



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**“ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ
ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΔΕΙΧΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ Η ΧΩΡΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ”**

υπό

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Π. ΤΖΙΩΛΑ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗ Β ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους

των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος.

Λάρισα, 2015

2015 Νικόλαος Τζιώλας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής Σχολής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν 5343/2 αρ 202 παρ 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (1^η/08-10-20014 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Φίλιππος **Τρυποσκιάδης**
Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Σκουλαρίκης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Νικόλαος **Τσιλιμίγκας**
Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος-καρδιάς-αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Χρήστος **Παπανδρέου**
Καθηγητής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Λάζαρος **Σακκάς**
Καθηγητής Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Στεφανίδης**
Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεώργιος **Χατζηγεωργίου**
Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συντελεστές οι οποίοι συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου την παρούσα διατριβή. Καθ'όλη τη διάρκεια εκτελέσεως αυτής η αρωγή του υπήρξε συνεχής και αμέριστη, ενώ απετέλεσε για μένα τόσο κατά την πραγματοποίηση της διατριβής, αλλά και κατά την εκπαίδευση μου ως καρδιολόγου πηγή επιστημονικής γνώσης, πρότυπο ιατρικής σκέψης και διαμορφωτής της ιατρικής μου συμπεριφοράς.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη και τον Καθηγητή Καρδιοχειρουργικής κ. Ιωάννη Τσιλιμίγκα για τη συμπαράσταση, την εκτίμηση τους και τη συνεχή βοήθεια τους για την επίλυση των δυσκολιών που εμφανίσθηκαν κατά τη διάρκεια της πραγματοποίησης της παρούσας διατριβής, ως μέλη της Τριμελούς Επιτροπής.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής κ. Παναγιώτη Γεωργούλια ο ρόλος του οποίου στο σχεδιασμό της μελέτης, αλλά και στην υλοποίηση αυτής μέσω του υπολογισμού των εργαστηριακών τιμών των υπό μέτρηση ορμονών, ήταν κεφαλαιώδους σημασίας.

Ευχαριστώ τέλος ιδιαίτερα τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γρηγόρη Γιαμούζη αλλά και το λαμπρό συνάδερφο καρδιολόγο κ Γεώργιο Καραγιάννη. Η συμμετοχή τους ήταν αποφασιστική τόσο στην στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης, όσο και στη δημοσίευση αυτής.

Νικόλαος Τζιώλας

**“ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ
ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΔΕΙΧΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ Η ΧΩΡΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ”**

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Π. ΤΖΙΩΛΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Φίλιππος Τρυποσκιάδης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων).
2. **Δρ. Σκουλαρίγκης Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Τσιλιμίγκας Νικόλαος**, Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακος-καρδιάς-αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νικόλαος Τζιώλας: Επίπεδα αντιπονεκτίνης, γκρελίνης, λεπτίνης, κατεχολαμινών πλάσματος, δείκτης μάζας σώματος και επικαρδιακό λίπος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και /ή χωρίς στεφανιαία νόσο.

(Με την επίβλεψη του κ Φίλιππου Τρυποσκιάδη, Καθηγητή Καρδιολογίας)

Εισαγωγή. Το επικαρδιακό λίπος, ως μεταβολικά ενεργός ιστός, παράγει κυτοκίνες οι οποίες μπορεί να επιφέρουν αρνητικές δράσεις, ευοδώνοντας την διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Επίσης συμμετέχει στην παραγωγή βιοδραστικών μορίων όπως η λεπτίνη, η γκρελίνη και η αντιπονεκτίνη. Συσχετίζεται με καταστάσεις όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, υποκλινική αθηροσκλήρυνση, χρόνια στεφανιαία νόσο, αλλά και με οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Μπορεί επομένως να εμφανίσει ευνοϊκές ή αρνητικές δράσεις στην καρδιακή λειτουργία και μορφολογία.

Σκοπός. Η διερεύνηση πιθανής συσχέτισης ανάμεσα στο πάχος του επικαρδιακού λίπους και τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης, της γκρελίνης, της λεπτίνης και των κατεχολαμινών πλάσματος σε 57 ασθενείς με -ανεξαρτήτως της αιτιολογίας της νόσου- καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς καρδιακή καχεξία και σε 64 υγιείς μάρτυρες.

Μέθοδος και αποτελέσματα. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς. Δείγματα φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων των ορμονών ομοιόστασης βάρους, αλλά και των CRP, BNP, κατεχολαμινών, ελήφθησαν μετά από 12ωρη νηστεία. Οι συγκεντρώσεις των ορμονών ομοιόστασης βάρους δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Ομοίως δεν ανευρέθη διαφορά στο πάχος του επικαρδιακού λίπους στις δύο ομάδες ($3,97 \pm 1,61$ έναντι $3,86 \pm 1,71$ $p=0,731$). Το πάχος του

επικαρδιακού λίπους παρουσιάζει σημαντική θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος, τις περιμέτρους κοιλίας-μηρού και στις δύο ομάδες μελέτης, αλλά και στο συνολικό πληθυσμό ($p < 0,001$). Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι στην ομάδα ελέγχου οι λογαριθμικές τιμές των συγκεντρώσεων της γκρελίνης και της hsCRP αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για το πάχος του επικαρδιακού λίπους ($p = 0,001$ και $0,013$ αντιστοίχως), ακόμα και έπειτα από διόρθωση με το δείκτη μάζας σώματος ($p = 0,009$ και $0,049$ αντιστοίχως). Στους ασθενείς η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε την παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη και τις λογαριθμικές συγκεντρώσεις της λεπτίνης ως προγνωστικούς παράγοντες του πάχους του επικαρδιακού λίπους ($p = 0,001$ και $0,018$ αντίστοιχα). Μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος, διατηρείται καμία σημαντικότητα στην ανωτέρω συσχέτιση. Αντιθέτως δεν ευρέθη στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο πάχος του επικαρδιακού λίπους και τις κατεχολαμίνες πλάσματος, έπειτα από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος.

Συμπεράσματα. Το πάχος του επικαρδιακού λίπους σχετίζεται με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά τόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όσο και στους υγιείς μάρτυρες. Για πρώτη φορά αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο επικαρδιακό λίπος και τις λογαριθμικές συγκεντρώσεις γκρελίνης και τις τιμές της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε υγιείς, σημαντικότητα η οποία διατηρείται ακόμα και μετά από την εισαγωγή στην ανάλυση του δείκτη μάζας σώματος ως σταθερής ανεξάρτητης μεταβλητής.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή καχεξία, δείκτης μάζας σώματος, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ορμόνες ομοιόστασης βάρους.

ABSTRACT

Nikolaos Tziolas: Levels of adiponectin, ghrelin, leptin and plasma catecholamines, body mass index and epicardial fat in patients with heart failure and with or without coronary artery disease.

(Under the supervision of Filippos Tryposkiadis Professor of Cardiology).

Background :Epicardial fat, as a metabolically active tissue, produces cytokines which can exert deleterious effects on the atherosclerotic process. It is also capable of mediating its physiological role through the production of several bioactive molecules, such as leptin, ghrelin, adiponectin and catecholamines. Epicardial fat has also been related with situations like insulin resistance, subclinical atherosclerosis, chronic coronary artery disease, as well as acute coronary syndromes. By this way it can exert favorable , but also unfavorable actions that may affect cardiac morphology and function.

Aim: To assess possible association between epicardial fat thickness and levels of serum adiponectin, leptin, catecholamines and levels of plasma ghrelin in 57 patients with, independently of origin, heart failure without cardiac cachexia, compared to 64 healthy controls.

Methods and results: All the participants underwent transthoracic echocardiography for measurement of epicardial fat thickness. Patients and controls were fasted overnight (for at least 12 hours), and venous blood samples were drawn in order to calculate the levels of circulating weight homeostasis hormones and catecholamines, but also these of C-reactive protein and brain natriuretic peptide. Leptin, adiponectin and ghrelin concentrations did not differ significantly between the 2 study groups. Similarly there was no significant difference in epicardial fat thickness between persons with heart failure and controls ($3,97\pm 1,61$ vs $3,86\pm 1,71$ $p=0,731$). Epicardial fat

thickness values showed positive correlation with body mass index (BMI), waist and thigh circumferences in both heart failure and control groups (all $p < 0,001$). Multivariable regression analysis with epicardial fat thickness (EFT) as dependent variable and age, gender, NYHA class, left ventricular ejection fraction (LVEF), presence of diabetes, total cholesterol BNP, hsCRP, log leptin, log ghrelin and log adiponectin as independent variables, revealed log leptin and hsCRP as significant predictors of EFT in control group, even after adjustment for body mass index. In heart failure group, log leptin and the presence of diabetes were predictors of epicardial fat thickness when multivariable models were applied, but after adjustment for BMI no significant predictors for EFT remained in heart failure group. On the contrary, no statistically significant correlation has been found between levels of plasma catecholamines and epicardial fat, especially after adjustment for BMI.

Conclusions: In the present study, epicardial fat thickness was related to anthropometric characteristics in both non-cachectic heart failure patients and in controls. It is the first time that in healthy individuals, plasma ghrelin and hsCRP levels are proved to be significant predictors of EFT, even after adjustment for body mass index (BMI).

Key words: heart failure, cardiac cachexia, body mass index, C-reactive protein, weight homeostasis hormones.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	8
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	15
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	16
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	18
 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I .ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	20
II. ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ.....	21
Μοριακή δομή.....	21
Κυκλοφορία-ρύθμιση.....	22
Υποδοχείς, μηχανισμός δράσης.....	23

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (επιδημιολογικές μελέτες).....	26
Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (πειραματικές μελέτες).....	30
Μελλοντικές προοπτικές.....	37

III.ΛΕΠΤΙΝΗ.

Εισαγωγή-μοριακή δομή.....	38
Υποδοχείς.....	39
Μηχανισμός δράσης-ενδοκυττάρια σηματοδότηση.....	40
Ενεργειακή ισορροπία και ρύθμιση σωματικού βάρους μέσω δράσης στον υποθάλαμο και στην περιφέρεια.....	42
Δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	43
Ανοσολογικό σύστημα, φλεγμονή.....	45
Συμπεράσματα.....	46

IV. ΓΚΡΕΛΙΝΗ.....

Μοριακή δομή.....	48
Υποδοχείς, μηχανισμός δράσης.....	49
Είδη δράσης.....	50

Καρδιακή ανεπάρκεια.....	53
V. ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ.....	55
Εισαγωγή:βασικές αρχές σύνθεσης και μεταβολισμού των κατεχολαμινών.....	55
Υποδοχείς: είδη, μοριακή δομή, κατανομή και μηχανισμός δράσης σε φυσιολογικές καταστάσεις.....	57
Αθροιστικά αποτελέσματα της δράσης των κατεχολαμινών.....	61
Κατεχολαμίνες και καρδιακή ανεπάρκεια.....	61
Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και παχυσαρκία.....	63
VI. ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΟΣ.....	65
Ιστορική αναδρομή.....	65
Ορισμός, κατανομή, προέλευση, απεικόνιση.....	65
Φυσιολογικές δράσεις.....	66
Λιπώδης καρδιά, μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιοκύτταρο και κυτταρική δυσλειτουργία.....	68
Ενζυμικές οδοί ρύθμισης του καρδιακού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων.....	69
Μηχανισμοί κυτταρικών βλαβών στη λιποτοξίκωση.....	71

Επικαρδιακό λίπος και στεφανιαία νόσος:πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.....72

Επικαρδιακό λίπος και σχέση με την παχυσαρκία, τη φλεγμονή, το σακχαρώδη διαβήτη και τη στεφανιαία νόσο. Δεδομένα από κλινικές μελέτες. Συμπεράσματα.....73

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I . ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....76

II. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....77

Ο πληθυσμός της μελέτης.....77

Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος.....78

BNP, βασικές αρχές εφαρμογής.....80

Υπερηχογραφική εκτίμηση.....81

Εργαστηριακός ποσοτικός προσδιορισμός των ορμονών ομοιόστασης83

Στατιστική ανάλυση.....85

III.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....87

Δημογραφικά δεδομένα, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά αποτελέσματα.....87

Πάχος του επικαρδιακού λίπους.....	92
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	97
Επικαρδιακό λίπος.....	97
Αντιπονεκτίνη ορού.....	100
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη.....	101
Γκρελίνη πλάσματος.....	103
Λεπτίνη ορού.....	105
Κατεχολαμίνες πλάσματος.....	109
Περιορισμοί της μελέτης.....	111
Μελλοντικές προοπτικές.....	112
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	114

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου, με βάση τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ορού σε μετα-ανάλυση 6 προοπτικών μελετών.....	27
Πίνακας 2. Επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στα επίπεδα της αντιπονεκτίνης.....	36
Πίνακας 3. Λεπτίνη και φλεγμονή.....	46
Πίνακας 4. Τιμές αναφοράς εργαστηρίου για τα επίπεδα της hsCRP (mg/dl).....	80
Πίνακας 5. Στατιστική αξία των τιμών BNP.....	81
Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης.....	88
Πίνακας 7. Αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων στον υπό μελέτη πληθυσμό.....	90
Πίνακας 8. Επίπεδα κατεχολαμινών πλάσματος στις υπό μελέτη ομάδες.....	91
Πίνακας 9. Συσχέτιση των διαφόρων μεταβλητών με το πάχος του επικαρδιακού λίπους.....	94
Πίνακας 10. Ανάλυση πολλαπλής κατεύθυνσης προγνωστικών παραγόντων του πάχους του επικαρδιακού λίπους, χωρίς τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος, ως ανεξάρτητης μεταβλητής.....	95
Πίνακας 11. Ανάλυση πολλαπλής κατεύθυνσης προγνωστικών παραγόντων του επικαρδιακού πάχους, με το δείκτη μάζας σώματος ως σταθερή ανεξάρτητη μεταβλητή.....	96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Δομή και τομείς της αντιπνεκτίνης.....	22
Εικόνα 2. Προτεινόμενη δομή των υποδοχέων της αντιπνεκτίνης.....	24
Εικόνα 3. Μηχανισμοί δράσης της αντιπνεκτίνης.....	25
Εικόνα 4. Αντιαθηρογενετικές δράσεις της αντιπνεκτίνης.....	31
Εικόνα 5. Αποτελέσματα της υποαντιπνεκτιναιμίας στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου.....	33
Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της εσωτερικοποίησης και αποδόμησης των υποδοχέων της λεπτίνης μέσω εγκλείστων.....	40
Εικόνα 7. Ενδοκυττάρια οδοί σήμανσης της λεπτίνης.....	41
Εικόνα 8. Πιθανές δράσεις της λεπτίνης.....	42
Εικόνα 9. Δομή και δράση της γκρελίνης, συνεργικά με τη GHRH.....	50
Εικόνα 10. Διαγραμματικά δράσεις της γκρελίνης σε όργανα-στόχους.....	52
Εικόνα 11. Ενδονευρωνική ισορροπία στη συγκέντρωση των κατεχολαμινών.....	57
Εικόνα 12. Μηχανισμός δράσης των κατεχολαμινών στους β αδρενεργικούς υποδοχείς.....	60
Εικόνα 13. Κατεχολαμίνες και απόπτωση στο μυοκαρδιακό κύτταρο.....	60

Εικόνα 14. Διαγραμματική απεικόνιση των οδών μεταβολισμού των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιακό κύτταρο.....	70
Εικόνα 15. Υπερηχογραφική μέτρηση του πάχους του επικαρδιακού λίπους	82
Εικόνα 16. Κινητική της λεπτίνης σε άνδρες με ευρύ φάσμα ορίων δείκτη μάζας σώματος.....	108

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

- Γράφημα 1.** Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier σε ασθενείς με ισχαιμική (Α) και διατακτική (Β) με βάση τις τιμές αντιπυρονεκτίνης ορού.....29
- Γράφημα 2.** Συσχέτιση της λεπτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακού συμβάματος, με την προσθήκη άλλων παραγόντων.....45
- Γράφημα 3.** Συσχέτιση των λογαριθμικών τιμών λεπτίνης και γκρελίνης με το δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε υγιείς.....91
- Γράφημα 4.** Συσχέτιση των λογαριθμικών τιμών γκρελίνης και λεπτίνης με το πάχος του Επικαρδιακού λίπους σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε υγιείς.....91

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I Εισαγωγή.

Στις βιομηχανικές χώρες η παχυσαρκία σχετίζεται στενά με την εμφάνιση της υπέρτασης, της αθηροσκλήρωσης και των καρδιακών νοσημάτων γενικότερα.¹ Παρά όμως την αυξημένη επίπτωση της, οι ακριβείς σε μοριακό επίπεδο μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη της καρδιοαγγειακής νόσου, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα τελευταία χρόνια έχει πλήρως αναγνωρισθεί η ενδοκρινής δράση του λιπώδους ιστού, μέσω της εκκρίσεως των αντιποκινών, πεπτιδίων τα οποία άμεσα εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των συνδεομένων με την παχυσαρκία νοσημάτων.² Οι δράσεις των πεπτιδικών αυτών ορμονών σε πολλαπλούς κυτταρικούς πληθυσμούς και κατά συνέπεια ο ρόλος τους στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων όπως η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή υπερτροφία, η περιφερική αρτηριακή νόσος, ή και η ίδια η καρδιακή ανεπάρκεια υποστηρίζεται από πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Φαίνεται επομένως ότι ίσως η πλήρης κατανόηση των μηχανισμών δράσης αυτών των ορμονών μελλοντικά να οδηγήσει σε νεώτερες εξελίξεις και αποτελέσματα τα οποία θα χρησιμοποιηθούν σε κλινικό επίπεδο διαγνωστικώς και γιατί όχι και θεραπευτικώς. Στο γενικό μέρος της διατριβής θα παρουσιασθούν η μοριακή δομή, η φαρμακοκινητική, ο μηχανισμός δράσης, οι δράσεις στο καρδιοαγγειακό σύστημα των αντιποκινών (αντιπονεκτίνη, λεπτίνη), της γκρελίνης και των κατεχολαμινών. Στην τελευταία ενότητα του γενικού μέρους θα παρατεθούν στοιχεία για την ανατομία, τη φυσιολογική λειτουργία του επικαρδιακού λίπους, αλλά και για τα ρόλο του σε παθολογικές καταστάσεις όπως η λιποτοξίκωση ή η στεφανιαία νόσος.

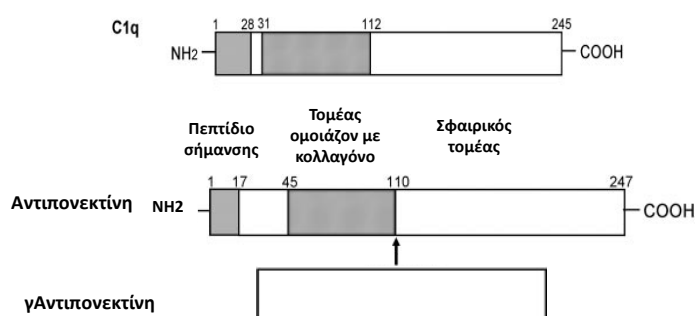
II ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ

Η αντιπονεκτίνη (γνωστή ως Acrp30 ή AdipoQ) είναι μία 30-kDa πρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τα λιποκύτταρα. Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά, σχεδόν ταυτόχρονα, από 4 διαφορετικές ερευνητικές ομάδες στα μέσα της δεκαετίας του 1990, με τελική απομόνωση στο ανθρώπινο πλάσμα το 1996 (*Nakano et al*).³ Το γονίδιο της ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27, σε περιοχή που συνδέεται με την εμφάνιση του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2⁴. Αποτελείται από ένα αμινοτελικό-τελικό τμήμα ομοιάζον με το κολλαγόνο και ένα ανθρακοτελικό-τελικό σφαιρικό τμήμα το οποίο παρουσιάζει παρόμοια δομή με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α), μια άλλη αντιποκίνη με τις αντίθετες από την αντιπονεκτίνη δράσεις, αλλά και με τα σφαιρικά τμήματα των κολλαγόνων VIII, X, καθώς και με πρωτεΐνες γνωστές ως κολλεκτίνες.⁵ Τα ανωτέρω μονομερή πολυμερίζονται σε τριμερείς (χαμηλού μοριακού βάρους-LMW), σε εξαμερείς (μέσου μοριακού βάρους), ή σε μεγαλύτερου μοριακού βάρους (HMW) μορφές (δωδεκαμερείς ή δεκαοχταμερείς). Φαίνεται ότι ο σχηματισμός των πολυμερών και κυρίως των εξαμερών εξαρτάται από τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών μεταξύ των αμινοξέων και πιο συγκεκριμένα της κυστεΐνης που βρίσκεται στη θέση 39. Επιπρόσθετα τα ανωτέρω μόρια δύναται να υποστούν πρωτεόλυση μέσω της ελαστάσης των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων ή μακροφάγων ή πρωτεασών που ανευρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια των κυττάρων στόχων και ως εκ τούτου έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα μικρές σφαιρικές δομές οι οποίες διαθέτουν τμήμα του κολλαγονικού τομέα.⁶ Όλες οι ανωτέρω μορφές φαίνεται να εμφανίζουν διακριτές δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, αν και πλήρης γνώση για το είδος της δράσης των δεν υπάρχει. Φαίνεται πάντως ότι η μεγάλου μοριακού

βάρους μορφή της ορμόνης παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την καρδιοαγγειακή νόσο, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να αποτελεί την κύρια δραστική μορφή της αντιπυονεκτίνης, αν και το είδος της δράσης των διαφόρων μορφών της ορμόνης εξαρτάται από τον τύπο των υποδοχέων στον οποίο δρουν.⁷

Εικόνα 1. Δομή και τομείς της αντιπυονεκτίνης. Τροποποιημένο από Sherer et al. (J Biol Chem 1995).



ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ-ΡΥΘΜΙΣΗ

Όπως αναφέρθηκε, η ορμόνη πρωταρχικά συντίθεται στον λευκό και σε μικρότερες συγκεντρώσεις στον καφέ λιπώδη ιστό.⁸ Σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα έχει απομονωθεί στους σκελετικούς μύες, στο ήπαρ, στο έντερο, στο μυοκάρδιο, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το

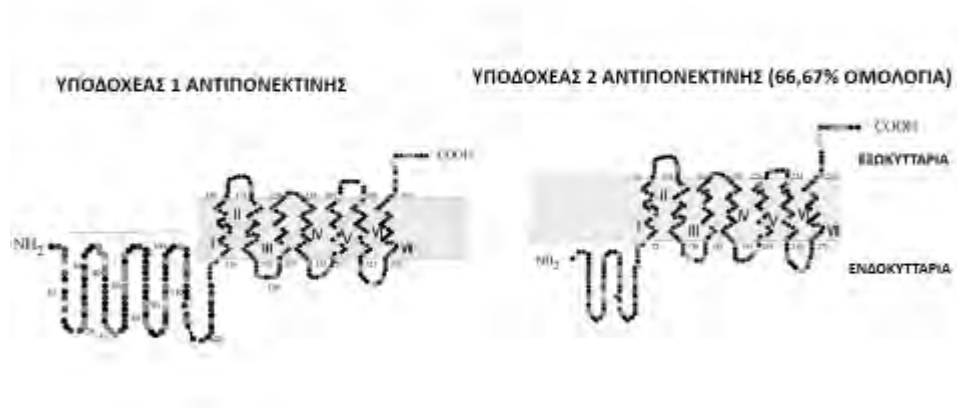
μητρικό γάλα.⁹ Η φυσιολογική συγκέντρωση στο πλάσμα κυμαίνεται μεταξύ 5-30 $\mu\text{g}/\text{dl}$, είναι 1000 φορές υψηλότερη από αυτήν της λεπτίνης, ενώ οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερα επίπεδα σε σχέση με τους άντρες κατά 40% περίπου, πιθανότατα λόγω διαφορών στις συγκεντρώσεις των οιστρογόνων μεταξύ των δύο φύλων.¹⁰ Η χαμηλού μοριακού βάρους ισομορφή αποτελεί το κυρίως κυκλοφορούν τμήμα της ορμόνης, ενώ η υψηλού μοριακού βάρους -η πιο δραστική μορφή- το ενδοκυττάριο τμήμα αυτής.¹¹ *In vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση και έκκριση της αντιπονεκτίνης ευοδώνεται από τις θειαζολινεδιόνες και τους ειδικούς τροποποιητές των ενεργοποιημένων μικροσωματικών γ υποδοχέων πολλαπλασιασμού (PPAR).¹² Αντιθέτως η ινσουλίνη ελαττώνει την έκφραση της τόσο στα ποντίκια όσο και στους ανθρώπους, ενώ και πολλοί άλλοι παράγοντες όπως οι κατεχολαμίνες, τα γλυκοκορτικοειδή, η προλακτίνη, η αυξητική ορμόνη και τα ανδρογόνα φαίνεται να δρούν ανασταλτικά στη ρύθμιση της.^{13,14}

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί δύο τύποι υποδοχέων οι 1 και 2 (AdipoR1–AdipoR2).¹⁵ Πρόκειται για διαμεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες σε αντιδιαστολή με τις υπόλοιπες G πρωτεΐνες διαθέτουν εσωτερικές αμινοτελικές και εξωτερικές ανθρακοτελικές ομάδες.¹⁵ Ο τύπου 1 υποδοχέας εμφανίζει υψηλή συγγένεια με τη σφαιρική μορφή της ορμόνης, χαμηλή με το πλήρες μόριο και εκφράζεται στους σκελετικούς μύες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο τύπου 2 παρουσιάζει ενδιάμεση συγγένεια και με τις δύο μορφές της αντιπονεκτίνης και ανευρίσκεται στο ήπαρ.¹⁵ Οι δύο τύποι υποδοχέων μπορεί να εμφανισθούν και σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των β -παγκρεατικών κυττάρων, μακροφάγων, μυοκαρδιακών, καρκινικών κυττάρων καθώς και στο υποδόριο και κοιλιακό λίπος, αν και σε κάθε περίπτωση κυριαρχεί ο ένας από τους δύο.¹⁶

Η παρουσία και των δύο μορφών υποδοχέων στο μυϊκό ιστό σχετίζεται αντιστρόφως με τα επίπεδα της κυκλοφορούσης αντιπονεκτίνης, ενώ η ύπαρξη των τύπου 2 στο υποδόριο λίπος σχετίζεται θετικά. Η φυσική δραστηριότητα προκαλεί προς τα άνω ρύθμιση των υποδοχέων, κάτι το οποίο σημαίνει ότι το ανωτέρω σύστημα μπορεί να επιφέρει ευμενείς δράσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη, μέσω ασκήσεως.¹⁷

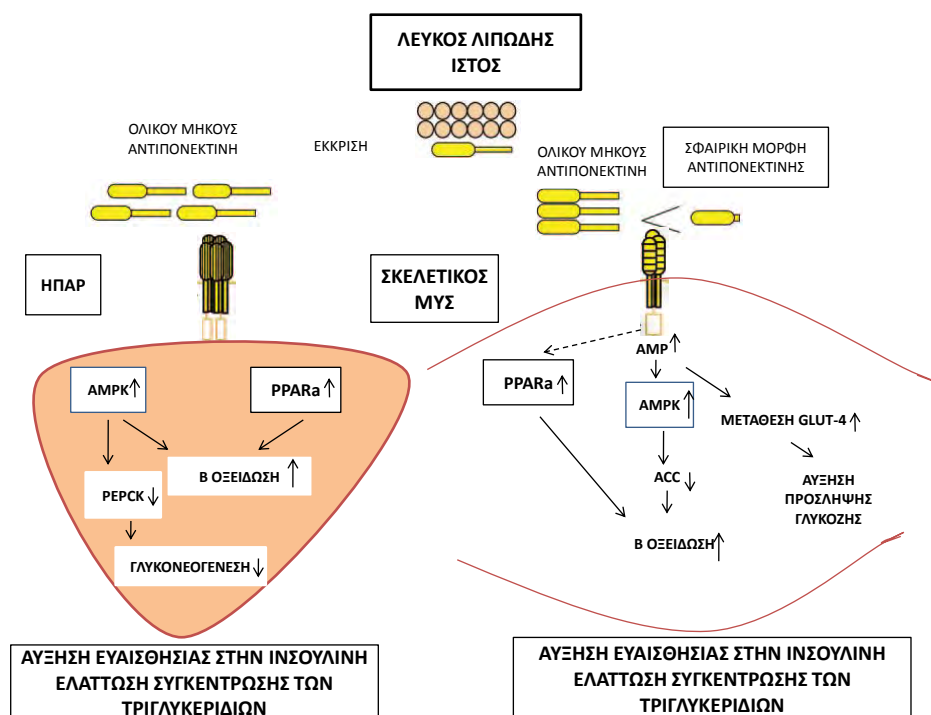
Εικόνα 2. Προτεινόμενη δομή των υποδοχέων της αντιπονεκτίνης. Τροποποιημένο από Yamauchi T et al (Nature [Erratum] 2004).



Η σύνδεση της αντιπονεκτίνης με τους υποδοχείς της ενεργοποιεί μια σειρά από ενδοκυττάριας οδούς, κύρια το σύστημα της εξαρτώμενης από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) αλλά και άλλα όπως το σύστημα μετατροπής σημάτων και ενεργοποίησης της μεταγραφής (STAT3), τις Janus κινάσες (JNK) και τον πυρηνικό παράγοντα-Kb (NF-kb). Η ενεργοποίηση της προαναφερθείσας κινάσης, μέσω φωσφορυλιώσεων, αυξάνει την πρόσληψη

γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες, μειώνει τη νεογλυκογένεση στο ήπαρ, ενώ συμμετέχει στη ρύθμιση της δράσης μιας σειράς ενζύμων (ακετυλοσυνένζυμοΑ καρβοξυλάση, συνθετάση λιπαρών οξέων, γλυκοζο-6-φωσφατάση), ρυθμιστικών πρωτεϊνών και παραγόντων μεταγραφής.¹⁵ Οι προαναφερθείσες ενδοκυττάρειες οδοί JNK, STAT-3, πιθανά να σχετίζονται με τα αποτελέσματα της δράσης της αντιπνεκτίνης στην εμφάνιση κακοηθειών. Επίσης φαίνεται ότι η αντιπνεκτίνη ενεργοποιεί και τους ενεργοποιημένους μικροσωματικούς α υποδοχείς πολλαπλασιασμού (PPARα) με συνέπεια την περαιτέρω οξείδωση των λιπαρών οξέων τόσο στο μυικό όσο και στο ηπατικό κύτταρο, την ελάττωση της ενδοκυττάρειας συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και σε τελικό βαθμό τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Εικόνα 3:Μηχανισμοί δράσης της αντιπνεκτίνης .Τροποποιημένο από Takashi Kadowaki και Toshimasa Yamauchi (Endocrine Reviews 2005).



ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

(ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ)

Ισχαιμική καρδιακή νόσος

Ο ρόλος της αντιπυρονεκτίνης στην εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος από τις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες, καθώς τα αποτελέσματα αυτών είναι αντικρουόμενα. Έτσι η συγκέντρωση της αντιπυρονεκτίνης ορού είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, με στατιστική σημαντικότητα που ελαττώνεται μετά από διόρθωση για συγκεντρώσεις της υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης, γεγονός το οποίο δύναται να υποδηλώνει τη συμμετοχή της ορμόνης στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.¹⁸ Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα της ελαττώνονται στην οξεία φάση του εμφράγματος μυοκαρδίου, εν αντιθέσει με αυτά της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.¹⁹ Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για μείζονα αγγειακά συμβάματα σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, ενώ αλλού έχει συνδυασθεί τόσο με τη βαρύτητα, όσο και με την έκταση της στεφανιαίας νόσου.²⁰⁻²¹ Τα ανωτέρω συμφωνούν με τις *in vitro* γνωστές μεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της ορμόνης, έρχονται όμως σε αναντιστοιχία με τα αποτελέσματα νεώτερων, προοπτικών και με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μελετών. Έτσι σε μια μετα-ανάλυση 6 προοπτικών μελετών δεν ανευρέθη στατιστικά ισχυρή σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της αντιπυρονεκτίνης και στον καρδιοαγγειακό κίνδυνο.²² Στην ακόμα πιο πρόσφατη JMS μελέτη δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση με τον κίνδυνο οξέως εμφράγματος μυοκαρδίου.²³ Δεν είναι εξακριβωμένος ο λόγος της ανωτέρω περιγραφείσας διαφοράς των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η υπεραντιπυρονεκτιναιμία οφείλεται σε αντίδραση σε μια χρόνια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση η οποία σχετίζεται

με αυξημένη νοσηρότητα. Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται επιπλέον επιδημιολογικές μελέτες, για την επίλυση αυτής της αναντιστοιχίας.

Πίνακας 1: Εκτίμηση του σχετικού κινδύνου στεφανιαίας νόσου με βάση τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ορού σε μετα-ανάλυση 6 προοπτικών μελετών. Τροποποιημένο από Sattar et al (Circulation 2006).

ΜΕΛΕΤΗ **ΑΣΘΕΝΕΙΣ**
ΜΕ ΣΝ

ΧΩΡΙΣ
ΣΝ

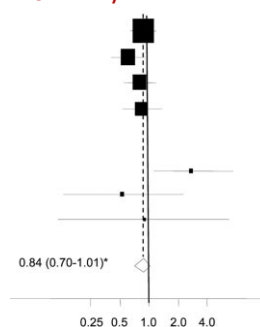
ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

BRHS	589	1231
HPFUS	266	532
STRONG	251	251
BWHHS	165	334

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΜΕ
ΠΡΟΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΝΟΣΟ

Mayo Clinic	19	317
Zoccali et al	15	227
PEDCS	8	62

ΛΟΓΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (95% ΔΙΑΣΤΗΜΑ
ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ)

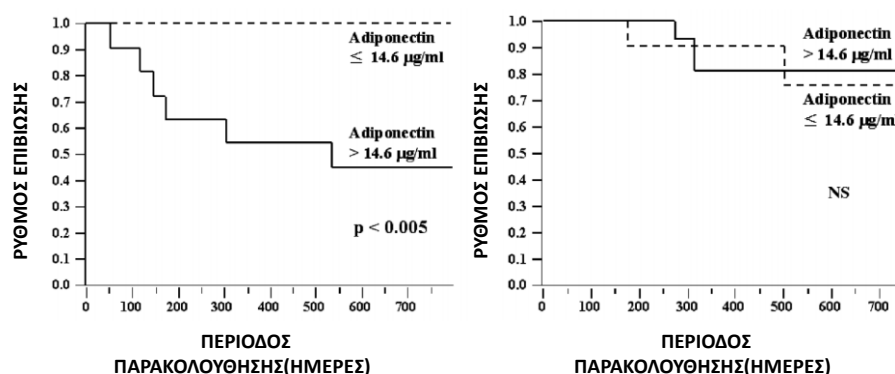


Καρδιακή ανεπάρκεια.

Αρκετές μελέτες έχουν επιχειρήσει να εκτιμήσουν τη σχέση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με τον κίνδυνο της θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Εν'αντιθέσει με τη στεφανιαία νόσο, οι πλείστες αυτών συμφωνούν στο ότι υψηλά επίπεδα της ορμόνης σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, γεγονός το οποίο χαρακτηρίζεται ως το παράδοξο της αντιπονεκτίνης. Δεδομένου ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με το δείκτη μάζας-σώματος, μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ασθενείς με καρδιακή καχεξία και συνεπώς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος παρουσιάζουν αυξημένες τιμές της ορμόνης. Σε αυτήν την περίπτωση η μεγαλύτερη θνησιμότητα οφείλεται

προφανώς στο σύνδρομο της καχεξίας και όχι στην αντιπονεκτίνη. Εν'τούτοις η ανωτέρω εκτίμηση έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα πιο πρόσφατων μελετών, στις οποίες διαφορά θνησιμότητας παρουσιάστηκε σε ασθενείς με ισχαιμική και όχι διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ενώ προγνωστική αξία ενεφάνισε η ολική και όχι η υψηλού μοριακού βάρους αντιπονεκτίνη και μάλιστα ανεξαρτήτως του δείκτη μάζας σώματος.^{24,25} Φαίνεται λοιπόν ότι η αιτιολογία δεν είναι τόσο απλή, σημαντικό ρόλο παίζουν οι δράσεις σε μοριακό επίπεδο (πχ αναστολή αγγειογένεσης) και συνεπώς απαιτείται επιπλέον έρευνα για εξακρίβωση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Επιπρόσθετα διερευνάται και το ενδεχόμενο της αντίστασης των περιφερικών μυοκυττάρων στην αντιπονεκτίνη μέσω της αναστολής των οδών της κινάσης της AMP και των PPRa υποδοχέων (σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια), γεγονός το οποίο μπορεί να συμβάλλει στις μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται στο ανωτέρω σύνδρομο.²⁶

Γράφημα 1: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier σε ασθενείς με ισχαιμική (Α) και διατακτική (Β) μυοκαρδιοπάθεια, με βάση τις τιμές αντιπνεκτίνης ορού. Τροποποιημένο από Toshihiro Tamura et al (Circ J 2007).



Περιφερική αρτηριακή νόσος.

Όπως και στη στεφανιαία νόσο, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν θετική συσχέτιση της αντιπνεκτίνης με το δείκτη βραχίονα-σφυρού, τη μέγιστη απόσταση βαδίσσεως και την απόσταση εμφάνισης διαλείπουσας χωλότητας. Αντίθετα, σε ασθενείς με προχωρημένη περιφερική αγγειακή νόσο οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, υψηλά επίπεδα αντιπνεκτίνης συνδέονται με αυξημένη θνητότητα.²⁷ Φαίνεται κατά συνέπεια ότι η ορμόνη σχετίζεται αρνητικά με την πρόοδο της νόσου στα αρχικά στάδια αυτής, όχι όμως και σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις.²⁸

Καρδιακή υπερτροφία.

Αλληλεπίδραση ανάμεσα στα επίπεδα αντιπονεκτίνης και την καρδιακή υπερτροφία όπως αυτή ορίζεται με ηλεκτροκαρδιογραφικά ή υπερηχογραφικά κριτήρια, έχει αναδειχθεί από μελέτες σε ασθενείς αλλά και υγιείς.²⁹ Δεδομένου ότι η υποαντιπονεκτιναιμία θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης υπέρτασης, ένας πιθανός λόγος για την εμφάνιση υπερτροφίας μπορεί να είναι η μεταβολή στις τιμές της αρτηριακής πίεσεως. Λαμβάνοντας όμως υπόψη την ύπαρξη υπερτροφίας σε φαινομενικά υγιείς ανθρώπους χωρίς μεταβολές της πίεσεως (συστολικής), πιθανολογείται η απευθείας κατασταλτική δράση της ορμόνης στην πρωτεϊνοσύνθεση των μυοκαρδιακών κυττάρων, διαμέσου της ενεργοποίησης της συνδεδεμένης με τη μονοφωσφορική αδενοσίνη πρωτεϊνικής κινάσης.²⁸

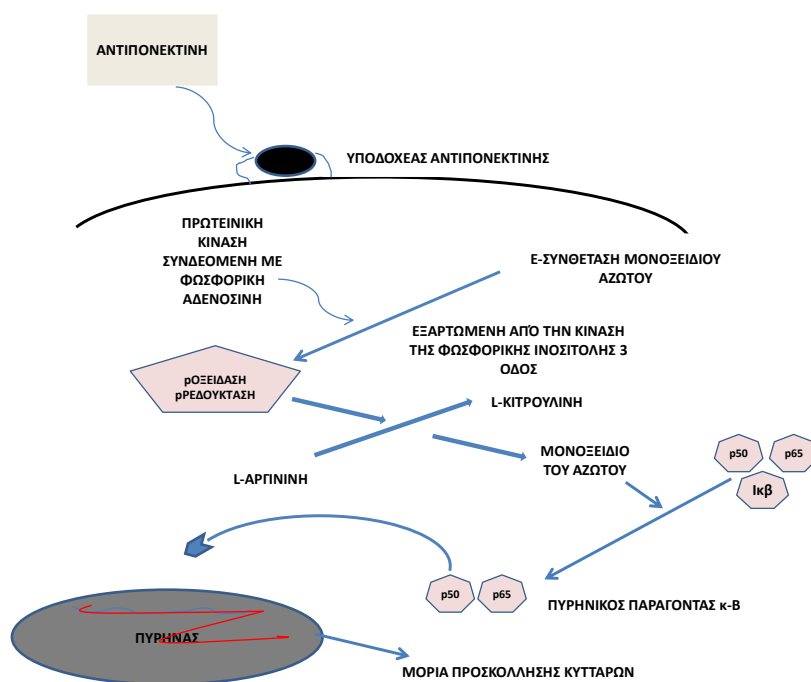
(ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ) ΜΕΛΕΤΕΣ.

Αγγειογένεση και ενδοθηλιακή λειτουργία.

Φαίνεται ότι η αντιπονεκτίνη ασκεί ευμενείς δράσεις στην αγγειογένεση και την ενδοθηλιακή λειτουργία. Σε ποντίκια χωρίς αντιπονεκτίνη (APN KO mice) έχει παρατηρηθεί διαταραχή της επαναιμάτωσης μετά από προκλητή ισχαιμία, ενώ η μέσω αδενοϊών υπερέκφραση αυτής προάγει την επαναγγείωση.³⁰ Σε in vitro πειράματα διεγείρει τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη διαφοροποίηση τους σε δομές ομοιάζουσες με τριχοειδή, ενώ αναστέλει την απόπτωση τους. Ο αριθμός των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε ποντίκια χωρίς αντιπονεκτίνη παρουσιάζεται σημαντικά ελαττωμένος σε καταστάσεις ισχαιμίας συγκριτικά με τον

άγριο τύπο ποντικών (WT mice), αυξάνεται όμως μετά από προσφορά αντιπνεκτίνης.³¹ Επιπρόσθετα, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε άλας σε ποντίκια χωρίς αντιπνεκτίνη προκαλεί υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, μεγαλύτερης έκτασης βλάβες στον εγκεφαλικό ιστό μετά από πρόκληση ισχαιμίας, σε συνδυασμό με μειωμένη ενεργοποίηση της ε μορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), σε σχέση με τον άγριο τύπο των πειραματόζων.³² Ως κύριοι μηχανισμοί δράσης θεωρούνται η ενεργοποίηση της AMP πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία οδηγεί σε φωσφορυλίωση της ε μορφής της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου και κατά συνέπεια σε αυξημένη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου, η αρνητική επίδραση στο σύστημα της οξειδωμένης μορφής της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης και η αναστολή της επαγομένης από την αγγειοτενσίνη II απόπτωσης.³³

Εικόνα 4: Αντιαθηρογενετικές δράσεις της αντιπνεκτίνης. Τροποποιημένο από Koh KK, Han SH, Quon MJ (J Am Coll Cardiol 2005).



Αγγειακή αναδιαμόρφωση.

Σε *in vitro* μελέτες η αντιγονεκτίνη αναστέλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων μέσω της ιδιότητας της να συνδέεται με υποδοχείς αυξητικών παραγόντων και συνεπώς της ικανότητας να τροποποιεί τις προκαλούμενες από αυτούς κυτταρικές απαντήσεις. Πιθανότατα αυτό επιτυγχάνεται μέσω του συστήματος της εξωκυττάριας ρυθμιζόμενης κινάσης (ERK).³⁴ Έτσι σε χωρίς αντιγονεκτίνη ποντίκια παρατηρείται μεγαλύτερη υπερπλασία του μέσου αγγειακού χιτώνα μετά από τραυματισμό του τοιχώματος, αντίδραση η οποία ελαττώνεται έπειτα από υπερέκφραση της ορμόνης μέσω αδενοϊών.³⁵

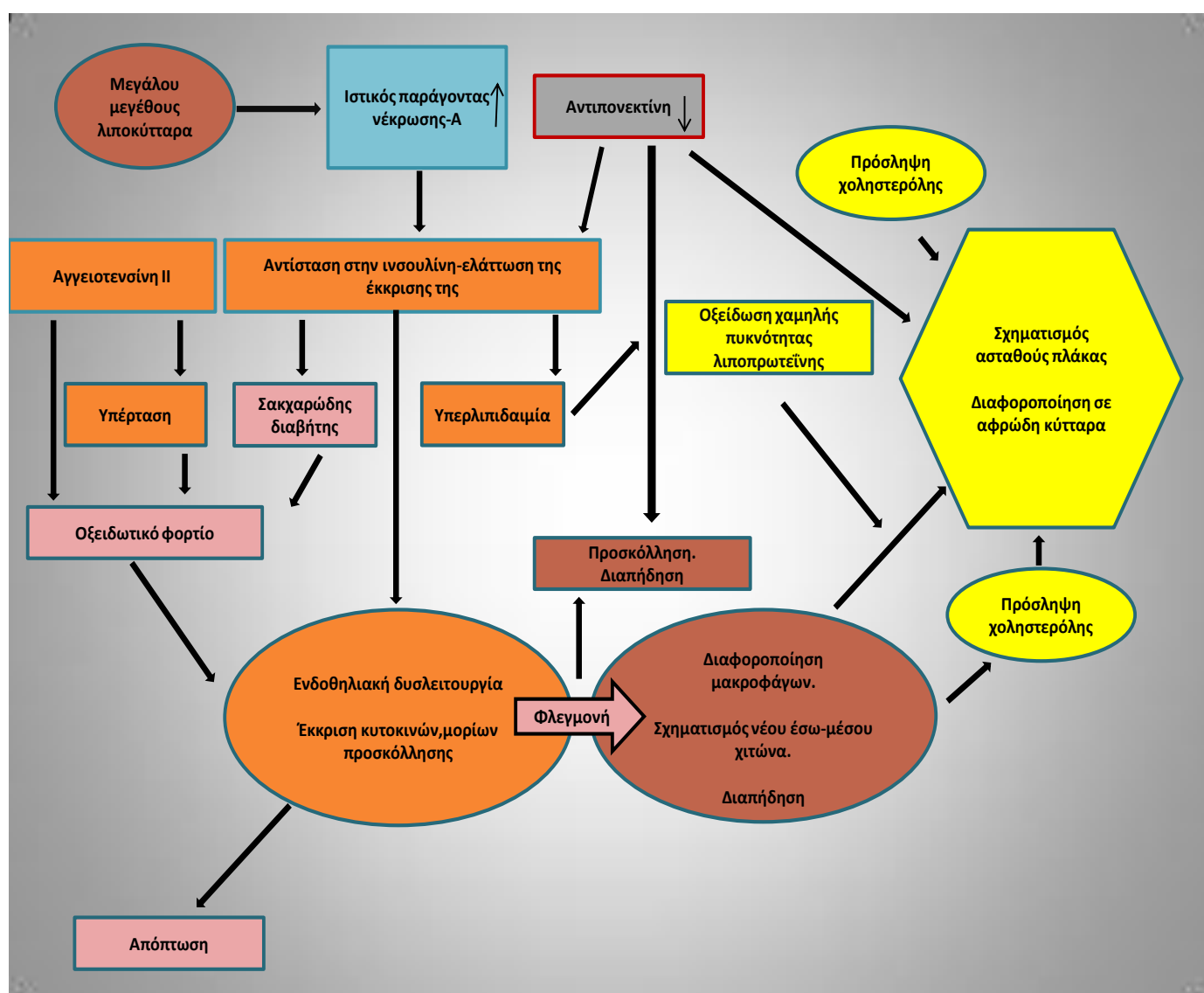
Αθηροσκλήρωση.

Η αντιγονεκτίνη αναστέλει το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), μέσω καταστολής της έκφρασης των κλάσης Α υποδοχέων πρόσληψης των μορίων χοληστερόλης (scavengers).³⁶ Ελαττώνει την παραγωγή του α παράγοντα νέκρωσης όγκου από τα μακροφάγα λόγω της αρνητικής της δράσης στο σύστημα ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κB , ενώ προάγει την έκκριση της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης-10 και του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης -1.³⁶⁻³⁷ Παράλληλα φαίνεται σε *in vitro* μελέτες ότι διευκολύνει την απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα ελαττώνει την έκφραση επιφανειακών προσκολλητικών μορίων όπως ο αγγειακός παράγοντας-1 και μειώνει την παραγωγή της ιντερλευκίνης -8.³⁸ Σε *in vivo* μελέτες η χορήγηση αντιγονεκτίνης σε ποντίκια με πλήρη έλλειψη της αποπρωτεΐνης E, οδήγησε σε αναστολή του σχηματισμού

αγγειακών βλαβών στον αορτικό κόλπο, σε συνδυασμό με μειωμένη έκφραση των υποδοχέων A των μακροφάγων και του α παράγοντα νέκρωσης όγκου.³⁹

Εικόνα 5.Αποτελέσματα της υποαντιπυονεκτιναιμίας στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου.

Τροποποιημένο από Takashi Kadowaki και Toshimasa Yamauchi (Endocrine Reviews 2005).



Υπερτροφία μυοκαρδίου.

Νόσοι που σχετίζονται με την παχυσαρκία χαρακτηρίζονται από μυοκαρδιακή υπερτροφία και φαίνεται ότι η αντιπονεκτίνη ασκεί προστατευτικό ρόλο για τη μη εμφάνιση της. Σε πειραματικές *in vivo* μελέτες, ποντίκια χωρίς αντιπονεκτίνη παρουσίασαν σοβαρή μυοκαρδιακή συγκεντρική υπερτροφία μετά από απόφραξη της αορτής συγκριτικά με τον άγριο τύπο των ποντικών· η υπερτροφία αναστρέφονταν μετά από χορήγηση της ορμόνης.⁴⁰ Σε άλλη μελέτη ποντίκια με πλήρη έλλειψη της ορμόνης ενεφάνισαν σημαντική υπερτροφία σε σχέση με τον άγριο τύπο πειραματόζων έπειτα από έγχυση αγγειοτενσίνης II, με αναστροφή αυτής μετά από υπερέκφραση αντιπονεκτίνης.⁴¹ *In vitro* πειράματα προσπάθησαν να καταδείξουν τους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και ως πιθανότεροι με βάση τα υπάρχοντα εργαστηριακά δεδομένα θεωρούνται η ενεργοποίηση της AMP-κινάσης (αναστέλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω της p70S6 κινάσης και του ευκαρυωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 2), η αναστολή της δράσης των α-αδρενεργικών υποδοχέων και η αυξημένη δραστηριότητα των α ενεργοποιημένων μικροσωματικών υποδοχέων πολλαπλασιασμού.^{40,42} Σημειώνεται ότι οι παραπάνω δράσεις ασκούνται μέσω και των δύο τύπων 1 και 2 υποδοχέων οι οποίοι έχουν απομονωθεί στον καρδιακό ιστό.

Μυοκαρδιακή βλάβη μετά από διαταραχές επαναιμάτωσης.

Παθήσεις συνδεόμενες με παχυσαρκία εμπλέκονται στην έκταση, σοβαρότητα και την απώτερη πρόγνωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Σε *in vivo* μελέτες προκαλούμενη ισχαιμία σε ποντίκια με παντελή έλλειψη της ορμόνης οδήγησε σε βλάβες μεγαλύτερης έκτασης, αυξημένη έκφραση α παράγοντα νέκρωσης όγκου, εντονότερη απόπτωση μυοκαρδιακών κυττάρων και

μειωμένη έκφραση του συστήματος της κυκλοοξυγενάσης -2 μάλιστα τα ανωτέρω αναστρέφονται μετά από χορήγηση αντιγονεκτίνης.^{43,44} Σε καλλιέργειες καρδιακών κυττάρων η αντιγονεκτίνη ελαττώνει την απόπτωση σε συνθήκες υποξαιμίας, ενώ μειώνει την παραγωγή του TNF-α.⁴³ Όλα αυτά τα ευρήματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι προστατευτικές της δράσεις στην οξεία ισχαιμία επάγονται μέσω δύο οδών, αυτήν της δια της κινάσης της μονοφωσφορικής αδενοσίνης (αντιαποπτωτικής) και αυτήν δια της κυκλοοξυγενάσης-2 (αντιφλεγμονώδους). Η υπόθεση της ενδογενούς παραγωγής αντιγονεκτίνης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, η οποία σε συνδυασμό με τη δράση αυτής στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συνθήκες ισχαιμίας οδηγεί σε ελάττωση του οξειδωτικού φορτίου, δεν έχει ξεκάθαρα αποδειχθεί, αν και υποστηρίζεται από εργαστηριακά δεδομένα.^{44,45}

Πίνακας 2.Επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων στα επίπεδα της αντιπονεκτίνη. (Από

JACC.2007 Vol49No5 Han et al)

ΕΙΔΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ
ΑΛΛΑΓΗ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ	<p>Η ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΑΠΟΚΑΘΙΣΤΑ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ.</p> <p>ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΜΕ ΑΣΚΗΣΗ ΔΙΑΙΤΑ ΤΑ ΑΥΞΑΝΕΙ.</p> <p>ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΜΕΙΩΣΗ.</p> <p>ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΔΡΑΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΤΑ ΕΛΑΤΤΩΝΕΙ.</p>
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ	ΟΙ ΟΥΣΙΕΣ ΡΑΜΙΠΡΙΛΗ, ΛΟΖΑΡΤΑΝΗ ΚΑΙ ΚΑΝΤΕΣΑΡΤΑΝΗ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ.
PPRAα ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	Η ΦΕΝΟΦΙΜΠΡΑΤΗ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΑΥΞΗΣΗ.
PPRAγ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ	ΟΙ ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΕΝΙΔΙΟΝΕΣ ΕΠΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΤΡΩΚΤΙΚΑ ΤΟΣΟ IN VIVO ΟΣΟ ΚΑΙ IN VITRO.
ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	<p>Η ΓΛΙΜΕΠΙΡΙΔΗ ΑΥΞΑΝΕΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.</p> <p>Η ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΔΕΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΕΙ ΚΑΜΙΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.</p>
ΣΤΑΤΙΝΕΣ	ΟΙ ΟΥΣΙΕΣ ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΡΟΣΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ ΔΕΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ.
ΝΕΩΤΕΡΟΙ Β ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ	Η ΝΕΠΙΒΟΛΟΛΗ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΑΥΞΗΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.

Η αντιπονεκτίνη είναι ένας μελλοντικός ερευνητικός στόχος στον αγώνα για μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας από την αθηροσκληρωτική νόσο. Απαιτούνται μεγαλύτερες κλινικές και προοπτικές μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης υψηλότερων επιπέδων της στη βελτίωση κρίσιμων κλινικών σημείων όπως η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτου, ή η βαρύτητα των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων. Είναι πιθανά μελλοντικά, η ανασυνδυασμένη μορφή της ορμόνης να παρουσιάσει κάποιο θεραπευτικό ή αποτρεπτικό ρόλο στο συγκεκριμένο φάσμα ασθενειών.

III ΛΕΠΤΙΝΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ.

Η λεπτίνη είναι η πρώτη ορμόνη η οποία με την ανακάλυψη της το 1994, άνοιξε νέες προοπτικές για την ταυτοποίηση και μελέτη μιας σειράς ουσιών προερχόμενες από το λιπώδη ιστό και οι οποίες μετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού των σακχάρων και των λιπιδίων και όχι μόνο. Ο εγκέφαλος και ειδικότερα ο υποθάλαμος, δέχεται την επίδραση της λεπτίνης με αποτέλεσμα τον έλεγχο της διαιτητικής συμπεριφοράς του ανθρώπου. Έτσι η συγκεκριμένη ουσία μέσω της κεντρικής δράσης της, ελαττώνει το αίσθημα της ορέξεως και συνεπώς την πρόσληψη τροφής, ενώ σε περιφερικό επίπεδο μετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωρισθεί πολλαπλές δράσεις της σε διαφορετικούς ιστούς και συστήματα που αφορούν την αγγειογένεση, τη φλεγμονή, την ανάπτυξη, την αιμοποίηση, την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η λεπτίνη είναι ένα 16kDa μη γλυκοζυλιωμένο πολυπεπτίδιο, αποτέλεσμα της μετάφρασης του ob γονιδίου, που παράγεται και εκκρίνεται κύρια από το λευκό λιπώδη ιστό. Υπό προϋποθέσεις μπορεί να παραχθεί σε μικρές ποσότητες από τον πλακούντα, το μυελό των οστών, τους σκελετικούς μύες, τον υποθάλαμο και τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης.⁴⁶ Παρουσιάζει ομοιότητες και ιδίως η τριτογενή της δομή με τις ελικοειδείς κυτοκίνες της τάξεως I. Η τρισδιάστατη μορφή της δημιουργείται από 4 αντιπαράλληλες α-έλικες (A-D) συνδεδεμένες σε δύο σημεία, ενώ υπάρχει και μια 5^η έλικα η οποία συνδέει τις C και D έλικες. Ένας δισουλφιδικός δεσμός στις θέσεις 96 και 146 των πεπτιδικών αλυσίδων στις οποίες ανευρίσκονται δύο αντιστοίχως μόρια κυστεΐνης,

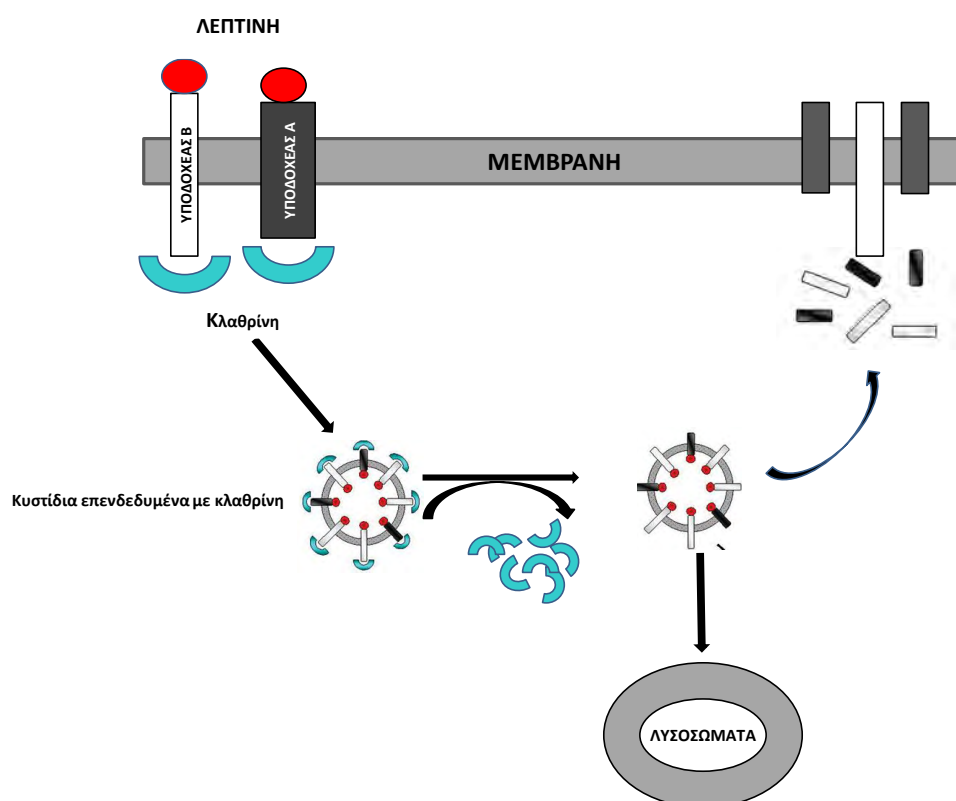
είναι απαιτούμενος για την ύπαρξη βιολογικής δραστηριότητας του μορίου.⁴⁷ Οι ενεργές θέσεις σύνδεσης με τους υποδοχείς είναι 3.⁴⁸ Ανευρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στις γυναίκες και σε παχύσαρκους.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ.

Πρόκειται για διαμεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες μοιάζουν δομικά με την οικογένεια των υποδοχέων των τάξεως I κυτοκινών. Έχουν περιγραφεί 7 είδη υποδοχέων λεπτίνης-LepR (A-E) με κοινό εξωκυττάριο τμήμα από 800 αμινοξέα, ένα διαμεμβρανικό τμήμα με 34 αμινοξέα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα, η δομή του οποίου διαφέρει στους διάφορους τύπους.⁴⁹ Οι βραχείς μορφές περιέχουν ενδοκυττάριο τμήμα με 30-40 αμινοξέα, ενώ η πλήρους μήκους ισομορφή (LepRb) περιλαμβάνει 300 αμινοξέα στο ενδοκυττάριο τμήμα της, αρκετές λόγω μεγέθους, θέσεις σύνδεσης για την αλληλεπίδραση και ενεργοποίηση οδών έκφρασης και κατά συνέπεια είναι ο δραστικότερος υποδοχέας της λεπτίνης.⁵⁰

Ο τύπου b υποδοχέας ανευρίσκεται κυρίως στον υποθάλαμο, αλλά έχει απομονωθεί και σε ιστούς (σε μικρότερο βαθμό) όπως στο ήπαρ, νεφρό, στομάχι, πνεύμονα, σε αιμοπετάλια, σε β παγκρεατικά κύτταρα, σε ενδοθηλιακά και ανοσοκύτταρα.⁵¹ Οι τύπου a,c θεωρούνται υπεύθυνοι για τη δίοδο της ορμόνης διαμέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο e (και μοναδικός χωρίς ενδοκυττάριο τμήμα), αναφέρεται ως η πρωτεΐνη σύνδεσης και μεταφοράς στη συστηματική κυκλοφορία.⁵¹ Θεωρείται ότι μόνο ένα 5-25% των υποδοχέων ανευρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια· το μεγαλύτερο ποσοστό υπόκειται σε εσωτερικοποίηση μέσω εγκλείστων και εν συνεχεία είτε σε αποδόμηση δια των λυσοσωμάτων, ή σε επανεμφάνιση στην κυτταρική μεμβράνη.⁵²

Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση της εσωτερικοποίησης και αποδόμησης των υποδοχών της λεπτίνης μέσω εγκλείστων. Τροποποιημένο από Frühbeck et al (Biochem J 2006).

