

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

---

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Φ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ  
ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ G.I.K.:  
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ  
ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

**ΣΤΕΦΑΝΙΑ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ  
ΙΑΤΡΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

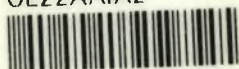
**ΛΑΡΙΣΑ 2006**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7745/1  
Ημερ. Εισ.: 16-11-2009  
Δωρεά: Π.Θ.  
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ  
616.124  
ΣΤΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083797

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Φ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**

**ΚΑΡΔΙΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ  
ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ G.I.K.:  
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ  
ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ  
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

**ΣΤΕΦΑΝΙΑ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ  
ΙΑΤΡΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2006**

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Φίλιππος Τρυποσσιάδης	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιωάννης Σκουλαρίγκης	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιωάννης Στεφανίδης	Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

Φίλιππος Τρυποσσιάδης	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
-----------------------	------------------------------------

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τρυποσσιάδης Φίλιππος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Σκουλαρίγκης Ιωάννης	Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Στεφανίδης Ιωάννης	Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας
Σταθάκης Νικόλαος	Καθηγητής Παθολογίας
Παπαδημητρίου Αλέξανδρος	Καθηγητής Νευρολογίας
Γουργουλιάνης Κων/νος	Καθηγητής Πνευμονολογίας
Ποταμιάνος Σπυρίδων	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας

Στο μικρό μου γιο,  
Ιάσωνα

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	σελ. 5
----------------	--------

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ .....	σελ. 8
Τα καύσιμα της καρδιάς .....	σελ. 8
Η χρησιμοποίηση του οξυγόνου .....	σελ. 9
Οι υδατάνθρακες .....	σελ. 11
Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.....	σελ. 28
Η κατάσταση του ATP .....	σελ. 37
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ .....	σελ. 40
Αναερόβια γλυκόλυση .....	σελ. 40
Ο μεταβολισμός των λιπιδίων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο .....	σελ. 42
Η μιτοχονδριακή λειτουργία στην ισχαιμία .....	σελ. 44
Η κατάσταση του ATP στο ισχαιμικό μυοκάρδιο.....	σελ. 46
Ο ρόλος της αδενosίνης κατά την ισχαιμία .....	σελ. 48
Ιόντα, γαλακτικό οξύ, ελεύθερες ρίζες, κατεχολαμίνες:	
Δυνητικά ζημιογόνοι παράγοντες .....	σελ 49
Προστατευτικοί παράγοντες στην ισχαιμία - επαναιμάτωση .....	σελ. 57
ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΚ ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ .....	σελ. 62
Ιστορικά στοιχεία .....	σελ. 64

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	σελ 67
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	σελ. 68
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	σελ 73
ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	σελ. 75
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	σελ. 97
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	σελ. 98
SUMMARY .....	σελ 100
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	σελ. 102

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι γεγονός ότι το επίκεντρο του ενδιαφέροντος της Σύγχρονης Καρδιολογίας είναι τα τελευταία χρόνια, η πρόληψη και θεραπεία της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Αυτό ξεκινάει από το γεγονός ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου – σύμφωνα με στοιχεία της Π.Ο.Υ. – και στα δύο φύλα.

Όσον αφορά στο σκέλος της θεραπείας, αυτή τις περισσότερες φορές είναι συνδυασμός φαρμακευτικής και κάποιας μορφής παρεμβατικής αντιμετώπισης. Η κατανόηση των διαφόρων μηχανισμών σε επίπεδο μεταβολισμού του μυοκαρδιακού κυττάρου, όρισε τη στεφανιαία νόσο ως "μεταβολική". Σειρές μελετών προσπάθησαν να εξακριβώσουν το εάν και κατά πόσο οι μεταβολικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να αποβούν θετικές για το ισχαιμικό μυοκαρδιακό κύτταρο. Μέσα σε αυτά τα πλαίσια χρησιμοποιήθηκε και το διάλυμα γλυκόζης, ινσουλίνης, καλίου (G.I.K.) σε διάφορες πυκνότητες ("πυκνό" και "αραιό") και σε διαφορετικές χρονικές φάσεις της ισχαιμίας.

Η παρούσα έρευνα αφορά ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και θετικό δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη. Η μελέτη αναζητά την πιθανή καρδιοπροστασία του ισχαιμικού μυοκαρδίου με το G.I.K., παρατηρώντας τη βελτίωση ή χειροτέρευση διαφόρων υπερηχοκαρδιογραφικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών και αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Η διατριβή αποτελείται από το Γενικό και το Ειδικό μέρος.

Στο Γενικό μέρος γίνεται αναφορά:

- α) στην παραγωγή ενέργειας στο μυοκαρδιακό κύτταρο,
- β) στις μεταβολικές διαταραχές στο ισχαιμικό μυοκάρδιο και
- γ) στο διάλυμα G.I.K. στη μυοκαρδιακή ισχαιμία.

Στο Ειδικό μέρος παραθέεται:

- α) ο σκοπός της μελέτης,
- β) το υλικό, η μεθοδολογία,

- γ) τα αποτελέσματα
- δ) η συζήτηση επί των ευρημάτων,
- ε) τα συμπεράσματα,
- στ) η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα και τέλος τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η μελέτη αυτή εκπονήθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με την πολύτιμη συμβολή δασκάλων και συνεργατών.

Νιώθω μεγάλη ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή και δάσκαλό μου, Φίλιππο Τρυποσκιάδη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ξεκινήσω αυτήν την πορεία, αλλά και για τη συνεχή καθοδήγηση και ενθάρρυνσή του, ώστε να ολοκληρωθεί. Ευχή μου, να φανώ αντάξια της εμπιστοσύνης του.

Ευχαριστώ το διευθυντή μου, ως ειδικευόμενη, Παναγιώτη Γρίβα, στην Καρδιολογική Κλινική του Νοσοκομείου Λάρισας, που άνοιξε τους επιστημονικούς μου ορίζοντες και με την προτροπή και συμπαράστασή του προχώρησε αυτή η μελέτη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στους: αείμνηστο Ιωάννη Γιαννακούλη και Βασίλειο Δημόπουλο, Επιμελητές της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, για το συνεχές ενδιαφέρον και την ουσιαστική συμβολή τους στη διεξαγωγή αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Πασχάλη-Αδάμ Μολυβδά και την καθηγήτρια Σοφία Τζεδάκη-Μπονάνου για τις πολύτιμες συμβουλές τους σε θέματα βιβλιογραφικής αναζήτησης.

Τέλος θερμές ευχαριστίες στο νοσηλευτικό προσωπικό του Εξωτερικού Ιατρείου, καθώς και της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για τη βοήθειά του στην άρτια εκτέλεση αυτής της μελέτης.



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

- ✓ **Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΤΟ  
ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ**
- ✓ **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ  
ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ**
- ✓ **ΔΙΑΛΥΜΑ G.I.K. ΚΑΙ  
ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ**

# Η ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

## α) Τα καύσιμα της καρδιάς

Ο βασικός μεταβολισμός του μυοκαρδίου αφορά στο μηχανικό έργο της καρδιάς, στη μεταφορά ιόντων, στη σύνθεση μακρομορίων και στην ομοιοστασία του. Απαραίτητη για τις παραπάνω λειτουργίες της καρδιάς είναι η παραγωγή ενέργειας. Έτσι διαπιστώθηκε ότι η γλυκόζη, το γαλακτικό οξύ και τα λιπαρά οξέα αποτελούν τις κύριες πηγές ενέργειας της καρδιάς στον άνθρωπο<sup>1</sup>. Λιγότερο σημαντικές πηγές ενέργειας για την καρδιά είναι το γλυκογόνο, τα αμινοξέα και τα κετονοσώματα, αν και πιθανώς οι κετόνες να αποτελούν σημαντικό καύσιμο της καρδιάς στη βαρειά διαβητική κέτωση. Χαρακτηριστικό είναι ότι τα παραπάνω ενεργειακά, υποστρώματα μεταβάλλονται συνεχώς, με αποτέλεσμα η αύξηση της συμβολής του οποιοδήποτε από αυτά να οδηγεί σε περιορισμό της συμβολής των υπολοίπων.

Σε φυσιολογικές συνθήκες προσφοράς οξυγόνου στην καρδιά, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτελούν τη μείζονα πηγή ενέργειας για την καρδιά. Γεγονός βέβαιο είναι ότι η πρόσληψη των διαφόρων υποστρωμάτων από την καρδιά εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη συγκέντρωση του καυσίμου στο αρτηριακό αίμα. Η αύξηση δε της χρησιμοποίησης ενός υποστρώματος οδηγεί σε περιορισμό της συμβολής των υπολοίπων στην παραγωγή ενέργειας. Για παράδειγμα μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λίπος, λόγω της λιπαιμίας, αυξάνονται οι ελεύθερες μορφές λιπαρών οξέων (FFA) και άρα και ο μεταβολισμός τους στο μυοκάρδιο. Αντίθετα μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες, τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα αυξάνουν και η γλυκόζη γίνεται το κυριότερο καύσιμο της καρδιάς, εκτοπίζοντας τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Άλλες ιδιαίτερες καταστάσεις του οργανισμού αποτελούν: η νηστεία και η οξεία μυϊκή δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια της νηστείας η καρδιά προτιμάει

στο μεταβολισμό της τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία βρίσκονται και αυξημένα, σε σύγκριση με τη γλυκόζη, ή το γαλακτικό οξύ, με αποτέλεσμα τα λιπίδια να είναι υπεύθυνα για το 60-70% του οξυγόνου που προσλαμβάνεται από την καρδιά, ενώ οι υδατάνθρακες για το 40% του προσλαμβανόμενου οξυγόνου. Στην έντονη μυϊκή δραστηριότητα το γαλακτικό οξύ είναι αυτό που προτιμάται από την καρδιά ως κύριο καύσιμο, ενώ αναστέλλεται η πρόσληψη των ελευθέρων λιπαρών οξέων. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι και η γλυκόζη καταστέλλει την οξείδωση ενός λιπαρού οξέος μακριάς αλυσίδας, του ελαϊκού οξέος.<sup>2</sup>

## **β) Η χρησιμοποίηση του οξυγόνου**

Σε καταστάσεις επάρκειας της καρδιάς σε ενεργειακά υποστρώματα, καθώς και σε οξυγόνο, υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ των υποστρωμάτων, σχετικά με την εξασφάλιση του οξυγόνου. Έτσι σε φυσιολογικές συνθήκες προσφοράς οξυγόνου στην καρδιά ο μεταβολισμός της γλυκόζης (γλυκόλυση) αναστέλλεται από το μεταβολισμό των ελευθέρων λιπαρών οξέων και ειδικότερα από το κιτρικό οξύ, ως προϊόν μεταβολισμού των ελευθέρων λιπαρών οξέων (FFA).<sup>3</sup> Αντίθετα σε καταστάσεις βαρεία υποξίας ή και ανοξίας αλλά με ικανοποιητική στεφανιαία αιμάτωση, τα επίπεδα των προηγούμενων ελαττώνονται, με αποτέλεσμα η γλυκόλυση να διεγείρεται (φαινόμενο Pasteur). Στην περίπτωση όμως, όπου η βαρεία υποξία συνδυάζεται και με ισχαιμία, παρατηρείται αναστολή του φαινομένου Pasteur, με αποτέλεσμα τη φτωχή επιβίωση του μυοκαρδιακού ιστού.

Η σπουδαιότητα του κάθε υποστρώματος για την καρδιά υπολογίζεται με βάση το αναπνευστικό πηλίκο (RQ). Το αναπνευστικό πηλίκο αποτελεί το λόγο του αριθμού των μορίων οξυγόνου που προσλαμβάνονται, προς τον αριθμό των μορίων CO<sub>2</sub>, που παράγονται στην οξείδωση των διαφόρων υποστρωμάτων. Μετά από παρατήρηση των παρακάτω εξισώσεων,

<b>Υπόστρωμα</b>	<b>Εξίσωση</b>
Γλυκόζη	$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$
Πυροσταφυλικό οξύ	$CH_3COCOOH + 2 \frac{1}{2} O_2 \rightarrow 2H_2O + 3CO_2$
Γαλακτικό οξύ	$CH_3CHOHCOOH + 3O_3 \rightarrow 3H_2O + 3CO_2$
Παλμιτικό οξύ (Λιπαρό οξύ)	$CH_3(CH_2)_{14}COOH + 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$

(Στην πραγματικότητα οι μορφές των υποστρωμάτων που οξειδώνονται είναι ιονισμένες)

προκύπτει το αναπνευστικό πηλίκο ως εξής:

<b>Υπόστρωμα</b>	<b>R / Q</b>
Γλυκόζη	1,0
Πυροσταφυλικό οξύ	1,0
Γαλακτικό οξύ	0,83
Παλμιτικό οξύ	0,70

Παρατηρώντας λοιπόν οι πρώτοι ερευνητές, ότι συχνά το αναπνευστικό πηλίκο της καρδιάς ήταν χαμηλό, (<1), συμπέραναν ότι το βασικότερο ενεργειακό υπόστρωμα ήταν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Σίγουρα, βλέποντας την οξείδωση του παλμικού οξέος παρατηρούμε την πολύ μεγαλύτερη απόδοση ενέργειας (ATP) ανά μόριο ουσίας, σε σχέση με τα άλλα υποστρώματα. Το μειονέκτημα όμως είναι ότι για κάθε μόριο ATP που παράγεται από την οξείδωση των FFA καταναλώνεται μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα:

<b>Υπόστρωμα</b>	<b>Απόδοση ATP / μόριο</b>	<b>Απόδοση ATP / O (άτομο)</b>
Γλυκόζη	38	3,17
Πυροσταφυλικό οξύ	18	3,00
Γαλακτικό οξύ	15	3,00
Παλμιτικό οξύ	130	2,83

Η εξήγηση του φαινομένου βρίσκεται στη λειτουργία της αναπνευστικής αλύσου, η οποία δέχεται όχι μόνο  $\text{NADH}_2$  αλλά και  $\text{FADH}_2$ , με αποτέλεσμα η παρουσία των δευτέρων συνενζύμων να περιορίζει την απόδοση σε ATP. Η σπατάλη οξυγόνου μάλιστα αυξάνει σε καταστάσεις περίσσειας λιπαρών οξέων, ή ισχαιμίας, οπότε και δαπανάται επιπλέον ενέργεια και οξυγόνο, ώστε αυτά ν' αποθηκευτούν στις λιπαροθήκες. Άλλωστε πειράματα έδειξαν ότι μια καρδιά που χρησιμοποιεί μόνο λιπαρά οξέα ως καύσιμα, χρειάζεται 12% περισσότερο οξυγόνο, για να παράγει το ίδιο ποσό ATP, σε σύγκριση με το αν χρησιμοποιούσε μόνο γλυκόζη.

Να σημειωθεί επίσης ό,τι τα κύτταρα του φλεβοκόμβου στερούνται ικανού αριθμού μιτοχονδρίων, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να χρησιμοποιήσουν ιδιαίτερα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, κάνοντας έτσι ιδιαίτερα χρήσιμη τη γλυκόζη.

## **γ) Οι υδατάνθρακες**

### **❖ Η είσοδος της γλυκόζης στο μυοκαρδιακό κύτταρο**

Οι υδατάνθρακες της τροφής με τη βοήθεια της αμυλάσης του σιέλου και του παγκρεατικού υγρού, διασπώνται σε ολιγοσακχαρίτες (α-δεξτρίνες) και στη συνέχεια αυτοί υδρολύονται με τη βοήθεια ενζύμων του λεπτού εντέρου σε γλυκόζη, φρουκτόζη και γαλακτόζη. Στη συνέχεια οι παραπάνω μονοσακχαρίτες απορροφώνται παθητικά από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και από εκεί κατευθύνονται προς το μεσοκυττάριο χώρο και τα αιμοφόρα τριχοειδή αγγεία των εντερικών λαχνών. Βασική προϋπόθεση της παθητικής μεταφοράς είναι η συγκέντρωση του μονοσακχαρίτη στο έντερο να είναι μεγαλύτερη. Συγχρόνως υπάρχει και σύστημα ενεργητικής μεταφοράς της γλυκόζης και γαλακτόζης, οι οποίες συμμεταφέρονται με το  $\text{Na}^+$  από τον αυλό του εντέρου μέσα στα κύτταρα. Βασική προϋπόθεση σε αυτήν την περίπτωση είναι η υψηλότερη συγκέντρωση ιόντων  $\text{Na}^+$  στον εντερικό αυλό. Μετά την απορρόφηση των μονοσακχαριτών σχεδόν όλοι μετατρέπονται σε γλυκόζη.<sup>4</sup>

Η είσοδος της γλυκόζης στα μυοκαρδιακά κύτταρα γίνεται με το μηχανισμό τη διευκολυνόμενης διάχυσης (παθητικά).<sup>5</sup> Η ρύθμιση αυτής της μεταφοράς γίνεται από τη διαμεμβρανική κλιμάκωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης και τη συγκέντρωση και δραστηριότητα των μεταφορέων της γλυκόζης (GLucose Transportes = GLUT). Δύο ισομορφές αυτών των μεταφορέων έχουν ταυτοποιηθεί στο μυοκάρδιο: η GLUT-1 και η GLUT-4, με επικρατέστερη τη δεύτερη μορφή.<sup>6</sup> Η ινσουλίνη μπορεί και μετατοπίζει τις GLUT-1 και GLUT-4, από ενδοκυττάριας θέσεις που βρίσκονται, στη σαρκειληματική μεμβράνη του κυττάρου, με αποτέλεσμα αύξηση της χωρητικότητας της μεμβράνης για μεταφορά της γλυκόζης.<sup>7</sup> Στο μυοκαρδιακό κύτταρο υπάρχει πολύ λίγη ελεύθερη γλυκόζη, αντίθετα η συγκέντρωση της γλυκόζης στη μεσοκυττάρια ουσία - η οποία είναι συνάρτηση της αρτηριακής συγκέντρωσης και της ροής του αίματος - μπορεί να αυξηθεί, οδηγώντας έτσι σε παθητική μεταφορά από χώρο υψηλότερης συγκέντρωσης σε χώρο χαμηλότερης συγκέντρωσης. Επίσης η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρα του καρδιακού ιστού αυξάνει όταν αυτά ερεθίζονται για συστολή. Ο μηχανισμός αυτός δεν είναι ιδιαίτερα γνωστός, πιθανά όμως να υπάρχει συσχέτιση με την απελευθέρωση ιόντων  $Ca^{++}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο των μυϊκών κυττάρων.

Μετά την είσοδο της γλυκόζης στο μυοκαρδιακό κύτταρο ακολουθεί η φωσφορυλίωση της σε γλύκοζο-6-φωσφορικό. Πρόκειται για μη αντιστρεπτή αντίδραση, που καταλύεται από το ένζυμο εξοκινάση, μέσω δαπάνης ATP. Απαραίτητη είναι η παρουσία ιόντων  $Mg^{++}$ , τα οποία ενώνονται με το ATP. Με αυτόν τον τρόπο η γλυκόζη δεσμεύεται στο μυοκάρδιο.

