

Ο ρόλος των ορμονικών αλλαγών στην επαγόμενη από αρτηριακή υπέρταση αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου*

Α. Κοτρότσου¹
Ι. Μουρούζης^{1,2}
Δ. Παπαδόπουλος¹
Κ. Πάντος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρτασική καρδιοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή αναδιαμόρφωση και σε ορισμένες περιπτώσεις να καταλήξει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι συχνός στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και εκτός του ότι αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου, επιταχύνει και την καρδιακή αναδιαμόρφωση. Η αναδιαμόρφωση αυτή είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς από διαδικασίες που αφορούν τόσο στα μυοκαρδιακά όσο και στα μη μυοκαρδιακά κύτταρα και στις οποίες συμμετέχουν νευροορμονικές οδοί και κυτοκίνες. Η ανασκόπηση που ακολουθεί αναφέρεται στον ρόλο των παραπάνω συστημάτων στην παθοφυσιολογία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου» χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαδικασία εκείνη που οδηγεί στην τροποποίηση-αλλαγή της υπάρχουσας καρδιακής δομής. Η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, χαρακτηρίζεται από αύξηση της μάζας και του όγκου της αριστεράς κοιλίας και αλλαγή στο σχήμα αυτής, αλλαγές που ευνοούν την εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια¹. Ο όρος χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να περιγράψει την αναδιαμόρφωση που συμβαίνει μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, στη συνέχεια όμως επεκτάθηκε και σε άλλες καταστάσεις όπως η μηχανική υπερφόρτωση όγκου, η αρτηριακή υπέρταση, η βαλβιδοπάθεια, η υπερτροφική και η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια².

Η αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου σε κυτταρικό επίπεδο, χαρακτηρίζεται από τρεις βασικές αρχές: α) προσαρμογή, κατά την οποία τόσο τα μυοκαρδιακά κύτταρα όσο και το δίκτυο του κολлагόνου προσαρμόζονται στις νέες συνθήκες φόρτισης, β) μυοκαρδιακή ίνωση, αυξημένη δηλαδή εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας και γ) κυτταρικός θάνατος, ο οποίος οφείλεται σε νέκρωση ή απόπτωση και υπάρχει σε όλα τα μοντέλα καρδιακής αναδιαμόρφωσης ιδίως κατά τα τελικά στάδια^{2,3}.

¹ Κέντρο Υπέρτασης
Λαϊκό Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο,

² Εργαστήριο Φαρμακολογίας
Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

* Το πρωτόκολλο χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Η υπερτασική καρδιοπάθεια ορίζεται ως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, απουσία άλλου αιτίου πλην της αρτηριακής υπέρτασης και χαρακτηρίζεται από αλλαγές στη μυοκαρδιακή δομή που προάγουν την αναδιαμόρφωση και τελικά οδηγούν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναδιαμόρφωση αυτή είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς από διαδικασίες που αφορούν τόσο στα μυοκαρδιακά κύτταρα όσο και στα μη μυοκαρδιακά κύτταρα και στις οποίες συμμετέχουν μηχανικοί, νευροορμονικές οδοί και κυτοκίνες⁵. Είναι πλέον γνωστό, τόσο από πειραματικές όσο και από κλινικές μελέτες ότι η αρτηριακή υπέρταση δεν αρκεί στις περισσότερες περιπτώσεις από μόνη της για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι και άλλοι παράγοντες (ορμονικοί, γενετικοί κλπ) παίζουν ρόλο στη διαδικασία.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης σχετίζεται με σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου^{6,7} και επιταχύνει την καρδιακή αναδιαμόρφωση και τη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας αυξάνοντας την ίνωση και την απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από την παρουσία στεφανιαίας νόσου^{8,9}.

Η ανασκόπηση που ακολουθεί εστιάζει στο ρόλο των ορμονικών αλλαγών στην επαγόμενη από αρτηριακή υπέρταση καρδιακή αναδιαμόρφωση.

A. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

1. Καρδιακή ίνωση

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της δομικής αναδιαμόρφωσης της υπερτροφικής αριστεράς κοιλίας στην υπερτασική καρδιοπάθεια είναι η αυξημένη εναπόθεση ινώδους ιστού, τόσο διάχυτα (διάμεση ίνωση) όσο και εντοπισμένα (π.χ περιαγγειακή ίνωση και μικροσκοπικές ουλές)^{10,11,12}. Η αύξηση του κολλαγόνου έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη σκληρία του μυοκαρδίου και καταλήγει σε επηρεασμένη διαστολική λειτουργία, εφεδρεία του στεφανιαίου συστήματος και ηλεκτρική δραστηριότητα στην υπερτασική καρδιά⁵.

Η περίσσεια κολλαγόνου θεωρείται το αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης σύνθεσης κολλαγόνου τύπου I και III από τους καρδιακούς ινοβλάστες και μυοϊνοβλάστες όσο και της σταθερής ή μειωμένης αποδόμησης κολλαγόνου από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες. Στην παραπάνω διαταραχή της ισορροπίας συμβάλλει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων¹³.

Η υπερφόρτιση πίεσης της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται με την αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου και τη μειωμένη δραστηριότητα των κολλαγονασών¹⁴. Κατά συνέπεια, η αιμοδυναμική επιβάρυνση της αριστεράς κοιλίας λόγω της αρτηριακής υπέρτασης μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη ίνωσης.

Η ίνωση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας που υπάρχει φυσιολογικά μεταξύ των προ-ίνωτικών και των αντι-ίνωτικών μορίων (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Μόρια που ρυθμίζουν την καρδιακή εναπόθεση κολλαγόνου

ΠΡΟ-ΙΝΩΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

Αγγειοδραστικές ουσίες: αγγειοτενσίνη II, ενδοθληλίνη I, νορεπινεφρίνη

Αδρενεργικές ορμόνες: αλδοστερόνη, δεοξυκορτικοστερόνη

Αυξητικοί παράγοντες: TGF-β, αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού

Κυτοκίνες: καρδιοτροφίνη-1, ιντερλευκίνη 6

Άλλοι: θρομβοσπονδίνη, οστεοποντίνη, προσταγλανδίνη E2, PAI-1

ΑΝΤΙ-ΙΝΩΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

Αγγειοδραστικές ουσίες: βραδυκινίνη, προστακυκλίνη, νατριουρητικά πεπτιδία

Αδρενεργικές ορμόνες: γλυκοκορτικοειδή

Κυτοκίνες: ιντερλευκίνη 1β, TNF-α

2. Υπερτροφία

Η υπερτροφία αποτελεί τον κυριότερο τύπο αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας στην αρτηριακή υπέρταση και μπορεί να χαρακτηριστεί ως φυσιολογική ή παθολογική. Η υπέρταση συχνά οδηγεί σε παθολογική υπερτροφία η οποία είναι απαραίτητη προκειμένου η καρδιά να ανταπεξέλθει στο αυξημένο φορτίο.

Στην παθολογική υπερτροφία η λειτουργικότητα της κοιλίας είναι επηρεασμένη, η μεταφορά O₂ στους ιστούς είναι ελαττωμένη ενώ οι μεταβολές που υφίσταται το μυοκάρδιο δεν είναι πάντα αναστρέψιμες. Οι καρδιακοί ινοβλάστες και οι πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας συσσωρεύονται σε μεγάλο βαθμό γύρω από τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η γονιδιακή έκφραση αυξάνεται, κυρίως στα γονίδια που κωδικοποιούν τη σύνθεση των νατριουρητικών πεπτιδίων (ANP, BNP), της α-ακτίνης και της β-ισομορφής των βαρέων αλυσών της μυοσίνης (β-MHC), ενώ ελαττώνεται σε ότι αφορά στην έκφραση των α-MHC και της Ca²⁺ ΑΤΡάσης του σαρκοπλάσματικού δικτύου.

