

Coenzyme Q₁₀: an independent predictor of mortality in chronic heart failure.

Doç Dr. Ramazan Topsakal

Miyokart enerji sağlanması ve mitokondrial enerji üretiminde esansiyel bir kofaktör olan CoQ'nun plazma konsantrasyonu kronik kalp yetmezliği hastalarında düşüktür. Ek olarak düşük plazma total kolesterol konsantrasyonları kalp yetmezliğinde mortalite yüksekliği ile ilişkilidir. Plazma CoQ seviyeleri LDL-C ile yakından ilişkilidir ve bu olaya katkıda bulunabilir. Bu çalışmanın amacı kronik kalp yetmezliğinde plazma koenzim Q seviyeleri ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Sonuç olarak: Plazma CoQ10 konsantrasyonları mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Plazma CoQ10 eksikliği kronik kalp yetmezliğinin uzun dönem prognozunda kötü sonuçlar doğurabilir.

Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀) tüm hücrelerde bulunan ve mitokondrial oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminde rol alan yağda eriyen bir kinon türevi moleküldür. Eksikliği kronik kalp yetmezliğini agreve edebilir.

Total kolesterol seviyelerinin kronik kalp yetmezliğinde sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rauchhaus ve arkadaşları kronik kalp yetmezliği kohort çalışmasında etiyoloji, yaş, LVEF ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak serum total kolesterol seviyeleri düşüklüğünün total mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Kolesterol'ün lipopolisakkaritlerin indüklediği sitokin üretimini baskılaması ve böylece yüksek kolesterol seviyelerinin yaşam avantajı verebileceği varsayılan mekanizmalar arasındadır. Ayrıca kolesterol'ün daha büyük metabolik rezerv sağlayarak kronik kalp yetmezliğinin üstesinden gelinebildiğini öne sürmüşlerdir. Otorler CoQ₁₀ atıfta bulunmasa da düşük kolesterol düzeyli kronik kalp yetmezliğinde TK konsantrasyonu ile CoQ₁₀ korelasyonu bununda kalp yetmezliğinde kötü sonuçlara katkıda bulabildiği bilinmektedir. Miyokardial CoQ₁₀ eksikliği gösterilmiştir ve eksiklik derecesi ile semptomların ciddiyeti ilişkilidir. Endomyokardial biyopsi örneklerinde NYHA sınıf 4'teki hastalarda sınıf 1'e göre CoQ₁₀ seviyesi belirgin olarak düşüktür.

Her ne kadar CoQ₁₀ verilmesinin kronik kalp yetmezliğinde yararlı etkileri bildirilmiş ve Q-SYMBIO gibi çalışmalar başlatılmışsa da CoQ₁₀ seviyelerinin daha önceki gözlemsel çalışmalarda kalp yetmezliği sonuçlarına etki edebileceği bildirilmemiştir. Bundan dolayı bu çalışmada CoQ₁₀ seviyelerinin kolesterol ile ilişkili olduğu ve kronik kalp yetmezliğinde mortalite ile ilişkili olduğu hipotezini öne sürdük.

METODLAR: Bu çalışma kalp yetmezliğinde biyokimyasal göstergeleri konu alan bir çalışmanın parçası olarak tasarlanmıştır, veriler sistematik ve prospektif olarak toplanmıştır. CoQ₁₀ hipotezi retrospektif olarak oluşturulmuştur.

HASTALAR: Hastalar Temmuz 2000 ile Aralık 2004 arasında Christchurch hastanesine Framingham (2 major ve 2 minör kriter) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti kalp yetmezliği kriterlerini karşılayan ve kalp yetmezliği semptomları ile başvuran hastalardan seçilmişlerdir. Hastalardan NT proBNP seviyesi 50 pmol/lit'nin üzerinde olanlar çalışmaya alınmışlardır. Aktif myokardit/perikardit, nonkardiyovasküler hastalığa bağlı yaşam süresi<24 ay olanlar, ciddi hepatik, pulmoner ve renal hastalığı olanlar (FEV<1lt ve plazma kreatinin>250 mikromol/lit) akut revaskülarizasyon ile tedavi edilen ve takipte LVEF>%40 olan myokard infarktüsüne bağlı geçici kalp yetmezliği olanlar, ciddi aort stenozu, mitral stenoza bağlı kalp yetmezliği, kardiyak transplantasyon düşünülen ve 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda 3576 hasta taranmış, 998 uygun olabilecek hasta alınmış ve bunlardan 236 hasta seçilmiştir. Seksen dört hasta primer olarak hastanede kalış ve kan örneği toplama arasında NT proBNP seviyeleri düştüğü ve diğer dışlama kriterlerinden dolayı çalışmadan çıkarılmıştır. Uygun olan hastalar hastane başvuru sonrası 28 gün içinde kan alınması için tekrar başvurdu ve örnekler (-80) derecede saklandı.

