενη σε γενικό πληθυσμό) παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης της νόσου κατά 7% (για το χρονικό διάστημα 2002-2014 ιδίως σε ασθενείς 60-84 ετών) [9], ενώ ανάλογα είναι τα αποτελέσματα τόσο της μελέτης στην Olmsted County [6], όσο

και μιας μετα-ανάλυσης από τον Ho των μελετών FHS, PREVENT και CHS [16]. Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει επομένως την ελάττωση της επίπτωσης της νόσου, μείωση που κατά κύριο λόγο οφείλεται στην καλύτερη αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως και όχι τόσο στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της HFrEF.

Πρόγνωση: Οι εκτιμήσεις της θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλλουν λόγω των διαφορετικών σχεδιασμών, διαφορών στον κίνδυνο κατά την είσοδο στις μελέτες θνητότητας, αλλά και σε χρήση διαφορετικών κριτηρίων [1]. Μετα-ανάλυση του Jones που συμπεριέλαβε 1,5 εκατομμύριο ασθενών με όλες τις μορφές καρδιακής ανεπάρκειας εκτίμησε την 1,2,5 και 10 ετών επιβίωση σε 87%, 73%, 57% και 35% αντίστοιχα [17]. Η νοσοκομειακή νοσηλεία επιβαρύνει την πρόγνωση κατά πολύ (5ετής θνητότητα 75%), ανεξάρτητα από το κλάσμα εξωθήσεως [18]. Τέλος αν και αρκετές μελέτες παρατήρησης έδειξαν παρόμοιο κίνδυνο θανάτου ανάμεσα σε ασθενείς με HFpEF και HFpEF [6,18], η μελέτη μετα-ανάλυσης MAGGIC σημείωσε 32% μικρότερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως [19].

Συμπερασματικά η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με αυξημένο επιπολασμό, σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, της οποίας το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο μεταβάλλεται. Τα νεότερα δεδομένα (αύξηση της συχνότητας της HFpEF η οποία σχετίζεται με καταστάσεις και παράγοντες που ευοδώνουν τη φλεγμονή) έχουν οδηγήσει τους μελετητές στην περαιτέρω διερεύνηση και πιθανή αντιμετώπιση των φλεγμονωδών διεργασιών, μέρος των οποίων αποτελούν οι ορμόνες αντιπονεκτίνη και λεπτίνη.



ΕΙΚΟΝΑ 1: Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας.

Από Groenewegen A, Rutten F et al. Eur J Heart Fail 2020.

1.2 ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΕΣ : ΔΟΜΗ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Ο λιπώδης ιστός δεν είναι απλά μία αποθήκη ενέργειας όπως θεωρούνταν παλαιότερα, αλλά ένας μεταβολικά ενεργός ιστός ο οποίος είναι υπεύθυνος για την παραγωγή και έκκριση βιολογικά δραστικών πρωτεϊνών, τις αντιποκίνες [20]. Αν και έχουν αναγνωρισθεί αρκετές, ειδικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες [21], θα αναφερθούμε σε δύο από αυτές με ιδιαίτερο ρόλο στις καρδιαγγειακές νόσους, στην αντιπονεκτίνη και στη λεπτίνη.

1.2.1: ANTIΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

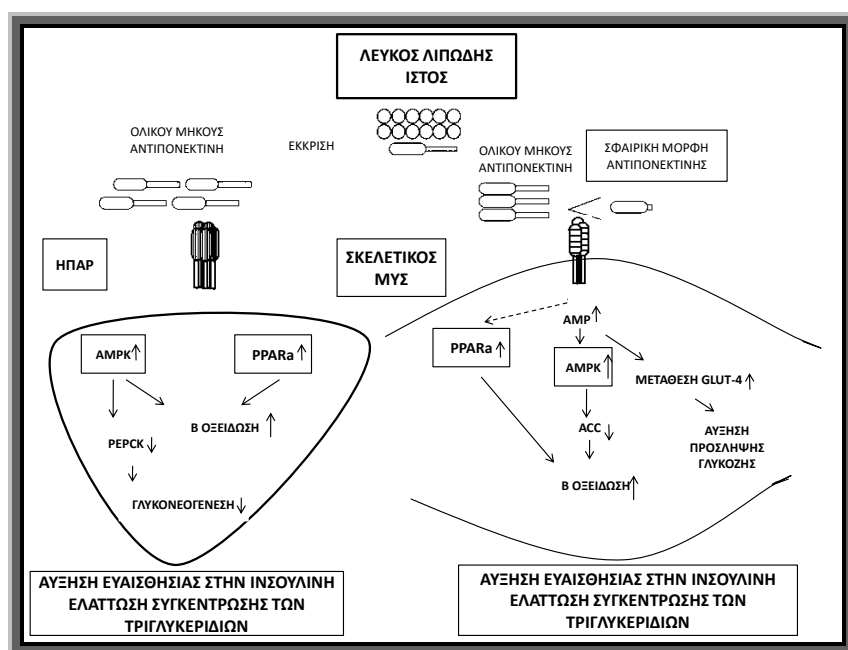
Δομή: Πρόκειται για μία 30 kDa πρωτεΐνη, η οποία παράγεται από τα λιποκύτταρα του λευκού κυρίως λιπώδους ιστού (αλλά και από τον καφέ λιπώδη ιστό), με επίπεδα ορού σε υγιείς 5-30 μg/ml [22]. Το υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της γονίδιο ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27, κυκλοφορεί στο πλάσμα σε 3 μορφές ολιγομερών [τριμερές- χαμηλού μοριακού βάρους (LMW), εξαμερές – μέσου μοριακού βάρους (MMW), 12 ή 18μερές (HMW) το οποίο είναι και η δραστική μορφή της ορμόνης] [23,24]. Δρα μέσω σύνδεσης με τους υποδοχείς της AdipoR₁ και AdipoR₂, ενώ τελευταία έχει αναγνωρισθεί και η δράση της στην T- καντερίνη (T- cadherin) [25,26].

Υποδοχείς, ενδοκυττάριας οδοί και αποτελέσματα της ενεργοποίησης αυτών.

Οι υποδοχείς της αντιπονεκτίνης (AdipoR₁ και AdipoR₂) είναι ομοίας δομής διαμεμβρανικοί υποδοχείς με διαφορετική κατανομή (οι R₁ εντοπίζονται στα μυϊκά κύτταρα και στο ενδοθήλιο, ενώ οι R₂ στο ήπαρ-αμφότεροι μπορεί να βρεθούν και σε άλλους ιστούς όπως πάγκρεας, υποδόριο και κοιλιακό λίπος και στα μακροφάγα κύτταρα) [27,28]. Η T-καντερίνη έχει βρεθεί σε μυοκαρδιακά κύτταρα, με άγνωστες μέχρι στιγμής, δράσεις^{25,26}. Η σύνδεση της ορμόνης με τους υποδοχείς της οδηγεί μέσω της AMPK σε ενεργοποίηση του συστήματος NFκB και Akt, αλλά και σε αυτό των PPAR-α [29]. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η ελάττωση της παραγωγής του TNF-Α από τα μακροφάγα και η αύξηση της έκκρισης της αντιφλεγμονώδους IL-10 κυτοκίνης [30]. Καταστέλλεται η προσκολλητική ικανότητα των μακροφάγων στο ενδοθήλιο (μέσω αναστολής της σύνθεσης των παραγόντων ICAM1, VCAM1, E-σελεκτίνη) [31], προάγεται η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε M₂ μακροφάγα και τελικά διευκολύνεται η φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων [32]. Σε μεταβολικό επίπεδο καταστέλλεται

η παραγωγή ελευθέρων ριζών O_2 , ελαττώνεται η συγκέντρωση κεραμιδίων στα ηπατοκύτταρα (μέσω επαγωγής στη δράση της κεραμιδάσης), ενώ αυξάνεται η ικανότητα χρήσης της γλυκόζης από τα σκελετικά μυοκύτταρα και η οξείδωση των λιπαρών οξέων σε μυς και ήπαρ [31,33,34]. Επιπρόσθετα διεγείρεται η παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η δραστηριότητα του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεΐνάσης των μακροφάγων, ενώ αναστέλλεται η έκφραση παραγόντων όπως ο συνδεδεμένος με ηπαρίνη επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ή ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας [35,36].

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η αντιπονεκτίνη σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες προάγει αγγειοπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, ειδικά στις διεργασίες της αθηρωμάτωσης, η οποία αποτελεί σημαντικό αίτιο στην εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας [28].

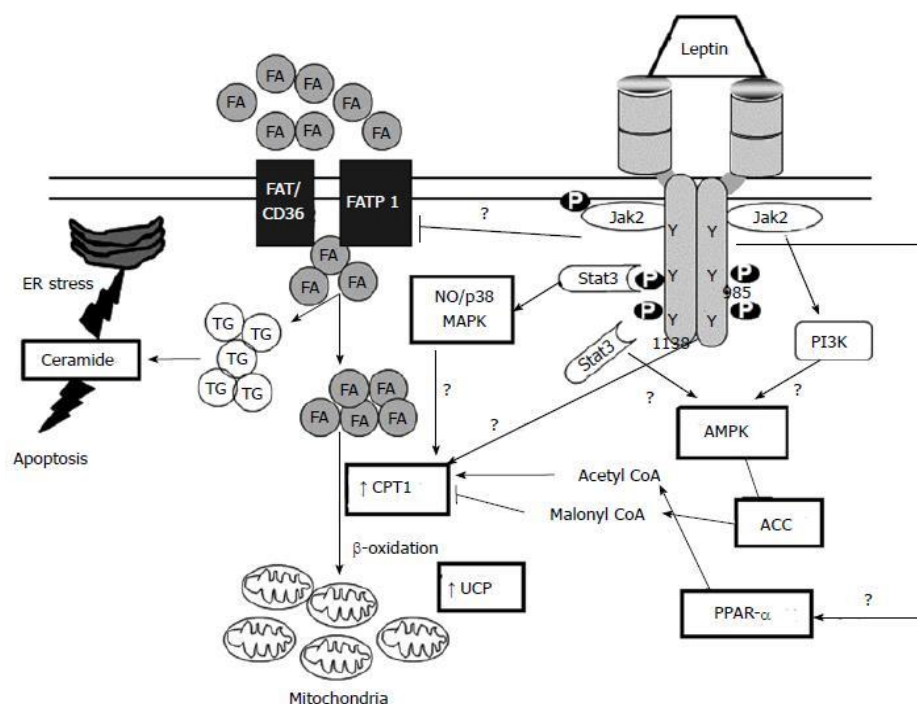


ΕΙΚΟΝΑ 2: Μηχανισμοί δράσης της αντιπονεκτίνης. Τροποποιημένο από Takashi Kadowaki και Toshimasa Yamauchi (Endocrine Reviews 2005 - από διδακτορική διατριβή Νικολάου Τζιώλα).