### ❖ *Η γλυκόλυση*

Η γλυκόλυση αποτελεί ένα καταβολικό δρόμο διάσπασης της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό οξύ (αεροβίως), ή σε γαλακτικό οξύ (αναεροβίως), με σύγχρονη παραγωγή ενέργειας (ATP). Πρόκειται δηλαδή για μια ATP  $O_2$ -ανεξάρτητη παραγωγή.

Οι αντιδράσεις και τα ένζυμα που λαμβάνουν χώρα στη γλυκολυτική οδό έχουν ως εξής:

<u>Αντίδραση</u>	<u>Ένζυμο</u>
1. Γλυκόζη+ATP → γλυκοζο-6-φωσφορικό+ADP.	Εξοκινάση
2. Γλυκοζο-6-φωσφορικό→φρουκτοζο-6-φωσφορικό	Ισομεράση εξοξοφωσφορικού
3. Φρουκτοζο-6-φωσφορικό+ATP→φρούκτοζο 1,6 διφωσφορικό + ADP	Φωσφοφρουκτοκινάση
<u>Οδοί τριόζης</u>	
1. Φρουκτοζο1,6διφωσφορικό → γλυκεραλδεύδη 3-P +διυδροξυακετόνη - P	Αλδολάση
2. Γλυκεραλδεύδη 3-P → διυδροξυακετόνη -P	Ισομεράση τριοξοφωσφορικού
3. 2 Γλυκεραλδεύδη 3-P + 2NAD <sup>+</sup> + 2P <sub>i</sub> → 2 1,3 διφωσφογλυκερικό + 2NADH <sup>+</sup> + 2H <sup>+</sup>	Αφυδρογονάση γλυκεραλδεύδης
4. 2 1,3 διφωσφογλυκερικό + 2ADP → 3-φωσφογλυκερικό + 2ATP	Κινάση φωσφογλυκερικού
5. 2 3-φωσφογλυκερικό → 2 2-φωσφογλυκερικό	Φωσφογλυκερομοντάση
6. 2 2-φωσφογλυκερικό → 2 φωσφοενολοπυροσταφυλικό + H <sub>2</sub> O	Ενολάση
7. 2 φωσφοενολοπυροσταφυλικό + 2ADP → 2 πυροσταφυλικά + 2 ATP.	Κινάση πυροσταφυλικού

Όπως προκύπτει από τις παραπάνω αντιδράσεις στο πρώτο στάδιο, όπου κάθε μόριο γλυκόζης μετατρέπεται σε δύο μόρια τριοξοφωσφορικού, δαπανώνται 2 μόρια ATP. Στο δεύτερο στάδιο για κάθε μόριο γλυκοζο-6-φωσφορικού που μετατρέπεται σε πυροσταφυλικού οξύ, παράγονται 4 μόρια ATP, άρα η καθαρή απόδοση ενέργειας είναι 2 μόρια ATP.

Σημαντικό ρόλο στη γλυκολυτική οδό φαίνεται να παίζει το ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση (PFK). Η αντίδραση της φωσφοφρουκτοκινάσης επειδή χρησιμοποιεί ATP είναι μη αντιστρεπτή, με αποτέλεσμα να διευκολύνει την οδό της γλυκόλυσης. Όταν η δραστηριότητα του ενζύμου αυτού αυξάνει π.χ. στην υποξία, η συγκέντρωση του γλυκοζο-6-φωσφορικού στα κύτταρα μειώνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνει η είσοδος της γλυκόζης. Αντίθετα όταν οξειδώνονται



άλλα καύσιμα, όπως ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) ή γαλακτικό οξύ και αθροίζεται υπέρμετρα το κιτρικό οξύ που προκύπτει, η δράση του ενζύμου αναστέλλεται.

Παρόλο που η αερόβια γλυκόλυση τείνει να αναστέλλεται από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και του γαλακτικού οξέος στη φυσιολογική, καλά οξυγονούμενη καρδιά, εξακολουθεί συνεχώς να παράγει ενέργεια. Πιο συγκεκριμένα η ενέργεια που προκύπτει από το μεταβολισμό της γλυκόζης καλύπτει το 30% των αναγκών της καρδιάς σε νηστεία, μέχρι 70% μετά από γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες. Ενώ μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λίπος η γλυκόζη είναι υπεύθυνη για το 10% του προσλαμβανόμενου οξυγόνου.

Οι λόγοι αυτού του συνεχούς ρυθμού γλυκόλυσης είναι τρεις:

- α) Πολύ γρηγορότερη επιτάχυνση της σε περιπτώσεις απότομης αύξησης του καρδιακού έργου σε σχέση με τη βραδύτερη επιτάχυνση των λιπαρών οξέων.
- β) σε καταστάσεις αύξησης του καρδιακού έργου, λόγω μυϊκής δραστηριότητας, γρηγορότερη επιτάχυνση της γλυκόλυσης.
- γ) Η παροχή ενέργειας από τη γλυκόλυση είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης, ειδικά στην περίπτωση των ATP-ευαίσθητων διαύλων καλίου.

Άλλες λειτουργίες της γλυκόλυσης που χρήζουν περαιτέρω διεύρυνσης είναι η συμβολή της κορύφωσης της γλυκόλυσης στην επιτέλεση του μέγιστου καρδιακού έργου (διαποτισμένη καρδιά με παρουσία ινσουλίνης) καθώς και στην προαγωγή της διαστολικής χάλασης, ιδιαίτερα κατά την ισχαιμία.

Η φυσιολογική γλυκολυτική οδός μπορεί να παρακάμπτεται από την παράκαμψη της πεντόζης. Συγκεκριμένα από το γλυκοζο-6-φωσφορικό μπορεί να προκύπτουν ριβόζες (πεντόζες), οι οποίες μπορούν να επανέλθουν στη γλυκολυτική οδό, ή εναλλακτικά να παράγουν ριβοζονουκλεϊκά οξέα (RNA), τα οποία απαιτούνται στη σύνθεση πρωτεϊνών ή νουκλεοτιδίων (π.χ. ATP). Στο φυσιολογικό μυοκάρδιο η παράκαμψη της πεντόζης έχει μικρή σημασία. Αντίθετα ο ρυθμός της παράκαμψης επιταχύνεται στα έμβρυα, στα νεογνά, στην αποκατάσταση μετά από έμφραγμα καθώς και στη διέγερση με κατεχολαμίνες.



Το πυροσταφυλικό οξύ μετά την παρασκευή του από τη γλυκολυτική οδό, εισέρχεται στα μιτοχόνδρια, όπου και οξειδώνεται σε ακετυλ CoA με τη βοήθεια του πολυενζυμικού συμπλέγματος της πυροσταφυλικής αφυδρο-γονάσης, σύμφωνα με την αντίδραση:

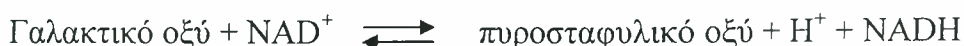
$2 \text{ Πυροσταφυλικό οξύ} + \text{NAD}^+ + 2\text{CoA} \rightarrow \text{ακετυλ CoA} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 2\text{CO}_2$   
 Πρόκειται δηλαδή για αντίδραση μη αντιστρεπτή.

Φυσιολογικά μόνο το 20% του ενζύμου της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης είναι σε ενεργό μορφή, ενώ σε αυξημένο καρδιακό έργο το ποσοστό φθάνει στο 60% και 90%. Η ενεργοποίηση του ενζύμου προκύπτει από την αποφωσφορυλίωσή του, μέσω μιας φωσφατάσης, που διαθέτει, ενώ αντίθετα μια κινάση το φωσφορυλιώνει και έτσι το απενεργοποιεί. Επάρκεια σε ATP, ακετυλ CoA και NADH (ισχαιμία-υποξία) ενεργοποιεί την κινάση, αντίθετα αύξηση του ADP, CoA και NAD ενεργοποιεί τη φωσφατάση. Η ρύθμιση της γλυκολυτικής οδού γίνεται στο επίπεδο των ATP/ADP, φωσφοφρουκτοκινάσης, εξοκινάσης και πυροσταφυλικής κινάσης σύμφωνα με τον πίνακα:

Ρυθμιστές	Διέγερση	Αναστολή
ATP/ADP	↑ ADP	↑ ATP
Φωσφοφρουκτοκινάση	ADP-AMP, κιτρικό οξύ, λιπαρά οξέα, NADH.	ATP
Εξοκινάση	↑ ADP	↑ 6-φωσφορική γλυκόζη ↑ ATP
Πυροσταφυλική κινάση	1,6-διφωσφορική φρουκτόζη 3-φωσφορική γλυκεραλδεύδη	ATP, NADH, αλανίνη

#### ❖ *Το γαλακτικό οξύ και το γλυκογόνο ως καύσιμα*

Σε καταστάσεις έντονης μυϊκής δραστηριότητας παράγονται υψηλά ποσά γαλακτικού οξέος. Η είσοδός του στο μυοκαρδιακό κύτταρο γίνεται μέσω εξειδικευμένου συστήματος μεταφοράς γιατί η κυτταρική μεμβράνη δεν είναι ελεύθερα διαπερατή γι' αυτό. Στη συνέχεια το γαλακτικό οξύ μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ, με τη βοήθεια της αφυδρογονάσης του γαλακτικού οξέος, σύμφωνα με την αντιστρεπτή αντίδραση:



Το ένζυμο της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) βρίσκεται με τη μορφή ισοενζύμων, τα οποία διαφέρουν στα κινητικά τους χαρακτηριστικά. Το ισοένζυμο της καρδιάς είναι το  $A_4$  ( $H_4$ ). Τα κινητικά χαρακτηριστικά αυτού του ισοενζύμου δεν ευνοούν την αναγωγή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό και έτσι προωθείται η οξείδωση του πυροσταφυλικού στα μιτοχόνδρια. Διαφορετικός είναι ο ρόλος της LDH<sub>1</sub> σε καταστάσεις υποξίας-ισχαιμίας όπως θα αναφερθεί στο επόμενο κεφάλαιο.

Η συμβολή του γαλακτικού οξέος στις απαιτήσεις του μυοκαρδίου για ενέργεια μπορεί να φθάσει στο 60% όταν υπάρχει έντονη μυϊκή δραστηριότητα μέχρι και 90% κατά την ενδοφλέβια έγχυση γαλακτικού. Αντίθετα όταν τα επίπεδα του στο αίμα είναι χαμηλά έχει πολύ μικρότερη σημασία ως καύσιμο.

Άλλη δυναμική πηγή ενέργειας για το μυοκάρδιο είναι το γλυκογόνο. Κάποια ποσότητα γλυκογόνου διασπάται σε κάθε καρδιακό παλμό, ενώ είναι γνωστό ότι το γλυκογόνο διαφυλάσσεται για έκτακτες ανάγκες υποξίας) και αιφνίδιας αύξησης του έργου της καρδιάς. Το μυοκαρδιακό κύτταρο έχει τη δυνατότητα να αποθηκεύει το 1-3% του βάρους του, ως γλυκογόνο, πιο συγκεκριμένα πρόκειται για κοκκία γλυκογόνου, μεγέθους 100-400 Å με σύγχρονη παρουσία πολυενζυμικών συμπλεγμάτων που ρυθμίζουν τη διάσπαση (γλυκογονόλυση) ή τη σύνθεση του (γλυκογονογένεση). Η σύνθεση γλυκογόνου είναι ταχύτερη σε καταστάσεις σίτισης, υπό την επίδραση της ινσουλίνης, η οποία αυξάνει την πρόληψη της γλυκόζης και διεγείρει τη σύνθεση του γλυκογόνου. Επίσης σύνθεση γλυκογόνου γίνεται όταν εξαντλούνται τα αποθέματα του μετά από έντονη καρδιακή λειτουργία ή ισχαιμία του μυοκαρδίου. Σε κατάσταση νηστείας η σύνθεση γλυκογόνου συνεχίζεται με βραδύτερο ρυθμό (παρόλη την έλλειψη ινσουλίνης), λόγω υψηλής συγκέντρωσης γλυκοζο-6-φωσφορικού. Η σύνθεση του γλυκογόνου περιορίζεται από ένα όριο και μετά, παρόλα τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Για να αποθηκευτεί ένα μόριο γλυκόζης, ως γλυκογόνο, πρέπει να διασπαστεί 1 μόριο ATP και 1 μόριο UTP, δηλαδή 2 δεσμοί υψηλής ενέργειας.

Όταν οι ενεργειακές απαιτήσεις της καρδιάς αυξάνουν ενεργοποιείται ο μηχανισμός της διάσπασης του γλυκογόνου (γλυκογονόλυση). Συγκεκριμένα το

cAMP και η ανοξία, μετά την εξάντληση του ATP, προάγουν τη μετατροπή της φωσφορυλάσης β σε φωσφορυλάση α με αποτέλεσμα η τελευταία να ρυθμίζει την αρχική έξαρση της γλυκογονόλυσης. Επειδή το μόριο του γλυκογόνου αποτελείται από πολλές διακλαδώσεις, για την πλήρη διάσπασή του κρίνεται απαραίτητη και η παρουσία του αποκλαδωτικού ενζύμου. Το αποτέλεσμα των παραπάνω ενζύμων είναι η δημιουργία των 1-φωσφορικών γλυκοζών που με τη σειρά τους μετατρέπονται σε 6-φωσφορικές γλυκόζες, μέσω του ενζύμου της φωσφογλυκομουτάσης. Η αποδόμηση του γλυκογόνου δε συνεχίζεται πέρα από ένα όριο όση ανάγκη κι αν υπάρχει, προκειμένου να διατηρείται ένας «πυρήνας» (μαγιά) για τη συνεχή γλυκογονογένεση.

Όλες οι παραπάνω διεργασίες και μορφές του γλυκογόνου είναι σε δυναμική κατάσταση και μπορούν να καλύψουν τις ενεργειακές απαιτήσεις του οργανισμού για 12-24 ώρες.

Η ρύθμιση της γλυκογονογένεσης-γλυκογονόλυσης εξασκείται σε 3 επίπεδα:

1) Με φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση της συνθάσης και της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Η συνθάση όταν φωσφορυλιωθεί γίνεται ανενεργή, αυτό συμβαίνει παρουσία του αλλοστερικού τροποποιητή της, δηλ. την 6-φωσφορική γλυκόζη, γι' αυτό και ονομάζεται D - ή εξαρτημένη μορφή. Η φωσφορυλίωση της συνθάσης γίνεται από μια πρωτεϊνοκινάση που είναι cAMP-ανεξάρτητη και από μια πρωτεϊνοκινάση που είναι cAMP -εξαρτημένη. Όταν αποφωσφορυλιωθεί η D-μορφή της συνθάσης με μια φωσφατάση, γίνεται ενεργή (I-ή ανεξάρτητη μορφή). Η συσσώρευση γλυκογόνου αναστέλλει την αποφωσφορυλίωση της συνθάσης, με αποτέλεσμα να μένει στάσιμη η διαδικασία της γλυκογονογένεσης. Αντίθετα η ινσουλίνη διατηρεί τη συνθάση στην I-μορφή, πιθανά με ενεργοποίηση της φωσφατάσης.

Το ένζυμο φωσφορυλάση έχει τρεις χαρακτηριστικές περιοχές: α) μια που σχετίζεται με τη φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου β) μια αλλοστερική περιοχή με θετικό τροποποιητή το AMP και γ) μια περιοχή η οποία φωσφορυλιώνεται παρουσία κινάσης και γίνεται το ένζυμο ενεργό. Έτσι υπάρχουν δύο μορφές του ενζύμου η φωσφορυλιωμένη μορφή (ενεργή),

δηλαδή η φωσφορυλάση α, και η αποφωσφορυλιωμένη, μέσω μιας φωσφατάσης, μορφή (ανενεργή), δηλαδή η φωσφορυλάση β. Η φωσφορυλάση β αν και ανενεργή όταν ενώνεται με το AMP ενεργοποιείται και η γλυκογονόλυση προχωράει. Η κινάση της φωσφορυλάσης διεγείρεται από την παρουσία ιόντων  $Ca^{++}$  στο σαρκοπλασματικό δίκτυο ειδικά όταν αυτά αυξάνουν. Επίσης η κινάση της φωσφορυλάσης φωσφορυλιώνεται από την εξαρτημένη από το cAMP πρωτεϊνοκινάση.

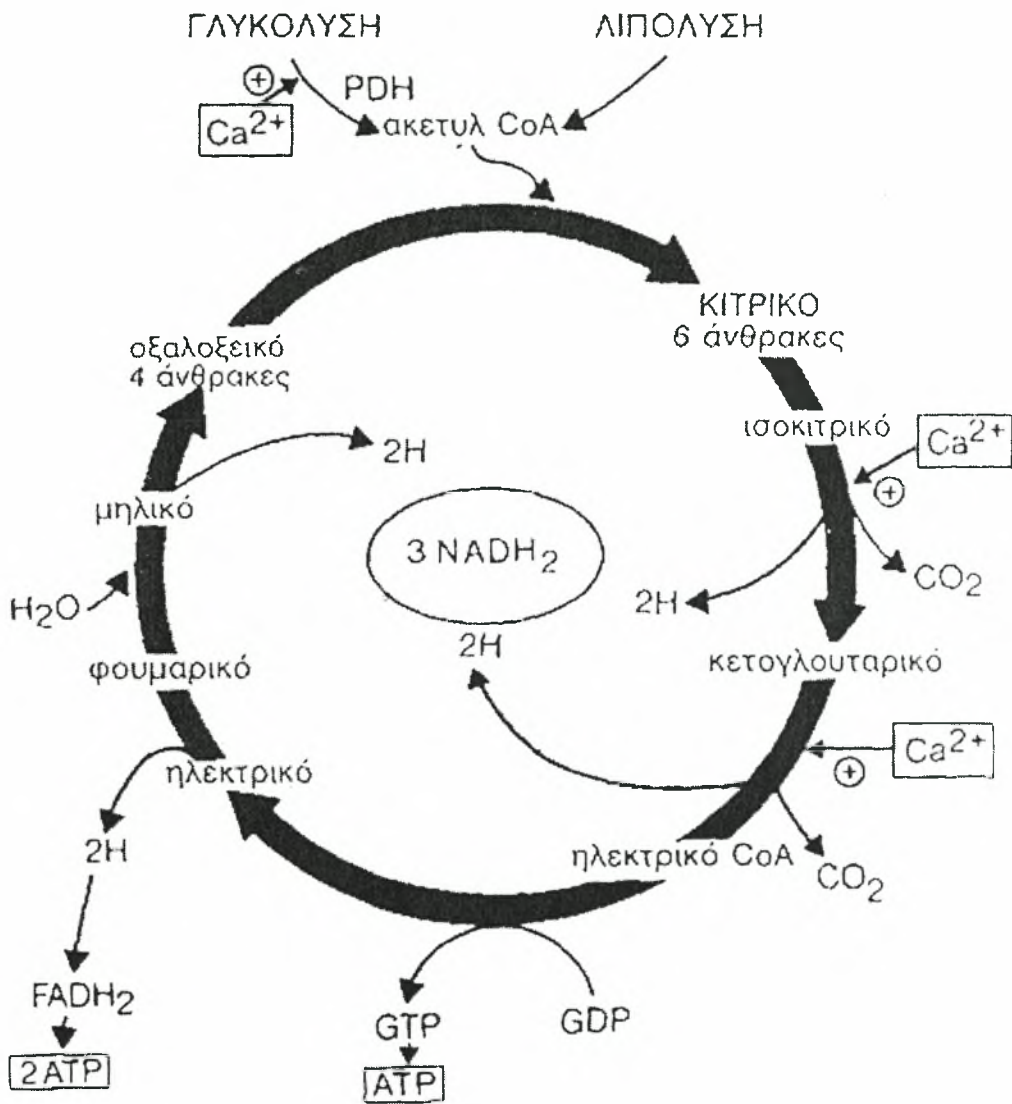
- 2) Με θετικές ή αρνητικές αλλοστερικές επιδράσεις που εξασκούνται από μεταβολίτες στα ίδια τα ένζυμα.
- 3) Με ορμονικές επιδράσεις που εξασκούνται στο μυοκαρδιακό ιστό και ιδιαίτερα τη δράση της ινσουλίνης και αδρεναλίνης. Ο ρόλος της ινσουλίνης έχει αναφερθεί παραπάνω. Όσον αφορά στην αδρεναλίνη όταν αυτή αυξάνεται προκαλεί, μέσω των β-υποδοχέων, ενεργοποίηση του καταρράκτη του συστήματος της αδενυλκυκλάσης, με αποτέλεσμα η φωσφορυλάση β να μετατρέπεται σε α και τελικά προωθείται η γλυκογονόλυση. Το αντίθετο συμβαίνει όταν η αδρεναλίνη ελαττώνεται, δηλαδή προωθείται η γλυκογονογένεση. Η σύνδεση της αδρεναλίνης με τους α-υποδοχείς δε διεγείρει την αδενυλκυκλάση. Σ' αυτή την περίπτωση δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός, φαίνεται όμως να παίζει ρόλο η ενδοκυττάρια απελευθέρωση ιόντων  $Ca^{++}$  που ακολουθεί τη σύνδεση της ορμόνης. Τέλος το cGMP φαίνεται να μειώνει την πρόσληψη γλυκόζης και να επιταχύνει τον καταβολισμό του γλυκογόνου. Επίσης ενεργοποιεί την καρβοξυλάση του ακετυλ CoA προκαλώντας αναστολή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Ρυθμίζοντας και την απελευθέρωση του NO, ελαττώνει τις ανάγκες σε γλυκόζη και περιορίζει το έργο της καρδιάς <sup>8</sup>.

