

Άρθρο Ανασκόπησης

Νεότερα Δεδομένα στο Ρόλο της Φλεγμονής στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ, ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ ΣΙΑΣΟΣ, ΜΑΡΙΝΑ ΖΑΡΟΜΥΤΙΔΟΥ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΛΗΣ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Φλεγμονή, καρδιακή
ανεπάρκεια,
προφλεγμονώδεις
κυτοκίνες.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
21 Οκτωβρίου 2009
Ημερ. αποδοχής:
10 Φεβρουαρίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτριος Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή
Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο, Αθήνα
e-mail:
drtousoulis@hotmail.com

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί σύνδρομο με αυξανόμενη νοσηρότητα και θνητότητα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Εκτός από τη μυοκαρδιακή υπερτροφία, στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΚΑ συμμετέχει και η απορρύθμιση του νευροορμονικού συστήματος με διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού και με διαταραχή του συστήματος ρενίνης, αγγειοτασίνης, αλδοστερόνης.¹⁻⁵ Τελευταία έχει αναγνωριστεί ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στην ΚΑ.⁶ Η φλεγμονώδης διεργασία αποτελεί παράγοντα μυοκαρδιακής βλάβης, οι παράγοντες δε φλεγμονώδεις μεσολαβητές συμμετέχουν στην επιδείνωση και εξέλιξη της ΚΑ.^{6,7} Στο παρόν άρθρο θα ανασκοπήσουμε τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση ΚΑ και φλεγμονής.

Ο ρόλος της φλεγμονής στην καρδιακή ανεπάρκεια

Τα πρώτα δεδομένα για τη σχέση ΚΑ και φλεγμονής εμφανίζονται ήδη από το 1955,⁸ όπου βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της βαρύτητας της συμφορητικής ΚΑ. Ακολούθως (1990) η εργασία των Levine et al. που τεκμηρίωσε θετική συσχέτιση μεταξύ του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και της χρόνιας ΚΑ. Από τότε η έρευνα που διεξάγε-

ται έχει αναδείξει καινούργια δεδομένα για τη σχέση μίας πληθώρας κυτοκινών με την ΚΑ. Φαίνεται μάλιστα ότι το σύνδρομο της ΚΑ εν πολλοίς οφείλεται στη σχετική ανισορροπία που επικρατεί στην αύξηση των φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών. Στον Πίνακα 1 φαίνεται συνοπτικά το πλήθος των κυτοκινών που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΚΑ.

Ογκωτικός παράγοντας άλφα (TNF-α)

Ο παράγοντας αυτός, που συντίθεται και στα μυοκαρδιακά κύτταρα, πήρε το όνομά του από την αρχική παρατήρηση ότι ασκεί κατασταλτική δράση έναντι των κυττάρων διαφόρων όγκων.^{9,10} Φαίνεται να προκαλεί, τόσο ο TNF-α όσο και άλλα μόρια που σχετίζονται με αυτόν, απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και αναδιαμόρφωση μέσω μηχανισμών κυτταρικού θανάτου (Πίνακας 2).³³ Από ανάλυση της μελέτης VEST προκύπτει ότι τα επίπεδα του παράγοντα αυτού σχετίζονται άμεσα με το λειτουργικό κατά New York Heart Association (NYHA) στάδιο των ασθενών με ΚΑ και ότι τα υψηλότερα επίπεδα του TNFα σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Σύμφωνα δε με τους ερευνητές αυτό οφείλεται στην αρνητική ινότροπη δράση και τη διαταραχή της ευαισθησίας των β-αδρε-νεργικών υποδοχέων που προκαλεί ο TNFα μέ-

Πίνακας 1. Προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που βρίσκονται αυξημένοι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Προφλεγμονώδεις δράσεις

- TNFα^{6,11}
- sTNFR1^{11,12}
- sTNFR2^{11,12}
- sFas¹³
- CD40L¹⁴
- TRIAL¹⁵
- Activin A^{16,17}
- Μυελοϋπεροξειδάση¹⁸
- Πεντρεξίνη³¹⁹
- RANTES²⁰
- CRP²¹⁻²⁴
- IL6²⁵
- Cardiotrophin 1²⁶
- IL8²⁷
- MCP1²⁰
- MIP1a²⁰

Αντιφλεγμονώδεις δράσεις

- IL10²⁸
- IL13²⁹
- IL18³⁰

Προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δράσεις

- Αδипονεκτίνη³¹
- Ρεζιστίνη³²

IL: ιντερλευκίνη, sTNFR1/sTNFR2: διαλυτός υποδοχέας του TNF 1 και 2 αντιστοίχα, TRIAL: συνδετικό μόριο που σχετίζεται με τον TNFα και επάγει την απόπτωση, MIP1a: φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων, MCP1: χημειοτακτική πρωτεΐνη μακροφάγων, RANTES: ρυθμιστική πρωτεΐνη ενεργοποίησης των T κυττάρων

σω του συστήματος της επαγόμενης συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOs).¹¹ Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι στους ασθενείς με ΚΑ πρόσφατης έναρξης τα αυξημένα επίπεδα του TNFα σχετίζονται με διαταραχή της λειτουργίας του αριστερού κόλπου και προχωρημένη διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.³⁴ Η δράση του TNFα, φαίνεται να ασκείται μέσω των υποδοχέων του TNFR1 και TNFR2. Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου εδείχθη ότι ο TNFR1 ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΑ ή θάνατο.³⁵ Οι υποδοχείς του TNFα (TNFR1 και TNFR2) όπως προκύπτει από πειραματικά δεδομένα, έχουν αντίθετες δράσεις όσον αφορά την αναδιαμόρφωση, την υπερτροφία, την παραγωγή του παράγοντα NF-ΚαρραΒ, τη φλεγμονή και την απόπτωση που παρατηρείται στην ΚΑ. Ο TNFR1 φαίνεται να ευοδώνει τις ανωτέρω δράσεις, ενώ ο TNFR2 φαίνεται να τις καταστέλλει. Πάντως και οι δύο υποδοχείς είναι απαραίτητοι για την πρόκληση των παθοφυσιολογικών αυτών επακόλουθων.³⁶