1.2.2: ΛΕΠΤΙΝΗ

Δομή, παραγωγή, εντόπιση: Η λεπτίνη είναι μία 16 kDa πρωτεΐνη, η οποία παράγεται και εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα, αλλά και από άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς όπως τα μυοκαρδιοκύτταρα και τα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα, ως αποτέλεσμα της έκφρασης του γονιδίου της (γονίδιο ob) [37,38]. Εκκρίνεται μέσω μικρών κυστιδίων από το κυτταρόπλασμα των λιποκυττάρων, με καθημερινό διφασικό τρόπο (πρώτες πρωινές ώρες και το απόγευμα). Όταν απελευθερωθεί στον ορό κυκλοφορεί είτε σε ελεύθερη μορφή, είτε συνδεδεμένη, με φυσιολογικές τιμές πλάσματος 5-15μg/ml [39,40].

Υποδοχείς: δομή, κατανομή, ενδοκυττάρια οδοί: Οι υποδοχείς της λεπτίνης είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, κωδικοποιούνται από ένα γονίδιο διπλής δράσης, ευρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στη συσκευή Golgi και στην κυτταρική μεμβράνη και δομικά μοιάζουν με τους τάξης I υποδοχείς των κυτοκινών [41,42,43]. Αποτελούνται από 6 ισομορφές (a-f), οι οποίες διαφέρουν στο ενδοκυττάριο τμήμα τους, με πιο δραστική μορφή την ισομορφή b και την e υπεύθυνη για την κυκλοφορία της ορμόνης [43,44]. Μέσω πολλαπλών φωσφορυλιώσεων (των αμινοξέων Tyr985, Tyr1077, Tyr1077 στα Box1 και 2 του ενδοκυτταρίου τμήματος του υποδοχέα b), αποπολυμερισμών, ενεργοποιούνται οι οδοί JAK/STAT, ERK1/2, PI3K [45,46,47], (με αποτέλεσμα την προαγωγή της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των μυοκυττάρων), p38MAPK (επαγωγή υπερτροφίας και προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου) [48] και της Rho οδού (η οποία μέσω των κινασών ROCK προάγει την αγγειακή αναδιαμόρφωση και υπερτροφία) [49].



ΕΙΚΟΝΑ 3: Ενδοκυττάρειες οδοί σύνδεσης της λεπτίνης, από Hall M, Harmancey R, Stec D. World Journal of Cardiology 2015.

Δράση: Ο κύριος στόχος της λεπτίνης είναι ο τοξοειδής πυρήνας του υποθάλαμου, όπου δρώντας στους αντίστοιχους υποδοχείς της, στους νευρώνες της προ-οπιωμελανοκορτίνης (POMC) και σε αυτούς που συνδέονται με το νευροπεπτίδιο Y και με την όρεξη (NPY/AgRP) παρουσιάζει ανεροξιογόνο δράση, ελαττώνοντας την πρόσληψη τροφής και ενέργειας [50]. Έχει όμως βρεθεί ότι ενεργείς υποδοχείς της λεπτίνης βρίσκονται στα καρδιακά κύτταρα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, καθώς και στο ενδοθήλιο [38]. Έτσι οι δράσεις της ορμόνης εκτείνονται σε ένα μεγάλο εύρος, επηρεάζοντας την φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά και τις διεργασίες της φλεγμονής [51].

Μπορεί να προαγάγει τις φλεγμονώδεις διεργασίες, μέσω αυξημένης έκκρισης παραγόντων από τα μακροφάγα, όπως οι TNFα, IL-6, MCP-1, αλλά και αυξημένης έκφρασης προσκολλητικών μορίων όπως τα VCAM-1, ICAM-1 και E-σελεκτίνη [52]. Αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών O₂ και

ελαττώνει τη διαθεσιμότητα του NO, συμβάλλοντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [53]. Μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση εστέρων χοληστερόλης στα μακροφάγα, μέσω της ακετυλο-συνένζυμο Α τρανσφεράσης (διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα) [54]. Στην παχυσαρκία ευοδώνει την υπερτροφία και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος, (πιθανά μέσω της πρωτεΐνης θρομβοσπονδίνης-1) [55], προάγει την παρουσία περιβάλλοντος υπερπηκτικότητας (λόγω αυξημένης έκφρασης του παράγοντα PA-1) [56], ενώ διευκολύνει τη δυνατότητα ρήξης του αγγειακού τοιχώματος μέσω ενεργοποίησης μεταλλοπρωτεϊνών [57]. Τέλος επιδράει θετικά στον άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης (με θετική ανάδραση) αλλά και στο σύστημα ρενίνης-αλδοστερόνης, με όλα τα αρνητικά επακόλουθα στη φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος [52].

Συμπερασματικά η λεπτίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη με πολλαπλές δράσεις σε διαφορετικά συστήματα και με διαφορετικούς τρόπους, με μάλλον αρνητική δράση, σύμφωνα με τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, έχοντας σχέση με τις διεργασίες της φλεγμονής.

ΝΟΣΟΣ	ΔΡΑΣΗ ΛΕΠΤΙΝΗΣ
ΣΗΨΗ	ΥΨΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΙΝΑΣΩΝ
Χ.Α.Π	ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ
ΨΩΡΙΑΣΗ	ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ	ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ-ΑΝΟΡΕΞΙΑ

ΕΙΚΟΝΑ 4: Λεπτίνη και φλεγμονή (Από Διδακτορική Διατριβή Νικολάου Τζιώλα).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΤΟΧΟΙ

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της τελευταίας βιβλιογραφίας σχετικής με τις ορμόνες αντιπονεκτίνη, λεπτίνη και το ρόλο τους στο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Δεδομένου ότι πολλές από τις δημοσιευθείσες εργασίες αφορούν πειραματικά δεδομένα τα οποία προκύπτουν από *in vitro* μελέτες, ένας πρώτος σκοπός θα είναι η παρουσίαση και κριτική ανάλυση αποτελεσμάτων από πληθυσμιακές μελέτες. Θα αποτιμηθεί η δυνατότητα χρήσης των επιπέδων των ανωτέρω ορμονών, ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της καρδιακής ανεπάρκειας. Θα υπάρξει αποτίμηση της επίδρασης σε καταστάσεις όπως αποφρακτική άπνοια, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική υπέρταση, οι οποίες συσχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια ιδίως με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η πιθανή τροποποίηση της φυσικής πορείας της νόσου, με τη χρήση φαρμακευτικών ή άλλου είδους παρεμβάσεων. Τέλος, θα αναφερθούν τελευταίες εξελίξεις για την επίδραση των ανωτέρω ορμονών στις φλεγμονώδεις διεργασίες που συντελούνται κατά την πορεία της νόσου, με ταυτόχρονη προσπάθεια εκτίμησης και ερμηνείας των καταστάσεων που έχουν οδηγήσει στα προβλήματα παλαιότερων μελετών, τα παράδοξα της αντιπονεκτίνης και της λεπτίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία βασίζεται στη βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος, με τη λήψη και μελέτη επιστημονικών άρθρων από τη βάση ιατρικών δεδομένων PUBMED και με τη χρήση λέξεων κλειδιά (key words). Πιο συγκεκριμένα για την αναζήτηση του επιστημονικού υλικού, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις: καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας, αντιποκίνες, αντιπονεκτίνη, λεπτίνη, παχυσαρκία, επικαρδιακό λίπος. Επελέγησαν κυρίως άρθρα της τελευταίας 15 ετίας. Μετά από αποκλεισμό άρθρων που δεν ήταν προσβάσιμα, μελετήθηκαν 250 δημοσιεύσεις και από αυτές 149 (ανασκοπήσεις, πρωτότυπα άρθρα), επελέγησαν στη βιβλιογραφία της εργασίας, όπου και παρατίθενται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Νεότερα δεδομένα για την ορμόνη αντιπονεκτίνη.

Αν και τα περισσότερα δεδομένα από τις πειραματικές μελέτες συμφωνούν ως προς τις ευεργετικές δράσεις της ορμόνης, ειδικά ως προς τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, τα στοιχεία τα οποία προκύπτουν από πληθυσμιακές μελέτες μάλλον δεν επιβεβαιώνουν τις θετικές ιδιότητες της αντιπονεκτίνης ειδικά στις περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας. Θα ακολουθήσει αναλυτική παρουσίαση των ευρημάτων μεγάλων μελετών, με ακόλουθη προσπάθεια ερμηνείας των αποτελεσμάτων τους.

Προγνωστική αξία: Σε προοπτική μελέτη των Ingelsson et al, δεν ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης και την επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, σε 946 άρρενες μέσης ηλικίας 70 ετών και για ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης 9 ετών [58]. Ομοίως δε διαπιστώθηκε σύνδεση των επιπέδων της ορμόνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, κατά τη διάρκεια εξαετούς παρακολούθησης 2739 ατόμων στη μελέτη Framingham Offspring (αναλογία κινδύνου 0,96 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,67-1,3) [59]. Επίσης σε μία σειρά 349 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (N Κορέα), δεν παρατηρήθηκε σύνδεση των τιμών της ορμόνης με καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ΑΕΕ, μη θανατηφόρο OEM, ή νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, κατά την παρακολούθηση για 9 έτη [60].

Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την αρνητική σχέση των επιπέδων αντιπονεκτίνης με την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (και όχι τόσο της στεφανιαίας νόσου). Η πρώτη μεγάλη προοπτική μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο (4046 άνδρες ηλικίας 60-79 ετών και με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 6 έτη), έδειξε αυξημένο κίνδυνο ολικής ή καρδιοαγγειακής θνητότητας σε υγιείς και σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια [61]. Στη μελέτη ABC στις ΗΠΑ και σε ένα δείγμα 3075 ατόμων, λευκών και μαύρων, ηλικίας 69-79 ετών, καλής λειτουργικής ικανότητας και για μέσο όρο χρονικής παρακολούθησης τα $6,6 \pm 1,6$ έτη, τα επίπεδα αντιπονεκτίνης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο της ολικής (HR 1,26) και της καρδιαγγειακής θνητότητας (HR 1,35), ύστερα μάλιστα από διόρθωση για το φύλο και τη φυλή [62]. Ιδιαίτερης σημασίας όμως, είναι τα αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στη δεύτερη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα, λόγω της ανεύρεσης μη γραμμικών συσχετίσεων ανάμεσα στα επίπεδα της ορμόνης και την καρδιαγγειακή, ή ολική θνητότητα. Έτσι στην Physicians Health