Η παθολογική υπερτροφία εμφανίζεται ως απάντηση σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Αρχικό ερέθισμα αποτελεί η υπερφόρτιση πίεσης (αρτηριακή υπέρταση, λόγω του αυξημένου μεταφορτίου), ή η υπερφόρτιση όγκου (έμφραγμα μυοκαρδίου, λόγω της απώλειας συσταλτικού ιστού). Αυτά οδηγούν τελικά στην ανάπτυξη συγκεντρικής ή έκκεντρης υπερτροφίας. Βασικό ρόλο παίζει η ενεργοποίηση του καταρράκτη των MAP κινασών με κύριους εκπροσώπους τις ERK1/2, p38 MAPK και JNK 1/2/3 κινάσες.

Η φυσιολογική υπερτροφία αντίθετα συμβαίνει ως απάντηση στη σωματική δραστηριότητα, στη χρόνια εκγύμναση ή στην κύηση και φαίνεται ότι ενεργοποιείται από το μονοπάτι του (IGF-1)-PI3-κινάση-Akt^{15,16}.

3. Κυτταρικός θάνατος

Ο κυτταρικός θάνατος λαμβάνει χώρα μέσω της νέκρωσης και της απόπτωσης. Στη νέκρωση, το ερέθισμα (π.χ. ισχαιμία) αποτελεί και το άμεσο αίτιο της καταστροφής του κυττάρου. Αντίθετα στην απόπτωση, το ερέθισμα ενεργοποιεί έναν καταρράκτη από γεγονότα που με την σειρά τους προκαλούν την κυτταρική καταστροφή. Αντίθετα με τη νέκρωση που είναι μια παθολογική διαδικασία, η απόπτωση αποτελεί μέρος της φυσιολογικής εξέλιξης. Λαμβάνει όμως χώρα και σε μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις (παθολογική απόπτωση)¹⁷. Η απόπτωση αποτελεί μια μορφή κυτταρικού θανάτου και οδηγεί στην κυτταρική συρρίκνωση, στη συμπύκνωση του πυρήνα, στην άθροιση της χρωματίνης και στον κατακερματισμό του DNA μέσα στον πυρήνα. Είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας (οικογένεια των υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF και υποδοχείς Fas) από εξωκυττάρια μόρια (TNF και Fas) ή/και της ενεργοποίησης προ-αποπτωτικών μηχανισμών που σχετίζονται με τα μιτοχόνδρια λόγω μη ευνοϊκών αλλαγών στο ενδοκυττάριο περιβάλλον¹⁸.

Ο βασικός ρόλος που παίζει η απόπτωση στην υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια έχει πρόσφατα διευκρινισθεί. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια κατάσταση στην οποία οι παράγοντες που πυροδοτούν την απόπτωση υπερτερούν αυτών που την αναστέλλουν. Η μηχανική υπερφόρτωση καθώς και τοπικοί χημικοί παράγοντες μπορούν να συμβάλλουν σε αυτό. Η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη και η νο-

ραδρεναλίνη φαίνεται να είναι οι παράγοντες που πιθανά εμπλέκονται^{18,19}.

B. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ ΑΛΛΑΓΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

1. Ο ρόλος της ινσουλίνης

A. Αντίσταση στην ινσουλίνη (Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II)

Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ινσουλίνης και της καρδιακής ανεπάρκειας μη ισχαιμικής αιτιολογίας έχει φανεί από αρκετές κλινικές μελέτες^{20,21}. Το 1/3 περίπου των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση έχει και παθολογικό μεταβολισμό γλυκόζης ενώ υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής υπερτροφίας και των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα^{22, 23}. Αυτό υποδηλώνει ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης συνεισφέρουν στην μυοκαρδιακή υπερτροφία παρουσία χρόνιας υπερφόρτισης πίεσης. Σχετικά με αυτές τις αναφορές, βρέθηκε ότι η χρόνια υπερφόρτιση πίεσης προκαλεί αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα. Οι μυοκαρδιακοί υποδοχείς ινσουλίνης ενεργοποιούνται από την τάση (Stretch activated insulin receptors, Insr) και η χρόνια υπερφόρτιση αυξάνει την έκφρασή τους ενεργοποιώντας περαιτέρω το σηματοδοτικό μονοπάτι που επάγεται από τους υποδοχείς αυτούς²⁴.

Πολύ συχνά αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης συνυπάρχουν υποδηλώνοντας τη συσχέτιση μεταξύ του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και της ινσουλίνης. In vivo μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η χορήγηση αγγειοτενσίνης II προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη^{25, 26}. Έτσι και ασθενείς με διαταραχές στην ομοίωση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (υπερτασικοί ασθενείς) παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Απόδειξη της παρατήρησης αυτής αποτελεί το γεγονός ότι ο αποκλεισμός του άξονα φαρμακευτικά βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη^{27,28}. Το ενδιαφέρον της αλληλεπίδρασης των δύο συστημάτων έχει αυξηθεί το τελευταίο χρονικό διάστημα καθώς αρτηριακή υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη συχνά συνυπάρχουν και αποτελούν σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²⁹.

B. Έλλειψη ινσουλίνης (σακχαρώδης διαβήτης τύπου I)

Η στρεπτοζοσίνη (STZ) και η αλλοξάνη είναι οι δύο πλέον χρησιμοποιούμενες ουσίες για την πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη τύπου I σε πειραματικά μοντέλα. Το μεταβολικό προφίλ περιλαμβάνει την εγκατάσταση σημαντικής υπεργλυκαιμίας, μέτριας υπερχοληστερόλαιμης, οξέωσης και μειωμένων επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα. Το προφίλ αυτό επιτρέπει τη μελέτη της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας απουσία υπερινσουλιναιμίας.

Μελέτες που έγιναν πάνω σε αυτό το πειραματικό μοντέλο έδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I επηρεάζει τη μετακίνηση ασβεστίου στο μυοκαρδιακό κύτταρο (μέσω επίδρασης στην πρωτεΐνη SERCA2), τη διαστολική λειτουργία, τη λειτουργία των συσταλών πρωτεϊνών του μυοκαρδίου (α-ακτίνη και μυοσίνη) και οδηγεί σε συστολική δυσλειτουργία ως αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας. Αυτές οι διαταραχές λαμβάνουν χώρα απουσία υπερχοληστερόλαιμης ή ίνωσης. Έτσι, η υπεργλυκαιμία μόνη της, χωρίς τη δράση της ινσουλίνης μπορεί να δικαιολογήσει τις λειτουργικές αλλά όχι τόσο και τις δομικές αλλαγές που παρατηρούνται στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια³⁰.

2. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των φυσιολογικών λειτουργιών στο καρδιαγγειακό σύστημα. Δρα ως ενδοκρινές σύστημα και παράλληλα έχει τοπική παρακρινή και αυτοκρινή δράση στα όργανα και τους ιστούς. Το βασικό μόριο του συστήματος είναι η αγγειοτενσίνη II (ANG II) το οποίο δρα ως βασική ορμόνη που επηρεάζει πρακτικά όλα τα όργανα συμπεριλαμβανομένου της καρδιάς, των νεφρών, του αγγειακού συστήματος και του εγκεφάλου, ενώ έχει τόσο ωφέλιμες όσο και βλαβερές επιδράσεις. Η οξεία ενεργοποίησή του, ρυθμίζει την ομοίωση νερού/άλατος, προκαλεί αγγειοσύσπαση και ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση ενώ η χρόνια διέγερση προκαλεί υπερχοληστερόλαιμης και υπερχοληστερόλαιμης των λευκών μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Επιπρόσθετα, η μακροχρόνια έκθεση στη δράση της αγγειοτενσίνης II παίζει σημαντικό ρόλο στην καρδιακή υπερχοληστερόλαιμης και αναδιαμόρφωση, στην επαναστένωση των stent στη μειωμένη ινωδολύση και στη νεφρική ίνωση²⁹.

