

Αξιολόγηση των Δεικτών Οξειδωτικού Στρες και Μεταβολές των Κατεχολαμινών σε Ασθενείς με Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια Πριν και Μετά από Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως

DEJAN SIMEUNOVIC^{1,2}, PETAR M. SEFEROVIC^{1,2}, ARSEN D. RISTIC^{1,2}, DEJAN NIKOLIC^{1,3}, DIJANA RISIMIC^{1,2}, JELENA SEFEROVIC², RUZICA MAKSIMOVIC², IVANA NEDELJKOVIC², RADMILA KARAN², MILICA BAJCETIC¹

¹ Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

³ Physical Medicine and Rehabilitation Department, University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

Λέξεις Ευρετηρίου:

Οξειδωτικό stress, Κατεχολαμίνες, βιταμίνη C, Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια, Καρδιοαναπνευστική Κόπωση

Dejan Simeunovic

Assist Professor

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
E-mail: dejan.simeunovic@mub.bg.ac.rs

Η Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια (DCM) είναι μια προοδευτική μυοκαρδιακή νόσος που χαρακτηρίζεται από τη διάταση της αριστερής ή και των δύο κοιλιών και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας λόγω διάτασής της επί απουσίας παθολογικών συνθηκών φόρτισης (υπέρταση, βαλβιδοπάθεια) ή στεφανιαίας νόσου ικανής να προκαλέσει διάχυτη συστολική δυσλειτουργία.¹

Έχει καταδειχθεί από προηγούμενες μελέτες ο σημαντικός ρόλος του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της DCM.² Αρκετές μελέτες ανέφεραν αυξημένους βιοχημικούς δείκτες οξειδωτικού στρες σε ενήλικες που πάσχουν από DCM σε σύγκριση με υγιείς.^{3,4} Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως μια διαταραχή μεταξύ της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου και αντιοξειδωτικών μορίων που μπορεί να είναι ή να μην είναι ένζυμα. Στους ασθενείς που μπορεί να οδηγηθούν σε καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχουν πολλές πιθανές πηγές ενεργών ριζών οξυγόνου: μιτοχονδριακά ένζυμα της αναπνευστικής αλυσίδας, NADPH οξειδάση, οξειδάση της ξανθίνης, NADPH οξειδάση των ουδετερόφιλων, συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου, κλπ.⁵ Δείχθηκε επίσης ότι η νευροορμονική ενεργοποίηση (πχ κατεχολαμίνες, αγγειοτενσίνη) μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό στρες σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια.⁶ Η υπερβολική παραγωγή δραστικών οξειδωτικών ριζών που υπερέχουν έναντι της αντιοξειδωτικής αμυντικής ικανότητας του οργανισμού θα μπορούσε να οδηγήσει σε μορφολειτουργικές αλλαγές στην καρδιά που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν, για παράδειγμα ως καρδιακή δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) θα μπορούσε να θεωρηθεί ως χρήσιμη στην καλύτερη κατανόηση της επίδρασης του οξειδωτικού στρες στην καρδιά.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω γεγονότα έχουμε ως στόχο να αξιολογήσουμε τους δείκτες οξειδωτικού στρες και τις αλλαγές των κατεχολαμινών σε ασθενείς με DCM πριν και μετά τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης. Επίσης, έχουμε ως στόχο να διερευνήσουμε την επίδραση στην κατάσταση New York Heart Association (NYHA) και στο κλάσμα εξώθησης των αλλαγών αυτών των δεικτών σε ασθενείς με DCM.

Υλικό και μέθοδος

ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η προοπτική μας μελέτη συμπεριέλαβε 74 ασθενείς με DCM που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο Κλινικό Καρδιολογικό Κέντρο της Σερβίας (μέση ηλικία 46,23 ± 17,81 χρόνια). Εκτός από την ομάδα ασθενών, συμπεριλάβαμε στη μελέτη 80 τυχαία επιλεγμένα άτομα της ίδιας ηλικίας DCM (μέση ηλικία 49,73 ± 11,54 χρόνια), για την αξιολόγηση των πιθανών διαφορών στις τιμές των ενζύμων του οξειδωτικού στρες σε σχέση με την ομάδα ασθενών. Πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο της μελέτης

και έδωσαν γραπτή δήλωση συναίνεσης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου μας και ακολούθησε τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών με DCM εκτιμήθηκε με την ταξινόμηση κατά NYHA και το LVEF. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ηχωκαρδιογραφίας, το κλάσμα εξώθησης (%) υπολογίστηκε με τη μέθοδο Simpson.⁷ Τα κριτήρια ένταξης σύμφωνα με την τάξη κατά NYHA, ήταν ασθενείς με NYHA I / II και NYHA III / IV. Για τη συμμετοχή στη μελέτη θεωρήθηκε όριο το κλάσμα εξώθησης κάτω του 45%.⁸