Başvuru anında tüm hastalar ciddi semptomatik kalp yetmezliği vardı. Yalnız kan örneği alma anında(hastaneye başvuru sonrası ortalama 48 günde) bunların %65'i NYHA sınıf 2 semptomatikti ve ortalama LVEF %37 idi.

Hastalar ortalama 2,69 (0.72-5.75) yıl izlendiler. Hastalar izlemde en az 3 ayda bir tedavi dökümantasyonu, yan etkiler, re-hospitalizasyon ve ölüm açısından hastaneye çağırıldılar. Hiçbir hasta izlemi bırakmadı. Çalışmanın birincil sonlanım noktası tüm nedenli mortalite olarak belirlendi.

Bulgular: İki yüz otuz altı (236) hastadan alınan örnekler analiz edildi. Ortalama izlem süresi 2,7(0,1-5,8) yıl idi. Toplam 76 ölüm gerçekleşti. Örnekler için maksimum saklama zamanı 5,4 yıldır.

CoQ₁₀ ve TK arasında belirgin korelasyon vardır (R:0,663, p<0,001) ve LDL-K(R:0,573, P<0,001). CoQ₁₀ ve NT proBNP arasında ters korelasyon vardır (R:-0,258, P<0,001). NT proBNP ve CoQ₁₀ arasında biraz zayıf ama anlamlı negatif korelasyon vardır (R:-0,190,P= 0,004).

ROC eğrileri yaşam prediktörleri içinde çizilmiştir. CoQ₁₀,(Fig 1) CoQ₁₀/TC, NT proBNP ve GFR için belirgin ayırım izlenmiştir. CoQ₁₀ değerleri ROC eğrisi optimal cut-point değeri olan 0,73 mikromol/lit'nin üzerinde ve altında olanlar demoğrafik özellikler açısından karşılaştırılmışlardır (Figür-1).

Ne total kolesterol ne de LDL-K tek başlarına yaşam süresini tahmin edememiş ve dolayısıyla cut-off değerleri belirlenememiştir (ROC eğrisinde diagonal olarak çizilen). ROC eğrisi cut-off değerleri bir sonraki yazıda çok değişkenli

analizlerde kullanılmıştır.

CoQ₁₀, CoQ₁₀/TK, CoQ/LDL-K hem ROC eğrisi cut-off değerinde hem de median değer kullanıldığında yaşam açısından anlam ifade etmektedir (p<0,01). CoQ₁₀, düşüklüğü ve düşük CoQ₁₀/lipid oranlarının düşük olması sağkalımın daha kötü olmasını öngörmektedir. Ek olarak CoQ₁₀ ve NT proBNP arasında 4'lü ayrım yapan Kaplan-Meier eğrilerinde CoQ₁₀ yüksekliği NT proBNP düşüklüğü ile kombine edilip, CoQ₁₀, düşüklüğü ve NT proBNP yüksekliği ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi sağkalımı göstermektedir (Figür-2).

Başvuru yaşı, ırk, cinsiyet, MI öyküsü, GFR, NT proBNP gibi Standard yaşam prediktörlerinin hem ROC cut-off (0,73 mikromol/lt) hem de median(0,68 mikromol/lt) değere göre çok değişkenli analizlerinde olazma CoQ₁₀ seviyelerinin bağımsız prediktör olduğu görülmüştür (HR:1,99;%95 CI: 1,21-3,30 P=0,007)(HR:1,62;%95 CI:1,01-2,59,P=0,05). Total kolesterol seviyesi ne sürekli değişken olduğunda ne de ROC eğrisi cut-off değeri olan 5,2 mmol/lt baz alınıp bakıldığında yaşam için anlamlı bir prediktör olmamıştır.

CoQ₁₀/TK oranı bazal modele sürekli değişken olarak eklendiğinde yaşam için anlamlı bir prediktör olmuştur (%95 CI; 1,03-3,85, P=0,04) (median değere (0,14mmol/lt) göre %95 CI, 1,23-3,31, P=0,006). Benzer olarak CoQ₁₀/LDL-K oranı bazal modele sürekli değişken olarak eklendiğinde tam olarak olmasa da yakın değer ifade etmektedir(%93 CI 0,97-100, P=0,05) (median değere (0,26 mmol/lt) %95 CI:1,00-2,59 p=0,05). Ne total kolesterol ne LDL-K ne de taburculuk sonrası statin kullanımı tek başına ya da beraber, kronik kalp yetmezliğinde yaşam için bağımsız prediktör kabul edilmemiştir.

