

Βιοενεργητική του κυττάρου στην καρδιακή ανεπάρκεια

Χρ.-Κ. Αντωνίου, Χ. Χρυσόχου, Χρ. Πίτσαβος

*Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο
Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα*

Cellular bioenergetics in heart failure

Ch.-K. Antoniou, Ch. Chrysohoou, Ch. Pitsavos

*1st Department of Cardiology and Catheterization Laboratory,
Medical School, NCUA, Athens, Greece*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται διαταραχή του κυτταρικού μεταβολισμού με χαρακτηριστικά τη στροφή στο εμβρυϊκό πρότυπο και τη μετατροπή της καρδιάς από αερόβιο οξειδωτή λιπιδίων σε κατά προτίμηση γλυκολυτικό όργανο. Αν και στα αρχικά στάδια της νόσου αυτές οι αλλαγές είναι δυνατόν να συνιστούν προσαρμοστικούς μηχανισμούς, εν τέλει οδηγούν, σε συνδυασμό με την ενσκήπτουσα ινσουλινοαντίσταση, σε συνθήκες ενεργειακής έλλειψης. Παρά το γεγονός ότι πολλές καθιερωμένες θεραπείες έχουν και μεταβολική συνιστώσα, δεν έχει καταστεί μέχρι τώρα εφικτή η ανάπτυξη στοχευμένων μεταβολικών θεραπειών. Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μια περιγραφή της παθοφυσιολογίας του καρδιακού μεταβολισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια και των υπό ανάπτυξη μεταβολικών θεραπειών.

ABSTRACT: Heart failure contributes in the disruption of cellular metabolism, characterized by a turn to a more embryonic pattern and the transformation of the heart from an aerobic lipid oxidizer to a preferably glycolytic organ. Although in initial stages of the disease these changes may serve as adaptive mechanisms, in the end they may lead, combined with an often co-occurring insulin resistance, to conditions of energy deprivation. Despite the fact that many established treatments also have a metabolic component, until now it has not been possible to develop a fully targeted metabolic treatment. This article aims to summarize the pathophysiology of cardiac metabolism in heart failure and the metabolic treatments currently being developed.

Λέξεις ευρετηρίου: Καρδιακή ανεπάρκεια, βιοενεργητική, αντίσταση στην ινσουλίνη, PGC-1, μεταβολικές θεραπείες.

Key words: Heart failure, bioenergetics, insulin resistance, PGC-1, metabolic treatment.

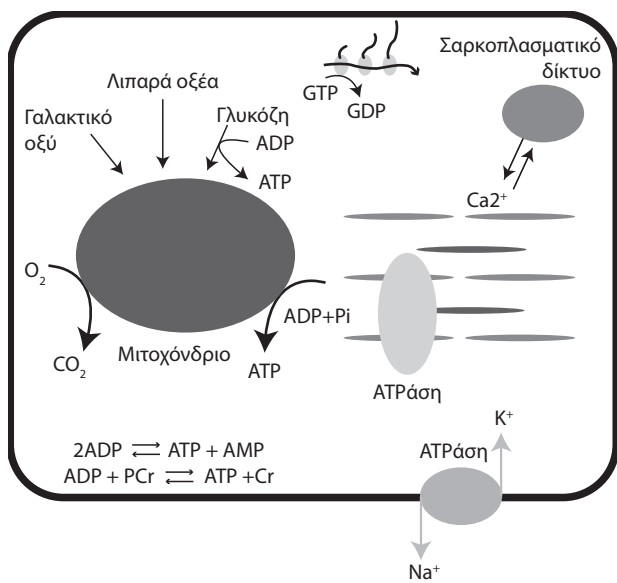
1. Εισαγωγή

Τα μυοκαρδιακά κύτταρα χρειάζονται ενέργεια για να επιτελέσουν όλες τις διεργασίες τους (εικόνα 1). Οι κύριες εξ αυτών είναι:¹ αντλητική λειτουργία, διαχείριση ασβεστίου, σύνθεση πρωτεϊνών και διατήρηση των κλίσεων συγκεντρώσεων των ιόντων.

Η ανθρώπινη καρδιά έχει αποκληθεί «μεταβολικό παμφάγο» (metabolicomnivore) χάριν της ικανότητάς της να χρησιμοποιεί όλες τις κοινές οξειδωσιμες ουσίες (γλυκόζη, λιπαρά οξέα, γαλακτικό) ως μεταβολικά υποστρώματα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 60–90% του παραγόμενου ATP προέρχεται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων και το υπόλοιπο από την οξείδω-

Χρήστος-Κωνσταντίνος Αντωνίου
Υψηλάντου 26Α, 152 32 Χαλάνδρι
Τηλ: 6972 708 430
e-mail: ckantoniu@hotmail.gr

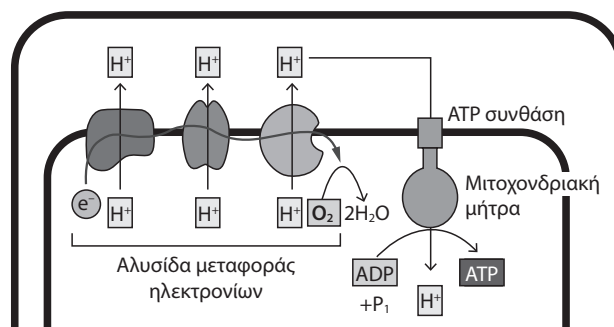
Christos-Konstantinos Antoniou
Ipsilantou 26A street, GR-152 32 Chalandri, Greece
Tel: (+30) 6972 708 430
e-mail: ckantoniu@hotmail.gr



Εικόνα 1. Κύριες πηγές παραγωγής και θέσεις κατανάλωσης ενέργειας στα καρδιομυοκύτταρα. Απεικονίζονται επίσης οι αντιδράσεις της φωσφοκρεατινικής και της αδενυλικής κινάσης. Από³⁵ Το 60–70% του παραγόμενου ATP καταναλίσκεται στη συστολή⁸⁰ και το υπόλοιπο σε άλλες ενεργοβόρες διεργασίες.

ση της γλυκόζης.¹ Δεδομένης της πολύ υψηλότερης απόδοσης της αερόβιου οξειδώσεως εν συγκρίσει προς την αναερόβιο (επί παραδείγματι 2 ATP κατά τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης, έναντι 38 ATP κατά τον αερόβιο μεταβολισμό της²) είναι εύλογη η προτίμηση της καρδιάς στον αερόβιο μεταβολισμό (εικόνα 2). Πράγματι,³ 90% της ενέργειας του καρδιομυοκυττάρου προκύπτει ως αποτέλεσμα του αερόβιου μεταβολισμού, ο οποίος αρχίζει στο κυτταρόπλασμα αλλά ολοκληρώνεται στα μιτοχόνδρια. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο το 30% του όγκου του καρδιομυοκυττάρου καταλαμβάνεται από αυτά τα ημιαυτόνομα οργανίδια που επιπλέον είναι διατεταγμένα στρατηγικά πέριξ των μυοϊνιδίων και του σαρκοπλασματικού δικτύου, ώστε να υπάρχει μια σταθερή απόσταση διάχυσης των υψηλού ενεργειακού περιεχομένου ουσιών³ μεταξύ των σημείων παραγωγής και κατανάλωσης (εικόνα 3).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μεταβολικές οδοί της γλυκόλυσης και της λιπόλυσης (β-οξείδωση), τείνουν να αναστέλλονται αμοιβαίως, με άλλα λόγια το χρησιμοποιούμενο υπόστρωμα καθ' εκάστη στιγμή μειώνει τη χρήση του έτερου (κύκλος του Randle⁴). Ειδικότερα, τα μεν προϊόντα της γλυκόλυσης (acetyl-CoA και διτανθρακικά (ενυδάτωση του κυτταροπλασματικού CO₂) επάγουν την αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς των λιπαρών οξέων εντός των μιτοχονδρίων (carnitine



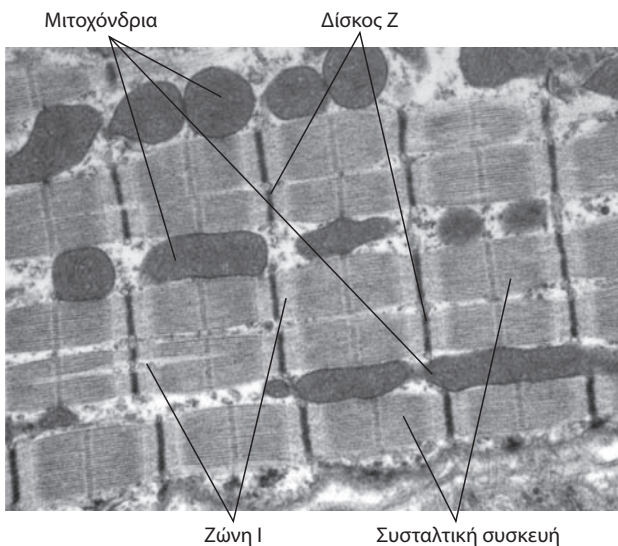
Εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη
Εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη

Εικόνα 2. Γενική λειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων: Πρωτόνια και ηλεκτρόνια από το NADH και το FADH₂ του κύκλου του Krebs κινούνται μονόδρομα κατά μήκος της αλυσού, μεταβαίνοντας προοδευτικά από δεσμούς υψηλότερης σε δεσμού χαμηλότερης ενέργειας. Κατά την κίνησή τους μέρος της ενέργειάς τους αξιοποιείται για την άντληση πρωτονίων εκτός της μιτοχονδριακής μήτρας. Η δημιουργούμενη χημειοσμωτική κλίση πρωτονίων χρησιμοποιείται από τη συνθάση του ATP για την παραγωγή αυτού του μορίου. Από²

palmitoyltransferase I, CPT-1), τα δε της λιπόλυσης (αύξηση του λόγου NADH/NAD⁺) αναστέλλουν τη γλυκόλυση επάγοντας τη δραστικότητα της κινάσης της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, προκαλώντας την αναστολή της τελευταίας (καταλύει το ρυθμοκαθοριστικό βήμα της μετατροπής των ενδιάμεσων της γλυκόλυσης σε ενεργό ακετυλο-συνένζυμο A).⁵ Συνεπώς, οιαδήποτε μεταβολή στην ισορροπία μεταξύ των υποστρωμάτων, λόγω διαθεσιμότητας ή μοριακών σημάτων, επιφέρει μια ανατροφοδοτούμενη πόλωση του μεταβολισμού υπέρ του νέου υποστρώματος, περιορίζοντας τις ενεργειακές πηγές των καρδιομυοκυττάρων.