Study διαπιστώθηκε J κατανομή σε Καυκάσιους υγιείς άνδρες, με μέση ηλικία τα 58,7 έτη [63]. Στη μεγάλη προοπτική μελέτη Dallas Heart Study παρουσιάστηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων αντιπονεκτίνης (κατανεμημένων σε τεταρτημόρια), με την ολική θνητότητα (HR 2,27), την καρδιαγγειακή θνητότητα (HR 1,71) και την επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας (HR 2,95). Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό εδώ, είναι ότι ο υπό παρακολούθηση πληθυσμός αποτελείται από υγιείς, μικρής ηλικίας εξεταζόμενους (μέσος όρος 43,4 έτη), είναι γυναικείος κατά 44%, ενώ το ποσοστό των μαύρων ανέρχεται στο 50%. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης είναι 10,4 έτη, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι σημαντική στατιστικά σημαντικότητα στα προαναφερθέντα αποτελέσματα προέκυψε έπειτα από διόρθωση για παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, φυλή, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, επίπεδα CRP και δείκτη μάζας – σώματος [64]. Επίσης ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη EXAMINE, η οποία σχεδιάστηκε ώστε να μελετήσει την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης και αγγειακών συμβαμάτων (κυρίως στεφανιαίων), σε πληθυσμό 5213 ασθενών με ιστορικό ΟΣΣ και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και για χρονικό διάστημα 90 ημερών. Η γενόμενη στατιστική ανάλυση κατέδειξε αυξημένη ολική θνητότητα (HR 2,45), καρδιαγγειακή θνητότητα (HR 2,4) και ανάγκη νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (HR 2,44), σε εξεταζόμενους με υψηλότερες τιμές ορμόνης πλάσματος [65]. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, μεγάλης σημασίας είναι η Cardiovascular Health Study. Σε αυτήν οι μετέχοντες ήταν μεγάλης ηλικίας (>65 ετών), ο μέσος χρόνος παρακολούθησης 11,8 έτη και η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε σε 3 ομάδες (Α: χωρίς στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, Β: με στεφανιαία νόσο, χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή, Γ: με καρδιακή ανεπάρκεια και ή κολπική μαρμαρυγή, χωρίς όμως στεφανιαία νόσο). Για πρώτη φορά η στατιστική ανάλυση έδειξε την παρουσία U κατανομής μεταξύ αντιπονεκτίνης, θνητότητας στους μετέχοντες της ομάδας Α, ενώ διαπιστώθηκε

γραμμική σχέση ανάμεσα στα υπό εξέταση μεγέθη στην ομάδα Γ. Τα ανωτέρω αποτελέσματα αφορούσαν και ,την υψηλότερου μοριακού βάρους, δραστική μορφή της ουσίας (HMWA) [66]. Μία τελευταία μελέτη από τη Φινλανδία, (σειρά METSIM) έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ορμόνης με την επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (HR 1,18), ακόμα και έπειτα από διόρθωση ως προς την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και τη λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Η συγκεκριμένη μελέτη αφορούσε 10106 άνδρες Φινλανδούς, ηλικίας 45-73 ετών, χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και με μέσο όρο παρακολούθησης τα 8,8 έτη. Ως πιθανός μηχανισμός θεωρήθηκε πιθανή δράση σε επίπεδο μεταβολισμού των λιπαρών οξέων των μυοκαρδιοκυττάρων [67]. Επομένως τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την αρνητική προγνωστική αξία της ορμόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια (παράδοξο αντιπονεκτίνης), προτείνοντας διάφορες παθοφυσιολογικές ερμηνείες και έχοντας προσδώσει, στην αρχικά προταθείσα θεωρία της καρδιακής καχεξίας, δευτερεύοντα ρόλο. Ένα επίσης σημαντικό ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσο επηρεάζεται η πορεία της νόσου (καρδιακή ανεπάρκεια), με την αντίστοιχη μεταβολή στο αίμα των επιπέδων της συγκεκριμένης αντιποκίνης .Μικρή μελέτη από 124 ασθενείς με συμπτωματική, συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και μέση διάρκεια παρακολούθησης 752 ημέρες, έδειξε στατιστικά σημαντικά ελαττωμένα μείζονα καρδιοαγγειακά καταληκτικά σημεία στην ομάδα με τις χαμηλότερες τιμές αντιπονεκτίνης (η κατηγορία αυτή ελάμβανε σε μεγαλύτερο ποσοστό αγωγή με αναστολείς του άξονα ρενίνης και β αναστολείς). Η προγνωστική αξία του συνδυασμού των νατριουρητικών πεπτιδίων με τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης υπερτερούσε της κάθε παραμέτρου ξεχωριστά [68], κάτι το οποίο φαίνεται ότι ισχύει και σε περιπτώσεις ασθενών με οξεία καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια [69].

Αντιπονεκτίνη σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Κολπική μαρμαρυγή: Η σύγχρονη βιβλιογραφία μάλλον υποστηρίζει τη σχέση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Στη μεγαλύτερη μελέτη των Macheret et al η οποία συμπεριέλαβε 5000 περίπου ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 11,4 έτη, ευρέθη συσχέτιση των τιμών της αντιπονεκτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, η οποία μάλιστα έχει τη μορφή U κατανομής [70]. Ομοίως στη μελέτη ABC, υψηλές συγκεντρώσεις της ουσίας συνδέονται ανεξάρτητα με την επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής [71], ενώ σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη του Yamaguchi οι τιμές αντιπονεκτίνης ορού, ως δείκτης των διαδικασιών αναδιαμόρφωσης του κολπικού μυοκαρδίου, δεν προσέφεραν περαιτέρω στην πρόγνωση εμφάνισης της αρρυθμίας, σε σχέση με τα νατριουρητικά πεπτίδια [72]. Πιθανότατα η ορμόνη να αποτελεί δείκτη των διεργασιών φλεγμονής στο μυοκάρδιο και σε παθολογικά υποστρώματα να μην παρουσιάζει τις θετικές ιδιότητες όπως αυτές εμφανίζονται σε in vitro καταστάσεις [73].

Πνευμονική υπέρταση: Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης αυξάνουν σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης [74]. Σε σειρά από 86 ασθενείς με συγγενούς αιτιολογίας πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (λόγω μεσοκολπικής ή μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, έλλειμα φλεβώδους κόλπου, ή συνδυασμού των ανωτέρω), τα επίπεδα της ορμόνης συσχετίστηκαν θετικά με το δείκτη της πνευμονικής κυκλοφορίας, τις τιμές του NT-proBNP και αρνητικά με υπερηχογραφικούς δείκτες λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας (TAPSE, S' τριγωνοειδούς δακτυλίου) [75]. Στη συγκεκριμένη μελέτη δε φαίνεται ότι η προσθήκη αυτών προσφέρει περισσότερο στην εκτίμηση της λειτουργικότητας της RV [75]. Τα ανωτέρω ευρήματα έχουν βρεθεί και σε άλλες σειρές (310 ασθενείς με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση- FREEDOM- C2 STUDY), (30 ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο οι οποίοι υπεβλήθησαν

σε πνευμονική αγγειοπλαστική), στις οποίες η ελάττωση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης δε συνοδεύτηκε από σαφή βελτίωση της πρόγνωσης [76,77]. Από τα ανωτέρω συνάγεται ότι η ορμόνη μπορεί να παραχθεί από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της πνευμονικής κυκλοφορίας, κάτι που ίσως στο μέλλον θεωρηθεί ως πιθανός διαγνωστικός ή θεραπευτικός στόχος

Αντιπονεκτίνη και υπερτροφία καρδιάς: Έχοντας υπόψη ότι η ορμόνη σε *in vitro* μελέτες παρουσιάζει ιδιότητες που αναστέλλουν τις διεργασίες της υπερτροφίας [78], σκόπιμο είναι να αναφερθούν κλινικά βιβλιογραφικά δεδομένα, δεδομένου ότι η καρδιακή υπερτροφία οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια ειδικά με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως. Μία πρώτη μελέτη σε 3168 Ιάπωνες άνδρες, υγιείς (άνευ αρτηριακής υπέρτασης), μέσης ηλικίας 48,2 ετών, έδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της αντιπονεκτίνης και, της καθοριζόμενης με ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια, υπερτροφίας [79]. Νεώτερες εργασίες έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μικρή σειρά από 77 υγιείς συμμετέχοντες (42 άνδρες) οδήγησε στο συμπέρασμα της θετικής επίδρασης της ορμόνης στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας [80], αλλά πολύ μεγαλύτερη σειρά από 3514 ανθρώπους με τα ίδια χαρακτηριστικά (Framingham Heart Study) δεν κατέδειξε καμία σχέση με ένα πλήθος υπερηχογραφικών μετρήσεων ενδεικτικών διαστολικής δυσλειτουργίας [81]. Στη μελέτη Tromsøe (2061 μη σακχαροδιαβητικοί ασθενείς, γυναίκες και άνδρες, μέσης ηλικίας 60 ετών), χαμηλές τιμές αντιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένους δείχτες διαστολικής δυσλειτουργίας στις γυναίκες (αυξημένος λόγος E/e'- OR 1,12 για κάθε ελάττωση κατά 1μg/ml της ορμόνης- διάταση του αριστερού κόλπου), καθώς και αυξημένη μυοκαρδιακή μάζα, επίσης στις γυναίκες. Δεν είναι σαφές αν η – για πρώτη φορά – παρατηρηθείσα διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα οφείλεται σε ορμονικούς λόγους (επίπεδα τεστοστερόνης). Πιθανά διαφορές στην πυκνότητα των ενεργών υποδοχέων, στο φαινόμενο της αντίστασης στην αντιπονεκτίνη και στην αναλογία της

δραστικής μορφής της ουσίας, να είναι υπεύθυνες για την ανωτέρω φυλετική ετερογένεια στα υπερηχογραφικά ευρήματα [82]. Επίσης σε πληθυσμό 2649 Αфро-Αμερικανών (μέσης ηλικίας 51 ± 12 έτη, 63% γυναίκες, 51% παχύσαρκοι, 54% υπέρτατικοί, 16% με σακχαρώδη διαβήτη) της μελέτης Jackson Heart, η αρνητική συσχέτιση της αντιπονεκτίνης με τη μάζα της αριστερής κοιλίας σε νορμοτασικούς ασθενείς, εξαλείφονταν σε αυτούς με αρτηριακή υπέρταση. Επομένως, όπως και στην κολπική μαρμαρυγή ή στην καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρείται και στη μυοκαρδιακή υπερτροφία το παράδοξο της αντιπονεκτίνης [83]. Δηλαδή σε περιβάλλον αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης, να υπάρξει προς τα κάτω ρύθμιση αντι-υπερτροφικών οδών δράσης της ορμόνης, ως αποτέλεσμα μίας κατάστασης που χαρακτηρίζεται ως αντίσταση στην αντιπονεκτίνη [84].