Οι περισσότερες από τις φυσιολογικές λειτουργίες της αγγειοτενσίνης II πραγματοποιούνται

μέσω των υποδοχέων αγγειοτενσίνης τύπου 1 (AT1Rs) οι οποίοι είναι παρόντες σε όλα τα όργανα. Ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών και αποτελούνται από 359 αμινοξέα. Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούν τη θέση ελέγχου του συνόλου των επιδράσεων της αγγειοτενσίνης II στον ιστό-στόχο. Στο σακχαρώδη διαβήτη, η υπερινσουλιναιμία αυξάνει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τους υποδοχείς αυτούς αποδεικνύοντας έτσι τη σχέση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη σε μοριακό επίπεδο^{29,31}.

Οι υποδοχείς αγγειοτενσίνης τύπου 2 (AT2Rs), ανήκουν επίσης στην ίδια οικογένεια αλλά ομοιάζουν με του τύπου 1 μόνο κατά 34%. Η έκφρασή τους είναι μεγαλύτερη στους εμβρυικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου της αορτής, του γαστρεντερικού μεσεγχύματος, του συνδετικού ιστού, του σκελετικού συστήματος, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η έκφρασή τους ελαττώνεται μετά τη γέννηση υποδηλώνοντας ότι οι υποδοχείς αυτοί πιθανά παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και κάτω από παθολογικές συνθήκες επανέρχονται κατά την ενήλικη ζωή. Όπως προκύπτει από βιοψία σε μη ανεπαρκείς καρδιές, στον καρδιακό ιστό το 50% των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II είναι τύπου 2. Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η έκφραση των υποδοχέων αγγειοτενσίνης τύπου 1 ελαττώνεται συγκριτικά με την αντίστοιχη του τύπου 2²⁹.

Μόλις η αγγειοτενσίνη II συνδεθεί με τους υποδοχείς τύπου 1, ενεργοποιεί μια σειρά από ενδοκυττάρια μονοπάτια που με την σειρά τους ρυθμίζουν τις φυσιολογικές δράσεις της ουσίας. Οι οδοί που ενεργοποιούνται χωρίζονται σε αυτούς που σχετίζονται με την πρωτεΐνη G και σε αυτούς που δεν σχετίζονται με αυτή. Μέσω της ενδοκυττάριας οδού της G πρωτεΐνης, οι υποδοχείς αγγειοτενσίνης τύπου 1 κινητοποιούν το ασβέστιο από το σαρκοπλασματικό δίκτυο και προωθούν την αλληλεπίδραση ακτίνης-μυοσίνης επιτρέποντας την μυοκαρδιακή σύσπαση. Επιπρόσθετα, μέσω και πάλι των ίδιων υποδοχέων η αγγειοτενσίνη II αλληλεπιδρά με αρκετές τυροσινικές κινάσες, τόσο υποδοχείς (EGFR, PDGF, υποδοχείς ινσουλίνης) όσο και μη υποδοχείς (c-Crc οικογένεια κινασών, Janus κινάση, ασβέστιο-εξααρτώμενη τυροσινική κινάση 2). Επιπλέον, αρκετές από τις παθολογικές δράσεις της αγγειοτενσίνης II γίνονται μέσω ενεργοποίησης οξειδωτικών μορίων (NADPH, ROS). Μέσω των υποδοχέων 2 ενεργοποιούνται κινάσες σερίνης/θρεονίνης (PKC, MAPKs). Από αυτές ρυθμίζο-

νται η πρωτεϊνική σύνθεση και ο μεταβολισμός του κυττάρου, η μεταφορά, η ρύθμιση του όγκου και η γονιδιακή έκφραση. Σε ασθενείς με υπερδραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, όπως είναι οι υπερτασικοί ασθενείς, η κυτταρική ισορροπία μπορεί να οδηγηθεί προς την επαγωγή παθολογικής καρδιακής υπερτροφίας και κατά συνέπεια στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων^{32,33,34}.

Η αγγειοτενσίνη II δρα σε διάφορα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Φαίνεται ότι τόσο μέσω των υποδοχέων 1 όσο και των 2, επιδρά στη σύνθεση του κολλαγόνου^{35,36}. Σε υπερτασικά ποντίκια βρέθηκε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτενσίνης έφερε αλλαγές στη σύνθεση των πρωτεογλυκανών της εξωκυττάριας ουσίας οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση, τη μετακίνηση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Επιπρόσθετα, η σύνθεση των μεταλλοπρωτεϊνών και η αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου IV ρυθμίζεται από την αγγειοτενσίνη II^{37,38}.

Η άμεση αυξητική δράση της αγγειοτενσίνης II έχει αποδειχθεί πολύ καλά στο λείο μυϊκό χιτώνα του αγγειακού συστήματος όπου προκαλεί υπερτροφία, *in vitro*. Κατά συνέπεια, τόσο μόνη της όσο και σε συνδυασμό με άλλους αυξητικούς παράγοντες παίζει σημαντικό ρόλο στην υπερτροφία των αγγείων και στην αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων που υπάρχει στην αρτηριακή υπέρταση^{39,40}.

Αρκετές μελέτες *in vivo* επίσης αποδεικνύουν τον ρόλο της αγγειοτενσίνης II στη δημιουργία καρδιακής υπερτροφίας. Έτσι, η χορήγηση ANG II σε ποντίκια προκάλεσε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας χωρίς τα ποντίκια αυτά να είναι υπερτασικά. Επίσης, σε γενετικό μοντέλο, η θεραπεία της αρτηριακής πίεσης με συμπαθητικολυτικά ή με άμεσους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες δεν επέφερε μείωση της καρδιακής υπερτροφίας κάτι που συνέβη με τη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA). Επιπλέον, η χορήγηση AMEA σε νεογέννητους χοίρους επηρέασε τη φυσιολογική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας που σχετίζεται με την ανάπτυξη. Τέλος, η χορήγηση AMEA σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου απέτρεψε την εμφάνιση παθολογικής καρδιακής υπερτροφίας. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν, χωρίς να αποδεικνύουν ότι η ANG II δρα ως ενδογενής αυξητικός παράγοντας του μυοκαρδίου. Όμως, οι AMEA δρουν και μέσω του μεταβολισμού της βραδυκινίνης και κατά συνέπεια κάποιες από τις δράσεις τους δεν οφείλο-

νται μόνο στην αναστολή του σχηματισμού της αγγειοτενσίνης II⁴⁰.

Η απευθείας επίδραση της αγγειοτενσίνης II στα καρδιακά κύτταρα, ανεξαρτήτως από αιμοδυναμικούς παράγοντες δεν έχει ακόμη χαρακτηριστεί πλήρως. Σε νεογέννητα ποντίκια, αναλύθηκε ο μοριακός φαινότυπος σε καλλιέργειες καρδιακών κυττάρων ως ανταπόκριση στην αγγειοτενσίνη II όπως επίσης και στη χορήγηση εκλεκτικών ανταγωνιστών των υποδοχέων αυτής. Στα μυοκαρδιακά κύτταρα, η αγγειοτενσίνη II προκάλεσε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης χωρίς να επηρεάσει το ρυθμό της σύνθεσης του DNA. Αντίθετα, στα μη μυοκαρδιακά κύτταρα, προκάλεσε αύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της σύνθεσης του DNA και του αριθμού των κυττάρων στις καλλιέργειες, κυρίως των ινοβλαστών. Επίσης η αγγειοτενσίνη II επέφερε αύξηση των όψιμων δεικτών καρδιακής υπερτροφίας και της έκφρασης α-ακτίνης και νατριουρητικών πεπτιδίων μέσα σε 6 ώρες από τη χορήγηση της. Αυτές οι δράσεις της αναστέλλονταν από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου 1 όχι όμως και από των αντίστοιχων τύπου 2⁴⁰.

Έχει βρεθεί ότι η ANG II έχει άμεση αυξητική δράση μόνο στα νεογενικά καρδιακά μυοκύτταρα. Η δράση της στα ενήλικα κύτταρα πιθανόν να επιτυγχάνεται μέσω της προαγωγής της έκφρασης άλλων αυξητικών παραγόντων όπως ο TGF-β1⁴¹.