Παρόλ' αυτά, οι απαιτήσεις του οργανισμού από την καρδιά είναι τέτοιες που δεν αφήνουν περιθώριο για ενεργειακή εφεδρεία: σε μέγιστη άσκηση η καρδιά χρησιμοποιεί πάνω από το 90% της μέγιστης οξειδωτικής της ικανότητας, έναντι 15–25% σε ηρεμία^{3,6} – πράγμα που σημαίνει ότι δεν υφίσταται «αποθήκη ενέργειας» που να μπορεί να αξιοποιηθεί σε καταστάσεις υψηλών αναγκών. Ούτε η καρδιά δύναται να αποθηκεύσει λιπαρά οξέα ή γλυκογόνο σε μεγάλες ποσότητες.¹ Συνεπώς, καθίσταται πρόδηλη η ανάγκη ύπαρξης συστημάτων αποτελεσματικής σύζευξης της παραγωγής και της κατανάλωσης ενέργειας (μηχανικό έργο)³ με τη συνομιλία μεταξύ οργανιδίων παραγωγών και καταναλωτών ενέργειας.⁷

Ισχυρός υποψήφιος για τον ρόλο του συζεύκτη είναι το ιόν ασβεστίου, δεδομένου του ρυθμιστικού του ρόλου τόσο στην αλληλεπίδραση ακτίνης-μυοσίνης (κατανάλωση ενέργειας) όσο και στις μείζονες μιτοχονδριακές



Εικόνα 3. Υπερмикροσκοπική δομή κολπικού καρδιομυοκυττάρου. Παρατηρείται η εγγύτητα των μιτοχονδρίων με την συστατική συσκευή. Σημειώνονται επίσης ο δίσκος Z (αγκυροβόληση λεπτών νημάτων και σύνδεση των εν σειρά σαρκομεριδίων) και η ζώνη-I (νημάτια ακτίνης χωρίς αλληλοεπικάλυψη με νημάτια μυοσίνης). Συνεπώς η παραγωγή της χημικής ενέργειας, υπό μορφή ATP πραγματοποιείται εγγύτατα του σημείου κατανάλωσής της για την παραγωγή μηχανικού έργου.

αφυδρογονάσες και τη συνθάση του ATP (παραγωγή ενέργειας – μεταξύ άλλων ενεργοποίηση της φωσφατάσης της πυροσταφυλικής κινάσης που την αποφωσφορυλιώνει και εν τέλει ενεργοποιεί την πυροσταφυλική αφυδρογονάση.⁸⁻¹⁰) Εντούτοις, έχει διαπιστωθεί ότι, επί σταθερής συγκέντρωσης ασβεστίου, μεταβολή του μήκους του σαρκομεριδίου οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και του παραγόμενου μηχανικού έργου – θεωρείται αποτέλεσμα της αυξημένης ευαισθησίας των μυοϊνιδίων στο ασβέστιο και της καλύτερης χωροταξικής διευθέτησής τους έναντι αλλήλων.

Είναι σημαντικό για την κατανόηση της βιοενεργητικής του κυττάρου να έχουμε υπό όψιν ότι δεν πρόκειται για ένα ομοιόμορφο μείγμα συστατικών· η τοπική συγκέντρωση και η εγγύτητα μεταξύ ουσιών και ενζύμων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο τελικό αποτέλεσμα (ιδέ παράρτημα). Τοιοιτοτρόπως, εκτός από τη σχέση μιτοχονδρίων–αλύσου μεταφοράς ηλεκτρονίων:

1. Τα ένζυμα της γλυκολυτικής οδού είναι οργανωμένα σε σύμπλοκα προσδεσμένα σε δομές όπου καταναλίσκεται ενέργεια (μυοϊνίδια, σαρκοπλασματικό δίκτυο)¹¹ (εικόνα 4).
2. Η φωσφοκρεατινική κινάση (καταλύει τη μεταφορά υψηλής ενέργειας πυροφωσφορικού δεσμού από το ATP στην κρεατίνη και αντίστροφα) ευρίσκεται σε

υψηλή συγκέντρωση εγγύς των κεφαλών της μυοσίνης,^{12,13} της αντλίας SERCA του σαρκοπλασματικού δικτύου¹⁴ και του αντιμεταφορέα των αδενυλικών νουκλεοτιδίων (ADP-ATP) στα μιτοχόνδρια,¹⁵ όπου διασφαλίζει τη συνεχή παραγωγή φωσφοκρεατίνης και την αναγέννηση του ADP για τη μεταφορά του πίσω στη μιτοχονδριακή μήτρα για την παραγωγή ATP.

Η βέλτιστη βιοενεργητική του κυττάρου απαιτεί:³

- Επαρκή παροχή οξυγόνου και μεταβολικών υποστρωμάτων στα μιτοχόνδρια
- Φυσιολογική οξειδωτική ικανότητα των μιτοχονδρίων
- Φυσιολογικές ποσότητες υψηλής ενέργειας πυροφωσφορικών δεσμών και ειδικότερα φυσιολογικό λόγο PCr/ATP
- Αποτελεσματική μεταφορά των υψηλής ενέργειας δεσμών από τα μιτοχόνδρια στις θέσεις κατανάλωσης ενέργειας
- Αποτελεσματική ρύθμιση του τοπικού λόγου ATP/ADP (ιδέ και ανωτέρω)
- Αποτελεσματικά συστήματα ανατροφοδότησης για ταχεία προσαρμογή της παραγωγής στην κατανάλωση.

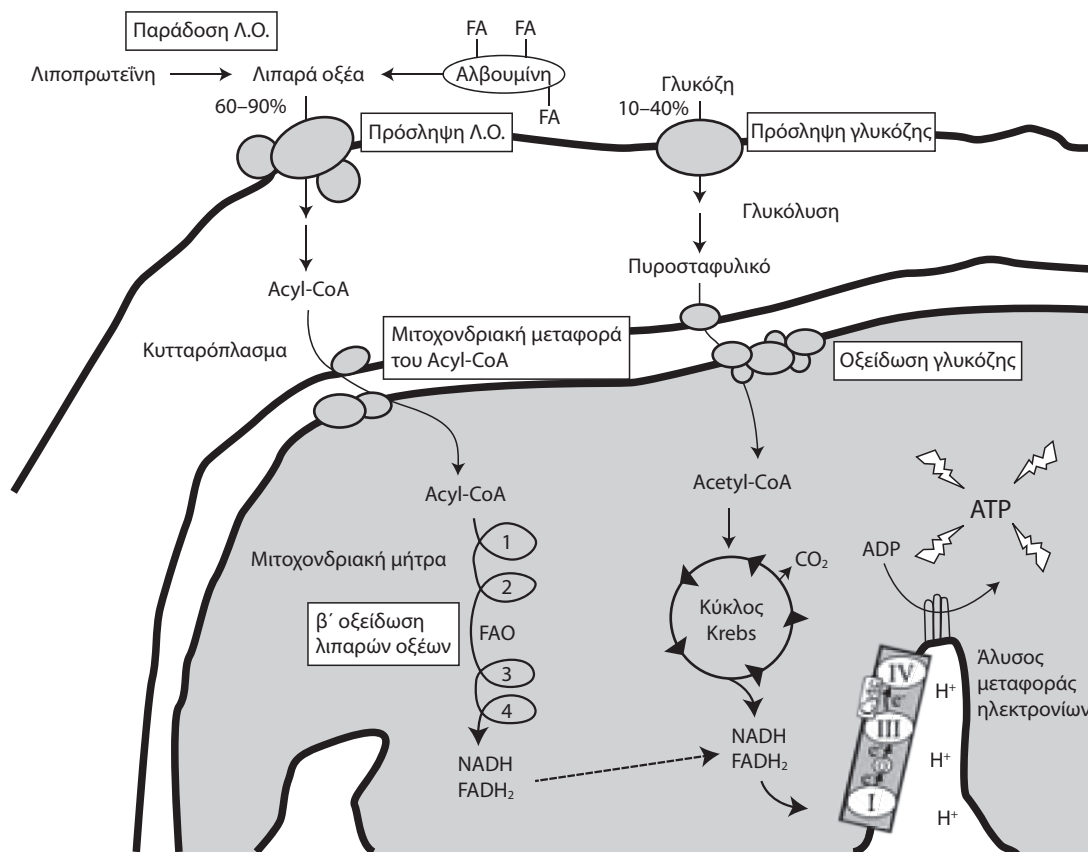
2. Παρατηρούμενες διαταραχές στην καρδιακή ανεπάρκεια

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση της συστατικότητας που δεν σχετίζεται με μείωση της κατανάλωσης ενέργειας, έχουμε συνεπώς, όπως ανεφέρθη, μείωση της ενεργειακής απόδοσης ή εναλλακτικά αποτυχία της μηχανοενεργητικής σύζευξης.¹⁶

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρούνται σε άλλοτε άλλον βαθμό διαταραχές σε όλες τις παραμέτρους της βέλτιστης βιοενεργητικής.

3. Μεταβολές στο υπόστρωμα

Καταρχήν, αν και ο περιορισμός στο παρεχόμενο οξυγόνο δεν φαίνεται να συνιστά επιβαρυντικό παράγοντα στην καρδιακή ανεπάρκεια,¹⁷ τουλάχιστον σε καταστάσεις μη απορρυθμισής, παρατηρείται διαταραχή στην επάρκεια των υποστρωμάτων, υπό την έννοια ότι η καρδιά μετατρέπεται από μεταβολικό παμφάγο σε κατά προτίμηση οξειδωτή γλυκόζης³ – αρχικά με αύξηση της κατανάλωσης γλυκόζης¹⁸ και εν συνεχεία με μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων.¹⁹ Προφανώς η καρδιά λειτουργεί καλύτερα όταν οξειδώνει όλα τα διαθέσιμα υποστρώματα.²⁰ Ωστόσο, στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση των ενζύμων που εμπλέκονται στις αρχικές αντιδράσεις οξείδωσης των λιπαρών οξέ-



Εικόνα 4. Μεταβολισμός λιπαρών οξέων και γλυκόζης στα καρδιομυοκύτταρα.