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία είναι μία νοσογόνος κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη παρουσία λιπώδους ιστού (συμπεριλαμβανομένου του επικαρδιακού λίπους), ιστός ο οποίος είναι μεταβολικά ενεργός [20]. Αναφέρθηκε ότι το 50% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως [6] και μάλιστα η ανωτέρω νοσολογική οντότητα (HFpEF) είναι η πιο συχνή μορφή καρδιακής ανεπάρκειας στους παχύσαρκους [85]. Η HFpEF σχετίζεται με την ποσότητα του επικαρδιακού λίπους, αποτελεί μία διακριτή φαινοτυπική έκφραση της νόσου (με αυξημένη την παρουσία διεργασιών φλεγμονής), οι οποίες διεργασίες σχετίζονται με την ικανότητα παραγωγής από το λίπος βιοδραστικών ουσιών, που προάγουν έτι περαιτέρω την ίνωση και τη φλεγμονή [86]. Μετα- ανάλυση 22 μελετών με 5862 ασθενείς επιβεβαιώνει τη σχέση μυοκαρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας με το πάχος του επικαρδιακού λιπώδους ιστού (EATV) [87]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς (παχύσαρκοι και σακχαροδιαβητικοί) εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης συγκριτικά με υγιείς εθελοντές [88], με ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως [63], αλλά και μειωμένη

ιστική έκφραση των υποδοχέων της ορμόνης [89]. Φαίνεται επομένως ότι άλλοι βιοδραστικοί παράγοντες υπεισέρχονται περισσότερο στη παθοφυσιολογία της νόσου.

4.2. Νεότερα δεδομένα για την ορμόνη λεπτίνη.

Ο ρόλος της λεπτίνης στην αιτιοπαθογένεια και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος, πιθανότατα γιατί η συγκεκριμένη ορμόνη παρουσιάζει πλήθος διαφορετικών δράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα. Θα γίνει μία προσπάθεια παράθεσης στοιχείων και αποτελεσμάτων που προκύπτουν από μεγαλύτερες ή μικρότερες μελέτες, κυρίως προοπτικές που έχουν γίνει για το συγκεκριμένο ζήτημα.

Προγνωστική αξία: Παρατηρείται συσχέτιση των υψηλών τιμών λεπτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας στεφανιαίας νόσου. Μέχρι τα μέσα του 2007 είχαν πραγματοποιηθεί 7 προοπτικές μελέτες, με μεγαλύτερη την WOSCOPS, η οποία ανέφερε αύξηση της επίπτωσης της νόσου κατά 20%, για κάθε αύξηση των επιπέδων κατά μία σταθερά απόκλιση [90]. Μετα-ανάλυση από τους Sattar et al έδειξε διατήρηση της σχέσης αυτής (κίνδυνος 1,44 στους ασθενείς του τρίτου προς αυτούς του πρώτου τριτημορίου επιπέδων λεπτίνης), συσχέτιση η οποία είναι λιγότερο ισχυρή απ'ότι είχε παλαιότερα παρατηρηθεί και εξαρτώμενη από το δείκτη μάζας-σώματος [91].

Αντίστοιχες μελέτες σειράς έγιναν και ως προς τη συσχέτιση της λεπτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, με μάλλον αντικρουόμενα αποτελέσματα. Εξαιρετικά σημαντική είναι η προοπτική παρακολούθηση 4080 ανδρών (ηλικίας 60-79 ετών), για μία μέση χρονική περίοδο παρακολούθησης 9 ετών, δείγμα συμμετεχόντων στη British Regional Heart Study από τους Wannamethee και συνεργάτες του. Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε αύξηση κατά 2 φορές του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε παχύσαρκους χωρίς στεφανιαία νόσο, ακόμα και

μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία ή τα επίπεδα CRP. Η συσχέτιση αυτή έχασε τη σημαντικότητα της μετά από διόρθωση ως προς τις τιμές της λεπτίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σχέση μεταξύ κινδύνου εμφάνισης ΚΑ σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο και της παχυσαρκίας, οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα της ορμόνης (HR 1,3 για κάθε αύξηση 1-σταθεράς απόκλισης των λογαριθμικών τιμών λεπτίνης). Αντιθέτως, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο η όποια αύξηση του σχετικού κινδύνου οφείλεται στην παχυσαρκία και όχι στη λεπτίνη [92]. Επιπρόσθετα, από την ίδια μελέτη και μετά από ανάλυση δεδομένων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, διαπιστώθηκε αντίστροφη συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με τη θνητότητα στους ασθενείς με ΚΑ (παράδοξο λεπτίνης) [93]. Η μελέτη ABC (Health Aging and Body Composition Study) η οποία συμπεριέλαβε 2909 μετέχοντες, υγιείς άνδρες και γυναίκες, λευκούς και μαύρους, ηλικίας 70-79 ετών και για μέση διάρκεια παρακολούθησης 7,6 έτη, κατέδειξε μικρότερο κίνδυνο ολικής και καρδιοαγγειακής θνητότητας σε γυναίκες με ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις της ορμόνης. Πιο συγκεκριμένα ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς από πιθανούς συμπαράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, το ποσοστό σωματικού λίπους ή φλεγμονώδεις δείχτες όπως η CRP, οι γυναίκες που ανήκαν στα τεταρτημόρια 2 και 3 παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ολικού και καρδιοαγγειακού θανάτου σε σχέση με γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα της ορμόνης (HR=0,52 με όρια εμπιστοσύνης 0,22-0,89). Η συσχέτιση αυτή δεν ευρέθη στους άνδρες, είναι μη γραμμική και στα δύο φύλα και έρχεται σε συμφωνία με κάποιες παλαιότερες μελέτες, όπως των Lieb et al [94,95]. Ως πιθανές αιτίες της ύπαρξης μίας πιθανής κατανομής U θεωρούνται η σύνδεση των χαμηλών τιμών λεπτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ των υψηλών με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [96,97]. Μία ενδεχόμενη εξήγηση για τις ανωτέρω ευρεθείσες φυλετικές διαφορές να έγκειται στη διαφορετική φυσιολογία και δράση των ανδρογόνων και

οιστρογόνων [94]. Αντιθέτως δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις στην προοπτική, πολυφυλετική μελέτη MESA (ΗΠΑ), η οποία έγινε σε 1909 υγιείς μετέχοντες και των δύο φύλων, μέσης ηλικίας 64,5 ετών και για χρονική παρακολούθηση 7,6 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά αφορούν τόσο τα σκληρά πρωτογενή σημεία (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ανανηφθείσα καρδιακή ανακοπή, θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο, ΑΕΕ, ή θάνατο από ΑΕΕ), όσο και τα δευτερογενή (τα ανωτέρω με προσθήκη της καρδιακής ανεπάρκειας και της ολικής θνητότητας) και στα δύο φύλα [98]. Επομένως σημαντικές διαφορές καταγράφονται ανάμεσα στις έως τώρα προοπτικές μελέτες, στη δυνατότητα χρήσης της λεπτίνης ως προγνωστικού (θετικού ή αρνητικού) δείκτη εμφάνισης ή πρόγνωσης της καρδιαγγειακής νόσου και της καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός το οποίο σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στις αποδεδειγμένα διαφορετικές και αντίθετες δράσεις της ορμόνης σε διαφορετικούς ιστούς.

Λεπτίνη σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν ή συνδυάζονται με καρδιακή ανεπάρκεια

Λεπτίνη και υπερτροφία καρδιάς: Τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα οδηγούν σε διαφορετικά ευρήματα, με τις περισσότερες και πληθυσμιακά μεγαλύτερες μελέτες να υποστηρίζουν την αντιϋπερτροφική δράση της ορμόνης. Μικρότερες και παλαιότερες μελέτες παρατήρησης σε υπερτασικούς άνδρες, σοβαρά παχύσαρκους, αλλά και σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, συσχετίζουν θετικά τα επίπεδα της λεπτίνης με την καρδιακή υπερτροφία, αλλά και με διαστολική δυσλειτουργία στην τελευταία κατηγορία [99,100,101]. Αντιθέτως μία μεγαλύτερη σειρά (δείγμα 432 ασθενών από τη FHS, μέσης ηλικίας 75 ετών και κατά 67% γυναίκες) έδειξε αρνητική συσχέτιση της ορμόνης με τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου και το πάχος των καρδιακών τοιχωμάτων [102]. Παρόμοια είναι και τα

αποτελέσματα της μελέτης GENOA, στην οποία σε μαύρο πληθυσμό 1172 ατόμων, μέσης ηλικίας 62,9 ετών, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της λεπτίνης με μικρότερη μυοκαρδιακή μάζα και μειωμένη διαστολική τάση των καρδιακών τοιχωμάτων σε παχύσαρκες γυναίκες (όχι όμως και στους άνδρες) [103]. Τέλος μία πρόσφατη, σχετικά μεγάλη, σειρά παρατήρησης από 3514 μετέχοντες, υγιείς, μέσης ηλικίας 40 ετών και κατά 53,8% γυναικών, έδειξε αρνητική σύνδεση των επιπέδων λεπτίνης με τη μυοκαρδιακή μάζα, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου και το δείκτη E/ε' της διαστολικής λειτουργίας. Η σημαντικότητα παρέμεινε και έπειτα από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας-σώματος, ενώ ακριβώς τα αντίθετα αποτελέσματα (θετική συσχέτιση με τη μυοκαρδιακή μάζα) ευρέθησαν για τις συγκεντρώσεις του διαλυτού υποδοχέα της ορμόνης [81]. Η ιδιαιτερότητα της συγκεκριμένης μελέτης (εκτός από το σχετικά μεγάλο μέγεθος και τις μικρότερες ηλικίες), έγκειται στην ανεύρεση θετικής σχέσης ανάμεσα στο διαλυτό υποδοχέα και τους ευμενείς δείχτες διαστολικής λειτουργίας, σχέση η οποία έρχεται σε αντίθεση με την ανωτέρω αναφερθείσα αρνητική επίδραση των υποδοχέων στην αύξηση της καρδιακής μάζας [81]. Συμπεραίνεται επομένως ότι η τελική δράση της ορμόνης είναι σύμπλοκη, είναι πιθανή η παρουσία αντίστασης στους υποδοχείς σε περιφερειακά όργανα στόχους (ιδίως σε καταστάσεις όπως παχυσαρκία ή καρδιακή ανεπάρκεια) και απαιτείται περαιτέρω έρευνα, με προσεκτική θεώρηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών [104].

Λεπτίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια και στο σύνδρομο κεντρικής άπνοιας: Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως ο υπεραερισμός, σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέονται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα, βαρύτερη συμπτωματολογία και αυξημένη θνητότητα [105]. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί ο πιθανός ρόλος της λεπτίνης στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου της κεντρικής άπνοιας, μέσω

πιθανής ενεργοποίησης κεντρικών ή περιφερικών χημειούποδοχέων [106]. Σε μελέτη των Wolk et al, παρατηρήθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ορμόνης με το λόγο V_E/V_{CO_2} , εύρημα το οποίο δεν διαπιστώθηκε σε άλλες εργασίες [107]. Έτσι ο Cundrle σε μικρή σειρά 29 ασθενών έδειξε ελαττωμένες συγκεντρώσεις λεπτίνης σε περιπτώσεις παρουσίας συνδρόμου κεντρικής άπνοιας, με συνοδό αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ ο ίδιος σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ύπαρξης κατανομής τύπου U ανάμεσα στην ορμόνη και στον ανωτέρω λόγο, δίνοντας ως πιθανή ερμηνεία είτε την έλλειψη της ουσίας, είτε την πιθανή αντίσταση σε αυτήν [108,109].