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος (5 mL) σε ηπαρισμένα σωληνάρια από κάθε συμμετέχοντα κατά την είσοδο στην κλινική, και 30 και 60 ημέρες μετά την πρώτη συλλογή. Τα δείγματα φυγοκεντρούνταν αμέσως στα 2000 g / 10 min / 4°C. Τα υπερκείμενα και υποκείμενα στρώματα αφαιρέθηκαν προσεκτικά. Τα διαχωρισθέντα ερυθροκύτταρα πλύθηκαν τρεις φορές με 0,9% NaCl στους 4°C, καταψύχθηκαν σε υγρό άζωτο και αποθηκεύθηκαν στους -80°C.

Τα ερυθροκύτταρα (0,3 mL) υποβλήθηκαν σε λύση με την προσθήκη 3 ml παγωμένου απεσταγμένου νερού. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (Hb) μετρήθηκε με την μέθοδο Drabkin. Η δραστηριότητα της SOD προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της αδρεναλίνης.⁹ Μία μονάδα δραστηριότητας ορίζεται ως η ποσότητα του ενζύμου που μειώνει το ποσοστό αυτοοξειδωσης της αδρεναλίνης σε pH 10,2 κατά 50%. Η αλληλεπίδραση με την Hb ελαττώθηκε με καθίζηση πριν από τη δοκιμασία με τη χρήση αιθανόλης / χλωροφορμίου (1: 1, v / v), που ακολουθήθηκε από φυγοκέντρηση στα 5000 g / 5 λεπτά / 4°C. Η δραστηριότητα της CAT προσδιορίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Beutler.¹⁰ Μία μονάδα ορίζεται ως η ποσότητα του ενζύμου που μειώνει 1 μM H₂O₂ / min. Η δραστηριότητα της ρεδουκτάσης των GPx και GSH (GR) προσδιορίστηκε όπως περιγράφηκε προηγουμένως.^{11,12} Η δραστηριότητα της βιταμίνης C προσδιορίστηκε σύμφωνα με την μέθοδο Okamura.¹³ Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη), η νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη), και η ντοπαμίνη εκχυλίστηκαν με τη χρήση γέλης υψηλής συγγένειας με τη cisdiol, ακετυλιώθηκαν και στη συνέχεια διαχωρίστηκαν ενζυμικά. Όλες οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μελέτη αγοράστηκαν από την Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) και η Merck (Darmstadt, Γερμανία).

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης

Η δοκιμασία κοπώσεως είναι μια απλή και ακριβής μη επεμβατική μέθοδος που παρέχει επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες στον καθορισμό της διάγνωσης και της πρόγνωση σε ασθενείς σε διάφορα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης διεξήχθη με τη χρήση όρθιου ποδηλάτου βαθμονομούμενης άσκησης (Schiller-Ergosana-CS-200). Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση αξιολογούνταν σε καθορισμένες χρονικές περιόδους (καρδιακός ρυθμός - κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης και της άσκησης, η αρτηριακή πίεση - κάθε 2 λεπτά και στη μέγιστη κόπωση).¹⁴

Στατιστική ανάλυση

Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές με σταθερή απόκλιση. Για τα ένζυμα του οξειδωτικού στρες και τις κατεχολαμίνες που παρουσίασαν στατιστική διαφορά στις τιμές τους σε διαφορετικούς χρόνους παρατήρησης στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα των ασθενών (Ομάδα Α / Ομάδα Β) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann Whitney U. Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας για ειδικές παραμέτρους μεταξύ διαφορετικών χρόνων παρατήρησης (Ομάδα Α / ομάδα Β) και μεταξύ διαφορετικών ομάδων κατά NYHA χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mann-Whitney U. Για τον προσδιορισμό της παρουσίας στατιστικής σχέσης των διερευνούμενων παραμέτρων μεταξύ διαφορετικών χρόνων αξιολόγησης (Ομάδα Α / Ομάδα Β) και μεταξύ των τιμών LVEF χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (R). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο p <0.05.

Αποτελέσματα

Από την αξιολόγηση της ομάδας των ασθενών, υπήρχαν 38 ασθενείς με DCM με στάδιο NYHA I / II και 36 ασθενείς με DCM με στάδιο NYHA III / IV.

Στην ομάδα ελέγχου μετά από την καρδιοαναπνευστική κόπωση παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των τιμών CAT (p <0.01), GR (p <0.05) και GPX (p <0.05) και σε όλες τις κατεχολαμίνες (p <0.01) (Πίνακας 1).