TARTIŞMA: Kronik kalp yetmezliğinde mortalite artışı ve daha fazla CoQ₁₀ düşüklüğü arasında bağımsız bir ilişki bulduk. CoQ₁₀ ile mortalite arasındaki ilişkinin gücünün (HR:1,99) NT proBNP'den daha güçlü olduğu görülmüştür. CoQ₁₀ sonucu NT proBNP'den bağımsız olarak öngörmektedir ki bu ilk kalp yetmezliği ciddiyetinden bağımsız olarak uzun dönem fonksiyonlara katkısı önemli olabilir. . CoQ₁₀'nun prediktif gücü sağkalım için optimal kat of değeri hem ortalama hem de iki gruba ayrılmış modelde anlamlıdır Kronik kalp yetmezliğinde CoQ₁₀ eksikliği hatırlanmalı ve bunun mitokondrial fonksiyonları baskılayabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla CoQ₁₀ eksikliğin kronik kalp yetmezliğinde kötü sonuçlarla birlikte en önemli patogenetik mekanizma olabilmesi makuldür. İzlemde alınan kan örneklerinde de CoQ₁₀ seviyesinin persistan düşüklüğü CoQ₁₀nun kalp yetmezliğindeki yerini daha da açıklayacaktır.

Daha öncede bildirildiği gibi total mortalite ile plazma kolesterol seviyesi arasındaki bağımsız ilişkiyi doğrulayamadık. Bu belki de 2 çalışma popülasyonu arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Rauchhaus ve arkadaşları kardiyomyopati klinik olarak kalp yetmezliği semptomları 6ay–20 yıl arasında olan hastaları çalışmaya dâhil ettiler. Hastaların çoğu NYHA sınıf 3'tü. Bizim kohort ise örnek alma sırasında daha az semptomatik idi ve kalp yetmezliği etiyolojisi çeşitliydi. Bu çalışmadaki popülasyon daha yaşlıydı (median yaş 77, diğer çalışmada 63 ve 62,1 bulunmuştur) ve izlem süresi daha uzundu. Bizim hastaların hepsi hastaneye ciddi semptomatik olarak başvurdular ve çoğu taburculuk anında sınıf 2 semptomatik idi. Bu farklılıklar plazma kolesterol seviyesinin bizim çalışmada neden bağımsız bir prediktör olmadığını açıklayabilir.

Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında miyokardial CoQ₁₀ eksikliği gösterilmiştir. Plazma total CoQ₁₀ konsantrasyonları TK seviyesi ile korelasyon gösterdiğinden CoQ₁₀/TK veya CoQ₁₀/LDL-K, CoQ₁₀ durumu ve yaşam açısından daha iyi bir marker olabilir. Bununla birlikte lipidlere uyarlanmış plazma CoQ₁₀ konsantrasyonlarının uyarlanmamış analizlerle sonuçlarının aynı olması, uyarlanmış analizlerin herhangi bir avantajı olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızdaki olayların düşük olması (n=76) bir sınırlayıcı bir faktördür ve bazı sınırdı bulduğumuz ilişkilerin bu durumdan etkileneceği muhtemeldir. Düşük olay oranı çok değişkenli analizlere eklenecek bazal değişkenlerin sayısını sınırlamıştır ve dolayısıyla biz, sonuçlarımızı en çok ortaya konan ve kabul edilen yaşam prediktörleri üzerinde yoğunlaştırmış olduk.

CoQ₁₀ ve sağkalım ilişkisi kalp yetmezliğinde statinlerin rolü sorusunu gündeme getirmiştir. Kalp yetmezliğinde statin kullanımı tartışmalı bir sahadır, bununla beraber statin kullanımı kronik kalp yetmezlikli hastalarda daha düşük ölüm oranı ile ilişkilidir. CoQ₁₀ ve kolesterol, mevalonik asit yolunun ortak bir ürünüdür ve statin tedavisi kolesterol seviyelerini düşürdüğü gibi CoQ₁₀ seviyelerini de düşürmektedir. Eğer statinlerin kronik kalp yetmezliğinde yararı varsa bu kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız bir şey olsa gerekir ve buna statinlerin pleiotropik etkileri denilmektedir. Küçük bir çalışmada statin tedavisi alan kalp yetmezlikli hastalarda endotel fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür ve bu pleiotropik etkilerine bağlanmıştır. Kalp yetmezliğinde statin kullanımının klinik sonuçlara etkisini değerlendirmek için için büyük ölçekli uzun süreli girişimsel çalışmalar gereklidir.