Πρωτεΐνη Fas (apoptosis stimulating fragment)

Τα επίπεδα της διαλυτής στο αίμα προαποπρωπτικής πρωτεΐνης sFAS φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με τη βαρύτητα της ΚΑ και αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την έκβαση των ασθενών αυτών.¹³ Από πρόσφατη έρευνα προκύπτει μάλιστα ότι ο κίνδυνος για καρδιακό θάνατο και νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΚΑ αυξάνεται με τη συγκέντρωση του sFAS ($p < 0,001$) και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι κατά 2,3 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς που βρίσκονται στο τεταρτημόριο με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις sFas σε σχέση με αυτούς που ανήκουν στο τεταρτημόριο με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης αυτής.⁷

Πρωτεΐνη TRIAL (TNFα related inducer of apoptosis ligand)

Η πρωτεΐνη αυτή που επάγει την απόπτωση αποτελεί ένα συνδετικό μόριο που σχετίζεται με τον TNFα. Τα επίπεδα της TRIAL βρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με ΚΑ.¹⁵ Φαίνεται ότι η πρωτεΐνη αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και την πρόκληση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου που αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης ΚΑ.⁴⁰⁻⁴² Παρόλα αυτά τα επίπεδα της διαλυτής πρωτεΐνης TRIAL έχουν αντίστροφη σχέση με την παρουσία στεφανιαίας νόσου.⁴³ Από πρόσφατη έρευνα στην οποία έλαβαν μέρος 351 ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΚΑ βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα της διαλυτής TRIAL σχετίζονταν με καλύτερη πρόγνωση. Στους ασθενείς μάλιστα που τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας κατά 70% ($p = 0,001$).⁷

Άλλα μόρια που ανήκουν στην οικογένεια του TNF

Έχει δειχθεί ότι διάφορα μόρια που ανήκουν στην οικογένεια του TNFα έχουν σχέση υποδοχέα και συνδέτη (ligand). Τέτοια μόρια είναι τα CD27/CD27L, CD30/CD30L, CD40/CD40L. Τα μόρια αυτά φαίνεται να εκφράζονται σε αυξημένο ποσοστό στο μυοκάρδιο ασθενών με μυοκαρδίτιδα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.⁴⁴ Ειδικά για τα επίπεδα του CD40L βρέθηκε ότι ασθενείς με οξεία ΚΑ μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν αυξημένα επίπεδα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.¹⁴ Όσον αφορά τους ασθενείς με χρόνια ΚΑ βρέθηκε να έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα του CD40L σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ανεξάρτητα από την αιτία της ΚΑ, ισχαιμική ή διατακτική. Η αύξηση

Πίνακας 2. Μελέτες αναφορικά στη σχέση TNF α (και σχετικών μορίων) και καρδιακής ανεπάρκειας

Μελέτη	Προφλεγμονώδη μόρια	Πληθυσμός	Σχόλιο
Levine et al. ⁶	TNF α	33 ασθ. με ΚΑ, 33 μάρτυρες	Ο πρώτος που τεκμηρίωσε θετική συσχέτιση μεταξύ TNF α και ΚΑ.
Uclanad T et al. ¹⁴	sCD40L	352 ασθ. με ΚΑ, 30 μάρτυρες	Θετική συσχέτιση μεταξύ sCD40L και οξείας ή χρόνιας ΚΑ
Niessner et al. ⁷	sFas, TRIAL	351 ασθ. με ΚΑ	Καταληκτικά σημεία θάνατο ή επανεισαγωγή. Βρέθηκε θετική συσχέτιση για το sFas και αρνητική για το TRIAL
Valmingli M et al. (C-Alpha) ³⁵	TNFR1	184 ασθ. μετά από OEM	Στους ασθ. αυτούς είναι ισχυρός παράγοντας πρόβλεψης ΚΑ ή θανάτου.
Deswal A (VEST) ¹¹	TNF	1200 ασθ. με ΚΑ	Θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων TNF α και θανάτου
Parissis et al. ³⁷	Fas, Fas-Ligand	137 ασθ. με ΚΑ	Οι ασθ. με βαρύτερα συμπτώματα είχαν υψηλότερα επίπεδα των μορίων αυτών.
Ueland t et al. ³⁸	Osteoprotogerin	230 ασθενείς με ΚΑ μετά OEM	Συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων οστεοπροτογερίνης και κακής έκβασης.
Suzuki et al. ³⁹	IL-1b, IL6, TNF α	73 ασθ. με οξεία απορρόθμιση ΚΑ, 32 μάρτυρες.	Αυξημένα επίπεδα στους πάσχοντες έως και 4 εβδομάδες μετά.

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, TNF α : παράγοντας νέκρωσης του όγκου α , sFas: διαλυτό κλάσμα που διεγείρει την απόπτωση, TRIAL: σχετιζόμενο με τον TNF α συνδετικό μόριο που προκαλεί απόπτωση, OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ασθ: ασθενείς.

μάλιστα του CD40L φαίνεται να συσχετίζεται με την επιδείνωση της ΚΑ.¹⁴

Ιντερλευκίνη 6 (IL6)

Πρόκειται για μία κυτοκίνη με προφλεγμονώδεις δράσεις. Φαίνεται ότι έχει προγνωστική σημασία για την ανάπτυξη ΚΑ αφού βρέθηκε ότι οι ηλικιωμένοι με αυξημένα επίπεδα IL6 είχαν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν στο μέλλον από ΚΑ.⁴⁵ Από μελέτες προκύπτει ότι η IL-6 σχετίζεται με το λειτουργικό κατά NYHA στάδιο της ΚΑ και με την επιβίωση των πασχόντων.²⁵ Το ίδιο προκύπτει και από νεότερη μελέτη όπου για την εκτίμηση του λειτουργικού σταδίου των πασχόντων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο για καρδιομυοπάθειες της πόλης του Κάνσας (KCMQ-s Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Από τη μελέτη αυτή εδείχθη ότι η IL-6 σχετίζεται με την εκδήλωση ΚΑ.³⁷ Από άλλη επίσης έρευνα που περιέλαβε 101 ασθενείς με ΚΑ πρόσφατης έναρξης προκύπτει ότι η IL6 σχετίζεται με διαταραχή της λειτουργίας του αριστερού κόλπου και με διαστολική και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Συγκεκριμένα βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL6 και της κινητικής ενέργειας του αριστερού κόλπου και του μυοκαρδιακού συστολικού κύματος (Smv) που υπολογίζεται στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου με ιστικό Doppler.³⁴