Βρήκαμε σημαντική αύξηση στην ομάδα των ασθενών για τις τιμές των ενζύμων της GR (p <0.01)

ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Πίνακας 1. Μέσες τιμές των αξιολογούμενων παραμέτρων στην ομάδα ελέγχου σχετικά με το χρόνο παρατήρησης

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ	MV±SD	p VALUE*
SOD (U/g Hb)	Πριν	2273,11±799,54	>0.05
	Μετά	2428,92±803,27	
CAT (U/g Hb)	Πριν	14,79±2,41	<0.01
	Μετά	19,11±4,83	
GR (μmol NADPH/min/g Hb)	Πριν	4,52±1,05	<0.05
	Μετά	6,31±1,82	
GPX (μmol NADPH/min/g Hb)	Πριν	12,60±1,91	<0.05
	Μετά	15,79±3,17	
Αδρεναλίνη (pg/ml)	Πριν	28,52±22,07	<0.01
	Μετά	146,83±39,77	
Νοραδρεναλίνη (pg/ml)	Πριν	317,92±214,63	<0.01
	Μετά	1204,18±878,94	
Ντοπαμίνη (pg/ml)	Πριν	26,31±12,18	<0.01
	Μετά	54,38±17,64	
Βιταμίνη C (μM/dm ³ plasma)	Πριν	41,72±35,23	>0.05
	Μετά	42,67±32,91	

SOD: υπεροξειδίαση της δεαμουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

Πίνακας 2. Μέσες τιμές των αξιολογούμενων παραμέτρων των ασθενών σχετικά με το χρόνο παρατήρησης

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΑΣΘΕΝΗΣ ΟΜΑΔΑ	MV±SD	p VALUE*
SOD (U/g Hb)	Ομάδα A	3063,05±643,36	>0.05
	Ομάδα B	2946,14±630,38	
CAT (U/g Hb)	Ομάδα A	12,31±2,42	>0.05
	Ομάδα B	13,29±1,50	
GR (μmol NADPH/min/g Hb)	Ομάδα A	5,74±1,38	<0.01
	Ομάδα B	6,86±1,38	
GPX (μmol NADPH/min/g Hb)	Ομάδα A	15,16±2,12	>0.05
	Ομάδα B	15,98±2,40	
Αδρεναλίνη (pg/ml)	Ομάδα A	32,36±21,09	<0.01
	Ομάδα B	114,69±125,57	
Νοραδρεναλίνη (pg/ml)	Ομάδα A	501,49±347,25	<0.05
	Ομάδα B	1041,51±768,03	
Ντοπαμίνη (pg/ml)	Ομάδα A	71,28±9,94	>0.05
	Ομάδα B	86,87±28,30	
Βιταμίνη C (μM/dm ³ plasma)	Ομάδα A	35,88±15,18	>0.05
	Ομάδα B	35,80±8,89	

SOD: υπεροξειδίαση της δεαμουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

καθώς επίσης και για την αδρεναλίνη (p <0.01) και τη νοραδρεναλίνη (p <0.05) μετά την καρδιοαναπνευστική κόπωση (Πίνακας 2). Θα πρέπει να τονιστεί ότι, χωρίς να συναντά τα κριτήρια στατιστικής σημαντικότητας, παρατηρήσαμε μείωση στη συγκέντρωση του ενζύμου της SOD μετά τη καρδιοαναπνευστική κόπωση στην ομάδα των ασθενών (Πίνακας 2).

Οι διαφορές στις συγκεντρώσεις των ενζύμων, της νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας των ασθενών πριν από τη δοκιμασία της καρδιοαναπνευστικής άσκησης (Πίνακας 3). Μετά τη δοκιμασία, η στατιστική σημαντικότητα παρατηρήθηκε στις τιμές του ενζύμου CAT (p <0.05) όσο και για τις κατεχολαμίνες (p <0.05), όταν τα άτομα της ομάδας ελέγχου συγκρίθηκαν με τους ασθενείς (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Στατιστική ερμηνεία των διαφορών των αξιολογούμενων παραμέτρων σε διαφορετικές ομάδες της μελέτης

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (ΠΡΙΝ)/ΟΜΑΔΑ A	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (ΜΕΤΑ)/ΟΜΑΔΑ B
	p values*	p values*
SOD	<0.05	>0.05
CAT	<0.05	<0.05
GR	<0.05	>0.05
GPX	<0.01	>0.05
Αδρεναλίνη	>0.05	<0.05
Νοραδρεναλίνη	<0.01	<0.05
Ντοπαμίνη	<0.05	<0.05
Βιταμίνη C	>0.05	>0.05

SOD: υπεροξειδίαση της δεαμουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

Για την ομάδα των ασθενών πριν από τον έλεγχο διαπιστώσαμε σημαντική μείωση της τιμής της CAT (p <0.05) και της αδρεναλίνης (p = 0.050) για την υψηλή τάξη ΝΥΗΑ, ενώ μετά τη δοκιμασία σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε μόνο για τη νοραδρεναλίνη (p <0.01) στην υψηλή τάξη κατά ΝΥΗΑ (Πίνακας 4).

