

Γονιδιακοί πολυμορφισμοί και θυρεοειδική λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

I. Βασιλειάδης, Γ. Κολοβού, Β. Κολοβού, Μ. Μπούτσικου

Καρδιολογικός Τομέας, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Thyroid function and gene polymorphisms in patients with heart failure

I. Vasiliadis, G. Kolovou, V. Kolovou, M. Boutsikou

Cardiologic Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

ΣΚΟΠΟΣ: Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήσαμε τους γενετικούς πολυμορφισμούς του πυρηνικού παράγοντα κΒ {NFκB, rs28362491 [-94ins/delATTG (W/D)]} και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης {ACE; rs1799752 [Ins(I)/Del(D)]} σε σχέση με τη θυρεοειδική λειτουργία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Έπειτα από τον προσδιορισμό της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου [peak oxygen uptake (peak VO₂)] σε 194 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της μέγιστης δοκιμασίας κόπωσης καθώς και τον προσδιορισμό της θυρεοειδικής λειτουργίας, οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν σε 4 κατηγορίες κατά Weber. Η κατηγορία Α περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂>20 mL/kg/min. Η κατηγορία Β περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂=16–20 mL/kg/min. Η κατηγορία Γ περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂=10–16 mL/kg/min. Η κατηγορία Δ περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂=6–10 mL/kg/min. Ακολούθησε γεννητικός προσδιορισμός. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Η T₃ αυξάνεται με κάθε αύξηση της κατά Weber σταδιοποίησης (p=0,007), ενο η FT₃ μειώνεται (P=0,012). Οι ασθενείς με το αλληλίο Del έχουν κατά μέσον όρο υψηλότερες κατά 0,238 pg/mL τιμές FT₃ σε σχέση με τους ασθενείς με το αλληλίο Ins (P=0,021). Οι ασθενείς με τον γονότυπο II έχουν υψηλότερες τιμές T₄ σε σύγκρι-

AIM: We evaluated nuclear factor kappa B {NFκB, rs28362491 [-94ins/delATTG (W/D)]} and angiotensin converting enzyme {ACE; rs1799752 [Ins(I)/Del(D)]} gene polymorphisms and their correlation with thyroid function in patients with heart failure (HF). **MATERIAL-METHODS:** Peak oxygen uptake (VO₂) was evaluated (by Weber classification) during a symptom-limited cardiopulmonary exercise test in 194 patients. Thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) and free (F) T₃ and FT₄ were also measured. According to their cardiovascular (CV) capacity, patients were subdivided into four groups: group A included patients with peak VO₂>20 mL/kg/min, group B 16–20 mL/kg/min, group C 10–16 mL/kg/min and group D 6–10 mL/kg/min. Patients were also genotyped for NFκB and ACE genetic variants. **RESULTS:** T₃ was increased and FT₃ was decreased for every in Weber's classification (p=0.007 and p=0.012, respectively). Del carriers had elevated FT₃ levels compared with Ins carriers (p=0.021). Patients with II genotype had elevated T₄ levels compared with ID genotype (p=0.044). Both T₄ and FT₄ were decreased in D allele carriers (p=0.007 and p=0.045, respectively). **CONCLUSIONS:** Thyroid hormones correlated with

Ιωάννης Βασιλειάδης, MD, PhD, FESC

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Λεωφ. Συγγρού 356, 176 74 Αθήνα

Τηλ.: (+30) 210-94 93 520, Fax: (+30) 210-94 93 336

e-mail: drycv@yahoo.gr

Ioannis Vasiliadis, MD, PhD, FESC

Onassis Cardiac Surgery Center, 356 Syggrou Ave., GR-176 74 Athens, Greece

Tel.: (+30) 210-94 93 520, Fax: (+30) 210-94 93 336

e-mail: drycv@yahoo.gr

ση με τους ασθενείς με τον γονότυπο ID ($p=0,044$). Οι τιμές της T_4 και της FT_4 είναι μειωμένες στους ασθενείς με το αλληλίο D ($p=0,007$ και $p=0,045$, αντίστοιχα). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η θυρεοειδική λειτουργία, μαζί με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων ACE και NFkB, φαίνεται ότι επηρεάζουν τον βαθμό της καρδιακής ανεπάρκειας. Περισσότερες και πιο εκτεταμένες μελέτες στο μέλλον πιθανόν να ενισχύσουν την παραπάνω παρατήρηση.

Λέξεις ευρετηρίου: Καρδιακή ανεπάρκεια, T_3 , T_4 , TSH, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, πυρηνικός παράγοντας NF-nuclear factor kappa B (NFkB), μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης-angiotensin converting enzyme (ACE).

1. Εισαγωγή

Η ΚΑ έχει πάρει διαστάσεις μείζονος δημοσιο-οικονομικού προβλήματος και είναι μία από τις συχνότερες αιτίες για εισαγωγή στο νοσοκομείο, με πολύ υψηλή θνητότητα.¹ Για τον λόγο αυτόν, η διάγνωση και η θεραπεία των ασθενών με ΚΑ είναι καίρια και σημαντική.

