

Laboratorinė medicina.
2019, t. 21, Nr. 4(84), p. 187–193.

Serumo adiponektinas – galimas lėtinio sistolinio širdies nepakankamumo prognozės žymuo

Vaida Baltrūnienė¹
Dalius Vitkus²
Valerija Jablonskienė²
Virginija Grabauskienė^{1,3}

Santrauka

Šiuolaikinė kardiologija širdies nepakankamumą vertina kaip kompleksinę būklę – sisteminę ligą, apimančią imuninės sistemos aktyvaciją, metabolizmo pokyčius ir procesus, vykstančius griaučių skersaruožuose raumenyse. Adipocitų gaminami citokinai – adipokinai pasižymi įvairių biologinių poveikiu, o vienas svarbiausių – miokardo funkcijos reguliavimas. Adiponektinas – tai adipokinas, gaminamas ne tik riebaliniame audinyje, bet ir kardiomiocituose bei širdies jungiamajame audinyje. Manoma, kad jis atlieka svarbų vaidmenį perduodant signalą širdyje. Daugelio eksperimentinių tyrimų duomenimis, adiponektinas pasižymi įvairių naudingų poveikiu: jis mažina rezistenciją insulinui, turi antiaterosklerozinį bei kardioprotekcinį poveikį. Visgi tiriant pacientus, sergančius lėtiniu širdies nepakankamumu, pastebėta pasikartojanti tendencija, kad jų serumo adiponektino koncentracija yra padidėjusi, palyginti su kontroliniais asmenimis. Maža to, cirkuliuojančio adiponektino koncentracijos padidėjimas esant širdies nepakankamumui buvo siejamas su didesne kardiovaskulinių įvykių bei mirties rizika. Šio prieštaringo adiponektino koncentracijos padidėjimo priežastys iki šiol yra neaiškios. Per pastaruosius 25 metus tyrinėjant adiponektiną išryškėjo įvairių niuansų, kurie neleidžia serumo adiponektino koncentracijos be išlygų priskirti dar vienam lėtinio širdies nepakankamumo prognozės žymeniui. Vertinant cirkuliuojančio adiponektino kiekį kaip prognozės žymenį bei apskritai jo patogenezinį vaidmenį vystantis lėtiniam širdies nepakankamumui, būtinas kompleksinis požiūris. Toliau tyrimai leistų patikslinti esamas prieštaras ir neaiškumus.

Reikšminiai žodžiai: biožymenys, kardioprotekcija, lėtinis širdies nepakankamumas, prognozė.

IVADAS

Pastaraisiais dešimtmečiais širdies nepakankamumo (ŠN) patogenezės samprata iš esmės pasikeitė. Tapo akivaizdu, kad ŠN nėra tik hemodinamikos sutrikimas ir net ne neuroendokrininės aktyvacijos disfunkcija, o sisteminė liga, apimanti imuninės sistemos aktyvaciją, metabolinius pokyčius, procesus griaučių raumenyse ir lokalių bei sisteminių uždegimų [1–3]. ŠN patogenezėje svarbų vaidmenį at-

lieka imuninė sistema, genetiniai defektai, matrikso metaloproteinazių aktyvacija, kolageno apykaitos pokyčiai bei beta 2 adrenoreceptoriai. Dalis jų tapo terapiniais taikiniais ieškant naujų gydymo metodų. Vienu iš tokių potencialių taikinių yra ir kraujo serume cirkuliuojantis adipokinas – adiponektinas.

Adiponektinas – adipocitų kilmės citokinas – yra svarbus ne tik tokių su nutukimu susijusių ligų kaip neįturtumas (rezistencija) insulinui, diabe-

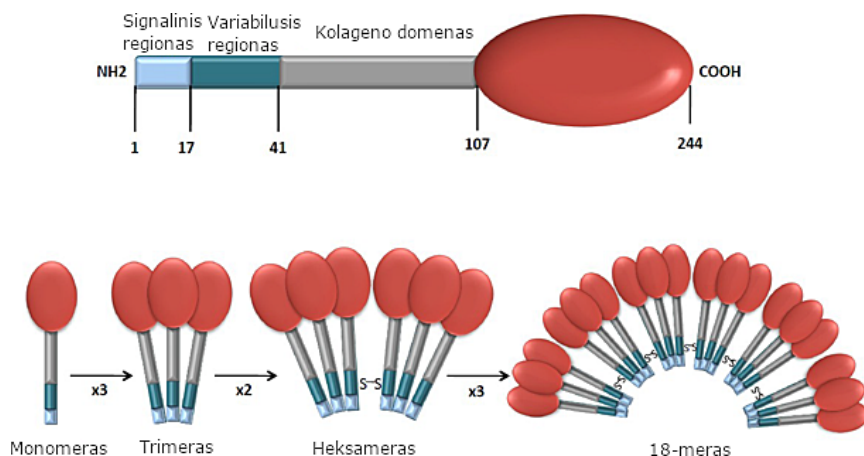
¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

Department of Pathology, Forensic Medicine and Pharmacology, Faculty of Medicine, Vilnius University, M. K. Čiurlionio str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania
El. paštas: vaida.baltruniene@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika
Institute of Clinical Medicine, Clinics of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University



Pav. Adiponektino struktūra ir izomerai

Paimta iš A. Tumminia ir bendraautorų straipsnio „Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk“ [39], gavus autorių leidimą.