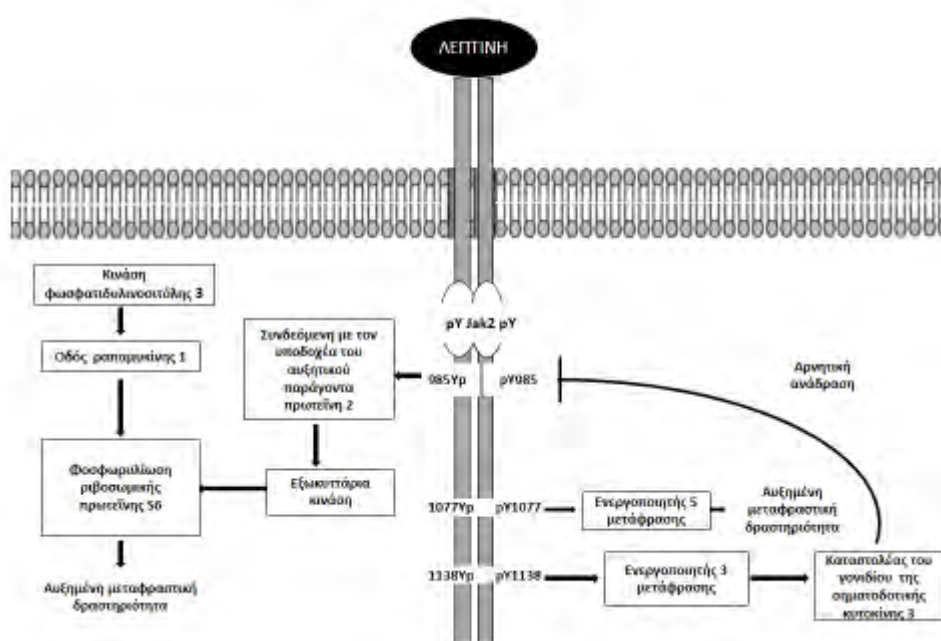


ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ-ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ.

Όπως αναφέρθηκε η δράση της λεπτίνης επάγεται κυρίως μέσω του υποδοχέα b. Η σύνδεση της ορμόνης με το εξωκυττάριο τμήμα του προκαλεί μεταβολή της ενδοκυττάριας μορφολογίας αυτού και ενεργοποίηση μέσω αυτοφωσφορυλίωσης της Janus κινάσης 2. Η τελευταία είναι υπεύθυνη για την εν' συνεχεία φωσφορυλίωση τυροσινών του υποδοχέα στις θέσεις 985,1077 και 1138. Αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών είναι αντίστοιχα η έναρξη του καταρράκτη της ERK1/2,

η ενεργοποίηση του STAT-5 και του STAT-3 η οποία προκαλεί ανάδρομη ρύθμιση του συστήματος, μέσω αναστολής φωσφορυλίωσης της τυροσίνης της θέσης 985.

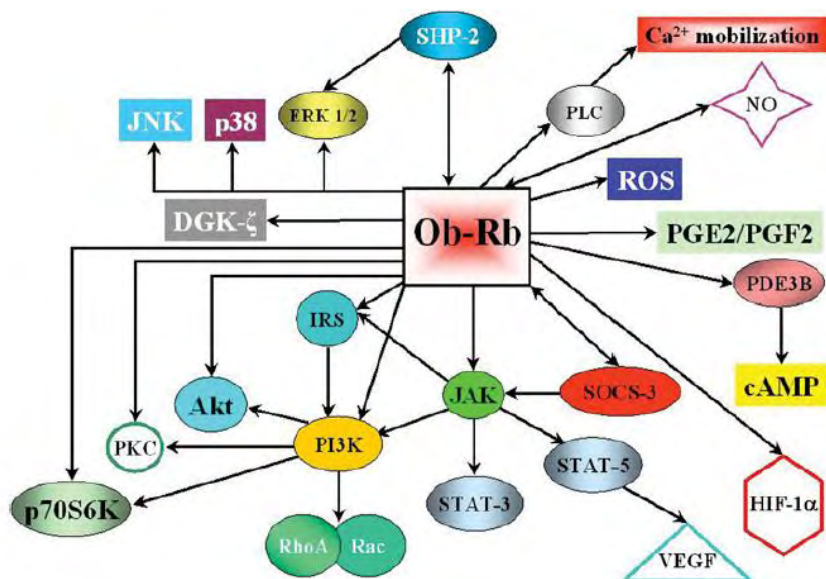
Εικόνα 7. Ενδοκυττάρειες οδοί σήμανσης της λεπτίνης. Τροποποιημένο από Denver, Bonett, Boorse, (Neuroendocrinology 2011).



Ένας ανεξάρτητος σχετικά μηχανισμός δράσης αφορά την ενεργοποίηση της κινάσης της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K). Βασικό ρόλο παίζει η φωσφορυλίωση του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης μέσω της Jak-2, η οποία οδηγεί σε αύξηση της δράσης πρωτεϊνών όπως η πρωτεϊνική κινάση C και B(Akt) η δεύτερη αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα του νευροπεπτιδίου γ .⁵³ Φαίνεται όμως ότι η λεπτίνη παρουσιάζει πολλαπλές δράσεις όπως η αυξημένη παραγωγή

μονοξειδίου του αζώτου, η έκκριση κατεχολαμινών και η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και προσταγλανδινών.⁵⁴ Σχηματικά οι δράσεις της απεικονίζονται παρακάτω.

Εικόνα 8. Πιθανές δράσεις της λεπτίνης. Τροποποιημένο από Sweeny G (Cellular Signaling 2002).



ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΣΩ ΔΡΑΣΗΣ

ΣΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ.

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, η λεπτίνη δρα στον υποθάλαμο αναστέλοντας το αίσθημα της όρεξης όταν το σώμα διαθέτει επαρκή ενεργειακά αποθέματα. Η συγκέντρωση των υποδοχέων της, κατά κύριο λόγο b, είναι υψηλότερη στον τοξοειδή, το μεσοκοιλιακό και μεσοραχιαίο πυρήνα. Διεγείρει τη σύνθεση της ανορεκτικής α μελανοτρόπου ορμόνης (αMSH) και στη συνέχεια ευοδώνει τη δράση των υποδοχέων της μελανοκορτίνης 3,4. Αυτό το επιτυγχάνει μέσω αυξημένης βιοσύνθεσης προπιομελανοκορτίνης και αμφεταμίνης από τους νευρώνες του τοξοειδούς

πυρήνα.⁵⁵ Αναστέλει την έκφραση ορεξινογόνων ουσιών όπως του νευροπεπτιδίου Υ. Έμμεσα επηρεάζει τη δράση νευρώνων υπεύθυνων για τη σύνθεση ουσιών όπως η εκκριτική της θυρεοτροπίνης υποθαλαμική ορμόνη (TRH), αυξάνοντας τη θερμογένεση, το ρυθμό μεταβολισμού και την κατανάλωση ενέργειας. Δρώντας στον παρακωλιακό υποθάλαμο ενεργοποιεί το συμπαθητικό σύστημα.^{56,57}

Γίνεται αντιληπτό ότι οι νευρικές οδοί είναι αρκετά σύμπλοκες και η λεπτή δρα σε πολλαπλά σημεία.

Σε περιφερικό επίπεδο αναστέλει την έκφραση και έκκριση ινσουλίνης από τα νησίδια του παγκρέατος, επηρεάζοντας την ανοχή στη γλυκόζη.⁵⁸ Διεγείρει την οξείδωση των λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα και στους σκελετικούς μύες.⁵⁹ Ελαττώνει τη συγκέντρωση λιπών στα ηπατικά κύτταρα, αποτρέποντας τη στεάτωση.⁶⁰ Πάραυτα η κύρια δράση της ορμόνης θεωρείται ότι επάγεται μέσω του ΚΝΣ.

ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η λεπτίνη μπορεί να παίζει ρόλο στην πρόοδο και σχηματισμό αθηρωματικών βλαβών. Αυξάνει τη συσσώρευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και των παραγώγων τους σε ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπινης ομφαλικής φλέβας.⁶¹ Διεγείρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών σε καλλιέργειες μονοκυττάρων.⁶² Προάγει τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων στις περιοχές της αγγειακής βλάβης. Σε *in vitro* πειράματα δρα συνεργιστικά με τη μονοφωσφορική αδενοσίνη οδώνοντας την αιμοπεταλιακή

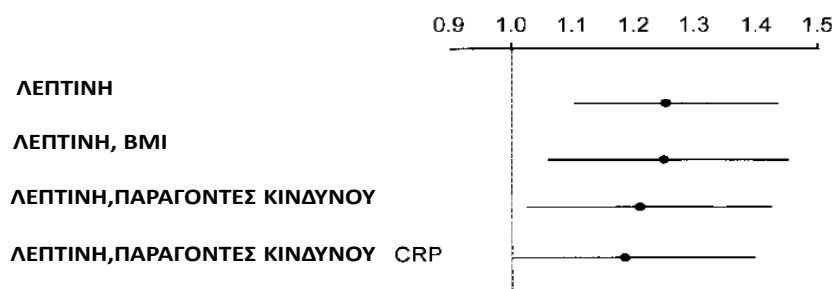
συσσώρευση. Σε in vivo μελέτη ποντίκια αγρίου τύπου (διαθέτοντα το γονίδιο της λεπτίνης), με προκλητή υπερλεπτιναιμία μετά από δίαιτα με λιπαρά οξέα, παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη πάχυνση του μέσου αγγειακού χιτώνα μετά από βλάβη του αγγείου, σε σχέση με ποντίκια με έλλειψη της ορμόνης *rs(ob/ob mice)*.⁶³ Σε άλλη μελέτη η έλλειψη της λεπτίνης ή του υποδοχέα της οδήγησε σε βραδύτερο σχηματισμό και μάλιστα ασταθή θρόμβου μετά από προκλητή αγγειακή βλάβη, ενώ η έγχυση της ορμόνης βράχυνε το χρόνο της απόφραξης και σταθεροποίησε το δημιουργηθέν θρόμβο.⁶⁴ Έχουν περιγραφεί όμως και ευεργετικές δράσεις και πιο συγκεκριμένα η αύξηση της επιβίωσης καλλιιεργούμενων ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και η αμοιβαία μέσω του αγγειοδραστικού αυξητικού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF), πρόοδος της αγγειογένεσης και λιπογένεσης ιδίως σε συνθήκες ισχαιμίας.⁶⁵

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ.

Η πρώτη και μάλιστα προοπτική μελέτη η οποία ανέφερε αρνητικά ευρήματα για τη λεπτίνη είναι μια υπομελέτη της WOSCOPS, με θεώρηση της ορμόνης ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα για εκδήλωση καρδιοαγγειακού συμβάματος σε ήπια υπερλιπιδαιμικούς υγιείς άνδρες.⁶⁶ Αλλά και οι πλείστες αυτών έχουν οδηγήσει σε αρνητικά συμπεράσματα. Έτσι η υπερλεπτιναιμία μέσω της μειωμένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου συνδέεται με αυξημένο ρυθμό επαναστένωσης εντός των ενδοπροθέσεων, φαίνεται ότι μειώνει την αρτηριακή διατασιμότητα σε νέους ενήλικες, ενώ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου σε ασθενείς με τεκμηριωμένη αγγειογραφικά στεφανιαία νόσο.^{67,68,69} Σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας στεφανιαίας ανεπάρκειας σε διαβητικούς ασθενείς

και καρδιακής ανεπάρκειας σε ηλικιωμένους, χωρίς όμως να προσφέρει επιπρόσθετη του δείκτη μάζας σώματος προγνωστική αξία, στους τελευταίους.⁷⁰

Γράφημα 2. Συσχέτιση λεπτίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος με την προσθήκη άλλων παραγόντων. (WOSCOPS trial Circulation 2001)



ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ-ΦΛΕΓΜΟΝΗ.

Η λεπτίνη ασκεί σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση και λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Αυξάνει τους ρυθμούς πολλαπλασιασμού των μακροφάγων και των μονοκυττάρων και με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α και οι ιντερλευκίνες 1 και 6. Επιδράει στα κύτταρα του θύμου αδένος οδηγώντας τελικά σε συνολική αύξηση του αριθμού των Τ λεμφοκυττάρων. Επάγει το χημειοτακτισμό των ηωσινοφίλων, την κινητικότητα και την παραγωγή ριζών οξυγόνου από τα πολυμορφοπύρρηνα, ενώ δρα στον

πολλαπλασιασμό των Β λεμφοκυττάρων. Γίνεται εύκολα αντιληπτό από τα ανωτέρω, ότι σχετίζεται με πολλαπλές παθολογικές καταστάσεις τόσο οξείες, όσο και χρόνιες⁷¹.

Πίνακας 3.Λεπτίνη και φλεγμονή.

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

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Ο ρόλος της λεπτίνης στο ισοζύγιο της προσλαμβανομένης ενέργειας μέσω της κεντρικής δράσης στον υποθάλαμο, παρά την πολυπλοκότητα των νευρωνικών συνδέσεων, έχει σε σημαντικό βαθμό επιστημονικά τεκμηριωθεί. Αντιθέτως δεν υπάρχει συμφωνία για το είδος της δράσης της στην περιφέρεια, γεγονός μάλλον αναμενόμενο λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα των ενδοκυτταρίων οδών που ενεργοποιεί, αλλά και το πλήθος των

αλληλεπιδράσεων με διάφορους βιολογικούς παράγοντες. Η μέχρι τώρα βιβλιογραφία υποστηρίζει περισσότερο την αρνητική δράση της ορμόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Απαιτείται συνεπώς επιπρόσθετη έρευνα για την πλήρη γνώση της δράσης σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, αλλά και μεγαλύτερες και περισσότερες προοπτικές μελέτες για μελλοντική χρήση της, είτε ως δείκτη πρόγνωσης είτε ως θεραπευτικό στόχο.

IV ΓΚΡΕΛΙΝΗ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ.

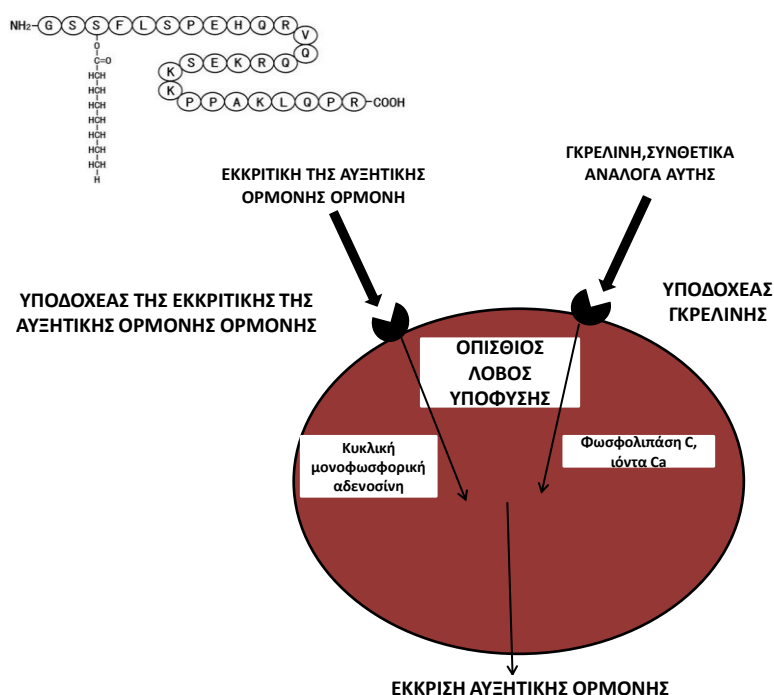
Η γκρελίνη είναι ένας καινούριος παράγοντας που εκκρίνεται από το γαστρικό βλεννογόνο και ασκεί δράσεις σε αρκετά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιοαγγειακού. Ουσιαστικά πρόκειται για ένα πεπτιδίο από 28 αμινοξέα, παραγόμενο από τα ενδοκρινικά κύτταρα Χ/Α του στομάχου – έχει όμως ανιχνευθεί σε μικρότερες ποσότητες στο λεπτό και παχύ έντερο, τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου αλλά και σε νεοπλασματικούς ιστούς.^{72,73} Σημειώνεται ότι αρχικά ανακαλύφθηκαν οι υποδοχείς δράσης της, μέσω συνθετικών πεπτιδίων όπως οι εξαρελίνη, ΜΚ-0677 και εν' συνεχεία επιτεύχθηκε η εξακρίβωση του αγνώστου εως τότε ενδογενούς δραστικού παράγοντα από τον Kojima το 1999. Η δραστική μορφή της ορμόνης χαρακτηρίζεται από τη σύνδεση της σερίνης στη θέση 3 με οκτάνιο (ακετυλίωση). Θεωρείται από τις *in vitro* μελέτες ότι μόνο τότε επιτυγχάνεται η σύνδεση του πεπτιδίου με τους υποδοχείς του.⁷³ Έχουν αναφερθεί και μόρια ακετυλιωμένα με δεκανοϊκό οξύ. Αντικρουόμενα είναι τα συμπεράσματα για την ικανότητα δράσης μικρότερων μορίων, στα οποία διατηρείται ένας πυρήνας από 4 αμινοξέα και με απουσία των 7 τελευταίων στο αμινοτελικό άκρο της αλυσίδας. Η μη ακετυλιωμένη μορφή παρουσιάζεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ίδια στο πλάσμα, δεν παρουσιάζει καμία ενδοκρινική δράση, ο ρόλος της μάλιστα είναι υπό εξέταση αν και όπως θα περιγραφεί στη συνέχεια πιθανά να μετέχει στις διαδικασίες απόπτωσης.⁷²

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ.

Η γκρελίνη δρά μέσω του GHS-R, ένα συνδεδεμένο με G πρωτεΐνη υποδοχέα. Το υπεύθυνο για αυτόν γονίδιο ανευρίσκεται στη θέση 3q26.2.⁷⁴ Εως τώρα έχουν ταυτοποιηθεί δύο τύποι υποδοχέων, ο 1α αποτελούμενος από 366 αμινοξέα, 7 διαμεμβρανικές περιοχές και μοριακό βάρος 41kDa και ο 1b ο οποίος είναι βραχύτερος, αποτελείται από 289 αμινοξέα και 5 διαμεμβρανικούς τομείς.^{74,75} Ως δραστική μορφή θεωρείται ο 1α με κατανομή στον υποθάλαμο, την οπίσθια υπόφυση, περιφερικούς ιστούς όπως πάγκρεας, καρδιά, αορτή και περιφερικά αγγεία, στομάχι, έντερο και σε νεοπλασματικούς ιστούς. Παρόμοια ευρεία κατανομή παρουσιάζει και ο 1b τύπος, το είδος της δράσης του οποίου δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινισθεί.

Η σύνδεση της ορμόνης ή των συνθετικών αναλόγων αυτής με τον υποδοχέα της ενεργοποιεί την οδό της φωσφολυτάσης C με τελικό αποτέλεσμα τη, διαμέσω της πρωτεϊνικής κινάσης C, απελευθέρωση ιόντων Ca από το ενδοπλασματικό δίκτυο.⁷⁶ Παράλληλα αναστέλει τη δράση των καναλιών K⁺, επιτρέποντας την είσοδο Ca⁺⁺ δια των L καναλιών και συνεπώς την περαιτέρω αύξηση της ενδοκυττάρου συγκέντρωσης αυτού.⁷⁷ Στα σωματοτρόφα κύτταρα της οπίσθιας υπόφυσης αυτό οδηγεί στην κύρια δράση του πεπτιδίου, την έκκριση αυξητικής ορμόνης. Λιγότερα είναι γνωστά για τη συμμετοχή της εστεροποιημένης μορφής στη μεταφορά των λιπιδίων και το σχηματισμό λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας.

Εικόνα 9. Δομή και δράση της γκρελίνης, συνεργικά με τη GHRH. Τροποποιημένο από Noritoshi N, Masakazu K, Kenji K (Japanese Society of Internal Medicine 2006).



ΕΙΔΗ ΔΡΑΣΗΣ.

Έκκριση GH.

Ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης προκαλεί έκκριση αυξητικής ορμόνης, τόσο σε ποντίκια, όσο και σε ανθρώπους και μάλιστα με δυναμικό και μακράς δράσης χαρακτήρα. Δεδομένου ότι υποδοχείς της έχουν ανευρεθεί στις προσαγωγές συνάψεις του πνευμονογαστρικού νεύρου και αποκλεισμός αυτού προκαλεί κατάργηση της επαγόμενης έκκρισης της αυξητικής, θεωρείται ότι η νευρική είναι η κύρια οδός δράσης στην υπόφυση.⁷⁸ Επιπλέον η γκρελίνη με μη γνωστούς ακόμη μηχανισμούς δρα συνεργιστικά (πιθανά λόγω αλληλεπίδρασης των GHRH-R, GHS-R) με την ορμόνη απελευθέρωσης της αυξητικής.⁷⁹

Ορεξιογόνος δράση.

Η γκρελίνη παίζει ρόλο στην έναρξη του φαγητού ως πεπτικό διεγερτικό της όρεξης. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες στις οποίες χορήγηση της ουσίας αυξάνει τη λήψη τροφής και το βάρος σώματος σε αρουραίους, ενώ σε άλλες τα επίπεδα της αυξάνονται στη νηστεία και ελαττώνονται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας. Σε μακροχρόνια βάση μετέχει στη ρύθμιση του ισοζυγίου ενέργειας με τη μεταβολή της παρουσίας της ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Κύριος τόπος δράσης της είναι ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου. Φαίνεται ότι η ορεξιογόνος δράση της επάγεται είτε μέσω εκπόλωσης των νευρώνων NPY/AgRP, γεγονός το οποίο προξενεί την έκκριση του διεγερτικού της όρεξης νευροπεπτιδίου Υ, είτε εμμέσως δια της αναστολής του ανορεξιογόνου συστήματος της προπιομελανοκορτίνης.⁸⁰ Δηλαδή σε γενικές γραμμές παρουσιάζει την αντίθετη της λεπτίνης δράση.

Γαστρεντερικό σύστημα.

Προκαλεί αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος και της κινητικότητας του στομάχου λόγω της επίδρασης στο πνευμονογαστρικό νεύρο. Σε κλινικές μελέτες βελτιώνει τα συμπτώματα παραλυτικού γαστρικού ειλεού, μειώνοντας τη συχνότητα των εμέτων, τη ναυτία και την ανορεξία σε ασθενείς με νεοπλασίες.⁸¹

Αναστολή κυτταρικής απόπτωσης.

Τόσο η γκρελίνη, όσο και η μη ακετυλιωμένη μορφή αυτής, αναστέλουν την απόπτωση σε H9c-2 μυοκαρδιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα in vitro. Παρόμοια δράση εμφανίζουν και τα συνθετικά ανάλογα αυτών. Το ιδιαίτερο είναι η ύπαρξη πιθανά και ενός αγνώστου τύπου υποδοχέα, η ενεργοποίηση του οποίου αποτρέπει το θάνατο δια της οδού της εξωκυτταρίου (ERK)/Akt κινάσης.⁸²

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Ελαττώνει τη δράση του συμπαθητικού συστήματος προκαλώντας μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και πιθανά της καρδιακής συχνότητας. Αυτό το επιτυγχάνει με την παρουσία της στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδος και τον οπίσθιο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού.⁸³

Αγγεία.

Ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αύξησε τον όγκο παλμού και τον καρδιακό δείκτη και ελάττωσε τη μέση αρτηριακή πίεση, χωρίς όμως να μεταβάλλει σημαντικά την καρδιακή συχνότητα· φαίνεται λοιπόν ότι διαθέτει αγγειοδιασταλτικές μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενες ιδιότητες.⁸⁴

Εικόνα 10. Διαγραμματικά δράσεις της γκρελίνης σε όργανα στόχους. Τροποποιημένο από Van der Lely et al (Endocrine reviews 2004).



ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.

Οι δράσεις της γκρελίνης στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας στην καρδιακή ανεπάρκεια έχουν μελετηθεί τα τελευταία έτη τόσο σε πειραματικό (κυρίως), όσο και σε κλινικό επίπεδο (μικρές σειρές ασθενών). Έτσι σε αρουραίους με προκλητή συστολική δυσλειτουργία, η υποδόρια χορήγηση της ορμόνης βελτίωσε τη καρδιακή λειτουργία (μετρούμενη με μια σειρά δειχτών όπως ο όγκος παλμού, η καρδιακή παροχή, η βράχυνση και η ταχύτητα βράχυνσης μεμονωμένων καρδιοκυττάρων), οδήγησε σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, βελτίωση του μεταβολικού τους προφίλ και ανέστειλε τη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης.⁸⁵ Τα ανωτέρω επάγονται, όχι μόνο μέσω της έκκρισης αυξητικής ορμόνης, αλλά και λόγω διαφορετικών άμεσων δράσεων της ορμόνης. Όπως έχει αναφερθεί σε *in vitro* μελέτη, απέτρεψε το θάνατο έπειτα από χορήγηση δοξορουβικίνης μυοκαρδιοκυττάρων, μέσω της οδού της εξωκυτταρίου κινάσης (ERK/Akt). Η συγκεκριμένη ικανότητα αφορούσε και τη μη ακετυλιωμένη μορφή και πιθανά ασκείται μέσω αγνώστου εως τώρα υποδοχέα.⁸² Σε μια μικρή κλινική μελέτη χορήγηση της γκρελίνης σε 8 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά αιμοδυναμικά σταθερούς, βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία, την ικανότητα άσκησης, το βαθμό σίτισης και το βάρος σώματος.⁸⁶

Είναι γνωστό ότι η καρδιακή καχεξία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και αρχικά υπήρχαν ενδείξεις ωφέλους από τη χρήση της αυξητικής ορμόνης λόγω των αναβολικών ιδιοτήτων της, οι πιο πρόσφατες μελέτες οδήγησαν μάλλον σε αρνητικά συμπεράσματα. Η γκρελίνη με τις επιπλέον δυνατότητες της και όχι διαμέσου της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, θα μπορούσε να δοκιμασθεί ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση στο μέλλον, ιδίως στους ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Για την επιστημονική τεκμηρίωση αυτής της παρέμβασης θα χρειασθούν μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές μελέτες, καθώς και όσο το

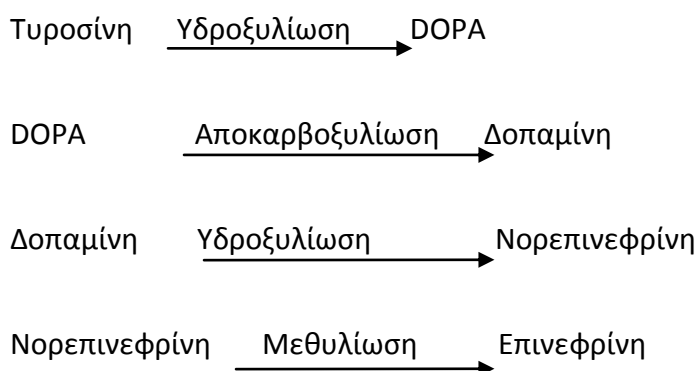
δυνατό καθαρότερη και σαφέστερη εικόνα για τους μηχανισμούς δράσης, το είδος των υποδοχέων και την ακριβή τελικά φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της ουσίας.

V. ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ.ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ, ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ, ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ.

Εισαγωγή. Βασικές αρχές σύνθεσης και μεταβολισμού των κατεχολαμινών (επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης).

Οι κατεχολαμίνες (επινεφρίνη-νορεπινεφρίνη), αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία νευροδιαβιβαστών με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση διεργασιών που αφορούν το νευρικό, ενδοκρινικό και καρδιοαγγειακό σύστημα. Η μελέτη της ακριβούς φύσεως του μεταβολισμού αυτών και της ισορροπίας στη νευρωνική σύναψη αποτελεί ακόμα και σήμερα πεδίο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας.

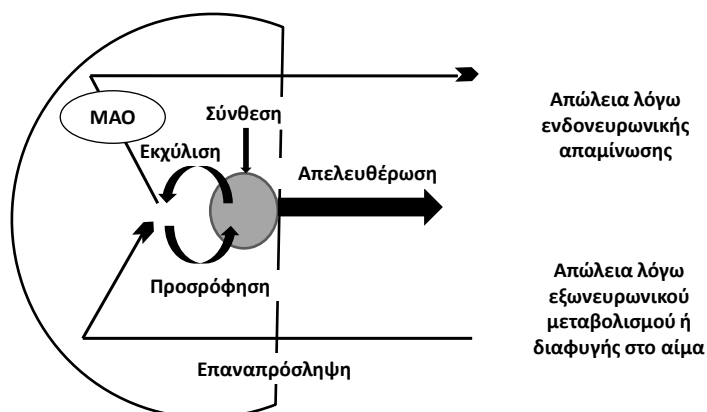
Η σύνθεση της νορεπινεφρίνης αρχίζει στο αξονόπλασμα της τελικής αδρενεργικής απόληξης, με τελικό αποτέλεσμα την εναποθήκευση αυτής στα τελικά εκκριτικά κυστίδια. Οι πραγματοποιούμενες βιοχημικές αντιδράσεις είναι οι ακόλουθες:



Στις ανωτέρω αντιδράσεις σημαντικός είναι ο ρόλος της τυροσίνης ως υπόστρωμα για τη σύνθεση της νορεπινεφρίνης και η οποία προσλαμβάνεται από τη συστηματική κυκλοφορία. Η παραγωγή της επινεφρίνης είναι μια διεργασία επιτελούμενη στους νευρώνες της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων και κατά την οποία μετατρέπεται σε επινεφρίνη το 80 % περίπου της νορεπινεφρίνης.⁸⁷

Ο περαιτέρω μεταβολισμός των κατεχολαμινών εκφεύγει του σκοπού της συγκεκριμένης διατριβής. Απλά αναφορικός υπάρχει παραγωγή ενδιάμεσως αλδεϋδικών παραγώγων και τελικά μεταβολιτών της αιθυλικής αλκοόλης, μέσω της δράσης αρχικά της μονοαμινοοξειδάσης και σε δεύτερο στάδιο της αλδεϋδικής ρεδοκτάσης ή της αλδεϋδικής δεϋδρογενάσης.⁸⁸ Εκείνο το οποίο πρέπει να τονισθεί είναι ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι καταβολικές αντιδράσεις αφορούν στο μεγαλύτερο ποσοστό μόρια των αμινών που εξέρχονται εκ' των εκκριτικών κυστιδίων στο κυτταρόπλασμα και όχι τα μόρια των κατεχολαμινών που εξέρχονται στο συναπτικό χώρο μετά από τη νευρική διέγερση και ούτως ή άλλως επαναπρολαμβάνονται από τους προσυναπτικούς υποδοχείς.⁸⁸ Διαγραμματικά αυτή η ισορροπία στη συγκέντρωση των ορμονών απεικονίζεται στην Εικόνα 11.