Υπήρξε σημαντική αύξηση στις τιμές της GR (p <0.01), της GPX (p <0.05), της αδρεναλίνης (p <0.05) και της νοραδρεναλίνης (p <0.01) για ΝΥΗΑ I / II σε διαφορετικούς χρόνους παρατήρησης (πριν και μετά την δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης (Πίνακας 5). Όσον αφορά την ομάδα των ασθενών με ΝΥΗΑ III / IV, υπήρξε μια σημαντική αύξηση

Πίνακας 4. Τιμές των αξιολογούμενων παραμέτρων ανάλογα με την κατάταξη κατά NYHA πριν και μετά τη δοκιμασία

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΜΑΔΕΣ	NYHA	MV±SD	p value*
SOD (U/g Hb)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	3242,64±336,45 2965,71±788,90	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	2969,45±675,99 3063,14±464,96	>0.05
CAT (U/g Hb)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	13,34±2,02 11,66±2,48	<0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	13,77±1,31 13,16±1,34	>0.05
GR (μmol NADPH/min/g Hb)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	6,22±1,73 5,88±1,33	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	6,87±1,01 7,55±1,74	>0.05
GPX (μmol NADPH/min/g Hb)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	14,77±1,67 15,68±2,51	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	16,18±2,38 16,33±2,50	>0.05
Αδρεναλίνη (pg/ml)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	43,73±33,32 28,36±6,51	≈0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	114,14±122,28 125,91±153,19	>0.05
Νοραδρεναλίνη (pg/ml)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	370,74±252,09 578,69±403,42	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	668,04±601,62 1340,26±876,29	<0.01
Ντοπαμίνη (pg/ml)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	75,48±15,15 69,68±4,20	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	83,80±26,02 87,07±29,66	>0.05
Βιταμίνη C (μM/dm ³ plasma)	Ομάδα A	NYHA I/II NYHA III/IV	42,37±13,98 36,89±16,34	>0.05
	Ομάδα B	NYHA I/II NYHA III/IV	37,78±7,72 32,83±9,66	>0.05

SOD: υπεροξειδίαση της δεσμοουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοουκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

στην CAT και GR ($p < 0.01$) τιμές, αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη ($p < 0.01$) και ντοπαμίνης ($p < 0.05$) τιμές για NYHA III / IV μεταξύ διαφορετικούς χρόνους παρατήρησης (πριν και μετά τη δοκιμή καρδιοαναπνευστική άσκηση) (Πίνακας 5).

Υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής της GPX και του κλάσματος εξώθησης ($r = 0.283$, $p = 0.040$) και σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τιμής της νοραδρεναλίνης και του κλάσματος εξώθησης ($r = -0,294$, $p = 0.032$), καθώς και μεταξύ της τιμής της αδρεναλίνης και του κλάσματος εξώ-

Πίνακας 5. Συσχέτιση μεταξύ των αξιολογούμενων παραμέτρων πριν και μετά τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκηση σε διαφορετικές ομάδες κατά NYHA

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΟΜΑΔΑ A / ΟΜΑΔΑ B	
	NYHA I/II	NYHA III/IV
	p values*	p values*
SOD	>0.05	>0.05
CAT	>0.05	<0.01
GR	<0.01	<0.01
GPX	<0.05	>0.05
Αδρεναλίνη	<0.05	<0.01
Νοραδρεναλίνη	<0.01	<0.01
Ντοπαμίνη	>0.05	<0.05
Βιταμίνη C	>0.05	>0.05

SOD: υπεροξειδίαση της δεσμοουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοουκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

θησης ($r = -0,345$, $p = 0.011$) πριν από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης (Πίνακας 6). Μετά την καρδιοαναπνευστική άσκηση, παρατηρήσαμε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τιμής της SOD και του LVEF ($r = -0.303$, $p < 0.028$) και μεταξύ της τιμής GR και του LVEF ($r = -0.334$, $p < 0.015$) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ των αξιολογούμενων παραμέτρων και του κλάσματος εξώθησης πριν και μετά την καρδιοαναπνευστική άσκηση

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	LVEF			
	Ομάδα A		Ομάδα B	
	r	p values*	r	p values*
SOD	0.021	0.883	-0.303	0.028
CAT	-0.162	0.246	0.073	0.602
GR	-0.225	0.105	-0.334	0.015
GPX	0.283	0.040	-0.092	0.514
Αδρεναλίνη	-0.345	0.011	-0.083	0.556
Νοραδρεναλίνη	-0.294	0.032	-0.124	0.375
Ντοπαμίνη	-0.224	0.107	0.155	0.267
Βιταμίνη C	0.157	0.261	0.136	0.331