ων (β-οξείδωση –απαραίτητη για την εισαγωγή τους στον κύκλο του Krebs)²¹– μια επιστροφή στο εμβρυϊκό πρότυπο.¹

Κύριος ρυθμιστής της προτίμησης των λιπαρών οξέων είναι ο PPAR-α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α), ο οποίος αφενός αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην είσοδο, μεταφορά στα μιτοχόνδρια και β-οξείδωση των λιπαρών οξέων (σε συνέργεια με τον PGC-1, ιδέ κατωτέρω), αφετέρου μειώνει την έκφραση των γονιδίων για τον μεταβολισμό της γλυκόζης (αυξάνει την κινάση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, μειώνει την έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-4).¹ Μειωμένη έκφρασή του συνδέεται με ίνωση, κατακερματισμό των μυοϊνιδίων και διαταραχές δομής των μιτοχονδρίων¹ και έχει επίσης αναφερθεί στην καρδιακή ανεπάρκεια.²²

Αρχικά αυτό μπορεί να παριστά προσαρμοστική μεταβολή, καθώς η ποσότητα οξυγόνου που απαιτείται για την παραγωγή ενός μορίου ATP είναι υψηλότερη για τα λιπαρά οξέα απ’ ό,τι για τη γλυκόζη – λόγος ATP/O₂ 3,17 για οξείδωση γλυκόζης και 2,80 για οξείδωση παλμιτικού οξέος²³ γι’ αυτό και ο μεταβολισμός τους αρχίζει μετά τη

γέννηση, όταν αυξάνεται το διαθέσιμο οξυγόνο¹), και η συστολική λειτουργία για δεδομένη κατανάλωση οξυγόνου καλύτερη κατά την οξείδωση κυρίως γλυκόζης και γαλακτικού απ’ ό,τι λιπαρών οξέων,²⁴ μάλιστα η αύξηση της γλυκολυτικής ικανότητας των καρδιομυοκυττάρων σε ζώα έχει δείξει επιβράδυνση της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένη επιβίωση.²⁵ Το ίδιο το πυροσταφυλικό δε, έχει ευρεθεί να αυξάνει την ευαισθησία των μυοϊνιδίων στο ασβεστόιο και να επάγει τη μεγαλύτερη αποθήκευση του ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, με συνέπεια την καλύτερη λειτουργία των σαρκομεριδίων.⁵ Ακόμη, η εντόπιση των γλυκολυτικών ενζύμων στο κυτταρόπλασμα παρέχει την ευκαιρία για την αξιοποίηση του ATP σε άλλες διεργασίες, πλην της συστολής, όπως οι αντλίες νατρίου/καλίου και η SERCA, που οδηγούν σε επιβίωση του κυττάρου, με κόστος όμως τη συστολική του απόδοση.²⁶ Συνεπώς, σε καταστάσεις παροδικής ή μέτριας – μη θανατηφόρου, ιστικής ισχαιμίας, η γλυκολυτική οδός οφείλει να καταστεί η κυρία οδός παραγωγής ενέργειας.²⁷

Ωστόσο, δεδομένου ότι η ενέργεια που αποδίδει ένα μόριο λιπαρού οξέος είναι πολύ μεγαλύτερη απ’ ό,τι ένα

μόριο γλυκόζης, απαιτείται οξειδωση πολλών μορίων αυτής για την αποκατάσταση της ενεργειακής επάρκειας. Όμως, κατά την πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρείται μειωμένη οξειδωση της γλυκόζης εν τέλει²⁸ οφειλόμενη στην ινσουλινοαντοχή που εμφανίζει η ανεπαρκούσα καρδιά εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων λιπαρών οξέων (μη μεταβολιζόμενων) και της κινητοποίησης του άξονα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης που αμφότερα καταστέλλουν τη σηματοδότηση του υποδοχέα της ινσουλίνης.^{21,29} Προφανώς, τούτο έχει αρνητικές συνέπειες στο ενεργειακό ισοζύγιο, καθώς πραγματικά οδηγούμαστε σε συνθήκες ενεργειακής έλλειψης. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-4 (ο δεύτερος ινσουλινοεξαρτώμενος)²¹ και των ενζύμων της γλυκολυτικής οδού.³⁰ Επιπλέον, η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων παρέχει και ενδιάμεσα μόρια του κύκλου του Krebs (κυρίως οξαλοξικό). Η έλλειψή τους οδηγεί στην ανάγκη κατανάλωσης πυροσταφυλικού για την αναπλήρωσή τους, στερώντας το από την παραγωγή ενέργειας, διαδικασία που μακροχρονίως δεν είναι βιώσιμη από ενεργειακής άποψης.²⁵

Οι μοριακοί μηχανισμοί εξαιτίας των οποίων η χρήση λιπαρών οξέων απαιτεί μεγαλύτερη κατανάλωση οξυγόνου για δεδομένη παραγωγή ATP έχουν αρκετά αποσαφηνισθεί:

- Τα λιπαρά οξέα μπορούν να ενεργοποιούν διαύλους ασβεστίου στη σαρκηλημμάτικη μεμβράνη, με αποτέλεσμα την είσοδο ασβεστίου και την ανάγκη κατανάλωσης μεγαλύτερης ποσότητας ενέργειας για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του
- Τα λιπαρά οξέα μπορούν να «διαφεύγουν» από τη μιτοχονδριακή μήτρα διαμέσου της πρωτεΐνης αποσύνθεσης 3 (UCP-3) και η επανεισαγωγή τους απαιτεί την κατανάλωση ATP⁸
- Ακόμη, δύνανται να εισέρχονται στην έσω στιβάδα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, να προσλαμβάνουν ένα πρωτόνιο και μετά, με μια κίνηση "flip-flop" να μετατοπίζονται στην έξω στιβάδα και να το αποδίδουν, ζημιώνοντας την κλίση συγκέντρωσης πρωτονίων που είναι απαραίτητα για τη λειτουργία της ATP συνθάσης.⁸
- Τέλος, παρατηρείται το φαινόμενο της λιποτοξικότητας, ήτοι αυξημένες συγκεντρώσεις μη μεταβολιζόμενων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων, σύνθητες φαινόμενο στην καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της ινσουλινοαντοχής^{31,32} οδηγούν σε κυτταρική απόπτωση και συστηματική δυσλειτουργία.³³

4. Ο ρόλος των μιτοχονδρίων

Αναφορικά με τα μιτοχόνδρια, στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται αύξηση του αριθμού τους με μείωση του μεγέθους (κερματισμός) και διαταραγμένη δομική ακεραιότητα, σε βαθμό που έχει βρεθεί να συσχετίζεται με τα επίπεδα κατεχολαμινών στο πλάσμα και το κλάσμα εξωθήσεως.³ Αν και δεν είναι γνωστή η αλληλουχία αιτίου – αιτιατού, μια ακόμη αρνητική συνέπεια κινητοποίησης του άξονα θα μπορούσε να είναι και αυτή (μιτοχονδριακή βλάβη). Σημειούται ότι η δομική ακεραιότητα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης είναι ζωτικής σημασίας για την οξειδωτική φωσφορυλίωση, καθώς αυτή βασίζεται στη δημιουργία κλίσης συγκέντρωσης μεταξύ των ιόντων υδρογόνου εκατέρωθεν της (για τη λειτουργία της ATP συνθάσης).² Τυχούσα διαταραχή της θα οδηγούσε σε φρούδα κατανάλωση οξυγόνου, ήτοι κατανάλωση οξυγόνου χωρίς σχηματισμό ATP – και εξορισμού η ολική καρδιακή απόδοση είναι έργο παλμού προς καταναλισκόμενο οξυγόνο (που λόγω απωλειών θα είναι μεγαλύτερη για παραγωγή δεδομένου έργου). Συνεπώς θα έχουμε μείωση της ολικής ενεργειακής απόδοσης της καρδιάς χωρίς όμως κατ' ανάγκη μείωση της μηχανικής της απόδοσης, αφού αυτή εξαρτάται από γεγονότα που επισυμβαίνουν μετά τα μιτοχόνδρια και τη μετατροπή της ενέργειας του οξυγόνου σε ενέργεια ATP (γεγονός συμβατό με τα αποτελέσματα των μελετών που εξετέθησαν ανωτέρω). Ειδικότερα, σε μιτοχόνδρια ανεπαρκουσών καρδιών παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων του κύκλου του Krebs,³⁴ αμβλυμένη απόκριση στις αυξημένες συγκεντρώσεις AMP και ADP (που φυσιολογικά θα ηύξαναν την οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ATP).

5. Δεσμοί υψηλής ενέργειας

Διαταραχές παρατηρούνται και αναφορικά με τους υψηλής ενέργειας δεσμούς, τη σχέση PCr/ATP και τη ρύθμιση λόγου ATP/ADP: Σε καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση αυτού του λόγου (μειώνεται και η πρωτεΐνη μεταφοράς της κρεατίνης – παράγεται στο ήπαρ – εντός του καρδιομυοκυττάρου,³⁵ με συνέπεια την αυξημένη συγκέντρωση ADP και άρα διαταραχές στην κινητική των ATPασών³⁶ (όπως η κεφαλή της μυοσίνης και η SERCA) καθώς, λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης των προϊόντων, η αντίδραση διάσπασης του ATP αφενός προχωρεί πιο αργά, αφετέρου παράγει λιγότερη ενέργεια (ιδέ συζήτηση ανωτέρω). Άρα περισσότερα μόρια ATP απαιτούνται για δεδομένο έργο, άρα και με αυτόν τον τρόπο η ολική απόδοση θα έχει μειωθεί (όχι όμως η μηχανική απόδοση, καθώς αφ' ης στιγ-

μή τα ένζυμα προσπορισθούν την ενέργεια θα επιτελέσουν το ίδιο έργο, απλώς θα χρειασθούν περισσότερα μόρια ATP για να την προσπορισθούν – ίσως αυτή είναι η μοριακή εξήγηση για την επιστροφή στην εμβρυϊκή ισομορφή της μυοσίνης, που καταναλώνει λιγότερη ενέργεια, με μικρότερη ταχύτητα συστολής, βεβαίως).³⁷ Σημειωτέον ότι τα ανωτέρω ισχύουν και εάν ακόμη οι συγκεντρώσεις ATP μείνουν αμετάβλητες. Σημειωτέον ότι στην καρδιακή ανεπάρκεια η συγκέντρωση ATP ευρίσκεται μειωμένη κατά 25–30% εν συγκρίσει προς την υγιή καρδιά³⁵ λόγω μειωμένης δραστηριότητας της οξειδωτικής αλύσου των μιτοχονδρίων.²² Επομένως, δεδομένου ότι ο λόγος PCr/ATP επίσης μειώνεται, συμπεραίνουμε ότι η μείωση των επιπέδων της PCr θα είναι πολύ μεγαλύτερη³⁵ (ως έναν βαθμό αντιρροπιστικά, για τον περιορισμό της μείωσης των επιπέδων ATP αλλά και λόγω της μείωσης όλων των ισομορφών της φωσφοκρεατινικής κινάσης). Συνολικά, η εξέλιξη θεωρείται η εξής:

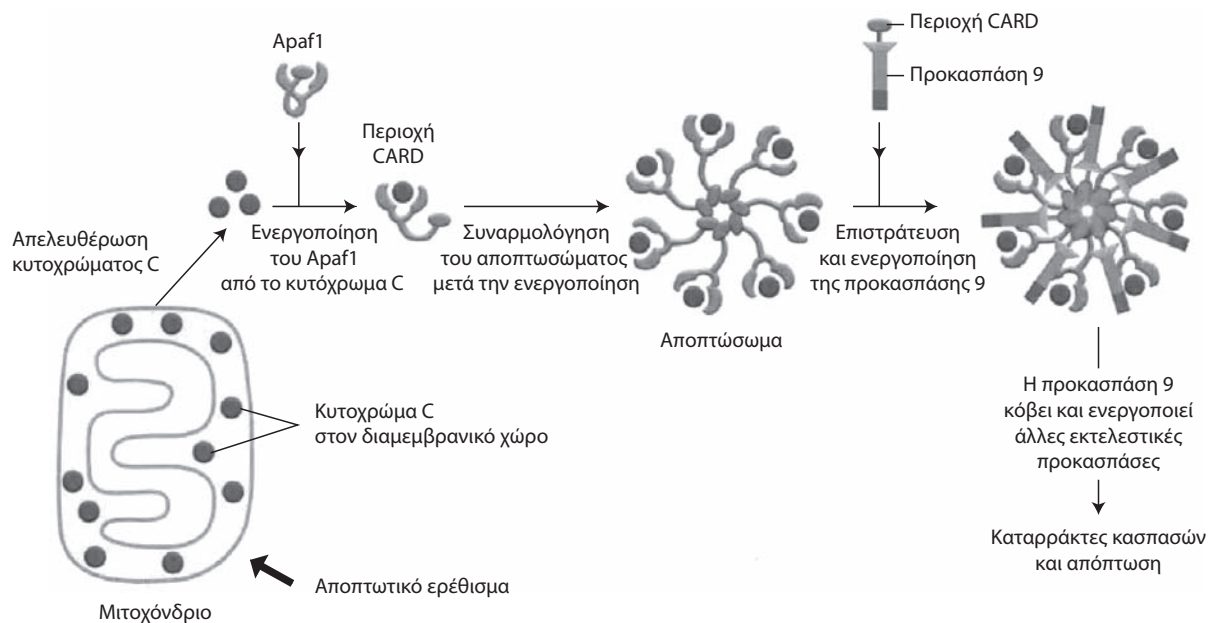
Πτώση των τιμών φωσφοκρεατίνης λόγω αυξημένης κατανάλωσης και μειωμένης μιτοχονδριακής παραγωγής ATP, και πτώσης των επιπέδων των ισομορφών της κινάσης της, ακολουθούμενη από πτώση στα κυτταροπλασματικά επίπεδα ATP³⁵ και αύξηση των επιπέδων ADP).³⁸ Σημειωτέον ότι η αύξηση στο ADP θα οδηγήσει, ως έχει εκτεθεί στην παθοφυσιολογία της καρδιάς, σε διαστολική δυσλειτουργία³⁵ ένεκα της επιβράδυνσης της αποσύνδεσης μυοσίνης-ακτίνης αλλά και σε μειωμένη ενεργειακή απόδοση της διάσπασης του ATP (γεγονός που θεωρείται σημαντικότερο της μείωσης της συγκέντρωσης του ATP καθαυτής, αφού πάλι παραμένει σε επίπεδα πολύ ανώτερα αυτών που χρειάζονται για την επίτευξη των βασικών λειτουργιών του κυττάρου).³⁸ Η μείωση των επιπέδων ATP οδηγεί σε διάνοιξη των ATP-εξαρτώμενων διαύλων καλίου των μιτοχονδρίων που οδηγεί σε υπερπόλωσή τους και άρα σε μειωμένη πιθανότητα διάνοιξης του μιτοχονδριακού πόρου μετάβασης (ιδέ κατωτέρω), γεγονός που μειώνει την πιθανότητα απόπτωσης (προσαρμοστικός μηχανισμός).³⁹

6. Μεταφορά ενέργειας και ανατροφοδότηση

Η μείωση των επιπέδων της κρεατινοκινάσης (τόσο της μιτοχονδριακής, όσο και των άλλων ισομορφών – CK-MM και CK-MB) θεωρείται χαρακτηριστικό της καρδιακής ανεπάρκειας.⁴⁰ Γενικώς η σημασία της φωσφοκρεατινικής κινάσης, πέραν της θερμοδυναμικής λογικής που ήδη εξετάθη έγκειται στο εξής: ο ρυθμός ανακύκλωσης του ATP είναι μια τάξη μεγέθους (~10 φορές) μεγαλύτερος από την απόλυτη συγκέντρωσή του στο κύτταρο. Επομένως, χρειάζεται ταχύτατη ανα-

πλήρωσή του, με ρυθμό που η γένεση νέου ATP από την οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια δεν μπορεί να υποστηρίξει.³⁵ Η παραγωγή του όμως μέσω της φωσφοκρεατινικής κινάσης γίνεται με δέκα φορές μεγαλύτερη ταχύτητα, επιτυγχάνοντας τη διατήρηση των συγκεντρώσεών του και την επαρκή παροχή του ιδιαίτερα σε καταστάσεις υψηλής ζήτησης.³⁵ Ειδικότερα, όμως, η απώλεια της μιτοχονδριακής ισομορφής εικάζεται ότι σηματοδοτεί τη μετάβαση από την αντιρροπιστική υπερτροφία στην ανεπάρκεια, καθώς οδηγεί στην απώλεια των ανατροφοδοτικών σημάτων μεταξύ σαρκοπλάσματος και μιτοχονδρίου.⁴¹

Συγκεκριμένα, όταν το μυοκαρδιακό κύτταρο καταναλώνει μεγάλες ποσότητες ATP, αυξάνεται το σαρκοπλασματικό ADP και η miCK παρέχει τη φωσφοκρεατίνη για την αναγέννησή του (ακριβέστερα η φωσφοκρεατίνη θα διαχυθεί και οι άλλες ισομορφές της CK θα τη χρησιμοποιήσουν για την αναγέννηση του ATP). Τοιουτοτρόπως ATP συνεχώς εξάγεται από τα μιτοχόνδρια (μέσω του ANT) και ADP συνεχώς εισάγεται σε αυτά, διεγείροντας και διευκολύνοντας την περαιτέρω σύνθεση του πρώτου (υπενθυμίζεται ότι η miCK βρίσκεται εγγύτατα του ANT). Όταν μειώνονται τα επίπεδα της miCK δεν μπορεί να συντηρηθεί αυτή η ροή, ούτε ο λόγος PCr/ATP και το μιτοχόνδριο παύει να «αισθάνεται» την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας στο σαρκόπλασμα και να προσαρμόζει την παραγωγή ενέργειας ανάλογα.⁴² Επιπλέον, ως εξετάθη, η μείωση των ισομορφών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια ενέργειας σε καταστάσεις υψηλής ζήτησης, οπότε ίσως το κύτταρο δεν μπορέσει να καλύψει ούτε τις διεργασίες τις απαραίτητες για την επιβίωσή του (άλλος μηχανισμός ερμηνείας της αξίας των β-αναστολέων).³⁵ Ωστόσο, όπως και σε τόσες άλλες περιπτώσεις, η αποσύζευξη αυτή θεωρείται ότι αρχικά έχει θετική προσαρμοστική αξία: συγκεκριμένα, με την επιδείνωση της σύζευξης παραγωγής ενέργειας – συστολής, διασώζεται ATP το οποίο, αντί να καταναλωθεί στο σαρκομερίδιο, μπορεί να αξιοποιηθεί για άλλες ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου (όπως η διατήρηση των κλίσεων συγκεντρώσεως των ιόντων). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επιβίωση του κυττάρου με κόστος όμως τη μειωμένη παραγωγή μηχανικού έργου – γεγονός θετικό όταν πρόκειται για παροδικό stress που θα αρθεί, αρνητικό όμως σε χρονία βάση.¹⁴ Επιπλέον, η miCK ελέγχει τη διαπερατότητα του μιτοχονδριακού πόρου μετάβασης (mitochondrial transition pore)⁴³ και ενδεχόμενη μείωση των επιπέδων της θα οδηγούσε σε αυξημένη πιθανότητα διάνοιξής του και άρα απελευθέρωσης του κυτοχρώματος C με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μηχανισμού απόπτωσης² (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Ακολουθία γεγονότων που οδηγούν στον αποπτωτικό θάνατο μετά την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια. Araf-1: apoptotic protease activating factor. Από²

7. Ο ρόλος της AMPK

Αναφορικά με τους δεσμούς υψηλής ενέργειας υφίσταται ένα συμπληρωματικό σύστημα της κρεατινοκινάσης, εκείνο της αδενυλικής κινάσης (AK) η οποία αναπληρώνει ATP μέσω της αντίδρασης. Ωστόσο, αφενός η δραστηριότητά της δεν επαρκεί για την υποκατάσταση της CK, αφετέρου στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση της αντιρροπιστικής αύξησής της.³⁰ Επιπλέον, υπερβολική ενεργοποίησή της θα οδηγούσε στην απώλεια αδενοσίνης μέσω της δράσης της 5-νουκλεοτιδάσης και εν συνεχεία της οξειδάσης της ξανθίνης επί του AMP.³⁵ Για αυτόν τον λόγο αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης (και για άλλους, όπως η μειωμένη παραγωγή ελευθέρων ριζών από αυτή) έχουν φανεί να έχουν ευνοϊκές συνέπειες στην καρδιακή ανεπάρκεια και συνιστανται.⁴⁴ Ωστόσο, η αύξηση στα επίπεδα AMP έχει και μια ευεργετική συνέπεια: την ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από το AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMP-dependent Protein Kinase, AMPK), η οποία θεωρείται κεντρικό στοιχείο προσαρμοστικών μηχανισμών του κυττάρου σε καταστάσεις ενεργειακής έλλειψης (low on fuel³⁵).

Συγκεκριμένα, η AMPK επαναρυθμίζει τον μεταβολισμό του κυττάρου ώστε να επιτυγχάνεται αποδοτικότερη παραγωγή ATP: σε οξεία ενεργοποίηση απενεργοποιεί οδούς που καταναλώνουν ATP (όπως η σύνθεση λιπαρών οξέων και πρωτεϊνών),⁴⁵ ενεργοποιεί οδούς

παραγωγής του (οξείδωση λιπαρών οξέων, πρόσληψη γλυκόζης με τον GLUT-4)^{35,45,46} και ευοδώνει την απόκριση στην ινσουλίνη και τους ινσουλινομιμητικούς αυξητικούς παράγοντες, διασφαλίζοντας την κυτταρική επιβίωση.⁵ Ωστόσο, σε χρόνια ενεργοποίηση (παραμένουσα ενεργειακή έλλειψη) προκαλεί μείωση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, αναστέλλοντας την CPT-1⁴⁷ και προάγει την απόπτωση του κυττάρου.

Παρόλα ταύτα, δεν είναι σαφώς διαπιστωμένη η μεταβολή των επιπέδων AMPK στην καρδιακή ανεπάρκεια (αύξηση-μείωση-μη μεταβολή).⁴⁵ Επιπροσθέτως, σε ζωικά μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας, η AMPK επάγει τη σύνθεση του PGC-1, παράγοντα κρίσιμου για τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.³⁵ Τέλος, έχει βρεθεί να συνεντοπίζεται στο κύτταρο με τη συνθάση του NO, την οποία ενεργοποιεί επί αυξημένων συγκεντρώσεων ασβεστίου, παρέχοντας μια οδό ενοποίησης του μεταβολισμού με τη λειτουργία του καρδιαγγειακού (αυξημένη κατανάλωση ενέργειας οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων NO⁸).