Fig. Structure and isomers of adiponectin

tas ir aterosklerozė patogenezė, tačiau ir pažengusio ŠN atveju [4]. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, kad adiponektinas pasižymi rezistencija insulinui mažinančiu, uždegimą slopinančiu bei kardioprotekcinio poveikiu [5–8]. Klinikinių tyrimų duomenimis, sumažėjusi serumo adiponektino koncentracija siejama su didesne kardiovaskulinių įvykių rizika pacientams, sergantiems koronarine širdies liga, hipertenzija bei nutukusiems ir rezistencijai insulinui turintiems asmenims [9–11].

Kita vertus, nemažai klinikinių tyrimų parodė, jog esant lėtiniam sistoliniam širdies nepakankamumui adiponektino koncentracija, priešingai nei tikėtasi, būna padidėjusi ir, negana to, koreliuoja su bloga prognoze [12–16]. Šio vadinamojo adiponektino paradokso mechanizmai iki šiol yra neaiškūs. Turint omeny serumo adiponektino sąsajas su padidėjusia blogos baigties rizika, ne viename tyrime jis vertintas kaip galimas naujas lėtinio sistolinio ŠN prognozės biožymuo ar kaip papildantis žymuo šalia jau aukso vertės standartu tapusio smegenų natriurezinio peptido (BNP). Visgi iki šiol adiponektinas nėra oficialiai pripažintas kaip lėtinio sistolinio ŠN biožymuo [3].

STRUKTŪRA IR BIOSINTEZĖ

Adiponektinas pirmą kartą aprašytas 1995 metais [17]. Jį beveik vienu metu, naudodamos skirtingus metodus, pelių bei žmonių adipocituose ir serume atrado keturios skirtingos mokslininkų grupės ir pavadino skirtingais vardais: Acrp30, AdipoQ, apM1 bei GBP28 [17–20]. Adiponektinas gausiausiai produkuojamas adipocituose. Riebalinis audinys yra pagrindinė jo sintezės vieta [21]. Naujausi tyrimai

parodė, kad adiponektiną taip pat gamina įvairios kitos ląstelės, įskaitant kardiomiocitus, hepatocitus, osteoblastus, griaučių skersaruožius raumenis ir kt. [22–24]. Adiponektinas yra pats gausiausias riebalinio audinio gaminamas baltymas, jo kiekis kraujo serume matuojamas g/ml ir tai yra gerokai daugiau nei kitų hormonų (pvz., insulino, leptino) bei citokinų kiekis, įprastai matuojamas ng/ml [25]. Adiponektinas sudaro apie 0,01 % visų kraujo plazmos baltymų [26]. Sveikų žmonių kraujo serumo adiponektino koncentracija gali būti nuo 5 g/ml iki 30 g/ml [3].

Didžiausią šio adipokino koncentraciją turi liekni žmonės. Jo kiekis serume didėja mažėjant kūno masei [27]. Cirkuliuojančio adiponektino koncentracija mažėja nutukus, turint rezistenciją insulinui [28]. Tuo adiponektinas yra išskirtinis lyginant su dauguma kitų adipokinų (interleukinais 6, 8 bei interleukinu 1b, naviko nekrozės faktoriumi (TNF- α), plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriumi 1, angiotenzinu II, rezistinu), kurių koncentracija tiesiog proporcinga riebalinio audinio masei [29].

Adiponektino genas *ADIPOQ* yra 3-iosios chromosomos trumpajame petyje 3q27 [30]. Geno transkripciją gali reguliuoti įvairūs veiksniai: transkripcijos faktoriai (peroksisomų proliferatoriaus aktyvuojami receptoriai ir (PPAR- α ir PPAR- γ), FoxO1 ir kt.), citokinai (naviko nekrozės faktorius, interleukinas 6), vaistai ir kt. [31–33]. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, jog smegenų natriurezinis peptidas (BNP) skatina *ADIPOQ* ekspresiją ląstelių kultūrose ir žmonių riebalinio audinio eksplantuose [35]. Po transliacijos adipokino monomeras modifikuojamas endoplazminiame tinkle ir ten formuoja multimerus [36]. Į kraujotaką

ka jis išskiriamas kaip trijų oligomerų kompleksas. Mažiausias bazinis vienetas – trimeras (mažos molekulinės masės adiponektinas). Susijungus dviem trimerais, susidaro heksameras (vidutinės molekulinės masės adiponektinas), heksamerasi formuoja puokštės pavidalo didelės molekulinės masės izomerą [37]. Didelės molekulinės masės adiponektino izomerai, manoma, yra biologiškai aktyviausi [38]. Adiponektino struktūra ir izomerai vaizduojami čia pateikiamame paveiksle [39].