SOD: υπεροξειδίαση της δεσμοουτάσης, CAT: καταλάση, GR: ρεδοουκίαση της γλουταθειόνης, GPX: περοξειδίαση της γλουταθειόνης, *: Mann Whitney U test

Συζήτηση

Έχουμε επισημάνει ότι υπάρχει σημαντική αύξηση του οξειδωτικού στρες ιδιαίτερα στους υγιείς μάρτυρες μετά από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης. Τα ευρήματά μας είναι ανάλογα με προηγούμενα ευρήματα, που τονίζουν τη συσχέτιση ανάμεσα στη δοκιμασία κόπωσης και την αύξηση του οξειδωτικού στρες σε υγιή άτομα.^{15,16} Όσο για τους δείκτες του οξειδωτικού στρες, από τη μελέτη μας υπάρχει σημαντική αύξηση στις τιμές των κατεχολαμινών μετά τη δοκιμασία άσκησης στους υγιείς μάρτυρες. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή και με τις προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές.¹⁷ Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι ατομικές διαφοροποιήσεις στην οξειδωτική αντίδραση στο στρες και τα επίπεδα των κατεχολαμινών στην άσκηση θα μπορούσε να επηρεαστούν ιδιαίτερα από την ηλικία, την ένταση της προπόνησης και τα επίπεδα προσαρμογής.¹⁵⁻¹⁷

Στη μελέτη μας, έχουμε δείξει ότι τα άτομα στην ομάδα ασθενών με DCM παρουσίασαν σημαντική αύξηση στις τιμές των κατεχολαμινών μεταξύ διαφορετικών χρόνων αξιολόγησης (αρχή και τέλος της δοκιμασίας καρδιοαναπνευστικής άσκησης), ενώ τέτοια στατιστική σημαντικότητα παρατηρήθηκε για την ίδια περίοδο αξιολόγησης μόνο για τις τιμές της GR μεταξύ όλων των ενζύμων οξειδωτικού στρες που μελετήθηκαν. Σημαντική αύξηση στις τιμές της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης μετά την άσκηση για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στη μελέτη των Madsen και συν.¹⁸ Προτάθηκε επίσης ότι η νοραδρεναλίνη στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης, μπορεί να είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.¹⁸

Η μελέτη μας τόνισε ότι τα επίπεδα νοραδρεναλίνης και η ντοπαμίνη διέφεραν σημαντικά (αυξήθηκαν), όταν οι μάρτυρες συγκρίθηκαν με τους ασθενείς πριν και μετά από τον έλεγχο της άσκησης, ενώ σημαντική αύξηση στα επίπεδα της αδρεναλίνης παρατηρήθηκε μόνο για την ομάδα των ασθενών μετά από τη δοκιμασία κόπωσης. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να οδηγούν στην πιθανή υπόθεση ότι σε κάποιο βαθμό η DCM σε μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή των κατεχολαμινών. Καθώς οι ασθενείς με DCM μπορεί να παρουσιάζουν συχνά ποικίλου βαθμού υποξία, προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι μια τέτοια κατάσταση θα μπορούσε να επηρεάσει την αύξηση της έκκρισης αδρεναλίνης.¹⁷ Ως εκ τούτου, εκτός της δοκιμασίας κόπωσης, η υποξία μπορεί να είναι ένας από τους πιθανούς παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση των επιπέδων της αδρεναλίνης σε ασθενείς με DCM. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω

μελέτες.

Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν την πιθανή υπόθεση ότι κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας καρδιοαναπνευστικής άσκησης στους ασθενείς με DCM έναντι των μαρτύρων, οι αλλαγές στα επίπεδα των κατεχολαμινών φαίνονται να είναι πιο σημαντικές από τις αλλαγές στα επίπεδα των ενζύμων του οξειδωτικού στρες. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με DCM σε σύγκριση με τους μάρτυρες είναι υπό αυξημένο οξειδωτικό στρες. Όταν οι τιμές των δεικτών οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με DCM συγκρίθηκαν πριν και μετά τη δοκιμασία κόπωσης με τους υγιείς μάρτυρες στο ίδιο χρονικό διάστημα βρήκαμε σημαντικές αλλαγές μόνο για τις τιμές της CAT μετά τη δοκιμασία. Αυτή η παρατήρηση του αυξημένου οξειδωτικού στρες είναι συνεπής με τις προηγούμενες εκθέσεις, που επεσήμαναν το ρόλο των πολλών παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τέτοια αύξηση τόσο σε ασθενείς με DCM όσο και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{19,20}