Εικόνα 11: Ενδονευρωνική ισορροπία στη συγκέντρωση των κατεχολαμινών. Τροποποιημένο από Eisenhofer G et al (Pharmacol Rev 2004).



Υποδοχείς: *Είδη, κατανομή, μοριακή δομή και μηχανισμοί δράσης σε φυσιολογικές καταστάσεις.*

Είδη: Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι υποδοχέων στους οποίους δρουν οι κατεχολαμίνες. Οι πρώτοι σχετίζονται κατά κύριο λόγο με τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την καρδιακή συχνότητα, ονομάζονται β αδρενεργικοί υποδοχείς, ενώ οι υποδοχείς της δεύτερης κατηγορίας σχετίζονται με τις μεταβολές του τόνου των τοιχωμάτων των αρτηριολίων και καλούνται α αδρενεργικοί υποδοχείς.⁸⁹ Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται με βάση τη μοριακή τους δομή, τη χημική συγγένεια με τους αγωνιστές τους και το είδος της δράσης τους, σε υποκατηγορίες και πιο συγκεκριμένα σε $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, και σε α_1, α_2 αντιστοίχως.⁹⁰ Γενετικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι προκαλούν μεταβολές στη δραστική ικανότητα των υποδοχέων έπειτα από τη σύνδεση τους με τους αγωνιστές τους, έχουν ταυτοποιηθεί και για τους τρεις τύπους των β υποδοχέων, χωρίς όμως

να έχει αποδειχθεί σε κλινικό επίπεδο η διαφορετική απάντηση σε φαρμακολογικούς παράγοντες.⁹¹ Εκτός των ανωτέρω, υπάρχουν και οι χολινεργικοί ή μουσκαρινικοί υποδοχείς, οι οποίοι ενεργοποιούνται από την ακετυλοχολίνη και με γενικά αντίθετη δράση από τους προηγούμενους. Καθώς οι κατεχολαμίνες δε δρουν στους μουσκαρινικούς υποδοχείς, δε θα υπάρξει περαιτέρω αναφορά στο μηχανισμό και το είδος δράσης αυτών.

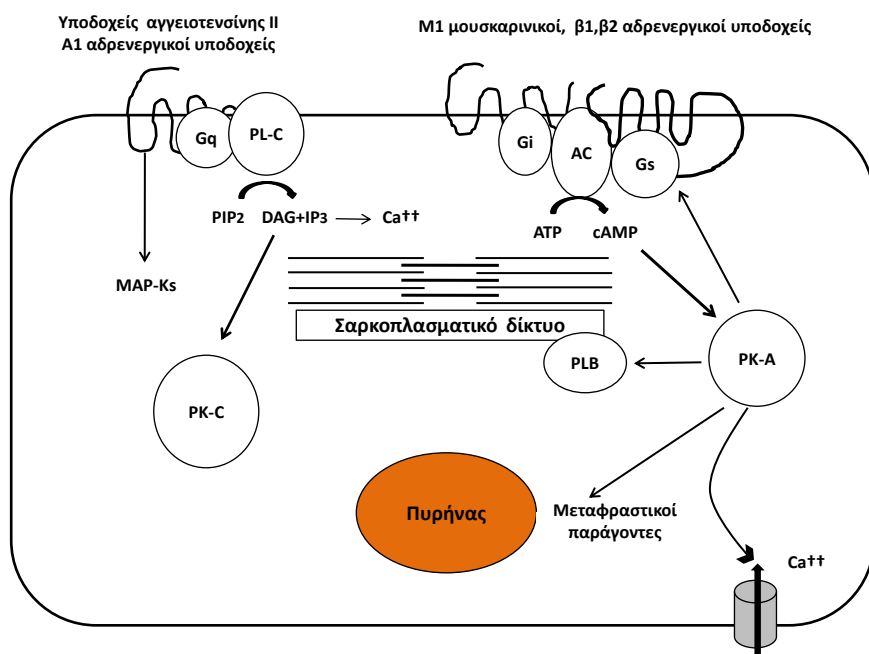
Κατανομή: Στο μυοκάρδιο κατά κανόνα ανευρίσκονται οι β_1 υποδοχείς, με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στην περιοχή του φλεβοκόμβου και την αμέσως επόμενη στα τοιχώματα των δύο κοιλιών όπου και θεωρούνται ως ο κύριος τύπος β υποδοχέα.^{92,93} Οι β_2 υποδοχείς ανευρίσκονται στο μυοκάρδιο του κόλπου σε ικανή συγκέντρωση, ενώ σε ποσοστό 20% στο κοιλιακό μυοκάρδιο.⁹⁴ Το ανωτέρω ποσοστό μπορεί να διπλασιασθεί σε καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας.⁹⁵ Κύρια εντόπιση τους όμως είναι τα μυικά κύτταρα των αρτηριολίων τόσο των σπλάχνων, όσο και των σκελετικών μυών.⁹⁶ Οι β_3 υποδοχείς συναντώνται κατά κύριο λόγο στο λιπώδη ιστό συμμετέχοντας στο μεταβολισμό των λιπών, έχουν όμως απομονωθεί και στην καρδιά ασκώντας πιθανότατα αρνητική ινότροπο δράση στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ τελευταία ανευρέθησαν στον εγκέφαλο, το ουρογεννητικό σύστημα και τη μήτρα.^{97,98,99} Οι α υποδοχείς διακρίνονται σε α_1 μετασυναπτικούς, ευρισκόμενοι κυρίως σε αγγειακά λεία μυικά κύτταρα και σε α_2 προσυναπτικούς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επαναπρόσληψη των ενδογενών αγωνιστών στο επίπεδο της σύναψης. Τα τελευταία έτη έχει ταυτοποιηθεί η ύπαρξη 3 υποτύπων των α_1 υποδοχέων: οι $\alpha_{1\alpha}, \alpha_{1\beta}, \alpha_{1d}$, με παρουσία των δύο πρώτων υποτύπων στο μυοκάρδιο και του τρίτου στα μυικά κύτταρα του τοιχώματος των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών.^{100,101}

Δομή: Από τους ανωτέρω υποδοχείς πλήρης ταυτοποίηση υπάρχει για το β_2 . Πρόκειται για διαμεμβρανική πρωτεΐνη με τρία τμήματα, εξωκυττάριο, ενδομεμβρανικό με επτά τομείς ελικοειδούς διαμόρφωσης στο οποίο υπάρχουν οι θέσεις σύνδεσης των διαφόρων αγωνιστών και

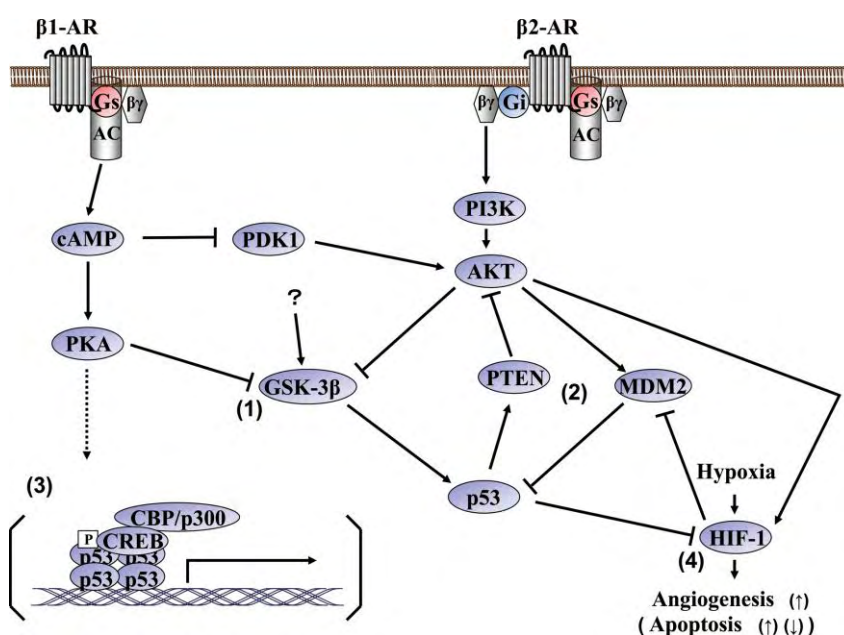
ένα ενδοκυττάριο υπεύθυνο για την ενεργοποίηση της υποκείμενης G πρωτεΐνης και συνεπώς για τη μετάδοση του σήματος δράσης του αγωνιστή σε ενδοκυττάριο επίπεδο, αλλά και μέσω της επαγωγής της δράσης της κινάσης αυτού (ARK), για την απευαισθητοποίηση του σε περιπτώσεις παρατεταμένης διέγερσης από β αγωνιστές.¹⁰² Ανάλογη δομή, αν και όχι πλήρως ταυτοποιημένη, φαίνεται ότι διαθέτει ο β_1 υποδοχέας, ενώ για τον α υποδοχέα θεωρείται βέβαιη η ύπαρξη του ενδομεμβρανικού ελικοειδούς τμήματος, καθώς και η παρουσία διαφορετικών θέσεων σύνδεσης με τις G πρωτεΐνες στο ενδοκυττάριο τμήμα αυτού. Οι β_1 και β_2 υποδοχείς αποτελούνται από 400-500 περίπου αμινοξέα, διαφέροντας από τους β_3 στο ανθρακοτελικό τμήμα, το οποίο για αυτούς διαθέτει θέσεις φωσφορυλίωσης και επομένως σύνδεσης για τις κινάσες που συνδέονται με τις G πρωτεΐνες.¹⁰²

Δράση: Η σύνδεση του β υποδοχέα με τον εκάστοτε αγωνιστή οδηγεί σε ενεργοποίηση μέσω της συνδεδεμένης με αυτόν διεγερτικής G_s πρωτεΐνης της αδενυλικής κυκλάσης και εν συνεχεία μέσω υδρόλυσης του μορίου της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) που αυτή καταλύει, σε αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP).¹⁰³ Ακολουθεί ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, με συνέπεια τη διάνοιξη των καναλιών Ca^{++} , την αυξημένη είσοδο ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και, τη διαμέσω της δράσης της φωσφολαμβάνης, πρόσληψη των ιόντων από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Τελικό αποτέλεσμα είναι η θετική ινότροπος, αλλά και η θετική λυσίτροπος δράση. Η σύνδεση του α_1 υποδοχέα οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C και τελικά στην, δια της παραγώμενης τριφωσφορικής ινοσιτόλης, απελευθέρωση ιόντων Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο με συνέπεια τη -μη εξαρτώμενη από κανάλια Ca -αύξηση της κυτταρικής συσταλτικότητας.^{104,105} Φαίνεται ότι επίσης βοηθάει και στην καλύτερη προετοιμασία του κυττάρου σε καταστάσεις ισχαιμίας, μέσω επαγωγής της δράσης της εξωκυττάριας κινάσης.¹⁰¹

Εικόνα 12: Μηχανισμός δράσης των κατεχολαμινών στους β αδρενεργικούς υποδοχείς. Τροποποιημένο από Blake Wachter, Edward Gilbert (Cardiology 2012).



Εικόνα 13: Κατεχολαμίνες και απόπτωση στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Τροποποιημένο από Takayuki Fujita (Circ J 2011).



Αθροιστικά αποτελέσματα της δράσης των κατεχολαμινών.⁹⁰

Το αποτέλεσμα της δράσης των κατεχολαμινών (επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης) είναι η συνισταμένη των δράσεων τους στους διάφορους τύπους υποδοχέων σε διαφορετικούς ιστούς. Έτσι η νορεπινεφρίνη μέσω της σύνδεσης της με τους β_1 υποδοχείς στο μυοκάρδιο αυξάνει την καρδιακή συσταλτικότητα, την καρδιακή συχνότητα και συνεπώς τη συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ ταυτόχρονα μέσω της ενεργοποίησης των αγγειοσυσπαστικών α_1 υποδοχέων στο σπλαχνικό αγγειακό σύστημα αλλά και στους σκελετικούς μύες προκαλεί αύξηση και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Αντιθέτως η επινεφρίνη δρα παρομοίως στους μυοκαρδιακούς β_1 υποδοχείς, αλλά σε περιφερικό επίπεδο μέσω των αγγειοδιασταλτικών β_2 υποδοχέων οδηγεί σε ελάττωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται και από τοπικούς αγγειοδραστικούς μεταβολικούς παράγοντες, διαφέρει δε από άτομο σε άτομο.

Κατεχολαμίνες και καρδιακή ανεπάρκεια.

Η αρχική υπόθεση της κατεχολαμινικής διέγερσης στην καρδιακή ανεπάρκεια στηρίζονταν σε μελέτες κατά τις οποίες τα επίπεδα των κατεχολαμινών πλάσματος σχετίζονταν ισχυρά με την πρόγνωση, αλλά και τη βαρύτητα της νόσου.¹⁰⁶ Έτσι η οφειλόμενη στην καρδιακή δυσλειτουργία χαμηλή αρτηριακή πίεση, μέσω της ενεργοποίησης καρδιοπνευμονικών τασεοϋποδοχέων και με τη μεσολάβηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης II, ευοδώνει τη δράση αδρενεργικών νευρώνων σε αγγειοκινητικά κέντρα υποφλοιωδών περιοχών του στελέχους.^{107,108} Η ακόλουθη υπερέκκριση κατεχολαμινών δρα τοξικά στο μυοκάρδιο με ποικίλους τρόπους όπως: α) μεταβολή της διαπερατότητας του σαρκειλήμματος, β) επαγωγή αρρυθμιών, γ) διαταραχή της διαστολικής κυτταρικής λειτουργίας και δ) αυξημένη κατανάλωση O_2 .^{95,109} Σε κλινικό επίπεδο μια τέτοια αντιρρόπηση σε δεύτερο χρόνο οδηγεί σε περαιτέρω αιμοδυναμική επιβάρυνση, ενώ σε κυτταρικό

επίπεδο προκαλεί αποευαισθητοποίηση των αδρενεργικών υποδοχέων.¹¹⁰ Από τις περιγραφείσες συνέπειες της δράσης της νορεπινεφρίνης στο μυοκάρδιο, γίνεται εύκολα κατανοητή η αξία της χρήσης των β αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα τελευταία έτη οι εξελίξεις στην ανάλυση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος και πιο συγκεκριμένα η εισαγωγή της μικρονευρογραφίας, αλλά προπαντός η ικανότητα μέτρησης του ρυθμού διήθησης της νορεπινεφρίνης σε διαφορετικούς ιστούς, έχει προσθέσει καινούρια δεδομένα για τη δράση του συμπαθητικού στην καρδιακή ανεπάρκεια.¹¹¹ Έτσι τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα οφείλονται όχι μόνο σε αυξημένη έκκριση αλλά και σε μειωμένη νεφρική κάθαρση, ενώ η δράση του συμπαθητικού είναι ετεροβαρής στα διάφορα όργανα στόχους, με την πιο έντονη να εμφανίζεται στο μυοκάρδιο.^{112,113} Από την άλλη, παρά τη μεγάλη συγκέντρωση νορεπινεφρίνης στο φλεβικό δίκτυο της καρδιάς, αναλύσεις ανίχνευσης κατέδειξαν χαμηλά επίπεδα της κατεχολαμίνης εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου, με ταυτόχρονη μείωση και του αριθμού των β υποδοχέων στον καρδιακό ιστό.¹¹⁴ Η ανάγκη για ερμηνεία αυτού του παραδόξου οδήγησε σε επιπλέον έρευνες, ιδίως στο επίπεδο της σύναψης. Έτσι η σύγχρονη νευροβιολογική αντίληψη υποστηρίζει την εκλεκτική αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού στις νευρωνικές καρδιακές απολήξεις η οποία οδηγεί σε ελάττωση, μέσω αποευαισθητοποίησης, των μετασυναπτικών αδρενεργικών υποδοχέων, αλλά και τη δυσλειτουργία στο επίπεδο της σύναψης.¹¹¹ Η τελευταία χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης μεταφορέα NET, πρωτεΐνης αποτελούμενης από 617 αμινοξέα υπεύθυνης για τη μεταφορά της νορεπινεφρίνης δια του συναπτικού χάσματος στους μετασυναπτικούς υποδοχείς.^{115,116} Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τη δραστηριότητα της NET θεωρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια η παρουσία ελευθέρων ριζών οξυγόνου, η αυξημένη δράση της ενδοθηλίνης-1 και η απουσία του προστατευτικού νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF).^{117,118} Πιθανά να παρουσιάζει

κάποια σημασία και τυχόν δυσλειτουργία των προσυναπτικών α_2 υποδοχέων οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την επαναπρόσληψη από το νευρικό κύτταρο των, κυκλοφορούντων στο συναπτικό διάστημα, μορίων νορεπινεφρίνης.¹¹⁹ Σε κλινικό επίπεδο οι νέες αυτές εξελίξεις μπορεί να οδηγήσουν στην εισαγωγή και εφαρμογή θεραπευτικών παραγόντων διαφορετικής οδού δράσης από αυτήν των β αναστολέων, πάντα στο επίπεδο της σύναψης.

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και παχυσαρκία.

Η έρευνα για την ανεύρεση αιτιών της παχυσαρκίας οδήγησε στην αρχική υπόθεση της μειωμένης δράσης του συμπαθητικού συστήματος, υπόθεση που υποστηρίχθηκε από τις πρώτες μελέτες των αρχών της δεκαετίας του 1990.^{120,121} Όπως όμως και στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας, η εφαρμογή των νέων πιο αξιόπιστων μεθόδων υπολογισμού της δραστηριότητας του συμπαθητικού οδήγησαν στο συμπέρασμα της αυξημένης δράσης αυτού στην ανθρώπινη παχυσαρκία. Φαίνεται ότι πρόκειται για προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού στην υπερπρόσληψη τροφής με στόχο τη σταθεροποίηση του σωματικού βάρους, αλλά με δυσμενή επίδραση σε νοσογόνες καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση. Εν'τούτοις οι περισσότερες μελέτες παραδόξως, κατέδειξαν υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού στο νεφρό, ενώ η επίδραση του στην καρδιά παρουσιάζεται ελαφρώς μειωμένη.^{122,123} Ως πιθανά αίτια αναφέρονται στη βιβλιογραφία η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερλεπτιναϊμία. Ειδικά για την ορμόνη λεπτίνη, η σχέση της με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα από πειραματικές κυρίως μελέτες, φαίνεται να είναι στενή και πιθανά αμφίδρομη. Η χορήγηση της σε αρουραίους προκάλεσε αύξηση της δράσεως του ΣΝΣ σε συγκεκριμένους ιστούς όπως στα νεφρά, στο λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες.¹²⁴ Αντιθέτως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το είδος της επίδρασης

της στην ανθρωπεια χορήγηση. Η ύπαρξη όμως σημαντικής σχέσης ανάμεσα στους ρυθμούς έκκρισης λεπτίνης και νεφρικής εκχύλισης της νορεπινεφρίνης στους ανθρώπους, υποστηρίζει το βασικό ρόλο της πρώτης στην εκλεκτική ενεργοποίηση του συμπαθητικού.¹²⁵

VI ΕΠΙΚΑΡΔΙΑΚΟ ΛΙΠΟΣ

Ιστορική αναδρομή.

Το λίπος το οποίο περιβάλλει την καρδιά αποτέλεσε από μακρού αντικείμενο έρευνας, μετά από τις παρατηρήσεις σε αυτοψίες του William Harvey. Τον 19^ο αιώνα η λιπώδης καρδιά θεωρούνταν ως αιτία θανάτου σε περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου. Η τεκμηρίωση της ύπαρξης της στεφανιαίας νόσου και η κατανόηση των επιπτώσεων της, είχε σαν αποτέλεσμα την επιστημονική υποβάθμιση του λίπους στη φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, γεγονός που μεταβλήθηκε τις δύο τελευταίες δεκαετίες, έπειτα από την αναγνώριση του λιπώδους ιστού ως ενός μεταβολικά δραστικού οργάνου, δυνάμενου να παρέμβει στις διεργασίες εξέλιξης της καρδιοαγγειακής νόσου.

Ορισμός-Κατανομή-Προέλευση-Απεικόνιση.

Ο λιπώδης ιστός στην καρδιά είναι ένας περίπλοκος ιστολογικά ιστός που αποτελείται από λιποκύτταρα, στρωματικά κύτταρα, μακροφάγα και νευρωνικό υπόστρωμα, ενώ είναι ταυτόχρονα αγγειούμενος από πλούσια μικροκυκλοφορία. Υπάρχει όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία, μία σχετική ασάφεια στην ονοματολογία των διαφορετικών στοιβάδων λίπους. Σαφέστατα όμως η στοιβάδα μεταξύ του σπλαχνικού πετάλου του περικαρδίου και του μυοκαρδίου αποτελεί το επικαρδιακό λίπος, ενώ διαμέσω των στεφανιαίων αγγείων αυτό εισέρχεται στο μυοκάρδιο, χαρακτηριζόμενο από ορισμένους μελετητές ως μυοκαρδιακό λίπος.¹²⁶ Το περικαρδιακό λίπος εκτείνεται μεταξύ των δύο πετάλων του περικαρδίου, ενώ ως περικαρδιακός μπορεί να

χαρακτηρισθεί και ο λιπώδης ιστός που βρίσκεται προσκολλημένος στην έξω επιφάνεια του τοιχωματικού πετάλου. Τέλος αναφέρεται και το εξωπερικαρδιακό ή παρακαρδιακό λίπος, ουσιαστικά το λίπος της θωρακικής κοιλότητας και κυρίως του μεσοθωρακίου.¹²⁶

Η ανωτέρω διάκριση είναι εξαιρετικά σημαντική για πολλαπλούς λόγους: α) το επικαρδιακό λίπος εμβρυολογικά προέρχεται από το σπλαχνονευρικό μεσόδερμα, έχοντας κοινή προέλευση και ιδιότητες με το μεσεντέριο και περιτοναϊκό λίπος, β) έρχεται σε άμεση επαφή με το μυοκάρδιο, μοιράζοντας με αυτό την ίδια μικροκυκλοφορία, γ) είναι το μεταβολικά ενεργό τμήμα του καρδιακού λίπους με πλήθος μελετών οι οποίες υποστηρίζουν τη σχέση του με καταστάσεις όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ή η υποκλινική αθηροσκλήρωση- τη στιγμή που δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για το περικαρδιακό.^{127,128} Επομένως η περαιτέρω ανάπτυξη του συγκεκριμένου θέματος θα αφορά το επικαρδιακό λίπος.

Ο λιπώδης ιστός καλύπτει το 80% της καρδιακής επιφάνειας, ενώ αποτελεί το 20% του ολικού καρδιακού βάρους σε αυτοπτικές σειρές.¹²⁹ Ανευρίσκεται στη βάση της καρδιάς, την κολποκοιλιακή και μεσοκοιλιακή αύλακα, την έκφυση των μεγάλων επικαρδιακών αρτηριών και κατά μήκος της πορείας αυτών.¹³⁰ Οι υπερηχογραφικές μετρήσεις εκτιμούν ότι η μεγαλύτερη ποσότητα είναι συγκεντρωμένη στο πλάγιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, με μικρότερη κατανομή στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα αυτής, στους κόλπους και την κορυφή της αριστερής κοιλίας. Μελέτες με χρήση πολυεπίπεδης αξονικής τομογραφίας αναφέρουν τις κολποκοιλιακές και μεσοκοιλιακές αύλακες ως τις περιοχές με τη μεγαλύτερη ποσότητα επικαρδιακού λίπους.¹³¹ Υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν ελαφριά μεγαλύτερη ποσότητα λίπους σε σχέση με τους άνδρες, ενώ υπάρχει σημαντική θετική συσχέτιση με το καρδιακό βάρος και σε μικρότερο βαθμό με την ηλικία και για το χρονικό διάστημα ανάμεσα στα 20 και 40 έτη.^{132,133}

Τρείς είναι οι χρησιμοποιούμενες απεικονιστικές μέθοδοι: α) Η υπερηχογραφική η οποία υπολογίζει τη διάμετρο του λίπους στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, είναι εύκολα πραγματοποιήσιμη, αρκετά επαναλήψιμη -αν και η ποιότητα της επηρεάζεται από το ακουστικό παράθυρο- και συσχετίζεται με το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος όπως αυτό εκτιμάται από τη μαγνητική και αξονική τομογραφία¹³⁴ β) η πολυεπίπεδη αξονική τομογραφία (MDCT) με δυνατότητα μέτρησης σε κλίμακα μικρότερη των χιλιοστόμετρων, με υψηλή ανάλυση, υπολογισμό σε 3 διαστάσεις και καθόλη την καρδιακή επιφάνεια και γ) η μαγνητική τομογραφία η οποία δίνει αποτελέσματα καλά σχετιζόμενα με τα αντίστοιχα του υπερηχογραφήματος, είναι η εξέταση επιλογής για τον υπολογισμό του κοιλιακού λίπους, παρουσιάζει όμως περιορισμούς στον υπολογισμό του επικαρδιακού λόγω προβλημάτων στην απεικόνιση του επιμήκους καρδιακού άξονα.¹³¹

Φυσιολογικές δράσεις.

Το επικαρδιακό λίπος περιβάλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες, ελαττώνοντας την ασκούμενη από τον αρτηριακό σφυγμό και τη μυοκαρδιακή σύσπαση, τάση στο τοίχωμα των αγγείων.¹³⁵ Επιτρέπει τη θετική αναδιαμόρφωση και διάταση των αγγείων σε περιπτώσεις παρουσίας αθηροσκληρωτικών βλαβών. Σε μεταβολικό επίπεδο λόγω της ιδιαίτερης ικανότητας πρόσληψης λιπαρών οξέων αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα προστασίας του μυοκαρδίου, σε συνθήκες υψηλών συγκεντρώσεων αυτών, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την επαγόμενη από τα λιπαρά οξέα τοξικότητα.¹³³ Από την άλλη, λόγω του υψηλού ρυθμού λιπόλυσης, δύναται να θεωρηθεί ως σημαντική καρδιακή πηγή ενέργειας ιδίως σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων. Τέλος, είναι η ανατομική περιοχή του ενδογενούς νευρικού συστήματος (γαγγλίων και πλεγμάτων), παρέχοντας

το κατάλληλο προστατευτικό και φυσιολογικό υπόστρωμα για την ομαλή λειτουργία του μυοκαρδίου.¹³⁶

Λιπώδης καρδιά, μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιοκύτταρο και κυτταρική δυσλειτουργία.

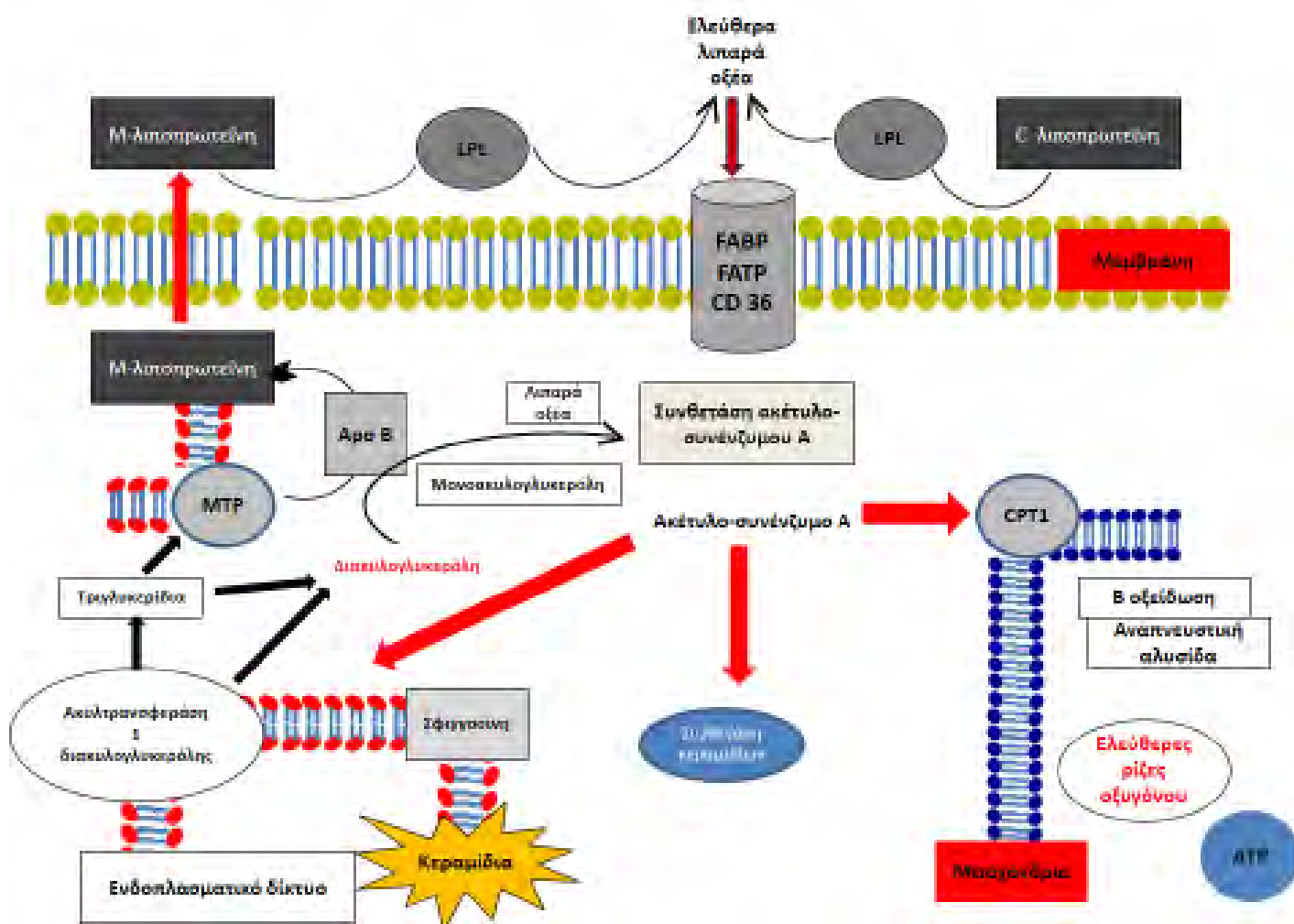
Αν και η λιπώδης μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί ξεχωριστή ιστολογικά οντότητα από καταστάσεις με παρουσία αυξημένης ποσότητας επικαρδιακού λίπους, είναι αναγκαία η παράθεση βασικών αρχών βιοχημείας των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιοκύτταρο, για την καλύτερη και πληρέστερη κατανόηση των επιπτώσεων της λιποτοξίκωσης στην καρδιακή λειτουργία. Έτσι ως λιποτοξίκωση του μυοκαρδίου θεωρείται εκείνη η παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από παρουσία αυξημένου αριθμού νησιδίων λίπους εντός των μυοκαρδιοκυττάρων, λόγω αυξημένης πρόσληψης αυτών είτε από την κυκλοφορία, είτε από το ανατομικώς παρακείμενο επικαρδιακό λίπος και ανεξάρτητα από την ύπαρξη νόσων σχετιζομένων με την παχυσαρκία, όπως η υπέρταση ή η χρόνια στεφανιαία νόσος.^{137,138} Αναφέρθηκε προηγουμένως η ρυθμιστική δράση του επικαρδιακού λίπους στην παροχή των λιπαρών οξέων η υπερπροσφορά σε καταστάσεις όπως παχυσαρκία ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδηγεί σε πολλαπλές κυτταρικές δυσλειτουργίες οι οποίες θα περιγραφούν στη συνέχεια.