ADIPONEKTINO RECEPTORIAI IR SIGNALO PERDAVIMAS

Skiriami du klasikiniai adiponektino receptoriai – adiponektino receptoriai (AdipoR1) bei adiponektino receptoriai 2 (AdipoR2). Tai septynių transmembraninių kilpų topologiją turintys baltymai, kurie nėra susiję su G baltymu [40]. AdipoR1 gausiai ekspresuojamas endotelio ląstelėse ir griaučių skersaruožiuose raumenyse, o AdipoR2 didžiausia raiška yra hepatocituose [41]. Tiek AdipoR1, tiek AdipoR2 nuolat ekspresuojami kardiomiocituose [42]. Dar vienas adiponektino receptoriai, siejamas su šio adipokino kardioprotekcinio poveikiu naudojant pelių modelius, – T-kadherinas. Tai inkarinis baltymas, prie ląstelės plazminės membranos prijungtas glikozilfosfatidilinozitolio (GPI), neturinčio transmembraninio ir citoplazminio domenų [43]. T-kadherino randama kardiomiocitų, endotelio ląstelių ir lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje [43, 44]. Denzelis ir kolegos pasitelkdami pelių modelius pademonstravo, kad T-kadherinas yra būtinas, kad adiponektinas patektų iš kraujo serumo į miokardą [44]. Pelių be T-kadherino geno serume adiponektino koncentracija gerokai padidėdavo. Be to, T-kadherino abliacija panaikino kardioprotekcinį adiponektino poveikį pelių išeminio / reperfuzinio pažeidimo, perkūvio tūriu (perrišant aorta) modeliuose bei užpakalinės galūnės išemijos modelyje [44, 45]. Daugiafunkcis šaperoninis baltymas kalretikulinas laikomas dar vienu iš adiponektino receptorių [46]. Naujausi tyrimai parodė, kad šio adipokino receptorių gali būti ir daugiau, adiponektinas gali veikti aktyvindamas PAQR3 (AdipoR3) [47] ir AdipoRX receptoriai [48].

Pleotropinis adiponektino poveikis yra realizuojamas aktyvinant signalą perduodančias molekules – adenosino monofosfato aktyvintą proteinkinazę (APMK) [49] bei PPAR- γ [42].

Adiponektino metabolinis, kraujagyslių apsauginis, uždegimo slopinamasis poveikis iš dalies siejamas su AMPK šies aktyvacija [50]. AMPK aktyvinimas buvo laikomas svarbiausiu molekulinio keliu, kuriuo realizuojamas biologinis adiponektino poveikis, tačiau naujausi tyrimai parodė, jog ne mažiau svarbūs ir kiti adiponektino veikimo molekuliniai keliai. Nustatyta, jog adiponektinas aktyvina viduląstelinę ceramidazę ir tai gali būti vienas iš svarbiausių jo veikimo mechanizmų įvairiose ląstelėse, įskaitant ir kardiomiocitus [51]. Ceramidazė yra fermentas, kuris žalingą poveikį turinčius ceramidus paverčia naudingais lipidais, iš jų ir sfingozino 1-fosfatu [40]. Sfingozino 1-fosfatas (S1P) yra galingas apoptozės inhibitorius ir proliferacijos aktyvatorius [22]. Kalretikulino/CD91 komplekso makrofagų paviršiuje ir APN sąveika nulemia apoptozinių kūnelių šalinimą ir uždegimo slopinamąjį poveikį [52].

BIOLOGINIS ADIPONEKTINO POVEIKIS

Lau ir kolegų išskyrė keturias pagrindines biologines adiponektino funkcijas: metabolinę-reguliacinę, vaskuloprotekcinę, uždegimo slopinamąją bei kardioprotekcinę [50]. Anksčiau tyrimais įrodyta, jog adiponektinas skatina gliukozės pasisavinimą ir slopina gliukoneogenezę kepenyse [49]. Taip pat žinoma, jog šis adipokinas stimuliuoja riebalų rūgščių oksidaciją ir didina energijos panaudojimą [53]. Galiausiai adiponektinas mažina rezistenciją insulinui [26]. Klinikiniai tyrimai įrodė, kad didesnė serumo adiponektino koncentracija susijusi su mažesne cukrinio diabeto rizika [36] ir yra diabeto raiškos žymuo [37].