Η αγγειοτενσίνη II επίσης, φαίνεται να παρεμβαίνει και στην απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων που επάγεται από την αρτηριακή υπέρταση. Η απόπτωση βρέθηκε ότι αυξάνεται σε υπερτασικά ποντίκια με τη χορήγηση αγγειοτενσίνης II και αναστέλλεται από τη λοσαρτάνη, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων τύπου 1, χωρίς απαραίτητα να επιτυγχάνεται και ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με αυτή. Η χρόνια χορήγηση λοσαρτάνης σε δόση που δεν αρκεί για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης έχει σχετισθεί με τη μείωση της απόπτωσης τόσο σε υπερτασικά ποντίκια όσο και σε ανθρώπους^{42,43,44}.

Πρόσφατες μεγάλες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη είναι λιγότερο συχνή σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία με λοσαρτάνη σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν κάποιον ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου ή β-αναστολέα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι η αγγειοτενσίνη II παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη⁴⁵.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην καρδιακή αναδιαμόρφωση έχει μελετηθεί αρκετά διεξοδικά. Περαιτέρω

μελέτες αναμένονται ώστε να ενισχυθούν οι γνώσεις μας και να σχεδιασθούν νέες θεραπευτικές στρατηγικές που θα ελαττώσουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.

3. Αλδοστερόνη

Το ενδογενές αλατοκορτικοειδές αλδοστερόνη, δρα στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών και του εντέρου και προάγει την επαναπρόσληψη νερού και νατρίου και την απέκκριση καλίου. Αποτελεί μέρος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και βασικό στόχο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και της αρτηριακής υπέρτασης. Η αλδοστερόνη προκαλεί μυοκαρδιακή ίνωση και αναδιαμόρφωση και ενεργοποιεί νευροορμονικά συστήματα που έχουν δυσμενή δράση στο καρδιαγγειακό. Τα επίπεδά της είναι αυξημένα στην καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση^{46,47}.

Η χορήγηση AMEA αρχικά προκαλεί μείωση των επιπέδων αλδοστερόνης. Στη μακροχρόνια όμως αγωγή, η αναστολή της αλδοστερόνης γίνεται ασθενέστερη και κατά συνέπεια η θεραπεία λιγότερο αποτελεσματική⁴⁷. Η κλινική σημασία της αναστολής της αλδοστερόνης φάνηκε στη μελέτη RALES, η οποία έδειξε ότι η θεραπεία με τον ανταγωνιστή της αλδοστερόνης σπιρονολακτόνη σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας οδήγησε σε μείωση της θνητότητας κατά 30%. Μια υπομελέτη της RALES βρήκε στους ασθενείς αυτούς ένα δείκτη της κολλαγονικής σύνθεσης που σχετίζεται με περιορισμό της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και με τη μείωση της θνητότητας κατά την περίοδο της μελέτης^{48,49}.

Εκτός από την επίδρασή της στους ηλεκτρολύτες και την αρτηριακή πίεση, η αλδοστερόνη μπορεί να συνεισφέρει στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας μέσω προαγωγής της αναδιαμόρφωσης. *In vivo* μελέτες δείχνουν ότι σε φυσιολογικά επίπεδα, ενεργοποιεί τη σύνθεση του κολλαγόνου και μεταβάλλει το ρυθμό σύνθεσης των διαφόρων τύπων κολλαγόνου σε καλλιέργειες μυοκαρδιακών ινοβλαστών. Αυτές όμως οι μελέτες θα πρέπει να εκτιμηθούν με προσοχή καθώς η δράση της αλδοστερόνης οδηγεί σε αιμοδυναμικές αλλαγές που μπορούν να καταλήξουν σε αλλαγές στη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας ανεξαρτήτως από την άμεση ιστική της δράση. Σε πειραματικό μοντέλο ποντικών, δίαιτα υψηλή σε αλάτι και συνεχής χορήγηση αλδοστερόνης οδήγησε σε σοβαρή αρτη-

ριακή υπέρταση και καρδιακή ίνωση. Η διακοπή της χορήγησης άλατος ή η χορήγηση σπιρονολακτόνης σε δόσεις που δεν επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση, ελάττωσε την έκταση της μυοκαρδιακής ίνωσης. Φαίνεται λοιπόν ότι η αλδοστερόνη επιδρά άμεσα στην εξωκυττάρια ουσία μέσω ενός ασαφούς ακόμα μηχανισμού, ανεξάρτητου από νάτριο και ασβέστιο που εγκαθιστά μια προφλεγμονώδη κατάσταση στο μυοκάρδιο^{50,51,52}. Πρόσφατα, αναφέρθηκε ότι η αλδοστερόνη προάγει την απόπτωση στα μυοκαρδιακά κύτταρα, *in vivo* και σε καλλιέργειες¹⁸.

4. Αδρενεργικό σύστημα

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης και στη ρύθμιση της μυοκαρδιακής λειτουργίας. Η νορεπινεφρίνη, ο κύριος νευροδιαβιβαστής, δρα μέσω αδρενεργικών υποδοχέων πρωτεΐνης G. Τουλάχιστον 9 υποτύποι των υποδοχέων αυτών έχουν περιγραφεί, από τους οποίους σίγουρα 6 εκφράζονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα περιλαμβανομένου τριών υποτύπων των β-υποδοχέων (β1, β2, β3) και τριών υποτύπων των α1 υποδοχέων. Γενικά οι β1 υπερτερούν αριθμητικά αν και η αναλογία ποικίλλει στα διάφορα είδη⁵³.

Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η εξωγενής χορήγηση νορεπινεφρίνης μπορεί να πυροδοτήσει υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, ανεξάρτητα από αιμοδυναμικές παραμέτρους. Μερικά χρόνια πριν, μικρονευρογραφικές μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν ότι για τα ίδια επίπεδα αρτηριακής υπέρτασης, οι υπερτασικοί με υπερτροφία αριστεράς κοιλίας είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συγκριτικά με υπερτασικούς χωρίς οργανική καρδιοπάθεια. Αυτό το εύρημα ενισχύεται από το γεγονός ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας, όπως αυτή ανιχνεύεται με τη μαγνητική τομογραφία, σχετίζεται άμεσα με το συμπαθητικό νευρικό δίκτυο. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ μια αυξημένης αδρενεργικής δραστηριότητας στους υπερτασικούς ασθενείς η οποία συνεισφέρει στις δομικές αλλαγές που προκαλεί η αρτηριακή υπέρταση στην καρδιά. Άλλη μια διαταραχή που σχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, φαίνεται ότι συνυπάρχει με αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα, ανεξάρτητα από την παρουσία υπερτροφίας. Στην περίπτωση όμως αυτή είναι μάλλον δύσκολο να εκτιμήσει κανείς αν η δυσλειτουργία του συμπαθητικού είναι το

αίτιο ή το αποτέλεσμα της εν λόγω διαταραχής⁵³.

A-αδρενεργικοί υποδοχείς. Λειτουργικοί α1 αδρενεργικοί υποδοχείς εκφράζονται στο κοιλιακό μυοκάρδιο ενήλικων ποντικών και συγκεκριμένα τρεις υπότυποι αυτών: α1A, α1B, α1D. Η ενεργοποίηση των α1 υποδοχέων προάγει την καρδιακή υπερτροφία όπως έχει βρεθεί *in vitro*⁵³.

B-αδρενεργικοί υποδοχείς. Η διέγερση των β αδρενεργικών υποδοχέων στην καρδιά αποτελεί τον κύριο μηχανισμό με τον οποίο επιτυγχάνεται η ενίσχυση της καρδιακής λειτουργίας ως απάντηση στο στρες ή στην άσκηση. Συγκεκριμένα, αυξάνεται η συσταλτικότητα (θετική ινότροπη δράση), η καρδιακή συχνότητα (θετική χρονότροπη δράση) και επιταχύνεται η μυοκαρδιακή χάλαση. Η παρατεταμένη όμως β-διέγερση προάγει την αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας μέσω προαγωγής της υπερτροφίας, της απόπτωσης και της νέκρωσης συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας⁵⁴.