8. Φρούδα κατανάλωση ενέργειας

Στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται σπατάλη ενέργειας (energy wasting), ερμηνεύοντας εν μέρει και τη μειωμένη απόδοση της καρδιάς.¹⁶ Ήτοι, παρατηρείται αυξημένη συκέντρωση αποσυζευκτικών πρωτεϊνών (uncoupling proteins, UCP) που επιτρέπουν

την ελεύθερη κίνηση των πρωτονίων εκατέρωθεν της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, χωρίς η ενέργεια της χημειοσμωτικής κλίσης συγκέντρωσής τους να αξιοποιείται για την παραγωγή ATP.^{25,38} Αυτό οδηγεί στη διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου³⁶ το οποίο όπως είδαμε συνδέει την παραγωγή (επίδραση στα μιτοχονδριακά ένζυμα) με την κατανάλωση (επίδραση στο σαρκομερίδιο) ενέργειας. Η διαταραχή αυτή με τη σειρά της οδηγεί σε περαιτέρω αποσύζευξη και άρα επιδείνωση της απόδοσης, εγκαινιάζοντας έναν φαύλο κύκλο.³ Επιπλέον, είναι δυνατόν η κεφαλή της μυοσίνης, μη έχοντας κατάλληλη θέση πρόσδεσης επί της ακτίνης, να υποστεί τη χωροταξική μεταβολή και το «κτύπημα ισχύος» (power stroke) χωρίς να είναι συνδεδεμένη με την ακτίνη, άρα θα έχουμε κατανάλωση ενέργειας χωρίς παραγωγή μηχανικού έργου, άρα μείωση της απόδοσης (ως αν κωπηλάτες να κωπηλατούν πάνω από την ίσαλο⁴⁸) – άρα η επιτάχυνση της μετάβασης της κεφαλής της μυοσίνης από τον ασθενή στην ισχυρή πρόσδεση στην ακτίνη είναι επιθυμητή. Επιπλέον, οι διαταραχές στις πρωτεΐνες πρόσδεσης του σαρκομεριδίου στην εξωκυττάριο θεμέλιο ουσία⁴⁹ οδηγεί σε «αποσύμπλεξη» του σαρκομεριδίου και άρα μη μετατροπή της συστολής του σε βράχυνση του καρδιομυοκυττάρου (φρούδα κατανάλωση ενέργειας).

9. Περαιτέρω διαταραχές

Η αύξηση στις συγκεντρώσεις των ελευθέρων ριζών που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια, όπως έχει αναφερθεί, οδηγεί σε δυσλειτουργία της αλύσου μεταφοράς ηλεκτρονίων.³⁹ Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA και στις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες.²⁶ Παρόλα ταύτα, παροδική αύξηση των συγκεντρώσεών του οδηγεί σε ευεργετικές συνέπειες (επί παραδείγματι αύξηση των επιπέδων του PGC-1 – ιδέ κατωτέρω) μέσω της λεγόμενης «οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης» (redox signaling⁵⁰).

Αξίζει να σημειωθεί η επίδραση στην παραγωγή ενέργειας των διαταραγμένων συγκεντρώσεων ιόντων που παρατηρούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια:

1. Λόγω της μείωσης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (μείωση επιπέδων PGC-1) αυξάνεται ο αριθμός ιόντων υδρογόνου στο κυτταρόπλασμα με συνακόλουθη απομάκρυνσή τους μέσω του ανταλλάκτη νατρίου/πρωτονίων. Επιπρόσθετα, δυσλειτουργεί και η αντλία νατρίου/καλίου, με κοινή συνέπεια την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου με αποτέλεσμα ο ανταλλάκτης νατρίου-ασβεστίου να λειτουργεί με αναστροφή φορά και να εισάγει ασβέ-

στιο στο κύτταρο.⁵¹ Τούτο έχει κυτταροτοξικές (επαγωγή της απόπτωσης του κυττάρου από το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο), λειτουργικές (διαστολική δυσλειτουργία) και αρρυθμολογικές (όψιμες μετεκπλώσεις) συνέπειες.

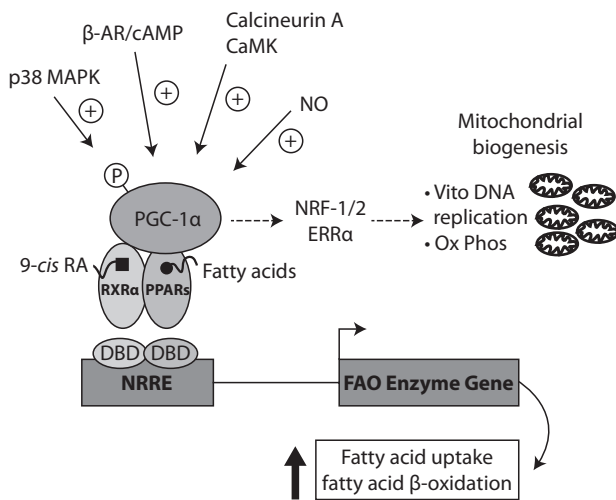
2. Στα μιτοχόνδρια υφίσταται μια πρωτεΐνη ανάλογη του ανταλλάκτη νατρίου-ασβεστίου, ονομαζόμενη NCLX, με την ίδια ακριβώς ικανότητα. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, εξαιτίας της αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης νατρίου, εισάγει νάτριο στα μιτοχόνδρια και εξάγει ασβέστιο απ' αυτά. Δεδομένου του ρόλου του ασβεστίου στην ενεργοποίηση των ενζύμων του κύκλου του Krebs, καθίσταται σαφές ότι θα παρατηρηθεί μείωση του οξειδωτικού δυναμικού του κυττάρου, εξαιτίας των διαταραχών στις συγκεντρώσεις των ιόντων¹⁰ και έναρξη ενός φαύλου κύκλου.

Επιπροσθέτως, έχει καταστεί σαφές ότι και ο κυτταροσκελετός, ο οποίος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη χωροταξική οργάνωση των οργανιδίων, ώστε να επιτυγχάνεται η μηχανοενεργητική σύζευξη ευρίσκεται δυσλειτουργών στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁵²

Τέλος, κατά τη χρήση διουρητικών της αγκύλης στα πλαίσια της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρείται μείωση των επιπέδων θειαμίνης, μιας βιταμίνης απαραίτητης για τη λειτουργία, μεταξύ άλλων, της πυροσταφυλικής και της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης, ενζύμων του κύκλου του Krebs και απαραίτητων για την πλήρη οξείδωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων (αφού μεσολαβήσουν η γλυκόλυση και η β-οξείδωση αντιστοίχως).⁵³

10. Ο PGC-1 ως κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού

Η αναφερθείσα δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων αξίζει εκτενέστερης ανάλυσης. Θεωρείται ότι αιτία της είναι είτε η μειωμένη μεταγραφή των μιτοχονδριακών γονιδίων στον πυρήνα ή στα ίδια τα οργανίδια (υπενθυμίζεται² ότι τα μιτοχόνδρια διαθέτουν δικό τους γενετικό υλικό που κωδικοποιεί πολλές – όχι όμως όλες τις πρωτεΐνες τις απαραίτητες για τη λειτουργία τους) είτε η αυξημένη αποδόμησή τους.²² Για το πρώτο, απαραίτητοι είναι μεταγραφικοί παράγοντες τόσο μιτοχονδριακής όσο και πυρηνικής προέλευσης (που μεταφέρονται στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων).³ Έχει ευρεθεί ότι κύριος ρυθμιστής της μεταγραφής των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων που δρουν στα μιτοχόνδρια είναι ο PGC-1 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1) (εικόνα 6). Θεωρείται κύριος ρυθμιστής (master regulator) της οξειδωτικής



Εικόνα 6. Δράσεις του PGC-1, και κύριες οδοί ενεργοποίησής του (NRF nuclear respiratory factor – εκ των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων απαραίτητων για τη μεταγραφή γονιδίων στα μιτοχόνδρια). Να προστεθεί και η θετική δράση της AMPK στη σύνθεση του PGC-1. Από¹

ικανότητας των ιστών²² καθώς προάγει τη βιογένεση των μιτοχονδρίων, την οξειδωτική του ικανότητα¹ και τη σύνθεση των ενζύμων της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων μέσω αλληλεπίδρασης με τον PPAR- α ³ (του οποίου η σύνθεση ευρίσκεται μειωμένη σε φόρτιση πίεσης¹). Συνεπώς παίζει βασικό ρόλο στην ικανότητα παραγωγής ATP και στη μιτοχονδριακή λειτουργία σε συνθήκες ηρεμίας και stress.⁵⁴ Επιπλέον, ως απάντηση σε οξειδωτικό stress, επάγει τη σύνθεση αντιοξειδωτικών ενζύμων (καταλάση, δισμουτάση του υπεροξειδίου, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης⁵⁵).

Η σύνθεση του PGC-1 αυξάνει μετά τη γέννηση (2004 HUSS) και διεγείρεται με τη σειρά της από την ύπαρξη αυξημένων συγκεντρώσεων ελευθέρων ριζών (οπότε χρειάζεται αυξημένη ενέργεια για τις αντιδράσεις εξουδετέρωσής των και την προστασία των μιτοχονδρίων⁵⁶), την προπόνηση αντοχής, τις χρόνια αυξημένες συγκεντρώσεις ενδοκυττάρου ασβεστίου, ως ένδειξη αυξημένων ενεργειακών αναγκών του κυττάρου (επαγωγή μέσω των καλμοδουλινοεξαρτώμενων κινασών, CaM kinases) και το cAMP (μέσω του cAMP Responsive Element Binding Protein, CREB, υπενθυμίζεται ότι το cAMP είναι το κύριο μόριο μεταγωγής σημάτων των β-αδρενεργικών υποδοχέων, συνδέοντας έτσι τη συμπαθητική διέγερση με αυξημένη ικανότητα παραγωγής ενέργειας από τα μιτοχόνδρια). Τέλος, σε καταστάσεις ενεργειακής ένδειας, τα αυξημένα επίπεδα NAD⁺ οδηγούν σε ενεργοποίηση της σιρτουΐνης-1, μιας πρωτεΐνης που αποακετυλιώνει και ενεργοποιεί τον PGC-1. Αναστολείς της σύνθεσης του PGC-1 είναι οι αποακετυ-