Manoma, kad adiponektinas pasižymi antiateroskleroziniu poveikiu: eksperimentinių tyrimų duomenimis, slopina lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir migraciją, putotųjų ląstelių susidarymą bei pasižymi aterosklerozinę plokštelę stabilizuojančiu poveikiu [54, 55]. APN slopina endoteliocitų apoptozę [56], mažina uždegimą skatinančių citokinų sintezę endotelio ląstelėse, kardiomiocitų kultūroje bei monocituose, makrofaguose [6, 57, 58]. Jis taip pat mažina hiperglikemijos [59] bei oksiduotų mažo tankio lipoproteinų sukeltą oksidacinį stresą endoteliocituose [60].

Nuomonė, ar adiponektinas turi uždegimo slopinamąjį poveikį, yra nevienoda. Nemažai eksperimentinių tyrimų rodo, kad šis adipokinas slopina

uždegimą, tačiau kiti tyrėjai nustatė visiškai priešingą adiponektino fenotipą. Ypač akivaizdi minėtų nuomonių priešprieša kalbant apie uždegimą skatinančių prototipinių transkripcijos faktorių NF- κ B, jo aktyvaciją ar slopinimą [61]. Vieni tyrėjai pastebėjo, jog adiponektinas moduliuoja makrofagų fenotipą, skatindamas uždegimui nepalankią makrofagų poliarizaciją į M2 tipą [62], slopina jų adheziją prie endoteliocitų [63], skatina uždegimą slopinančių mediatorių (IL-10) sintezę monocituose ir makrofaguose [64] bei mažina uždegimą skatinančių citokinų sintezę [65]. Visgi kitų tyrėjų paskelbti duomenys rodo, kad globulinė adiponektino forma sužadina uždegimą skatinančių citokinų ir adhezijos molekulių genų raišką endotelio ląstelėse [66]. Taip pat nemažai studijų parodė, kad adiponektinas pasižymi NF- κ B transkripcijos faktorius aktyvinančiu poveikiu [67–69].

Manoma, kad adiponektinas yra svarbus kardioprotekcinis veiksnys. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, adiponektinas slopina kardiomiocitų hipertrofiją [70] bei saugo miokardą nuo išeminio/reperfuzinio pažeidimo [6, 70]. Pasitelkiant pelių išeminio reperfuzinio pažeidimo modelį pademonstruota, kad adiponektinas slopina kardiomiocitų apoptozę, mažina TNF- α gamybą bei lemia mažesnę infarkto zoną [6]. Be to, slopindamas indukuojamos azoto oksido sintezės (iNOS) ir nikotinamido adenino dinukleotido fosfato (NADPH) – oksidacijos raišką, jis dar ir mažina oksidacinį stresą.

Adiponektinas slopina angiotenzino II indukuotą pelių miokardo hipertrofiją bei fibrozę. Pelėms, stokojančioms adiponektino, sukėlus perkrūvį tūriu (perrišus aortą) pastebėta ryškesnė kairiojo skilvelio remodeliacija bei menkesnis miokardo kapiliarų formavimasis, ilgainiui nulemiantys perėjimą iš hipertrofijos į ŠN [71, 72]. Apoptozę slopinantis adiponektino vaidmuo bent iš dalies priklauso nuo jo ceramidazę aktyvinančio poveikio ir padidėjusio antiapoptozės veikiančio sfingozino 1-fosfato kiekio [51]. Daugybėje klinikinių tyrimų adiponektinas buvo tiriamas kaip širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. Pastebėta neigiama koreliacija tarp serumo adiponektino koncentracijos ir rizikos patirti miokardo infarktą sveikų vyrų bei pagyvenusių sveikų žmonių populiacijoje [73, 74]. Keletas klinikinių tyrimų parodė, jog mažesnė adiponektino serumo koncentracija esant diagnozuotai širdies ir kraujagyslių ligai yra nepriklausomas blogos prognozės, didesnės pakartotinių kar-

diovaskulinių įvykių rizikos žymuo [75–77]. Maža serumo adiponektino koncentracija buvo siejama su didesne hipertenzijos rizika bei koreliavo su kitais kardiovaskulinės rizikos žymenimis – rūkymu [78], cukriniu diabetu [9] ir dislipidemija [79].