### ❖ *Η γλυκονεογένεση*

Η γλυκονεογένεση είναι η σύνθεση γλυκόζης από ουσίες που δεν είναι υδατάνθρακες. Ως φαινόμενο υφίσταται και στον καρδιακό ιστό αλλά σε περιορισμένη έκταση. Αυτή η διαδικασία προωθείται όταν δεν υπάρχει επάρκεια του οργανισμού σε υδατάνθρακες, για απόδοση γλυκόζης, άρα και ενέργειας. Ουσίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή γλυκόζης είναι ενώσεις του κύκλου του Krebs, το πυροσταφυλικό οξύ, το γαλακτικό οξύ, τα αμινοξέα και η γλυκερόλη. Είναι σημαντικό ότι το 60% των αμινοξέων μπορούν να πάρουν μέρος στη γλυκονεογένεση. Σε υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις διεγείρεται η υπόφυση παράγοντας τη φλοιοτρόπο ορμόνη (ACTH), η οποία οδηγεί στην παραγωγή γλυκοκορτικοειδών και ιδιαίτερα κορτιζόλης. Η κορτιζόλη κινητοποιεί τις πρωτείνες του οργανισμού και τις μετατρέπει σε αμινοξέα, τα οποία οδηγούν σε γλυκονεογένεση.

### ❖ *Ο Κύκλος του κιτρικού οξέος ή κύκλος του Krebs*

Ο Sir Hans Krebs περιέγραψε τον κύκλο του κιτρικού οξέος, το 1938 σ' ένα άρθρο το οποίο είχε απορριφθεί από το περιοδικό Nature και δημοσιεύθηκε τελικά στο περιοδικό Experientia. Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της γλυκόλυσης το πυροσταφυλικό οξειδώνεται μέσα στα μιτοχόνδρια σε ακετυλ CoA ( $\text{CH}_3\text{CO-S-CoA}$ ) το οποίο με τη σειρά του εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



Εικ. 1. Ο κύκλος του Krebs



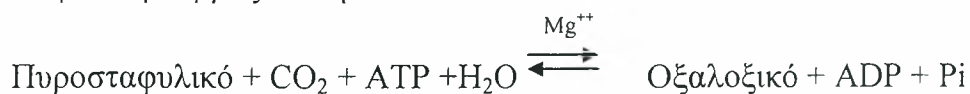
Ο ρυθμός με τον οποίο λειτουργεί ο κύκλος του Krebs ελέγχει σε μεγάλο βαθμό το ρυθμό παραγωγής ATP στην καρδιά. Έτσι ο ρυθμός του κύκλου επιταχύνεται σε αύξηση του καρδιακού έργου, ενώ αντίθετα επιβραδύνεται σε στέρση οξυγόνου (υποξία-ισχαιμία) ή σε καρδιοπληγική αναστολή της λειτουργίας της καρδιάς.

Σύμφωνα με τον κύκλο του Krebs το ακετυλ CoA διασπάται σε διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) και άτομα υδρογόνου (H). Τα άτομα H προκύπτουν σε 4 οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις κατά τις οποίες συνένζυμα είναι το NAD (στις 3 από αυτές) και το FAD (στη 1 αντίδραση). Η πρώτη αντίδραση παρασκευής κιτρικού οξέος είναι μη αντιστρεπτή, όπως επίσης και η αντίδραση του κετογλουταρικού. Η απόδοση ενέργειας κάθε κύκλου του κιτρικού οξέος είναι 1 δεσμός υψηλής ενέργειας (GTP) που θα μετατραπεί σε ATP, άρα για ένα μόριο γλυκόζης η απόδοση ενέργειας από τον κύκλο του Krebs θα είναι 2ATP.

Ο κύκλος του Krebs δεν αποτελεί έναν αποκλειστικά καταβολικό δρόμο, αλλά μπορεί να εξυπηρετήσει και αναβολικές διαδικασίες:

- 1) Το κιτρικό οξύ μεταφέρεται από τα μιτοχόνδρια στο κυτταροδιάλυμα και βοηθά στην παρασκευή ακετυλ CoA, το οποίο στη συνέχεια χρησιμοποιείται στη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων.
- 2) Το ηλεκτρικό CoA μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη βιοσύνθεση της αίμης.
- 3) Το οξαλοξικό και το κετογλουταρικό με τρανσαμίνωση, μέσω τρανσαμινασών μετατρέπονται σε ασπαρτικό και γλουταμικό αντίστοιχα, οι αντιδράσεις είναι αντιστρεπτές.

Τα παράγωγα αυτά του κύκλου από τον οποίο αφαιρούνται μπορούν να αναπληρωθούν μέσω αναπληρωματικών αντιδράσεων. Μια σημαντική τέτοια αντίδραση είναι ο σχηματισμός οξαλοξικού από πυροσταφυλικό, με την πυροσταφυλική καρβοξυλάση:



Όταν παράγεται ακετυλ CoA από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων ή από κετογενετικά αμινοξέα, δε μπορεί να καταβληθεί στον κιτρικό κύκλο, αν

δεν υπάρχει οξαλοξικό. Αυτό σημαίνει ότι δεν μπορεί να γίνει πλήρης καύση των λιπαρών οξέων, αν δεν αποδομηθούν μερικά μόρια υδατανθράκων. Όταν υπάρχει περίσσεια πυροσταφυλικού, η αντίδραση αναπλήρωσης εξυπηρετεί τη χρησιμοποίηση του πυροσταφυλικού μέσω οξαλοξικού για τη σύνθεση φωσφοενολοπυροσταφυλικού στο κυτταρικό διάλυμα και γλυκονεογένεση. Ο σημαντικότερος όμως ρόλος των αναπληρωματικών αντιδράσεων είναι στις περιπτώσεις εκείνες όπου επιταχύνεται ο κύκλος του Krebs, λόγω αύξησης του καρδιακού έργου, ενώ είτε η γλυκόλυση είτε η λιπόλυση, δεν είναι σε θέση να δώσουν τα απαραίτητα ποσά ακετυλ CoA.

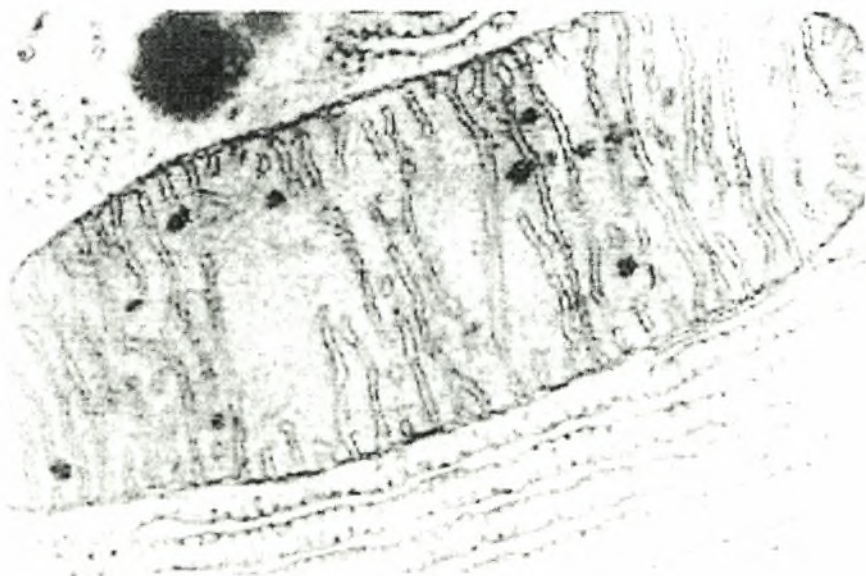
Η ρύθμιση του κύκλου του Krebs σε ένα μεγάλο βαθμό επηρεάζεται από τη σχέση NAD/NADH<sub>2</sub>. Όταν επιτελείται έντονο καρδιακό έργο διασπάται περισσότερο ATP σε ADP, για την απόδοση ατόμων H του NADH<sub>2</sub> στην αναπνευστική αλυσίδα, έτσι η σχέση NAD/NADH<sub>2</sub> αυξάνει. Η αύξηση της σχέσης NAD/NADH<sub>2</sub> διεγείρει ορισμένα ένζυμα του κιτρικού κύκλου, όπως την ισοκιτρική αφυδρογονάση, την αφυδρογονάση του α-κετογλουταρικού και τη μηλική αφυδρογονάση, με αποτέλεσμα ο κύκλος να επιταχύνεται. Επίσης η αύξηση του λόγου, NAD/NADH<sub>2</sub> διευκολύνει την παραγωγή οξαλοξικού οξέος από μηλικό, το οποίο αποτελεί υπόστρωμα για τη συνθάση του κιτρικού. Ένα άλλο υπόστρωμα της κιτρικής συνθάσης είναι και το ακετυλ CoA. Αντίθετα το ένζυμο της κιτρικής συνθάσης αναστέλλεται από τη συσσώρευση του κιτρικού, καθώς και από το ηλεκτρικό CoA. Όταν αυξάνεται το καρδιακό έργο αυξάνεται η συσταλτικότητα με αποτέλεσμα την αύξηση των ιόντων ασβεστίου στην κυτοσόλη. Τα ιόντα ασβεστίου στη συνέχεια και μέσω ενός ηλεκτροφορητικού μηχανισμού, μετακινούνται προς το εσωτερικό των μιτοχονδρίων, το οποίο είναι αρνητικότερο της κυτοσόλης (μιτοχόνδριο - 180 mV, κυτοσόλη - 90mV), ενώ αντίθετα και μέσω καταβολής ενέργειας κινούνται τα πρωτόνια (δηλ. θετικά φορτία προς την κυτοσόλη). Τα ιόντα του Ca<sup>++</sup> διεγείρουν την ισοκιτρική αφυδρογονάση και την α-κετογλουταρική αφυδρογονάση. Επίσης το ασβέστιο μετατρέπει την απενεργοποιημένη μορφή της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης σε ενεργοποιημένη. Το ασβέστιο στο κύτταρο είναι σε συνεχή ανακύκλωση. Η έξοδος του Ca<sup>++</sup> γίνεται με αντιμεταφορά δηλαδή για κάθε ένα ιόν Ca<sup>++</sup> που



εξέρχεται από το μιτοχόνδριο, δύο ιόντα  $\text{Na}^{++}$  εισέρχονται. Μ' αυτή τη συνεχή διακίνηση ασβεστίου μέσα και έξω από το μιτοχόνδριο διατηρείται η ισορροπία του ασβεστίου στην κυτοσόλη.

#### ❖ Οξειδωτική φωσφορυλίωση

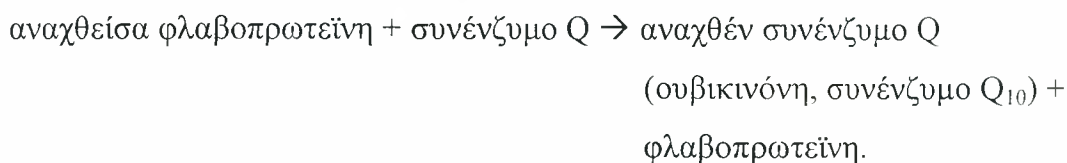
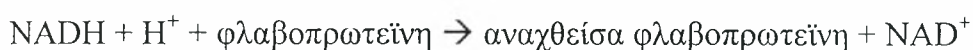
Η οξειδωτική φωσφορυλίωση αποτελεί την κυριότερη πηγή ATP στους αερόβιους οργανισμούς.<sup>9</sup> Το 90% του παραγόμενου ATP, από το μεταβολισμό της γλυκόζης, παράγεται σ' αυτή τη διαδικασία. Η οξειδωτική φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, η οποία στα καρδιακά κύτταρα, ιδιαίτερα, έχει πολύ εκτεταμένη επιφάνεια, περιέχοντας 60.000 έως 70.000 μόρια κυτοχρώματος (αποδέκτες ηλεκτρονίων), σε αντίθεση με το μιτοχόνδριο του ήπατος, που περιέχει 17000 μόρια κυτοχρώματος. Η ελάχιστη αποτελεσματική τάση οξυγόνου για την επιτέλεση της αναπνοής (οξειδωτική φωσφορυλίωση) είναι κάτω από 0,05 mmHg (συγκέντρωση οξυγόνου  $10^{-7}$  M). Η τιμή αυτή της μιτοχονδριακής τάσης οξυγόνου είναι 2000 φορές μικρότερη από αυτή που επικρατεί στο αρτηριακό αίμα (~100 mmHg). Η μέση τάση οξυγόνου ( $\text{P}_{\text{O}_2}$ ) στο μυοκάρδιο θα πρέπει να είναι μεταξύ αυτών των τιμών (συγκεκριμένα υπολογίζεται να είναι στα 40 μικρομόρια). Σύμφωνα με τις διάφορες μετρήσεις υπάρχει πιθανή παρουσία ενδοκυτταρικού πρανούς της τάσης οξυγόνου, με κλίση από την κυτοσόλη στα μιτοχόνδρια.



*Εικ. 2. Μιτοχόνδριο (φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)*

Σύμφωνα με τις προηγούμενες βαθμίδες μεταβολισμού προκύπτουν άτομα υδρογόνου (H) συνδεδεμένα με τα συνένζυμα NAD και FAD ως NADH και FADH<sub>2</sub>. Τα υδρογόνα αυτά μέσα στο μιτοχόνδριο, οξειδώνονται. Το κάθε άτομο υδρογόνου διασπάται σε ένα ιόν υδρογόνου (H<sup>+</sup>, πρωτόνιο) και ένα ηλεκτρόνιο (e<sup>-</sup>). Τα ηλεκτρόνια μετατρέπουν το διαλυμένο οξυγόνο σε υδροξύλιο (OH<sup>-</sup>) και στη συνέχεια αυτό ενώνεται με το πρωτόνιο (H<sup>+</sup>) και παρασκευάζεται νερό (H<sub>2</sub>O). Κατά τη διάρκεια αυτών των αντιδράσεων εκλύονται μεγάλα ποσά ενέργειας που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ATP.

Τα άτομα του υδρογόνου αφαιρούνται πάντα κατά ζεύγη τα οποία ενώνονται με το συνένζυμο NAD<sup>+</sup> δίνοντας NADH και H<sup>+</sup>. Στη συνέχεια τα ηλεκτρόνια αποδίδονται στην αναπνευστική αλυσίδα και συγκεκριμένα στο συνένζυμο Q (περιοχή 1 του μιτοχονδρίου) σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



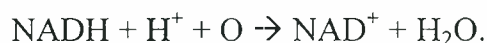
Υπάρχει και μια δεύτερη είσοδος για την αναπνευστική αλυσίδα η οποία χρησιμοποιείται για το FADH<sub>2</sub>, η οποία οδηγεί απευθείας στο συνένζυμο Q.