Η σχέση της θυρεοειδικής δυσλειτουργίας και των παθήσεων της καρδιάς είναι γνωστή τουλάχιστον εδώ και 100 χρόνια.² Όπως ελέγχθη, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός οδηγεί σε καρδιακή δυσλειτουργία και αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑ, ειδικά αν τα επίπεδα της TSH είναι μεγαλύτερα από 10 mIU/L.³ Όμως οι συνέπειες ήπιας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν είναι ακόμα γνωστές. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, και ειδικότερα η ενεργή τους μορφή T_3 και T_4 , ρυθμίζουν τη σύνθεση και τη δράση πλήθους καρδιακών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των α και β μυοσίνης βαριάς αλύσου, της ATP-άσης του ασβεστίου, του ανταλλαγέα Na^+/Ca^{++} , της φωσφολαμβάνης,⁴ και των εξαρτώμενων από το δυναμικό ενεργείας διαύλων καλίου.⁵ Θετικές δράσεις έχουν παρατηρηθεί σε αρκετά γονίδια, όπως της μυοσίνης βαριάς αλύσου α ,⁶ της ATP-άσης του ασβεστίου, της ATP-άσης του Na^+ και K^+ ,⁷ του βήτα 1 αδρενεργικού υποδοχέα,⁸ κ.ά. Οι θυρεοειδικές ορμόνες επιδρούν στις αιμοδυναμικές παραμέτρους του καρδιαγγειακού συστήματος αυξάνοντας την ταχύτητα συστολής και τη μυοκαρδιακή χάλαση, την ινότροπη κατάσταση των μυοκυττάρων, το κλάσμα εξώθησης, και μειώνοντας τον τελοσυστολικό όγκο και την τελοδιαστολική πίεση των κοιλιών.⁹ Μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο η ανάκτηση της καρδιακής λειτουργίας συσχετίζεται ισχυρά με την T_3 .¹⁰ Ακόμα, με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών έ-

CV capacity. Associations between the NFkB and ACE gene polymorphisms and thyroid hormones levels were also observed. Further larger studies are required to clarify genes contribution in HF.

Key words: Heart failure, T_3 , T_4 , TSH, gene polymorphisms, NF-nuclear factor kappa B (NFkB), angiotensin converting enzyme (ACE).

χει παρατηρηθεί μείωση της μυοκαρδιακής ίνωσης και βελτίωση της καρδιακής αναδιαμόρφωσης.¹¹

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων: (1) του πυρηνικού παράγοντα κB (nuclear factor κB, NFkB) που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 4, και (2) του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin converting enzyme, ACE) που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Συγκεκριμένα, οι πολυμορφισμοί -94ins/delATTG (rs28362491) του NFkB και ACE I/D (rs1799752) του ACE συσχετίστηκαν με τη θυρεοειδική λειτουργία.

Ο NFkB εμπλέκεται στην απάντηση του κυττάρου στο στρες και συμμετέχει στις διαδικασίες επιβίωσης του κυττάρου.¹² Η ενεργοποίησή του στον μυοκαρδιακό ιστό παρατηρείται σε ασθενείς πάσχοντες από ΚΑ, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία-ύπαρξη φλεγμονωδών οδών που εμπλέκονται στην καρδιακή επιδείνωση.¹³ Αντίθετα, το ACE εμπλέκεται στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ενδεχομένως να σχετίζεται με την ΚΑ και τη στεφανιαία νόσο. Ο σκοπός της μελέτης είναι να ανευρεθούν πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στους πολυμορφισμούς των γονιδίων του NFkB και ACE, και να αναζητηθεί η πιθανή συσχέτιση αυτών με τη θυρεοειδική λειτουργία σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ.

2. Υλικό και μέθοδος

2.1. Πληθυσμός της μελέτης

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Ωνασειού

Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, ενώ όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έχουν ενημερωθεί σχετικά με τον σκοπό της έρευνας και έχουν δώσει τη συγκατάθεσή τους. Εκατόν ενενήντα τέσσερις (194) ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια και χρόνια ΚΑ (λειτουργικού σταδίου II, III και IV κατά NYHA –New York Heart) έλαβαν μέρος στην παρούσα μελέτη. Ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν τα παρακάτω:

1. Ισχαιμική και μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.
2. Ασθενείς σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ (στις μέγιστες ανεκτές δόσεις).
3. Σταθερή λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου. Εξαιρέθηκαν της μελέτης, ασθενείς με γνωστή θυρεοειδική δυσλειτουργία στο ιστορικό τους, και ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με αμιωδαρόνη τους τελευταίους 6 μήνες.

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας έγινε σύμφωνα¹⁴ με τα δημοσιευμένα κριτήρια της Αμερικανικής^{15,16} και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.¹⁷ Η διάγνωση της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας έγινε μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, με την αναφορά από τον ασθενή σχετικά με γνωστό ισχαιμικό επεισόδιο στο παρελθόν ή μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο. Όλοι οι ασθενείς με γνωστή ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχουν υποβληθεί σε στεφανιογραφικό έλεγχο για αποκλεισμό πιθανής στεφανιαίας νόσου.

Εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της ικανότητας του ασθενούς για άσκηση: Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας προσδιορίστηκε με ηχοκαρδιογραφία. Στη μελέτη έλαβαν μέρος μόνον ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <40% και τελοδιαστολική διάμετρο αριστεράς κοιλίας >56 mm.

Μέτρηση του μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου [peak oxygen uptake (peak VO₂): Ο προσδιορισμός του peak VO₂ έγινε με συσκευή Medgraphics. Χρησιμοποιήθηκε σταδιοποίηση κατά Weber.¹⁸ Το peak VO₂ προσδιορίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση: Peak VO₂=καρδιακή παροχή Χ μέγιστη αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου. Η δοκιμασία κόπωσης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το τροποποιημένο πρωτόκολλο κατά Bruce. Κατά τη διάρκεια του τεστ υπήρξε συνεχής καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών. Η μέγιστη καρδιοαναπνευστική ικανότητα του ασθενούς για άσκηση ορίστηκε από τον προσδιορισμό του κατωφλιού αναερόβιου μεταβολισμού και της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ανάλυση του εμπνεόμενου αέρα (MEDGRAPHICS Cardiorespiratory Diagnostic Systems).¹⁹

Σύμφωνα με την ικανότητα των ασθενών για άσκηση και τη σταδιοποίηση κατά Weber, υπάρχουν 4 κατηγορίες ασθενών:

- Η κατηγορία Α περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂> 20 mL/kg/min
- Η κατηγορία Β περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂= 16–20 mL/kg/min
- Η κατηγορία Γ περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂= 10–16 mL/kg/min
- Η κατηγορία Δ περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂= 6–10 mL/kg/min.^{20–22}

Προσδιορισμός της θυρεοειδικής λειτουργίας: Ο προσδιορισμός της θυρεοειδικής λειτουργίας γίνεται μετά τη λήψη δείγματος από πλάσμα. Ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών έγινε στα εργαστήρια του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, το οποίο εφαρμόζει διεθνή πρότυπα και είναι πιστοποιημένο με ISO 9001:2008. Ο προσδιορισμός των θυρεοειδικών ορμονών γίνεται με υψηλής ευαισθησίας και υψηλής ειδικότητας ανοσολογική μέθοδο, όπως περιγράφεται από τους Obregon et al.²³

2.2. Μεθοδολογία

Αρχικά συλλέχθηκαν δείγματα αίματος σε ειδικά σωληνάκια συλλογής με EDTA. Το γενωμικό DNA απομονώθηκε από τα εμπύρνηνα λευκοκύτταρα του αίματος με τη χρήση του FlexiGene DNA kit της QIAGEN®. Ακολούθησε η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) για την ενίσχυση τμημάτων του DNA που περιέχουν τους πολυμορφισμούς. Η μέθοδος στηρίζεται στη χρήση ζεύγους εκκινητών (συγκεκριμένο ζεύγος για τον κάθε πολυμορφισμό), χλωριούχου μαγνησίου (MgCl₂), ρυθμιστικού διαλύματος, και του ενζύμου Taq πολυμεράσης.

Πολυμορφισμός ACE I/D: Μετά τη διαδικασία της PCR, το προϊόν για κάθε δείγμα ηλεκτροφορήθηκε σε γέλη αгарόζης 3% μετά από χρώση με βρωμιούχο αιθίδιο. Όταν το μήκος ήταν 490 bp υπήρχε η εισαγωγή αλληλουχίας (γονότυπος II), όταν ήταν 190 bp υπήρχε έλλειψη της αλληλουχίας (γονότυπος DD), και όταν υπήρχαν και τα δύο τμήματα το δείγμα είχε γονότυπο ID.

Πολυμορφισμός -94ins/delATTG: Μετά την ενίσχυση της επιθυμητής αλληλουχίας με τη μέθοδο της PCR, έγινε χρήση της περιοριστικής ενδονουκλεάσης XcmI. Το ένζυμο αυτό διασπά την περιοχή του DNA στη θέση όπου εντοπίζεται ο πολυμορφισμός, και συγκεκριμένα αναγνωρίζει την περιοχή όταν υπάρχει η εισαγωγή 4 νουκλεοτιδίων ATTG όπου και υδρολύει στο σημείο αυτό. Όταν υπήρχε εισαγωγή της παραπάνω αλλη-

λουχίας, το μήκος των τμημάτων ήταν 93 bp και 23 bp (γονότυπος ins/ins), όταν υπήρχε αποκοπή της αλληλουχίας ATTG τότε το μήκος ήταν 112 bp (γονότυπος del/del), και όταν υπήρχαν και τα τρία τμήματα τότε το δείγμα ήταν ετερόζυγο και άρα είχε γονότυπο ins/del.

2.3. Στατιστική ανάλυση

Τα στοιχεία έχουν φυσιολογική κατανομή (Kolmogorov-Smirnov test), οπότε εφαρμόστηκε παραμετρική μέθοδος για την ανάλυσή τους. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές±σταθερές αποκλίσεις, ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Η ανάλυση Γραμμικής Παλινδρόμησης/Linear regression analysis χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει την πιθανή σχέση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων NFκB και ACE, και των υπολοίπων παραγόντων όπως έχει προαναφερθεί, όπως η ηλικία, το φύλο, το στάδιο κατά NYHA, ο τύπος της καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών T₃, T₄, TSH, FT₃ και FT₄. Η σταδιοποίηση κατά WEBER (A, B, C, D) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της βαρύτητας της ΚΑ. Αρχικά έγιναν μονομεταβλητές αναλύσεις για να εξετάσουν την επίδραση του καθενός από τους παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω στις θυρεοειδικές ορμόνες (T₃, T₄, TSH, FT₃ και FT₄). Όλοι οι παράγοντες με μεγάλη στατιστική σημασία στις μονομεταβλητές αναλύσεις συμπεριελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές στην τελική Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση.

Επιπρόσθετα, ανάλυση διακύμανσης – One way Anova χρησιμοποιήθηκε για να συγκρίνει τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών στις δύο ομάδες των γονοτύπων [σχετικά με το γονίδιο NFκB (del/del, del/ins, ins/ins) και το γονίδιο ACE (II, I/D, DD)]. Το στατιστικό κριτήριο χ²/Chi square test εφαρμόστηκε με σκοπό να ανιχνεύσει οποιαδήποτε πιθανή διαφορά ανάμεσα στους NFκB και ACE γονοτύπους ή στα αλληλία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το p<0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Η έκδοση SPSS 11.5 edition (Chicago IL) χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση των στοιχείων.

3. Αποτελέσματα

3.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, οι τιμές των μετρηθέντων θυρεοειδικών ορμονών κατά κατάταξη Weber, καθώς και οι συχνότητες των γονοτύπων και αλληλιών των υπό μελέτη πολυμορφισμών παρουσιάζονται στους πίνακες 1–4. Οι τιμές

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία της μελέτης.