Στην οικογένεια της IL6 ανήκει και η καρδιοτροφίνη-1 (Cardiotrophin-1 CT-1) μία κυτοκίνη που χρησιμοποιεί κοινό σύστημα υποδοχέων με την IL6. Η κυτοκίνη αυτή συνδέεται με πληθώρα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και φαίνεται ότι η κοιλιακή διάταση διεγείρει την παραγωγή της.^{46,47} Φαίνεται επίσης ότι σε ασθενείς με συμφορητική ΚΑ η μέτρηση των επιπέδων της CT-1 έχει επιπλέον προγνωστική αξία μόνη της ή σε συνδυασμό με τα επίπεδα του BNP.⁴⁸

Ακτιβίνη Α

Ανήκει στην οικογένεια του Transforming Growth Factor (TGF-b) (Μεταλλακτικού αυξητικού παράγοντα). Από πληθώρα δεδομένων φαίνεται ότι η συγκεκριμένη κυτοκίνη παίζει κάποιο ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής, αυξημένα δε επίπεδα αυτής έχουν βρεθεί σε ασθενείς με φλεγμονώδεις διαταραχές.¹⁶ Βρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα Ακτιβίνης Α (Activin A) στον ορό ασθενών με ΚΑ που αυξάνονταν μάλιστα κατά αντιστοιχία με τη βαρύτητα της νόσου, όπως αυτή προσδιοριζόταν με κλινικές, αιμοδυναμικές και νευροορμονικές παραμέτρους.¹⁷ Από αριθμό δεδομένων προκύπτει πιθανός παθογενετικός ρόλος της κυτοκίνης αυτής στη μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση. Φάνηκε δηλαδή ότι προκαλεί προς τα άνω ρύθμιση της παραγωγής MCP-1 από τα μυοκαρδιακά κύτταρα, συμβάλλοντας

έτσι στην τοπική φλεγμονή.⁴⁹ Βρέθηκε, επίσης, ότι αυξάνει την έκφραση των υπεύθυνων γονιδίων για το κολπικό και εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP και BNP).⁴⁹

Κυτοκίνες προερχόμενες από τα λιποκύτταρα

Αναφερόμαστε στη ρεξιστίνη και την αδιπονεκτίνη οι οποίες έχουν προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η παραγωγή τους δε από το λιπώδη ιστό φαίνεται να σχετίζεται με τις συγκεντρώσεις άλλων κυτοκινών στο πλάσμα.^{50, 51} Υψηλές συγκεντρώσεις ρεξιστίνης συσχετίστηκαν με την παρουσία στεφανιαίας νόσου,⁵¹⁻⁵⁴ ενώ σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση.^{55,56} Σε μία μελέτη ασθενών με ΚΑ βρέθηκε ότι υψηλά επίπεδα ρεξιστίνης σχετίζονταν με αυξημένη βαρύτητα της νόσου και προέβλεπαν δυσμενέστερη πρόγνωση.⁵⁷ Από άλλη μελέτη προκύπτει ότι υψηλές συγκεντρώσεις ρεξιστίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης ΚΑ.³⁸ Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν πρόσφατα και από τη μελέτη Framingham Offspring Study όπου μελετήθηκαν 2739 άτομα και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση βρέθηκε ότι οι ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα ρεξιστίνης ήταν πιθανότερο να νοσήσουν στο μέλλον από ΚΑ.³² Όσον αφορά την αδιπονεκτίνη υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα της κυτοκίνης αυτής με αυξημένη θνητότητα των πασχόντων από ΚΑ, ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου.^{31, 58}

Άλλοι δείκτες φλεγμονής

Εκτός από τις κυτοκίνες που περιγράφησαν υπάρχει και πλήθος άλλων μορίων που συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής και των οποίων η σχέση με τη ΚΑ έχει μελετηθεί επαρκώς από πλήθος ερευνών οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP είναι μία ευρέως γνωστή πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στη διέγερσή του από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL6, ο TNFα κ.ά.⁵⁹ Παρόλο που δεν αποτελεί ειδικό δείκτη, φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁶⁰ Η ευκολία με την οποία μετράται και η διαθεσιμότητα της μεθόδου την κάνουν ελκυστική ως δείκτη εκτίμησης της φλεγμονώδους κατάστασης των καρδιοπαθών. Από

σειρά μελετών σχετίζεται τόσο η χαμηλής, όσο και η υψηλής ευαισθησίας CRP με την ύπαρξη ΚΑ.²¹⁻²⁴ Μεγάλες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα CRP σε ηλικιωμένους προβλέπουν την ανάπτυξη ΚΑ.²⁴ Πρόσφατα, σε μία μεγάλη μελέτη που περιέλαβε 4.691 άτομα από το γενικό πληθυσμό βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ΚΑ ήταν διπλάσιος για αυτούς που οι τιμές CRP ήταν πάνω από 3mg/L.⁶¹ Κάποιες μάλιστα μελέτες βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ CRP και σταδίου της ΚΑ και υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα της CRP προβλέπουν την πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, λόγω επιδείνωσης του λειτουργικού σταδίου της ΚΑ.^{22, 62} Πάντως δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η CRP σχετίζεται με το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Σε κάποιες μελέτες δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ CRP και κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας,^{21, 22, 62} σε άλλες, όμως, βρέθηκε πιο ισχυρή συσχέτιση.⁶³