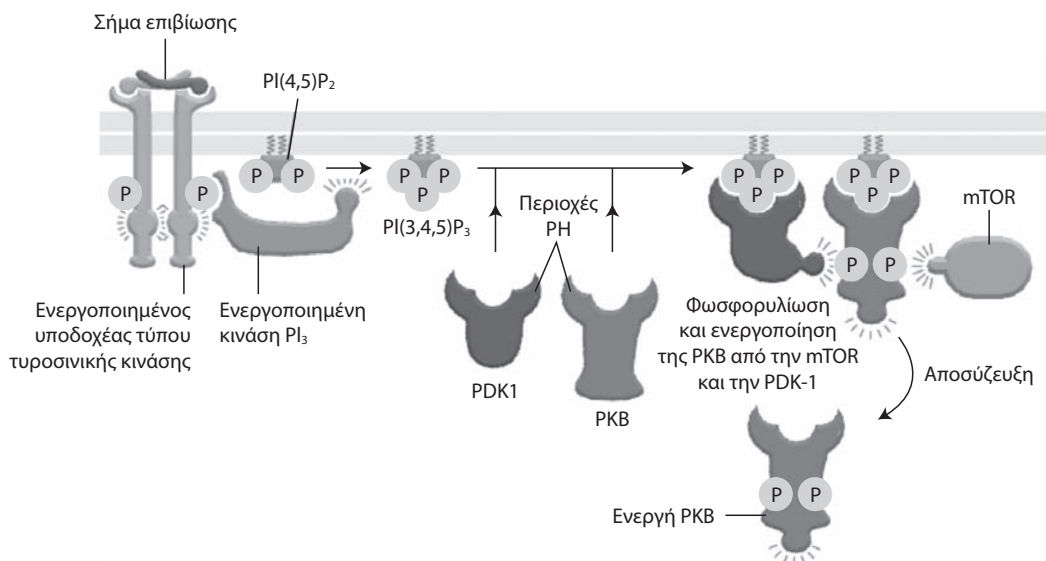
λάσες των ιστονών (histone deacetylases – HDACs) οι οποίες προκαλούν καταστολή του υποκινητή του γονιδίου του.

Πράγματι, στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται επιστροφή στο εμβρυϊκό μεταβολικό πρότυπο,⁵⁴ με μείωση των επιπέδων πολλών μιτοχονδριακών ενζύμων όπως των συμπλεγμάτων I, III, IV και V (συνθάση του ATP) της αλύσου μεταφοράς ηλεκτρονίων^{1,8,2,25,38} η οποία θεωρείται ότι οφείλεται στη μειωμένη έκφραση του PGC-1, με αποτέλεσμα τη μειωμένη οξειδωτική ικανότητα των. Χρονίως αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών συνδέονται με μειορρυθμισμό (ή απώλεια της απόκρισης σε αυτές) του PGC-1.³⁸ Η δε μειωμένη συγκέντρωση PGC-1 έχει συνδεθεί με επιτάχυνση της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας,³⁸ υπαινισσόμενη έναν καρδιοπροστατευτικό ρόλο για αυτόν τον παράγοντα.

Μια πιθανή οδός μειορρυθμίσής του είναι αυτή της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt kinase/PKB, εικόνα 7), η οποία επάγει την επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων (ο PGC-1 σε καταστάσεις συνεχούς υψηλού οξειδωτικού stress αναστέλλει την κυτταρική επιβίωση μέσω αναστολής του NF- κ B⁵⁷ στη λογική ότι θα έχουν επέλθει μη αντιστρεπτές βλάβες στο κύτταρο). Η PKB επομένως αναστέλλει τον PGC-1,⁵⁸ μειώνοντας τη δραστικότητα του τελευταίου στο 1/3 σε περιπτώσεις συνεχούς ενεργοποίησής της.⁵⁹ Σημειωτέον ότι η αγγειοτασίνη II είναι από τους κύριους διεγέρτες της δραστικότητας της PKB⁶⁰ (στους λοιπούς περιλαμβάνονται ο TNF- α και η ενδοθηλίνη-1). Από την άλλη πλευρά, υπερέκφραση του PGC-1 οδηγεί με τη σειρά της σε ανωμαλίες των μιτοχονδρίων, μειωμένη πυκνότητα των μυοϊνιδίων και φαινότυπο διατακτικής (αλλά αναστρέψιμης) μυοκαρδιοπάθειας.^{1,61}

11. Τελεολογική θεώρηση της παθοφυσιολογίας του μεταβολισμού στην καρδιακή ανεπάρκεια

Μπορούμε επομένως να εξάγουμε τα εξής γενικά συμπεράσματα: αρχικά στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται στροφή προς την οξείδωση γλυκόζης λόγω της καλύτερης αναλογίας παραγόμενου ATP προς καταναλισκόμενο οξυγόνο εν σχέσει προς τα λιπαρά οξέα (και τις υπόλοιπες αρνητικές δράσεις αυτών που ανεφέρθησαν) γεγονός όχι αρνητικό καθεαυτό,⁶² καθώς διασφαλίζει και την επιβίωση του κυττάρου χάρη στην αξιοποίηση του ATP σε πιο «επείγουσες» διεργασίες. Ωστόσο, η ισοουλινοαντοχή που ενσκήπτει σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας⁶³ εμποδίζει τη χρήση επαρκών ποσοτήτων γλυκόζης για την αναπλήρωση



Εικόνα 7. Η οδός της PKB που πυροδοτείται από σήματα επιβίωσης – στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας και από την αγγειοτασίνη II και την ινσουλίνη/ινσουλινομιμητικούς παράγοντες.

των απωλειών από τη μείωση της χρήσης λιπαρών οξέων. Φαίνεται δηλαδή ότι η ενεργειακή εξάρτηση της καρδιάς από ένα και μόνο υπόστρωμα την καθιστά λίαν ευάλωτη σε οποιοσδήποτε διαταραχές στον μεταβολισμό του.⁶³ Επιπλέον, γεγονός είναι ότι οι παράγοντες που προάγουν τη χρήση των λιπαρών οξέων (PGC-1 και PPAR-α) παίζουν σημαντικό ρόλο και στη γενικότερη ικανότητα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης του κυττάρου.²⁶ Συνεπώς η μειορύθμισή τους θα οδηγήσει όχι μόνο σε στροφή προς τη χρήση γλυκόζης (θετικό) αλλά και σε καταστολή της γενικότερης οξειδωτικής ικανότητας του κυττάρου (αρνητικό), με τελικό αποτέλεσμα την αδυναμία μηχανοενεργητικής σύζευξης, αλλά και τη μειωμένη ενεργειακή απόδοση, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

12. Μελλοντικές θεραπευτικές προοπτικές

Βάσει των εκτεθέντων, η ιδανική προσέγγιση σε μελλοντικές απόπειρες αποκατάστασης των μεταβολικών διαταραχών στην καρδιακή ανεπάρκεια θα ήταν μια θεραπεία η οποία θα επετύγχανε:⁵

1. Αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης με βελτίωση της απόκρισης στην ινσουλίνη.
2. Αναστολή στην κυτταρική πρόσληψη και οξείδωση των λιπαρών οξέων, ως υπόστρωμα ανταγωνιζόμενο τη γλυκόζη, μειωμένης απόδοσης εν σχέσει προς το καταναλισκόμενο οξυγόνο και προκαλούν αποσύνδεση (uncoupling) της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, όπως εξετάθη ανωτέρω.

3. Μη καταστολή του οξειδωτικού δυναμικού του κυττάρου.

Στα πλαίσια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και άρα της στροφής προς τη γλυκόλυση σε καταστάσεις ενεργειακής ένδειας, η χρήση των αναλόγων της γλυκαγόνης (Glucagon-like peptides, GLP-1), που αυξάνουν τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και προάγουν την ευαισθησία των κυττάρων στις δράσεις της (συμπεριλαμβανομένης και της επιβίωσης) έχει δοκιμασθεί με θετικά αποτελέσματα σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα, χωρίς όμως να έχει μέχρι τούδε αποδώσει στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁶⁴

Η μείωση της κυτταρικής πρόσληψης και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων μπορεί να επιτευχθεί με χρήση μορίων αναστολέων κρίσιμων ενζύμων του μεταβολισμού τους. Συγκεκριμένα, η τριμεταζιδίνη αναστέλλει την 3-κετοθειολάση, ένζυμο που καταλύει το τελευταίο βήμα στη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων (βράχυνση της λιπιδικής αλύσου κατά 2 άτομα άνθρακα και απελευθέρωση ενός μορίου ακετυλο-συνενζύμου A) και έχει ευρεθεί να έχει θετική επίδραση στην καρδιακή λειτουργία και στο κατά NYHA στάδιο σε κλινικές μελέτες.^{65,66} Επίσης, συνθετικοί αναστολείς της CPT-1 παρεμβαίνουν στην είσοδο των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια και στην έναρξη της β-οξείδωσής τους. Αν και οι μελέτες με τα αρχικά μόρια (etomoxir, oxfenacine, perhexilline) οδήγησαν στη διακοπή τους λόγω αυξημένης ηπατοτοξικότητας, εντούτοις η perhexilline έδειξε και σημεία ευνοϊκών επιδράσεων στην κατανάλωση

οξυγόνου και στο κλάσμα εξωθήσεως ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.⁶⁷

Είναι ενδιαφέρον ότι, μια εντελώς αντίθετη προσέγγιση, αυτή της ενεργοποίησης του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων με την αύξηση της δραστηριότητας της CPT-1 με τη χορήγηση L-καρνιτίνης έχει φανεί να έχει παρόμοια αποτελέσματα με εκείνη της χορήγησης τριμεταζιδίνης.⁶⁸ Πιθανώς διαφορές των πληθυσμών αναφορικά με το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας και την παρουσία ισχαιμίας να ερμηνεύουν αυτές τις διαφορές (ιδέ κατωτέρω).

Εναλλακτικά, επαγωγή υπερέκφρασης του PGC-1 χωρίς όμως τη συνοδό καρδιομυοπάθεια θα μπορούσε να διασφαλίσει τη διατήρηση της οξειδωτικής ικανότητας του κυττάρου.^{61,69} Πιθανώς μια διαλείπουσα θεραπεία να επετύγχανε αυτούς τους στόχους, όπως έχει φανεί σε μελέτες οξειδωτικής ικανότητας σε σκελετικούς μυς.⁷⁰ Ο στόχος αυτός θα μπορούσε να επιτευχθεί είτε με αυξημένη δράση του κυκλικού AMP (συμπαθητική δραστηριότητα) είτε με αύξηση των ενδοκυτταρίων επιπέδων ασβεστίου, με δυνητικά αρνητικές επιπτώσεις στις λοιπές παραμέτρους της καρδιακής ανεπάρκειας (αναδιαμόρφωση-αρρυθμίες).