Μεταβλητές	Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση/η (%)
Ηλικία (έτη)	64±13
Φύλο	
Άρρεν	172 (88,7)
Θήλυ	22 (11,3)
Αιτία ΚΑ	
ICM	128 (66)
DCM	66 (34)
Σακχαρώδης διαβήτης	
Όχι	121 (62,4)
Τύπος I	20 (10,3)
Τύπος II	53 (27,3)
Αρτηριακή υπέρταση	
Όχι	87 (45)
Ναι	107 (55)
Υπερλιπιδαιμία	
Όχι	55 (28)
Ναι	139 (72)
Κάπνισμα	
Όχι	48 (25)
Πρώην καπνιστές	120 (62)
Καπνιστές	26 (13)
NYHA	
II	76 (39)
III	103 (53)
IV	15 (8)
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	28±7
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (mm)	68±11

ICM: ischemic cardiomyopathy,
DCM: non ischemic dilated cardiomyopathy,
NYHA: New York Heart Association

των θυρεοειδικών ορμονών στον πληθυσμό της μελέτης και οι φυσιολογικές τιμές αυτών μέσα στις παρενθέσεις είναι οι ακόλουθες: TSH: 2,1±2,2 (0,35–4,9 mIU/l)· T₃: 0,9±0,3 (0,6–1,6 ng/mL)· T₄: 8,1±1,9 (4,5–12 μg/dL)· FT₃: 1,8±0,5 (1,7–3,7 pg/mL) και FT₄: 1,3±0,3 (0,7–1,5 ng/dL).

Μονομεταβλητές αναλύσεις: Στη μονομεταβλητή ανάλυση εξετάστηκε η επίδραση του κάθε πολυμορφισμού (NFκB και ACE), όπως επίσης και η αλληλεπίδρασή τους με τη θυρεοειδική λειτουργία (T₃, FT₃, T₄, FT₄, TSH). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση.

Πίνακας 2. Οι τιμές των θυρεοειδικών ορμονών σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Weber.

	Weber Class A	Weber Class B	Weber Class C	Weber Class D	p-Value
TSH mIU/L	1,41±1,28	2,68±3,42	2,11±1,74	2,37±1,26	0,416
T ₃ ng/mL	1,13±0,30	0,87±0,27	0,97±0,22	0,82±0,19	0,008
T ₄ µg/dL	8,50±2,13	8,52±1,59	8,94±2,35	7,22±1,51	0,129
FT ₃ pg/mL	2,13±0,67	1,88±0,41	1,89±0,43	1,89±0,31	0,375
FT ₄ ng/dL	1,22±0,40	1,23±0,29	1,46±0,37	1,20±0,27	0,036

TSH=thyroid stimulating hormone, T₃=τριωδοθυρονίνη, T₄=θυροξίνη, FT₃=ελεύθερη T₃, FT₄=ελεύθερη T₄. Σταδιοποίηση κατά Weber: Group A περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂>20 mL/kg/min. Group B περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 16 έως 20 mL/kg/min. Group C περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 10 έως 16 mL/kg/min και group D περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 6 έως 10 mL/kg/minL

Πίνακας 3. Οι συχνότητες των γονοτύπων. Στον πίνακα 3 περιγράφονται οι συχνότητες των γονοτύπων DD, ID, II του γονιδίου του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των γονοτύπων Del/Del, Del/Ins, Ins/Ins του γονιδίου του πυρηνικού παράγοντα κάππα βήτα.

Γονίδιο ACE		Γονίδιο NFκB	
	n (%)		n (%)
DD	61 (31,4)	Del/Del	17 (8,8)
ID	92 (47,4)	Ins/Del	80 (41,2)
II	32 (16,5)	Ins/Ins	88 (45,4)

Πίνακας 4. Οι συχνότητες των αλληλίων. Οι συχνότητες των αλληλίων στο συνολικό δείγμα της μελέτης. Παρατηρείται μια υπεροχή στη συχνότητα του αλληλίου D του γονιδίου ACE και του αλληλίου Ins του γονιδίου NFκB.

Αλληλίο	n (%)
<i>Γονίδιο ACE</i>	
D	57,8
I	42,2
<i>Γονίδιο NFκB</i>	
DEL	30,8
NS	69,2