Μόρια προσκόλλησης

Αναφερόμαστε σε ποικιλία μορίων όπως στο αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης (VCAM-1), στο ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM-1) και στις σελεκτίνες P, E, L. Τα μόρια αυτά εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων και υποβοηθούν την προσκόλληση των κυττάρων σε άλλα κύτταρα και στο εξωκυττάριο πλέγμα. Οι έκφραση των μορίων προσκόλλησης ρυθμίζεται από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και η παρουσία τους σχετίζεται με ποικιλία καρδιαγγειακών νόσων.⁶⁴ Από μελέτη φάνηκε ότι τα επίπεδα πλάσματος του ICAM-1 ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ΚΑ τόσο διατακτικής όσο και ισχαιμικής αιτιολογίας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Αντίστοιχα τα επίπεδα πλάσματος του VCAM-1 στη συνολική ομάδα των πασχόντων από ΚΑ ήταν υψηλότερα από τους υγιείς μάρτυρες. Από την ίδια επίσης μελέτη προκύπτει ότι οι πάσχοντες από ΚΑ σταδίου IV κατά NYHA είχαν υψηλότερα επίπεδα VCAM-1 σε σχέση με αυτούς σταδίου II και III.⁶⁵ Το ίδιο προκύπτει και από άλλη μελέτη όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς με χειρότερο λειτουργικό στάδιο είχαν υψηλότερα επίπεδα VCAM-1.³⁷ Φαίνεται επίσης ότι από τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αυτοί που έχουν υψηλότερα επίπεδα μορίων προσκόλλησης έχουν χειρότερη πρόγνωση με μεγαλύτερη πιθανότητα να καταλήξουν σε ΚΑ.^{66, 67} Σύμφωνα δε με μία πρόσφατη έρευνα τα επίπεδα πλάσματος του ICAM-1 σε ασθενείς με ΚΑ αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των

Πίνακας 3. Μελέτες αναφορικά με τη σχέση προφλεγμονωδών μορίων και κυτοκινών με την καρδιακή ανεπάρκεια.

Μελέτη	Παράγοντες που μελετήθηκαν	Πληθυσμός	Σχόλιο
Yamaoka M et al. ²⁸	TNF α , IL10, IL10R	68 ασθ. με ΚΑ, 31 μάρτυρες.	Θετική συσχέτιση
Ohtsuka T et al. ²⁹	VEGF, IL10	30 ασθ. με διατακτική ΚΑ, 15 μάρτυρες.	Υψηλότερα επίπεδα των παραγόντων αυτών στους ασθ.
Yamaoka-Tojo et al. ³⁰	IL18, IL10, hsCRP, BNP	86 ασθ. με ΚΑ.	Οι ασθ. με υψηλότερο ΝΥΗΑ στάδιο είχαν υψηλότερα επίπεδα.
Tousoulis D et al. ⁶⁵	VCAM-1, ICAM-1	12 ασθ. με διατακτική και 23 ασθ. με ισχαιμική ΚΑ, 11 μάρτυρες.	Βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με ΚΑ. Τα επίπεδα VCAM-1 ανάλογα με το ΝΥΗΑ.
Shah S et al. ⁶³	CRP	98 ασθ.	Θετική συσχέτιση CRP με BNP και ΚΕ αριστ. Κοιλίας
Adamopoulos et al. ⁸²	TNF, sTNFR1, sTNFR2, IL6, sIL6R, sFas, sFas ligand	24 ασθ. με ΚΑ και 20 μάρτυρες	Μείωση των δεικτών αυτών με πρόγραμμα άσκησης.
George J et al. ³¹	Αδιπονεκτίνη, NTproBNP	175 ασθ. με ΚΑ και υγιείς μάρτυρες.	Βρέθηκε αυξημένα επίπεδα Αδιπονεκτίνη στους ασθ. και θετική συσχέτιση με το κατά ΝΥΗΑ στάδιο και το NTproBNP
Chrysochoou C et al. ³⁴	IL6, TNF α , CD14	101 ασθ. με ΚΑ	Θετική συσχέτιση με δείκτες διαστολικής και συστολικής δυσλειτουργίας της αρ. κοιλίας και διαστολικής δυσλειτουργίας του αρ. κόλπου.
Frankel et al. ³² The Framingham Offspring Study	Ρεζιστίνη, Αδιπονεκτίνη	2739 άτομα παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο 6 χρόνια	Θετική συσχέτιση επιπέδων ρεζιστίνης και μελλοντικής ανάπτυξης ΚΑ.
Engstrom et al. ⁶¹	CRP	Παρακολούθηση 4691 ατόμων για 13 χρόνια κατά μέσο όρο	Θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων CRP και μελλοντικής ανάπτυξης ΚΑ

ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ασθ.: ασθενείς, ΚΕ: κλάσμα εξόθησης, TNF α : παράγοντας νέκρωσης του όγκου α , sTNFR: διαλυτός υποδοχέας TNF α , BNP: κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, NTproBNP: άζωτο τελικό τμήμα του BNP, IL: ιντερλευκίνη, VCAM: αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης, ICAM: διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης.

συμπτωμάτων κατάθλιψης που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς.⁶⁸

Μυελοϋπεροξειδάση

Είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται σε περίσσεια στα κοκκία των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων. Απελευθερώνεται όταν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται, και συμμετέχει έτσι στην ανοσολογική απάντηση. Καταλύει την οξειδωση της LDL συμμετέχοντας έτσι στην ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων.⁶⁹ Φαίνεται επίσης ότι σχετίζεται με την πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μέσω μείωσης του NO.⁷⁰ Πρόσφατα σε ένα πειραματικό μοντέλο βρέθηκε ότι η μυελοϋπεροξειδάση μπορεί να συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση και διάταση της αριστεράς κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη ΚΑ.^{71,72}

Από αριθμό μελετών προκύπτουν ενδιαφέρουσες συσχετίσεις μεταξύ ΚΑ και μυελοϋπεροξειδάσης. Σε μία πρόσφατη έρευνα που περιέλαβε 285 ασθενείς με συμφορητική ΚΑ και 35 υγιείς μάρτυρες βρέθηκε ότι οι πάσχοντες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα μυελοϋπεροξειδάσης ορού.¹⁸ Στους ασθενείς με ΚΑ τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης σχετίζονταν θετικά με το κατά ΝΥΗΑ στάδιο, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά ανάλογα με τον τύπο της ΚΑ (ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας). Τέλος βρέθηκε ότι ο συνδυασμός των επιπέδων μυελοϋπεροξειδάσης ορού με τα επίπεδα του NTproBNP μπορούν να προβλέψουν με μεγαλύτερη ασφάλεια τη θνητότητα.^{18,73}

Σχετιζόμενη με τη λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2).