***Ενζυμικές οδοί ρύθμισης του καρδιακού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων.*¹³⁹**

Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από ειδικές κυτταρικές πρωτεΐνες και πιο συγκεκριμένα τις CD36, FATP(1/6) και την ειδική πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων.

Εν'συνεχεία μετατρέπονται από τη συνθετάση του ακετυλοσυνένζυμου Α σε παράγωγα αυτού τα οποία δύναται να ακολουθήσουν τρεις διαφορετικές μεταβολικές οδούς: α) τη, μέσω της τρανσφεράσης της παλμιτικής καρνιτίνης, β οξείδωση εντός των μιτοχονδρίων, σύστημα το οποίο αποτρέπει την ενδοπλασματική συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών όπως η διακυλογλυκερόλη και τα κεραμίδια, β) την εστεροποίηση και σε τελικό στάδιο δημιουργία τριγλυκεριδίων τα οποία είτε θα απεκκριθούν ως λιποπρωτεΐνες έπειτα από τη δράση της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς (MTP), είτε θα μεταβολισθούν σε ελεύθερα λιπαρά οξέα επανερχόμενα στον ίδιο βιοχημικό κύκλο, ή σε διακυλογλυκερόλη ενδιάμεσο μεταβολίτη με τοξική δράση, γ) το σχηματισμό ενδιάμεσων ουσιών κυρίως κεραμιδίων μέσω υδρόλυσης της σφιγγομυελινάσης της σφιγγομυελίνης, ή της ενεργοποίησης της συνθετάσης αυτών, μόρια όπως και η διακυλογλυκερόλη με κυτταρική τοξικότητα. Οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν ότι οι δύο πρώτες μεταβολικές οδοί εκτός από την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του κυττάρου, αποτελούν μέχρι ενός κριτικού σημείου ρυθμιστικά συστήματα σε περιπτώσεις υπερπροσφοράς και κατά συνέπεια υπερφόρτισης σε ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Εικόνα 14: Διαγραμματική απεικόνιση των οδών μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Τροποποιημένο από Patrizia Iozzo (Rev Diabet Stud 2011).



MTP: Μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων, Apo-B: Απολιποπρωτεΐνη B, LPL: Λιποπρωτεϊνική λιπάση, FABP: Πρωτεΐνη σύνδεσης λιπαρών οξέων, FATP: Πρωτεΐνη μεταφοράς λιπαρών οξέων, CPT1: Παλμιτική τρανσφεράση 1 της καρνιτίνης.

Μηχανισμοί κυτταρικών βλαβών στη λιποτοξίκωση.

Η υπέρμετρη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων είναι το κυρίως υπεύθυνο αίτιο κυτταρικής δυσλειτουργίας. Μπορεί να βραχύνει το δυναμικό ενέργειας της μεμβράνης αυξάνοντας το εξωμόλο ρεύμα ιόντων K, ελαττώνοντας παράλληλα την είσοδο των ιόντων Ca. Με αυτόν τον τρόπο μεταβάλλει το σύστημα χάλασης –συστολής.¹⁴⁰ Προκαλεί υπερέκφραση της β ισομορφής της βαρέας αλύσου της μυοσίνης.¹⁴¹ Με τους δύο αυτούς μηχανισμούς ελαττώνει την ένταση της καρδιακής συστολής. Ταυτόχρονα οδηγεί σε διαταραχή της ομαλής κυτταρικής δομής μέσω σχηματισμού νησιδίων λίπους, αύξηση του μεγέθους της καρδιάς και τελικά σε ίνωση και πάχυνση των τοιχωμάτων αυτής.¹⁴²

Δεύτερο αίτιο αποτελεί η αυξημένη β οξειδωση ειδικά των μακριάς αλύσου κορεσμένων οξέων. Η οξειδωση ελαττώνει τη χρήση γλυκόζης ως πηγής ενέργειας, προξενεί υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και διαμέσω αυτών, βλάβες των μιτοχονδριακών μεμβρανών και απελευθέρωση των κασπασών 3 και 9, με παράλληλη ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών και του συστήματος των MAPK κινασών.¹⁴³ Ταυτόχρονα αναστέλει το ρυθμό πρόσληψης ιόντων Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και από το σαρκείλημμα επηρεάζοντας την κυτταρική συστολή, ενώ μέσω διαταραχών στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων δια των μη συνδεδεμένων πρωτεϊνών των μιτοχονδρίων, ελαττώνει την ικανότητα παραγωγής ενέργειας από αυτά.^{138,144}

Τα μεταβολικά ενδιάμεσα κυρίως τα κεραμίδια και η διακυλογλυκερόλη είναι η τρίτη αιτία κυτταρικής δυσλειτουργίας μέσω επαγωγής της κασπάσης 3, πρόκλησης μιτοχονδριακών βλαβών και αυξημένης μετάφρασης πρωτεϊνών (δια της πρωτεϊνικών κινασών C, JNK, MAPK) οι οποίες οδηγούν σε φλεγμονή και απόπτωση.¹⁴⁵

Επικαρδιακό λίπος και στεφανιαία νόσος-πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Αρχικά η υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων στα επικαρδιακά λιποκύτταρα οδηγεί σε διόγκωση τους, δυσλειτουργία, τοπική υποξία και εν'συνεχεία σε ενεργοποίηση οδών που οδώνουν τη φλεγμονή.¹⁴⁶ Τόσο από τα λιποκύτταρα, όσο και από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού, παράγονται και εκκρίνονται φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- α , IL-6, CRP, MCP1) και καταστέλεται η παραγωγή της καρδιοπροστατευτικής αντιγονεκτίνης, με αποτέλεσμα την μετανάστευση μέσω διαπέδησης, ενεργοποιημένων μακροφάγων και λεμφοκυττάρων από την κυκλοφορία στο λιπώδη ιστό (ιδιαίτερο ρόλο παίζουν οι υποδοχείς της MCP-1).¹⁴⁷ Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται θετική ανάδραση στη διαδικασία της φλεγμονής, με περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών, ενεργοποίηση αγγειογενετικών γονιδίων, εμφάνιση οξειδωτικού στρες και διαταραχές στο φυσιολογικό μεταβολισμό των λιποκυττάρων (εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και έκκριση λιπαρών οξέων τα οποία προσλαμβάνονται από τα παρακείμενα μυοκαρδιοκύτταρα, με αποτέλεσμα της ανωτέρω περιγραφείσες επιπτώσεις της λιποτοξικωσης). Οι ουσίες αυτές είτε κατά συνέχεια ιστού (παρακρινής οδός), είτε μέσω των vasa vasorum ή νεοσχηματισθέντων τροφοφόρων αγγείων (αγγειοκρινής οδός), εισέρχονται ή στο ενδοθήλιο προκαλώντας δυσλειτουργία αυτού και επομένως επάγοντας την αθηροσκλήρυνση, ή σε ήδη σχηματισμένες πλάκες μειώνοντας τη σταθερότητα αυτών.¹⁴⁸ Βιοχημικές αναλύσεις επικαρδιακού λίπους ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν καταδείξει την παρουσία 17 ειδών mRNA πρωτεϊνών που μετέχουν στη φλεγμονή (ιντερλευκίνη 8, λιποκαλίνη 2, πρωτεϊνική κινάση 8, αναστολέα συσσώρευσης αιμοπεταλίων-1), 7 για ουσίες που ενέχονται στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες (οξυγενάση-1 της αίμης, δισμουτάση υπεροξειδίου, eNOS) και 15 για παράγοντες που σχετίζονται με την αγγειογένεση και το

μεταβολισμό.¹⁴⁹ Από τα ευρήματα αυτά γίνεται εύκολα αντιληπτή η πολυπλοκότητα της όλης διεργασίας.

Επικαρδιακό λίπος και σχέση με την παχυσαρκία, τη φλεγμονή, το σακχαρώδη διαβήτη και τη στεφανιαία νόσο. Δεδομένα από κλινικές μελέτες. Συμπεράσματα.

Οι Iacobellis και Willens ανέδειξαν θετική συσχέτιση του συνόλου του επικαρδιακού λίπους με την αντίσταση στην ινσουλίνη και με παραμέτρους όπως τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης και τις τιμές αρτηριακής πίεσεως, ενώ αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε με τα επίπεδα της αντιγονεκτίνης.¹⁵⁰ Επιπλέον σε άλλη μελέτη ανευρέθη θετική συσχέτιση του πάχους του επικαρδιακού λίπους με τις τιμές της C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Αν και στη Framingham Offspring μελέτη το ενδοθωρακικό και όχι το επικαρδιακό λίπος συνδέεται ανεξάρτητα με δείκτες φλεγμονής, τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης σχέσεων ανάμεσα στην παρουσία αυξημένης ποσότητας επικαρδιακού λίπους και φλεγμονωδών δεικτών.¹⁵¹ Αντίθετα, αντικρούομενα είναι τα έως τώρα αποτελέσματα παρεμβατικών ερευνών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έτσι αν και η 12 εβδομάδων άσκηση σε παχύσαρκους ασθενείς οδήγησε σε ελάττωση του πάχους του επικαρδιακού λίπους με συνοδό ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, η χορήγηση πιογλιταζόνης επί 24 εβδομάδες ενώ βελτίωσε τη διαστολική καρδιακή λειτουργία, αύξησε το συνολικό όγκο του επικαρδιακού λίπους.^{152,153} Πολλές είναι και οι μελέτες συσχέτισης με τη στεφανιαία και την περιφερική αγγειακή νόσο. Σε υπερτασικούς ασθενείς η πάχυνση του έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα και της αγγειακής σκληρότητας συνδέεται με το επικαρδιακό λίπος.¹⁵⁴ Σε ένα μεγάλο αριθμό απεικονιστικών μελετών (με χρήση υπολογιστικής τομογραφίας) άτομα με χρόνια στεφανιαία νόσο παρουσίαζαν μεγαλύτερες ποσότητες λιπώδους ιστού συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.¹⁵⁵ Η έκταση και βαρύτητα

της νόσου (όπως αγγειογραφικά καθορίζεται) σχετίζεται κατά τους περισσότερους με την περιαγγειακή καρδιακή παχυσαρκία. Εν' τούτοις ο ρόλος διεργασιών όπως φλεγμονή, ιστική ισχαιμία και δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου στη δημιουργία της ευάλωτης πλάκας και κατά συνέπεια στην εμφάνιση συμβαμάτων, δεν μπορεί να υπολογισθεί από τεχνικές εκτίμησης της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η ύπαρξη της αθηρωματικής πλάκας είναι η βάση για την εμφάνιση συμβαμάτων. Ο βαθμός της επίδρασης του λιπώδους ιστού και των ενδοκυτταρίων τριγλυκεριδίων στη διαδικασία της αποσταθεροποίησης της πλάκας, απαιτεί τη χρήση μοριακών και λειτουργικά απεικονιστικών μελετών (χρήση PET, έλεγχος στεφανιαίας ροής).¹⁴⁶

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εισαγωγή.

Το επικαρδιακό λίπος, το μεταβολικά ενεργό τμήμα του σπλαχνικού λίπους το οποίο περιβάλλει την καρδιά, ασκεί επιθυμητές αλλά και ανεπιθύμητες δράσεις, ικανές να επηρεάσουν αρνητικά την καρδιακή λειτουργία.¹²⁸ Η συσχέτιση του με καταστάσεις όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υποκλινική αθηροσκλήρωση και η χρόνια στεφανιαία νόσος, το έχουν καταστήσει ως έναν καινούριο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.^{156,157,155} Παράγει έναν ικανό αριθμό κυτοκινών όπως ο ιστικός παράγοντας νέκρωσης, η χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων, ή η ιντερλευκίνη 6, ουσιών με τεκμηριωμένες δυσμενείς δράσεις στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.¹⁵⁸ Ταυτόχρονα φαίνεται ότι μετέχει στην έκκριση βιοδραστικών μορίων όπως κατά κύριο λόγο της αντιπονεκτίνης και σε μικρότερα ποσά της λεπτίνης, ρυθμιστών του μεταβολισμού τόσο σε κεντρικό, όσο και σε περιφερικό επίπεδο.^{159,160}

Η λεπτίνη προάγει την κατανάλωση ενέργειας μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος, αλλά επιδράει και στη θερμοδογένεση.^{55,57,161} Η σύγχρονη βιβλιογραφία υποστηρίζει τη συσχέτιση των επιπέδων της με την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{66,69,70} Εν' τούτοις ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός παράγει μικρά ποσά της ορμόνης, μη ικανά να μεταβάλλουν τη συγκεντρωσή της στην περιφερική κυκλοφορία.¹⁶² Αντιθέτως η αντιπονεκτίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη και αντιαθηροσκληρυντική δράση, ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ τα επίπεδα της είναι ελαττωμένα σε καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος.^{40,163,164} Η έκκριση της από τα λιποκύτταρα του επικαρδιακού ιστού αλλά και τα μυοκαρδιακά κύτταρα, είναι πλέον τεκμηριωμένη.¹⁶⁵ Η γκρελίνη δεν έχει άμεση σχέση με το επικαρδιακό λίπος, αλλά οι αναβολικές της ιδιότητες δύνανται να βελτιώσουν την καρδιακή λειτουργία και προπαντός να μειώσουν το βαθμό απώλειας μυϊκής μάζας σε ασθενείς με καρδιακή καχεξία.^{85,86}

Το πάχος του επικαρδιακού λίπους, μία υπερηχογραφική παράμετρος ποσοτικοποίησης της καρδιακής παχυσαρκίας, θεωρείται τελευταία ως μία απλή και αναπαραγώγιμη μέθοδος διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου.¹²⁸ Αν και οι τιμές αυτού είναι σημαντικά μικρότερες σε ασθενείς με καρδιακή καχεξία συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, δεν υπάρχουν ανάλογης σημαντικότητας δεδομένα για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς καχεξία.¹⁶⁶ Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιείται μέτρηση υπερηχογραφικώς του επικαρδιακού λίπους και ανάλυση πιθανής συσχέτισης του με τις περιφερικές συγκεντρώσεις τριών σημαντικών ορμονών που συμμετέχουν στην ομοιόσταση του βάρους: τις λεπτίνη, αντιπονεκτίνη και γκρελίνη αλλά και των κατεχολαμινών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς καχεξία, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

II. Υλικό και μέθοδοι.

Ο πληθυσμός της μελέτης.

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου του 2005 και Απριλίου του 2011. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από δύο ομάδες, την ομάδα των ασθενών με απορυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια και νοσηλεία στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ενώ η δεύτερη συμπεριελάμβανε υγιείς ασυμπτωματικούς ενήλικες παρόμοιας ηλικίας και φύλου, ως ομάδα ελέγχου. Στην πρώτη ομάδα συμπεριελήφθησαν συνολικά 57 ασθενείς, ενώ στη δεύτερη 64 υγιείς μάρτυρες. Το τελευταίο έτος πραγματοποιήθηκε η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων και η συγγραφή του παρόντος κειμένου.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και νοσηλεία στο Νοσοκομείο εκτιμήθηκαν κατά την έξοδο τους, ώστε να καταστεί δυνατή η αποφυγή των δυσμενών επιδράσεων της απορρύθμισης της νόσου στη νευροορμονική ισορροπία αυτών. Ασθενείς με παρουσία καρδιακής καχεξίας, οριζόμενη ως μη σκόπιμη απώλεια $\geq 6\%$ του σωματικού βάρους το τελευταίο εξάμηνο, ή σοβαρή παχυσαρκία, καθοριζόμενη από δείκτη μάζας σώματος $\geq 35\text{kg/m}^2$, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.¹⁶⁷ Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς με σοβαρά συνυπάρχοντα νοσήματα όπως καρκίνος.

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από υγιείς ασυμπτωματικούς ενήλικες, οι οποίοι επισκέπτονταν τα Εξωτερικά Ιατρεία του Νοσοκομείου στα πλαίσια προληπτικής εξέτασης, ή από άλλα μέλη εργαζόμενα στο Νοσοκομείο. Οι υγιείς μάρτυρες επίσης δεν έπασχαν από χρόνια συστηματικό νόσημα, ούτε ελάμβαναν χρόνια φαρμακευτική αγωγή.

Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη για τη μέτρηση του επικαρδιακού λίπους. Δείγματα αίματος ελήφθησαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό των περιφερικών συγκεντρώσεων της λεπτίνης, γκρελίνης αντιπυονεκτίνης και των κατεχολαμινών. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν Ελληνικής καταγωγής, διέμεναν στον ευρύτερο χώρο της Θεσσαλίας και έδωσαν τη συγκατάθεση τους για τη λήψη αίματος, την κλινική εξέταση και λήψη ιατρικού ιστορικού, καθώς και για τη διενέργεια των υπερηχογραφήματων. Η μελέτη ήταν σύμφωνη με τις αρχές ηθικής που διέπουν τη διενέργεια των κλινικών ιατρικών μελετών.

Κλινικοεργαστηριακός έλεγχος.

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη ελήφθησαν στοιχεία όπως ηλικία, φύλο, έγινε πλήρης καταγραφή του ατομικού αναμνηστικού (φαρμακευτική αγωγή, συνύπαρξη νοσημάτων), καθώς και σωματομετρικές μετρήσεις. Κατά τις τελευταίες καταγράφησαν στοιχεία όπως ο δείκτης

μάζας-σώματος (BMI)-υπολογισθείς με βάση το λόγο του βάρους σε χιλιογραμμάρια προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα - η περιφέρεια μέσης (η οποία συσχετίζεται με το σπλαχνικό λίπος) και η περιφέρεια μηρών (συσχέτιση με το υποδόριο λίπος) μετρημένες σε εκατοστόμετρα. Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης έγινε περιμετρικά χρησιμοποιώντας ως οδηγό σημείο αυτό που ορίζεται από την κατώτερη πλευρά και την οπίσθια άνω λαγόνια ακρολοφία, ενώ ο υπολογισμός της περιφέρειας μηρού στο άνω τριτημόριο των μηρών. Με βάση τον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας ως κλινικού συνδρόμου οφειλομένου σε καρδιακή δυσλειτουργία, από το ιστορικό οι συμμετέχοντες χωρισθήκανε σε αυτούς με και χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια. Ως στεφανιαίοι θεωρήθηκαν άτομα με ιστορικό παλαιού εμφράγματος μυοκαρδίου, παρουσία ουλής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας, νοσηλεία κατά το παρελθόν λόγω στεφανιαίου συνδρόμου, ή εκείνα που υπεβλήθησαν σε κάποια δοκιμασία επεμβατική (στεφανιογραφία) ή αναίμακτη ενδεικτική διαταραχών αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Ως ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ορίστηκε η επιβεβαιωμένη συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης νηστείας σε επίπεδα >200mg/dL, ή η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθησαν 15ml φλεβικού αίματος υπό άσηπτες συνθήκες. Από την ανωτέρω ποσότητα υπολογίσθηκε ένα σύνολο παραμέτρων όπως η τιμή κρεατινίνης ορού, οι θυρεοειδικές ορμόνες T3, TSH, FT4, το BNP, το σάκχαρο ορού, η υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη και οι υπό ανάλυση ορμόνες ομοιόστασης βάρους (λεπτίνη, γκρελίνη, αντιπνεκτίνη). Επίσης μετρήθηκαν οι κατεχολαμίνες πλάσματος (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη).

Με βάση τα αποτελέσματα των ανωτέρω εξετάσεων οι μετέχοντες διακρίθηκαν σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια ή μη (τιμές αναφοράς 0,84-1,25mg/dL για άτομα <50 ετών, 0,81-1,44mg/dL για άτομα >50 ετών), σε ευθυρεοειδικούς ή μη (ΦΤ: 0,8-2ng/ml για την T3, 0,27-4,2μIU για την TSH, 0,7-2ng/dl για την FT4) και σε υπερλιπιδαιμικούς ή μη όπως προαναφέρθη. Με

ανοσονεφελομετρική μέθοδο προσδιορίσθηκε η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ενώ με ειδικό μηχάνημα μέτρησης (TRIAGE-PLUS της BIOTEC) η τιμή του BNP. Η CRP αποτελεί αναγνωρισμένο δείκτη φλεγμονής, είναι ενδεικτική παράμετρος της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, ενώ οι αυξημένες τιμές του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) σχετίζονται με τη συστολική και διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία.

Πίνακας 4. Τιμές αναφοράς εργαστηρίου για τα επίπεδα της hsCRP(mg/dL)

>10	Οξεία λοίμωξη
>0,5 <10	Καρδιοαγγειακός κίνδυνος
<0,5	Φυσιολογικά όρια

BNP-Βασικές αρχές εφαρμογής

Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (BNP) παράγεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα σε περιπτώσεις αύξησης της τοιχωματικής τάσης, όπως σε καταστάσεις φόρτισης πίεσης ή όγκου.¹⁶⁸ Σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας τόσο συστολικής όσο και διαστολικής και κυρίως στην πρώτη, αυξάνεται σημαντικά ανάλογα με το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου. Αν και ως ουσία παρουσιάζει ενεργή βιολογική δραστηριότητα όπως νατριούρηση, αγγειοδιαστολή και αναστολή του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης, η κυριότερη χρησιμότητα του έγκειται στη διαγνωστική του αξία τόσο στην καρδιακή συμμετοχή σε επεισόδια οξείας δύσπνοιας αλλά και ως προγνωστικός δείκτης επιβίωσης σε ασθενείς με τη νόσο. Οι τιμές αυτές επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, ο βαθμός νεφρικής λειτουργίας και η παχυσαρκία.

Πίνακας 5. Στατιστική αξία τιμών BNP.Τροποποιημένο από Kim,Januzzi(Circulation 2011)

ΚΡΙΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ (pg/ml)	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ
---------------------------	------------	------------	-------------------------------

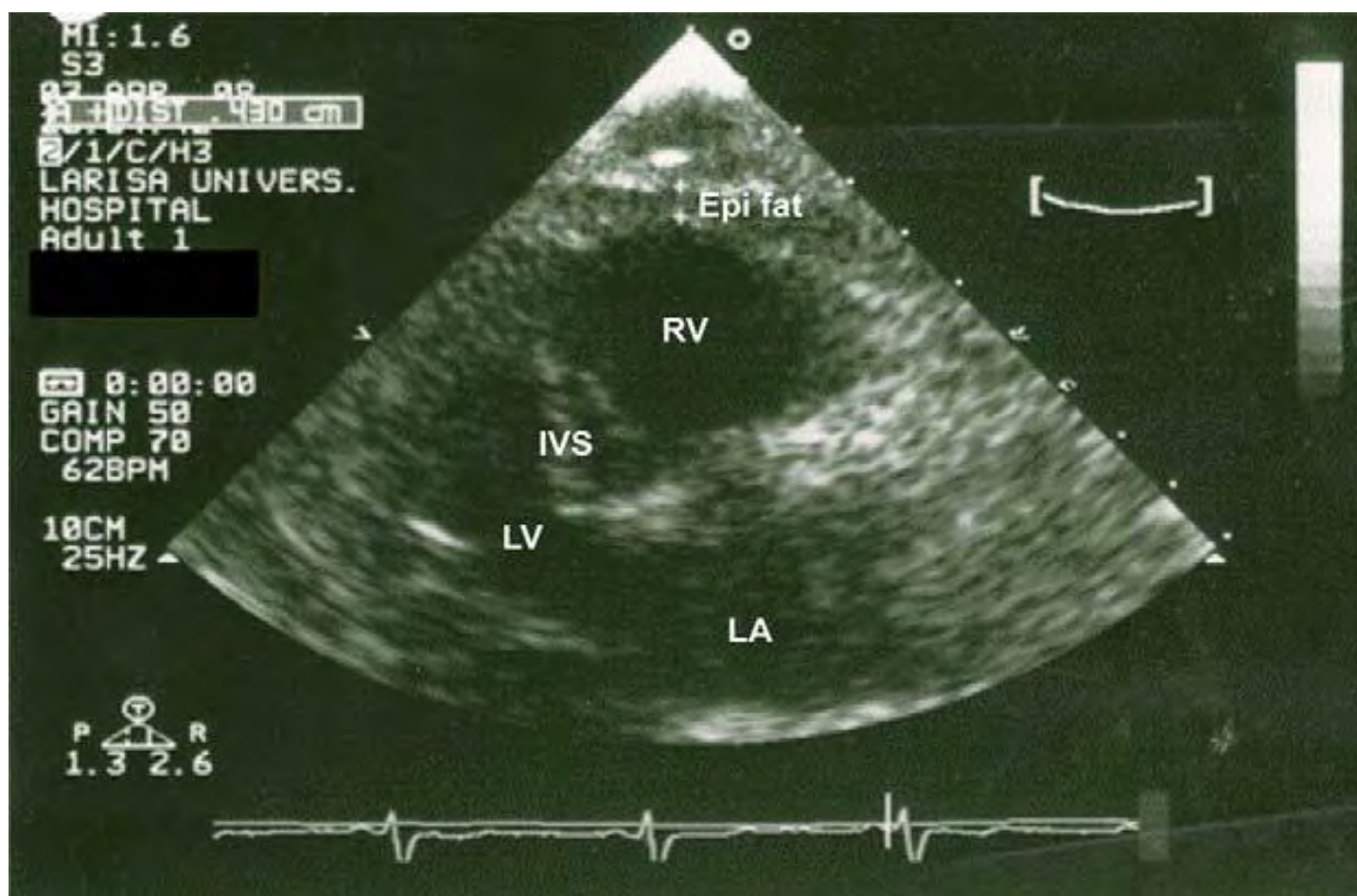
ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΚΑ	<30-50	97%	62%	71%
ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑ	100-400	90%	73%	75%
	>400	63%	91%	86%

Υπερηχογραφική εκτίμηση.

Τα διαθωρακικά υπερηχογραφήματα πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση απεικονιστικού μηχανήματος Hewlett-Packard Sonos 7500 το οποίο διαθέτει ηχημετατροπέα συχνότητας 1-3MHz. Όλες οι μετρήσεις των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων και των παραμέτρων της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας έρχονταν σε απόλυτη συμφωνία με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχογραφίας. Η εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως διενεργήθη με τη χρήση του κανόνα του Simpson, ενώ ελήφθη η μέση τιμή από 6 συνολικά μετρήσεις (3 από την κορυφαία τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων και 3 από την κορυφαία των δύο κοιλοτήτων). Η διαστολική λειτουργία εκτιμήθηκε με τη σχέση E/E' στο ιστικό έγχρωμο υπερηχογράφημα. Για τον υπολογισμό του επικαρδιακού λίπους χρησιμοποιήθηκε ο επιμήκης παραστερνικός άξονας, με τις

μετρήσεις να γίνονται σε συνθήκες ηρεμίας του εξεταζομένου. Το επικαρδιακό λίπος καθορίστηκε με βάση την απόσταση ανάμεσα στο μυοκάρδιο και τη σπλαχνική στοιβάδα του περικαρδίου που καλύπτει τη δεξιά κοιλία, στον επιμήκη παραστερνικό άξονα και στο ύψος του άξονα που διέρχεται από τον αορτικό δαχτύλιο, ενώ η μονάδα υπολογισμού του ήταν σε χιλιοστά. Ο αορτικός δαχτύλιος αποτέλεσε το ανατομικό σημείο για την ακριβή προτυποποίηση του σημείου μέτρησης. Ελήφθησαν οι μέσοι όροι από τις μετρήσεις στο τέλος της διαστολής τριών καρδιακών κύκλων και τα αποτελέσματα αυτά χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Όλες οι μετρήσεις εκτιμήθηκαν από δύο διαφορετικούς καρδιολόγους, τυφλά.

Εικόνα 15. Μέτρηση του επικαρδιακού λίπους κατά τον επιμήκη παραστερνικό άξονα.



Εργαστηριακός ποσοτικός προσδιορισμός των ορμονών ομοιόστασης.

Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς μάρτυρες παρέμειναν νηστικοί κατά τη διάρκεια της νύχτας (τουλάχιστον για 12 ώρες). Η συλλογή των δειγμάτων φλεβικού αίματος διενεργήθη κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 8 και 9 προ μεσημβρίας, με τους συμμετέχοντες ευρισκόμενους σε ύπτια θέση κατά τη φλεβοκέντηση και σε κατάσταση ηρεμίας, έτσι ώστε να μην ανιχνευθούν υψηλές τιμές ιδία των κατεχολαμινών. Δείγματα με εμφανή στοιχεία αιμόλυσης, ή λιπαιμίας δε χρησιμοποιήθηκαν. Ελήφθησαν 10 χιλιοστόλιτρα αίματος τα οποία μεταφέρθηκαν σε φιαλίδια με EDTA στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λαρίσης. Εκεί φυγοκεντρήθηκαν άμεσα και εγκαταστάθηκαν σε θερμοκρασία -50°C για περαιτέρω ανάλυση.

Τα ολικά επίπεδα λεπτίνης ορού μετρήθηκαν με τη χρήση διαγνωστικών αντιδραστηρίων (KIPMR44), παραγόμενων από την εταιρεία DIASource (Βέλγιο) και χρησιμοποιώντας τεχνική ανθρωπείας ραδιοανοσοανάλυσης. Το αντιδραστήριο της λεπτίνης εφαρμόζεται αποκλειστικά για τον προσδιορισμό αυτής, καθώς δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες πρωτεΐνες όπως η ινσουλίνη, ή ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης. Η ευαισθησία της διαδικασίας ανάλυσης της λεπτίνης είναι 0,1ng/ml, με εύρος βαθμονόμησης 0-64ng/ml και με μεταβλητότητα των εσω-δια αναλύσεων μικρότερη των 5,0 και 7,6% αντίστοιχα.

Τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος μετρήθηκαν με διαγνωστικά αντιδραστήρια επίσης παραγόμενα από την εταιρεία DIASource Europe SA και χρησιμοποιώντας τεχνική ραδιοανοσοανάλυσης. Το χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο αφορά αποκλειστικά τη μέτρηση της ανθρώπινης γκρελίνης καθώς δεν εμφανίζει καμία διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες πρωτεΐνες όπως η ινσουλίνη και ο αυξητικός παράγοντας αυτής. Διαθέτει ευαισθησία 40pg/ml, με

εύρος βαθμονόμησης 0-6400pg/ml, ενώ η ενδομεταβλητότητα και η διαμεταβλητότητα είναι μικρότερες από 5 και 7,5% αντίστοιχα.

Τα επίπεδα αντιπυονεκτίνης ορού προσδιορίστηκαν με τη χρήση αντιδραστηρίου ραδιοανοσοανάλυσης ανθρώπινης αντιπυονεκτίνης (LINCO Research, USA). Αυτό παρουσιάζει ευαισθησία 1ng/ml, με εύρος ανάλυσης 1-200ng/ml, ενώ η διασταυρούμενη αντίδραση με την πρωτεΐνη C1q είναι μικρότερη από 0,01%. Η ενδομεταβλητότητα και διαμεταβλητότητα των αναλύσεων είναι μικρότερες από 6,21 και 9,25% αντίστοιχα.

Τα επίπεδα των κατεχολαμινών ορού υπολογίστηκαν με τη χρήση διαγνωστικών αντιδραστηρίων (KIPL 1600) της εταιρείας BioSource Europe S.A και με εφαρμογή επίσης τεχνικής ραδιοανοσοανάλυσης. Η ευαισθησία των αντιδραστηρίων για τις τιμές της αδρεναλίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης ανέρχονταν σε 0,3, 1,5 και 0,8ng/ml αντιστοίχως. Οι σημαντικότερες διασταυρούμενες αντιδράσεις για την αδρεναλίνη ήταν η μετανεφρίνη (0,64%), για την νοραδρεναλίνη η νορμετανεφρίνη (0,48%) και για τη ντοπαμίνη η νοραδρεναλίνη (0,87%). Η ενδομεταβλητότητα και διαμεταβλητότητα των αναλύσεων ανέρχονταν για την αδρεναλίνη στο 4,6 και 6,1%, για τη νοραδρεναλίνη στο 4,6 και 6,1% και για τη ντοπαμίνη στο 6,1 και 13,4% αντιστοίχως.

Όλοι οι χρησιμοποιούμενοι τύποι αντιδραστηρίων εξετάστηκαν με βάση τα διεθνώς αξιολογημένα όρια. Ο χρησιμοποιούμενος ραδιενεργός ιχνηλάτης ήταν το ¹²⁵Ιώδιο (I-125, με χρόνο ημισείας ζωής 60 ημέρες και εκπομπή 35,5keV γ-ακτινοβολίας). Όλες οι αναλύσεις των δειγμάτων διενεργήθηκαν εις διπλούν για κάθε μετρούμενη βιολογική παράμετρο. Αν η απόκλιση ανάμεσα στα αποτελέσματα της διπλής αυτής ανάλυσης ενός δείγματος υπερέβαινε το 5%, η διαδικασία

μέτρησης επαναλαμβάνονταν. Αυτόματος γ μετρητής (τύπος: Cobra ii/5010, Packard USA) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ραδιενέργειας και τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων.

Στατιστική ανάλυση.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή και ή μείον μία σταθερά απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές αναλογικά. Η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για όλες τις συνεχείς μεταβλητές για τον καθορισμό της παρουσίας κανονικότητας. Για τη σύγκριση δεδομένων με κανονική κατανομή εφαρμόστηκε η δοκιμασία unpaired t-test, ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis. Οι διαφορές στις ποιοτικές μεταβλητές εκτιμήθηκαν με τη χρήση του χ^2 test. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιπέδων των ορμονών ομοιόστασης και προκειμένου να επιτευχθεί κανονική κατανομή αυτών, έγινε λογαριθμική μετατροπή των τιμών μέτρησης τους. Η συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του επικαρδιακού λίπους και διάφορες μεταβλητές εξετάστηκε με τη χρήση ανάλυσης δύο μεταβλητών (συσχέτιση Pearson). Οι προβλεπτικοί παράγοντες του επικαρδιακού λίπους εκτιμήθηκαν με τη χρήση μοντέλου ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης, λαμβάνοντας την κάθε τιμή του λίπους ως εξαρτώμενη μεταβλητή και όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους, δημογραφικές, υπερηχογραφικές και εργαστηριακές ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Δεδομένου ότι το επικαρδιακό λίπος θεωρείται από τη βιβλιογραφία ως αντιπροσωπευτικός δείκτης της συνολικής παχυσαρκίας και λαμβάνοντας υπόψη ότι ένας από τους επιδιωκόμενους στόχους είναι η διασαφήνιση της σχέσης αυτού με τα επίπεδα των ορμονών ομοιόστασης του βάρους, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά μοντέλα πολυμεταβλητών, χωρίς τη θεώρηση του δείκτη μάζας-σώματος ως ανεξάρτητης μεταβλητής, τόσο στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, όσο και στην ομάδα ελέγχου. Κατά συνέπεια ο δείκτης μάζας

σώματος θεωρήθηκε ως σταθερά μεταβλητή στα μοντέλα ανάλυσης πολυμεταβλητών. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε για τιμές $p < 0,05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν με τη χρήση του προγράμματος SPSS έκδοσης windows 17,0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

iii ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.

Δημογραφικά δεδομένα, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά αποτελέσματα.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο φύλο, την ηλικία, το BMI, τις τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσεως, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και τις περιμέτρους κοιλιακής χώρας και μηρού ανάμεσα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στους υγιείς μάρτυρες. Άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια ενεφάνισαν αυξημένες τιμές κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου και υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης συγκριτικά με τους μάρτυρες. Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας ήταν επίσης σημαντικά χαμηλότερο στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας 18(31,6%) ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη, 40(70,2%) ήταν υπέρτασικοί, 35(61,4%) ήταν καπνιστές και 32(56,1%) παρουσίαζαν υπερλιπιδαιμία. Η στεφανιαία αρτηριακή νόσος ήταν η κύρια αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας σε 43(75,4%) ασθενείς, ενώ σε 14(24,6%) πρωτεύον αίτιο ήταν η αρτηριακή υπέρταση. Κατά τη στιγμή της αρχικής εκτίμησης και ένταξης των ασθενών 20,13 και 24 από την ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας ευρίσκονταν αντίστοιχα στις κατηγορίες κατά κλινική κατάταξη Νέας Υόρκης I, II και III. Όλοι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ελάμβαναν στη φαρμακευτική τους αγωγή β αναστολείς, αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, 48(84,2%) ελάμβαναν ασπιρίνη και 50(87,7%) ευρίσκονταν υπό αγωγή με στατίνη.

Πίνακας 6.Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Μεταβλητή	Ασθενείς με ΚΑ	Μάρτυρες	P
Άνδρες,νο(%)	48(84)	48(75)	0,153
Ηλικία,έτη	68±12	64±11	0,067
BMI,kg/m ²	28,5±4,5	28,5±4,2	0,96
Περιφέρεια μέσης,cm	97±13	97±11	0,89
Περιφέρεια μηρού,cm	51±7	52±9	0,87
Συστολική αρτηριακή πίεση,mmHg	122±13	124±12	0,436
Διαστολική αρτηριακή πίεση,mmHg	69±7	70±7	0,49
Ολική χοληστερόλη,mg/dl	163±55	177±55	0,151
BNP,ng/ml	516±483	79±99	<0,01
hsCRP,mg/dl	1,6±2,3	0,8±1,5	0,02
Κλάσμα εξώθησης.%	37±9	54±8	<0,001

BMI: δείκτης μάζας σώματος, BNP: κοιλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, hsCRP: υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης και της γκρελίνης δεν διέφεραν ανάμεσα στις δύο ομάδες μελέτης.Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή

ανεπάρκεια σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα λογαριθμοποιημένα επίπεδα της λεπτίνης συνδέονται θετικά με το δείκτη μάζας σώματος και στις δύο ομάδες ($r=0,548$ $p<0.001$ στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και $r=0,410$. $p=0,001$ στην ομάδα ελέγχου), ενώ τα λογαριθμοποιημένα επίπεδα της γκρελίνης δεν εμφανίζουν καμία συσχέτιση ($r=-0,140$, $p=0,300$ και $r=-0,236$, $p=0,060$ στις αντίστοιχες ομάδες).

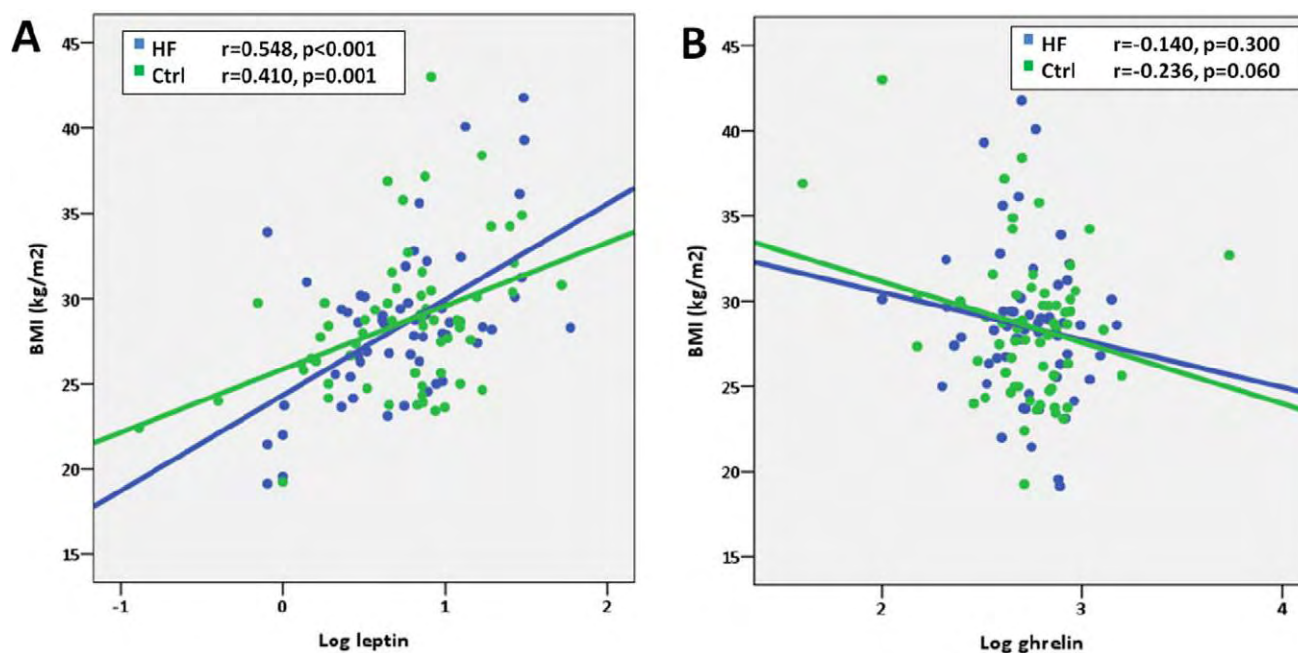
Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για τις συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών πλάσματος παρατίθενται σε ξεχωριστό πίνακα, γιατί ο αριθμός των ατόμων στα οποία υπολογίσθηκαν είναι μικρότερος από το συνολικό αριθμό των ατόμων της μελέτης. Όπως αναμένετο παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα νοραδρεναλίνης στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μάλιστα με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,042$). Αντιθέτως, δεν ανευρέθη στατιστικώς σημαντική διαφορά των επιπέδων αδρεναλίνης και ντοπαμίνης στις δύο ομάδες μελέτης ($p=0,91$ και $0,225$ αντιστοίχως).

Πίνακας 7.Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων για τις ορμόνες ομοιόστασης βάρους στις υπό μελέτη ομάδες.

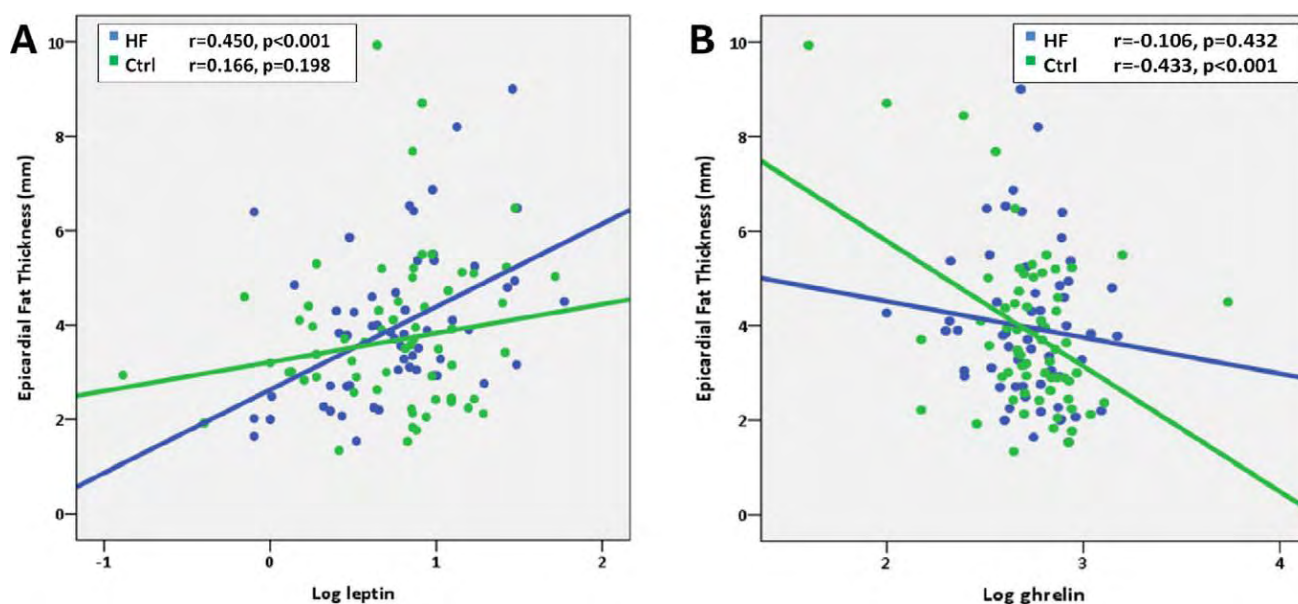
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ N ⁰ =64	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑ N ⁰ =57	P
Λεπτίνη,(ng/ml)	8,7±8,7	9±10,3	0,740
Γκρελίνη,(pg/ml)	661±661	592±286	0,761
Αντιπονεκτίνη,(μg/ml)	9,8±6,3	12,1±8,7	0,155

Πίνακας 8.Επίπεδα κατεχολαμινών πλάσματος στις υπό μελέτη ομάδες

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ N ⁰ =55	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑ N ⁰ =58	p
Αδρεναλίνη πλάσματος (pg/ml)	45,35±29,76	44,76±27,42	0,91
Νοραδρεναλίνη πλάσματος (pg/ml)	314,21±219,99	404,83±258,12	0,042
Ντοπαμίνη πλάσματος (pg/ml)	30,61±36,26	47,52±8,65	0,225



Γράφημα 3. Συσχέτιση των λογαριθμικών τιμών λεπτίνης (διάγραμμα A) και γκρελίνης (διάγραμμα B), με το δείκτη μάζας-σώματος (BMI), σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μπλε χρώμα) και σε υγιείς (ομάδα ελέγχου-πράσινο χρώμα).



Γράφημα 4. Συσχέτιση των λογαριθμικών τιμών λεπτίνης (διάγραμμα A) και γκρελίνης (διάγραμμα B) με το πάχος του επικαρδιακού λίπους, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μπλε χρώμα) και σε υγιείς (πράσινο χρώμα).

Πάχος του επικαρδιακού λίπους.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του καρδιακού λίπους παρουσιάζει καλή αναπαραγωγικότητα και επαναληψιμότητα (η ένδο και διάμεση σταθερά συσχέτισης παρατηρητή ήταν αντίστοιχα 0,95 και 0,94). Δεν ανιχνεύθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές μέτρησης του επικαρδιακού λίπους ανάμεσα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στους υγιείς μάρτυρες ($3,97 \pm 1,61$ έναντι $3,86 \pm 1,71$ mm, αντίστοιχα με βαθμό σημαντικότητας $p=0,7310$). Οι τιμές του επικαρδιακού λίπους παρουσίασαν σημαντική στατιστικά θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος και την περιφέρεια μέσης και μηρού στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους υγιείς μάρτυρες και στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού στη μελέτη (επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις κατηγορίες $p < 0,001$). Στους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις πλάσματος του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου και θετική με τις λογαριθμικές τιμές των συγκεντρώσεων της λεπτίνης ($r=-0,276$, $p=0,041$ και $r=0,450$, $p < 0,001$ αντίστοιχως). Στην ομάδα ελέγχου, το επικαρδιακό λίπος συσχετίσθηκε με τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης και τις λογαριθμικές τιμές των επιπέδων της γκρελίνης ($r=0,263$, $p=0,040$ και $r=-0,433$ $p < 0,001$ αντιστοίχως). Συνολικά και σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης το επικαρδιακό λίπος ενεφάνισε ισχυρή συσχέτιση με τις λογαριθμικές τιμές και των τριών ορμονών ομοιόστασης βάρους, δηλαδή της λεπτίνης, της αντιπονεκτίνης και της γκρελίνης και με στατιστική σημαντικότητα $p < 0,05$.

Δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της αδρεναλίνης ($p=0,265$) και της νοραδρεναλίνης ($p=0,610$), με το πάχος του επικαρδιακού λίπους στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της ντοπαμίνης και το επικαρδιακό πάχος ($p=0,021$), η οποία όμως χάνει την στατιστική της ισχύ στην παλίνδρομη ανάλυση μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος ($p=0,089$).

Παλίνδρομη ανάλυση πολυμεταβλητών η οποία θεώρησε το επικαρδιακό λίπος ως εξαρτώμενη μεταβλητή και το φύλο, την ηλικία, την κλινική κατάσταση κατά NYHA των ασθενών, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, την ολική χοληστερόλη, τα επίπεδα BNP, CRP και τις λογαριθμικές τιμές των επιπέδων λεπτίνης, γκρελίνης και αντιγονεκτίνης ως ανεξάρτητες μεταβλητές, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι λογαριθμικές τιμές της λεπτίνης και της γκρελίνης, καθώς και τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης είναι στατιστικώς σημαντικοί προγνωστικοί δείχτες του πάχους του επικαρδιακού λίπους. Όταν στις δύο ομάδες μελέτης χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και οι λογαριθμικές τιμές των επιπέδων γκρελίνης κατεδείχθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες των τιμών του επικαρδιακού λίπους στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ οι λογαριθμικές συγκεντρώσεις της γκρελίνης και τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης στην ομάδα ελέγχου. Έπειτα από διόρθωση με το δείκτη μάζας σώματος δεν παρέμεινε καμία στατιστικώς σημαντική παράμετρος πρόγνωσης του πάχους του επικαρδιακού λίπους στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας. Αντιθέτως τα λογαριθμικά επίπεδα της γκρελίνης και οι τιμές της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης διατήρησαν την προγνωστική τους αξία για τις τιμές επικαρδιακού λίπους στην ομάδα ελέγχου, ακόμα και μετά από διόρθωση με την εισαγωγή του δείκτη μάζας σώματος.

Πίνακας 9.Συσχέτιση διαφόρων μεταβλητών με το πάχος του επικαρδιακού λίπους

Μεταβλητή	Ασθενείς		Μάρτυρες		Συνολικός πληθυσμός	
	n ₀ =57		n ₀ =64		n ₀ =121	
	r	p	r	p	r	p
Ηλικία	-0,184	0,172	0,07	0,586	-0,045	0,628
LVEF	0,068	0,614	-0,23	0,067	-0,08	0,384
BMI	0,617	<0,001	0,51	<0,001	0,559	<0,001
Περίμετρος Μέσης	0,669	<0,001	0,649	<0,001	0,656	<0,001
Περίμετρος Μηρού.	0,534	<0,001	0,278	<0,001	0,38	<0,001
CRP	-0,066	0,633	0,263	0,04	0,081	0,388
BNP	-0,276	0,041	0,014	0,911	-0,138	0,134
Χοληστερόλη	-0,096	0,476	-0,086	0,497	-0,094	0,304
Λεπτίνη	0,362	0,006	0,164	0,203	0,266	0,003
Log λεπτίνης	0,45	<0,001	0,166	0,198	0,296	0,001
Αντιπυρονεκτίνη	-0,205	0,127	-0,233	0,067	-0,206	0,024
Log Αντιπυρονεκτίνης	-0,184	0,171	-0,273	0,031	-0,225	0,014
Γκρελίνη	-0,110	0,414	-0,095	0,457	-0,095	0,300
Log γκρελίνης	-0,106	0,432	-0,433	<0,001	-0,301	<0,001

Πίνακας 10.Ανάλυση πολλαπλής κατεύθυνσης προγνωστικών παραγόντων πάχους επικαρδιακού λίπους, χωρίς τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος ως ανεξάρτητης μεταβλητής.

Μεταβλητή	β-συμμεταβλητή	συστηματικό λάθος	t	p
Ασθενείς με ΚΑ				
(R²=0,26)				
Σταθερά	1,034	0,810	1,277	0,207
Λογάριθμος λεπτίνης	1,648	0,452	3,648	0,001
Διαβήτης	1,016	0,414	2,456	0,018
Υγιείς μάρτυρες				
(R²=0,252)				
Σταθερά	10,164	1,860	5,464	<0,001
Λογάριθμος γκρελίνης	-2,406	0,680	-3,539	0,001
hsCRP	0,323	0,125	2,579	0,013
Ολικός πληθυσμός				
(R²=0,187)				
Σταθερά	8,104	1,554	5,215	<0,001
Λογάριθμος λεπτίνης	1,398	0,363	3,852	<0,001
Λογάριθμος γκρελίνης	-1,551	0,553	-2,802	0,006
hsCRP	-0,829	0,396	-2,092	0,039

Μεταβλητές στην εξίσωση: Ηλικία, Κλάσμα εξώθησης, Διαβήτης, Ολική χοληστερόλη, BNP, λογάριθμοι λεπτίνης, γκρελίνης, αντιπυονεκτίνης, στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA.

Πίνακας 11.Ανάλυση πολλαπλής κατεύθυνσης προγνωστικών παραγόντων του επικαρδιακού πάχους, με τη θεώρηση του δείκτη μάζας σώματος ως σταθερής ανεξάρτητης μεταβλητής.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Β ΣΥΜΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΛΑΘΟΣ	ΤΙΜΗ t	p
-----------	----------------	-------------------	--------	---

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (R ² =0,370)				
ΣΤΑΘΕΡΑ	-2,574	1,202	-2,141	0,037
BMI	0,23	0,042	5,476	<0,001
ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (R ² =0,442)				
ΣΤΑΘΕΡΑ	2,944	2,349	1,254	0,216
BMI	0,185	0,043	0,001	<0,001
ΛΟΓΑΡΙΘΜΟΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	-1,675	0,617	0,009	0,009
ΥΨΗΛΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ C ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΙΝΗ		0,112	0,049	0,049
ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ (R ² =0,374)				
ΣΤΑΘΕΡΑ	0,461	1,732	0,791	0,791
BMI	0,217	0,03	<0,001	<0,001
ΛΟΓΑΡΙΘΜΟΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ	-1,016	0,491	0,041	0,041

Μεταβλητές εξίσωσης: Φύλο, ηλικία, κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, σακχαρώδης διαβήτης, ολική χοληστερόλη, κοιλικό νατριουρητικό πεπτιδίο, λογάριθμος λεπτίνης, λογάριθμος γκρελίνης, λογάριθμος αντιπυροκτινίνης, δείκτης μάζας σώματος, στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA.

Iv Συζήτηση

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, ως παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 6, συμφωνούν με τα ως τώρα δεδομένα που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στις τιμές του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και της CRP, ανάμεσα στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας και στην ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με αυτά παλαιότερων ερευνών, προσδίδοντας μεγαλύτερη αξιοπιστία στην παρούσα μελέτη.^{168,169,170,171} Σημειωτέα επίσης είναι και η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν β αναστολέα και αναστολέα του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης σε ποσοστό 100%, ενώ η λήψη στατίνης και ασπιρίνης ανέρχεται σε επίπεδα μεγαλύτερα του 80%. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί την υποκείμενη αιτία για την ύπαρξη της καρδιακής ανεπάρκειας στο 75,4% των ασθενών της μελέτης, εύκολα εξάγεται το συμπέρασμα της μέγιστης θεραπευτικής αγωγής των συμμετεχόντων. Από την άλλη δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής στις μετρούμενες τιμές των ορμονών, κυρίως της αντιπονεκτίνης, της λεπτίνης και των κατεχολαμινών. Το ενδεχόμενο αυτό δεν εξετάστηκε αναλυτικότερα κατά την εξαγωγή των αποτελεσμάτων, με πιθανή κάποια θεωρητικά επίδραση σε αυτά.

Επικαρδιακό λίπος.

Δεν ανευρίσκεται σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο πάχος του επικαρδιακού λίπους και την ηλικία. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τις περισσότερες αυτοπτικές μελέτες από τις οποίες υποστηρίζεται η μη μεταβολή του πάχους του επικαρδιακού λίπους έπειτα από την ηλικία των 40

ετών.^{132,133,172} Σημειώνεται ότι ο μέσος όρος ηλικίας τόσο των ασθενών, όσο και της ομάδας ελέγχου, είναι αρκετά μεγαλύτερος.

Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πάχους του επικαρδιακού λίπους με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, όπως το δείκτη μάζας σώματος και την περιφέρεια μέσης και μηρού, στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους υγιείς μάρτυρες, αλλά και στο συνολικό πληθυσμό της έρευνας. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η οποία υποστηρίζει τη συσχέτιση του πάχους του επικαρδιακού λίπους με το δείκτη μάζας σώματος με σχετικά μέτριας δύναμης σημαντικότητα σε μελέτες αυτοψίας, αλλά με ισχυρή στατιστικά σημαντικότητα σε υπερηχογραφικές μελέτες.^{173,156} Σε υγιείς ενήλικες, αλλά και σε ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη, το επικαρδιακό λίπος είναι περισσότερο στους παχύσαρκους, σε σχέση με τους πιο λεπτούς.¹⁷⁴ Το γεγονός ότι η ελάττωση του σωματικού βάρους επηρεάζει όχι μόνο το δείκτη μάζας σώματος, αλλά το πάχος του επικαρδιακού λίπους και μάλιστα περισσότερο σε σχέση με άλλα σημεία εναπόθεσης λίπους, υποστηρίζει τη σχέση αυτή, αλλά και τον ενεργό μεταβολικά χαρακτήρα του επικαρδιακού λίπους. Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν μικρότερο όγκο επικαρδιακού λίπους όπως αυτό υπολογίζεται από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, σε σχέση με παρόμοιας ηλικίας μάρτυρες, χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου οργανικής καρδιοπάθειας.¹⁷⁵

Είναι γνωστή η κοινή εμβρυολογική προέλευση του επικαρδιακού λίπους με το σπλαχνικό λίπος και το περιτοναϊκό-το οποίο με αρκετά καλή προσέγγιση μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της περιμέτρου μέσης.¹²⁷ Σαφώς όπως έχει αναγραφεί και στο γενικό μέρος της διατριβής υπάρχουν αρκετές διαφορές, με κυριότερη την εντονότερη μεταβολική δραστηριότητα των επικαρδιακών λιποκυττάρων (αυξημένη λιπόλυση, λιπογένεση) και την ύπαρξη διαφορετικών μεταβολικών οδών.¹³³ Η διαπίστωση σταθερής συσχέτισης ανάμεσα στο πάχος του επικαρδιακού

λίπους και στο δείκτη μάζας σώματος και στις δύο ομάδες μελέτης υποδηλώνει την παρουσία κοινών ρυθμιστικών οδών στο μεταβολισμό των λιποκυττάρων στις διάφορες ανατομικές περιοχές.

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση προκύπτει από τη μη ανεύρεση στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις τιμές της ολικής χοληστερόλης ανάμεσα στις δύο ομάδες σύγκρισης. Πιθανά κάποιο ρόλο να έχει και το υψηλό ποσοστό χρήσης στατινών στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Μειονέκτημα επίσης είναι το γεγονός της μη ανάλυσης διαφορών στη συχνότητα εμφάνισης της αρτηριακής υπέρτασης στις δύο ομάδες. Τα δύο αυτά μεγέθη αποτελούν κλινικές παραμέτρους της αντίστασης στην ινσουλίνη, φαινομένου υπεύθυνου για την εκδήλωση παχυσαρκίας, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων στο περιτοναϊκό και υποδόριο λίπος (υπερτροφία), μείωση του αριθμού αυτών λόγω αναστολής της διαδικασίας διαφοροποίησης των προγονικών μορφών τους σε ώριμα λιποκύτταρα και επίταση της παραγωγής και έκκρισης φλεγμονωδών παραγόντων.^{147,176,177} Η ανεύρεση ισχυρής στατιστικά θετικής συσχέτισης του επικαρδιακού πάχους με τις λογαριθμικές τιμές της λεπτίνης και αρνητικής με τις συγκεντρώσεις του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αξιοσημείωτη. Ιδιαίτερης όμως αξίας θεωρείται η παρουσία συσχέτισης, η οποία διατηρεί τη στατιστική της σημαντικότητα και μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος, των συγκεντρώσεων της CRP και των λογαριθμικών τιμών της γκρελίνης με το πάχος του επικαρδιακού λίπους στους υγιείς μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν την παρουσία στα επικαρδιακά λιποκύτταρα ρυθμιστικών οδών διαφορετικών από ότι στο λιπώδη ιστό άλλων περιοχών, στις οποίες φαίνεται να μετέχουν οι ορμόνες ομοιόστασης βάρους.