Από το συνένζυμο Q τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται με τα κυτοχρώματα. Τα κυτοχρώματα της αναπνευστικής αλυσίδας είναι τα: β, c<sub>1</sub>, c, a, και a<sub>3</sub>. Έχουν ως προσθετική ομάδα την αίμη, ο σίδηρος της οποίας όταν λαμβάνει ηλεκτρόνια, από Fe<sup>+++</sup> → Fe<sup>++</sup>. Κάθε φορέας ηλεκτρονίων υπάρχει σε δύο μορφές, μια αναγωγική και μια οξειδωτική, οι οποίες αποτελούν ένα redox (ζεύγος). Η περιοχή 2 του μιτοχονδρίου εκτείνεται από το κυτόχρωμα β έως το κυτόχρωμα c και η περιοχή 3 από το κυτόχρωμα c έως το οξυγόνο. Κάθε μια από τις τρεις αυτές περιοχές αποδίδει ένα μόριο ATP με την άντληση πρωτονίου, ενώ τελικός αποδέκτης των ηλεκτρονίων είναι το οξυγόνο με την παρασκευή H<sub>2</sub>O σύμφωνα με τις αντιδράσεις:

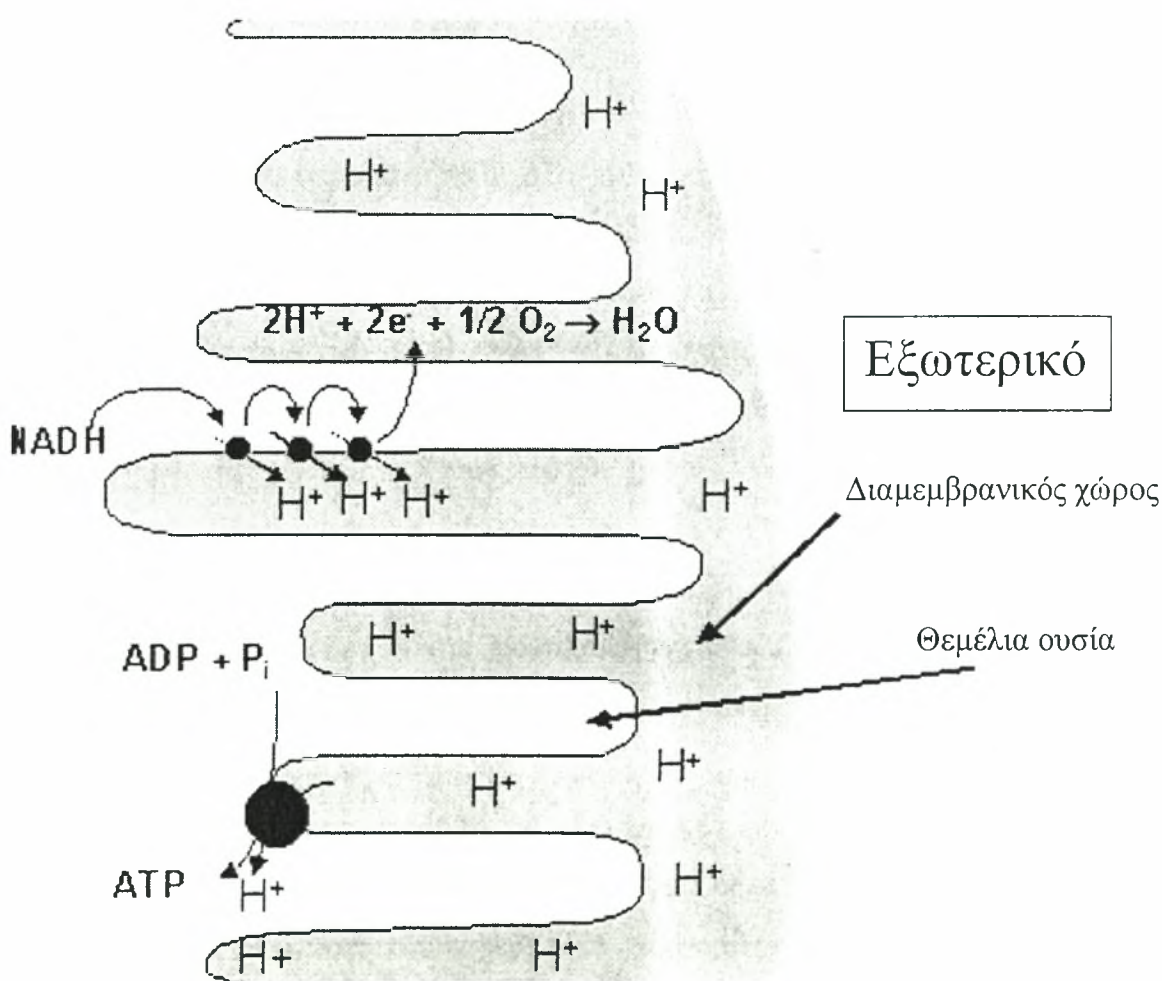
Αναχθέν συνένζυμο Q + κυτοχρώματα → αναχθέντα κυτοχρώματα + συνένζυμο Q

Αναχθέντα κυτοχρώματα + οξυγόνο → κυτοχρώματα + H<sub>2</sub>O.

Έτσι η οξείδωση ενός NADH + H<sup>+</sup> παράγει 3 μόρια ATP ενώ η οξείδωση του FADH<sub>2</sub>, επειδή εισάγεται απευθείας στην περιοχή 2 του μιτοχονδρίου, παράγει 2 ATP. Παρόλο που ακόμη δεν έχει γίνει απόλυτα κατανοητός ο μηχανισμός της σύζευξης της οξείδωσης με τη φωσφορυλίωση, μπορεί να περιγραφεί απλά και σύντομα στις παρακάτω αντιδράσεις:



Σύμφωνα με τα παραπάνω για κάθε άτομο οξυγόνου ο λόγος P/O είναι περίπου 3 για το NADH και περίπου 2 για το FADH<sub>2</sub>.



Εικ. 3. Η χημειοοσμωτική υπόθεση του Mitchell

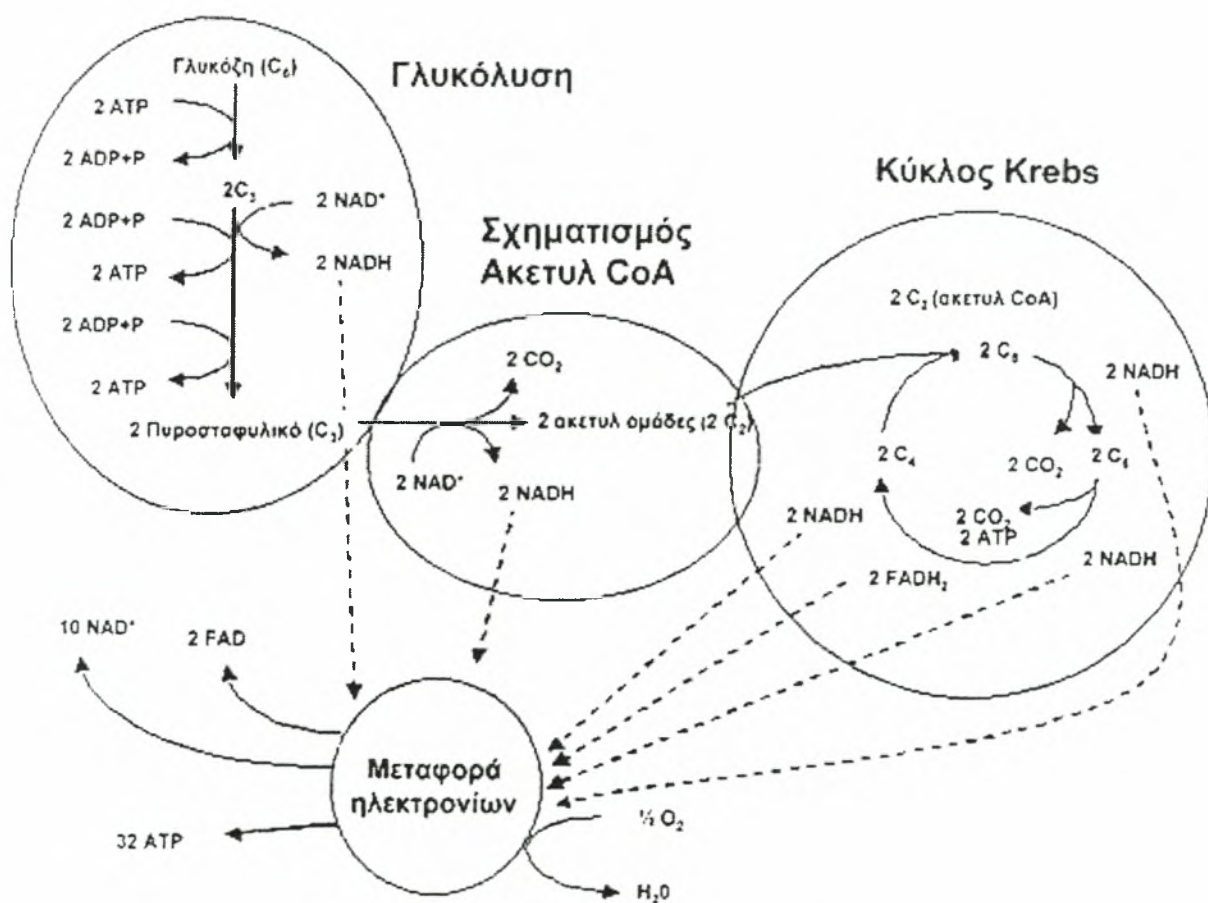
Περισσότερο φως στην παραγωγή ATP ρίχνει η θεωρία του Mitchell αναφορικά με την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η θεωρία αυτή αναφέρεται στα ιόντα  $H^+$  (πρωτόνια) που προκύπτουν αρχικά στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου. Κατόπιν αυτά τα πρωτόνια αντλούνται προς τα έξω, μέσα από την εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, δημιουργώντας ένα πρηνές  $H^+$  εκατέρωθεν της εσωτερικής μεμβράνης. Στη συνέχεια και λόγω της διαφοράς δυναμικού, αρχίζει ροή  $H^+$  προς το εσωτερικό (πρωτονιοκινητική δύναμη), η οποία διαπερνά τη συνθετάση του ATP, προσδίδοντας ενέργεια σε αυτή. Η συνθετάση του ATP είναι μια μεγάλη πρωτεΐνη που βρίσκεται σε όλο το πάχος της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης και προβάλλει στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου, με ρόλο την παραγωγή ATP από ADP. Είναι γεγονός ότι δεν είναι ακριβώς γνωστή η προέλευση των πρωτονίων που αποβάλλονται στο διαμεμβρανικό χώρο και αυτό φαίνεται και από το ότι για κάθε δύο ηλεκτρόνια ( $2e^-$ ) που διακινούνται στην αναπνευστική αλυσίδα, έξι πρωτόνια ( $6H^+$ ) αποβάλλονται. Το ATP που παράγεται εξάγεται με διευκολυνόμενη διάχυση από την έσω μιτοχονδριακή μεμβράνη και με απλή διάχυση από τη έξω μεμβράνη. Αντίθετα όταν υπάρχει έντονο καρδιακό έργο παράγεται πολύ ADP το οποίο εισάγεται στο μιτοχόνδριο για να μετατραπεί σε ATP. Αυτή η αλληλοανταλλαγή ADP-ATP γίνεται με τη βοήθεια συστήματος μεταφοράς, του μεταφορέα ADP-ATP, ή αντιμεταφορέα που λέγεται και τρανσλοκάση. Η τρανσλοκάση αποτελεί το 12% της ολικής πρωτεΐνης του μιτοχονδρίου αποτελώντας έτσι την αφθονότερη πρωτεΐνη των μυοκαρδιακών μιτοχονδρίων. Όσον αφορά στην είσοδο στο μιτοχόνδριο ευνοείται το ADP σε μια σχέση 50:1 σχετικά με το ATP. Όσο αυξάνεται στην κυτοσόλη το ADP τόσο ενθαρρύνεται η είσοδος στο μιτοχόνδριο και η πρόσληψη οξυγόνου. Η δράση της τρανσλοκάσης είναι ζωτικής σημασίας για την καρδιακή λειτουργία<sup>10</sup>. Αναστολείς της τρανσλοκάσης είναι το μπογκρεκικό οξύ, η ατρακτυλοσίδη και το ακυλ CoA.

Η καθαρή ενεργειακή απόδοση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης έχει ως εξής: από ένα μόριο γλυκόζης παράγονται 24 άτομα υδρογόνου στη γλυκόλυση και στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Τα 20 από αυτά μπαίνουν στην



αναπνευστική αλυσίδα από την περιοχή 1 και για κάθε ζεύγος Η προκύπτουν 3 ATP, άρα συνολικά 30 ATP. Τα υπόλοιπα 4 άτομα υδρογόνου μπαίνουν στην αλυσίδα μέσω ουβικινόνης (περιοχή 2), οπότε για κάθε ζεύγος Η παράγονται 2ATP, άρα συνολικά 4 ATP. Καταλήγοντας από 1 μόριο γλυκόζης στην οξειδωτική φωσφορυλίωση να παράγονται 34 μόρια ATP.

Κατά τη φυσιολογική αναπνοή των μιτοχονδρίων παράγονται σε μικρές ποσότητες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, όπως το ανιόν του υπεροξειδίου. Το φαινόμενο επιτείνεται κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Οι ελεύθερες ρίζες απομακρύνονται με ενζυμικά συστήματα όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η οποία μαζί με την καταλάση και την υπεροξειδάση, μετατρέπουν το ανιόν του υπεροξειδίου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και τελικά σε νερό και μοριακό οξυγόνο.<sup>11</sup>



Εικ. 4. Η οδός των υδατανθράκων

## δ) Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα

Στην ηρεμία το 60-70% της μυοκαρδιακής ενέργειας προέρχεται από τα λιπαρά οξέα.

Οι χημικές ενώσεις που περιλαμβάνονται στα λιπίδια είναι τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και η χοληστερόλη. Το βασικό λιπιδιακό στοιχείο των τριγλυκεριδίων και των φωσφολιπιδίων είναι τα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι οργανικά οξέα υδρογονανθράκων, με μακριές αλυσίδες ατόμων άνθρακα. Η χοληστερόλη δεν αποτελείται από λιπαρά οξέα, αλλά ο στερολικός της πυρήνας συντίθεται από προϊόντα διάσπασης των λιπαρών οξέων. Τελικά από το σύνολο των λιπιδίων, μόνο τα τριγλυκερίδια χρησιμοποιούνται από την καρδιά, για την παραγωγή ενέργειας. Ενώ άλλες λειτουργίες φαίνεται να επιτελούν τόσο η χοληστερόλη, όσο και τα φωσφολιπίδια.

Τα τριγλυκερίδια αποτελούνται από τρία μόρια λιπαρού οξέος με μακριά αλυσίδα ατόμων άνθρακα, τα οποία συνδέονται με ένα μόριο γλυκερόλης. Στον άνθρωπο τα συνηθέστερα 3 αυτά λιπαρά οξέα είναι: α) το στεαρικό οξύ, κεκορεσμένο με 18 άτομα C, β) το ολεϊκό οξύ, μη κεκορεσμένο με 18 άτομα C και γ) το παλμιτικό οξύ, κεκορεσμένο με 16 άτομα C.

Τα λιπίδια των τροφών απορροφώνται από το έντερο. Τα τριγλυκερίδια της τροφής διασπώνται σε μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα, ενώ η χοληστερόλη του εντέρου (ενδογενής και εξωγενής) επαναρροφάται στο 50% και το υπόλοιπο αποβάλλεται από το έντερο. Μέσα στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου επανασυντίθενται τριγλυκερίδια τα οποία μαζί με τα υπόλοιπα λιπίδια θα περάσουν στη λέμφο, με τη βοήθεια των χυλομικρών. Στην επιφάνεια των χυλομικρών προσροφάται η αποπρωτεΐνη Β, προκειμένου να ενισχυθεί η σταθερότητα του εναιωρήματος. Από τη λέμφο και μέσω του μείζονα θωρακικού πόρου, τα χυλομικρά αποδίδονται στη φλεβική κυκλοφορία<sup>12</sup>.

Μια ώρα μετά το γεύμα έχουμε τη μέγιστη κυκλοφορία χυλομικρών. Όταν τα χυλομικρά φθάσουν στα τριχοειδή του ήπατος, ή του λιπώδους ιστού, λόγω υψηλής συγκέντρωσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, προκύπτει η υδρόλυση των

τριγλυκεριδίων, σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Συγχρόνως τα φωσφολιπίδια υδρολύονται και αυτά σε λιπαρά οξέα.

Όταν δεν υπάρχουν υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, τα λιπαρά οξέα εισέρχονται στα κύτταρα και παρουσία γλυκερόλης επανασυντίθουν τριγλυκερίδια.

Αντίθετα όταν η καρδιά χρειασθεί ενέργεια γίνεται υδρολυτική διάσπαση των τριγλυκεριδίων του ήπατος και του λιπώδους ιστού, σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα που προκύπτουν, ιοντίζονται μέσα στο πλάσμα και συνδέονται αμέσως με μόρια αλβουμίνης, αποτελώντας τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ή μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (FFA ή NEFA). Τα λιπαρά οξέα που είναι συνδεδεμένα με αλβουμίνη αποτελούν το 5-10% των συνολικά κυκλοφορούντων λιπιδίων, και από αυτά το 10% διοχετεύεται στο μυοκάρδιο. Πιο συγκεκριμένα η συγκέντρωση των FFA στο πλάσμα στην ηρεμία είναι 15mg/100ml, δηλ. 0,45 gm. Τα υπόλοιπα λιπαρά οξέα βρίσκονται με τις μορφές των εστέρων της γλυκερόλης, της χοληστερόλης κ.λ.π. Βέβαια δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη η αναλογία κυκλοφορούντων προσφερόμενων λιπιδίων και μυοκαρδιακών αναγκών. Εκτός από τα κυκλοφορούντα λιπαρά οξέα (εξωγενής πηγή), το μυοκάρδιο χρησιμοποιεί και τα δικά του συσσωρευμένα τριγλυκερίδια (ενδογενής πηγή). Η περίσσεια των λιπαρών οξέων που αντλούνται από την κυκλοφορία στην καρδιά, εστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια, μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Στη συνέχεια, κάποια από αυτά συσσωρεύονται στη μεμβράνη μαζί με ποικιλία ενζύμων – όπως η γλυκερολ-3-φωσφατάση-κυλτρανσφεράση (σύνθεση τριγλυκεριδίων), η λιπάση (διάσπαση τριγλυκεριδίων) και η λιπαροάκυλ CoA συνθετάση (ενεργοποίηση λιπαρών οξέων) – και άλλα βρίσκονται μέσα στα λυσοσωμάτια. Η διάσπαση των ενδογενών τριγλυκεριδίων δε γίνεται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), αλλά από την ουδέτερη λιπάση και τη λυσοσωμική λιπάση. Το ακετυλCoA είναι αναστολέας αυτών των ενζύμων, ενώ αντίθετα η επινεφρίνη ενεργοποιητής. Υπάρχει επίσης, η θεωρία της β-αδρενεργικής διέγερσης. Συγκεκριμένα με την ενεργοποίηση του cAMP παρακινείται η ενεργοποίηση με

φωσφορυλίωση της λιπάσης, αλλά θεωρείται απαραίτητη η παρουσία του γλυκογόνου.

Το μυοκάρδιο ανάμεσα στις ενδογενείς και εξωγενείς πηγές λιπαρών οξέων προτιμά τις εξωγενείς πηγές.

Τα μισά από τα κυκλοφορούνται λιπαρά οξέα αντικαθίστανται από νέα, κάθε 2 με 3 λεπτά, με αυτόν τον τρόπο καλύπτονται συνεχώς οι ενεργειακές ανάγκες της καρδιάς, χωρίς να χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Σε καταστάσεις αυξημένων ενεργειακών αναγκών αυξάνονται και τα κυκλοφορούνται λιπαρά οξέα στο αίμα, έως 5-8 φορές. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε καταστάσεις ένδειας υδατανθρακών (π.χ. νηστεία). Χαρακτηριστική είναι και η σύνδεση των λιπαρών οξέων με λευκωματίνη, που ενώ στην ηρεμία η αντιστοιχία είναι 3 μόρια λιπαρού οξέος με 1 μόριο λευκωματίνης, σε υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις γίνεται 30 μόρια λιπαρών οξέων με 1 μόριο λευκωματίνης. Μάλιστα όσο υψηλότερη η σχέση λιπαρών οξέων/λευκωματίνη τόσο μεγαλύτερη η πρόσληψη λιπαρών οξέων από το μυοκάρδιο.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι πέρα από την κυκλοφορία των λιπιδίων μέσω των χυλομικρών, αυτά μεταφέρονται και με τις λιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες είναι σωματίδια παρόμοια με τα χυλομικρά αλλά μικρότερου μεγέθους και μεταφέρουν πάνω από το 95% των λιπιδίων. Οι λιποπρωτεΐνες χωρίζονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), στις ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), στις χαμηλής πυκνότητας (LDL) και στις υψηλής πυκνότητας (HDL).<sup>13</sup>

#### *❖ Η είσοδος των λιπαρών οξέων στο μυοκαρδιακό κύτταρο και η ενδοκυττάρια πορεία τους*

Η αύξηση των λιπαρών οξέων του πλάσματος, που είναι συνδεδεμένα με λευκωματίνη, οδηγεί σε απόσπαση κάποιων, που είναι συνδεδεμένα σε πιο ευάλωτες περιοχές και εισοδό τους στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η είσοδος των λιπαρών οξέων στην καρδιά διευκολύνεται από έναν υποδοχέα-πρωτεΐνη της μεμβράνης του μυοκαρδιακού κυττάρου, της hFABP (heart Fatt Acids Binding

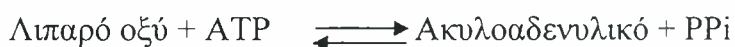


Protein). Βέβαια μένει να ξεκαθαρισθεί ακόμη πόσοι άλλοι μηχανισμοί – μεσολαβητές εισόδου υπάρχουν.