Η διέγερση των β-υποδοχέων ακολουθείται από την ενεργοποίηση του καταρράκτη Gs-AC-cAMP οδηγώντας στη φωσφορυλίωση μιας σειράς από ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Στην καρδιά ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για την ομοιοστάση του ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένου των καναλιών ασβεστίου, των μεμβρανικών πρωτεϊνών του σαρκοπλάσματικού δικτύου, της πρωτεΐνης φωσφολαμιβάνης (αντλία ασβεστίου στο σαρκοπλάσματικό δίκτυο), των υποδοχέων ρυανοδίνης και κάποιων συστατικών των μυοϊνιδίων (τροπονίνη I και C πρωτεΐνη)^{55,56}.

Διάφορες φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι β1 και β2 αδρενεργικοί υποδοχείς επηρεάζουν διαφορετικά την κυτταρική απόπτωση. Συγκεκριμένα, η β1 διέγερση επιταχύνει την απόπτωση ενώ η ενεργοποίηση των β2 υποδοχέων προάγει προ- και αντι- αποπτωτικές λειτουργίες, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των κυττάρων⁵⁷.

Οι δύο τύποι β αδρενεργικών υποδοχέων έχουν αντίθετη δράση και στην ανάπτυξη των καρδιακών κυττάρων. Η ενεργοποίηση των β1 αλλά όχι και των β2 προκαλεί υπερτροφία σε καλλιέργειες μυοκαρδιακών κυττάρων από νεογέννητα και ενήλικα ποντίκια. Σε πειραματικά μοντέλα φάνηκε επιπλέον ότι πιθανόν η β2 διέγερση να αναστέλλει τη μυοκαρδιακή υπερτροφία που προκαλείται από τη β1 διέγερση. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία με το γεγονός ότι ο φαινότυπος διαγονιδιακών ποντικών που υπερεκφράζουν τους β1 υποδοχείς διαφέρει

από αυτών που υπερεκφράζουν τους β2 σε σχέση με την καρδιακή αναδιαμόρφωση και την πρόγνωση^{57,58}.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η β-αδρενεργική διέγερση σχετίζεται με την ανάπτυξη των κυττάρων λειτουργώντας ως μεσολαβητής μεταξύ της αγγειοτενσίνης II και του TGF-β1. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι ο TGF-β1 επηρεάζει την αδρενεργική διέγερση τροποποιώντας τον αριθμό και τη λειτουργία των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε διάφορα κύτταρα. Σε πειραματικό μοντέλο, σε ποντίκια στα οποία υπήρχε αυξημένη έκφραση TGF-β1, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ καρδιακής υπερτροφίας και αλλαγών στην β-αδρενεργική λειτουργία όπως στον αριθμό των υποδοχέων αλλά και στους παράγοντες ρύθμισης αυτών. Αυτή η παρατήρηση είναι σε συμφωνία με *in vitro* μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι ο TGF-β1 προκαλεί υπερτροφική απάντηση σε β-αδρενεργική διέγερση στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Όλα τα παραπάνω στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ενίσχυση του β-αδρενεργικού σήματος από τον TGF-β1, συνεισφέρει στη μετάβαση από την καρδιακή υπερτροφία στην καρδιακή ανεπάρκεια⁴.

5. Ενδοθηλίνη

Οι ενδοθηλίνες (ETς), αποτελούν μια ομάδα από πεπτίδια (ET-1, ET-2, ET-3 και ET-4) που περιλαμβάνονται ανάμεσα στους ισχυρότερους γνωστούς αγγειοσυσταστικούς παράγοντες. Η ενδοθηλίνη 1 είναι ο κύριος τύπος που εκφράζεται στον καρδιακό ιστό. Παράγεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης και η έκφρασή του ενισχύεται από το μηχανικό στρες, την υποξία, την αγγειοτενσίνη II, την επινεφρίνη και διάφορες άλλες κυτοκίνες. Στους ανθρώπους, τα επίπεδα της ενδοθηλίνης 1 είναι υψηλά στην καρδιακή ανεπάρκεια και αυτό αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα⁵⁹.

Οι ενδοθηλίνες, εκτός από την αγγειοσυσταστική τους δράση με την οποία συνεισφέρουν στην αρτηριακή υπέρταση, ασκούν και προϊνωτική δράση η οποία έχει περιγραφεί αρκετά καλά. Υποδοχείς τους είναι παρόντες στους καρδιακούς ινοβλάστες και η χορήγηση ενδοθηλίνης ενισχύει την παραγωγή κολλαγόνου⁶⁰. Η ET-1 φαίνεται ότι συνεισφέρει στην καρδιακή αναδιαμόρφωση όπως έχει δείχθει σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης, αποτρέπει την καρδιακή αναδιαμόρφωση στον ίδιο βαθμό με τη λοσαρτάνη όπως φάνηκε επί-

σης σε πειραματικό μοντέλο. Μια ακόμη μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών και της αποδόμησης του κολλαγόνου μπορούν να αποτραπούν με τον αποκλεισμό των υποδοχέων της ενδοθηλίνης τύπου A. Επομένως, θα είναι ενδιαφέρον να δούμε αν τα θετικά αποτελέσματα του ανταγωνισμού της ενδοθηλίνης σε πειραματικό επίπεδο θα συνοδευθούν από αντίστοιχα αποτελέσματα και στην κλινική πράξη^{61,62,63}.

6. Καρδιοτροφίνη-1 (CT-1)

Η καρδιοτροφίνη-1 αποτελεί μια κυτοκίνη, μέλος της οικογένειας της ιντερλευκίνης 6, η οποία παράγεται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα ως απάντηση στο μηχανικό στρες και στην έκθεση σε χυμικούς παράγοντες όπως η αγγειοτενσίνη II⁶⁴. Μετά την παραγωγή της, συνδέεται με τον υποδοχέα της και οδηγεί σε αύξηση των μυοκαρδιακών κυττάρων και δυσλειτουργία αυτών. In vitro μελέτες έδειξαν ότι η κυτοκίνη αυτή, προκαλεί ως απάντηση πολύ μεγάλη αύξηση του μεγέθους των κυττάρων του μυοκαρδίου σε ποντίκια με αρτηριακή υπέρταση⁶⁵. Πρόσφατα οι Zolk et al. ανέφεραν ότι σε ιστό από μυοκαρδιακά κύτταρα ποντικών, η μακροχρόνια έκθεση στην καρδιοτροφίνη-1 ελάττωσε τη συστατικότητα και την ινότροπη απάντηση στην ισοπροτερενόλη και το ασβεστίο⁶⁶. Επιπρόσθετα, η καρδιοτροφίνη-1 μειώνει την έκφραση της καλσικουεστρίνης, μιας πρωτεΐνης που σχετίζεται με τη διαχείριση του ασβεστίου, και εμποδίζει την κατά μήκος οργάνωση των δεσμών των κυττάρων στο μυοκάρδιο, αλλαγές οι οποίες επηρεάζουν και οι δύο αρνητικά τη συστολική απόδοση της καρδιάς. Η παραγωγή της κυτοκίνης αυτής έχει βρεθεί ότι είναι παθολογικά μεγάλη από την υπερτροφική αριστερή κοιλία υπερτασικών ποντικών και μάλιστα περισσότερο σε ενήλικα ποντίκια με καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁷. Με βάση λοιπόν τις παραπάνω παρατηρήσεις, γίνεται σαφές ότι η αυξημένη παραγωγή καρδιοτροφίνης-1 ως απάντηση στο αυξημένο μηχανικό στρες που οφείλεται στην αρτηριακή υπέρταση, είναι πιθανό να σχετίζεται με την υπερτροφία και την επακόλουθη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

Η συγκέντρωση της καρδιοτροφίνης-1 έχει βρεθεί υψηλότερη στο πλάσμα υπερτασικών ασθενών συγκριτικά με τους μη υπερτασικούς, και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει υπερτροφία ή καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, έχει βρεθεί μια συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των επιπέδων της καρδιοτροφίνης-1 και

του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας από την αντιυπερτασική θεραπεία. Όλα αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η καρδιοτροφίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοχημικός δείκτης για την παρακολούθηση της εμφάνισης αλλά και της υποστρόφης της καρδιακής υπερτροφίας στους υπερτασικούς ασθενείς⁶⁸.