Η φωσφολιπάση αυτή είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται

στην κυκλοφορία, συνδεδεμένο με τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας β (LDL). Το ένζυμο αυτό έχει τόσο προφλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Υπάρχει σχέση μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και της Lp-PLA2, πρόσφατα μάλιστα δεδομένα δείχνουν συσχέτιση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων και της φωσφολιπάσης αυτής.^{64, 74-77} Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις της Lp-PLA2. Σε έναν υποπληθυσμό, της μελέτης Rotterdam, 1.820 ατόμων μετρήθηκαν τα επίπεδα της φωσφολιπάσης αυτής και βρέθηκε ότι συνδέονται θετικά με την ανάπτυξη ΚΑ. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης της Lp-PLA2 αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη ΚΑ κατά 1,03 Μάλιστα σε αυτούς που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο ο σχετικός κίνδυνος ήταν σχεδόν διπλάσιος σε σχέση με αυτούς στο χαμηλότερο τεταρτημόριο.⁷⁸

Πεντραξίνη 3 (Pentraxin3)

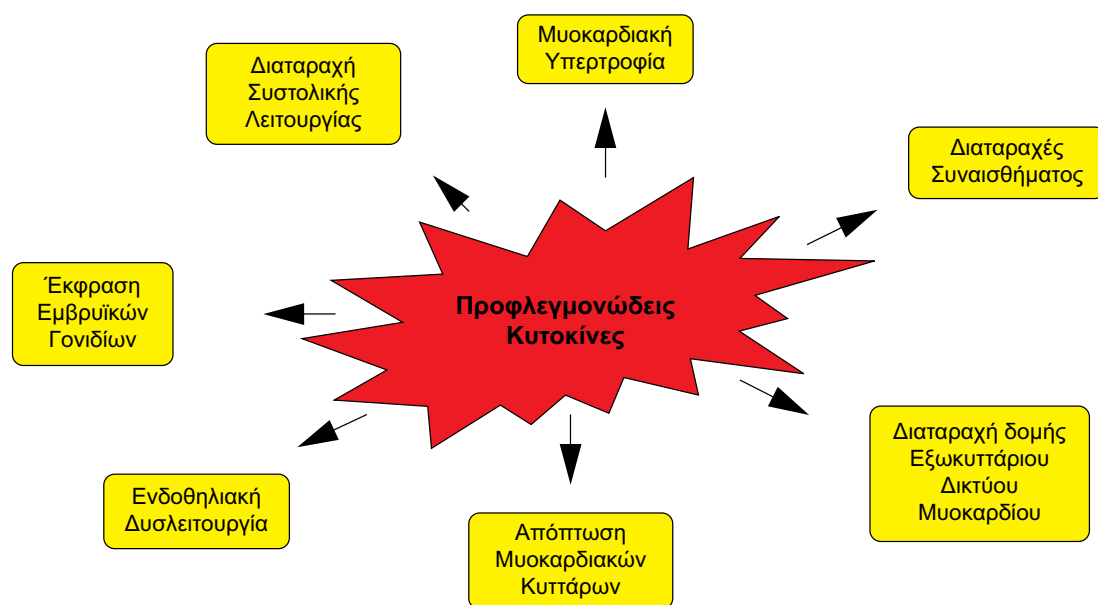
Είναι μία μακριά πεντρεξίνη που παράγεται από ποικιλία κυττάρων σε απάντηση φλεγμονωδών ερεθισμάτων όπως η IL1 και ο TNFα.⁷⁹ Έτσι τα επίπεδα πλάσματος της πεντρεξίνης 3 αυξάνονται μέσα σε διάστημα ωρών μετά θεραπεία με προφλεγμονώδεις

κυττοκίνες.^{79, 80} Φαίνεται, επίσης, ότι σχετίζεται με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁸¹ Από μελέτες φάνηκε ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΚΑ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, η αύξηση δε αυτή είναι ανάλογη του κατά NYHA σταδίου της ΚΑ. Βρέθηκε, επίσης, ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα πεντρεξίνης 3 είχαν περισσότερα καρδιακά συμβάματα σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερα επίπεδα.¹⁹

Εκτός, από τα φλεγμονώδη μόρια που αναφέρθησαν, έχει μελετηθεί η σχέση πληθώρας άλλων φλεγμονωδών μορίων και κυτοκινών με την ΚΑ. Μέρος των μελετών αυτών συνοψίζεται στον πίνακα 3.

Σχέση φλεγμονωδών κυτοκινών και καρδιακής ανεπάρκειας

Από σειρά μελετών έχει τεκμηριωθεί ο παθογενετικός ρόλος της φλεγμονής στην ΚΑ και ειδικότερα ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτοκινών. Έτσι η ονομαζόμενη “υπόθεση των κυτοκινών”, (Σχήμα 1) υποστηρίζει ότι η εξέλιξη της ΚΑ οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην καταστροφική δράση αυτών των παραγόντων και πολλά από τα παθογενετικά επακόλουθα της ΚΑ οφείλονται στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.