Λεπτίνη και παχυσαρκία: Η παχυσαρκία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων [110]. Είναι επίσης γνωστό, ότι οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης αυξάνουν στην παχυσαρκία και μάλιστα συσχετίζονται θετικά με την εκατοστιαία αναλογία του λίπους στο σωματικό βάρος [111]. Η αρχική γνώση για τη δράση της ορμόνης είναι η ανασταλτική της επίδραση στη λήψη τροφής, μέσω της σύνδεσης της με τους νευρώνες POMC και NPY/AgRP του υποθάλαμου [50]. Φαίνεται όμως ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι αρκετά πολύπλοκοι, ιδίως στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, στους οποίους, όπως φαίνεται από τις νεώτερες θεωρήσεις, η λεπτίνη παρουσιάζει αρκετά σημαντικό ρόλο. Η καρδιακή ανεπάρκεια στην παχυσαρκία αποτελείται από 3 διαφορετικούς κλινικούς φαινότυπους, με κοινά χαρακτηριστικά την αυξημένη κατακράτηση Na, την υπερέκκριση αλδοστερόνης, την αύξηση του όγκου του κυκλοφορούντος πλάσματος και συνεπεία των ανωτέρω την αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων και όγκων [112]. Η υποκείμενη κατάσταση του μυοκαρδίου είναι αυτή που θα καθορίσει τον κλινικό φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι επί φυσιολογικού μυοκαρδίου θα υπάρξει διάταση της κοιλίας, αύξηση του επιπέδου των νατριουρητικών πεπτιδίων, υψηλές πιέσεις πλήρωσης και περιφερική

αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα κατάσταση υψηλής παροχής (τύπος Α) [112,113]. Σε διαταραχές της μυοκαρδιακής ή αγγειακής διατασιμότητας (φλεγμονή ή ίνωση), θα παρατηρηθεί αύξηση των ενδοκοιλοτικών πιέσεων χωρίς ιδιαίτερη έκκριση BNP's, με συνέπεια την απουσία της ευεργετικής αγγειοδιαστολής και την έτι περαιτέρω ίνωση και φλεγμονή (τύπος Β) [112,114,115]. Τέλος σε περιπτώσεις συστολικής δυσλειτουργίας, η επίταση της δράσης των ήδη ενεργοποιημένων οδών του ΣΝΣ και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης θα επιδεινώσει την πορεία της νόσου (τύπος Γ) [112,116]. Η συνεχής και για μεγάλο χρονικό διάστημα έκκριση της λεπτίνης, τόσο από τα βιολογικά δραστικά λιποκύτταρα του σπλαχνικού και επικαρδιακού λιπώδους ιστού, όσο και από τα μυοκαρδιακά κύτταρα (στα οποία δρα με αυτοκρινή τρόπο), συνοδεύεται από εκλεκτική αντίσταση των υποδοχέων αυτής [117,118]. Υποστηρίζεται ότι η τελευταία αφορά τις ευμενείς αγγειοδιασταλτικές δράσεις της ορμόνης, ενώ δεν επηρεάζει τις δυσπροσαρμοστικές της απαντήσεις, δηλαδή την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης, την επαναρρόφηση Na και ύδατος από τους νεφρούς, αλλά και την αυξημένη δραστηριότητα και συγκέντρωση της νεπριλυσίνης (με θετικό μηχανισμό ανατροφοδότησης) [119,120,121,122]. Φαίνεται επομένως ότι η παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας στην παχυσαρκία είναι αρκετά περίπλοκη, με πιθανή μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση την αναστολή του άξονα της αλδοστερόνης, ενώ οι πρώτες μελέτες που έθεσαν με βάση τα ευρήματά τους την παραδοχή του φαινομένου του παράδοξου της παχυσαρκίας τίθενται υπό αμφισβήτηση, σημείο το οποίο θα αναλυθεί περαιτέρω,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

Όπως προαναφέρθηκε από τη βιβλιογραφική επισκόπηση παρατηρήθηκε σημαντική αναντιστοιχία ανάμεσα στις θετικές ιδιότητες της αντιπονεκτίνης σε κυτταρικό επίπεδο (όπως αυτές καθορίστηκαν από *in vitro* και *in vivo* εργαστηριακά πειράματα) και τη, μάλλον αρνητική προγνωστική αξία της ορμόνης, σε μεγάλες σειρές (κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια και όχι στη στεφανιαία νόσο). Θα υπάρξει επομένως παράθεση των υπαρχόντων επιστημονικών δεδομένων, με ταυτόχρονη κριτική ανάλυση αυτών και καταγραφή πιθανών μηχανισμών οι οποίοι μπορεί να ερμηνεύουν τις ανωτέρω διαφορές.

Με εξαίρεση τις μελέτες των Ingelsson et al και David S et al (Framingham study) που δεν έδειξαν καμία προγνωστική αξία στη θνητότητα, οι υπόλοιπες σειρές οδήγησαν σε καταγραφή αρνητικών συσχετίσεων της ουσίας με τα καταληκτικά σημεία τους (κυρίως θνητότητα από καρδιακή ανεπάρκεια). Η κριτική στις δύο ανωτέρω σειρές έγκειται σε πιθανές στατιστικές αδυναμίες τους (ο Ingelsson θεώρησε την αντιπονεκτίνη ως γραμμική μεταβλητή, μη μπορώντας επομένως να βρει μία μη γραμμική συσχέτιση, ενώ στη Framingham υπήρχαν ευρέα διαστήματα εμπιστοσύνης) [63].

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η αρνητική δράση της ορμόνης είναι πιο εμφανής στις περιπτώσεις ήδη εγκατεστημένης καρδιακής ανεπάρκειας προτείνοντας 4 διαφορετικούς μηχανισμούς [123]. 1) Η παρουσία καρδιακής καχεξίας, με την ακόλουθη απώλεια βάρους και την ελάττωση της μάζας του λιπώδους ιστού, οδηγεί μέσω μηχανισμού ανάδρασης σε αύξηση της παραγωγής και επομένως των συγκεντρώσεων της ορμόνης στο σώμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η υπεραντιπονεκτιναιμία είναι δείκτης προόδου της νόσου. 2) Η ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης των

νεφρών, συνεπεία της μειωμένης καρδιακής παροχής, αυξάνει τα επίπεδα της ουσίας λόγω μειωμένης απέκκρισης αυτής. 3) Η υψηλή συγκέντρωση νατριουρητικών πεπτιδίων ευοδώνει, τη μέσω λιπόλυσης, παραγωγή της αντιπονεκτίνης [124,125]. 4) Η ιδιότητα της ορμόνης στην προαγωγή της οψωνινοποίησης των αποπτωτικών σωματιδίων και της κατά συνέπεια διευκόλυνσης της δράσης των μακροφάγων στην απομάκρυνση υπολειμμάτων κυτταρικού θανάτου, μπορεί να είναι μειωμένη σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας [123]. Αντιθέτως η κατάσταση περιπλέκεται στις μικρότερες ηλικίες, καθώς και στους ασθενείς με μη εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια. Στον πληθυσμό της Dallas Heart Study (μικρότερης ηλικίας, υγιείς), η συσχέτιση της ουσίας με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ελαττώθηκε μετά από διόρθωση ως προς τα νατριουρητικά πεπτίδια, δεν επηρεάστηκε όμως μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας- σώματος, ή άλλους φλεγμονώδεις δείχτες όπως η CRP, υποδηλώνοντας την πιθανή τοξική δράση υψηλών επιπέδων της ορμόνης (ίσως και μέσω του φαινομένου της αντίστασης στην αντιπονεκτίνη) [64]. Στην υπο-ομάδα των ασθενών της Cardiovascular Health Study, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, στους οποίους εμφανίζεται κατανομή U, η διόρθωση ως προς τα επίπεδα σακχάρου και την αντίσταση στην ινσουλίνη ελάττωσε τον κίνδυνο θανάτου στο πρώτο τμήμα της κατανομής (υποστηρίζοντας την ευμενή μεταβολική δράση της ορμόνης), όχι όμως και στο δεύτερο τμήμα αυτής. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σαρκοπενία (άτομα με τη χειρότερη πρόγνωση), η αυξημένη συγκέντρωση αντιπονεκτίνης συνοδεύεται από ελαττωμένη έκφραση των υποδοχέων Adipo-R₁ στους μύες, υποδηλώνοντας την ύπαρξη φαινομένου αντίστασης στην αντιπονεκτίνη, με πιθανή επίταση, δυσμενών για την επιβίωση, καταβολικών διεργασιών [66]. Σημειώνεται ότι η ανωτέρω μελέτη οδηγήθηκε στα αποτελέσματα της με τη μέτρηση του κλάσματος του ενεργά δραστικού μορίου (HMWA) και όχι της ολικής μορφής, δεδομένο το οποίο είχε χρησιμοποιηθεί κατά το παρελθόν ως αρνητικό στοιχείο παλαιότερων σειρών. Αξίζει να σημειωθεί η