7. TGF-β1

Ο TGF-β1, είναι μια κυτοκίνη η οποία έχει χαρακτηριστεί ως μείζον παράγοντας που οδηγεί σε ίνωση διαφόρων οργάνων και ιστών⁴¹. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν αυξημένη έκφραση του όταν υπάρχει καρδιακή υπερτροφία και ίνωση. Συγκεκριμένα, ο TGF-β1 εκφράζεται ιδιαίτερα στο υπερτροφικό μυοκάρδιο κατά τη μετάβαση από την απλή καρδιακή υπερτροφία στην καρδιακή ανεπάρκεια και, σε συνδυασμό με την αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, αποτελεί έναν από τους λίγους δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας στην υπερτροφική καρδιά⁶⁹. In vitro, ο TGF-β1 έδειξε ότι προάγει τη σύνθεση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας περιλαμβανομένου του κολλαγόνου, της φμπρονεκτίνης και των πρωτεογλυκανών από τους καρδιακούς ινοβλάστες⁷⁰. Επιπλέον, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη φαινοτυπική εξέλιξή τους σε μυοϊνοβλάστες. Προάγει επίσης την γονιδιακή έκφραση όλων των δεικτών καρδιακής υπερτροφίας σε εμβρυϊκά κύτταρα. Η υπερέκφραση του οδηγεί σε καρδιακή υπερτροφία που χαρακτηρίζεται τόσο από διάμεση ίνωση όσο και από υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων⁷¹. Τέλος, ο λειτουργικός αποκλεισμός του TGF-β1 in vitro, μέσω της χορήγησης αντισωμάτων αυτού, εμποδίζει τη μυοκαρδιακή ίνωση και δυσλειτουργία όταν υπάρχει υπερφόρτιση πίεσης σε υπερτασικά ποντίκια⁷².

Αρκετές μελέτες δείχνουν μια λειτουργική συσχέτιση μεταξύ αγγειοτενσίνης II και του TGF-β1 στην καρδιά ως προς την εμφάνιση υπερτροφικής καρδιοπάθειας. Η χορήγηση αγγειοτενσίνης II σε ποντίκια, οδήγησε σε υπερτροφία μόνο σε αυτά που εξέφραζαν και τον TGF-β1, υποδηλώνοντας ότι η παρουσία του είναι απαραίτητη προκειμένου η αγγειοτενσίνη II να προκαλέσει καρδιακή υπερτροφία in vivo⁴¹.

8. Θυρεοειδική ορμόνη

Το σύστημα των θυρεοειδικών ορμονών κατέ-

χει πολύ σημαντική θέση στη ρύθμιση των λειτουργιών του καρδιαγγειακού συστήματος. Η επίδραση στην καρδιά γίνεται μέσω γονιδιακών και μη γονιδιακών μηχανισμών. Στην πρώτη περίπτωση, η θυρεοειδική ορμόνη ρυθμίζει τη μετάφραση αρκετών γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα και λειτουργικές και δομικές πρωτεΐνες όπως η Na-K ATPase, η SERCA2, η φωσφολαμβάνη, η αντλία Na/K και οι βαρίες άλυστοι της μυοσίνης. Στη δεύτερη περίπτωση, η θυρεοειδική ορμόνη ρυθμίζει τη μετακίνηση ιόντων και πρωτεϊνών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Στο επίπεδο των αγγείων, προάγει την αγγειοδιαστολή τόσο μέσω απευθείας δράσης στο ενδοθήλιο όσο και με μηχανισμούς που δεν σχετίζονται άμεσα με αυτό⁷³.

Η θυρεοειδική ορμόνη δρα κυρίως μέσω σύνδεσης με ορμονικούς υποδοχείς στον πυρήνα^{16,74}. Η σύνδεση της T3 στους υποδοχείς οδηγεί στην αυξημένη μετάφραση μεγάλου αριθμού γονιδίων. Αυτή η συσχέτιση μεταξύ της θυρεοειδικής ορμόνης και της γονιδιακής έκφρασης πραγματοποιείται μέσω αρκετών μορίων που δρουν ως ενεργοποιητές ή ως αναστολείς⁷⁵. Υπάρχουν δύο υποδοχείς της θυρεοειδικής ορμόνης α και β, από τους οποίους ο α είναι αυτός που συναντάμε περισσότερο στην καρδιά⁷⁶.

Σε ότι αφορά στην καρδιακή συστολή, η θυρεοειδική ορμόνη αυξάνει τη συχνότητα και την ένταση της συστολής αλλά και το ρυθμό της μυοκαρδιακής χάλασης. Ο υποθυρεοειδισμός συνοδεύεται συχνά από παρατεταμένη χάλαση. Ο ρυθμός της διαστολικής χάλασης συσχετίζεται με τα επίπεδα ασβεστίου. Μια από τις πιο σημαντικές επιδράσεις της θυρεοειδικής ορμόνης αφορά στη μετακίνηση των ιόντων ασβεστίου στα μυοκαρδιακά κύτταρα και συγκεκριμένα, αυξάνει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί την αντλία ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου SERCA2. Αντίθετα, σε υποθυρεοειδικά ποντίκια φάνηκε ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης φωσφολαμβάνης, που αναστέλλει την SERCA2, είναι αυξημένα. Εκτός από τη διαχείριση του ασβεστίου, η θυρεοειδική ορμόνη αυξάνει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τη σύνθεση των α βαρέων αλυσών της μυοσίνης^{16,77}.

Μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση στον Υπερθυρεοειδισμό: Ο υπερθυρεοειδισμός προάγει τόσο τη φυσιολογική όσο και την παθολογική αναδιαμόρφωση, ανάλογα με τα επίπεδα της θυρεοειδικής ορμόνης στο πλάσμα και τη διάρκεια του υπερθυρεοειδισμού. Ήπια αύξηση μπορεί να οδη-

γήσει σε συγκεντρική υπερτροφία με αυξημένο πάχος τοιχώματος και διατηρημένη αρχιτεκτονική της αριστεράς κοιλίας με αυξημένη συσταλτικότητα. Υψηλότερα όμως επίπεδα στο πλάσμα μπορούν να οδηγήσουν σε παθολογική υπερτροφία και καρδιακή ανεπάρκεια⁷³.

Μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση στον Υποθυρεοειδισμό: Ο υποθυρεοειδισμός οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και ελάττωση της καρδιακής παροχής. Χαρακτηρίζεται από επηρεασμένη διαστολική λειτουργία, ήπια επηρεασμένη συστολική απόδοση λόγω του μειωμένου όγκου παλμού, του ελαττωμένου προφορτίου, της ήπια μειωμένης συσταλτικότητας και βέβαια λόγω της βραδυκαρδίας. Μπορεί να οδηγήσει σε διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων αποτέλεσμα της επιμήκυνσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, αρχιτεκτονική που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια⁷³.

Η συσχέτιση μεταξύ της θυρεοειδικής ορμόνης και των άλλων ορμονικών συστημάτων παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Η αλληλεπίδραση θυρεοειδούς και αδρενεργικού συστήματος είναι αμφίδρομη, με τη θυρεοειδική ορμόνη να ενισχύει το αδρενεργικό σήμα αυξάνοντας τον αριθμό των υποδοχέων αλλά και τη σύνθεση του cAMP μέσω της διέγερσης της αδενυλικής κυκλάσης. Από την άλλη μεριά, το αδρενεργικό σύστημα προάγει τη μετατροπή της T4 σε T3 στην περιφέρεια.

Οι κυτοκίνες και ιδιαίτερα οι TNF και ιντερλευκίνη-6, φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου χαμηλής T3, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω μειωμένης μετατροπής της T4 σε T3 στην περιφέρεια⁷³.