Σχήμα 1. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες δρουν σε καρδιακούς και εξωκαρδιακούς ιστούς συμμετέχοντας τοιουτοτρόπως στην παθογένεια και εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας

Δράση των κυτοκινών στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας

Από σειρά μελετών έχει δειχθεί η δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{34,35,63,83-85} Πρόσφατα μάλιστα δεδομένα δείχνουν ότι φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNFα, ο TNFR1 και η IL6 σχετίζονται με υπερηχογραφικούς δείκτες όχι μόνο συστολικής, αλλά και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.^{34, 35} Πειραματικά δεδομένα δείχνουν μάλιστα ότι η μείωση της δράσης των φλεγμονωδών κυτοκινών στο μυοκάρδιο αναστέλλει την εξέλιξη προς ΚΑ. Έτσι, σε πειραματόζωα μετά από πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου ο αποκλεισμός της δράσης του NF-kB, ενός παράγοντα που ρυθμίζει τις φλεγμονώδεις διαδικασίες, φάνηκε να βελτιώνει τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας τους.^{84, 85}

Δράση των κυτοκινών στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας

Με τον όρο αναδιαμόρφωση εννοούμε τις αλλαγές που συμβαίνουν στο σχήμα, το μέγεθος και τη σύσταση του μυοκαρδίου ως απάντηση σε βλαπτικούς παράγοντες. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες ασκούν σημαντικές δράσεις στη διαδικασία της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης. Περισσότερα δεδομένα έχουμε για τις δράσεις της IL1 και του TNFα. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η έλλειψη της IL1β και της IL18 μειώνει τη διάταση της κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁸⁶ Σε πειραματόζωα, επίσης, που υπερέκφραζαν τον παράγοντα TNFα παρατηρήθηκε διάταση της κοιλίας και αλλαγές στη σύνθεση του κολλαγόνου.⁸⁷ Η χορήγηση τέλος σε πειραματόζωα της IL10 προκάλεσε μείωση των φλεγμονωδών διαδικασιών και μείωση της αναδιαμόρφωσης της κοιλίας μετά από πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου.⁸⁸ Το ίδιο συμβαίνει και όταν αποκλείεται η δράση του παράγοντα NF-kB όπου παρατηρείται σχετική αναστολή της αναδιαμόρφωσης μετά από πειραματική πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου.⁸⁵

Δράση των κυτοκινών στο ενδοθήλιο

Οι πάσχοντες από ΚΑ χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που όχι μόνο προκαλεί διαταραχή της μυοκαρδιακής λειτουργίας, αλλά ευθύνεται και για μειωμένη παροχή αίματος σε περιφερικά όργανα, εξηγώντας εν μέρει κάποια από τα χαρακτηριστικά της χρόνιας ΚΑ, όπως για παράδειγμα

την ελαττωμένη αντοχή στην κόπωση και την ηπατική δυσλειτουργία. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με ποικίλους τρόπους. Αρχικά, επάγουν την παραγωγή μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν τη φλεγμονώδη απάντηση του αγγειακού τοιχώματος και οδηγούν σε έναν κύκλο που προκαλεί υπέρμετρη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου στην ΚΑ. Δεύτερον, οι κυτοκίνες τροποποιούν την ισορροπία μεταξύ ενδογενών αγγειοδιασταλτικών (όπως το NO) και αγγειοσυσπαστικών (π.χ. Ενδοθηλίνη-1) προκαλώντας μια κατάσταση αγγειοσυσπασσης.⁸⁹ Ο μηχανισμός αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός αφού παρεμβάσεις με φάρμακα, όπως οι στατίνες, που αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του NO βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία πασχόντων από ΚΑ.⁹⁰⁻⁹² Τρίτον, αριθμός μελετών έδειξαν ότι μόρια της οικογένειας του TNFα, που ως γνωστόν είναι αυξημένα στη χρόνια ΚΑ, μπορούν άμεσα να επάγουν την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, προκαλώντας περαιτέρω ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.⁹³ Σημαντική, επίσης, είναι η ικανότητα των φλεγμονωδών κυτοκινών να διεγείρουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) που με τη σειρά τους προκαλούν επιπρόσθετη διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας.⁸⁹

Δράση των κυτοκινών στους μύς (καχεξία) και σε άλλα όργανα

Η χρόνια ΚΑ αποτελεί δυναμική διαταραχή πολλών οργάνων και συστημάτων. Έτσι, εκτός από το μυοκάρδιο διαταράσσεται μεταξύ άλλων η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, των νεφρών και του μυοσκελετικού συστήματος. Η καρδιακή καχεξία χαρακτηρίζεται από την απώλεια μάζας και την ατροφία μύων και ιστών από άλλα οργανικά συστήματα. Η καχεξία εμφανίζεται με ανορεξία, απώλεια βάρους, απώλεια μυϊκής μάζας και σωματικού λίπους, μεταβολή του ηπατικού μεταβολισμού γλυκόζης και λιπιδίων και σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση. Εκτιμάται ότι η καχεξία αποτελεί το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης διαφόρων κυτοκινών, νευροπεπτιδίων, ορμονών στρες και ενδιάμεσων προϊόντων του μεταβολισμού των λιπιδίων.⁹³ Με δεδομένο μάλιστα ότι αρχικά ο TNFα ονομαζόταν καχεκτίνη, δεν προκαλεί έκπληξη η διαπίστωση ότι οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της καρδιακής καχεξίας.⁹⁴ Έτσι από μελέτες προκύπτει ότι ο TNFα, η IL1 και IL6 σχετίζονται με πρωτεόλυση, με τροποποίηση του

μεταβολισμού των λιπιδίων, δηλαδή με αύξηση της λιπόλυσης και μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, με μυϊκή ατροφία καθώς και με απόπτωση μυϊκών κυττάρων και απώλεια βάρους.⁹⁴ Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η καρδιακή καχεξία δεν οφείλεται μόνο σε νευροορμονικές διαταραχές αλλά και στη συνοδό συστηματική φλεγμονή που συνοδεύει την ΚΑ.