Σημαντικά αυξημένη GPX στην ομάδα των ασθενών με DCM έναντι των μαρτύρων πριν από τη δοκιμασία μπορεί να προτείνει ρύθμιση προς τα πάνω σε αντιδράσεις οξειδωτικού στρες προς πιο προστατευτικές συνθήκες, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε ότι η GPX είναι ένα βασικό αντιοξειδωτικό ένζυμο που καταλύει το H_2O_2 και μειώνει τα υδροϋπεροξειδία, και, ενδεχομένως, έχει υψηλότερες προστατευτικές επιδράσεις από τη SOD, δεδομένου ότι η SOD κατά τη διάρκεια των οξειδωτικών αντιδράσεων θα μπορούσε να μεταβάλει την αύξηση του H_2O_2 .²¹ Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η σημασία της GPX αναφέρεται στο γεγονός ότι θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα βαθμό πως έχει πρωταρχική σημασία στην προστασία της καρδιάς, δεδομένου ότι βρίσκεται σε υψηλότερες ποσότητες στο μυοκάρδιο.^{21,22}

Για τους ασθενείς με διαφορετική βαρύτητα κλινικής κατάστασης σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA στη μελέτη μας διαπιστώσαμε σημαντικές διαφορές μόνο για τιμές της CAT μεταξύ των ενζύμων οξειδωτικού στρες πριν από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης. Απουσία σημαντικής αύξησης στις τιμές της GPX σε ασθενείς με σοβαρή DCM σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA, μπορεί να υποδηλώνουν την πιθανή υπόθεση ότι άλλοι παράγοντες μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεση, την εξέλιξη και την πρόοδο της DCM.

Για τις κατεχολαμίνες, οι τιμές της αδρεναλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα με λιγότερο σοβαρή πάθηση (NYHA I / II) πριν από τη δοκιμασία, ενώ η εν λόγω διαφορά δεν παρατηρήθηκε μετά τη δοκιμασία. Σε αντίθεση με αυτήν την παρατήρηση, αν και βρήκαμε μη σημαντική διαφορά πριν

από τον έλεγχο για τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης μεταξύ των ασθενών NYHA I / II και NYHA III / IV, μετά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης η ομάδα NYHA III / IV είχε σημαντικά αυξημένες τιμές. Τα ευρήματά μας πριν από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής άσκησης είναι σύμφωνα σε κάποιο βαθμό με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των κατεχολαμινών σε ασθενείς με DCM όσον αφορά την κλάση κατά NYHA.²³ Στατιστικά σημαντική διαφορά της αδρεναλίνης μεταξύ των ομάδων ασθενών DCM με NYHA I / II και NYHA III / IV στη μελέτη μας μπορεί να οφείλεται στη διαφορετική συμπαθητική ανταπόκριση μεταξύ των ατόμων που μελετήθηκαν. Ένα άλλο επιχείρημα που θα μπορούσε να βρεθεί στη χορήγηση διαφορετικής θεραπείας, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε σε προηγούμενες μελέτες ότι οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές (εκλεκτικοί και μη εκλεκτικοί) θα μπορούσαν να αλλάξουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών.²⁴ Η ίδια αιτιολόγηση θα μπορούσε να προκύψει από το γεγονός ότι οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς μπορεί να διαμορφώσουν τη δραστηριότητα του απαγωγού σκέλους του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μαζί με την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης από τα αδρενεργικά νεύρα.²⁴ Η ίδια λογική θα μπορούσε να εξηγήσει και τις δικές μας στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της νοραδρεναλίνης μεταξύ των ασθενών των ομάδων NYHA I / II και NYHA III / IV μετά την καρδιοαναπνευστική άσκηση.

Προηγουμένως, προτάθηκε ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να σχετίζεται με την καρδιακή δυσλειτουργία και το βαθμό της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.^{6,25} Έχουμε αποδείξει ότι, σε κάποιο βαθμό, οι διάφοροι δείκτες οξειδωτικού στρες μεταβάλλονται σημαντικά ανάλογα με τη σοβαρότητα της DCM σύμφωνα με κατάταξη κατά NYHA. Παρόμοια ευρήματα υπάρχουν για τις κατεχολαμίνες, όπου έχουμε παρατηρήσει σημαντικές αλλαγές στη ντοπαμίνη μόνο για την ομάδα με σοβαρότερη DCM (NYHA III / IV). Σημαντική αύξηση των κατεχολαμινών, συμπεριλαμβανομένης της ντοπαμίνης μετά από καρδιοαναπνευστική δοκιμασία άσκησης σε ασθενείς με σοβαρή DCM, σε σχέση με εκείνους με ηπιότερα συμπτώματα (σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές στην αδρεναλίνη και στη νοραδρεναλίνη) θα μπορούσε να εξηγηθούν από το γεγονός ότι στα άτομα με NYHA III / IV, η συμπαθητική δραστηριότητα είναι πιο αυξημένη, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών και πιθανή επιδείνωση της μυοκαρδιακής βλάβης που οδηγεί στη εξέλιξη της DCM.