Η θυρεοειδική ορμόνη φαίνεται ότι παίζει ρόλο-κλειδί στην ανάπτυξη των οργάνων διευκολύνοντας τη διαφοροποίηση των ιστών και την ανάπτυξη των κυττάρων στο στρες. Προκαλεί αλλαγές στο σχήμα και τη γεωμετρία των μυοκαρδιακών κυττάρων και αυξάνει την κυτταρική αντοχή, έτσι θα μπορούσε να λεχθεί ως υπόθεση ότι η θυρεοειδική ορμόνη συντελεί στην ευνοϊκή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά από κάποιο συμβάν. Σε πειραματικά μοντέλα έχει μελετηθεί αρκετά η αναστροφή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα. Η χορήγηση θυρεοειδικής ορμόνης νωρίς μετά το έμφραγμα σε ποντίκια, βελτίωσε την αναδιαμόρφωση των καρδιακών κοιλοτήτων και κατά συνέπεια την αιμοδυναμική τους κατάσταση. Η θεραπεία με θυρεοειδική ορμόνη, βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία σε ποντίκια ακόμη και μετά από ένα παλαιότερο έμφραγμα^{78,79,80}.

Ο υποθυρεοειδισμός συχνά αναφέρεται ως δευτεροπαθής μεταβολική διαταραχή στον σακχαρώδη διαβήτη και η θεραπεία με ινσουλίνη σε ποντίκια έδειξε αποκατάσταση του προφίλ των θυρεοειδικών ορμονών. Ο υποθυρεοειδισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν έναν αριθμό από κοινές επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία, όπως η μείωση της συσταλτικότητας, η ελαττωμένη δραστηριότητα της ΑΤΡάσης και η μειωμένη ευαισθησία στους αδρενεργικούς αγωνιστές. Σε πολλές μελέτες έχει τεθεί το ερώτημα αν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη εν μέρει είναι αποτέλεσμα του υποθυρεοειδισμού. Η χορήγηση θυρεοειδικής ορμόνης σε νορμοτασικά διαβητικά ποντίκια φάνηκε μη αποτελεσματική ή εν μέρει αποτελεσματική στην αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας. Φαίνεται ότι η διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε διαβητικά και υπερτασικά ποντίκια σε σχέση με διαβητικά μη υπερτασικά^{82, 83}.

Μελετήθηκαν οι επιπτώσεις στην καρδιακή απόδοση της θεραπείας με θυρεοειδική ορμόνη σε σύγκριση με τη χορήγηση ινσουλίνης σε υπερτασικά και διαβητικά ποντίκια. Η ινσουλινοθεραπεία, απέτρεψε τη βραδυκαρδία *in vivo* και την ελάττωση της καρδιακής παροχής *ex vivo*. Η θεραπεία με Τ3, διπλασίασε τα αποτελέσματα της ινσουλίνης αφού βελτίωσε την αιμοδυναμική κατάσταση αλλά και αποκατέστησε σχεδόν όλους τους δείκτες καρδιακής λειτουργίας σε υπερτασικά και διαβητικά ποντίκια. Και οι δύο θεραπείες βελτίωσαν τη θνητότητα. Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι ο υποθυρεοειδισμός συνεισφέρει σημαντικά στην καρδιακή δυσλειτουργία αποτέλεσμα του σακχαρώδους διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης⁸².

Τα κλινικά και πειραματικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν την ευνοϊκή επίδραση της θυρεοειδικής ορμόνης σε ότι αφορά την αποτροπή/αναστροφή της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και τη βελτίωση της αιμοδυναμικής κατάστασης έχουν αρχίσει τώρα πλέον να συγκεντρώνονται και να μελετώνται. Ανάλογα των θυρεοειδικών ορμονών έχουν δημιουργηθεί και αρχίζουν να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Αυτό που μένει είναι η αποτελεσματικότητα της χορήγησης θυρεοειδικής ορμόνης στις καρδιακές παθήσεις να επιβεβαιωθεί και από μεγάλες κλινικές μελέτες⁸³.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η παραπάνω ανασκόπηση εστίασε στο ρόλο των ορμονικών συστημάτων στην καρδιακή αναδιαμόρφωση, στην υπερτασική και διαβητική καρδιοπάθεια. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων ώστε να αποφευχθεί ή να αναστραφεί η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη.

SUMMARY

Kotrotsou A., Mourouzis I., Papadopoulos D., Pantos K. The role of hormonal signaling in myocardial remodeling secondary to hypertension. *Arterial Hypertension* 2012; 21: 37-49.

Hypertensive Heart Disease, characterized by changes in myocardial structure, induces remodeling and in some cases facilitates the development of heart failure. Diabetes mellitus is associated with a marked increase in the risk for coronary heart disease and accelerates cardiac remodeling and left ventricular dysfunction. Myocardial remodeling is the consequence of a number of processes mediated by mechanical, neurohormonal and cytokine routes, occurring in the cardiomyocyte and the non-cardiomyocyte compartments of the myocardium. This review focuses on the role of hormonal signaling in myocardial remodeling secondary to hypertension.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure: from molecules to man. *Cardiovasc Pathol* 2005 Jan-Feb; 14(1):1-11.
2. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79:215-62.
3. Hutchinson KR, Stewart JA Jr, Lucchesi PA. Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Mar; 48(3):564-9. Epub 2009 June 11.
4. Rosenkranz S. TGF-β1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; 63:423-432.
5. Gonz lez A, Lopez B, Ravassa S, et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Res* 2009 Feb 15; 81(3):509-18.
6. Hassouna A, Loubani M, Matata BM, Fowler A, Standen NB and Galinanes M. Mitochondrial dysfunction as the cause of the failure to precondition the diabetic human myocardium. *Cardiovasc Res* 2006; 69:450-8.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K and Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects

- with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-34.
8. Chandler MP, Morgan EE, McElfresh TA, et al. Heart failure progression is accelerated following myocardial infarction in type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1609-16.
 9. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 165-72.
 10. D ez J. Mechanisms of Cardiac Fibrosis in Hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9:546-550.
 11. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1986; 55:575-581.
 12. Rossi MA. pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens* 1998; 16:1031-1041.
 13. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007; 117:568-575.
 14. Bishop JE, Lindahl G. Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res* 1999; 42:27-44.
 15. Thyroid and Heart Failure, From Pathophysiology to clinics. Chap. 12: Cardiac Myocyte and Vascular Remodeling in Altered Thyroid Conditions 2009; 119-130.
 16. W. Dillmann. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Fail Rev* 2010; 15:125-132.
 17. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: apoptosis versus necrosis. *Int J Oncol* 2002; 21:165-170.
 18. Arantxa Gonz lez, Mar a A. Fortuno, Ram n Querejeta, et al. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 2003; 59:549-562.
 19. Fortuno MA, Ravassa S, Fortuno A, Zalba G, D ez J. Cardiomyocyte apoptotic cell death on arterial hypertension. Mechanisms and potential management. *Hypertension* 2001; 38:1406-1412.
 20. Swan JW, et al. Insulin resistance in chronic heart failure, relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2):527-532.
 21. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294(3):334-349.
 22. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M, Fernandez J, Ortega R, Dal-Re R. Glucose metabolism in patients with essential hypertension. *Am J Med*. 2006; 119(4):318-326.
 23. Karason K, Sjostrom L, Wallentin I, Peltonen M. Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure. *Eur Heart J*. 2003; 24(16):1500-1505.
 24. Ippei Shimizu, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest* 2010; 120(5):1506-1514.
 25. Ogihara T, Asano T, Ando K, et al. Angiotensin II induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002; 40:872-879.
 26. Patiag D, Ou X, Gray S, Idris I, Wilkes M, Seale JP, Donnelly R. Possible interactions between angiotensin II and insulin: Effects on glucose and lipid metabolism in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 2000; 167:525-531.
 27. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-2261.
 28. Nosadini R, Tonolo G. The role of rennin angiotensin hormonal system in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 88-93.
 29. Puja K. Mehta and Kathy K. Griendling: Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effect in the cardiovascular system. *Am J Physiol* 2007; 292: C82-C97.
 30. Indu G Poornima, Pratik Parikh and Richard P. Shannon. Diabetic Cardiomyopathy: The Search for a Unifying Hypothesis. *Circ Res* 2006; 98; 596-605.
 31. Taniyama Y, Hitomi H, Shah A, Alexander RW, Griendling KK. Mechanisms of reactive oxygen species-dependent downregulation of insulin receptor substrate-1 by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1142-1147.
 32. Suzuki H, Montley ED, Utsunomiya H, Eguchi S. Recent progress in signal transduction research of the angiotensin II type-1 receptor: protein kinases, vascular dysfunction and structural requirement. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3:305-322.
 33. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86:494-501.
 34. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol* 2006; 20:953-970.
 35. Kato H, Suzuki H, Tajima S, et al. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1991; 9:17-22.
 36. Mifune M, Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Miyazaki H, Saruta T. Angiotensin II type 2 receptors stimulate collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 36:845-850.
 37. Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Nakaya H, Saruta T. Effects of AT1 receptor antagonists on proteoglycan gene expression in hypertensive rats. *Hypertens Res* 2001; 24:165-172.
 38. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation* 2000; 102:1874-1876.
 39. Berk BC, Vekshtein V, Gordon HM, Tsuda T. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1989; 13: 305-314.
 40. Sadoshima J and Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73: 413-423.
 41. Rosenkranz S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; 63:423-432.
 42. Gonzales A, et al. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 2003; 59:549-562.