Εκτός από την παραγωγή λιπαρών οξέων, με την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, παράγεται και γλυκερόλη. Η γλυκερόλη εισάγεται και αυτή στα μυοκαρδιακά κύτταρα και δίνει το 3 φωσφογλυκερικό, που με τη σειρά του μπαίνει στη γλυκολυτική οδό για απόδοση ενέργειας. Μετά την είσοδό τους στο μυοκαρδιακό κύτταρο, τα λιπαρά οξέα θα πρέπει να ενεργοποιηθούν. Η ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων τελείται στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου, στην οποία τα λιπαρά οξέα καταφθάνουν με τη βοήθεια του ενζύμου cFABP (cardiac). Το ένζυμο αυτό έχει τη δυνατότητα να συνδέει τα λιπαρά οξέα και να τα μεταφέρει από το πλάσμα–μεμβράνη-μιτοχόνδριο, όπου και θα υποστούν β-οξειδωση. Η περιεκτικότητα του μυοκαρδιακού κυττάρου σε cFABP σχετίζεται με το ρυθμό της β-οξειδωσης.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων είναι η παρουσία του ενζύμου θειοκινάση, καθώς και του CoA. Το CoA συντίθεται στο κυτοδιάλυμα από παντοθενικό οξύ και βρίσκεται είτε στο κυτοδιάλυμα, είτε στο μιτοχόνδριο.

Η αντίδραση ενεργοποίησης των λιπαρών οξέων γίνεται σε δύο φάσεις:



Με αυτόν τον τρόπο το λιπαρό οξύ με μακριά άλυσσο μετατρέπεται σε ακυλ CoA με μακριά άλυσσο. Όταν τα λιπαρά οξέα του πλάσματος βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση, η είσοδος τους αυξάνεται και η ενεργοποίησή τους επιταχύνεται, με αποτέλεσμα να αυξάνουν οι ακυλοCoA μορφές, ενώ το CoA στο κυτοδιάλυμα ελαττώνεται με τελική κατάληξη την επιβράδυνση της αντίδρασης της θειοκινάσης. Αντίθετα σε αυξημένο καρδιακό έργο, επειδή οι ακυλ CoA μορφές συνεχώς καταναλώνονται, η ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων επιταχύνεται. Άλλοι αναστολείς των παραπάνω αντιδράσεων είναι το AMP και η αδενοσίνη.

Υπάρχει ένας διαχωρισμός, στα λιπαρά οξέα που ενεργοποιούνται στην εξωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου και χρησιμοποιούνται κυρίως ως καύσιμα, από αυτά που ενεργοποιούνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων. Στη σύνθεση τριγλυκεριδίων βοηθούν οι πρωτεΐνες ASP (Acylating Stimulation Protein), που ανεβάζουν το ποσοστό στο 78% της σύνθεσης, ενώ με μόνη την ινσουλίνη η σύνθεση τριγλυκεριδίων φθάνει στο 35%.

Αυξανόμενων των λιπαρών οξέων με τη δίαιτα αυξάνονται και οι FABP για να τα δεσμεύσουν. Όταν η συγκέντρωση των λιπαρών αυξηθεί πάρα πολύ, η περίσσεια καίγεται.

Στο κυτοδιάλυμα του μυοκαρδιακού κυττάρου βρίσκονται και οι πρωτεΐνες ACBP (AcylCoA Binding Protein), οι οποίες συνδέονται με τις FABP, αλλά όχι και με τα λιπαρά οξέα. Έχουν όμως τη δυνατότητα να συνδέονται με τα παραγόμενα ακυλCoA όταν αυτά αυξηθούν πολύ, προστατεύοντας έτσι το κύτταρο από την τοξικότητά τους. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση των ACBP είναι 10 φορές μεγαλύτερη από αυτή των FABP και εξυπηρετεί τη σύνθεση τριγλυκεριδίων από λιπαρά οξέα και τη β-οξειδωση αυτών.

Η τελική πορεία των ακυλ CoA προς τη μιτοχondριακή ουσία διευκολύνεται από μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην έσω μεμβράνη του μιτοχονδρίου, την καρνιτίνη.

Η καρνιτίνη συντίθεται από λυσίνη. Το μυοκαρδιακό κύτταρο διαθέτει 30 φορές υψηλότερη συγκέντρωση καρνιτίνης, απ' ό,τι το πλάσμα. Συγκεκριμένα η καρδιά συνθέτει δεοξυκαρνιτίνη, την οποία διοχετεύει στο πλάσμα παίρνοντας καρνιτίνη, η ανταλλαγή είναι 1 προς 1 μόριο. Η δεοξυκαρνιτίνη κατευθύνεται στο ήπαρ όπου συντίθεται καρνιτίνη και διοχετεύεται στους ιστούς. Η απορρόφηση της καρνιτίνης δεν είναι απολύτως γνωστή.

Πιο συγκεκριμένα τα ακυλοCoA συνδέονται με την καρνιτίνη της έσω μεμβράνης του μιτοχονδρίου, μετατρέποντας τη σε ακυλκαρνιτίνη (δεσμός υψηλής ενέργειας), με τη βοήθεια του ενζύμου καρνιτίνη-ακυλCoA-τρανσφεράση. Στη συνέχεια η ακυλκαρνιτίνη με τη βοήθεια μιας δεύτερης καρνιτίνη-ακυλ-τρανσφεράσης, αποδίδει την ακυλοομάδα στο

ενδομιτοχονδριακό CoA δημιουργώντας ακυλCoA. Τα ένζυμα της τρανσφεράσης αναστέλλονται από την παρουσία του μαλόνυλCoA, για το οποίο η καρδιά έχει περιορισμένη ικανότητα σύνθεσης. Παρόλα αυτά όμως το μαλόνυλCoA αποτελεί μέσο ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Σημαντική είναι η παρουσία του ενζύμου τρανσλοκάση της καρνιτίνης, η οποία βοηθά στη μεταφορά της ακυλκαρνιτίνης από το μιτοχόνδριο. Η παρουσία καρνιτίνης ελέγχει και την οδό των υδατανθράκων. Μεταφερόμενη η ακετυλ-ομάδα στην καρνιτίνη (ακετυλκαρνιτίνη) μέσω της τρανσφεράσης, μειώνεται ο λόγος ακετυλCoA/CoA, ο οποίος δρα ανασταλτικά στην πυροσταφυλική αφυδρογονάση με αποτέλεσμα αυτή να ενεργοποιείται. Από την άλλη μεριά υψηλά επίπεδα ακετυλκαρνιτίνης στο κυτοδιάλυμα ελαττώνουν τη διαθεσιμότητα της ελεύθερης καρνιτίνης για μεταφορά μακρών αλύσεων ακυλομάδων στα μιτοχόνδρια.

#### ❖ *Η β-οξείδωση των λιπαρών οξέων*

Η οξείδωση αυτή πραγματοποιείται στο β- ή 3-άτομο άνθρακα της μακράς αλύσου των ακυλCoA, ώστε κάθε φορά προκύπτει ένα CoA παράγωγο του λιπαρού οξέος βραχύτερο κατά 2 άτομα άνθρακα κι ένα ακετυλCoA. Στη συνέχεια τα ακετυλCoA εισέρχονται στον κύκλο του Krebs.

Η σειρά των αντιδράσεων της β-οξείδωσης έχει ως εξής:

- 1<sup>η</sup> αντίδραση: Αφυδρογόνωση των λιπαρών ακυλCoA.

Η αντίδραση καταλύεται από αφυδρογονάσες οι οποίες υπάρχουν σε τρεις τουλάχιστον μορφές ανάλογα με το μήκος της αλύσου. Το συνένζυμο FAD παίρνει μέρος στην αντίδραση αναγόμενο σε FADH<sub>2</sub>, το οποίο κατόπιν με οξείδωση θα αποδώσει ηλεκτρόνια (e<sup>-</sup>) στην αναπνευστική αλυσίδα, ξεκινώντας από την περιοχή 2 (ουβικινόνη). Το προϊόν αυτής της αντίδρασης είναι το trans- $\Delta^2$ -ενοϋλο-CoA (με ακόρεστο, διπλό δεσμό).

- 2<sup>η</sup> αντίδραση: Ενυδάτωση του ενοϋλοCoA

Η αντίδραση καταλύεται από την ενοϋλοCoA υδρατάση. Το προϊόν αυτής της αντίδρασης είναι το 3-υδροξυακυλCoA.

- 3<sup>η</sup> αντίδραση: Αφυδρογόνωση του 3-υδροξυακυλCoA

Η αντίδραση καταλύεται με μια αφυδρογονάση και συνένζυμο το NAD, το οποίο ανάγεται σε NADH και στη συνέχεια με οξείδωση αποδίδει ηλεκτρόνια ( $e^-$ ) στην αναπνευστική αλυσίδα (περιοχή 1). Το προϊόν της αντίδρασης είναι το 3-κετοακυλCoA.

- 4<sup>η</sup> αντίδραση: θειόλυση του 3-κετοακυλCoA.

Η αντίδραση καταλύεται με τη μια μορφή της θειολάσης (γιατί η δεύτερη μορφή θειολάσης παίρνει μέρος στην παραγωγή κετονοσωμάτων). Επίσης μετέχει κι ένα μόριο CoA. Τα προϊόντα αυτής της τελικής αντίδρασης είναι ένα ακυλCoA παράγωγο, βραχύτερο κατά 2 άτομα άνθρακα, και το ακετυλCoA το οποίο εισάγεται απευθείας στον κύκλο του κιτρικού οξέος.

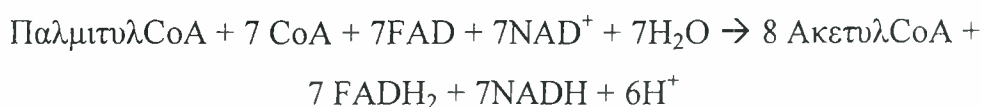
Επανειλημμένες β-οξειδώσεις ακυλCoA με άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα οδηγούν σε παρασκευή αποκλειστικά ακετυλCoA. Οι β-οξειδώσεις σε ακυλCoA με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα οδηγούν σε προπιονυλCoA και ακετυλCoA. Στη συνέχεια το προπιονυλCoA μετατρέπεται σε ηλεκτρικό CoA και εισέρχεται στον κύκλο του Krebs.

Το μυοκαρδιακό κύτταρο μπορεί να χρησιμοποιήσει ως καύσιμο και τα κετονοσώματα που παράγονται στο ήπαρ δηλαδή το ακετοξικό οξύ, το β-υδροξυβουτυρικό και την ακετόνη. Πιο συγκεκριμένα το β-υδροξυβουτυρικό μετατρέπεται στο μιτοχόνδριο σε ακετοξικό (με τη βοήθεια NAD-αφυδρογονασών), στη συνέχεια δίνει το ακετοακετυλCoA (με την CoA μεταφοράση) και τέλος με θειόλυση (θειολάση) προκύπτουν 2 μόρια ακετυλCoA, τα οποία θα εισαχθούν στον κύκλο του Krebs.

Προκειμένου να γίνει κατανοητή η ενεργειακή απόδοση της β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων αναφέρεται ως παράδειγμα η β-οξείδωση του παλμιτυλCoA (16 άτομα άνθρακα).

Για την ενεργοποίηση του παλμιτικού σε παλμιτυλCoA καταναλώνονται 2 ATP.

Η αντίδραση της β-οξείδωσης ολοκληρωμένη είναι η παρακάτω:



Από κάθε κύκλο β-οξειδωσης παράγονται 5 μόρια ATP. Στη συγκεκριμένη περίπτωση λαμβάνουν χώρα 7 κύκλοι β-οξειδωσης, άρα παράγονται  $5 \times 7 = 35$  μόρια ATP.

Τα 8 ακετυλCoA εισέρχονται σε 8 κύκλους του Krebs. Από τους 8 κύκλους του Krebs προκύπτουν 8 δεσμοί υψηλής ενέργειας και από το σύνολο των NADH και FADH<sub>2</sub> που οξειδώνονται κατόπιν στην αναπνευστική αλυσίδα, προκύπτουν συνολικά 96 μόρια ATP.

Άρα η τελική ενεργειακή απόδοση είναι:

$$35 + 96 - 2 = 129 \text{ ATP}$$

Απ' ότι φαίνεται από το παράδειγμα της β-οξειδωσης του παλμιτυλCoA η ενέργεια που προκύπτει είναι πολύ περισσότερη απ' αυτή της οξειδωσης των υδατανθράκων.

Η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων γίνεται σε πολλά επίπεδα. Όταν υπάρχει μεγάλη διάθεση εξωγενών λιπαρών οξέων και αυξημένη είσοδος αυτών στο μυοκαρδιακό κύτταρο, αυξάνονται τα επίπεδα του ακετυλCoA έως και 10 φορές, της ακετυλκαρνιτίνης έως και 8 φορές και της ακυλκαρνιτίνης έως 3 φορές, ενώ τα ακυλοCoA με μακριές αλυσίδας αυξάνονται κατά 50%. Παράλληλα το ελεύθερο CoA και η ελεύθερη καρνιτίνη ελαττώνονται τόσο στο κυτοδιάλυμα όσο και στο μιτοχόνδριο.

Λόγω της αύξησης και συσσώρευσης των ακυλCoA αναστέλλεται η λιπαροακυλCoA συνθετάση, περιορίζοντας έτσι την ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων. Η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο κυτοδιάλυμα αυξάνει και έτσι δεν επιτρέπεται η απορρόφηση των λιπαρών οξέων περαιτέρω.

Όταν ο λόγος NADH/NAD<sup>+</sup> αυξάνει στο μυοκαρδιακό κύτταρο, αναστέλλεται η κιτρική συνθάση (οδός υδατανθράκων), με συνέπεια την ελάττωση του μιτοχονδριακού CoA που θα προέκυπτε από το ακετυλCoA. Λόγω της έλλειψης των μιτοχονδριακών CoA δε μπορεί να πραγματοποιηθεί η β-οξειδωση. Συγχρόνως ελαττώνεται και η ελεύθερη καρνιτίνη του μιτοχονδρίου, μη μπορώντας έτσι να μεταφέρει ακυλοCoA μέσα στο μιτοχόνδριο για τη β-οξειδωση.



Επίσης όταν ο λόγος  $\text{NADH/NAD}^+$  αυξάνει αναστέλλεται η 3<sup>η</sup> αντίδραση της β-οξειδωσης, λόγω αναστολής του ενζύμου 3-υδροξυ-ακυλοCoA αφυδρογονάσης με αποτέλεσμα τη συσσώρευση του 3-υδροξυ-ακυλοCoA. Η συσσώρευση του ενδιάμεσου αυτού προϊόντος της β-οξειδωσης αναστέλλει την ακυλοCoA αφυδρογονάση, με αποτέλεσμα αναστολή της β-οξειδωσης συνολικά (υπάρχει δηλαδή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των προϊόντων).

Στην περίπτωση που το ακετυλοCoA, το ακυλοCoA, ή το ελεύθερο CoA ελαττώνονται, ελαττώνεται και ο ρυθμός της ενεργοποίησης και της οξειδωσης των λιπαρών οξέων.

Η βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Η καρδιά έχει πολύ περιορισμένη ικανότητα παραγωγής λιπαρών οξέων και αυτή βασίζεται στην ύπαρξη της ακετυλοCoA καρβοξυλάσης ενός ενζύμου που καταλύει τη σύνθεση του μαλονυλοCoA από ακετυλοCoA που προέρχεται κυρίως από γλυκόζη.

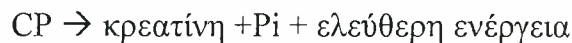
Επίσης έχει βρεθεί ότι τα φυσιολογικά επίπεδα γαλακτικού οξέος, πυροσταφυλικού οξέος και γλυκόζης με ινσουλίνη, αναστέλλουν τη β-οξειδωση του ολεϊκού οξέος. Είναι γεγονός άλλωστε ο ανταγωνισμός των λιπών και των υδατανθράκων στο μεταβολισμό.

Το ασβέστιο επίσης, αποτελεί έναν ακόμη ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Η αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου οδηγεί σε αύξηση του ενδομιτοχονδριακού ασβεστίου, το οποίο φαίνεται να διεγείρει τη β-οξειδωση, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη παραγωγή ακετυλοCoA, τα οποία εισέρχονται στον κύκλο του Krebs. Το ασβέστιο διεγείρει και τον κύκλο του Krebs μέσω ενεργοποίησης των ενζύμων της πυροσταφυλικής, ισοκιτρικής και α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης. Έτσι γίνεται ακόμη περισσότερο κατανοητό πώς σε αυξημένο καρδιακό έργο, όπου οι ενεργειακές απαιτήσεις αυξάνουν επιτείνεται ο μεταβολισμός, ιδιαίτερα όταν το υπόστρωμα είναι η γλυκόζη.

Τέλος η οξειδωση των λιπαρών οξέων επηρεάζει σε μικρότερο βαθμό αρνητικά την απορρόφηση της γλυκόζης και τη γλυκόλυση ενώ αναστέλλει σε μεγάλο βαθμό την οξειδωση της γλυκόζης σε αντίθεση με τη γλυκογονογένεση η οποία αυξάνει <sup>14</sup>.

## ε) Η κατάσταση του ATP

Αντικειμενικός σκοπός όλων των παραπάνω μεταβολικών οδών είναι η παραγωγή ενέργειας, δηλαδή ATP. Απαραίτητη προϋπόθεση της παραγωγής είναι η ύπαρξη φωσφοκρεατίνης στο μυοκαρδιακό κύτταρο. Η φωσφοκρεατίνη (CP) λειτουργεί ως δεξαμενή ανόργανων φωσφορικών (Pi) τα οποία απελευθερώνονται για την παραγωγή ATP σύμφωνα με την αντίδραση: <sup>15</sup>



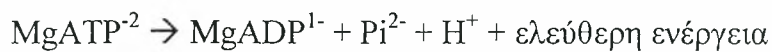
Η αντίδραση καταλύεται από την κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) ή διαφορετικά κινάση της κρεατίνης (CK). Η δε ισορροπία ευνοεί την παραγωγή του ATP σε αναλογία 50:1.