Προηγούμενες μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι οι κατεχολαμίνες θα μπορούσαν να αυξή-

σουν το επίπεδο των δραστικών ριζών οξυγόνου.²⁶ Όταν υπάρχει καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με DCM, και ως εκ τούτου μειωμένο κλάσμα εξώθησης, υπάρχει μια αντισταθμιστική αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος,²⁷ το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να μεταβάλει τα επίπεδα των κατεχολαμινών.

Τα ευρήματά μας θα μπορούσε να υποδηλώνουν ότι κατά την περίοδο αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, η σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ενζύμων του οξειδωτικού στρες και του κλάσματος εξώθησης μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι παράγονται περισσότερες ROS και ότι οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί έχουν λιγότερες δυνατότητες να ξεπεράσουν αυτή την κατάσταση με συνέπεια, την αύξηση των επιπέδων των ενζύμων του οξειδωτικού στρες.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες, όπου έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών συσχετίζονται σημαντικά με το κλάσμα εξώθησης, για χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης υπάρχουν υψηλότερες τιμές κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνης και η αδρεναλίνης). Ωστόσο, μετά την καρδιοαναπνευστική άσκηση έχουμε βρει μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων κατεχολαμινών και του κλάσματος εξώθησης, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή υπόθεση ότι άλλοι μηχανισμοί αντιστάθμισης θα μπορούσαν να συμμετέχουν κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας άσκησης, αποτρέποντας τη σημαντική αύξηση ή μείωση των επιπέδων των κατεχολαμινών σχετικά με τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την καρδιοαναπνευστική άσκηση, βρήκαμε σημαντική συσχέτιση των ενζύμων της SOD και της GR με τη βαρύτητα της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (αυξημένη SOD και GR παρατηρείται σε σοβαρότερη δυσλειτουργία). Τα ευρήματά μας θα μπορούσε να υποδηλώνουν ότι κατά την περίοδο αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, η σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ενζύμων του οξειδωτικού στρες και του

κλάσματος εξώθησης μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι παράγονται περισσότερες ROS και ότι οι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί έχουν λιγότερες δυνατότητες να ξεπεράσουν αυτή την κατάσταση με συνέπεια, την αύξηση των επιπέδων των ενζύμων του οξειδωτικού στρες. Η πιθανή αυξημένη παραγωγή ROS μπορεί να σχετίζεται, επίσης και με αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών (πριν από τη δοκιμασία στη μελέτη μας) και έτσι παρουσιάζουν φυσιολογική διακύμανση στους ασθενείς με DCM. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω γεγονότα, φαίνεται ξεκάθαρα από τα αποτελέσματα της μελέτης μας πόσο περίπλοκο είναι οι νευροορμονικοί μηχανισμοί και οι φυσιολογικές μεταβολές στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που πάσχουν από DCM. Οι τροποποιήσεις στη φυσιολογική ισορροπία των πολυάριθμων συστημάτων σε ασθενείς με DCM θα μπορούσε να είναι ένα αποτέλεσμα επίτευξης της μέγιστης διατήρησης της καρδιακής μορφολογίας μέσω τροποποιήσεως των αντισταθμιστικών αντιδραστικών μηχανισμών. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και σε άλλους βιολογικούς δείκτες και σε μεγαλύτερα δείγματα ασθενών, προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα την αιτιοπαθογένεια της ανάπτυξης και της προόδου της DCM.

Βιβλιογραφία

1. Elliott P, Anderson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
2. Bajcetic M, Kokic Nikolic A, Djukic M, Kosutic J, Mitrovic J, Mijalkovic D, et al. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study. *Clin Ther* 2008;30:702-714.
3. Kono Y, Nakamura K, Kimura H, Nishii N, Watanabe A, Banba K, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage in serum and myocardium of patients with heart failure. *Circ J* 2006;70:1001-1005.
4. Gopal DM, Sam F. New and emerging biomarkers in left ventricular systolic dysfunction--insight into dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:516-527.
5. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2001;89:187-206.
6. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, Siogas K. The possible role of oxidative stress in heart failure and the potential of antioxidant intervention. *Med Sci Monit* 2003;9:RA120-125.
7. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
8. Habash-Bseiso DE, Rokey R, Berger CJ, Weier AW, Chyou PH. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic. *Clin Med Res* 2005;3:75-82.
9. Misra HIF. The role of superoxide anion in the auto-oxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-3175.
10. Beutler E. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods*. New York: Grune and Stratton, Inc, 1982.
11. Paglia DE, Valentine NW. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:74-77.
12. Glatzle D, Vuilleumier JP, Weber F, Decker K. Glutathione reductase test with whole blood: A convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in humans. *Experientia* 1974;30:665-668.
13. Okamura M. An improved method for determination of L-ascorbic acid and L-dehydroascorbic acid in blood plasma. *Clin Chim Acta* 1980;103:259-268.
14. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing reflects similar pathophysiology and disease severity in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2013 Feb 4. [Epub ahead of print]
15. Bouzid MA, Hammouda O, Matran R, Robin S, Fabre C. Changes in oxidative stress markers and biological markers of muscle injury with aging at rest and in response to an exhaustive exercise. *PLoS One* 2014;9:e904420.
16. Kyparos A, Vrabas IS, Nikolaidis MG, Riganas CS, Kouretas D. Increased oxidative stress blood markers in well-trained rowers following two thousand-meter rowing ergometer race. *J Strength Cond Res* 2009;23:1418-1426.
17. Youhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med* 2008;38:401-423.
18. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christensen NJ. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *J Card Fail* 1995;1:207-216.
19. Wojciechowska C, Romuk E, Tomasik A, Skrzep-Poloczek B, Nowalany-Kozielska E, Birkner E, et al. Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients

- with dilated cardiomyopathy. *Mediators Inflamm* 2014;2014:147040.
20. White M, Ducharme A, Ibrahim R, Whittom L, Lavoie J, Guertin MC, et al. Increased systemic inflammation and oxidative stress in patients with worsening congestive heart failure: improvement after short-term inotropic support. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:483-489.
 21. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181-90.
 22. Le CT, Hollaar L, van der Valk EJ, van der Laarse A. Buthionine sulfoximine reduces the protective capacity of myocytes to withstand peroxide-derived free radical attack. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:519-528.
 23. Agarwal AK, Venugopalan P, Woodhouse C, de Bono D. Catecholamine levels in heart failure due to dilated cardiomyopathy and their relationship to the severity of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:261-263.
 24. Newton GE, Parker JD. Acute effects of β 1 selective and nonselective β -adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996;94:353-8.
 25. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 1991;65:245-248.
 26. Amin JK, Xiao L, Pimental DR, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB, et al. Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:131-139.
 27. Rochette L, Tatou E, Maupoil V, Zeller M, Cottin Y, Jazayeri S, et al. Atrial and vascular oxidative stress in patients with heart failure. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:497-502.

Σύγκρουση συμφερόντων:

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

Σχόλιο Σύνταξης

Οξειδωτικό Στρες

Αυξημένο οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται από την υπερβολική παραγωγή αντιδραστικών παραγώγων οξυγόνου (ROS), που διαμεσολαβούν σε πολλές μεταβολικές οδούς που διαδραματίζουν ρόλο στην διάδοση της απόπτωσης, επάγουν επιβλαβείς επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, ενεργοποιούν νευροορμονικά συστήματα, και επιφέρουν μείωση της καρδιακής λειτουργίας από δομικές τροποποιήσεις του σαρκομεριδίου.

Το οξειδωτικό στρες συνοδεύει ένα ευρύ φάσμα κλινικά σημαντικών καρδιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμίας / επαναιμάτωσης, του διαβήτη, και της υπέρτασης καρδιοπάθειας.

Αντιδραστικά παράγωγα οξυγόνου (ROS) μπορούν να ενεργοποιήσουν οδούς που συμβάλλουν στην ισχαιμική προετοιμασία με στόχευση καρδιοπροστασίας. Υψηλά επίπεδα των ROS επάγουν δομικές τροποποιήσεις του σαρκομεριδίου που επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία αντλίας και συσχετίζονται με την παθολογία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για να αξιολογηθούν τα επίπεδα των ROS, ωστόσο, έχει μόλις πρόσφατα έχουν υπάρξει μελέτες σε ασθενείς

με αξιοποίηση βιοδεικτών που συνιστούν έμμεσους δείκτες των ελευθέρων ριζών προκειμένου να εκτιμήσουν τον ρόλο τους στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Ενδιαφέρον σχετικός δείκτης είναι η μυελοπεροξειδάση (MPO) που σχετίζεται με την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και έχει συσχετισθεί με το γεωμετρικό ανασχεδιασμό της αριστερης κοιλιας μετα έμφραγμα.

Τα επίπεδα MPO μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση αντι-φλεγμονωδών συνεπιδράσεων της φαρμακευτικής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας.

Ένας άλλος δείκτης του οξειδωτικού στρες είναι η οξειδωμένη χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL).

Τα επίπεδα με oxLDL δείχθει ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία:

1. New and Emerging Biomarkers in Left Ventricular Systolic Dysfunction - Insight into Dilated Cardiomyopathy, Deepa M. Gopal and Flora Sa, *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 August ; 6(4): 516-527
2. OXIDATIVE STRESS AND SARCOMERIC PROTEINS Susan F. Steinberg, *Circ Res.* 2013; 112(2): 393-405