43. *Diep QN, El Mabrouk M, Yue P, Schiffrin EL.* Effect of AT(1) receptor blockade on cardiac apoptosis in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol* 2002; 282: H1635-H1641.
44. *Diez J, Panizo A, Hernandez M, et al.* Cardiomyocyte apoptosis and cardiac angiotensin-converting enzyme in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30:1029-1034.
45. Masatsugu Horiuchi, Masaki Mogi and Masaru IWAI: Signaling Crosstalk Angiotensin II Receptor Subtypes and Insulin. *Endocrine Journal* 2006; 53:1-5.
46. *Shafiq MM, Miller AB.* Blocking aldosterone in heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009 Oct; 3(5): 379-385.
47. *Edward C Minner, MD and Wayne L. Miller, PHD.* A look between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(1):71-76.
48. *Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.* Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
49. *Zannad F, Alla, Dousset B, Perez A, Pitt B.* RALES Investigators. Limitations of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2001; 103:476.
50. *Brilla CG.* Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000; 25:299-306.
51. *Rombouts K, Wielant A, Hellemans K, Schuppan D, Geerts A.* Influence of aldosterone on collagen synthesis and proliferation of rat cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol* 2001; 134:224-232.
52. *Ahokas RA, Sun Y, Bhattacharya SK, Gerling IC, Weber KT.* Aldosteronism and a proinflammatory vascular phenotype: role of Mg²⁺, Ca²⁺ and H₂O₂ in peripheral blood mononuclear cells. *Circulation* 2005; 111:51-57.
53. *Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS.* Adrenergic Regulation of Cardiac Myocyte Apoptosis. *J Cell Physiol* 2001; 189:257-265.
54. *Braunwald E, Bristow MR.* Congestive heart failure: Fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102:14-23.
55. *Xiao RP.* β -adrenergic signaling in the heart: dual coupling of the β -adrenergic receptor to Gs and Gi proteins. *Sci STKE* 2001; 104:RE15.
56. *Xiao RP, Lakatta EG.* β 1 adrenoceptor stimulation and β 2 adrenoceptor stimulation differ in their effects on contraction, cytosolic Ca²⁺, and Ca²⁺ current in single rat ventricular cells. *Circ Res* 1993; 73:286-300.
57. *Zheng M, Han Qi-De, Xiao Rui-Ping.* Distinct β -adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance. *Acta Physiologica Sinica* Feb 25, 2004; 56(1):1-15.
58. *Monisco C, Zebrowski DC, Vatner SF, Sadoshima J.* β -adrenergic cardiac hypertrophy is mediated primarily by the β 1 subtype in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:561-573.
59. *Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT.* Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: A new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1493-1505.
60. *Harada M, Itoh H, Nakagawa O, et al.* Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiomyocyte hypertrophy: evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor for cardiac nonmyocytes. *Circulation* 1997; 96:3737-3744.
61. *Kalk P, Sharkovska Y, Kashina E, et al.* Endothelin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor SLV338 prevents hypertensive cardiac remodeling in a blood pressure-independent manner. *Hypertension* 2011 Apr; 57(4):755-63.
62. *Murray DB, Gardner JD, Brower GL, Janicki Brower and Joseph S.* Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:H2295-H2299.
63. *Murray DB, McMillan R, Brower GL, Janicki JS.* ETA selective receptor antagonism prevents ventricular remodeling in volume-overloaded rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 Jul; 297(1):H109-16.
64. *Kuwahara K, Saito Y, Harada M, Ishikawa M, Ogawa E, Miyamoto Y, et al.* Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999; 100:1116-1124.
65. *Lopez N, Diez J, Fortum o MA.* Differential hypertrophic effects of cardiotrophin-1 on adult cardiomyocytes from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 902-913.
66. *Zolk O, Engmann S, Munzel F, Krajcik R.* Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:E1214-1221.
67. *Lopez N, Varo N, Diez J, Fortuno MA.* Loss of myocardial LIF receptor in experimental heart failure reduces cardiotrophin-1 cytoprotection. A role for neurohumoral agonists? *Cardiovasc Res* 2007; 75:536-545.
68. *Aranxa Gonzalez, Begona Lopez, Susana Ravassa, et al.* Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovascular research* 2009; 81:509-518.
69. *Bolyut MO, O Neil L, Meredith AL, et al.* Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure: marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* 1994; 75:23-32.
70. *Heimer R, Bashey RI, Kyle J, Jimenez SA.* TGF-beta modulates the synthesis of proteoglycans by myocardial fibroblasts in culture. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:2191-8.
71. *Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al.* Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor β 1 transgene in the heart. *Circ res* 2000; 86:571-9.
72. *Tomita H, Egashira K, Ohara Y, et al.* Early induction of transforming-growth factor-beta via angiotensin II type I receptors contributes to cardiac fibrosis induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 1998; 32: 273-9.

73. *Thyroid and Heart Failure: from pathophysiology to Clinics.* (2009) Chap 12: Cardiac myocyte and Vascular Remodeling in Altered Thyroid Conditions. Yuefeng Chen and A. Martin Gerdes.
74. *Yen PM, Ando S, Feng X, Liu Y, Maruvada P, Xia X.* Thyroid hormone action at the celluar, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246(1-2): 121-127.
75. *McKenna NJ, O Malley BW.* Minireview: nuclear receptor co-activators-an update. *Endocrinology* 2002; 143(7): 2461-65.
76. *Davis PJ, Leonard JL, Davis FB.* Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29(2): 211-218.
77. *Kahaly GJ, Dillmann WH.* thyroid hormone action in the heart. *Endoc Rev* 2005; 26(5):704-728.
78. *Pantos C, Mourouzis I, Tsagoulis N, et al.* Thyroid hormone at supra-Physiological dose optimizes cardiac geometry and improves cardiac function in rats with old myocardial infarction. *J Physiol and Pharm* 2009; 60(3): 49-56.
79. *Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, et al.* Thyroid hormone attenuates cardiac remodeling and improves hemodynamics early after acute myocardial infarction in rats. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:333-339.
80. *Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Tsagoulis N, Panagiotou M, Cokkinos D.V.* Long term thyroid-hormone administration re-shapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol* 2008; 103(4): 308-318.
81. *Davidoff AJ and Rodgers RL.* Insulin, thyroid hormone and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15:633-642.
82. *Bilezikian JP, Loeb JN.* The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α - and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. *Endocr Rev* 1983; 4:378-388.
83. *Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV.* Thyroid hormone as a therapeutic option for treating ischaemic heart disease: from early reperfusion to late remodeling. *Vascul Pharmacol* 2010 Mar-April; 52 (3-4): 157-65.