3.2. Συσχέτιση των θυρεοειδικών ορμονών με τη βαρύτητα της ΚΑ

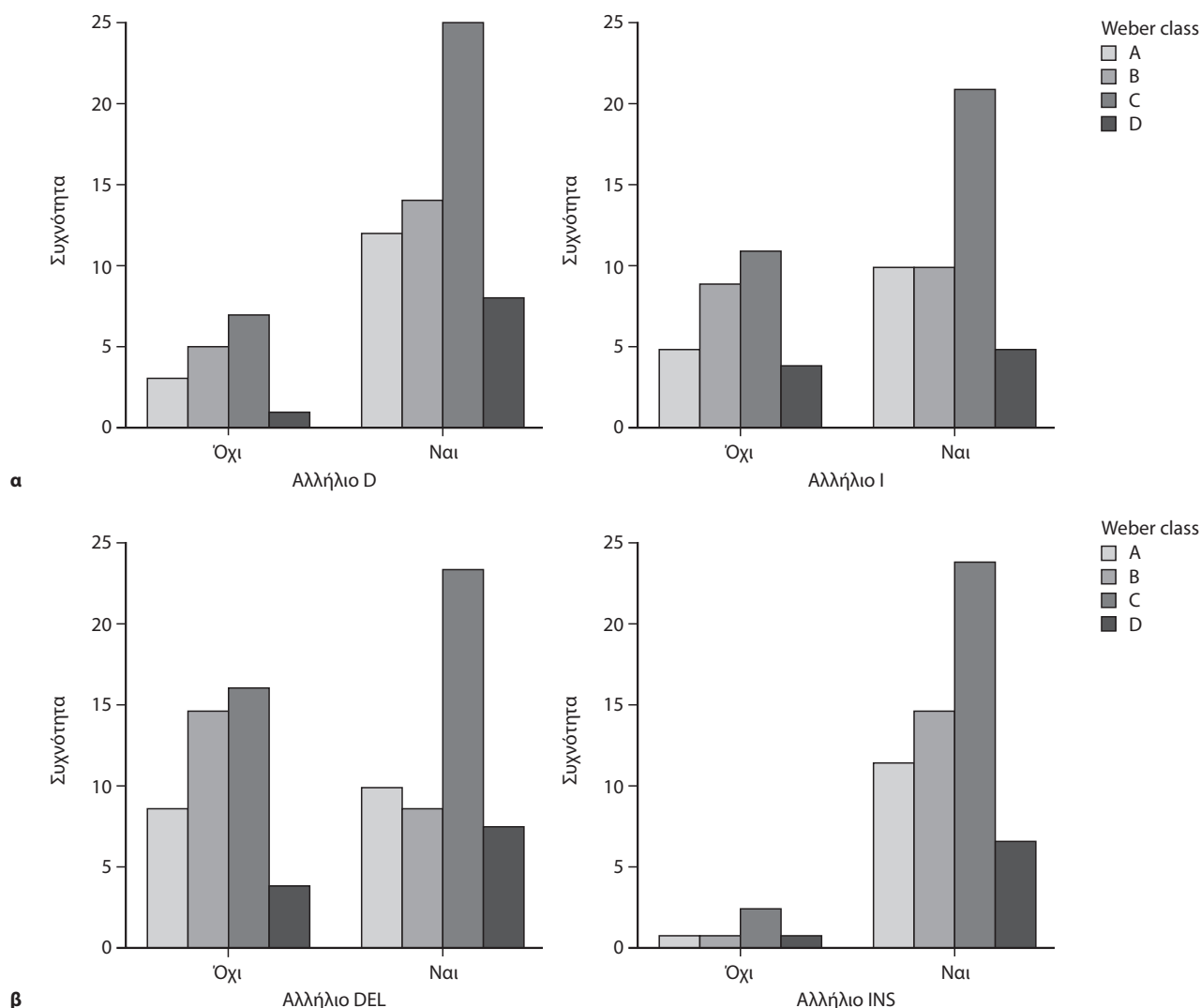
Η συσχέτιση της τιμής της T₃ με το peak VO₂ ήταν στατιστικά σημαντική. Η T₃ αυξάνεται κατά μέσον όρο κατά 0,018 mL/kg/min ng/mL με κάθε αύξηση της κατά Weber σταδιοποίησης (b=0,018, p=0,007, CI 95% 0,005–0,030) (πίνακας 2). Η FT₃ μειώνεται κατά μέσον όρο 0,205 pg/mL, με κάθε αύξηση της κατά Weber σταδιοποίησης (b=-0,205, p=0,012, CI 95% 0,363–0,046).

3.3. Συσχέτιση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων NFκB και ACE.

Η συσχέτιση της συχνότητας (%) του γονοτύπου Del/Del του NFκB και της βαρύτητας της ΚΑ, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D) ήταν: 16,7, 16,7, 50,0 και 16,6, αντίστοιχα. Η συχνότητα (%) του γονοτύπου Ins/Del του NFκB και η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D) ήταν: 20,0, 17,1, 45,7 και 17,2, αντίστοιχα. Η συχνότητα (%) του γονοτύπου Ins/Ins του NFκB και η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D) ήταν: 19,5, 33,3, 36,1 και 11,1, αντίστοιχα. (σχήμα 1α, β) Η συχνότητα (%) του γονοτύπου DD του ACE και η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D) ήταν: 17,3, 31,0, 37,9, και 13,8, αντίστοιχα. Η συχνότητα (%) του γονοτύπου ID του ACE και η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D) ήταν: 21,9, 15,6, 43,8 και 18,7, αντίστοιχα. Η συχνότητα (%) του γονοτύπου II του ACE και η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή ορίζεται με την κατά Weber σταδιοποίηση (A, B, C, D), ήταν: 18,8, 31,3, 43,7 και 6,2, αντίστοιχα (σχήμα 1α, β).

3.4. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων NFκB και ACE και οι θυρεοειδικές ορμόνες

Οι ασθενείς με το αλληλίο Del έχουν κατά μέσον όρο υψηλότερες κατά 0,238 pg/mL τιμές FT₃ (b=0,238, P=0,021, CI 95% 0,036–0,439). Η επίδραση του γονιδίου του ACE στις τιμές της T₄ είναι στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς με τον γονότυπο II έχουν υψηλότερες τιμές T₄ σε σύγκριση με τους ασθενείς με τον γονότυπο ID (P=0,044). Ειδικότερα, η τιμή της T₄ ήταν μειωμέ-



Σχήμα 1. Η συχνότητα των I και D αλληλίων του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE) σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Weber B. Η συχνότητα των DEL και INS αλληλίων του γονιδίου του πυρηνικού παράγοντα κάππα B (NFkB) σύμφωνα με τη σταδιοποίηση κατά Weber: Group A περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂>20 mL/kg/min. Το Group B περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 16 έως 20 mL/kg/min. Το group C περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 10 έως 16 mL/kg/min και το Group D περιλαμβάνει ασθενείς με peak VO₂ 6 έως 10 mL/kg/min.

νη κατά μέσον όρο 1,591 μg/dL στους ασθενείς με τον γονότυπο D (b=-1,591, p=0,007, CI 95% 2,731-0,452). Ομοίως η τιμή της FT4 ήταν μειωμένη κατά μέσον όρο κατά 0,205 ng/dL στους ασθενείς με γονότυπο DD (b=-0,205, p=0,045, CI 95% 0,405-0,005) (σχήμα 2α, β).