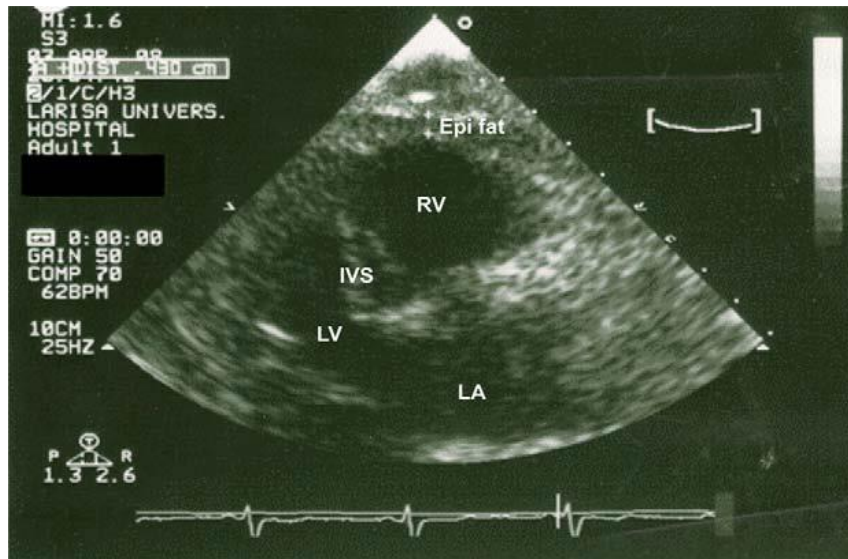
πολυπλοκότητα των υποκείμενων ενδοκυτταρίων μηχανισμών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τελείως διαφορετικά συμπεράσματα στο μέλλον. Μία τελευταία, μεντελιανή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε υγιή πληθυσμό στην Ολλανδία, με χρήση μαγνητικής τομογραφίας για τον ακριβή υπολογισμό του σωματικού λίπους και των παραμέτρων της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς, δεν έδειξε καμία συσχέτιση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με την καρδιακή λειτουργία, εν' αντιθέσει με τις συγκεντρώσεις του NT-proBNP [126]. Θα πρέπει να αναφερθούμε και στο φαινόμενο της αντίστασης στην αντιπονεκτίνη, το οποίο θεωρείται από αρκετούς μελετητές ως πιθανός βασικός αιτιολογικός παράγοντας του παραδόξου της ορμόνης. Ακρογωνιαίος λίθος είναι η αυξημένη συγκέντρωση της κυκλοφορούσης ουσίας, με τη συνοδό μειωμένη ιστική έκφραση των αντίστοιχων υποδοχέων στο μυοκάρδιο, φαινόμενο το οποίο παρατηρείται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας [127]. Ως πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται η μειωμένη έκφραση και ευαισθησία των υποδοχέων και τελικά η προς τα κάτω ρύθμιση αυτών [128,129]. Σε μοριακό επίπεδο φαίνεται ότι ευθύνονται οι φωσφορυλιώσεις των αμινοξέων Ser⁷, Thr²⁴, Thr⁵³ οι οποίες δύνανται να οδηγήσουν σε εσωτερικοποίηση των υποδοχέων, διακοπή της ενδοκυτταρίου σηματοδότησης (μέσω σύνδεσης με την APPL2, αρεστίνη) και κατά συνέπεια μείωση της αντιφλεγμονώδους, αντιοξειδωτικής (μέσω αναστολής της κεραμιδάσης) και κυτταροπροστατευτικής δράσης της αντιπονεκτίνης [130,131,132,133]. Εκτός όμως από το μυοκάρδιο ανάλογες μεταβολές συμβαίνουν και στους περιφερικούς σκελετικούς μύες, στους οποίους εκτός από την αναλογική αντικατάσταση των ινών τύπου I από τις (με ταχείς γλυκολυτικές μεταβολικές ιδιότητες) ίνες τύπου IIx, παρατηρείται ελάττωση των επιπέδων mRNA των AdipoR1 υποδοχέων, με ταυτόχρονη αύξηση των ιστικών επιπέδων της αντιπονεκτίνης [134,135]. Αυτό το, ανάλογο με το μυοκάρδιο φαινόμενο, συμβαίνει κυρίως στους ασθενείς με HFrEF, και ίσως να είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο της καρδιακής καχεξίας. Πιθανά θεραπευτικοί παράγοντες που να

δρουν στη φαινόμενο της αντίστασης στην αντιπονεκτίνη και εμμέσως στην αντίσταση στην ινσουλίνη, χρησιμοποιηθούν και στο πρόβλημα της καχεξίας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Ο πιο υποσχόμενος είναι, ο από του στόματος χορηγούμενος AdipoRon (ανάλογο των υποδοχέων της ορμόνης), ο οποίος έχει δοκιμαστεί σε ποντικούς και για πληθώρα παθήσεων και συνεπώς ίσως αποτελέσει, μελλοντικά, μία νέα θεραπευτική παρέμβαση [136].

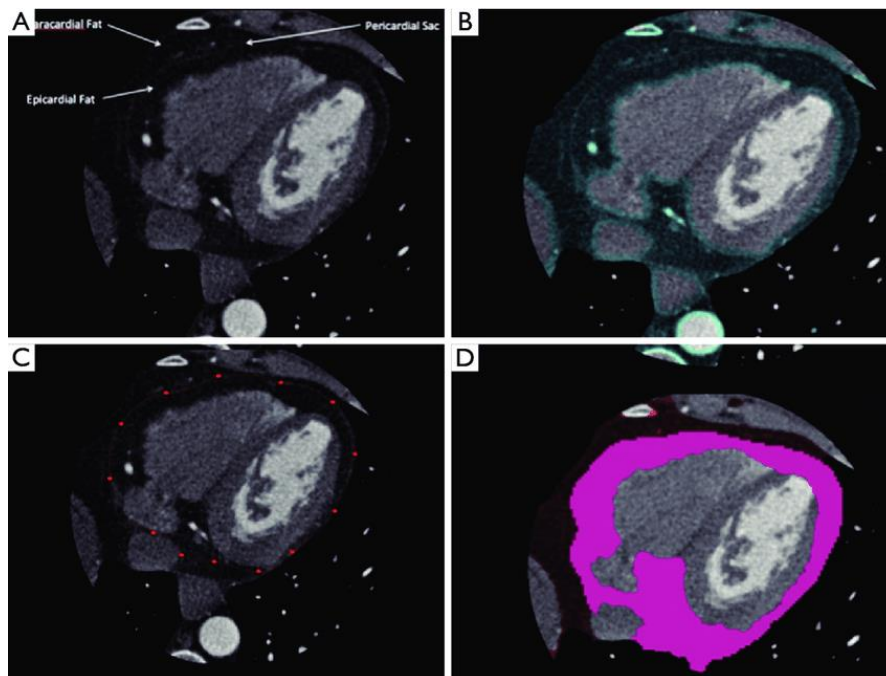
5.2 ΛΕΠΤΙΝΗ

Οι αρχικές μεγάλες μελέτες για την προγνωστική αξία της λεπτίνης έχουν οδηγήσει σε διαφορετικά συμπεράσματα, γεγονός το οποίο καταδεικνύει την πολυπλοκότητα των μηχανισμών δράσης της ορμόνης. Στη μελέτη MESA, η μη ανεύρεση στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων πιθανά να οφείλεται στην καταγραφή μικρού αριθμού συμβαμάτων, ενώ και οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των επιπέδων της λεπτίνης, όχι μόνο σε συνθήκες νηστείας, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφορετικά αποτελέσματα⁹⁸. Στην ABC στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την εφαρμογή της τεχνικής της διπλής απορρόφησης (DXA- μέθοδος η οποία προσφέρει πολύ πιο αξιόπιστα δεδομένα για την ακριβέστερη διάκριση της κατανομής του λίπους στα σωματικά διαμερίσματα σε σχέση με το δείκτη μάζας-σώματος), οι συμμετέχοντες ανήκαν στη Μαύρη και Καυκάσια φυλή, ήταν μεγάλης ηλικίας και καλής λειτουργικής ικανότητας. Επομένως τα ανευρεθέντα αποτελέσματα δε δύνανται να εφαρμοσθούν σε ασθενείς άλλης φυλής, ηλικίας ή περιορισμένης λειτουργικής δραστηριότητας [94,137]. Σε άλλη μελέτη η οποία χρησιμοποίησε στοιχεία από την TOPCAT βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος ολικής θνητότητας σε ασθενείς με HFpEF και κοιλιακή παχυσαρκία (HR 1,52), συγκριτικά με αυτούς που δεν παρουσίαζαν κοιλιακή παχυσαρκία. Η συγκεκριμένη σειρά εξέτασε δείγμα 3310 ασθενών κυρίως λευκών, μέσης ηλικίας κοντά στα 70

έτη και για μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης $3,4 \pm 1,7$ έτη-ως δείκτης κοιλιακής παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκε η περιφέρεια μέσης [138]. Τέλος μια μία μικρή σειρά, όχι ιδιαίτερα πρόσφατη, με 120 ασθενείς στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αιμοδυναμικά υπολογιζόμενες παράμετροι και ιστολογικά κριτήρια φλεγμονής (από μυοκαρδιακές βιοψίες), έδειξε πρόοδο της νόσου και σοβαρή επιδείνωση της καρδιακής συστολικής λειτουργίας, σε ασθενείς (πάσχοντες από διατατική ή φλεγμονώδη διατατική μυοκαρδιοπάθεια), με αυξημένη έκφραση λεπτίνης [139]. Τα προαναφερθέντα, έρχονται σε αντίθεση με τα μη αναμενόμενα ευρήματα μικρότερης θνητότητας σε παχύσαρκους και κατά συνέπεια υπερλεπτιναιμικούς ασθενείς, με ήδη εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια, φαινόμενο γνωστό ως παράδοξο της παχυσαρκίας [93]. Ως πιθανοί μηχανισμοί του φαινομένου θεωρήθηκαν η ελάττωση των συγκεντρώσεων των νατριουρητικών πεπτιδίων (μειωμένη παρουσία BNP's θεωρήθηκε ως δείκτης καλύτερης πρόγνωσης), η απουσία καρδιακής καχεξίας, καθώς και οι ελαττωμένες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης [140,141,142]. Η πιο εξειδικευμένη όμως εκτίμηση των ποικίλων ιδιοτήτων των διαφορετικών ιστολογικά διαμερισμάτων του ανθρώπινου σώματος (λιπώδους μάζας, λεπτής μάζας, σκελετικής μάζας), καθώς και των διαφορετικών δράσεων της λεπτίνης σε διαφορετικούς ιστούς (εκλεκτική αντίσταση), έχει μάλλον οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα σε διαφορετική θεώρηση του φαινομένου και πιθανή χρησιμοποίηση νέων δειχτών όπως καρδιοαναπνευστική υγεία [112,143]. Ο ρόλος του επικαρδιακού, μεταβολικά ενεργού λίπους εκτιμήθηκε και σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών, στην οποία ο όγκος του λίπους, υπολογιζόμενος με CT ή MRI καρδιάς, συσχετίσθηκε με διαστολική δυσλειτουργία [144]. Συνεπώς και σύμφωνα με τα νέα δεδομένα ως προς την επίδραση της παχυσαρκίας στην εξέλιξη της HFpEF, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επιστημονική έρευνα και προσπάθεια για τροποποίηση της δράσης του, ενεργού μεταβολικά, λιπώδους ιστού, είτε φαρμακευτικά, είτε επεμβατικά.



EIKONA 5: Υπολογισμός επικαρδιακού λίπους από υπερηχογράφημα καρδιάς (επιμήκης παραστερνικός άξονας). Από διδακτορική διατριβή Τζιώλα Νικολάου 2015.



EIKONA 6: Υπολογισμός επικαρδιακού και περικαρδιακού λίπους από Αξονική Τομογραφία Καρδιάς. Από Dennis Wong Cardiovascular Diagnosis and Therapy Dec 2014.