Σε αύξηση του καρδιακού έργου ή σε ανοξία αυξάνονται τα Pi με αποτέλεσμα να αυξάνεται η γλυκόλυση, αλλά και η γλυκογονόλυση. Συγχρόνως η αύξηση των Pi στην κυτοσόλη διεγείρει και την οξειδωτική φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια. Πιθανά αυτό να οφείλεται σε μεγαλύτερη πρόληψη Pi από τα μιτοχόνδρια.

Η κινάση της κρεατίνης εντοπίζεται κυρίως στην κυτοσόλη με τη μορφή του ισοενζύμου MB. Ο ρόλος της είναι στη μεταφορά ενέργειας από τη φωσφοκρεατίνη στο ATP, έτσι ώστε το ATP να μπορεί να χρησιμοποιείται σε διάφορες θέσεις στο κυτόπλασμα. Αυτή η λειτουργία συνιστά την παλινδρομική διακίνηση της φωσφοκρεατίνης, μέσω της οποίας μεταφέρεται ενέργεια στα διάφορα σημεία της κυτοσόλης. Το ισοένζυμο της CK βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια της έσω μεμβράνης του μιτοχονδρίου. Μέσω του προηγούμενου ενζύμου μεταφέρεται το ATP της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, από το μιτοχόνδριο στη φωσφοκρεατινίνη της κυτοσόλης. Η φωσφοκρεατίνη, στη συνέχεια, μεταφέρει δεσμούς υψηλής ενέργειας πίσω στο ATP στις διάφορες θέσεις χρησιμοποίησης του, με τη βοήθεια της κινάσης της κρεατίνης.

Τουλάχιστον το 90% του ATP βρίσκεται στην κυτοσόλη (διαμερισματοποίηση του ATP). Σε καταστάσεις αυξημένου καρδιακού έργου το ATP της

κυτοσόλης διασπάται και προκύπτει ADP. Η αύξηση του ADP της κυτοσόλης προκαλεί έξαρση της αναπνοής των μιτοχονδρίων (ρυθμιστικός ρόλος του ADP), με επακόλουθο την αύξηση της παραγωγής ATP. Η φυσιολογική περιεκτικότητα της καρδιάς σε ADP είναι περίπου 0,5-1  $\mu\text{mol/gr}$  νωπού ιστού, αν και η πραγματική ποσότητα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω του ότι το μεγαλύτερο μέρος του ADP είναι συνδεδεμένο με ακτίνη ή με μυοσίνη και ελάχιστο ποσό παραμένει ελεύθερο στην κυτοσόλη (το ελεύθερο ADP υπολογίζεται μόνο 0,02  $\mu\text{mol/gr}$  νωπού ιστού). Η πλήρης αντίδραση της διάσπασης του ATP έχει ως εξής:



Το ADP που προκύπτει μπορεί:

- α) να ανασχηματίσει ATP με την κινάση της κρεατίνης
- β) να διασπασθεί περαιτέρω με την αδενυλοκινάση ως εξής:



- γ) να εισέλθει στα μιτοχόνδρια με την τρανσλοκάση του αδενυλο-νουκλεοτιδίου και να διεγείρει την αναπνοή.

Ο περαιτέρω μεταβολισμός του AMP μπορεί να αποδώσει IMP (μονοφωσφορική ινοσίνη) και αδενοσίνη. Η αδενοσίνη έχει αρκετούς και σημαντικούς ρόλους όπως την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων. Πέρα από αυτό όμως συνδεδεμένη με τους διαύλους καλίου και ασβεστίου, μέσω μιας πρωτεΐνης G, δρα ανασταλτικά στους κόμβους του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα η αδενοσίνη, μέσω των διαύλων καλίου, επιβραδύνει το φλεβοκόμβο και την αγωγή της διέγερσης μέσα από τον κολποκοιλιακό κόμβο (επιτυχής θεραπεία των παροξυσμικών υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών). Κατά τη διάρκεια αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας, η αδενοσίνη δρα με αρνητική παλίδρομη ρύθμιση (feedback), ελαττώνοντας το μεταβολισμό ή αυξάνοντας την αιματική ροή και τη διανομή του οξυγόνου. Επίσης η αδενοσίνη όπως και άλλες πουρίνες αποτελούν μέρη του DNA και RNA, ενώ σημαντικός είναι ο



προστατευτικός ρόλος της κατά την ισχαιμία, όπως θα αναφερθεί στο επόμενο κεφάλαιο.

Η σύνθεση αδενο-νουκλεοτιδίων (AMP, ADP, ATP) προκύπτει είτε με την οδό διάσωσης είτε de novo. Η οδός διάσωσης χρησιμοποιεί τα απαμινωμένα προϊόντα της διάσπασης όμως η μονοφωσφορική ινοσίνη, η ινοσίνη ή η υποξανθίνη και επαναδημιουργεί αδενο-νουκλεοτίδια. Τα πουρινικά νουκλεοτίδια μπορούν να συντίθενται de novo σε 10 βήματα ξεκινώντας από το φωσφοριβοσυλπυροφωσφατιδικό (PRPP) και τη γλουταμίνη, και προχωρώντας στο IMP, AMP έως και τα τριφωσφορικά νουκλεοτίδια. Η de novo σύνθεση είναι βραδεία γιατί απαιτούνται ώρες ή και ημέρες γι' αυτή, αλλά και δαπανηρή γιατί χρειάζονται 6 δεσμοί υψηλής ενέργειας για την παραγωγή ενός μορίου IMP.

# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Η λέξη ισχαιμία πρωτοχρησιμοποιήθηκε από το Rudolf Virchow το 1858, προερχόμενη από τις ελληνικές λέξεις ίσχο (εμπόδιο) και αίμα. Η έννοια όμως της ισχαιμίας, δηλαδή η δυσαναλογία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης έρχεται από ακόμη παλαιότερα, το 1809, από το Σκώτο ανατόμο και χειρουργό Burns.

Βασικό στοιχείο της ισχαιμίας είναι η ελλιπής προσφορά οξυγόνου προς τα μιτοχόνδρια με επακόλουθη μείωση της διαθέσιμης ενέργειας για το κυτόπλασμα. Με την εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων διεγείρεται ιδιαίτερα η γλυκόλυση και η γλυκογονόλυση αλλά όχι και η οξείδωση της γλυκόζης. Αντίθετα η οξείδωση των λιπαρών οξέων περιορίζεται και παρατηρείται συσσώρευση των μεταβολιτών τους. Γενικά μεταβολικές αλλοιώσεις ξεκινούν να εμφανίζονται σε αρτηριακές στενώσεις 60% και άνω.

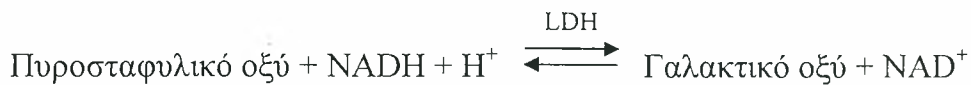
## α) Αναερόβια γλυκόλυση

Το φαινόμενο της γλυκόλυσης είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για την προστασία του μυοκαρδίου κατά την ισχαιμία. Για παράδειγμα ο μεταβολισμός του φλεβοκόμβου εξαρτάται πολύ από τη γλυκόλυση, με αποτέλεσμα να αναλαμβάνει καλύτερα μετά από παρατεταμένη ισχαιμία παρουσία γλυκόζης.

Κατά την υποξία η γλυκόλυση διεγείρεται (φαινόμενο Pasteur). Σε καταστάσεις όμως σοβαρής και παρατεταμένης ισχαιμίας τα προϊόντα της γλυκόλυσης συσσωρεύονται και περιορίζεται η προσφορά – χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Μια από τις αιτίες της διέγερσης της γλυκόλυσης στη ελαφριά ισχαιμία, είναι η διέγερση των μεταφορέων της γλυκόζης οι οποίοι αυξάνουν την πρόσληψη αυτής. Παράλληλα όμως διασπάται και γλυκογόνο, προσδίδοντας παραπάνω γλυκόζη.

Το πυροσταφυλικό οξύ που προκύπτει στα πλαίσια της αναερόβιας γλυκόλυσης ανάγεται σε γαλακτικό οξύ παρουσία της γαλακτικής αφυδρο-

γονάσης (LDH) και του συνενζύμου NADH. Σύμφωνα με το νόμο της δράσης των μαζών όσο τα τελικά προϊόντα μιας χημικής αντίδρασης αθροίζονται στο χώρο της αντίδρασης τόσο περισσότερο ο ρυθμός αυτής τείνει να μηδενιστεί. Έτσι όσο αθροίζεται το πυροσταφυλικό και το NADH, εφόσον δεν μπορούν να προωθηθούν στην αναπνευστική αλυσίδα (οξειδωτική φωσφορυλίωση), λόγω έλλειψης οξυγόνου, αντιδρούν μεταξύ τους,



Η παραπάνω αντίδραση είναι πολύ σημαντική γιατί παράγεται γαλακτικό οξύ, το οποίο ως καύσιμο μπορεί να καλύψει τις ενεργειακές ανάγκες για λίγα λεπτά, και αναγεννάτε NAD<sup>+</sup>. Βασική ιδιότητα της αντίδρασης είναι ότι μπορεί να αναστραφεί υπό αερόβιες συνθήκες ώστε να παραχθεί και πάλι πυροσταφυλικό οξύ.

Απαραίτητη προϋπόθεση αλλά και έναυσμα για την επιτάχυνση της γλυκόλυσης στην ελαφριά και μέτρια ισχαιμία είναι η αυξημένη δραστηριότητα δύο ενζύμων, της φωσφοφρουκτοκινάσης (PFK) και της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης. Σε καταστάσεις ισχαιμίας τα αποθέματα ATP εξαντλούνται, ενώ αντίθετα τα ADP, AMP και P<sub>i</sub> αυξάνουν. Η δραστηριότητα της PFK αυξάνει και κατ' επέκταση και η γλυκόλυση, όταν το ένζυμο συνδέεται σε αλλοστερικές θέσεις με τους παραπάνω μεταβολίτες του ATP. Επίσης αυξάνεται και η δραστική ουσία της 2,6 – διφωσφορικής φρουκτόζης. Η δεύτερη βαθμίδα ενίσχυσης της γλυκόλυσης είναι στο επίπεδο του ενζύμου αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, όπου από την 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη προκύπτει το 1,3 διφωσφογλυκερικό. Αντίθετα σε βαριά ισχαιμία η γλυκόλυση αναστέλλεται στο επίπεδο των παραπάνω ενζύμων.

Παρόλη τη διέγερση της γλυκόλυσης στην ισχαιμία η τελική απόδοση σε ενέργεια υπολείπεται σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα για να παράγει η αναερόβια γλυκόλυση τόσο ATP όσο παράγεται υπό αερόβιες συνθήκες, απαιτείται επιτάχυνση της γλυκόλυσης κατά 20 φορές περίπου. Αν και μειωμένο λοιπόν το ATP από την αναερόβια γλυκόλυση έχει δυνατότητα να περιορίζει την

ισχαιμική σύσπαση και την ισχαιμική βλάβη σύμφωνα με πολλές πειραματικές μελέτες, και να διατηρεί το πρηνές των διαφόρων ιόντων.

Κατά τη διάρκεια ελαφριάς ισχαιμίας τα τελικά προϊόντα της γλυκόλυσης εκπλένονται από τα κύτταρα, ενώ σε βαριά ισχαιμία αυτά συσσωρεύονται αναστέλλοντας τελικά τη γλυκόλυση.

## **β) Ο μεταβολισμός των λιπιδίων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο**

Κατά την ισχαιμία αναστέλλεται η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων, λόγω αναστολής της μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Παράλληλα αυξάνονται τα τριγλυκερίδια των ιστών. Αυτό οφείλεται στο ότι στην ισχαιμία αυξάνουν τα επίπεδα της 3-φωσφορικής γλυκερόλης με αποτέλεσμα να αυξάνει η σύνθεση τριγλυκεριδίων. Συγχρόνως από την άθροιση λιπαρών οξέων ενισχύεται η σύνθεση λίπους στις λιπαποθήκες με σύγχρονη αύξηση της ήδη αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου.

Η «σπατάλη» οξυγόνου στα πλαίσια του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων έχει αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, σε αναερόβιες όμως συνθήκες γίνεται ακόμη εντονότερη γιατί εκλύονται κατεχολαμίνες οι οποίες με τη σειρά τους προωθούν τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και αυξάνεται η συσσώρευση των λιπαρών οξέων.

Μία σημαντική παρατήρηση είναι ότι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρές επιπλοκές, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων στο αίμα, η δε θνητότητα φαίνεται να συσχετίζεται με το επίπεδό τους στο αίμα.

Από την αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στην ισχαιμία, προκύπτει συσσώρευση των ενδοκυττάρων ελεύθερων λιπαρών οξέων, των ακυλCoA και της ακυλκαρνιτίνης.

Τα ενεργοποιημένα λιπαρά οξέα (ακυλCoA) μακράς αλύσου, μπορεί να συσσωρεύονται μέσα και έξω από τα μιτοχόνδρια, καθώς ο ρυθμός της οξειδωσης στα μιτοχόνδρια ελαττώνεται. Η συσσώρευση ακυλCoA αποτελεί

γεγονός με κρίσιμη σημασία στην αναστολή της αντίδρασης της τρανσλοκάσης του αδενινο-νουκλεοτιδίου, παρά τις επιφυλάξεις που έχουν διατυπωθεί. Επίσης τα ακυλCoA μακράς αλύσου μπορεί να είναι υπεύθυνα για τον αποσυντονισμό της συσταλτικής λειτουργίας και της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στη μετα-ισχαιμική καρδιά.

Σε απομονωμένες καρδιές ποντικών τα ελεύθερα λιπαρά οξέα δρουν απευθείας αρρυθμογενετικά, ακόμη και σε απουσία ισχαιμίας, εφόσον το μοριακό κλάσμα των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς την αλβουμίνη είναι αρκετά υψηλό.<sup>16</sup> Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορεί να ευθύνονται για την αύξηση του κυκλικού AMP (cAMP) με το οποίο προάγονται οι ασβέστιο-εξαρτώμενες αρρυθμίες της επαναιμάτωσης.<sup>17</sup> Επίσης η συσσώρευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πορεία της ισχαιμίας μπορεί να προκαλέσει ανώμαλη διάνοιξη των διαύλων  $K^+$  και βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας.<sup>18</sup>

Ένας ακόμη βασικός μεταβολίτης που αθροίζεται με την αναστολή της οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι η ακυλκαρνιτίνη συμβάλλοντας ουσιωδώς στις καταστροφικές επιδράσεις της ισχαιμίας. Στη φυσιολογική καρδιά η συγκέντρωση της ακυλκαρνιτίνης στην κυτοσόλη είναι πολύ χαμηλή, απουσιάζει δε πλήρως από τα μιτοχόνδρια. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας η συγκέντρωση της αυξάνει τόσο στην κυτοσόλη όσο και στα μιτοχόνδρια όπου ανέρχεται στα 2000  $\mu\text{mole/L}$ . Οι αυξήσεις μάλιστα αυτές είναι πολύ υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται για το ακυλCoA.

Η ακυλκαρνιτίνη έχει ιδιότητες που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία. Αυτή φαίνεται να αναστέλλει την αντλία ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου, την ανταλλαγή  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  στο σαρκείλημα και την αντλία  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , ενώ ενεργοποιεί τους διαύλους ασβεστίου.<sup>19,20</sup> Αυτές οι δράσεις μπορεί να επιφέρουν υπερφόρτιση της κυτοσόλης με ασβέστιο το οποίο σχετίζεται άμεσα με αρρυθμίες.<sup>21</sup>

Επίσης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης διασπώνται με τη δράση φωσφολιπασών οι οποίες ενεργοποιούνται από το  $\text{Ca}^{++}$ . Σύμφωνα με μια άποψη, η ισχαιμική βλάβη καθίσταται μη

αναστρέψιμη όταν η μοριακή δομή της κυτταρικής μεμβράνης υποστεί βλάβη που δεν μπορεί να επιδιορθωθεί. Από τη διάσπαση των φωσφολιπιδίων προκύπτουν τα λυσοφωσφολιπίδια τα οποία όταν συσσωρεύονται κατακρημνίζονται σε μικκύλια και στη συνέχεια μπορεί να επέλθει ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης. Τα λυσοφωσφολιπίδια και ιδιαίτερα η λυσοφωσφατυλχολίνη έχουν έντονα αρρυθμογόνο αποτέλεσμα.

Σύμφωνα με τα προηγούμενα, δείχθηκε σε ασθενείς με στηθάγχη ότι η αναστολή της λιπόλυσης με ένα ανάλογο του νικοτινικού οξέος όχι μόνο μείωσε τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκερόλης στο πλάσμα, αλλά περιόρισε και την κατάσπαση του ST – διαστήματος στην ηρεμία και στη διάρκεια της άσκησης.<sup>22</sup>

Επίσης υπό διερεύνηση είναι και η αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων μέσω του μαλονυλ-συνενζύμου Α (CoA).<sup>23,24</sup>

## **γ) Η μιτοχονδριακή λειτουργία στην ισχαιμία**

Τα μιτοχόνδρια έχουν δύο σημαντικούς ρόλους, την παραγωγή του ATP και τη συσσώρευση του ασβεστίου. Με τη συνεχή πρόσληψη του ασβεστίου συντελούν στη διατήρηση του επιπέδου του στην κυτοσόλη σε χαμηλή στάθμη σε καταστάσεις υπερφόρτισης με ασβέστιο. Στη συνέχεια τα μιτοχόνδρια πρέπει ν' αποδώσουν αυτό το ασβέστιο για να αποφευχθεί η δική τους φόρτιση.

Σε καταστάσεις αύξησης του ασβεστίου της κυτοσόλης όπως για παράδειγμα κατά την αύξηση του καρδιακού έργου επιτυγχάνεται η είσοδος του ασβεστίου στο μιτοχόνδριο. Η μεταφορά γίνεται με ηλεκτροφορετικό μηχανισμό προ το αρνητικό μιτοχονδριακό εσωτερικό (-180mV) σε σχέση με τη θετικότερη κυτοσόλη (-90mV). Το ασβέστιο σχετίζεται με τη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης κατά τη διάρκεια του καρδιακού έργου και την υδρόλυση του ATP. Επίσης το ασβέστιο διεγείρει τον κύκλο του Krebs, τις αφυδρογονάσεις της μιτοχονδριακής θεμέλιας ουσίας και συγκρατεί το redox των NAD-NADH για να είναι δυνατή η σύνθεση του ATP. Η απελευθέρωση ασβεστίου γίνεται με ένα



σύστημα «αντιμεταφοράς» όπου παράλληλα με την έξοδο ασβεστίου εισάγονται στο μιτοχόνδριο ιόντα Na.