4. Συζήτηση

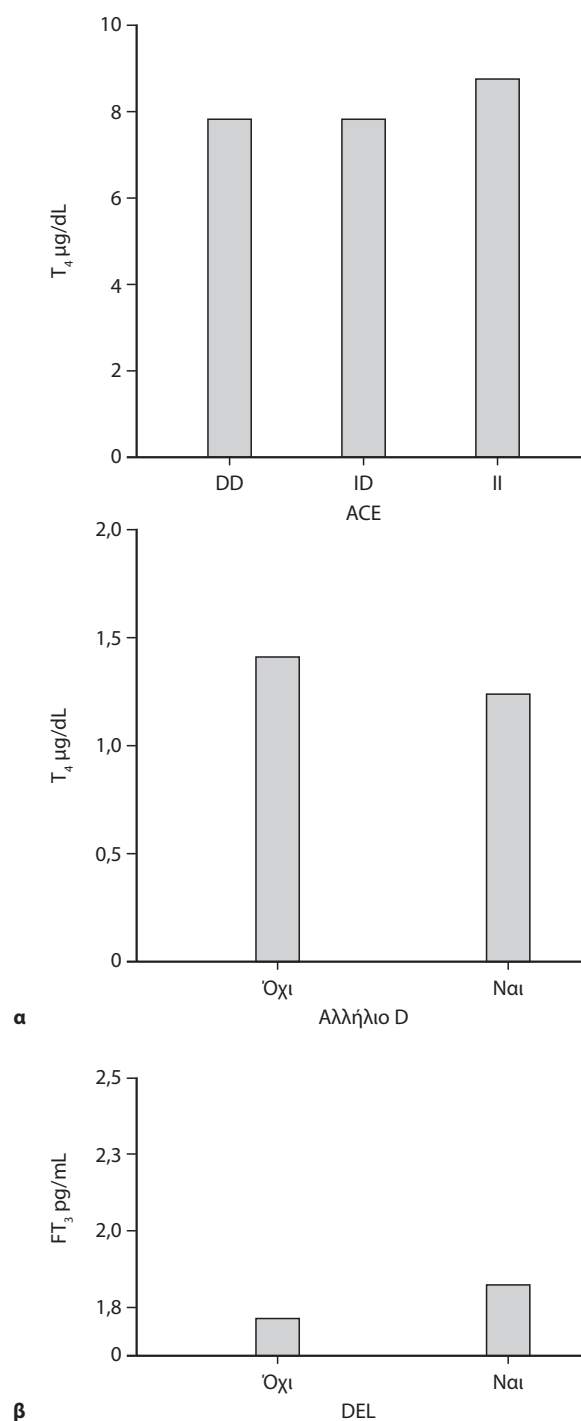
Όπως περιγράφηκε αναλυτικώς παραπάνω, εξετάστηκε η ικανότητα για άσκηση ασθενών με ΚΑ, η επίδραση των πολυμορφισμών των γονιδίων *NFκB* και *ACE* και της θυρεοειδικής λειτουργίας στην κατά WEBER

σταδιοποίηση, καθώς και οι συσχετίσεις των πολυμορφισμών αυτών με τα επίπεδα πλάσματος των θυρεοειδικών ορμονών.

4.1. Γονίδιο *NFκB*

Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που ερευνούν τον πολυμορφισμό του γονιδίου *NFκB* στην καρδιακή ανεπάρκεια.²⁴⁻²⁶

Ο πολυμορφισμός του γονιδίου *NFκB* σε σχέση με τη θυρεοειδική λειτουργία δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.



Σχήμα 2. Σημαντικές διαφορές της συγκέντρωσης της FT₃ σύμφωνα με το αλληλίο DEL του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NFκΒ), της συγκέντρωσης της T₄ σύμφωνα με τα αλληλίο (DD, ID, II) του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) Β, της συγκέντρωσης της FT₄ σύμφωνα με το αλληλίο D του γονιδίου του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE). T₃=τριιωδοθυρονίνη, T₄=θυροξίνη, FT₃=ελεύθερη T₃, FT₄=ελεύθερη T₄.

Ο πολυμορφισμός -94Ins/delATTG (rs28362491) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Karban et al,²⁷ οι οποίοι βρήκαν μια θετική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα. Πρόσφατα οι Zhou B et al²⁸ περιέγραψαν μια συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Παρατήρησαν δε, μια υψηλότερη επίπτωση των γονοτύπων ATTG2/ATTG2 (Ins/Ins)+ATTG1/ATTG2 (Del/Ins) σε σχέση με τους γονοτύπους ATTG1/ATTG1 (Del/Del) σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Ωστόσο, οι Santos et al²⁹ δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ γονότυπου ή αλληλίων ανάμεσα στον πολυμορφισμό των γονιδίων NFκΒ και την ΚΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας. Παρόμοια έλλειψη κατάδειξης οποιασδήποτε συσχέτισης παρατηρήθηκε και όταν οι συγγραφείς επιχειρήσαν να συγκρίνουν μόνον ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Στην παρούσα μελέτη, σε ελληνικό πληθυσμό, διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του Del αλληλίου (ATTG1) έχουν υψηλότερες τιμές FT₃ σε σχέση με τους φορείς του αλληλίου Ins.