Έχουν οριστεί διάφορες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση του βαθμού παχυσαρκίας και ειδικότερα για ασθενείς με BMI>35. Εν' συντομία σε γενικές γραμμές συνιστώνται η λήψη 800-1200 θερμίδων/ημέρα (για ασθενείς<114 κιλών), 1200-1800 (για σωματικό βάρος >114 κιλών), μέσης έντασης άσκηση 5 φορές/εβδομάδα, υιοθέτηση Μεσογειακής δίαιτας και υπολιπιδαιμική αγωγή με στόχο LDL 100mg/dl (για ασθενείς <40 ετών) και εντατική αγωγή (για αυτούς άνω των 40 ετών). Η ελάττωση του βάρους συνοδεύεται από ευμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα [145]. Η πιθανή αντιϋπερτασική αγωγή σύμφωνα με τις οδηγίες της ACC/AHA έχει στόχο τα επίπεδα των 130/80mmHg, με κάποιον από τους γνωστούς φαρμακευτικούς παράγοντες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν φαρμακευτικές παρεμβάσεις στην όλη διαδικασία της φλεγμονής, η οποία είναι χαρακτηριστικό της HFpEF. Εκτός από τη δράση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, η ικανότητα των SGLT₂ αναστολέων να ελαττώνουν τη μάζα του επικαρδιακού λίπους [146], να μειώνουν, σε πειραματικό επίπεδο, την έκκριση λεπτίνης από τα λιποκύτταρα [147] και επίσης να ελαττώνουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσης ορμόνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [148], θέτει ισχυρά το ενδεχόμενο μελλοντικής χρήσης αυτών των ουσιών στον αγώνα για μείωση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης [149]. Παρά το ότι δεν υπάρχουν μελέτες για τη δράση στο επικαρδιακό λίπος αντιφλεγμονωδών παραγόντων όπως η μεθοτρεξάτη, η κολχικίνη και η κανακινουμάμπη, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στις διεργασίες που συνδέονται με αυτό, θα αποτελέσει μία σημαντική πρόκληση στη μελλοντική θεραπευτική της καρδιακής ανεπάρκειας [86].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα παγκόσμιο, συχνό πρόβλημα υγείας, του οποίου η διάγνωση και αντιμετώπιση παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Η γνώση και ανάγκη ερμηνείας νέων παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι σχετίζονται με τις διεργασίες της φλεγμονής, αποτελεί μία συνεχιζόμενη πρόκληση για την Καρδιολογία. Μέρος των διεργασιών αυτών αποτελούν και οι αντιποκίνες αντιπονεκτίνη και λεπτίνη. Παρά, τις κατά κύριο λόγο θετικές δράσεις της αντιπονεκτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, δε φαίνεται ότι η συγκεκριμένη ουσία μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην προγνωστική πορεία της νόσου, ενώ και οι πιθανές παρεμβάσεις στα επίπεδα και τη δραστικότητα της, δε φαίνεται να παρουσιάζουν ορατά αποτελέσματα. Αντίθετα η λεπτίνη η οποία διαθέτει τόσο ευεργετικές, όσο και προφλεγμονώδεις δράσεις, ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, μπορεί να αποτελέσει από θεραπευτικό στόχο, μέσω της καλύτερης κατανόησης των βιοχημικών μονοπατιών στα οποία εμπλέκεται, ειδικά στην, πολύ συχνά απαντούμενη, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Groewegen F, F-H Rutter, Mosterd A, Hoes A W. Epidemiology of heart failure. *Eur J of Heart Failure* (2020)22.1342-1356.
2. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J* 2019;40: 2155-2163.
3. Rosamond WD, Chang PP, Baggett C, Johnson A, Bertoni AG, Shahar E, et al. Classification of heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: a comparison of diagnostic criteria. *Circ Heart Fail* 2012;5:1`52-159.
4. Bertens LSM, Broekhuizen BDL, Naaktgeboren CA, Rutten FH, Hoes AW, Mourik T van et al. Use of expert panels to define the reference standard in diagnostic research: a systemic review of published methods and reporting. *PLoS Med* 2013;10:e1001531.
5. GBD 2017.Disease and injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories. 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
6. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
7. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:67-492.
8. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:913-922.
9. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AR et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
10. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
11. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, Aragam J et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham Study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1-11.
12. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Quan H, McAlister FA. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? *Eur Heart Fail* 2011;13:142-147.
13. Nandini Nair, *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(4):531-540.
14. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from diastolic heart failure or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321: 215-218.

15. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-1341.
16. Ho JE, Enserro D, Brouwers B, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the international collaboration on heart failure subtypes. *Circulation Heart Failure* 9,101161/CIRCHEARTFAILURE.115003116e003116.
17. Jones NN, Roalfe KK, Adoki I, Hobbs FD, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1306- 1325.
18. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart failure with preserved, borderline and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2476-2486.
19. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB et al. Predicting survival in heart failure : a risk score based on 39742 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-1413.
20. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85-97.
21. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metabol* 2014;25:348-355.
22. Y. Arita S, Kihara, N. Oushi et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 425: 560-564 2012.
23. K. Saito, T, Tobe, S. Minoshima et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 1999; 229:67-73.
24. H Ebinuma, T Miida, T Yamauchi et al. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry* 2007;53:1541-1544.
25. X, Hui, K, S. Lam, P.M Vanhoutte and A, Xu. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *British Journal of Pharmacology* 2012;165:574-590.
26. C. Hug, J. Wang, N.S Ahmad, J.S Bogan, T-S Tsao and H.F Lodish. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of ACRP30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:10308-10313.
27. Yan J, Yang X, Gan L, Sun C. Adiponectin- repaired adipocyte differentiation negatively regulates fat deposition in chicken. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2014;98:530-537.
28. Wayne Bond Lau, Koji Ohashi, Yajing Wang, Hayato Ogawa, Toyoaki Murohara, Xin Liang Ma, Noriyuki Ouchi. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J* 2017;81:920-928.
29. Ouchi, Kihara S, Arita Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and Class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
30. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109:2046-2049.
31. Mathis D,. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab* 2013;17:851-859.
32. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin

- receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007;117:375-386.
33. Luo L and Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016;231:R77-R99.
 34. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295.
 35. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon M. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-45026.
 36. Van Gaal L, Mertens I, DeBlock C. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2008;444:875-880.
 37. L.A Campfield, F.J Smith, P. Burn. The OB protein (leptin) pathway- a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Hormone and Metabolic Research* 1996;4:619-632.
 38. H Matsui, M Motooka, H Koike et al. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression. *Life Sciences* 2007 ;80:672-680.
 39. Ye F, Than A, Zhao Y, Goh KH, Chen P. Vesicular storage, vesicle trafficking, and secretion of leptin and resistin: the similarities, differences and interplays. *Endocrinol* 2010;206:27-36.
 40. M.K Sikha, I Opentanova, J.P Ohannesian et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *Journal of Clinical Investigation* 1996;99:1277-1282.
 41. Mercer JG, Moar KM, Hoggard N, Strosberg AD, Bailleul B. B219/OB-R 5-UTR and leptin receptor gene-related protein gene expression in mouse brain and placenta: tissue-specific leptin receptor promoter activity. *J Neuroendocrinol* 2000;12:649-655.
 42. Belouvard S, Delcroix D, Rouille X. Low levels of expression of leptin receptor at the cell surface result from constitutive endocytosis and intracellular retention in the biosynthetic pathway. *J Biol Chem* 2004;279:28499-508.
 43. G-H Lee, R Proenca, J M Montez et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-635.
 44. H Ge, L Huang, T Pourbahrami, C Li. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002;277:45898-45903.
 45. D.W. White, K.K Kuropatwinski, R Devos, H Baumann, L.A Tartaglia. Leptin receptor (OB-R) signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization. *J Biol Chem* 1997;272:4065-4071.
 46. A.S Banks, M Davis, H Bates and M.G Myers Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 2000;275:14563-14572.
 47. P Tajmir, R.B Ceddia, R-K Li, I.R Coe and G Sweeney. Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase- and phosphatidylinositol 3-kinase dependent signaling pathways. *Endocrinology* 2004;145:1550-1555.
 48. H-J Shin, J Oh, S.M Kang, et al. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular muscle cells. *Biochem and Biophys Res Commun* 2005;329:18-24.
 49. A Zeidan, S Javadov, M Karmazyn. Essential role of Rho-ROCK-dependent processes and actin dynamics in mediating leptin-induced hypertrophy in rat neonatal ventricular myocytes. *Cardiovasc Research* 2006;72:101-111.

50. Williams KW, Margatho LO, Lee CE, Choi M, Lee S, Scott MM et al. Segregation of acute leptin and insulin effects in distinct populations of arcuate proopiomelanocortin neurons. *J Neurosci* 2010;30:2472-9.
51. S Margetic, C Gazzola, G.G Pegg, R.A Hill. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International J of Obesity* 2002;26:1407-1433.
52. Koh K, Pak S, Quon M. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Circulation* 2012;117:3238-3249.
53. Odegaard JI, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:619-626.
54. Li RS, Zhou SH, Wang ZP, Du YY, Pan HW. Effects of leptin on acyl-CoA: cholesterol O-acetyltransferase-1 expression and activity during foam cell differentiation in human mononuclear THP-1 cells. *Intern J Clin Exp Pathol* 2016;9:3417-3423.
55. Chavez R, Haney R, Cuadra R, Ganguly R, Adapala R, Thodeti S et al. Upregulation of thrombospondin-1 expression by leptin in vascular muscle cells via JAK-2 and MAPK-dependent pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;303:C179-C191.
56. Singh P, Peterson TE, Barber KR, Kuniyoshi FS, Jensen A, Hoffmann M et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;392:47-52.
57. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N and Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005;54:2227-2234.
58. Ingelsson A, Riserur U, Berne S, Frystyk J, Flyvbjerg A, Axelsson T et al. Adiponectin and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295:1772-4.
59. David S, Frankel MD, Ramachandran S, Vasani MD, Ralph B, D'Agostino sr et al. Adiponectin and risk of heart failure: the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(9):754-762.
60. Ja Young Jeon, Kyoung Hwa Ha, Seung Jin Han, Hae Jim Kim, Kwan-Woo Lee, Dae Jung Kim. Blood adiponectin levels are not associated with risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2018;15(6):571-575.
61. S Goya Wanamethee, P Whincup, L Lennon et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167(14):1510-17.
62. J Poehls, C Wassel, T Harris, P J Havel, M Swarbrick, S Cummings et al. Association of Adiponectin and Mortality in Older Adults: Health ABC Study. *Diabetologia* 2009;52(4):591-595.
63. L Djousse, J Wilk, N Hanson, R Glynn, M Tsai, M Gaziano. Association between adiponectin and heart failure risk in the Physicians Health Study. *Obesity* 2013;21(4):831-834.
64. G Witberg, C Ayers, A Turer, E Lev, R Kornowski, J de Lemos et al. Relation of adiponectin to all-cause Mortality, Cardiovascular mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events (From the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* 2016;117(4):574-579.
65. B Bergmark, C Cannon, W White, P Jarolim, Y Liu, M Bonaca et al. Baseline adiponectin concentration and clinical outcomes among patients with diabetes and recent acute coronary syndrome in the EXAMINE trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(7):962-969.
66. J Kizer, D Benkeser, A Arnold, K Mukamal, J Ix, S Zieman et al. Associations of Total and High-Molecular-Weight Adiponectin with All-