Μια εναλλακτική αλλά μη δοκιμασμένη οδός θα ήταν η αναστολή των HDACs με μόρια που έχουν δοκιμασθεί για τη θεραπεία του καρκίνου (αναστολείς αποακετυλασών των ιστονών, HDIs).⁵⁴ Τέλος, η επαγωγή της σιρτουίνης-1 θα οδηγούσε σε αποακετυλίωση του PGC-1 και άρα αύξηση της δραστηριότητάς του. Όντως, η ρεσβερατρόλη, ουσία που αυξάνει τη συγκέντρωση της SIRT-1 έχει φανεί να έχει θετικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα,⁷¹⁻⁷³ με κίνδυνο όμως πολλαπλών παρενεργειών (off-target effect) λόγω των πολλαπλών οδών που ελέγχονται από την SIRT-1. Δυστυχώς, η επαγωγή του PGC-1 οδηγεί και σε αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων, στοιχείο δυνητικά αρνητικό σε ορισμένες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας (ισχαιμική), λόγω της αναλογικά υψηλότερης κατανάλωσης οξυγόνου ανά παραγόμενο ATP.

Η στόχευση της AMPK συνιστά έναν ακόμη ελκυστικό στόχο καθώς, πέραν της επαγωγής του PGC-1,³⁵ η χρονία ενεργοποίησή της καταστέλλει τη λιπόλυση και άρα ίσως αναιρεί τα μειονεκτήματα της επαγωγής του PGC-1. Τόσο άμεσοι όσο και έμμεσοι ενεργοποιητές έχουν αναπτυχθεί. Η μετφορμίνη είναι ένα φθινό και ευρέως διαθέσιμο φάρμακο που επάγει έμμεσα την AMPK (διά της αύξησης του λόγου AMP/ATP) αλλά και άμεσα τον ίδιο τον PGC-1⁴⁶ και έχει όντως ευρεθεί να βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με

διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια.^{74,75} Ωστόσο, λόγω των ανεπιθυμητών ενεργειών της, ιδίως της γαλακτικής οξέωσης, θα απαιτηθούν μεγαλύτερες μελέτες για την πιθανή εισαγωγή της στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Άλλος πειραματικός έμμεσος ενεργοποιητής της AMPK είναι το AICAR (50-Aminolimidazole-4-CarboxyAmide-Ribonucleoside) ένα ανάλογο του AMP (συνεπώς τεχνητά αυξάνει τον λόγο AMP/ATP) το οποίο έχει ευρεθεί σε μοντέλα καρδιακής ανεπάρκειας σε ζώα να μειώνει την απόπτωση και αν βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία.⁷⁶

Αξίζει δε να σημειωθεί ότι πολλές καθιερωμένες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας τροποποιούν κατά το μάλλον ή ήττον τον κυτταρικό μεταβολισμό, με συνέπεια τμήμα του οφέλους τους να αποδίδεται σε αυτή τους τη δράση. Ειδικότερα, η καρβεδιλόλη αναστέλλει τις αρνητικές δράσεις της κατεχολαμιναιμίας στην ισοουλινοαντοχή και στην αύξηση των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων (αξίζει να σημειωθεί ότι οξέως η καρβεδιλόλη μειώνει τις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων και αυξάνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης.⁷⁷ Αναφορικά με τις ελεύθερες ρίζες, η αλλοπουρινόλη, αναστέλλοντας την οξειδάση της ξανθίνης, μειώνει τα επίπεδά τους εντός του κυττάρου και άρα δυνατόν να περιορίζει την αντίσταση στην ισοουλίνη που αυτές προκαλούν.⁷⁵ Σε εντελώς πειραματικό στάδιο βρίσκονται πεπτιδία, ελευθέρως διαχεόμενα στις κυτταρικές και μιτοχονδριακές μεμβράνες, που μπορεί να «απορροφήσουν» τις ελεύθερες ρίζες, ακόμα και όταν το σημείο γένεσής τους είναι ενδομιτοχονδριακά (Szeto-Schiller peptides).⁷⁸

Είναι σαφές ότι, παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματά της, όπως η αύξηση της διαθέσιμης ενέργειας για όλες τις κυτταρικές λειτουργίες, η «μεταβολική θεραπεία» της καρδιακής ανεπάρκειας ευρίσκεται σε βρεφικό στάδιο και δεν έχει εισαχθεί συστηματικά στις οδηγίες αντιμετώπισης της νόσου. Μια από τις κυριότερες δυσκολίες έγκειται στο γεγονός ότι η επωφελής θεραπεία για κάθε άτομο πιθανότατα διαφέρει αναλόγως του σταδίου αλλά και του υποστρώματος της καρδιακής ανεπάρκειας. Πράγματι, σε αρχικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στη χρήση των υποστρωμάτων,⁷⁹ ενώ σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται μείωση της β-οξειδωσης και της οξειδωτικής ικανότητας του κυττάρου, ως ανεφέρθη. Συνεπώς, είναι εύλογο να υποθεθεί ότι σε αρχικά στάδια, ιδίως μη ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας, η προσπάθεια διευκόλυνσης της β-οξειδωσης (π.χ. ενεργοποίηση του PGC-1, χρήση της L-καρνιτίνης) ειδικότερα και του μεταβολισμού γενικότερα (ενεργοποίηση

AMPK) έχουν τον κύριο ρόλο. Τουναντίον, σε προχωρημένη και δη ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια η βελτίωση της απόδοσης του μυοκαρδίου έρχεται σε δεύτερη μοίρα και προηγείται η μη περαιτέρω επιδείνωση, ήτοι η μη περαιτέρω απώλεια κυττάρων που μπορεί να επιτευχθεί τόσο με τη βελτιστοποίηση της καθιερωμένης αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας, όσο και, πιθανώς, με την τροποποίηση του μεταβολισμού προς κατευθύνσεις που προάγουν τόσο τη χρήση της ενέργειας για απαραίτητες κυτταρικές διεργασίες (κυτταροπλασματική γλυκόλυση) όσο και την αυξημένη αναλογία καταναλισκόμενου οξυγόνου/παραγόμενου ATP (χρήση των αναλόγων GLP-1, της τριμεταζιδίνης, των αναστολέων της CPT-1 που από κοινού προάγουν άμεσα ή έμμεσα τη χρήση της γλυκόζης ως υπόστρωμα, σε συνδυασμό με τη –διαλείπουσα;– επαγωγή του PGC-1 ώστε να διατηρηθεί η οξειδωτική ικανότητα του κυττάρου, χωρίς την παρενέργεια της αύξησης της χρήσης των λιπαρών οξέων.

13. Σύνοψη

Οι διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού συνιστούν μια σημαντική και εν ολίγοις παραγνωρισμένη παράμετρο στη φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας. Γενικώς, παρατηρείται επιστροφή στο εμβρυϊκό πρότυπο μεταβολισμού, με πρόταξη της επιβίωσης του κυττάρου και της μειωμένης κατανάλωσης οξυγόνου έναντι της λειτουργίας του (μετάβαση της καρδιάς από κατά προτίμηση οξειδωτή λιπιδίων σε γλυκολυτικό όργανο με περιορισμένο οξειδωτικό δυναμικό). Όπως συμβαίνει σε πλείστους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας οι μηχανισμοί αυτοί αποδεικνύονται σε βάθος χρόνου αλυσιτελείς καθώς οδηγούν σε κατάσταση ενεργειακής ένδειας των καρδιομυοκυττάρων και εν τέλει σε απόπτωσή τους.

Οι στρατηγικές παρέμβασης στον κυτταρικό μεταβολισμό αποτελούν ακόμη αντικείμενο μελέτης αναφορικά με την τεκμηρίωση της κλινικής αξίας των δεδομένων και των αντιφατικών αποτελεσμάτων των μελετών και της πιθανής τοξικότητας των υπό ανάπτυξη ουσιών. Παράγοντας επιτείνων τη δυσκολία εφαρμογής της μεταβολικής θεραπείας είναι η ανάγκη εξατομίκευσης της ανάλογα με το στάδιο και το υπόστρωμα της νόσου. Πιθανώς μελλοντικές τεχνικές μελέτης του κυτταρικού μεταβολισμού (επί παραδείγματι μαγνητική φασματογραφία) να επιτρέψουν την καλύτερη στόχευση της μεταβολικής θεραπείας με σκοπό τα βέλτιστα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Παράρτημα

Θερμοδυναμική λογική της χωροταξικής διεύθεσης των ενζύμων

Η ενέργεια κατά τη διάσπαση του ATP δίδεται από τη σχέση:²

$$\Delta G = \Delta G_0 + RT \ln \frac{[ADP] \times [P_i]}{[ATP]}$$

Η τιμή του ΔG για αυτή την αντίδραση, σε συνήθειες συνθήκες είναι αρνητική, γεγονός που σημαίνει ότι η αντίδραση προχωρεί αυθόρμητα και είναι εξώθερμη. Όσο αρνητικότερη είναι, τόσο μεγαλύτερη ενέργεια αποδίδεται και τόσο πιο αυθόρμητη είναι η αντίδραση.

Παρατηρούμε, όμως, ότι όσο αυξάνουν οι συγκεντρώσεις των προϊόντων της αντίδρασης (ADP και φωσφορικό ιόν) ή μειώνεται η συγκέντρωση του αρχικού μορίου (ATP) τόσο θετικότερος γίνεται ο λογαριθμικός όρος και άρα τόσο λιγότερο αρνητική η όλη τιμή. Επομένως συμφέρει το κύτταρο να διατηρεί τοπικά χαμηλές της συγκεντρώσεις ADP και φωσφορικής ρίζας και υψηλές τις τιμές ATP κατά τη διάσπαση του τελευταίου. Είναι εύλογο ότι το αντίθετο πρέπει να συμβαίνει κατά τη σύνθεση του ATP, καθώς ισχύει:

$$\Delta G = \Delta G_0' + RT \ln \frac{[ATP]}{[ADP] \times [P_i]}$$

Η τιμή ΔG αυτής της αντίδραση είναι θετική, επομένως η αντίδραση απαιτεί την παροχή ενέργειας (όσο θετικότερη τόσο πιο ενεργοβόρα). Θέλουμε επομένως τον λογαριθμικό όρο όσο πιο αρνητικό για να μειωθεί το ενεργειακό κόστος του σχηματισμού ATP. Άρα πρέπει οι συγκεντρώσεις του ADP και του φωσφόρου να είναι υψηλές και του ATP χαμηλή τοπικά.