4.2. Γονίδιο ACE

Υπάρχουν αρκετές μικρές μελέτες που έχουν δείξει τον αυξημένο κίνδυνο διάτασης και αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου στους φορείς DD/ID γονοτύπου.³⁰⁻³² Ωστόσο, στις συγκεκριμένες μελέτες οι ασθενείς βρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια μεταανάλυση από τους Bai et al σχετικά με το γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου και την καρδιακή ανεπάρκεια.³⁴ Στην παραπάνω μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 17 μελέτες με 5576 συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 2453 ήταν ασθενείς με ΚΑ και οι 3123 ήταν υγιείς. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μετα-ανάλυσης δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE I/D και τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη μας δεν ανευρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE I/D και τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας όπως αυτή αξιολογείται με την κατά Weber σταδιοποίηση. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά στη θυρεοειδική λειτουργία βρήκαμε ότι ασθενείς με ΚΑ με γονότυπο II έχουν υψηλότερες τιμές T₄ σε σχέση με αυτούς που είχαν γονότυπο ID. Η τιμή της T₄ ήταν χαμηλότερη κατά 1,6 μg/dL του μέσου όρου, και η τιμή της FT₄ ήταν χαμηλότερη κατά 0,205 ng/dL του μέσου όρου στους φορείς του αλληλίου D.

4.3. Θυρεοειδική λειτουργία

Η θυρεοειδική λειτουργία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ομοίωση του καρδιαγγειακού συστήματος, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις, επηρεάζοντας την καρδιακή λειτουργία, μεταβάλλοντας τη συστατικότητα, την καρδιακή συχνότητα, τη διαστολική λειτουργία και άλλες παραμέτρους που έχουν περιγραφεί αναλυτικά παραπάνω. Στην ΚΑ η κύρια μεταβολή που χαρακτηρίζει τη θυρεοειδική λειτουργία αναφέρεται ως σύνδρομο χαμηλής T_3 (low-triiodothyronine syndrome, LT_3S), και χαρακτηρίζεται από χαμηλές τιμές ολικής T_3 και FT_3 και φυσιολογικές τιμές T_4 και TSH. Η T_4 και οι ενεργές της μορφές T_3 και FT_3 αυξάνουν την καρδιακή παροχή, επηρεάζοντας: την ιστική κατανάλωση οξυγόνου (θερμογένεση), τις αγγειακές αντιστάσεις, τον όγκο αίματος, τη συστατικότητα της καρδιάς και την καρδιακή συχνότητα.³⁶ Σε μια μελέτη των Dei Cas L et al, περιγράφεται ότι η βραχεία σε διάρκεια χορήγηση δοβουταμίνης σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας και σύνδρομο χαμηλής T_3 βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως τον καρδιακό δείκτη, την πίεση ενσφύωσης της πνευμονικής κυκλοφορίας και την πίεση στον δεξιό κόλπο, μειώνοντας έτσι τις τιμές του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (Brain natriuretic peptide, BNP), αλλά και αυξάνει τις τιμές της ελεύθερης T_3 . Στο 42% των ασθενών της μελέτης η τιμή της ελεύθερης T_3 έφτασε στο φυσιολογικό της επίπεδο.³⁷ Οι Iervasi G et al περιέγραψαν ότι η τιμή της ελεύθερης T_3 όπως και η τιμή του BNP συσχετίζονται ανεξάρτητα με την ικανότητα των ασθενών με σοβαρή ΚΑ για άσκηση ($VO_2 < 14$ mL/kg/min).³⁸ Ο ίδιος ερευνητής σε μια άλλη εργασία του περιγράφει την προγνωστική αξία που προσφέρει ο συνδυασμός των τιμών τόσο του BNP όσο και της ελεύθερης T_3 για τη θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, ασθενείς με υψηλές τιμές BNP και χαμηλές τιμές ελεύθερης T_3 έχουν υψηλότερη θνητότητα και καρδιακή θνητότητα, αντίστοιχα (odds ratio 11,6, confidence interval 5,8–22,9· odds ratio 13,8, confidence interval 5,4–35,2).³⁹

Οι Pingitore et al⁴⁰ έχουν δείξει ότι η ήπια θυρεοειδική δυσλειτουργία, τόσο η πρωτογενής (υποκλινικός υποθυρεοειδισμός και υποκλινικός υπερθυρεοειδισμός) όσο και η δευτερογενής (σύνδρομο χαμηλής T_3), έχουν αρνητική προγνωστική αξία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια προηγούμενη μελέτη βρέθηκε ότι σε 47 ασθενείς, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τα επίπεδα της T_3

συσχετίζονται στενά με την αρχική και με την καθυστερημένη πορεία της καρδιακής λειτουργίας.⁴¹ Ειδικότερα, τα επίπεδα της T_3 στους 6 μήνες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίζονται πολύ στενά με την ανάκτηση του κλάσματος εξωθήσεως.⁴² Ωστόσο η θεραπεία των ασθενών με ΚΑ με θυροξίνη δεν συνιστάται ακόμα, λόγω αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Οι Morruzzi et al⁴³ χορήγησαν θυροξίνη σε μια ομάδα ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και παρατήρησαν βελτίωση στην ινότροπη κατάσταση του μυοκαρδίου καθώς και στις παραμέτρους της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι οι χαμηλές δόσεις θυροξίνης επιπροσθέτως της καθιερωμένης συμβατικής αγωγής για ΚΑ μπορούν να βελτιώσουν τη θεραπευτική απάντηση των ηλικιωμένων ασθενών με ανθεκτική ΚΑ και σύνδρομο χαμηλής T_3 .⁴⁴

Μια ευρεία κλινική ευρωπαϊκή μελέτη διενεργείται αυτή τη στιγμή με σκοπό να εκτιμήσει τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χορήγησης θυροξίνης σε μετεμφραγματικούς ασθενείς. Είναι ήδη γνωστό ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι πολύ αποτελεσματικές για τον σκοπό που περιγράφηκε παραπάνω στους αρουραίους.^{45–46}

Έτσι αποδεικνύεται ότι είναι πολύ σημαντικό να ανευρεθεί κάποιος βιοδείκτης ή κάποιος πολυμορφισμός ο οποίος θα καταδεικνύει ποιος από τους ασθενείς θα ωφεληθεί από τη θεραπεία αποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες.