Αντιπονεκτίνη ορού.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης δεν επιβεβαίωσε τα εως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων αντιπονεκτίνης στους ασθενείς με χρόνια ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίασε υψηλότερες τιμές αντιπονεκτίνης σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να φθάσει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,155$ με όρια σημαντικότητας $p<0,05$). Μία μικρή μελέτη των Ohara et al σε 20 Ιάπωνες ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια κατέδειξε στατιστικά υψηλότερα επίπεδα της ολικής αντιπονεκτίνης πλάσματος σε σχέση με 10 υγιείς μάρτυρες, με ταυτόχρονη πτώση αυτών με την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.¹⁷⁸ Οι Tamura et al αναφέρουν σε δική τους σειρά αποτελούμενη από 54 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και 54 μάρτυρες, την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικά αυξημένης τιμής αντιπονεκτίνης (6,7 έναντι 14,6mg/ml), στους πρώτους.²⁴ Άλλη μελέτη με Καυκάσιους ασθενείς (George et al), επιβεβαίωσε τα ανωτέρω αποτελέσματα και μάλιστα σε μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.¹⁷⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι η βιβλιογραφία υποστηρίζει την ισχυρή προβλεπτική ικανότητα της αντιπονεκτίνης ως προς τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μάλιστα ανεξαρτήτως της ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας αυτής. Η παρούσα μελέτη δεν είναι προοπτική και κατά συνέπεια δε μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή αντίστοιχων ευρημάτων.

Τα αποτελέσματα της παρούσης εργασίας και πιο συγκεκριμένα η μη διαπίστωση στατιστικώς σημαντικών διαφορών στα επίπεδα των τιμών της αντιπονεκτίνης ορού στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δύναται να εξηγηθούν με βάση τα ακόλουθα: Α) Το ποσοστό των ασθενών με στεφανιαία νόσο είναι αρκετά υψηλό (75,4%). Δεδομένου ότι αρκετοί υποστηρίζουν την ελαττωμένη παρουσία αντιπονεκτίνης στους ασθενείς με στεφανιαία αρτηριοπάθεια, είναι δυνατόν αυτό το μεγάλο ποσοστό να οδηγήσει σε μη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων

της ορμόνης. Β) Η νεφρική ανεπάρκεια είναι ένας σημαντικός παράγοντας συν-νοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές κυκλοφορούσης αντιπονεκτίνης λόγω χαμηλού ρυθμού κάθαρσης, ενώ σε τελικά στάδια η νεφρική νόσος σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή της ορμόνης από το λιπώδη ιστό.^{180,181} Η σχετικά μικρή αναλογία ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας (ποσοστό 31%), δύναται να τροποποιήσει τα αποτελέσματα των μετρήσεων της ορμόνης, με συνέπεια τη μη σημαντική αύξηση των τιμών αυτής στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Γ) Δε συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καρδιακή καχεξία, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια σωματικού βάρους, ενώ συνδέεται με αυξημένες τιμές BNP και κυκλοφορούσας αντιπονεκτίνης, λόγω αυξημένης έκφρασης αυτής.¹⁸² Δ) Το σύνολο των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ελάμβανε στη φαρμακευτική του αγωγή β αναστολείς και μάλιστα σε ποσοστό 66% καρβεδιλόλη. Τα τελευταία έτη εργασίες αναφέρονται στην τροποποιητική δράση των β αναστολέων στην προγνωστική αξία της αντιπονεκτίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ άλλη μελέτη αναφέρει μείωση των επιπέδων αντιπονεκτίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε καρβεδιλόλη, σε συνδυασμό με βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας - βελτίωση που συνδέεται ισχυρότερα με την προαναφερθείσα μείωση και την αύξηση του BMI και λιγότερο με την παρατηρηθείσα ελάττωση των τιμών του BNP.^{183,184} Ίσως μεγαλύτερος αριθμός ασθενών να οδηγούσε σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα.

C- αντιδρώσα πρωτεΐνη

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση των επιπέδων της CRP στις δύο ομάδες. Η ανεύρεση στατιστικώς σημαντικά υψηλότερων επιπέδων της συγκεκριμένης πρωτεΐνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έρχεται σε συμφωνία με την

υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σε μία σειρά από 48 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανευρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα της CRP σε σχέση με 30 υγιείς μάρτυρες, ενώ σε μία μεγαλύτερη μελέτη με το 97% των συμμετεχόντων να ανήκει στην τάξη III κατά NYHA, η συγκεκριμένη πρωτεΐνη οξείας φάσης βρέθηκε να αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας.^{185,171}

Η προγνωστική της αξία διατηρείται και στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, όπως κατέδειξε πολυκεντρική Κορεάτικη προοπτική μελέτη σειράς με 1608 ασθενείς.¹⁸⁶ Εν' τούτοις επιδημιολογικές μελέτες όπως οι ανωτέρω δε μπορούν να δώσουν απαντήσεις σε ερωτήματα παθοφυσιολογίας και πιο συγκεκριμένα στο αν η CRP αποτελεί απλά προγνωστικό δείκτη της νόσου, ή μεσολαβητή στις διεργασίες εξέλιξης αυτής. Πειραματικά δεδομένα σε αρουραίους υποστηρίζουν τη διττή της δράση, αφ' ενός μεταβολική (αναστολή της επαγόμενης από την ινσουλίνη φωσφορυλίωσης του ISR-1 και συνεπώς της πρόσληψης της ορμόνης από τα περιφερικά μυικά κύτταρα), αφ' ετέρου φλεγμονώδης (αύξηση του οξειδωτικού κυτταρικού φορτίου το οποίο οδηγεί μέσω ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης, σε μειωμένη σύνθεση NO).^{187,188} Η περαιτέρω ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στις τιμές της CRP και το πάχος του επικαρδιακού λίπους στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι εύκολα κατανοητό με βάση την υπάρχουσα γνώση για αυξημένη φλεγμονώδη δράση του επικαρδιακού λίπους σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η αθηρωμάτωση.¹⁵⁸ Πιθανά τα αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης να οφείλονται σε αυξημένη έκκριση από άλλους ιστούς ή καρδιακή ανεπάρκεια ως συστηματική νόσος δύναται να προκαλέσει γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση. Αντίθετα και με την πρώτη θεώρηση παραδόξως, ανευρίσκεται συσχέτιση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των επιπέδων της CRP με το πάχος του επικαρδιακού λίπους στους υγιείς μάρτυρες. Η σχέση αυτή διατηρείται έπειτα από ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών και ύστερα από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος αν και πιο αδύναμη ($P=0,013$, $P=0,049$ αντιστοίχως). Ανάλογα

αποτελέσματα σε υγιείς αλλά παχύσαρκους ανθρώπους έχουν αναφερθεί. Οι Malavazos et al κατέγραψαν ότι σε φαινομενικά υγιείς παχύσαρκες γυναίκες, αυτές με πάχος επικαρδιακού λίπους άνω των 6,3mm είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP.¹⁸⁹ Επίσης σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση, το επικαρδιακό πάχος σχετίζεται με την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς.¹⁹⁰ Όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν τη μεταβολική δράση του επικαρδιακού λίπους, ακόμα και στους υγιείς ανθρώπους.

Γκρελίνη πλάσματος.

Τα επίπεδα της γκρελίνης πλάσματος ανευρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό καχεξία.¹⁹¹ Πιθανότερος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός είναι η εντονότερη φλεγμονώδης διεργασία και πιο συγκεκριμένα η αυξημένη παραγωγή κυτοκινών όπως ο TNF.¹⁹² Αντίθετα τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς καχεξία. Σε μελέτη 145 ασθενών των Yanbo Chen et al τα επίπεδα της γκρελίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και επιπλέον οι υψηλές τιμές της ορμόνης θεωρήθηκαν ως θετικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης.¹⁹³ Δεδομένων των καρδιοπροστατευτικών δράσεων της ορμόνης, η ύπαρξη θετικής συσχέτισης σε αυτήν την κατηγορία ασθενών των αυξημένων επιπέδων με πιο ευμενή πρόγνωση της νόσου, υποδηλώνει πιθανά την παρουσία μηχανισμού αντιρρόπησης με τη συμμετοχή της γκρελίνης. Σε κάποιες άλλες σειρές αντιθέτως, αναφέρθησαν στην ίδια κατηγορία ασθενών, υψηλές τιμές γκρελίνης με συνοδό αυξημένη αντίσταση στη δράση αυτής σε επίπεδο υποδοχέων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.¹⁹⁴ Τα αποτελέσματα μας δεν ανέδειξαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της ορμόνης στο πλάσμα ανάμεσα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και στους υγιείς μάρτυρες. Τονίζεται ότι στη μελέτη από την έναρξη της αποκλείσθηκαν ασθενείς με καρδιακή

καχεξία, γεγονός το οποίο δικαιολογεί με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία την μη ανεύρεση υψηλών τιμών της γκρελίνης στην ομάδα της καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα τελευταία έτη έχει αναγνωρισθεί και μελετηθεί η δράση της γκρελίνης στο λιπώδη ιστό τόσο σε *in vitro*, όσο και σε *in vivo* μελέτες, κυρίως σε ποντικούς και κουνέλια. Χρόνια χορήγηση οδηγεί σε αύξηση του σωματικού λίπους σε κουνέλια αλλά και σε ανθρώπους.¹⁹⁵ Ευοδώνει τη λιπογένεση, τη συσσώρευση λίπους στα κύτταρα του κοιλιακού λιπώδους ιστού μέσω ενεργοποίησης της οδού της AMP εξαρτώμενης κινάσης, ενώ ταυτόχρονα αναστέλει την επαγόμενη από την ισοπρωτερενόλη λιπόλυση αλλά και την οξείδωση των λιπαρών οξέων στα λευκά λιποκύτταρα.^{196,197,198} Φαίνεται επομένως ότι αποτελεί οδό εξοικονόμησης ενέργειας στον οργανισμό. Σε κλινικές μελέτες σε Καυκάσιους πληθυσμούς, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα είναι χαμηλότερες σε παχύσαρκους σε σχέση με λεπτούς εξεταζόμενους, κάτι το οποίο ισχύει και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{199,200} Επίσης σε παχύσαρκους ασθενείς τα επίπεδα της γκρελίνης είναι χαμηλότερα σε αυτούς που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.²⁰¹ Δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί η ύπαρξη κάποιου γενετικά καθοριζόμενου παράγοντα στη ρύθμιση και ομοιοστάση της ορμόνης. Από τις ανωτέρω κλινικές μελέτες πάντως πιθανολογείται η παρουσία κάποιας αρνητικής δράσης του λιπώδους ιστού στα, ευρισκόμενα στο θόλο του στομάχου, κύτταρα παραγωγής της ουσίας.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας αναδεικνύει για πρώτη φορά ισχυρή και μάλιστα αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα λογαριθμικά επίπεδα της γκρελίνης και το πάχος του επικαρδιακού λίπους στους υγιείς μάρτυρες. Η σημαντικότητα της σχέσης αυτής διατηρείται και μετά από την εισαγωγή του δείκτη μάζας σώματος ως σταθεράς ανεξάρτητης μεταβλητής. Έχει αναφερθεί ο βιοδραστικός χαρακτήρας του επικαρδιακού λίπους με την ικανότητα παραγωγής

κυτοκινών αλλά και αντιποκινών.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Έχει επίσης αποδειχθεί η ευρεία κατανομή των υποδοχέων της γκρελίνης στην καρδιά, αλλά και στα αγγεία, τόσο από μελέτες για πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όσο και από έρευνα για την ακριβή δράση στο μυοκάρδιο σε υγιείς μάρτυρες^{202,86,203}. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα μπορεί να υποδηλώνει επομένως την έκκριση και παραγωγή ουσιών από τα επικαρδιακά λιποκύτταρα, οι οποίες μετέχουν στο μεταβολισμό και την ομοιόσταση της γκρελίνης. Η διατήρηση μάλιστα αυτής της σημαντικότητας μετά και από τη διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος ($p < 0,001$), ο οποίος όπως αναφέρθηκε, βιβλιογραφικά σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα της ορμόνης και κατά συνέπεια θα μπορούσε να επηρεάσει τα εξαγόμενα συμπεράσματα, ενδυναμώνει την άποψη για το μεταβολικό χαρακτήρα του επικαρδιακού λίπους, τουλάχιστον όσον αφορά τις ρυθμιστικές οδούς ομοιόστασης της γκρελίνης. Η αρνητική αυτή συσχέτιση αφορά και το συνολικό πληθυσμό της μελέτης ($p = 0,041$) προσθέτοντας περαιτέρω ισχύ στα μέχρι τώρα συμπεράσματα. Αντιθέτως δε διαπιστώθηκε ανάλογη συσχέτιση στην ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια· ίσως οι όποιες συγκεκριμένες οδοί να απενεργοποιούνται κατά την παρουσία της νόσου.

Λεπτίνη ορού.

Εν'αντιθέσει με άλλες μελέτες, δεν αναδείξαμε αυξημένες τιμές λεπτίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι Doehner et al, αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ή χωρίς καχεξία σε σχέση με υγιείς.²⁰⁴ Η συσχέτιση αυτή μάλιστα συνοδεύεται και από στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές της πρωτεΐνης σύνδεσης της αυξητικής ορμόνης (GHBP) στην ίδια κατηγορία ανθρώπων, γεγονός το οποίο υποστηρίζει την πιθανή δράση της λεπτίνης ως ρυθμιστικού παράγοντα έκφρασης της ανωτέρω πρωτεΐνης. Σε άλλη σειρά οι Leyva et al κατέγραψαν υψηλότερες τιμές λεπτίνης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με υπερινσουλιαιμία, γεγονός το οποίο

μπορεί να υποδηλώνει αθροιστική δράση της ινσουλίνης στην παραγωγή της λεπτίνης.²⁰⁵ Ο Schulze αναφέρει σημαντικώς υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και του διαλυτού της υποδοχέα σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας και μάλιστα με συνοδές υψηλές συγκεντρώσεις TNF- α .²⁰⁶ Μία πιθανή εξήγηση των διαφορετικών αποτελεσμάτων της παρούσης μελέτης μπορεί να αποτελεί και το γεγονός της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και τα έως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα, είναι πιθανή η ύπαρξη ενός ρυθμιστικού συστήματος ανάδρασης ανάμεσα στη λεπτίνη και το συμπαθητικό σύστημα, με το τελευταίο να αναστέλει την παραγωγή της λεπτίνης από το λευκό λιπώδη ιστό.²⁰⁷

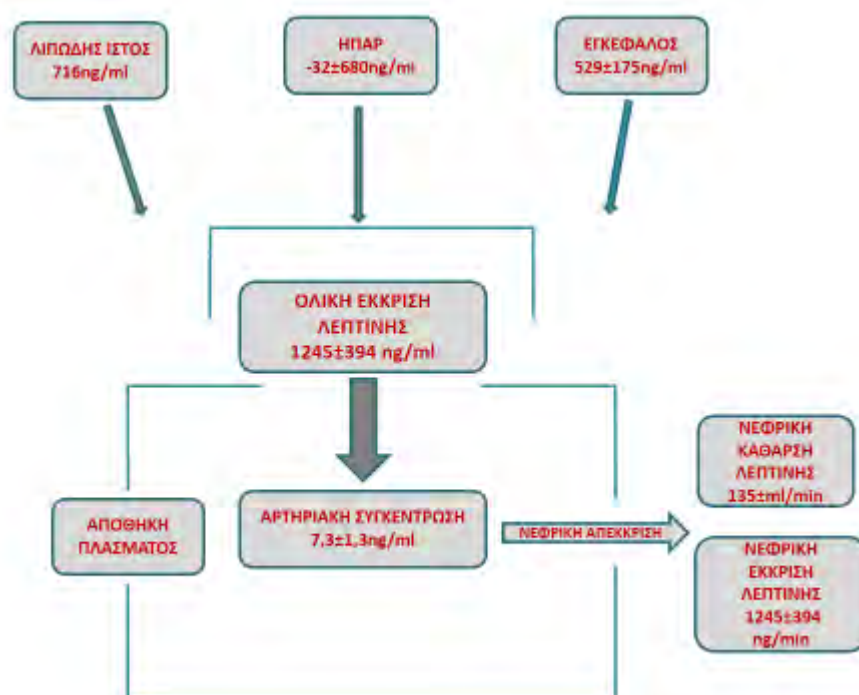
Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανευρέθη ανάμεσα στα επίπεδα της λεπτίνης και στο δείκτη μάζας σώματος τόσο στους ασθενείς ($r=0,548$ $r<0,001$), όσο και στους υγιείς μάρτυρες ($r=0,410$ $p=0,001$). Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία η οποία υποστηρίζει τη θετική αυτή συσχέτιση, τόσο με επιδημιολογικά, όσο και με πειραματικά δεδομένα. Ο Jequier αναφέρει ισχυρή σχέση της λεπτίνης πλάσματος με το σωματικό βάρος και το ποσό του λίπους, με αύξηση των επιπέδων της ορμόνης στους παχύσαρκους.²⁰⁸ Σε άλλη προοπτική μελέτη με 818 υγιείς ηλικιωμένους, οι τιμές της λεπτίνης παρουσίασαν πολύ ισχυρή συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος ($p<0,0001$).²⁰⁹ Φαίνεται επίσης ότι η υπερλεπτιναιμία μπορεί να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε φαινομενικά υγιείς ασθενείς. Μεγάλη προοπτική μελέτη με 4080 άνδρες χωρίς ανεπάρκεια, εκτός της συσχέτισης της ορμόνης με το δείκτη μάζας σώματος, κατέδειξε σημαντική συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο με τα επίπεδα της λεπτίνης, σημαντικότητα η οποία διατηρήθηκε ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος.²¹⁰ Σε πειραματικό επίπεδο έχει μελετηθεί ο μεταβολισμός της λεπτίνης σε περιπτώσεις

παχυσαρκίας με ενδιαφέροντα ευρήματα. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από διόγκωση των λιποκυττάρων λόγω συσσώρευσης λιπαρών οξέων (πιθανά μηχανισμός άμυνας προς αποτροπή των επιδράσεων της λιποτοξικότητας), ευόδωση των διεργασιών φλεγμονής από τα εντός του λιπώδους ιστού μακροφάγα και υπερέκκριση αντιποκινών, μεταξύ των οποίων και της λεπτίνης, από τα μεταβολικώς δραστικά λιποκύτταρα.^{211,212,213} Ο βαθμός της νεφρικής απέκκρισης της ορμόνης (η νεφρική οδός είναι η κύρια οδός αποβολής) φαίνεται να ελαττώνεται σε περιπτώσεις παχυσαρκίας, ενώ αντιθέτως αυξάνεται ο ρυθμός παραγωγής της από τον εγκέφαλο (δεδομένο το οποίο μεταβάλει την παλαιότερη αντίληψη περί αντίστασης στους υποδοχείς του υποθαλάμου).^{214,125} Από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητή η ανεύρεση υψηλότερων τιμών της λεπτίνης στους παχύσαρκους. Σημειώνεται επίσης ότι δεν έχει γίνει γνωστή η αλληλεπίδραση με το υπερενεργοποιημένο στην παχυσαρκία συμπαθητικό σύστημα, ενώ για το φαινόμενο της αντίστασης στη λεπτίνη, θεωρία η οποία διατυπώθηκε με την αναγνώριση των βασικών μεταβολικών δράσεων της ουσίας, έχουν προταθεί διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, με επικρατών αυτόν της αυξημένης δραστηριότητας των πρωτεϊνών του συστήματος SOCS-3. Η σύνδεση της λεπτίνης με τις πρωτεΐνες του SOCS-3 αναστέλει τη δράση του σηματοδοτικού καταρράκτη των JAK/STAT κινασών, με τελικό αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της ορμόνης και την περαιτέρω έκκριση της από τα λιποκύτταρα.²¹⁵

Καταδείξαμε συσχέτιση ανάμεσα στο πάχος του επικαρδιακού λίπους και τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από το είδος της αιτιολογίας της νόσου (ισχαιμική, ή μη ισχαιμική). Η συσχέτιση αυτή είναι μάλιστα τόσο ισχυρή, ώστε διατηρεί την ισχύ της και στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης ($p < 0,001$). Δεδομένου ότι τα επίπεδα της ορμόνης δε διέφεραν στις δύο ομάδες μελέτης, είναι δυνατό να υποτεθεί ότι το επικαρδιακό λίπος διαθέτει την ικανότητα απέκκρισης σε υψηλά ποσά λεπτίνης, ειδικά σε περιπτώσεις συστηματικών νόσων

με επίταση φλεγμονωδών διαδικασιών όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια.^{159,160,216} Η λεπτίνη έχει θεωρηθεί ως ορμονική απάντηση στη διεργασία αντιρρόπησης ενάντια στην καταστροφική διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης μέσω καρδιοπροστατευτικών ιδιοτήτων. Παρουσιάζει όμως και αντίθετες δράσεις καθώς σε μελέτη η εκκρινόμενη από το επικαρδιακό λίπος λεπτίνη φαίνεται να συμμετέχει στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μέσω της CRP πρωτεΐνης.²¹⁷ Εν τούτοις έπειτα από την εισαγωγή του δείκτη μάζας σώματος ως σταθερής ανεξάρτητης μεταβλητής, η ανωτέρω συσχέτιση χάνει τη στατιστική της σημαντικότητα. Πιθανότατα αντίστοιχες μεταβολές στη μεταβολική δραστηριότητα του εξωκαρδιακού λίπους και πιο συγκεκριμένα του κοιλιακού να είναι υπεύθυνες για αυτό το εύρημα.

Εικονα 16: Κινητική της λεπτίνης πλάσματος σε άνδρες με ευρύ φάσμα ορίων δείκτη μάζας σώματος. Οι περιοχικές τιμές έκκρισης υπολογίσθηκαν μέσω αρτηριοφλεβικών διαφορών. Τροποποιημένο από Physiological Society 2005.



Κατεχολαμίνες πλάσματος

Δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων ντοπαμίνης και επινεφρίνης πλάσματος ανάμεσα στην ομάδα των υγιών μαρτύρων και των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλωστε δεν υπάρχουν και παρά ελάχιστες έρευνες στη βιβλιογραφία οι οποίες να αναφέρονται στις δύο αυτές βιοαμίνες και τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα στην καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός φυσιολογικό δεδομένου ότι ο κύριος νευρομεταβιβαστής των γαγγλιονικών απολήξεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι η νορεπινεφρίνη. Η ντοπαμίνη αποτελεί πρόδρομη της νορεπινεφρίνης ουσία με κύρια εντόπιση εντός του κυτταροπλάσματος των συμπαθητικών νευρώνων, ενώ η επινεφρίνη παράγεται στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων από τη νορεπινεφρίνη.⁸⁷ Ειδικότερα για την επινεφρίνη αναφέρονται μόλις δύο παλαιότερες μελέτες, η πρώτη των Esler et al η οποία αναφέρει υψηλότερη απελευθέρωση επινεφρίνης από το μυοκάρδιο στους ηλικιωμένους σε σχέση με νέους μάρτυρες και μία δεύτερη (Lambert et al) με ανεύρεση αυξημένων ρυθμών εκχύλισης επινεφρίνης και των μεταβολιτών της στην έσω σφαγίτιδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός υποδηλωτικό αυξημένης δραστηριότητας των κεντρικών μονοαμινεργικών νευρώνων.^{218,219}

Αντιθέτως ανευρέθη στατιστικώς σημαντική διαφορά των συγκεντρώσεων της νορεπινεφρίνης ανάμεσα στις δύο ομάδες σύγκρισης ($p=0,042$), εύρημα που συμβαδίζει με αυτά αντίστοιχων μελετών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μετρήσεις της ορμόνης στο αρτηριακό πλάσμα.^{113,220} Το αποτέλεσμα αυτό το οποίο διατηρεί τη σημαντικότητα του παρά την παρουσία δεδομένων που θα δύνατο να το μεταβάλουν, όπως η σε ποσοστό 100% λήψη φαρμακευτικών παραγόντων τύπου β αναστολέων και αναστολέων του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης, επιβεβαιώνει τη γνώση για αυξημένη δράση του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως προτείνεται και στα νεώτερα παθοφυσιολογικά

μοντέλα της νόσου. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού της ορμόνης παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα, με κυριότερη την εξάρτηση των μετρούμενων συγκεντρώσεων πλάσματος από την κάθαρση και απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα-διεργασιών ευμετάβλητων σε διάφορες συνθήκες.^{112,221} Εν' τούτοις σε ανάλογα συμπεράσματα, δηλαδή αύξηση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης, έχουμε οδηγηθεί και με τις νεώτερες τεχνικές μέτρησης της ορμόνης στο τοπικό φλεβικό και αρτηριακό πλάσμα οργάνων όπως η καρδιά, οι περιφερικοί μύες ή τα νεφρά (organ specific noradrenaline spillover).²²²

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της νορεπινεφρίνης και στο πάχος του επικαρδιακού λίπους, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στις δύο επιμέρους κατηγορίες των συμμετεχόντων στη μελέτη. Είναι γνωστή η παρουσία νευρωνικού υποστρώματος στο επικαρδιακό λίπος· πιθανά ένας διαφορετικός υπολογισμός της νορεπινεφρίνης από το φλεβικό αίμα του στεφανιαίου κόλπου να οδηγούσε σε διαφορετικά αποτελέσματα.¹²⁶ Αντιθέτως σχετική έκπληξη εμφανίζει η παρουσία στο συνολικό πληθυσμό στατιστικά σημαντικής συσχέτισης της ντοπαμίνης με το επικαρδιακό λίπος. Η είσοδος του δείκτη μάζας σώματος σε ανάλυση παλινδρόμησης όμως εξαλείφει την ανωτέρω σημαντικότητα. Η ντοπαμίνη αποτελεί τον κύριο νευρομεταβιβαστή σε συστήματα και νευρικές οδούς (μεταιχμικού συστήματος, μεσεγκεφάλου, υποφλοιώδεις) οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής είτε μέσω μεταβολών της συμπεριφοράς σε θυμικό επίπεδο, είτε για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.^{223,224} Ως εκ' τούτου οι περισσότερες μελέτες για τη συγκεκριμένη ορμόνη αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα και περιλαμβάνουν τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης (PET) του εγκεφάλου. Δεν κρίνεται σκόπιμη η παράθεση περισσότερων στοιχείων για τον ακριβή μηχανισμό της αλληλεπίδρασης παχυσαρκίας και δυσλειτουργίας των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ΚΝΣ. Ίσως

η παρουσία πολυμορφισμού του υπευθύνου για τον D2 υποδοχέα γονιδίου να οδηγεί, μέσω διαταραχών στην έκφραση του D2 υποδοχέα, σε αύξηση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους.^{225,226} Σε κλινικές μελέτες αυξημένη πρόσληψη θερμίδων οδήγησε σε μειωμένη απελευθέρωση ντοπαμίνης από το ραβδωτό σώμα σε παχύσαρκους ασθενείς, όχι όμως και στους αντίστοιχους λεπτούς μάρτυρες, ενώ ανευρέθη στατιστικά ισχυρή αρνητική συσχέτιση των ορμονικών απαντήσεων με το δείκτη μάζας σώματος σε υγιείς εξεταζομένους.^{227,228} Δεν αναφέρονται όμως δεδομένα από μελέτες οι οποίες να έχουν χρησιμοποιήσει τιμές πλάσματος της ορμόνης.

Περιορισμοί της μελέτης.

Η μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Τα αποτελέσματα της υπέκεινται στην εμφάνιση στατιστικού λάθους τύπου β, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού συμμετεχόντων. Επίσης από την εργαστηριακή ανάλυση αποκλείσθηκαν δείγματα αίματος μη νηστείας, για την αποφυγή μεταβολών στην έκφραση των ορμονών ομοιόστασης βάρους από την πιθανή λήψη τροφής. Η πιθανή πρόσληψη, έστω και μικρής ποσότητας τροφής τις τελευταίες 12 ώρες προ της δειγματοληψίας κυρίως από τους υγιείς μάρτυρες δε μπορεί να αποκλεισθεί. Επομένως ένα τέτοιο ενδεχόμενο δύναται να επηρεάσει τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Τέλος για τον υπολογισμό των κατεχολαμινών, παρά τον τυποποιημένο χαρακτήρα της αιμοληψίας (πρωινή λήψη και σε ύπτια θέση), χρησιμοποιήθηκε αίμα από περιφερική φλέβα, γεγονός το οποίο λόγω της ιδιαίτερης κινητικής στον οργανισμό της νορεπινεφρίνης μπορεί να οδηγήσει στην εξαγωγή όχι απολύτως σωστών αποτελεσμάτων. Απαιτούνται συνεπώς μεγαλύτερες μελέτες για την επιβεβαίωση ή μη των αποτελεσμάτων της παρούσης.

Μελλοντικές προοπτικές.

Η σημασία αυτής της μελέτης έγκειται στην ανεύρεση συσχέτισης του πάχους του επικαρδιακού λίπους με τα επίπεδα της γκρελίνης πλάσματος σε υγιείς μάρτυρες. Έως τώρα έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες πρόγνωσης και επιβίωσης σε ασθενείς αλλά και υγιείς οι οποίες αφορούν την αντιπονεκτίνη, τη λεπτίνη και σε μικρότερο βαθμό τη γκρελίνη.^{20,25,27,66,67,68,69,186,193,210}

Είναι επίσης γνωστή από τη βιβλιογραφία η προγνωστική αξία της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης τόσο στη στεφανιαία νόσο, όσο και στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, προσθέτοντας μεγαλύτερη ισχύ στην προγνωστική αξία σε κλασικούς δείκτες όπως το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP).^{186,229}

Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στη Framingham Heart Study και συνεπώς αυξημένη θνητότητα σε υγιείς ανθρώπους.²³⁰ Λαμβάνοντας υπόψη ότι η υπερηχογραφική μέτρηση του επικαρδιακού λίπους σχετίζεται αρκετά καλά με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς και είναι εύκολα πραγματοποιήσιμη και επαναλήψιμη, είναι δυνατό μελλοντικά σχεδιασθούν και να εκτελεσθούν μελέτες πρόγνωσης νοσηρότητας, ή θνητότητας σε υγιείς ανθρώπους σε συνδυασμό με μετρήσεις των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος.

V Συμπεράσματα.