Vis dėlto ir čia esama prieštarų tyrimų ir jų išvadų. Metaanalizė, kurią atliko Sook Lee ir kolegų, nepatvirtino serumo adiponektino ir koronarinės širdies ligos sąryšio [80]. Maža to, minėtos studijos mokslininkai padarė išvadą, kad didesnė serumo adiponektino koncentracija netgi gali būti susijusi su didesne kardiovaskulinių ligų pasikartojimo ir mirties rizika. Šios studijos išvadą patvirtina ir genetiniai tyrimai, kurie parodė, kad genetiškai nulemta didesnė adiponektino koncentracija nesusijusi su širdies ir kraujagyslių ligų rizika [81].

ADIPONEKTINAS IR LĖTINIS SISTOLINIS ŠIRDIES NEPAKANKAMUMAS

Daugumos eksperimentinių tyrimų duomenimis, adiponektinas pasižymi uždegimą ir apoptozę slopinančiu bei antioksidaciniu veikimu [5, 51, 82]. Visgi nors adiponektinas siejamas su kardioprotekcinio poveikiu ląstelių ir molekulinio lygiu, tiriant pacientus, sergančius lėtiniu sistoliniu ŠN, paaiškėjo, kad didesnė serumo adiponektino koncentracija lemia blogą prognozę. Pacientai, sergantys lėtiniu sistoliniu ŠN, turi padidėjusią cirkuliuojančio adiponektino koncentraciją [13, 83]. Be to, hiperadiponektinemija šiems pacientams tiesiogiai koreliuoja su ligos sunkumu (NYHA funkcinė klase) ir didesniu mirtingumu [12–14, 83]. Šis vadinamasis adiponektino paradoksas iki šiol neturi vienareikšmio paaiškinimo, ypač turint omeny nemažą skaičių bazinių tyrimų, rodančių teigiamą minėto adipokino veikimą [3].

Egzistuoja keletas hipotezių, aiškinančių paradoksą adiponektino koncentracijos padidėjimą lėtinio sistolinio širdies nepakankamumo atveju. Viena iš jų teigia, kad adiponektino koncentracijos didėjimas gali būti susijęs su spartesne adiponektino gamyba, kurią nulemia audinių rezistencija adiponektinui. Rezistenciją adiponektinui gali lemti pakitusi adiponektino receptorių raiška ar receptorių disfunkcija [84]. Pelių miokardo išemijos modeliu Wang ir kolegų pademonstravo, jog AdipoR1, AdipoR2 ir T-cad raiška sumažėja, praėjus daugiau nei 4 savaitėms nuo kairės priekinės nusi-

leidžiančiosios vainikinės arterijos perrišimo (tai atitiktų lėtinio ŠN stadiją), tačiau dar anksčiau pastebimas AdipoR1 fosforilimas [84]. Toks receptoriaus modifikavimas užslopinio biologinį adiponektino veikimą ląstelių kultūroje. Tyrimų su žmonėmis rezultatai buvo prieštaringi: Kretz ir kolegų nustatė sumažėjusią miokardo AdipoR1 ir AdipoR2 raišką pacientams, kuriems diagnozuotas toli pažengęs ŠN [85], o Khan ir kiti pastebėjo, kad implantavus kairiąją skilvelį pavaduojantį aparatą pacientams, kuriems kritiškai paūmėjęs lėtinis ŠN, miokardo AdipoR1 ir AdipoR2 raiška reikšmingai padidėjo [86].

Kita teorija teigia, jog serumo adiponektino koncentracijos padidėjimas esant lėtiniam sistoliniam ŠN gali būti nulemtas padidėjusios natriurezinių peptidų koncentracijos. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, natriureziniai peptidai tiesiogiai skatino adiponektino raišką ir atspalaidavimą iš adipocitų [34, 35]. Be to, prieširdžių natriurezinio peptido infuzija labai padidino cirkuliuojančio adiponektino kiekį esant dekomensuotam ŠN [87].

Adiponektinas tirtas kaip lėtinio sistolinio ŠN prognozės žymuo. Nemažai klinikinių tyrimų adiponektiną vertino kaip blogos prognozės žymenį, didinantį didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių (mirties, širdies transplantacijos ir pakartotinės hospitalizacijos dėl ŠN paūmėjimo) [16, 88] ir apskritai mirties (nuo bet kokios priežasties) riziką [12–15, 83], net ir atsižvelgus į įvairius galimus baigtį lemiančius veiksnus. Taigi atrodytų, jog didėjanti adiponektino koncentracija progresuojant širdies nepakankamumui iš tiesų yra blogos prognozės rodiklis. Tada kyla klausimas, ar adiponektinas praranda savo kardioprotekcinį poveikį, ar nebepajėgia kompensuoti pokyčių, kuriuos nulemia stiprėjantis sisteminis uždegimas, neurohormoninė aktyvacija ir metaboliniai sutrikimai [3].