Δράση των κυτοκινών στην αιμοποίηση

Η αναιμία είναι κοινό χαρακτηριστικό στη χρόνια ΚΑ και επιδεινώνει τόσο τη λειτουργική ανεπάρκεια του μυοκαρδίου όσο και τα συμπτώματα της νόσου προκαλώντας μείωση της αντοχής στην άσκηση και εύκολη κόπωση. Η αναιμία προδικάζει φτωχή επιβίωση ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς προγνωστικούς δείκτες.⁹⁵ Η αναιμία που συνοδεύει την ΚΑ οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η καταστολή του μυελού των οστών, η μειωμένη πρόσληψη σιδήρου από το έντερο και η αιμοαραιώση. Η συστηματική φλεγμονή αποτελεί κοινό σημείο των ανωτέρων παραγόντων.⁹⁶ Συγκεκριμένα ο TNF, η IL1 και η IL6 διαταράσσουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης και προκαλούν αντίσταση στη δράση της. Επιπρόσθετα, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι πιθανό να ασκούν άμεση δράση στο μυελό των οστών, διαταράσσοντας την ερυθροποίηση μέσω της απόπτωσης των προγονικών κυττάρων.⁹⁷ Σε αυτό συνηγούει και η παρατηρούμενη διαταραχή της αιμοποίησης από το μυελό των οστών που παρατηρείται σε πειραματόζωα μετά από πειραματική πρόκληση ΚΑ.⁹⁸ Είναι γνωστό επίσης ότι σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή, η IL6 επάγει την παραγωγή από τα ηπατοκύτταρα εψιδίνης, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση σιδήρου από τα μακροφάγα και εμποδίζει την απορρόφηση σιδήρου από το έντερο, οδηγώντας σε μείωση των αποθηκών σιδήρου.⁹⁹ Ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να συμβαίνει και στη χρόνια ΚΑ, που ως γνωστόν ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα IL6.

Δράση των κυτοκινών στο συναίσθημα

Είναι γνωστό ότι η συνύπαρξη ΚΑ και κατάθλιψης είναι συχνή. Οι πάσχοντες μάλιστα τόσο από ΚΑ, όσο και από κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα και παρουσιάζουν χειρότερη ποιότητα ζωής.¹⁰⁰⁻¹⁰² Το αναφερόμενο ως μοντέλο των κυτοκινών για την κατάθλιψη προτείνει ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενέχονται στην παθογένεια

της κατάθλιψης.^{103,104} Μέσα από μελέτες προκύπτει ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο TNFα, ο sTNFR, η IL1, η IL2, και η IL6 είναι αυξημένες τόσο στην ΚΑ όσο και στην κατάθλιψη και ότι η αύξηση αυτών σχετίζεται με την καταθλιπτική συμπτωματολογία.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Φαίνεται μάλιστα ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SNRI) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) όταν χορηγούνται σε ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη μειώνουν τα επίπεδα φλεγμονοδών μεσολαβητών όπως ο TNFα και η CRP. Το επίπεδο δε της μείωσης των φλεγμονοδών μεσολαβητών εξαρτάται από το είδος του αντικαταθλιπτικού παράγοντα που χορηγείται αφού οι ασθενείς που θεραπεύονταν με SNRI ή TCAs πα-ρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα TNFα και CRP σε σχέση με αυτούς που θεραπεύονταν με SSRI.¹⁰⁸

Συμπέρασμα

Οι ασθενείς με ΚΑ χαρακτηρίζονται από συστηματική φλεγμονή όπως προκύπτει από την ανεύρεση αυξημένων επιπέδων ποικιλίας κυτοκινών, με αυξανόμενα επίπεδα ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας της πάθησης. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της συστηματικής φλεγμονής είναι άγνωστος, αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι η φλεγμονή παίζει ρόλο τόσο στην ανάπτυξη, όσο και στην εξέλιξη της ΚΑ και επηρεάζει όχι μόνο τη λειτουργία του μυοκαρδίου αλλά και τη λειτουργία άλλων οργάνων, συμμετέχοντας έτσι ενεργά στην πλήρη εκδήλωση του πολύπλοκου συνδρόμου της ΚΑ. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται απαραίτητες για τη διερεύνηση του ρόλου της φλεγμονής και για την αναζήτηση πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Βιβλιογραφία

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2007-2018.
2. Mann DL, Deswal A, Bozkurt B, Torre-Amione G. New therapeutics for chronic heart failure. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 59-74.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349-1355.
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-2007.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a

- randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 9-13.
6. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-241.
 7. Niessner A, Hohensinner PJ, Rychli K, et al. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients. *Eur Heart J* 2009.
 8. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1956; 51: 533-541.
 9. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science*. 1985; 230: 630-632.
 10. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*. 1997; 81: 187-195.
 11. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103: 2055-2059.
 12. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wachter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995; 54: 1-8.
 13. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Card Fail*. 2001; 7: 322-328.
 14. Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1101-1107.
 15. Yndestad A, Damas JK, Geir Eiken H, et al. Increased gene expression of tumor necrosis factor superfamily ligands in peripheral blood mononuclear cells during chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2002; 54: 175-182.
 16. Phillips DJ, Jones KL, Scheerlinck JY, Hedger MP, de Kretser DM. Evidence for activin A and follistatin involvement in the systemic inflammatory response. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 155-162.
 17. Yndestad A, Ueland T, Oie E, et al. Elevated levels of activin A in heart failure: potential role in myocardial remodeling. *Circulation*. 2004; 109: 1379-1385.
 18. Michowitz Y, Kisel S, Guzman-Gur H, et al. Usefulness of serum myeloperoxidase in prediction of mortality in patients with severe heart failure. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 884-888.
 19. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2008; 155: 75-81.
 20. Aukrust P, Ueland T, Muller F, et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1998; 97: 1136-1143.
 21. Berton G, Córdano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003; 145: 1094-1101.
 22. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004; 147: 931-938.
 23. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 88-90.
 24. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-2322.
 25. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kubler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 70-78.
 26. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1485-1490.
 27. Damas JK, Gullestad L, Ueland T, et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure--possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res*. 2000; 45: 428-436.
 28. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J*. 1999; 63: 951-956.
 29. Ohtsuka T, Inoue K, Hara Y, et al. Serum markers of angiogenesis and myocardial ultrasonic tissue characterization in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 689-695.
 30. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002; 8: 21-27.
 31. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006; 92: 1420-1424.
 32. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr., et al. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 754-762.
 33. Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, Mann DL. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *J Clin Invest*. 2007; 117: 2692-2701.
 34. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels*. 2009; 24: 22-26.
 35. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005; 111: 863-870.
 36. Hamid T, Gu Y, Ortines RV, et al. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*. 2009; 119: 1386-1397.
 37. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Self-assessment of health status is associated with inflammatory activation and predicts long-term outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 163-169.
 38. Ueland T, Jemtland R, Godang K, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1970-1976.