Bizim çalışmada CoQ₁₀ düzeyi daha yüksek olan hastaların daha az oranda statin kullandıkları (veya b-bloker), bununla beraber taburculuk sonrası statin kullanımının yaşam açısından prediktör olmadığı ve çok değişkenli analizlerde CoQ₁₀ seviyesinin statin tedavisi alanlarda mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu görülmüştür. CORONA (controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure) çalışmasında sistolik kalp yetmezlikli yaşlı popülasyonda statin kullanımının major kardiyovasküler olaylarda azalma yapmadığı saptanmıştır. Bu, statin kullanımının CoQ₁₀ seviyelerini düşürüp yararlı etkilerini baskıladığı şeklinde açıklanabilir yalnız bunun için güncel çalışmadan daha büyük ölçekli çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ OLARAK: Plazma CoQ₁₀ seviyeleri kronik kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir prediktördür. CoQ₁₀ eksikliği kronik kalp yetmezliğinin uzun dönemli prognozuna olumsuz etki edebilir ve CoQ₁₀ ilavesi için (yerine koymak için)

bundan başka ek kontrollü çalışmalar mantıklıdır (gereklidir).

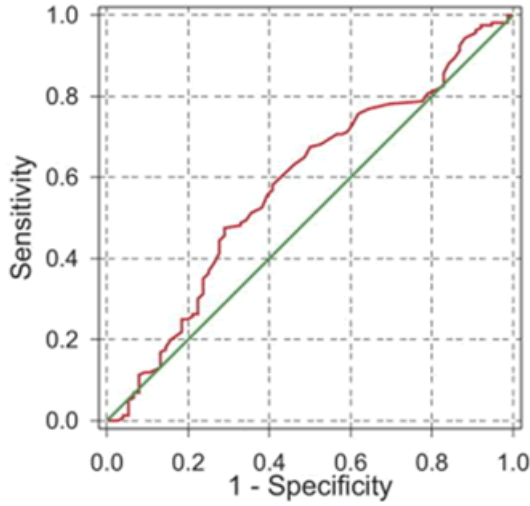
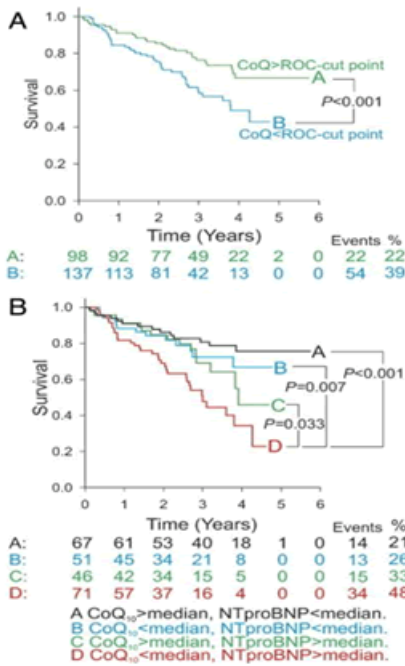


Figure-1. Total mortalitenin prediktörü olan plazma CoQ₁₀ seviyesi receiver-operator karakteristik eğrisinde optimal cut-off değeri 0,73 mikromol/lit alınmıştır (kırmızı çizgi). Yeşil çizgi sıfır ayırım çizgisini göstermektedir.



Figür-2.

(A) Bu tabloda ROC eğrisine göre yaşamı en iyi tahmin ettiği durum gösterilmektedir (0,73mikromol/lit,) yeşil alanlar bu değerin üstünü, maviler ise altında kalan alanı göstermektedir. Gruplar arasında Log-sıra<0,001.

(B) Median değerin altında ve üstünde kalan CoQ₁₀ ile birlikte NT proBNP seviyelerinin birbiriyle ilişkisini gösteren Kaplan-Meier analizleri görülmektedir (median CoQ₁₀=0,68 mikromol/lit, median NT proBNP= 238 pmol/lit). G

Grafiklerin altında kalan değerler her zaman noktasında çalışmanın içinde kalan kişileri göstermektedir.