- Cause and Cardiovascular Mortality in Older Persons: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2012;126(25):2951-2961.
67. Jauhiainen R, Jauhiainen M, Vangipurapu J, Kuulasmaa T, Korpela M.A, Laakso M, Kuusisto J. Novel biomarkers associated with incident heart failure in 19196 Finish men. *ESC Heart Failure* 2021;8:
 68. Ho-Ping Yu, Hsu-Lung Yen, Wei-Hsian Yin, Jeng Wei. Circulating adiponectin levels following treatment can predict late clinical outcomes in chronic heart failure. *Acta Cardiol Sin* 2017;33:139-149.
 69. Zhang Dai, Yan Zhang, Huiming Ye, Guokang Zhang, Hongwei Jin, Ziming Chen et al. Adiponectin is valuable in the diagnosis of acute heart failure with renal insufficiency. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018;16:2725-2734.
 70. Macheret F, Bartz TM, Djousse L et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart* 2015;101:1368-1374.
 71. Dewland TA, Vittinghoff E, Harris TB, et al. Inflammation as a mediator of the association between race and atrial fibrillation: results from the health, aging and body composition study. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:248-255.
 72. Yamaguchi N, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Takahashi K, Kazuki I et al. Clinical implications of serum adiponectin on progression of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia* 2017;33:608-612.
 73. Barnett AS, Picchini Sr JP. Adiponectin: an accurate biomarker for patients with at risk for atrial fibrillation? *Heart* 2015;101:1351-1352.
 74. Santos M, Reis A, Goncalves F et al. Adiponectin levels are elevated in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Cardiol* 2014;37:21-25;
 75. Dongling L, Pengyuan C, Ziyang Y, Yongheng F, Yigao H, Hezhi L et al. High plasma adiponectin is associated with increased pulmonary blood flow and reduced right ventricular function in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine* 2020;20:204-213.
 76. Tonelli A, Fares WH, Dakkak W, Rao Y, Xuan Z, Dweik R. Do single or sequential measurements of leptin and adiponectin in plasma have prognostic value in pulmonary arterial hypertension?. *Pulmonary Circulation* 2017;7:727-29.
 77. Isobe S, Kataoka M, Kawakami T, Fukuda K. Adiponectin in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018;82:1466-8.
 78. Karmazyn M, Purdham D M, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. *Cardiovascular Research* 2008;79:279-286.
 79. Hirotsugu Mitsuhashi, Hiroshi Yatsuya, Koji Tamakoshi, Kunihiro Matsushita, Rei Otsuka, Keiko Wada et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007;49: 1448-1454.
 80. Kozakova M, Muscelli E, Flyvberg A, Frystyk J, Morizzo C, Palombo K et al. Adiponectin and left ventricular structure in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2811-2818.
 81. Von Jeinsen B, Short M, Xanthakis V, Carneiro H, Cheng S, Mitchell G et al. Association of circulating Adipokines with echocardiographic measures of cardiac structure and function in a Community-based Cohort. *J Am Assoc* 2018;7:e008997.
 82. Norvik J, Schirmer H, Ytrehus K, Jenssen T, Zyкова S, Eggen A et al. Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:79-89.

83. Bidulescu A, Liu Jiankang, Musani S, Fox E, Samdarshi T, Sarpong D et al. Association of adiponectin with left ventricular mass in African Americans.: The Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2011;4(6):747-753.
84. Springer J, Anker SD, Doehner W, Shapiro L, Scherer PE, Accili D. Adiponectin resistance in heart failure and the emerging pattern of metabolic failure in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:181-182.
85. Kitzman D.W, Shah S.J. The HFpEF obesity phenotype: The elephant in the room. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:200-203.
86. Konwerski M, Gązecka A, Opolski G, Grabowski M, Mazurek T. Role of epicardial adipose tissue in cardiovascular diseases. *Biology* 2022;11:355-379.
87. Nerlekar N, Muthalaly R.G, Wong N, Thakur U, Wong D.T.L, Brown A.J, Marwick T.H. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009975.
88. Nigro E, Scudiero O, Monaco M.L, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014;658913.
89. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 2007;116:434-438.
90. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
91. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Harms MRP, Chernova J, Lawlor D et al. Leptin and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:167-175.
92. Wanameethee G, Shaper G, Whincup P, Lennon L, Sattar S. Obesity and risk of incident heart failure in older men with and without pre-existing coronary heart disease. Does leptin have a role? *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1870-7.
93. Wanameethee G, Shaper G, Whincup P, Lennon L, Papacosta O, Sattar N. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: The role of muscle mass and leptin. *Inter L Cardiol* 2014:49-55.
94. Mishra S, Harris T, Hsueh W, Hue T, Leak T, Li R et al. The association of serum leptin with mortality in older adults. *PLOS ONE* 2015;10:e0140763.doi:10.1371.
95. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Ronnen Roubenoff R, Levy D, Fox CS et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-616.
96. Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Causes and Control* 2008;20:625-633.
97. Welsh P, Murray HM, Buckley BM, Craen AJMD, Ford I, Jukema JW et al. Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: Results from a large prospective study in an elderly population. *Diabetes Care* 2009;32(2):308-310.
98. Martin S, Blaha M, Muse E, Qasim A, Reilly M, Blumenthal R et al. Leptin and incident cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015;239(1):67-72.
99. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive, insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;34:1047-1052.

100. Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P et al. Circulating leptins correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4087-4093.
101. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski K, Goch JH. Impact of obesity and adipokines on cardiac structure and function in men with first myocardial infarction. *Arch Med Sci* 2008;4:152-160.
102. Lieb W, Sullivan L, Aragam J, Harris T, Roubenoff R, Benjamin E et al. Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age. *Am J Cardiol* 2009;104(4):602-605.
103. Kasimura D, Suzuki T, Wang W, DeShazo M, Hall J, Winniford M et al. Higher plasma leptin levels are associated with reduced left ventricular mass and left ventricular diastolic stiffness in black women: insights from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Hypertens Res* 2018;41(8):629-638.
104. Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:22-29.
105. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004;147(2):354-360.
106. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulisanis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res* 2010;11(1):152.
107. Wolk R, Johnson BD, Somers VK. Leptin and the ventilator response to exercise in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(9):1644-9.
108. Cundrle Jr I, Somers V, Singh P, Johnson B, Scott C, van der Walt C et al. Leptin deficiency promotes central sleep apnea in patients with heart failure. *CHEST* 2014;145(1):72-78.
109. Cundrle Jr I, Somers V, Singh P, Johnson B, Scott C, Olson LJ. The relationships between leptin and ventilator control in heart failure. *J Card Fail* 2013;19(11):756-761.
110. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118(11):1752-70.
111. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000;37:717-23.
112. Milton Packer. Leptin-aldosterone-nephrilysin axis. Identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation* 2018;137:1614-1631.
113. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne G et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1063-1071.
114. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19.
115. Essick EE, Sam F. Cardiac hypertrophy and fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Int J Hypertens* 2011;2011:346985.
116. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:436-443.
117. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:h2877-h2884.

118. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305:R566-R581.
119. Sharma V, Mustafa S, Patel N, Wambolt R, Allard MF, McNeill JH. Stimulation of cardiac fatty oxidation by leptin is mediated by nitric oxide-P38 MAPK-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2009;617:113-117.
120. Beltowski J. Leptin and the regulation of renal sodium handling and renal Na-transporting ATPases: role in the pathogenesis of of arterial hypertension. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:31-40.
121. Barnes MJ, Mc Dougal DH. Leptin into the rostral ventral lateral medulla augments renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Front Neurosci* 2014;8:232.
122. Achike FI, To NH, Wang H, Kwan CY. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: a holistic viewpoint. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:1-10.
123. Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1219-1221.
124. Karas M, Benkeser D, Arnold A, Bartz T, Djousse L, Mukamal K, et al. Relation of plasma total and high molecular weight adiponectin to new onset heart failure in adults >65 years Of age (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2014;113(2):328-334.
125. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2070-2077.
126. Christen T, Renee de Mutsert, Lamb H, Willems van Dijk K, Saskia le Cessie, Rosendaal F et al. Mendelian randomization study of the relation between adiponectin and heart function, unravelling the paradox. *Peptides* 2021;146:170664.
127. Francisco C et al. Can adiponectin help us to target diastolic dysfunction?. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:6350644.
128. Kreth S et al. MicroRNA-150 inhibits expression of adiponectin receptor 2 and is a potential therapeutic target in patients with chronic heart failure. *J Heart Transplant* 2014;33:252-260.
129. Wang Yajing, Xin L Ma, Wayne Bond Lau. Cardiovascular adiponectin resistance: The critical role of adiponectin receptor modification. *Trends Endocrinol Metabol* 2017;28(7):519-530.
130. Wang Y ey al. Norepinephrine and epinephrine-induced distinct β_2 -adrenoreceptor signaling is dictated by GRK2 phosphorylation in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2008;283:1799-1807.
131. Ding Q et al. Endocytosis of adiponectin receptor 1 through a clathrin and Rab5-dependent pathway. *Cell Res* 2009;19:319-327.
132. Gesty-Palmer D et al. Distinct beta-arrestin and G protein-dependent pathways for parathyroid hormone receptor-stimulated ERK1/2 activation. *J Biol Chem* 2006;281:10856-10864.
133. Tahnee Sente, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in heart failure. *J of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2016;7:261-274.
134. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1996;47:241-256.
135. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers B, Hoymans VY, Possemiers N, Fortin D et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:185-194.
136. Samra MA, Selvais CM, Dubuisson N, Brichard S. Adiponectin and its mimics on skeletal muscle: Insulin sensitizers, fat burners, exercise

- mimickers, muscling pills or everything together? *Inter J Mol Sci* 2020;21,2620.
137. Marra M, Sammarco M, De Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A et al. Assessment of body composition in health and disease using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorbiometry (DXA): a critical review. *Contrast Media Mol Imaging* 2019;2019:3548284.
 138. Tetsuro Tsujimoto, Hiroshi Kajio. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2739-49.
 139. Boppert P, Jenke A, Bobbert T, Köhl U, Rauch U, Lassner D et al. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1265-1275.
 140. Marques MB, Langouche L. Endocrine, metabolic and morphologic alterations of adipose tissue during critical illness. *Crit Care Med* 2013;41:317-25.
 141. Dornier TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012;155:56-65.
 142. Kirstop C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
 143. Carbone S, Elagizi A, Lavie C. The obesity paradox in cardiovascular diseases. *J Clin Exerc Physiol* 2019;8(1):30-40.
 144. Nerlekar N, Muthalaly R, Wong N, Thakur U, Wong D.T.L, Brown A et al. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009975.
 145. Henning R. Obesity and obesity-reduced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis* 2021;11(4):504-529.
 146. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral adiposity: a pilot study. *Diabetes Ther* 2017;8(4):851-861.
 147. Teta D, Bevington A, Brown J, Pawluczyk I, Harris K, Walls J. Acidosis downregulates leptin production of cultured adipocytes through a glucose-dependent post-transcriptional mechanism.
 148. Miura H, Sakaguchi K, Okada Y et al. Effects of ipragliflozin on glucemic control, appetite, and its related hormones: a prospective, multicenter open-label study. (SOAR-KOBE Study). *J Diabetes Investig* 2019;10(5):1254-1261.
 149. M Packer. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *J Am Coll Cardiol HF* 2021;9:535-549.