Συμπερασματικά στην παρούσα μελέτη που διενεργήθηκε σε Ελληνικό πληθυσμό διαπιστώθηκε συσχέτιση του πάχους του επικαρδιακού λίπους με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (δείκτη βάρους σώματος, περίμετρο μέσης και κοιλιακής χώρας) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς καχεξία και στην ομάδα των μαρτύρων. Στους υγιείς, τα επίπεδα της γκρελίνης πλάσματος και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης θεωρήθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες

του πάχους του επικαρδιακού λίπους, σχέση η οποία διατήρησε τη σημαντικότητα της ακόμα και μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος. Αντιθέτως η ανευρεθείσα συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με το πάχος του επικαρδιακού λίπους, απώλεσε τη στατιστική της ισχύ μετά από διόρθωση ως προς το δείκτη μάζας σώματος. Απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για την αποσαφήνιση των διάφορων μεταβολικών οδών στο επικαρδιακό λίπος και τη σύνδεση τους με τις ορμόνες ομοιόστασης βάρους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Reilly MP, Rader DJ.** The metabolic syndrome: More than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108:1546-1551.
2. **Friedman JM.** A war on obesity not the obese. *Science* 2003; 299:856-858.
3. **Nahano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M.** Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein, purified from human plasma. *J Biochem* 1996; 120:803-812.
4. **Stumvoll M, Tschrirer O, Fritche A, et al.** Association of the T-G polymorphism in adiponectin(exon 2) with obesity and insulin sensitivity; interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:37-41.
5. **Ruan H, Lodish HF.** Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor alpha. *Cytocine Factor Rev* 2003; 14:447-455.
6. **Fruebis J, Tsao TS, Javorchi S, et al.** Proteolytic cleavage product of 30kDa adipocyte complement-related protein, increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Nat Acad Science USA* 2001; 98:2005-2010.
7. **Heidemann C, Jun Q, Van Dam RM, et al.** Total and high molecular weight adiponectin and resistin in relation to the risk of type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med* 2008; 149:307-316.
8. **Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L, Lombers M.** Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532:345-350.

- 9. Berg AH, Combs TP, Scherer PE.** ACRP 30 adiponectin: an adipocine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-89.
- 10. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al.** Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins' evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459.
- 11. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al.** Complex distribution, not absolute amount of adiponectin correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279: 12152-12162.
- 12. Mueda N, Takahashi M, Funahashi T, et al.** PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50:2094.
- 13. Motoshima H, Ku X, Sinha MK, et al.** Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-5667.
- 14. Koerner A, Kratzch J, Kiess W.** Adipocytokines: leptin the classical resistin-the controversial adiponectin-the promising and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2005;19; 525-546.
- 15. Yamauchi T, Kamon J, Ho Y, et al.** Cloning of adiponectin receptors, that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-769.
- 16. Kharroubi J, Rasschuert J, Eizirik DL, Cnop M.** Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 200; 312:1118-1122.

- 17. Blucher M, Williams CJ, Kloting N, et al.** Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameter and is altered in response to physical training. *Diabetes Care*; 2007;38:3110-3115.
- 18. Dietrich Rothenbacher, Hermann Brenner, Winfried Marz, Wolfgang Koenig.** Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *European Heart Journal* 2005.
- 19. S Kojima, T Funakashi, T Sakamoto, S Miyamoto, J Hokamaki, I Kajiwara, S Sugiyama, M Yoshimura, K Fujimoto, Y Miyao, H Suefuji, A Kitagawa, N Ouchi, S Kihara, Y Matsuzawa, H Ogawa.** The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:667-668.
- 20. Keisuke Shioji, Soji Moriwaki, Yuzo Takeuchi, Takashi Uegaito, Satoro Mutsuo, Mitsuo Matsuda.** Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2007;71:675-680.
- 21. Kazuo Hara, Toshimasa Yamauchi, Yasushi Imai, Ichiro Manabe, Ryoza Nagai, Takashi Kadowaki.** Reduced adiponectin level is associated with severity of coronary artery disease. *Intern Heart J* 2007;48:149-153.
- 22. Naveed Satar, Goya Wannamethee, Nadeem Sarwar, Julia Tchernova, Lynne Cherry, A Michael Wallace, John Danesh, Peter H. Whincup.** Adiponectin and coronary heart disease. A prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006;114:623-629.
- 23. Yu Hatano, Masatoshi Matsumoto, Shizukiyo Ishikawa, Eiji Kajii.** Plasma adiponectin level and myocardial infarction: the JMS Cohort study. *J Epidemiol* 2009;9(2):49-55.

- 24. Toshihiro Tamura, Yutaka Furukawa, Ryoji Taniguchi, Yukihito Sato, Koh Ono, Hishanori Horiuchi, Yoshihisa Nakagawa, Toru Kita, Takeshi Kimura.** Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2007;71:623-670.
- 25. Takayoshi Tsutamoto, Toshinari Tamata, Hiroshi Sakai, Chitose Ishikawa, Masanori Fujii, Takashi Yamamoto, Minore Horie.** Total and molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2007;28:1723-1730.
- 26. An M Van Berendoncks, Anne Garnier, Paul Beckers, Vicky Y Hoymans, Nadine Possemiers, Dominique Fortin, Wim Martinet, Vivian Van Hoof, Christiaan J Vrints, Renee Ventura-Clapier, Vivian M Conraads.** Functional adiponectin resistance at the level of skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circulation Heart Failure* 2010;3:185-194.
- 27. Komai H, Shibata R, Juri M, Matsushita K, Ouchi N, Murohara T.** Plasma adiponectin as a predictive factor of survival after a bypass operation for peripheral arterial disease. *J Vac Surgery* 2009.
- 28. Rei Shibata, Noriyuki Ouchi, Toyoaki Murohara.** Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J* 2009;73:608-614.
- 29. Hirotsugu Mitsuhashi, Hiroshi Yatsuya, Koji Tamakoshi, Kunihiro Matsushita, Rei Otsuka, Keiko Wada, Kaichiro Sugiura, Seiko Takefuji, Yo Hotta, Takahisa Kondo, Toyoaki Murohara, Hideaki Toyoshima.** Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007;49:1448-1454.

- 30. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K.** Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2004;279:28670-28674.
- 31. Shibata R, Skurk S, Ouchi N, Galasso G, Kondo K, Ohashi T, et al.** Adiponectin promotes endothelial progenitor cell number and function. *FEBS Lett* 2008;582:1607-1612.
- 32. Nishimura M, Izumiya Y, Higushi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al.** Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. *Circulation* 2008;117:216-223.
- 33. Lin LY, Lin CY, Su TC, Liao CS.** Angiotensin II-induced apoptosis in human endothelial cells is inhibited by adiponectin through restoration of the association between endothelial nitric oxide synthase and hsr protein 90. *FEBS Lett* 2004;574:106-110.
- 34. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, et al.** Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005;280:18341-7.
- 35. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al.** Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277:37487-91.
- 36. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al.** Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.

- 37. 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;109:2046-49.
- 38. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, Kobayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al.** Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005;97:1245-52.
- 39. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al.** Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-2770.
- 40. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al.** Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384-9.
- 41. Fujita K, Maeda N, Somoda M, Ohashi K, Hibuse T, Nishizawa H, et al.** Adiponectin protects against angiotensin II-induced cardiac fibrosis through activation of PPAR-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:863-870.
- 42. Chan AY, Soltys CL, Young ME, Proud CG, Dyck JR.** Activation of AMP-activated protein kinase inhibits protein synthesis associated with hypertrophy in the cardiac myocyte. *J Biol Chem* 2004;279:32771-9.
- 43. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al.** Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096-1103.
- 44. Tsao L, Gao E, Jiao X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al.** Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007;115:1408-16.

- 45. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raaghay K, Eiras S, Rubio J, et al.** Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005;579:5163-5169.
- 46. Ahima R.S and Flier JS.** Leptin. *2000Annu Rev Physiol*;62:413-437.
- 47. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM.** Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18:399-419.
- 48. Peelman F, Van Beneden K, Zabeau L, Iserentant H, Ulrichts P, Defeau D, Verhee A, Catteeuw D, Elewaut D, Tavernier J.** Mapping of the leptin binding sites and design of a leptin antagonist. *J Biol Chem* 2004;279:41038-41046.
- 49. Wang M, Zhou Y T, Newgard CB, and Unger RH.** A novel leptin receptor isoform in rat. 1998 *FEBS Lett*;392:87-90.
- 50. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards J, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, et al.** Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271.
- 51. Gema Frühbeck.** Intracellular signaling pathways activated by leptin. *Biochem J*.2006;393:7-20.
- 52. Barr VA, Lane K and Taylor SI.** Subcellular localization and internalization of the four human leptin receptor isoforms. *J Biol Chem*.1999;274:21416-21424.
- 53. David L Morris and Liangyou Rui.** Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E1247-E1259.
- 54. Lappas M, Permezel M and Rice GE.** Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue

via nuclear factor-kb, peroxosomal proliferator-activated receptor- γ and extracellular regulated kinase $\frac{1}{2}$. *Endocrinology* 2005;146:3334-3342.

55. Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima R S, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB, Elmquist JK.

Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999;23:775-786.

56. Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Chandrakunnel A, Nillni EA, Bjorbaek C, Elmquist JK, Flier JS, Hollenberg AN.

Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J Clin Invest* 2001;107:111-120.

57. Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 2004;53:276-284.

58. Kulkarni RN, Wang ZL, Wang RM, Hurley JD, Smith DM, Ghatgei MA, Withers DJ, GardinerJV, Bailey CJ, Bloom SR.

Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rats and human islets and, in vivo, in mice. *J Clin Invest* 1997;100:2729-2736.

59. Muoio DM, Dohm JL, Fiedorek FT, Tapscott EB, Coleman RA. Leptin directly alters lipid

partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;46:1360-1363.

60. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, Mc Corkle K, Higa M, Zhou YT, Unger RH.

Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *Diabetes* 2004;53:276-284.

61. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human

endothelial cells. *FASEB J* 1999;13:1231-1238.

- 62. Sanchez-Margalet V, Martin Romero C, Santos-Alvarez J, Goderna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C.** Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells:mechanisms faction. Clin Exp Immunol 2003;133:11-19.
- 63. Schafer K, Halle M, Goeschen C, Dellas C, Pynn M, Loskutoff DJ, Konstantinides S.** Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:112-117.
- 64. Konstantinides S, Schafer K, Koschnik S, Loskutoff D.** Leptin-dependent aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. J Clin Invest 2001;108:1533-40.
- 65. Werner N, Nickenig G.** From fat to risk factor: The zigzag trek of leptin. Arteriol Thromb Vasc Biol 2004;24:7-9.
- 66. Wallace M, Mc Mahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N.** Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation 2001;104:3052-6.
- 67. Piatti P, Di Mario C, Monti L, Fragasso G, Sgura F, Caumo A, Setola E, Lucotti P, Galluccio E, Ronchi C, Origgi A, Zavorani I, Margonato A, Colombo A.** Association of insulin resistance, hyperleptinemia and impaired nitric oxid release with in-restenosis in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2003;108:2074-81.
- 68. Signal A, Farooqi S, Cole T, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas A, Deanfield J.** Influence of leptin on arterial didtensibility:A novel link between obesity and cardiovascular disease? Circulation 2002;106:1919-1924.

- 69. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis E, Johnson B, Somers V.** Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary arteriosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1819-24.
- 70. Lieb W, Sullivan L, Hariss T, Roubenoff R, Benjamin E, Levy D, Fox C, Wang T, Wilson P, Kannel W, Vasan R.** Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-616.
- 71. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Boyang Wang K, Ma-Li-Wang, Licinio J.** Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56(9):597-607.
- 72. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al.** Ghrelin a novel growth hormone releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255-4261.
- 73. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.** Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
- 74. McKee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH.** Cloning and characterization of two human G-protein-coupled receptor genes related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997;46:426-434.
- 75. Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, McKee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A.** Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 2001;14:9-14.

- 76. Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt Jr MJ, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA.** Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev.*1997;18:621-645.
- 77. Chen C, Wu D, Clarke IJ.** Signal transduction systems employed by synthetic GH-releasing peptides in somatotrophs. *J Endocrinol* 1996;148:381-386.
- 78. Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al.** The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.
- 79. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, et al.** A low dose of ghrelin stimulates growth hormone release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4552.
- 80. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al.** Ghrelin an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:227-232.
- 81. Liu YL, Malik NM, Sanger GJ, Andrews PL.** Ghrelin alleviates cancer chemotherapy-associated dyspepsia in rodents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:326-333.
- 82. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, et al.** Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002;159:1029-1037.
- 83. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Abe I, Iida M.** Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits. *Hypertension* 2002;40:694-969.
- 84. Nagaya N, Miyatake K, Uematsu M, et al.** Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5854-5859.

- 85. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, Hosoda H, Hirota H, Ishida H, Mori H, Kangawa K.** Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104:1430-1435.
- 86. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K.** Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:3674-3679.
- 87. Ιατρική Φυσιολογία Guyton 8^η έκδοση 1992.**
- 88. Eisenhofer G, Kopin JJ, Goldstein D.** Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Rev* 2004;56:331-349.
- 89. Ahlquist RP.** A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
- 90. Heart Physiology 4th edition. Opie L 2004.**
- 91. Davis E, Loiacano R, Summers RJ.** The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta adrenergic system. *British Journal of Pharmacology* 2008;154:584-597.
- 92. Lands AM, Arnold A, Mc Auliff JP, et al.** Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967;214:597-598.
- 93. Del Monte F, Kaumann AJ, Poole-Wilson PA, et al.** Coexistence of functioning beta₁- and beta₂-adrenoreceptors in single myocytes from human ventricle. *Circulation* 1993;88:854-863.

- 94. Buxton BF, Jones CR, Molenaar P, Summers RJ.** Characterization and autoradiographic localization of b-adrenoreceptor subtypes in human cardiac tissues. *Br J Pharmacol* 1987;92:299-310.
- 95. Lionel Opie.** The neuroendocrinology of congestive heart failure. *Cardiovascular Journal of South Africa* 2002;13:171-178.
- 96. Guimaraes S, Moura D.** Vascular adrenoreceptors :an update. *Pharmacol Rev* 2001;53(2):319-356.
- 97. Emorine LJ, Marullo S, Briend Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al.** Molecular characterization of the human b₃-adrenergic receptor. *Science* 1989;245:1118-1121.
- 98. Summers RJ, Papaioannou MJ, Harris S, Evans BA.** Expression of b₃ adrenoreceptor mRNA in rat brain. *Br J Pharmacol* 1995;116:2547-2548.
- 99. Moniotte S, et al.** Upregulation of beta₃-adrenoreceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* 2001;103:1649-1655.
- 100. Graham RM, Perez DM, Hwa J, Piascic MT.** Alpha-1 adrenergic subtypes. Molecular structure, function and signaling. *Circ Res* 1996;78(5):737-749.
- 101. Jensen BC, Swigart BM, Laden ME, De Marco T, Hoopes C, Simpson PC.** The a-1D is the predominant alpha-1 adrenergic receptor subtype in human epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(13):1137-1145.
- 102. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, et al.** International union of pharmacology nomenclature of adrenoreceptors. *Pharmacol Rev* 1994;46:121-136.

- 103. Lefkowitz RJ.** Clinical implications of basic research. G proteins in medicine. *N Engl J Med* 1995;332:186-187.
- 104. Hwang K-C, Gray CD, Sweet WE, et al.** A₁ adrenergic receptor coupling with G_h in the failing human heart. *Circulation* 1996;94:718-726.
- 105. Berridge MJ.** Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993;361:315-325.
- 106. Cohn J, Levine T, Olivari M, 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.
- 107. Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, Hastings J, Johnston L, Kaye DM.** Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation* 2002;105:1031-1033.
- 108. Unger T, Rockhold RW, Kaufmann Buhler I, et al.** Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on the brain. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg 1981:55-79.
- 109. Opie L, Thandroyen FT, Muller CA, Bricknell OL.** Adrenaline induced oxygen wastage and enzyme release from working rat heart. Effects of calcium antagonism, beta-blockade, nicotinic acid and coronary artery ligation. *J Moll Cell Cardiol* 1979;11:1073-1094.
- 110. Brislow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al.** Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982;307:205-221.
- 111. Kaye D, Esler M.** Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovascular Research* 2005;66:256-264.

- 112. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G.** Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 1990;70:963-85.
- 113. Haking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Korner PI.** Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615-21.
- 114. Liang CS.** Cardiac sympathetic nerve terminal function in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(7):921-927.
- 115. Bohm M, La Rosee K, Schwinger RH, Erdmann E.** Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:146-53.
- 116. Blakely RD, De Felice LJ, Hartzell HC.** Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:334-337.
- 117. Liang C, Rounds NK, Dong E, Stevens SY, Shite J, Qin F.** Alterations by norepinephrine of cardiac sympathetic nerve terminal function and myocardial β -adrenergic receptor sensitivity in the ferret: normalization by antioxidant vitamins. *Circulation* 2000 ;102:96-103.
- 118. Kaye DM, Vaddadi G, Gruskin SL, Du XL, Esler MD.** Reduced myocardial nerve growth factor expression in human and experimental heart failure. *Circ Res* 2000;86:E80-4.
- 119. Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM.** Evidence for functional presynaptic α -2 adrenoreceptors and their down-regulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1246-51.

- 120. Bray GA.** Autonomic and endocrine factors in the regulation of energy balance. *Fed Proc* 1986;45:1404-1410.
- 121. Young JB, Mac Donald IA.** Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:959-967.
- 122. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, Wiesner GH, Brunner La Rocca, Esler MD.** Neural mechanisms in human obesity related hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1125-1133.
- 123. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler MD.** Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997;96:3423-3429.
- 124. Dunbar JC, Hu Y, Lu H.** Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-2043.
- 125. Eikelis N, Lambert G, Wiesner G, Kaye D, Schlaich M, Morris M, Hastings J, Socratous F, Esler M.** Extra adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E744-752.
- 126. Sacks H, Fain J.** Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007;153:907-917.
- 127. Ho E, Shimada Y.** Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579-585.
- 128. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM.** Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-543.

- 129. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC.** Quantative measurement of normal and excessive subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic voltage. *Am J Cardiol* 1995;76:414-418.
- 130. Gabella G.** Cardiovascular system: *Dev Biol* 1978;66:579-585.
- 131. Abbara S, Desai JC, Riccardo CC, et al.** Mapping epicardial fat with multidetector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol* 2005;57:417-422.
- 132. Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN .** Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005;46:98-104.
- 133. Rabkin S W.** Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews* 2007;8:253-261.
- 134. Kessels K, Cramer MJ, Veldhuis B.** Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging:an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart* 2006;92:262.
- 135. Keegan J, Gatehouse PD, Yang G-Z, Firmin DN.** Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correlation for through –plane motion using selective fat only excitation. *J Magnetic Resonance Imaging* 2004;20:953-960.
- 136. Arora RC, Waldmann M, Hopkins DA, Armour JA.** Porcine intrinsic cardiac ganglia. *Anat Rec A Discov Moll Cell Evol Biol* 2003;271:249-258.
- 137. Schaffer JE.** Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.*2003;14:281-287.

- 138. Mc Gavrock JM, Victor RG, Unger RH, et al.** Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517-524.
- 139. Guzzardi M, Iozzo P.** Fatty heart, Cardiac Damage, and Inflammation. *Rev Diabet Stud* 2011;8(3):403-417.
- 140. Fauconnier J, Andersson DC, Zhang SJ, Lanner JT, Wibom R, Katz A, Bruton JD, Westerblad H.** Effects of palmitate on Ca handling in adult control and ob/ob cardiomyocytes: impact of mitochondrial reactive oxygen species. *Diabetes* 2007;56(4):1136-1142.
- 141. Young ME, Guthrie PH, Razeghi P, Leighton B, Abbasi S, Patti S, Youker KA, Taegteyer H.** Impaired long chain fatty acid oxidation and contractile dysfunction in the obese Zucker rat heart. *Diabetes* 2002;51(8):2587-2595.
- 142. Haemmerle G, Lass A, Zimmerman R, Gorkiewicz G, Meyer C, Rozman J, Heldmaier G, Maier R, Theussi C, Eder S, et al.** Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase. *Science* 2006;312(5774):734-737.
- 143. Chen L, Knowlton AA.** Mitochondria and heart failure: new insights into an energetic problem. *Minerva Cardioangiol* 2010;589(2):213-229.
- 144. Essop MF, Razeghi P, McLeod C, Young ME, Taegtmayer H, Sack MN.** Hypoxia-induced decrease of UCP3 gene expression in rat heart parallels metabolic gene switching but fails to affect mitochondrial respiratory coupling. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314(2):561-564.
- 145. Park TS, Hu Y, Noh HL, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, Tuinel J, Homma S, Jiang XC, Abel ED, et al.** Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res.* 2008;49(10):2101-2112.

- 146. Iozzo Patricia.** Myocardial, Perivascular and Epicardial fat. *Diabetes Care (Suppl.2):s371-s379* 2011.
- 147. Birgit Gustafson.** Adipose tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:332-341.
- 148. Judkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA.** Vasocrine signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005;365:1817-20.
- 149. Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, Wolford D, Samaha J.** Depot specific overexpression of proinflammatory, redox, endothelial cell, and angiogenic genes in epicardial fat adjacent to severe stable coronary atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord* 2011.
- 150. Iacobellis G, Willens HJ.** Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1311-1319.
- 151. Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, et al.** Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers:the Framingham Heart Study. *Obesity* 2010;18:1039-1045.
- 152. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K.** Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol* 2009;106:5-11.
- 153. Jonker JT, Lamb HJ, van der Meer RW, et al.** Pioglitazone compared with metformin increases pericardial fat volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*2010;95:456-460.
- 154. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, et al.** Visceral adiposity and arterial stiffness:echocardiographic epicardial fat thickness reflects better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:549-555.

- 155. Chaowalit N, Somers VK, Pelikka P, Rihal CS, Lopez-Himenez F.** Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006;186:354-359.
- 156. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al.** Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.
- 157. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, et al.** Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J* 2009;73:1927-33.
- 158. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al.** Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory markers. *Circulation* 2003;108:2460-6.
- 159. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al.** Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1.
- 160. Langeberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschiffer J, Barrett-Connor E.** Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006;29:1363-9.
- 161. Attanasio P, Anker SD, Doehner W, von Haehling S.** Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:224-230.
- 162. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, et al.** Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase-C-beta pathway. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2010;30:1711-7.

- 163. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al.** Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- 164. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al.** Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2003;23:85-9.
- 165. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al.** Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;29:251-5.
- 166. Khawaja T, Greer C, Chokshi A, et al.** Epicardial fat volume in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2011;108:397-401.
- 167. Anker SD, Coats AJS.** Cardiac cachexia. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrinic activation. *Chest* 1999;115:836-847.
- 168. Han;Na Kim, Januzzi Jr.** Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123:2015-19.
- 169. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L.** Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction on plasma terminal proBNP. *Heart* 2000;83:278.
- 170. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al.** Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004.
- 171. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Bruggink A, Badings E, Voors A, de Boer LA, van Veldhuisen DJ, van Wijngaarden J, Van der Meer P.** Incremental prognostic power of novel biomarkers in patients with chronic advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2013;112:831-7.

- 172. Schejbal V.** Epicardial fat tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumonologie* 1989;43:490-99.
- 173. Corradi D, Maestri R, Calleggeri S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, Bordi C.** The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313-316.
- 174. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, et al.** Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4472-82.
- 175. Doesch C, Haghi D, Fluchter S, et al.** Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:40.
- 176. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U.** Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal adiposity-role of Wnt, TNF- α and inflammation. *Diabetes* 2009.
- 177. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, Jansson PA, Smith U.** High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res* 2004;12:454-460.
- 178. Ohara T, Hashimura K, Asakura M, Ogai A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Sonoda M, Nishizawa H, Funahashi T, Kitakaze M.** Dynamic changes in plasma total and high molecular weight adiponectin levels in acute heart failure. *J Cardiol* 2011;58:181-190.
- 179. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, Grossman E, Sheps D, Keren G, Roth A.** Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;92:1420-1424.

- 180. Komura N, Kihara S, Sonoda M, Maeda N, Tochino Y, Funahashi T, Shimomura I.** Increment and impairment of adiponectin in renal failure. *Cardiovascular Research* 2010;86:471-477.
- 181. Cantarin MM, Waldman S, Doria C, Frank A, Maley W, Ramirez C, Keith S, Falkner B.** The adipose tissue production of adiponectin is increased in end stage renal disease. *Kidney Int* 2013;83:487-494.
- 182. Araujo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P.** Adiponectin is increased in cardiac cachexia irrespective of body mass index. *Eur J Heart Fail* 2009;11:567-572.
- 183. Van Berendoncks, Beckers P, Hoymans V, Possemiers N, Coenen S, Elseviers M, Vrints C, Conraads M.** Beta blockers modify the prognostic value of adiponectin in chronic heart failure. *Intern J Cardiol* 2011;150:296-300.
- 184. Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M.** Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2009;73:1067-1073.
- 185. Rajendiran US, Ananthanarayanan RH, Satheesh S, Rajappa M.** Elevated levels of serum sialic acid and high sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci* 2014;71:29-32.
- 186. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Jeon S, Oh BH, et al.** Prognostic value of C-reactive protein as an inflammatory and N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a neurohumoral marker in acute heart failure. *Am J Cardiol* 2014;113:511-17.

- 187. D'Alessandris C, Lauro R, Presta I, Sesti G.** C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substate-1 on Ser307 and Ser612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signaling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia* 2007;50:840-49.
- 188. Pravenec M, Kajiya T, Zidek V, Landa V, Mlejnek P, Simakova M, Silhavy J, Maliska H, Kurtz T et al.** Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. *Hypertension* 2011;57(4).
- 189. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E, et al.** Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:523-30.
- 190. Turak O, Ozcan F, Canpolat U, Aydogdu S, et al.** Increased echocardiographic epicardial fat thickness and high sensitivity CRP level indicate diastolic dysfunction in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press Monit* 2013;18:259-64.
- 191. Xin X, Ren AJ, Zhenq X, Qin YW, Zhao XX, Yan WJ, Guo ZF.** Disturbance of circulating ghrelin and obestatin in chronic heart failure patients especially in those with cachexia. *Peptides* 2009;30:2281.
- 192. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh X, Ytani C, Kangawa K.** Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034.

- 193. Chem Y, Ji wu Y, Zhang A, Zhao Chun-hua, et al.** Prognostic value of plasma ghrelin in predicting the outcome of patients with chronic heart failure. *Archives of Medical Research* 2014;45:263.
- 194. Lund L, Williams J, Freda P, LaManca J, Lejemtel T, Mancini D.** Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation. *European Journal of Heart Failure*.2009;11:789.
- 195. Tchöp M,Smiley DL, Heiman ML.**Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
- 196. Kola B, Grossman A, Korbonits M.** The role of AMP-activated protein kinase in obesity. *Frontiers of Hormone Research* 2008;36:198-211.
- 197. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E.** Ghrelin and desacyl ghrelin both inhibit isopreterenol induced lipolysis in rar adipocytes via a non type 1a growth hormone secretagogue receptor. *European Journal of Pharmacology* 2004;498:27-35.
- 198. Thompson NM, Gill DA, Daview R, et al.** Ghrelin and desoctanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor.*Endocrinology* 2004;145:234-242.
- 199. Tchop M, Weyer P, Tataranni A, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML.** Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
- 200. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkköe S, Kauma H, Kesäniemi YA Ukkola O.** Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546-2553.

- 201. St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, et al.** Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:264-269.
- 202. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G.** Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrin Metab* 2000;85:3803-3807.
- 203. Vestergaard ET, Andersen NH, Hansen TK, Rasmussen LM, Moller N, Sorensen KE, Sloth E, Jorgensen JOL.** Cardiovascular effects of intravenous ghrelin infusion in healthy young men. *Am J Pysiol Heart Circ Pysiol* 2007;293:3020-3026.
- 204. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, Godslad I, Egerer K, Cicoira M, Florea VG, Bolger AD, Anker S, Strasburger CJ.** Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *European Journal of Cardiology* 2001;145:727-735.
- 205. Leyva F, Anker DS, Egerer K, Kox S, Coats AJS.** Hyperleptinaemia in chronic heart failure. *European Heart Journal* 1998;19:1547-1551.
- 206. Schulze PC, Kratzsh J, Linke A, et al.** Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *European Journal Heart Failure* 2003;5:33-40.
- 207. Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV.** Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* 1998;57:413-419.
- 208. Jequier E.** Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388.
- 209. Lieb W, Sullivan L, Harris T, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D, Fox C, Wang T, Wilson P, Kanell W, Vasan R.** Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-616.

- 210. Wannamethee SG, Shaper AG, Chh MB, Whincup P, Lennon L, Sattar N.** Obesity and risk of incident of heart failure in older men, with and without pre-existing coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1870-1877.
- 211. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H.** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
- 212. Di Gregorio GB, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Varma V, Lu T, Miles LM, Ranganathan G, Peterson CA, McGehee RE, Kern PA.** Expression of CD68 and macrophage chemoattractant protein-1 genes in human adipose and muscle tissues: association with cytokine expression, insulin resistance and reduction by pioglitazone. *Diabetes* 2005;54:2305-2313.
- 213. Kim JY, van de WE, Laplante M, Azzara A, Trujillo MA, Hofmann SM, Schraw T, Durand JL, Li H, Jelicks LA, Mehler MF, Hui DY, Deshaies Y, Shulman GI, Schwartz GJ, Scherer PE.** Obesity associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007;117:2621-2627.
- 214. Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G, Kaye D, Seals D, Lambert G.** Leptin in human plasma is derived in part from the brain and cleared by the kidneys. *Lancet* 1998;351:879.
- 215. Bjorbaek C, El Hasimi K, Franz JD, Flier JS.** The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999;274:3059-3065.
- 216. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al.** Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999;34:1047-52.

- 217. Payne GA, Borbouse L, Kumar S, et al.** Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2010;30:1711-1717.
- 218. Esler M, Kaye D, Thompson J, Jennings G, Cox H, Turner A, Lambert G, Seals D.** Effects of aging on epinephrine secretion and regional release of epinephrine from the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):435-42.
- 219. Lambert G, Kaye D, Lefkowitz J, et al.** Increased central venous system monoamine neurotransmitter turnover and its association with sympathetic nervous activity in treated heart failure patients. *Circulation* 1995;92:1813-8.
- 220. Thomas JA, Marks BH.** Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;41:233-243.
- 221. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Jennings G, Esler M.** Plasma noradrenaline responses to head-up tilt are misleading in autonomic failure. *Hypertension* 1992;19:628-633.
- 222. Floras J.** Sympathetic nervous system activation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:375-85.
- 223. Blum K, Thanos P, Gold M.** Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome. *Frontiers in psychology* 2014;5. Article 919:1-11.
- 224. Ja Hyun Baik.** Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *BMB reports*. 2013;46(11):519-526.
- 225. Ritchie T and Noble EP.** Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochem Res* 2003;28:73-82.

- 226. Martinez D, Broft A, Foltin R, Slifstein M, Hwang D, Huang Y, Perez A, Frankle W, Cooper T, Kleber H, Fischman M, Laruelle M.** Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum:relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1190-1202.
- 227. Wang G J, Tomasi D, Convit A, Logan J, Wong C, Shumay E, Fowler J, Volkow N.** BMI modulates calorie-dependent dopamine changes in accumbens from glucose intake. *PLOS ONE* 2014;9:1-4.
- 228. Brunerova L, Potochkova J, Horacek J, Suchy J, Andel M.** Central dopaminergic activity influences metabolic parameters in healthy men. *Neuroendocrinology* 2013;97(2):132-138.
- 229. Lok DJ, Klip IT, Lok SI, Bruggink A, Badings E, Woors A, deBoer LA, vanVeldhuisen DJ, van der Meer P, Van Wijngarden J.** Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth differentiation factor 15, C reactive protein, galectin-3, and high sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2013;112:831-837.
- 230. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson MG, Kannel W, Vasan R.** Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.