Vertinant adiponektiną kaip prognozės žymenį, taip pat reikia atsižvelgti į ligos stadiją, plazmos BNP koncentraciją, sisteminio uždegimo sunkumą. Žinoma, kad progresuojant

širdies nepakankamumui mažėja kūno svoris, vystosi kacheksija bei inkstų funkcijos nepakankamumas, o tai savo ruožtu galėtų didinti cirkuliuojančio adiponektino kiekį [13, 89, 90]. Pablogėjusi inkstų funkcija yra svarbus priešlaikinės mirties rizikos veiksnys, tačiau epidemiologinės studijos, tyrusios adiponektino koncentracijos ir mirties sąsajas, neįrodė, jog inkstų funkcijos nepakankamumas kaip nors reikšmingai keistų šį ryšį [91]. Lėtinio ŠN atveju pastebima neigiama koreliacija tarp serumo adiponektino ir kūno masės indekso [83]. Maža to, nutukimas sergant lėtinio širdies nepakankamumu siejamas su geresne prognoze (vadinamasis nutukimo paradoksas), o kacheksija labai padidina mirties riziką esant pažengusiam ŠN [92]. Visgi yra tyrimų, kurie rodo, jog adiponektino koncentracija pacientams, kuriems yra pažengęs ŠN, yra padidėjusi net ir nesant kacheksijos [88]. Taip pat žinoma, kad adiponektino koncentraciją gali keisti įvairūs vaistai: beta blokatoriai ją mažina [14], o renino-angiotenzino sistemą blokuojantys vaistai [93] bei tiazolidiniedonai [94] – didina.

Apibendrinant galima teigti, jog išlieka daug neatsakytų klausimų dėl adiponektino, kaip ŠN prognozės žymens, vaidmens bei apskritai jo įtakos ŠN patogenezėi. Ankstesniuose tyrimuose kritinė adiponektino vertė smarkiai įvairavo ir optimalus slenkstinis dydis, nuo kurio didėtų didžiųjų nepageidaujamų kardiovaskulinių įvykių ar mirties rizika, nėra nustatytas [95]. Lieka neaišku, ar cirkuliuojantis adiponektinas išliktų reikšmingas prognozės žymuo, jei atsižvelgtume į tokius veiksnus kaip amžius, fizinis krūvis, ŠN tipas, vartojami vaistai. Kokie yra adiponektino paradokso lemiantys mechanizmai? Nėra aiškaus atsakymo ir dėl to, ar adiponektinas aktyviai dalyvauja progresuojant ŠN ir jo koncentracija didėja kompensuodama ryškėjančią rezistenciją insulinui bei didėjančią sisteminį uždegimą, ar jis yra tiesiog atsitiktinis „stebėtojas“. Deja, šių dienų duomenys nepatvirtina adiponektino kaip rutininio ŠN prognozės žymens, tad reikia laukti naujų gausesnių mokslinių tyrinėjimų rezultatų. ♦

Gauta: 2019 12 01
Priimta spaudai 2019 12 27

Summary

SERUM ADIPONECTIN – A POTENTIAL PROGNOSTIC BIOMARKER IN CHRONIC SYSTOLIC HEART FAILURE

Vaida Baltrūnienė, Dalius Vitkus, Valerija Jablonskienė, Virginija Grabauskienė

The current concept of chronic heart failure treats the condition as a complex process, a systemic disorder, which involves immune activation, metabolic alterations and processes in skeletal muscle. Adipocyte-derived cytokines (adipokines) exert many biological activities, including an important regulatory role in myocardial function. One of such adipokines is adiponectin. Apart from being produced in adipose tissue it is also synthesized in cardiac muscle cells and cardiac connective tissue and seems to have a critical signal-

ing function in the heart. Multiple experimental studies have highlighted the pleiotropic beneficial effects of adiponectin. This adipokine was shown to be granted with insuline sensitizing, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory as well as cardioprotective effects. Nevertheless elevated adiponectin levels were repeatedly documented in patients with chronic systolic heart failure. Moreover they have been linked to increase risk of recurrent cardiovascular events and mortality. The causes of this counter-intuitive increase in serum adiponectin levels in chronic heart failure are still obscure. During 25 years of adiponectin research many complexities concerning its role in pathogenesis of heart failure as well as outcome prediction were revealed. And it seems that oversimplification in this case is not possible. Further studies are needed.

Keywords: adiponectin, biomarkers, cardioprotection, chronic heart failure, prognosis.

LITERATŪRA

1. Van Linthout S, Tschope C. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep* 2017; 14: 251–65.
2. Warriner D, Sheridan P, Lawford P. Heart failure: not a single organ disease but a multisystem syndrome. *Br J Hosp Med (Lond.)* 2015; 76: 330–6.
3. Sente T, Gevaert A, Van Berendonck A, Vrints CJ, Hoymans VY. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HFrEF. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 753–69.
4. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential. *Endocrinology* 2017; 158: 2022–34.
5. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55: 2319–26.
6. 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: 1096–103.

7. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 24–30.
8. Shimamura K. Is adiponectin a bystander or a mediator in heart failure? The tangled thread of a good-natured adipokine in aging and cardiovascular disease. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 457–66.
9. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–9.
10. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318–23.
11. Kumada M, Kihara S, Sumitsuiji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85–9.
12. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2007; 71: 623–30.
13. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756–62.
14. Van Berendoncks AM, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Coenen S, Elseviers MM, et al. Beta-blockers modify the prognostic value of adiponectin in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 150: 296–300.
15. Szabó T, Scherbakov N, Sandek A, Kung T, von Haehling S, Lainscak M, et al. Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 50–6.
16. Yin WH, Wei J, Huang WP, Chen JW, Young MS, Lin SJ. Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure. *Circ J* 2012; 76: 2139–47.
17. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to clq, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746–9.
18. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. Adipoq is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10697–703.
19. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286–9.
20. Nakano 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: 803–12.
21. Zhang Y, Matheny M, Zolotukhin S, Tumer N, Scarpace PJ. Regulation of adiponectin and leptin gene expression in white and brown adipose tissues: influence of beta3-adrenergic agonists, retinoic acid, leptin and fasting. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1584: 115–22.
22. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett* 2005; 579: 5163–9.
23. Krause MP, Liu Y, Vu V, Chan L, Xu A, Riddell MC, et al. Adiponectin is expressed by skeletal muscle fibers and influences muscle phenotype and function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: C203–12.
24. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 2004; 35: 842–9.
25. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073–85.
26. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
27. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardio-protection by adiponectin. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2006; 16: 141–6.
28. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–92.
29. Ding M, Rzczidlo EM, Davey JC, Xie Y, Liu R, Jin Y, et al. Adiponectin in the heart and vascular system. *Vitam Horm* 2012; 90: 289–319.
30. Saito K, Tobe T, Yoda M, Nakano Y, Choi-Miura NH, Tomita M. Regulation of gelatin-binding protein 28 (GBP28) gene expression by C/EBP. *Biol Pharm Bull* 1999; 22: 1158–62.
31. Hino K, Nagata H. Screening for adiponectin secretion regulators. *Vitam Horm* 2012; 90: 125–41.
32. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E731–40.
33. Yuan G, Jia J, Di L, Zhou L, Dong S, Ye J, et al. Effects of C-reactive protein on adipokines genes expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 462–8.
34. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2070–7.
35. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, Digby J, Patel R, Psarros C, et al. Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2151–9.
36. Caselli C, D'Amico A, Cabiati M, Prescimone T, Del Ry S, Giannessi D. Back to the heart: the protective role of adiponectin. *Pharmacol Res* 2014; 82: 9–20.
37. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003; 278: 50810–7.
38. Aso Y, Yamamoto R, Wakabayashi S, Uchida T, Takayanagi K, Takebayashi K, et al. Comparison of serum high-molecular weight (HMW) adiponectin with total adiponectin concentrations in type 2 diabetic patients with coronary artery disease using a novel enzyme-linked immunosorbent assay to detect HMW adiponectin. *Diabetes* 2006; 55: 1954–60.
39. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2863.
40. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol* 2016; 8: 93–100.
41. Mellouk N, Rame C, Barbe A, Grandhay J, Froment P, Dupont J. Chicken is a useful model to investigate the role of adipokines in metabolic and reproductive diseases. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 4579734.
42. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, et al. Targeted disruption of adipoR1 and adipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332–9.
43. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10308–13.

44. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest* 2010; 120: 4342–52.
45. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem* 2013; 288: 24886–97.
46. Liu SH, Lee WJ, Lai DW, Wu SM, Liu CY, Tien HR, et al. Honokiol confers immunogenicity by dictating calreticulin exposure, activating er stress and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition. *Molec Oncol* 2015; 9: 834–49.
47. Garitaonandia I, Smith JL, Kupchak BR, Lyons TJ. Adiponectin identified as an agonist for PAQR/RKTG using a yeast-based assay system. *J Recept Signal Transduct Res* 2009; 29: 67–73.
48. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 15–23.
49. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–95.
50. Lau WB, Tao L, Wang Y, Li R, Ma XL. Systemic adiponectin malfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1863–73.
51. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med* 2011; 17: 55–63.
52. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117: 375–86.
53. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–9.
54. Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, Oku H, Sandoval JC, Inagaki M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 390–4.
55. Kojima S, Kojima S, Maruyoshi H, Nagayoshi Y, Kaikita K, Sumida H, et al. Hypercholesterolemia and hypo-adiponectinemia are associated with necrotic core-rich coronary plaque. *Int J Cardiol* 2011; 147(3): 371–6.
56. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res* 2004; 94: e27–31.
57. Kobayashi C, Urakaze M, Kishida M, Kibayashi E, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 2005; 97: 1245–52.
58. Bobbert P, Scheibnogen C, Jenke A, Kania G, Wilk S, Krohn S, et al. Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control. *Eur Heart J* 2011; 32: 1134–47.
59. Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev K, et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a camp signaling pathway. *Diabetes* 2006; 55: 1840–6.
60. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances enos activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 264–71.
61. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine* 2013; 64: 1–10.
62. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285: 6153–60.
63. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
64. 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: 2046–9.
65. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924–9.
66. Tomizawa A, Hattori Y, Kasai K. Induction of gene expression in response to globular adiponectin in vascular endothelial cells. *Life Sci* 2009; 85: 457–61.
67. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an adipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. *J Immunol* 2007; 179: 5483–92.
68. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002; 277: 29359–62.
69. Park PH, McMullen MR, Huang H, Thakur V, Nagy LE. Short-term treatment of RAW264.7 macrophages with adiponectin increases tumor necrosis factor- (TNF-) expression via ERK1/2 activation and Egr-1 expression: role of TNF- in adiponectin-stimulated interleukin-10 production. *J Biol Chem* 2007; 282: 21695–703.
70. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H984–93.
71. Shimano M, Ouchi N, Shibata R, Ohashi K, Pimentel DR, Murohara T, et al. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK-dependent angiogenic response. *J Molec and Cell Cardiol* 2010; 49: 210–20.
72. Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 705–13.
73. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–7.
74. Cote M, Cartier A, Reuwer AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study). *Am J Cardiol* 2011; 108: 367–73.
75. Cao Y, Tao L, Yuan Y, Jiao X, Lau WB, Wang Y, et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46: 413–9.
76. Chen WJ, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Heymans MW, van Duinkerken E, Lubberink M, et al. Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 67.
77. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006; 27: 2300–9.
78. Sull JW, Kim HJ, Yun JE, Park EJ, Kim G, Jee SH. Serum adiponectin is associated with smoking status in healthy Korean men. *Endocr J* 2009; 56: 73–8.
79. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia.

- J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2764–9.
80. Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Epidemiol* 2013; 42(3): 1029–39.
 81. Au Yeung SL, Schooling CM. Adiponectin and coronary artery disease risk: a bi-directional mendelian randomization study. *Int J Cardiol* 2018; 268: 222–6.
 82. Joshi MB, Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, Erne P, Resink TJ. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis. *FASEB J* 2005; 19: 1737–9.
 83. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420–4.
 84. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular adiponectin resistance: the critical role of adiponectin receptor modification. *Trends in Endocrinol & Metab* 2017; 28: 519–30.
 85. Kreth S, Ledderose C, Schütz S, Beiras A, Heyn J, Weis F, et al. MicroRNA-150 inhibits expression of adiponectin receptor 2 and is a potential therapeutic target in patients with chronic heart failure. *J Heart and Lung Transplant* 2014; 33: 252–60.
 86. Khan RS, Kato TS, Chokshi A, Chew M, Yu S, Wu C, et al. Adipose tissue inflammation and adiponectin resistance in patients with advanced heart failure: correction after ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 340–8.
 87. Yamaji M, Tsutamoto T, Tanaka T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, et al. Effect of carperitide on plasma adiponectin levels in acute decompensated heart failure patients with diabetes mellitus. *Circ J* 2009; 73: 2264–9.
 88. Tengiz İ, Türk UÖ, Alioğlu E, Kırılmaz B, Tamer GS, Tüzün N, et al. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study. *Anatol J Cardiol* 2013; 13: 221–6.
 89. Risch L, Saely C, Hoeffle G, Rein P, Langer P, Gouya G, et al. Relationship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, resistin and leptin in coronary patients with predominantly normal or mildly impaired renal function. *Clinica Chimica Acta* 2007; 376(1–2): 108–13.
 90. Tentolouris N, Doulgerakis D, Moyssakis I, Kyriaki D, Makrilakis K, Kosmadakis G, et al. Plasma adiponectin concentrations in patients with chronic renal failure: relationship with metabolic risk factors and ischemic heart disease. *Horm Metab Res* 2004; 36: 721–7.
 91. Menzaghi C, Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes* 2018; 67: 12–22.
 92. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–3.
 93. Han SH, Quon MJ, Kim JA, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 531–8.
 94. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–9.
 95. Bai W, Huang J, Zhu M, Liu X, Tao J. Association between elevated adiponectin level and adverse outcomes in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 2019; 52: e8416.