Επομένως, μπορούμε να ερμηνεύσουμε τις εντοπίσεις της κρεατινοκινάσης στο καρδιομυοκύτταρο ως εξής: Εντός των μιτοχονδρίων παράγεται ATP με αποτέλεσμα την αύξηση της [ATP] και τη μείωση των [ADP], [Pi]. Συνεπώς, δυσχεραίνεται η σύνθεση νέου ATP. Αυτό αποτρέπει με την απομάκρυνση του πρώτου από τον αντιμεταφορέα των αδενυλικών νουκλεοτιδίων (ANT), ο οποίος το ανταλλάσσει με ADP ώστε να διατηρείται σχετικά χαμηλή η ΔG της εξίσωσης σχηματισμού του ATP. Εκτός του μιτοχονδρίου, η μιτοχονδριακή φωσφοκρεατινική κίνηση σχηματίζει φωσφοκρεατινή (ώστε να αναγεννηθεί το ADP και να εισέλθει στη μιτοχονδριακή μήτρα, ως ανεφέρθη, με τον ίδιο αντιμεταφορέα). Η φωσφοκρεατινή διαχέεται στις θέσεις κατανάλωσης ενέργειας, όπου, με τις άλλες ισομορφές της κρεατινοκινάσης ξανασηματίζεται ATP από ADP

και Pi (και απλή κρεατίνη). Το ATP καταναλίσκεται αμέσως από τα ένζυμα και τις αντλίες και προκύπτει πάλι ADP και Pi. Επειδή αυτό θα οδηγούσε στη μείωση της ποσοτικής ενεργειακής απόδοσης της διάσπασης του ATP (μείωση συγκέντρωσής του με αύξηση των συγκεντρώσεων των προϊόντων, ιδέ εξίσωση διάσπασης ανωτέρω) η φωσφοκρεατινική κινάση άμεσα επανασχηματίζει ATP καταναλώνοντας φωσφοκρεατίνη, ADP και Pi.

Γενικώς, πρέπει να έχουμε υπ' όψιν ότι: Οι τοπικές συγκεντρώσεις των ουσιών επηρεάζουν τη θερμοδυναμική των τοπικών χημικών αντιδράσεων πολύ περισσότερο από τις συνολικές συγκεντρώσεις τους.^{3,7} Αυτό είναι και το υπόβαθρο της υψηλά οργανωμένης χωροταξικής διευθέτησης των ενζύμων που σχετίζονται με την παραγωγή και την κατανάλωσή της.

Βιβλιογραφία

- Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signalling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004, 95:568–578
- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Chapter 14: “Energy conversion – Mitochondria and chloroplasts”. In: *Molecular biology of the Cell*. 5th ed. Garland Science NY, 2008
- Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004, 15, 555:1–13
- Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol* 2014, 171:2080–2090
- Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GM et al. Optimization of cardiac metabolism in heart failure. *Curr Pharm Des* 2011, 17: 3846–3853
- Fell DA. Increasing the flux in metabolic pathways: a metabolic control analysis perspective. *Biotechnol Bioeng* 1998, 58:121–124
- Kaasik A, Veksler V, Boehm E et al. Energetic crosstalk between organelles: architectural integration of energy production and utilization. *Circ Res* 2001, 89:153–159
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005, 85:1093–1129
- Balaban RS. Cardiac energy metabolism homeostasis: role of cytosolic calcium. *J Mol Cell Cardiol* 2002, 34:1259–1271
- Nickel A, Löffler J, Maack C. Myocardial energetics in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013, 108:358
- Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. *J Clin Invest* 1985, 75:436–447
- Wallimann T, Eppenberger HM. Localization and function of M-line-bound creatine kinase M-band model and creatine phosphate shuttle. *Cell Muscle Motility* 1985, 6:239–285
- Ventura-Clapier R, Veksler V, Hoerter JA. Myofibrillar creatine kinase and cardiac contraction. *Mol Cell Biochem* 1994, 133:125–144
- Ventura-Clapier R, Kuznetsov A, Veksler V et al. Functional coupling of creatine kinases in muscles: Species and tissue specificity. *Mol Cell Biochem* 1998, 184:231–247
- Saks VA, Khuchua ZA, Vasilyeva EV et al. Metabolic compartmentation and substrate channelling in muscle cells – Role of coupled creatine kinases in (*in vivo*) regulation of cellular respiration – A synthesis. *Mol Cell Biochem* 1994, 133:155–192
- Saavedra WF, Paolocci N, St John ME et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002, 90:297–304
- Bache RJ, Zhang J, Murakami Y et al. Myocardial oxygenation at high work states in hearts with left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999, 42:616–626
- Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH et al. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart. *Hypertension* 2004, 44:662–667
- Osorio JC, Stanley WC, Linke A et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation* 2002, 106:606–612
- Taegtmeyer H. Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* 2002, 106:2043–2045
- Razeghi P, Young ME, Alcorn JL et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001, 104:2923–2931
- Garnier A, Fortin D, Delomenie C et al. Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 2003, 551:491–501
- Kantor PF. Myocardial energy metabolism. In: Opie LH (ed) *Heart Physiology and Pathophysiology*. Orlando, FL: Academic, 2004, 543–569
- Simonsen S, Kjekshus JK. The effect of free fatty acids on myocardial oxygen consumption during atrial pacing and catecholamine infusion in man. *Circulation* 1978, 58:484–491
- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009, 81:412–419
- Van Bilsen M, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2009, 81:420–428
- Nikolaidis LA, Sturzu A, Stolarski C. The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2004, 61:297–306
- Leong HS, Brownsey RW, Kulpa JE et al. Glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac hypertrophy – why so unbalanced? *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 2003, 135:499–513
- An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291:H1489–1506
- Dzeja PP, Pucar D, Redfield MM et al. Reduced activity of enzymes coupling ATP-generating with ATP-consuming processes in the failing myocardium. *Mol Cell Biochem* 1999, 201:33–40
- Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D et al. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* 1994, 43:174–179

32. Lommi J, Kupari M, Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998, 81:45–50
33. Zhou YT, Grayburn P, Karim A et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:1784–1789
34. Ning XH, Zhang JY, Liu JB et al. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:282–287
35. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004, 23, 95:135–145
36. De Sousa E, Veksler V, Minajeva A et al. Subcellular creatine kinase alterations – Implications in heart failure. *Circ Res* 1999, 85:68–76
37. Boron WF, Boulpaep EL. Medical physiology: A cellular and molecular approach. Saunders-Elsevier 2012
38. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007, 15, 356:1140–1151
39. Scolletta S, Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against heart failure. *Biomed Pharmacother* 2010, 64:203–207
40. Shen W, Spindler M, Higgins MA et al. The fall in creatine levels and creatine kinase isozyme changes in the failing heart are reversible: complex post-transcriptional regulation of the components of the CK system. *J Mol Cell Cardiol*. 2005, 39:537–544
41. Veksler V, Ventura-Clapier R. *In situ* study of myofibrils, mitochondria and bound creatine kinases in experimental cardiomyopathies. *Mol Cell Biochem* 1994, 133:287–298
42. Ingwall JS. Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? *Circulation* 1993, 87:VII58–VII62
43. Dolder M, Walzel B, Speer O et al. Inhibition of the mitochondrial permeability transition by creatine kinase substrates. Requirement for microcompartmentation. *J Biol Chem* 2003, 278:17760–17766
44. Lee J, Hu Q, Mansoor A et al. Effect of acute xanthine oxidase inhibition on myocardial energetics during basal and very high cardiac workstates. *J Cardiovasc Transl Res* 2011, 4:504–513
45. Kim TT, Dyck JR. Is AMPK the savior of the failing heart? *Trends Endocrinol Metab* 2015, 26:40–48
46. Young LH, Coven DL, Russell RR. III Cellular and molecular regulation of cardiac glucose transport. *J Nucl Cardiol* 2000, 7:267–276
47. Tian R, Musi N, D'Agostino J et al. Increased adenosine monophosphate-activated protein kinase activity in rat hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 2001, 104:1664–1669
48. Hein S, Kostin S, Heling A et al. The role of the cytoskeleton in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000, 45:273–278
49. Teerlink JR. A novel approach to improve cardiac performance: cardiac myosin activators. *Heart Fail Rev* 2009, 14:289–298
50. Ghio S, Tavazzi L. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *Ital Heart J* 2005, 6:852–855
51. Kusuoka H, Marban E. Mechanism of the diastolic dysfunction induced by glycolytic inhibition. Does adenosine triphosphate derived from glycolysis play a favored role in cellular Ca²⁺ homeostasis in ferret myocardium? *J Clin Invest* 1994, 93:1216–1223
52. Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Shah AM. Novel aspects of ROS signalling in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2013, 108:359
53. Weber KT. Furosemide in the long-term management of heart failure: the good, the bad, and the uncertain. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:1308–1310
54. Schilling J, Kelly DP. The PGC-1 cascade as a therapeutic target for heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2011, 51:578–583
55. St-Pierre J, Drori S, Uldry M et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 2006, 127:397–408
56. Suematsu N, Tsutsui H, Wen J et al. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor- α -induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation* 2003, 107:1418–1423
57. Braut JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α or 1 β overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy. *J Biol Chem* 2010, 285:19460–19471
58. Haq S, Choukroun G, Lim H et al. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure. *Circulation* 2001, 103:670–677
59. Cook SA, Matsui T, Li L et al. Transcriptional effects of chronic Akt activation in the heart. *J Biol Chem* 2002, 277:22528–22533
60. Molken JD, Dorn GW II. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 2001, 63:391–426
61. Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circulation Research* 2004, 94:525–533
62. Luptak I, Shen M, He H et al. Aberrant activation of AMP-activated protein kinase remodels metabolic network in favor of cardiac glycogen storage. *J Clin Invest* 2007, 117:1432–1439
63. Kolwicz SC Jr, Tian R. Metabolic therapy at the crossroad: how to optimize myocardial substrate utilization? *Trends Cardiovasc Med* 2009, 19:201–207
64. Halbirk M, Norrelund H, Moller N et al. Cardiovascular and metabolic effects of 48-h glucagon-like peptide-1 infusion in compensated chronic patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010, 298:H1096–102
65. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004, 25:1814–1821
66. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:992–998
67. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 2005, 112:3280–3288
68. Wang J, Guo T. Metabolic remodeling in chronic heart failure. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013, 14:688–695

69. Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *J Clin Invest* 2000, 106:847–856
70. Wende AR, Schaeffer PJ, Parker GJ et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1alpha in muscle refuelling. *J Biol Chem* 2007, 282:36642–36651
71. Chen CJ, Yu W, Fu YC et al. Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1-FoxO1 pathway. *Bioch Bioph Res Commun* 2009, 378:389–393
72. Lin JF, Lin SM, Chih C et al. Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats. *Life Sciences* 2008, 83:313–317
73. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med* 2007, 43:720–729
74. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)* 2007, 8:497
75. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin* 2012, 8:609–617
76. Sasaki H et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2009, 119:2568–2577
77. Morisco C, Condorelli G, Trimarco V et al. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes. *Circ Res* 2005, 96:180–188
78. Hazel H, Szeto Cell-permeable, mitochondrial-targeted, peptide antioxidants. *AAPS J* 2006, 8:277–283
79. Wang ZV, Li DL, Hill JA Heart failure and loss of metabolic control. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014, 63:302–313
80. Gibbs CL Cardiac energetics. *Physiol Rev* 1978, 58:174–254

Ημερομηνία Υποβολής 29/07/2015
Ημερομηνία Αποδοχής 25/09/2015