39. Suzuki H, Sato R, Sato T, et al. Time-course of changes in the levels of interleukin 6 in acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100: 415-420.
40. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation*. 2006; 114: 2482-2489.
41. Sato K, Niessner A, Kopecky SL, Frye RL, Goronzy JJ, Weyand CM. TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque. *J Exp Med*. 2006; 203: 239-250.
42. Niessner A, Shin MS, Pryshchep O, Goronzy JJ, Chaikof EL, Weyand CM. Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-alpha and Toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2007; 116: 2043-2052.
43. Michowitz Y, Goldstein E, Roth A, et al. The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1018-1024.
44. Seko Y, Ishiyama S, Nishikawa T, et al. Expression of tumor necrosis factor ligand superfamily costimulatory molecules CD27L, CD30L, OX40L and 4-1BBL in the heart of patients with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2002; 11: 166-1670.
45. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107: 1486-1491.
46. Calabro P, Limongelli G, Riegler L, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46: 142-148.
47. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, Cameron VA, Richards AM. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res*. 2005; 68: 109-117.
48. Jougasaki M, Leskinen H, Larsen AM, et al. Ventricular cardiotrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*. 2003; 24: 889-892.
49. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med*. 2005; 37: 74-85.
50. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; 107: 671-674.
51. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005; 111: 932-939.
52. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res*. 2005; 13: 1764-1771.
53. Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol*. 2005; 4: 10.
54. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 379-380.
55. Lim S, Koo BK, Cho SW, et al. Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis*. 2008; 196: 398-404.
56. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*. 2006; 34: 219-223.
57. Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T, et al. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure. *Circ J*. 2007; 71: 460-464.
58. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 1756-1762.
59. Packard CJ, O' Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1148-1855.
60. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415-22.
61. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Carotid Intima-Media Thickness, Systemic Inflammation, and Incidence of Heart Failure Hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009.
62. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, Gonzalez-Arencibia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 331-336.
63. Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, et al. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2006; 12: 61-65.
64. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart*. 2007; 93: 1001-1007.
65. Tousoulis D, Homaci H, Ahmed N, et al. Increased plasma adhesion molecule levels in patients with heart failure who have ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2001; 141: 277-280.
66. Parissis JT, Adamopoulos S, Venetsanou K, et al. Plasma profiles of circulating granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and soluble cellular adhesion molecules in acute myocardial infarction. Contribution to post-infarction left ventricular dysfunction. *Eur Cytokine Netw*. 2004; 15: 139-144.
67. Hartford M, Wiklund O, Mattsson Hulten L, et al. C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes. *J Intern Med*. 2007; 262: 526-536.
68. Wirtz PH, Redwine LS, Linke S, et al. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) independently predict depressive symptom severity after 12 months in heart failure patients. *Brain Behav Immun* 2009.
69. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1102-1111.
70. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2004; 110: 1134-1139.
71. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, et al. Myeloperoxidase

- and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Exp Med.* 2003; 197: 615-624.
72. Vasilyev N, Williams T, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction. *Circulation.* 2005; 112: 2812-220.
 73. Tang WH, Tong W, Troughton RW, et al. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 2364-2370.
 74. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2004; 109: 837-842.
 75. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation.* 2004; 110: 1903-1908.
 76. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2005; 111: 570-575.
 77. Koenig W, Khuseynova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23: 85-92.
 78. van Vark LC, Kardys I, Bleumink GS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and risk of heart failure: The Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2346-2352.
 79. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23: 337-366.
 80. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine* 2003; 21 Suppl 2: S43-47.
 81. Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 110: 2349-2354.
 82. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 653-663.
 83. Kosmala W, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, Orda A, Mazurek W. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. *Coron Artery Dis.* 2008; 19: 375-382.
 84. Kawano S, Kubota T, Monden Y, et al. Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1337-1344.
 85. Frantz S, Hu K, Bayer B, et al. Absence of NF-kappaB subunit p50 improves heart failure after myocardial infarction. *FASEB J.* 2006; 20: 1918-1920.
 86. Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2003; 35: 685-694.
 87. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, et al. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. *Circulation.* 2004; 109: 262-268.
 88. Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, Qin G, Losordo DW, Kishore R. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR. *Circ Res.* 2009; 104: e9-18.
 89. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 347-353.
 90. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis E, Siasos G, Latsios G, Stefanadis C. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int J Cardiol.* 2007; 115: 144-150.
 91. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadis C, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol.* 2009.
 92. Lakoumentas JA, Dimitroula TG, Aggeli KI, Harbis PK. Cholesterol levels and the benefit of statins in heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 226-231.
 93. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002; 85: 51-66.
 94. Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol.* 2002; 85: 161-171.
 95. Kallergis EM, Mavrikakis HE, Vardas PE. Anaemia and heart failure: is its correction a therapeutic target? The role of erythropoietin. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 222-225.
 96. Kremastinos DT. Anaemia in chronic heart failure: is there a rationale to treat? *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48: 249-250.
 97. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail.* 2004; 10: S5-9.
 98. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 282: R166-172.
 99. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol.* 2004; 11: 251-254.
 100. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1849-1856.
 101. Sullivan MD, Levy WC, Crane BA, Russo JE, Spertus JA. Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1577-1580.
 102. Sullivan M, Levy WC, Russo JE, Spertus JA. Depression and health status in patients with advanced heart failure: a prospective study in tertiary care. *J Card Fail.* 2004; 10: 390-396.
 103. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 201-217.
 104. Dimos AK, Stougiannos PN, Kakkavas AT, Trikas AG. Depression and heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50: 410-417.
 105. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med.* 2003; 65: 181-193.

106. Ferketich AK, Ferguson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J.* 2005; 150: 132-136.
107. Parissis JT, Adamopoulos S, Rigas A, et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with versus without symptoms of depression. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1326-1328.
108. Tousoulis D, Drolas A, Antoniadis C, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: Effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2008.