5. Συμπεράσματα

Η θυρεοειδική λειτουργία, μαζί με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων ACE και NFκB, φαίνεται ότι επηρεάζουν τον βαθμό της ΚΑ. Η αναγνώριση-ταυτοποίηση των ασθενών που πάσχουν από ΚΑ σύμφωνα με τους πολυμορφισμούς των γονιδίων και τη θυρεοειδική λειτουργία θα μπορεί να βοηθήσει στην πιο έγκυρη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, χαράσσοντας έτσι μια νέα εποχή στην ιατρική της «εξατομικευμένης ιατρικής» σύμφωνα με τη γονιδιακή.

Βιβλιογραφία

1. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:180–195
2. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am* 2012, 96:257–268

3. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med* 2005, 165:2460–2466
4. Kiss E, Jakab G, Kraniias EG et al. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994, 75:245–251
5. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509
6. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman RL et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci* 1991, 89:5251–5255
7. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A et al. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999, 140:3170–3176
8. Hoit BD, Khoury SE, Shao Y et al. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997, 96:592–598
9. Feldman T, Borow KM, Sarne DH et al. Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:967–974
10. Mourouzis, I, Mantzouratou, P, Galanopoulos G et al. Dose-dependent effects of thyroid hormone on post-ischemic cardiac performance: potential involvement of Akt and ERK signalings. *Mol Cell Biochem* 2012, 363, 235–243
11. Yao J, Eghbali M. Decreased collagen gene expression and absence of fibrosis in thyroid hormone-induced myocardial hypertrophy. Response of cardiac fibroblasts to thyroid hormone *in vitro*. *Circ Res* 1992, 71:831–839
12. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999, 18:6853–6866
13. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:307–314
14. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971, 285:1441–1446
15. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005, 112:154–235
16. Hunt SA. Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:2464
17. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, 2012
18. Guazzi M, Myers J, Abella J et al. The added prognostic value of ventilatory efficiency to the Weber classification system in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2008, 129:86–92
19. Zugck C, Krüger C, Kell R et al. Risk stratification in middle-aged patients with congestive heart failure: prospective comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and a simplified two-variable model. *Eur J Heart Fail* 2001, 3:577–585
20. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010
21. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians: Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:211
22. Arena R, Myers J, Williams MA et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings. A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007, 116:329–343
23. Obregon MJ, Pascual A, de Escobar GM et al. Pituitary and plasma thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine after hyperthyroidism. *Endocrinology* 1979, 104:1467–1473
24. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999, 18:6853–6866
25. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:307–314
26. Santos DG, Resende MF, Mill JG et al. Nuclear Factor (NF) κB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure. *BMC Med Genet* 2010, 11:89
27. Karban AS, Okazaki T, Panhuysen CI et al. Functional annotation of a novel NFκB1 promoter polymorphism that increases risk for ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 2004, 13:35–45
28. Zhou B, Rao L, Peng Y et al. Functional polymorphism of the NFκB1 gene promoter is related to the risk of dilated cardiomyopathy. *BMC Med Genet* 2009, 10:47
29. Santos DG, Resende MF, Mill JG et al. Nuclear Factor (NF) κB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure. *BMC Med Genet* 2010, 11:89
30. Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41:729–736
31. Ulgen MS, Ozturk O, Alan S et al. The relationship between angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene polymorphism and left ventricular remodeling in acute myocardial infarction. *Coron Art Dis* 2007, 18:153–157
32. Nagashima J, Musha H, So T et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after anteroseptal infarction. *Clin Cardiol* 1999, 22:587–590
33. Zee RYL, Solomon SD, Ajani UA et al. A prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme D/I polymorphism and left ventricular remodeling in the "Healing and Early Afterload Reducing Therapy" Study. *Clin Genet* 2002, 61:21–25
34. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem* 2012, 361:297–304
35. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev* 2010, 15:155–169

36. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner & Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000:596–604
37. D'Aloia A, Vizzardi E, Bugatti S et al. Effect of short-term infusive dobutamine therapy on thyroid hormone profile and hemodynamic parameters in patients with acute worsening heart failure and low-triiodothyronine syndrome. *J Investig Med* 2012, 60:907–910
38. Fontana M, Passino C, Poletti R et al. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure. *Int J Cardiol*. 2012, 154:153–157
39. Passino C, Pingitore A, Landi P et al. Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure. *J Card Fail* 2009, 15:35–40
40. Pingitore A, Iervasi G. Triiodothyronine (T₃) effects on cardiovascular system in patients with heart failure. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2008, 3:19–27
41. Pantos C, Dritsas A, Mourouzis I et al. Thyroid hormone is a critical determinant of myocardial performance in patients with heart failure: potential therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 2007, 157:515–520
42. Lymvaivos I, Mourouzis I, Cokkinos DV et al. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association? *Eur J Endocrinol* 2011, 165:107–114
43. Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG et al. Usefulness of L-thyroxine to improve cardiac and exercise performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994, 73:374–378
44. Liu Z, Wu J, Zhang YY et al. Therapeutic effect of low-dose thyroxin in elderly patients with refractory heart failure and euthyroid sick syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009, 29:1848–1850
45. Cokkinos DV, Pantos C, 2009 Thyroid hormones and their action on the myocardium. *Bull Acad Natl Med* 2009, 193:327–336
46. Chen YF, Kobayashi S, Chen J et al. Short term triiodo-L-thyroxine treatment inhibits cardiac myocyte apoptosis in border area after myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2008, 44:180–187

Ημερομηνία Υποβολής 12/07/2013

Ημερομηνία Έγκρισης 17/10/2013