Σύντομης διάρκειας ισχαιμία διαταράσσει την ομοιοστασία του  $Ca^{++}$  αλλά το μιτοχόνδριο διατηρεί τη λειτουργία του. Αντίθετα η παρατεταμένη ισχαιμία αλλά και η επαναιμάτωση αποτελούν αιτίες υπερφόρτισης του μιτοχονδρίου με  $Ca^{++}$ . Η περίσσεια του  $Ca^{++}$  επηρεάζει δυσμενώς το πρηνές των πρωτεϊνών εκατέρωθεν των μιτοχονδριακών μεμβρανών, με αποτέλεσμα περιορισμό της ικανότητας των μιτοχονδρίων για παραγωγή ATP. Δύο περίπου ιόντα ασβεστίου και ένα φωσφορικό ιόν αθροίζονται για κάθε ζεύγος ηλεκτρονίων που διέρχεται μέσα από κάθε θέση εξοικονόμησης ενέργειας της αναπνευστικής αλυσού. Το ασβέστιο συσσωρεύεται ως φωσφορικό ασβέστιο στην εσωτερική ουσία των μιτοχονδρίων και σχηματίζει κοκκιώδεις πυκνώσεις. Ο λόγος φωσφορυλίωσης / οξειδωση (P/O) ελαττώνεται, δηλαδή γίνεται σπατάλη οξυγόνου.

Ο φαύλος κύκλος που δημιουργείται καταργεί τη φυσιολογική συσπαστική λειτουργία και προκαλεί βλαβερές συνέπειες, εκτός από την παρεμπόδιση της παραγωγής ενέργειας όπως:

- απώλεια της δράσης αντιοξειδωτικών ενζύμων,
- δραστηριοποίηση των φωσφολιπασών,
- συσσώρευση ελευθέρων ριζών, προϊόντων αποδόμησης των λιπιδίων της μεμβράνης και παραγών των πρωτεϊνών.<sup>25</sup>

Τα μιτοχόνδρια διογκώνονται και αυτό αυξάνει τη διαπερατότητα της εσωτερικής τους μεμβράνης με αποτέλεσμα να αυξάνει η διαφυγή πρωτονίων, μειώνοντας έτσι την αποδοτικότητα της αναπνευστικής αλυσίδας και αποσυνδέοντας την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Το υψηλό μιτοχονδριακό  $Ca^{++}$  διανοίγει τους μιτοχονδριακούς πόρους μετάβασης, φαινόμενο που υποβοηθείται και από τα ανόργανα φωσφορικά (Pi), τα ακυλCoA με μακριές αλυσούς και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Η διάνοιξη αυτών των διαύλων εκπολώνει το μιτοχόνδριο και καταστρέφει την ηλεκτροχημική κλίση των πρωτονίων ( $H^+$ ) εμποδίζοντας έτσι την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Μαζί με την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c και την επακόλουθη ενεργοποίηση των οδών της κασπάσης, είναι τα γεγονότα που προηγούνται του κυτταρικού θανάτου.



Έχει αναφερθεί ότι μια δίαιτα πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) βελτιώνει το μιτοχονδριακό  $Ca^{++}$  και την πορεία του καθώς και την ανοχή στην ισχαιμία-επαναιμάτωση, μέσω αύξησης του κλάσματος ω-3 / ω-6 PUFA που βρίσκονται στη μιτοχονδριακή μεμβράνη.

### **δ) Η κατάσταση του ATP στο ισχαιμικό μυοκάρδιο**

Η καρδιά περιέχει φυσιολογικά 20  $\mu\text{mol ATP}$  ανά γραμμάριο νωπού ιστού.<sup>26</sup> Ο ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου είναι περίπου 80  $\mu\text{mol/min/g}$  νωπού ιστού και το κλάσμα φωσφορικών/οξυγόνο είναι κατά προσέγγιση 2,5.<sup>27</sup> Ο καρδιακός μυς ανανεώνει κάθε λεπτό περίπου 33  $\mu\text{mol}$  του ATP/g νωπού ιστού. Η επανασύνθεση ATP μετά τη διάσπασή του πρέπει να γίνεται γρήγορα γιατί χωρίς συνεχή αναπλήρωση τα ενδοκυττάρια αποθέματα του ATP θα μπορούσαν να εξαντληθούν σε λιγότερο από 1 λεπτό.

Η κατανομή της χρησιμοποίησης του ATP κατά το μεγαλύτερο ποσοστό 60-70% καταναλώνεται για τη συστολή και τα σχετικά με αυτή φαινόμενα (πρόσληψη ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο). Περίπου το 10-15% του ATP χρησιμοποιείται για την αντλία  $Na^+-K^+$ . Ένα ποσοστό μικρότερο του 5% καταναλώνεται για τη γένεση του δυναμικού ενέργειας και την αγωγή της διέγερσης. Ενώ πολύ μικρά ποσά τροφοδοτούν τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών, τους φαύλους κύκλους γλυκογόνου, τριγλυκεριδίων και τη σύνθεση πρωτεϊνών.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας τόσο η έλλειψη του οξυγόνου όσο και η υπερβολική κατανάλωση του ATP σε «φρούδους κύκλους» (αυξημένη διακίνηση ασβεστίου, διάσπαση-επανασύνθεση τριγλυκεριδίων και γλυκογόνου), μειώνει κατά πολύ τα επίπεδα του ATP.

Με τη διάσπαση του ATP με υδρόλυση, η οποία επιταχύνεται στην ισχαιμία, απελευθερώνονται κάποια προϊόντα διάσπασης. Τέτοιες ουσίες – προϊόντα διάσπασης είναι η αδενοσίνη, η ινοσίνη και η υποξανθίνη που μπορούν να διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη. Επίσης από τη διάσπαση του ATP προκύπτουν και πολλά ανόργανα φωσφορικά ( $P_i$ ). Έτσι στη διάρκεια περιοχικής ισχαιμίας παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των ανόργανων φωσφορικών

στο στεφανιαίο κόλπο. Η ταχεία αύξηση των  $P_i$  αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της ανοξίας του μυοκαρδίου. Μια τέτοια αύξηση των  $P_i$  μπορεί ειδικά να αυξάνει τη γλυκόλυση και να δρά ως υπόστρωμα για τη φωσφορυλάση β και τη διέγερση της γλυκογονόλυσης. Η υπέρμετρη συσσώρευση  $P_i$  στην ισχαιμία, κατά παράδοξο τρόπο, μπορεί να αναστείλει τη συσταλτικότητα και σε αυτό τον τρόπο να περιορίζει τις απαιτήσεις με οξυγόνο. Στην πραγματικότητα βέβαια, μόνο ένα μέρος των  $P_i$  προέρχονται από το ATP, ενώ το μεγαλύτερο μέρος προέρχεται από τη διάσπαση της φωσφοκρεατίνης.

Σήμερα επικρατεί ευρέως η άποψη ότι δεν είναι αυτή καθεαυτή η απώλεια του ATP που επιφέρει την ανεπάρκεια της λειτουργίας της συστολής, αλλά η ελαττωματική έκπλυση των μεταβολιτών όπως τα  $P_i$ , τα πρωτόνια κ.α. Βέβαια είναι ευνόητη η κρισιμότητα του ATP για τη διατήρηση του πρηνούς των ιόντων, όπως και για τη λειτουργία αντλιών (π.χ. αντλία  $Na^+-K^+$ ). Επίσης η παροχή ATP από γλυκόλυση μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του  $Ca^{++}$  μέσα στα κύτταρα. Ο περιορισμός της συστολής (σε ανοξία) σχετίζεται όχι τόσο με τις χαμηλές τιμές τριφωσφορικών ενώσεων, όσο με το ρυθμό παραγωγής ATP και φωσφοκρεατίνης που πέφτει.

Άλλωστε η τιμή του ATP δεν αποτελεί δείκτη της βαρύτητας της ισχαιμίας κι αυτό γιατί η σχέση πτώσης του ATP και ισχαιμίας δεν είναι γραμμική. Έτσι όταν η αιμάτωση περιορίζεται κατά 50%, το ATP δεν ελαττώνεται. Σε ελάττωση της αιμάτωσης κάτω του 20% το ATP ελαττώνεται κατά 30% σε 45 λεπτά και στη συνέχεια με αργότερο ρυθμό σε σχέση με το μάρτυρα. Όταν η ελάττωση της αιμάτωσης είναι κατά 20-50% υπάρχει σταθερή συσχέτιση με την ελάττωση του ATP. Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι φτάνουν 5 δευτερόλεπτα ισχαιμίας για να μειωθεί το ποσό της φωσφοκρεατίνης στο 35%.

Με την έλλειψη παροχής ATP κατά την ισχαιμία διαταράσσεται η διακίνηση των ιόντων του ασβεστίου, στο επίπεδο των μεμβρανών των κυττάρων και αναπτύσσεται ισχαιμική σύσπαση. Οι συσπάσεις αυτές αποφεύγονται όταν υπάρχει ATP από γλυκόζη. Η αύξηση της κυτοσόλης σε ασβέστιο λόγω ελλειπούς παροχής ATP οδηγεί σε αύξηση της διαστολικής τάσης.

## ε) Ο ρόλος της αδενοσίνης κατά την ισχαιμία

Σε καταστάσεις υποξίας, ισχαιμίας είτε πολύ έντονης καρδιακής λειτουργίας, προκαλείται διάσπαση φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας. Το ATP ελαττώνεται ενώ αυξάνουν τα προϊόντα αποδόμησης αυτού δηλ. τα ADP, AMP και Pi. Λόγω των συνθηκών αυτών ενεργοποιούνται οι οδοί που μετατρέπουν το AMP σε αδενοσίνη μέσω 5-νουκλεοτιδάσης. Το μεγαλύτερο μέρος της αδενοσίνης εξωκυτταρώνεται και προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων. Η αδενοσίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή κυρίως των μικρών αγγείων αντίστασης (δηλ. στεφ. μικροαγγεία < 100μ) και λιγότερο των μεγαλύτερων.<sup>28</sup> Η αδενοσίνη επίσης μπορεί να προκαλέσει ανασταλτική δράση στο φλεβοκόμβο και κολποκοιλιακό κόμβο, προκαλώντας αντίστοιχα φλεβοκομβική βραδυκαρδία και κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Έτσι, κατά την ισχαιμία, η αδενοσίνη που προέρχεται από τη διάσπαση του ATP μπορεί να επιδρά ως προστατευτικό αρνητικό ανατροφοδοτικό σήμα και να προκαλεί κολποκοιλιακό αποκλεισμό, να ελαττώνει το ρυθμό της ανταπόκρισης των κοιλιών και να εξοικονομεί την περιορισμένη παροχή του διαθέσιμου οξυγόνου. Η αδενοσίνη επίσης αναστέλλει την αδενυλοκυκλάση του μυοκαρδίου μέσω γουανιδίου που συνδέεται με τις πρωτεΐνες G και έτσι προστατεύει από την υπέρμετρη β-αδρενεργική διέγερση.<sup>29</sup> Η αναστολή των βραδέων διαύλων ασβεστίου που προκαλεί η αδενοσίνη μέσω των υποδοχέων A<sub>1</sub> του μυοκαρδίου, δρα προστατευτικά έναντι της βλάβης που προκαλείται από τις κατεχολαμίνες και αναστέλλει την ισχαιμική σύσπαση. Επίσης κάποιες μελέτες απέδειξαν έναν περισσότερο σοβαρό ρόλο της αδενοσίνης στην αυτορρύθμιση.<sup>30</sup>

Ένα πρόσφατο αξίωμα είναι ότι η αδενοσίνη που προέρχεται από τη διάσπαση του ATP ευθύνεται για τον πόνο κατά την ισχαιμία. Η χορηγούμενη αδενοσίνη ευθύνεται τόσο για τον πόνο στο στήθος όσο και για τον πόνο στην πύξη, καταστάσεις που μιμούνται δηλαδή τον ισχαιμικό αντίστοιχο πόνο. Η παραπάνω δυσμενής δράση της αδενοσίνης σε συνδυασμό με την προστατευτική της δράση (αγγειοδιαστολή, αρνητική ινότροπη δράση και μέγιστη συμμετοχή

στην ισχαιμική προετοιμασία της καρδιάς), καταλήγουν στο ότι μάλλον θα πρέπει να υπάρχει ο πόνος για να υπάρχει και όφελος (no pain, no gain).<sup>31</sup>

Σε καταστάσεις σοβαρής ισχαιμίας δε γίνεται έκπλυση των προϊόντων διάσπασης των αδενινονουκλεοτιδίων και συσσωρεύονται ανόργανα φωσφορικά. Η συσσώρευση των ανόργανων φωσφορικών μειώνει την ανάπτυξη δύναμης.<sup>32</sup> Και ενώ κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας η αδενοσίνη έχει προστατευτικό ρόλο, στην επαναιμάτωση η αδενοσίνη και τα προϊόντα της εύκολα εκπλένονται, αναπληρώνοντας έτσι τις δεξαμενές των νουκλεοσιδίων για την επανασύνθεση ATP. Όταν η αναπλήρωση του ATP είναι κάτω του 20% σε σχέση με το μάρτυρα, μέσω παρατήρησης σεσημασμένων φωσφορικών, υπάρχει συσχέτιση με μη αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη και νέκρωση.<sup>33</sup>

Ιδιαίτερα καθοριστικός είναι ο ρόλος της αδενοσίνης στην ισχαιμική προετοιμασία (preconditioning) του μυοκαρδίου όπου μαζί με την εκλυόμενη βραδυκίνη, τα οπιοειδή και τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου επηρεάζουν τις πρωτείνες G και τις φωσφολιπάσες οδηγώντας σε ενεργοποίηση των ισοενζύμων της πρωτεϊνικής κινάσης C, του πρώτου στοιχείου δηλαδή, που λαμβάνει μέρος προστατευτικά μαζί με την κινάση της τυροσίνης. Η πρωτεϊνική κινάση C και η κινάση της τυροσίνης ενεργοποιούν τις p42MAPK (mitogen activated protein kinase) και τις p38MAPK, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν την πρωτεΐνη της θερμικής καταπληξίας Hsp27 η οποία κοντρολάρει τον πολυμερισμό των ινιδίων της ακτίνης, σταθεροποιώντας έτσι τον κυτταροσκελετό.<sup>34</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πρωτεϊνική κινάση C πρέπει να φτάσει σε ουδό για να προσφέρει προστασία.

## **στ) Ιόντα, γαλακτικό οξύ, ελεύθερες ρίζες, κατεχολαμίνες: Δυνητικά ζημιογόνοι παράγοντες**

Όταν το οξυγόνο μειώνεται η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων υπολειτουργεί και ο λόγος των NADH / NAD<sup>+</sup> αυξάνει στην κυτοσόλη. Η μείωση αυτή του redox είναι ένα λάκτισμα για την παραγωγή ATP με οξειδωτική φωσφορυλίωση. Συγχρόνως προκύπτουν πρωτόνια (H<sup>+</sup>) από την

υδρόλυση του ATP και όχι από την παραγωγή του γαλακτικού.<sup>35,36</sup> Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε ενδοκυττάρια οξέωση, υπερφόρτιση με  $\text{Na}^+$  και συνεπώς υπερφόρτιση με  $\text{Ca}^{++}$ .

Η κυτταρική οξέωση μειώνει την ανάπτυξη καρδιακής πίεσης,<sup>37</sup> ενώ παράλληλα προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες.<sup>38</sup> Μια κύρια αιτία της μειωμένης συσταλτικής ισχύος από την οξέωση είναι η μείωση της ανταπόκρισης των συσταλτικών πρωτεϊνών στα ιόντα  $\text{Ca}^{++}$ . Αυτή οφείλεται κυρίως σε μείωση της σύνδεσης των ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  στην τροπονίνη C καθώς τα πρωτόνια ανταγωνίζονται τα ιόντα  $\text{Ca}^{++}$  στις θέσεις σύνδεσης των  $\text{Ca}^{++}$ . Σημαντικό είναι ότι η οξέωση μειώνει το ρεύμα των ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  πυροδοτώντας έτσι την απελευθέρωση ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο.<sup>39</sup> Οι αρχικές συνέπειες της οξέωσης μπορεί να αποτελούν μια προσπάθεια προσαρμογής του μυοκαρδίου (με μείωση της συσταλτικής ισχύος παράλληλα με την μείωση της παραγωγής ενέργειας - αρνητική ινότροπη δράση και θετική χρονότροπη δράση των πρωτονίων). Από την άλλη μεριά όμως η παρατεταμένη και σοβαρή οξέωση είναι ιδιαίτερα επιβλαβής μέσω ενεργοποίησης των λυσοσωμάτων.

Σε καταστάσεις σοβαρής ισχαιμίας δε μπορεί να γίνει έκπλυση του γαλακτικού οξέος, ενώ το ενδοκυττάριο pH πέφτει ακόμη περισσότερο και τελικά μειώνεται ο ρυθμός της γλυκόλυσης λόγω της αναστολής της φωσφοφρουκτοκινάσης από τα πρωτόνια.<sup>40</sup>

Κατά την αναερόβια γλυκόλυση ενός μορίου γλυκόζης προκύπτουν 2 πρωτόνια ( $2\text{H}^+$ ). Αντίθετα κατά την οξειδωση της γλυκόζης δεν παράγεται κανένα πρωτόνιο. Ένας άλλος μηχανισμός συσσώρευσης πρωτονίων είναι η μειωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης μέσω αναστολής του συμπλέγματος της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού οξέος (PDH). Τα λιπαρά οξέα φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό αρνητικό ρόλο σ' αυτό. Γι' αυτό και για την αποκατάσταση της φυσιολογικής συσταλτικής λειτουργίας είναι απαραίτητη η επαναφορά σε φυσιολογικά επίπεδα της οξειδωσης της γλυκόζης.<sup>41</sup>

Πιο συγκεκριμένα η αναστολή της οξειδωσης της γλυκόζης από τα λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο φορτίο πρωτονίων στην καρδιά κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου στην οποία η καρδιά προσπαθεί να ανανήψει



από την οξείδωση που συνέβηκε στη διάρκεια της ισχαιμίας. Αυτό μπορεί να συνεισφέρει αργότερα στην υπερφόρτιση με  $\text{Ca}^{++}$  κατά την επαναιμάτωση, αν και μέχρι σήμερα δεν έχει καθοριστεί εάν η υψηλή συγκέντρωση λιπαρών οξέων επιταχύνει την υπερφόρτιση με  $\text{Ca}^{++}$  στην επαναιμάτωση.<sup>42</sup> Γεγονός πάντως είναι ότι η αναστολή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων είτε άμεσα με έναν απευθείας αναστολέα είτε έμμεσα μέσω προώθησης της γλυκόλυσης οδηγεί σε λιγότερη συσσώρευση πρωτονίων. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των μεταβολικών παρεμβάσεων είναι μια σημαντική αύξηση στην καρδιακή λειτουργία και αποδοτικότητα.<sup>43</sup>

Βέβαια και τα ίδια τα μυοκαρδιακά κύτταρα διαθέτουν πολλαπλούς αμυντικούς μηχανισμούς έναντι της οξέωσης. Ένας από αυτούς τους κύριους μηχανισμούς είναι η μεταφορά μηλικού – ασπαρτικού, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την μεταφορά ανηγμένων ισοδυνάμων από το κυτταρόπλασμα στα μιτοχόνδρια για χρήση από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Κατά τη διάρκεια όμως της ισχαιμίας και της υπερφόρτισης με πρωτόνια μειώνεται η δραστηριότητα του μηχανισμού μεταφοράς μηλικού-ασπαρτικού. Η εμμένουσα διαταραχή του μηχανισμού αυτού στην επαναιμάτωση μετά την ισχαιμία έχει ενοχοποιηθεί ως μηχανισμός για τη μείωση της συσταλτικότητας στο «απόπληκτο» μυοκάρδιο (stunned), με συνέπεια την αύξηση της ενδοκυττάριας οξέωσης.

Κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης το ενδοκυττάριο pH γρήγορα επανέρχεται αν και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των ενδοκυττάριας ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{++}$ , συνεισφέροντας έτσι στη μετα-ισχαιμική συστολική δυσλειτουργία.<sup>44,45</sup> Μια σειρά από μελέτες έδειξαν ότι η ενδοκυττάρια οξέωση κατά τη διάρκεια σοβαρής ισχαιμίας, αυξάνει τη διαμεμβρανική ανταλλαγή  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης.<sup>46,47</sup> Η επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάριας  $\text{Na}^+$  διεγείρει την ανταλλαγή  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  μέσω του σαρκειλήματος. Ένας υψηλός ρυθμός ανταλλαγής  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτιση με  $\text{Ca}^{++}$  και κυτταρικό θάνατο.<sup>48</sup> Βέβαια μια ελάττωση της παραγωγής πρωτονίων από το μεταβολισμό της γλυκόζης κατά την επαναι-



μάτωση, μέσω διέγερσης της οξειδωσης της γλυκόζης, μπορεί σημαντικά να βελτιώσει την καρδιακή απόδοση.<sup>49</sup>

Αναφορικά με το ιόν του  $\text{Ca}^{++}$  φαίνεται να είναι σε φυσιολογικές συνθήκες ένας από τους πρωτεύοντες μεσολαβητές της σύζευξης διέγερσης-σύσπασης. Επιπλέον πολλά ένζυμα που υδρολύουν το ATP ενεργοποιούνται από ιόντα  $\text{Ca}^{++}$ . Το ασβέστιο είναι ένας συμπαράγοντας για τις διασταυρούμενες γέφυρες της ακτομυοσίνης και τις αφυδρογονάσες του μιτοχονδρίου.

Πιστεύεται ότι η υπερφόρτιση της κυτοσόλης με  $\text{Ca}^{++}$  συμβαίνει ως απάντηση στην ισχαιμία, την επαναιμάτωση και την υπέρμετρη διέγερση με κατεχολαμίνες. Η υπερφόρτιση με ασβέστιο οδηγεί σε υπέρμετρη διάσπαση ATP λόγω αυξημένης δραστηριότητας του μηχανισμού της συστολής σε απάντηση προς το ασβέστιο. Εντούτοις υπερφόρτιση με  $\text{Ca}^{++}$  συμβαίνει και με φυσιολογικό το επίπεδο του ATP στο μυοκάρδιο. Μετρήσεις του ενδοκυττάριου ασβεστίου στην ισχαιμία έδειξαν ότι η μείωση της δύναμης της συστολής δεν οφείλεται στην παροδική διαταραχή του  $\text{Ca}^{++}$  αλλά είναι το αποτέλεσμα της αλλαγής της ευαισθησίας (μείωση) των συσπαστικών πρωτεϊνών στο  $\text{Ca}^{++}$ .<sup>50</sup>

Η κατάσταση υπέρμετρης συστολής που οδηγείται το μυοκαρδιακό κύτταρο είναι η ισχαιμική σύσπαση. Σε καταστάσεις σοβαρής ισχαιμίας που ακολουθούνται από επαναιμάτωση αυξάνει η διαπερατότητα του σαρκελήματος για το  $\text{Ca}^{++}$ . Επίσης η απορρόφηση του Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μειώνεται, ενώ τόσο η κυτοσόλη όσο και τα μιτοχόνδρια συσσωρεύουν  $\text{Ca}^{++}$ .

Η συσσώρευση των  $\text{Ca}^{++}$  στο μιτοχόνδριο χρειάζεται έστω μια μερική λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας, της οποίας η δραστηριότητα χάνεται σε 90 λεπτά ισχαιμίας. Μ' αυτό τον τρόπο βέβαια καταναλώνεται περισσότερο οξυγόνο και αυτό επιβαρύνει την ισχαιμία. Υπάρχει επίσης και η δυνατότητα η περίσσεια του  $\text{Ca}^{++}$  να κατακρημνίζεται και να εξωκυτταρώνεται μέσω του σαρκεληματικού μηχανισμού. Με τους παραπάνω μηχανισμούς ευνοείται η επιβίωση του «τραυματισμένου» καρδιακού κυττάρου.<sup>51</sup>

Άλλες βλαπτικές δράσεις της υπερφόρτισης με  $\text{Ca}^{++}$  είναι η ενεργοποίηση πρωτεασών, φωσφολιπασών και του κύκλου του αραχιδονικού οξέος έχοντας ως αποτέλεσμα τη βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, της διάσπαση της

λυσοσωμικής μεμβράνης και την καταπίεση της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.<sup>52</sup> Επειδή το ενδοκυττάριο ασβέστιο συγκεντρώνεται σε εστίες παρά ομοιόμορφα, αυτό δημιουργεί ανώμαλα ρεύματα, με αποτέλεσμα αρρυθμιογένεση.

Κατά τη φάση της επαναιμάτωσης μετά την ισχαιμία η υπερφόρτιση του μυοκυττάρου με  $\text{Ca}^{++}$  διαρκεί λίγα μόλις λεπτά (αρχική φάση επαναιμάτωσης), γιατί τα επίπεδα του  $\text{Ca}^{++}$  γρήγορα επανέρχονται στο φυσιολογικό κατά την όψιμη φάση της επαναιμάτωσης, κυρίως μέσω της ανταλλαγής  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ . Παρόλα αυτά όμως η συστολική λειτουργία της καρδιάς επανέρχεται σταδιακά. Παραδόξως δηλαδή υπάρχει μια αναστρέψιμη συστολική λειτουργία αρχικά με περίσσεια ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  και στη συνέχεια με φυσιολογική τιμή ιόντων  $\text{Ca}^{++}$  (calcium paradox).<sup>53,54</sup> Μια θεωρία που προσπαθεί να εξηγήσει το φαινόμενο μιλά για ελάττωση της ευαισθησίας των μυοϊνιδίων στο  $\text{Ca}^{++}$  λόγω απευθείας τοξικής δράσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στις συσταλτές πρωτεΐνες και τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς τους.<sup>55</sup> Βέβαια αυτή η ερμηνεία δε δικαιολογεί την θετική απάντηση στην ινότροπη διέγερση του «απόπληκτου» μυοκαρδίου.<sup>56</sup>

Μια δεύτερη εξήγηση μπορεί να είναι το γεγονός ότι η περίσσεια του  $\text{Ca}^{++}$  αθροίζεται εκλεκτικά στα μιτοχόνδρια και κοντά στο σαρκείλημα, ενώ το σαρκοπλασματικό δίκτυο έχει «εκπλυθεί» ουσιαστικά από το αυτό, λόγω αναστολής των αντλιών της μεμβράνης του από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Έτσι και δε μπορεί να γίνει ταχεία διακίνηση  $\text{Ca}^{++}$  προς τις συσταλτές πρωτεΐνες και αντίστροφα με αποτέλεσμα συστολική και διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

Επίσης κατά την έναρξη της επαναιμάτωσης τα ιόντα  $\text{Ca}^{++}$  ενοχοποιούνται για εμφάνιση πυροδοτούμενης δραστηριότητας από όψιμες μετεκπολώσεις της φάσης 4 του δυναμικού ενέργειας και άρα αρρυθμιογένεση.<sup>57</sup>

Η διατήρηση χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $\text{Na}^+$  και η αύξηση της απόσπασης  $\text{Ca}^{++}$  μέσω δράσης της  $\text{Ca}^{++} - \text{ATPάσης}$  του σαρκοπλασματικού δικτύου και του σαρκείληματος μπορεί να βελτιώσει την ανοχή του ιστού στην ισχαιμία και τη συστολική λειτουργία κατά την επαναιμάτωση. Χρησιμοποιώντας τη γλυκόζη και διατηρώντας τη ροή αυτής, είναι σημαντική η συμβολή

στη μείωση της «αποπληξίας» στις απομονωμένες καρδιές μέσω ελέγχου του κυττοσολικού  $\text{Ca}^{++}$ .<sup>58</sup> Οι καρδιές στις οποίες χορηγούνται λιπαρά οξέα, είναι λιγότερο ικανές να ανανήψουν στην επαναιμάτωση σε σχέση μ' αυτές που λαμβάνουν γλυκόζη.<sup>59</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι η γλυκόλυση παρέχει ένα προστατευτικό αποτέλεσμα στην ισχαιμική ή/και επαναιματούμενη καρδιά μέσω ρύθμισης της ομοιόστασης του  $\text{Ca}^{++}$ ,<sup>60</sup> ενώ τα λιπαρά οξέα έχουν αντίθετα αποτελέσματα.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας η σταδιακή μεταφορά ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα παρουσιάζει πρόβλημα λόγω της αποσύζευξης της οξειδωτικής φωσφορυλίωση, αυτό οδηγεί σε διαφυγή ηλεκτρονίων από την αναπνευστική αλυσίδα. Τα ηλεκτρόνια αυτά αντιδρούν με το μοριακό οξυγόνο που έχει απομείνει και σχηματίζουν το υπεροξειδικό ανιόν.<sup>61</sup> Στα πρώτα στάδια της ισχαιμίας, η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου εξουδετερώνεται από την υπεροξειδική δισμουτάση, η οποία μετατρέπει το ανιόν του υπεροξειδίου σε υπεροξειδίο του υδρογόνου, στο οποίο στη συνέχεια επιδρά η καταλάση και η υπεροξειδάση και αποδίδεται νερό και μοριακό οξυγόνο. Η αναγωγή του γλουταθείου επίσης βοηθά στην απομάκρυνση εφεδρικών ηλεκτρονίων με παραγωγή αναχθέντος γλουταθείου. Όσο περισσότερο διαρκεί η ισχαιμία, τόσο μειώνεται η δράση της υπεροξειδικής δισμουτάσης αφήνοντας τα μιτοχόνδρια απροστάτευτα στην τοξική δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Ιδιαίτερες θέσεις παραγωγής του υπεροξειδικού ανιόντος είναι η ουβικινόνη και το κυτόχρωμα β της αναπνευστικής αλυσού καθώς και το σύστημα της NADPH – αφυδρογονάσης του μιτοχονδρίου.

Η δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στη γλυκόλυση είναι ανασταλτική μέσω αναστολής της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, μέσω μείωσης των επιπέδων του συνενζύμου NAD της αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης και τέλος μέσω μείωσης του pH του κυττάρου.

Η παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου παρεμποδίζει τη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση μέσω αναστολής της δράσης της ATP-συνθετάσης.

Τα παραπάνω φαινόμενα που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του ATP.

Η δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ιδιαίτερα του υπεροξειδικού ανιόντος και της υδροξυλικής ρίζας, κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας αλλά και της επαναιμάτωσης, στην κυτταρική μεμβράνη, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό λιποϋδροϋπεροξειδίων (LOOH). Τα λιποϋδροϋπεροξειδία αποτελούν συνένζυμα της κυκλοξυγενάσης και η αύξησή τους προκαλεί την ενεργοποίηση του καταβολικού δρόμου του αραχιδονικού οξέος. Τα λιποϋδροϋπεροξειδία επίσης εμποδίζουν τη δράση της συνθετάσης της προστακυκλίνης I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), ευνοούν το σχηματισμό της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> των αιμοπεταλίων (TxA<sub>2</sub>) (θρομβογένεση) και επιδεινώνουν έτσι την ισχαιμία.

Ιδιαίτερα ευαίσθητες ενώσεις στην τοξική δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου είναι πρωτεΐνες – ένζυμα του μυοκαρδιακού κυττάρου που διαθέτουν αμινοξέα με θειολομάδες (-SH). Πιο συγκεκριμένα τέτοια ένζυμα βρίσκονται στο σαρκεΐλημα και στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου ρυθμίζοντας τη διακίνηση του Ca<sup>++</sup>. Στα ένζυμα αυτά ήδη από την ισχαιμία και λόγω της ελάττωσης του ATP περιορίζεται η λειτουργία, το φαινόμενο αυτό όμως παραμένει και στην επαναιμάτωση παρόλη την επανασύνθεση ATP λόγω της ανασταλτικής δράσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Γι' αυτό το λόγο σημαντική είναι η συμβολή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην υπερφόρτιση του μυοκαρδιακού κυττάρου με ασβέστιο, η οποία έχει ήδη αρχίσει από τη φάση της ισχαιμίας λόγω εξάντλησης του ATP.

Γεγονός πάντως είναι ότι για την αρρυθμογένεση τον εναρκτήριο μηχανισμό αποτελεί η υπερφόρτιση με Ca<sup>++</sup> λόγω του ότι τα ενζυμικά συστήματα που σχετίζονται με τη διακίνηση του είναι τα πλέον ευπρόσβλητα, σε αντίθεση με την υπεροξειδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης που είναι μια αρρυθμογενετική μεν, χρονοβόρος δε διαδικασία (ολοκληρώνεται σε 5-10 λεπτά).

Επίσης ένα σημείο που χρειάζεται ακόμη περισσότερη διευκρίνιση είναι ο τρόπος συμμετοχής της βλάβης του DNA και RNA από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, στις συνέπειες της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης.<sup>62</sup>

Γενικά οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ανεξάρτητα από το μηχανισμό μυοκαρδιακής βλάβης κατά την επαναιμάτωση δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν νέκρωση, σε περιοχές με αναστρέψιμη βλάβη των μυοκαρδιακών κυττάρων. Αντίθετα επιταχύνουν τη νέκρωση σε περιοχές με μη αναστρέψιμη βλάβη.<sup>63</sup> Είναι σημαντικό το ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση καταστρέφοντας πρωτεΐνες και τη δομή της μεμβράνης μπορεί να σηματοδοτήσουν δρόμους που οδηγούν στην απόπτωση.<sup>64</sup>

Βασικός υποκινητής των βλαβερών μεταβολικών αλλαγών που συμβαίνουν στην ισχαιμία είναι η αυξημένη έκλυση κατεχολαμινών. Οι κατεχολαμίνες μέσω διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων ενεργοποιούν το cAMP το οποίο σχετίζεται με την αύξηση των ρευμάτων  $Ca^{++}$  και τις επακόλουθες διαταραχές αγωγιμότητας. Οι κατεχολαμίνες επίσης δρουν στον λιπώδη ιστό και προκαλούν λιπόλυση και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Δρώντας στα β-κύτταρα του παγκρέατος προκαλούν μερική αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ φαίνεται ότι αυξάνουν τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Η ταχεία εξέλιξη των παραπάνω «φρουδών» κύκλων οδηγεί σε υπερκατανάλωση οξυγόνου, τη λεγόμενη «σπατάλη οξυγόνου» που προκαλείται από κατεχολαμίνες. Γι' αυτό το λόγο η ρύθμιση της κατεχολαμινικής απάντησης στη μυοκαρδιακή ισχαιμία θα μπορούσε να έχει σημαντικά πλεονεκτήματα.

Η άθροιση του γαλακτικού οξέος στα πλαίσια της αναερόβιας γλυκόλυσης, επίσης έχει προταθεί ως ένας ζημιογόνος μηχανισμός μέσω:

- 1) ελαττωμένης συσταλτικής δραστηριότητας στην ισχαιμική ζώνη,
- 2) προαγωγής της βλάβης των μιτοχονδρίων,
- 3) περιορισμού της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας,
- 4) αναστολής της γλυκόλυσης στο επίπεδο της γλυκεραλδεύδο 3-φωσφορικής αφυδρογονάσης.

Οι παραπάνω επιδράσεις δεν φαίνεται να οφείλονται σε πρωτόνια, ενώ παρατηρούνται με τη χορήγηση γαλακτικού.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι σε μια μείωση ~20-30% της στεφανιαίας ροής προκύπτει γρήγορη μείωση του μηχανικού έργου, με μια μείωση του ATP και



της φωσφοκρεατίνης και μια παροδική καθαρή παραγωγή γαλακτικού από το μυοκάρδιο. Μετά από μια περίοδο 30-90 λεπτών η παραγωγή του γαλακτικού μειώνεται<sup>65</sup> και γίνεται μια μερική αποκατάσταση των επιπέδων του ATP,<sup>66</sup> αλλά η συστολική λειτουργία δεν επανέρχεται στο φυσιολογικό. Η αποκατάσταση της αιματικής ροής στα φυσιολογικά επίπεδα έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση και της συσπαστικής λειτουργίας. Σημαντικό είναι ότι η φαρμακολογική αναστολή της παραγωγής του γαλακτικού μέσω ενεργοποίησης της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης με διχλωροακετοξικό (DCA), δε βελτιώνει τη μηχανική λειτουργία. Άρα η ελάττωση της μηχανικής λειτουργίας κατά την αρχική ώρα της ισχαιμίας δεν οφείλεται στην επιτάχυνση της αναερόβιας γλυκόλυσης.<sup>67</sup> Βέβαια σε πιο σοβαρή ισχαιμία (μείωση της ροής >70%) υπάρχει μεγαλύτερη συσσώρευση γαλακτικού, ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι σε μείωση τη στεφανιαίας ροής 60% δεν υπήρχε σημαντική επίδραση στην δράση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης ανεξάρτητα από την παραγωγή του γαλακτικού.<sup>68</sup> Τέλος σημαντική είναι η παρατήρηση ότι σε συνθήκες ισχαιμίας – επαναιμάτωσης περισσότερο οξυγόνο δαπανάται για τη σύσπαση παρουσία υψηλής ποσότητας γαλακτικού σε σχέση με την παρουσία πρωτονίων. Μπορεί να βγει δηλαδή το συμπέρασμα ότι για παρόμοια ελάττωση της συστα-λτικότητας, υψηλό γαλακτικό προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες, πιθανά δρώντας σε κάποιο σημείο της διαδρομής της χρησιμοποίησης του οξυγόνου, σε αντίθεση με το αποτέλεσμα που προκαλούν οι υψηλές τιμές πρωτονίων που φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμο.<sup>69</sup>

## **ζ) Προστατευτικοί παράγοντες στην ισχαιμία - επαναιμάτωση**

### **❖ Η ινσουλίνη – Το γλυκογόνο**

Εκτός από τον κύριο λόγο μεταφοράς της γλυκόζης στο εσωτερικό του μυοκαρδιακού κυττάρου, η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα της εξοκινάσης και της συνθετάσης του γλυκογόνου προωθώντας έτσι τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και τη γλυκογονογένεση. Από την άλλη μεριά η



ινσουλίνη μειώνει τα επίπεδα των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αλλά και το ρυθμό οξειδωσης των λιπαρών οξέων, αποτρέποντας έτσι την ενεργοποίηση της κινάσης της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης από το NADH και το ακετυλ-CoA. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και ενίσχυση της οξειδωσης του πυροσταφυλικού.

Σημαντική είναι η αναστολή που προκαλεί η ινσουλίνη στην AMP πρωτεϊνική κινάση (AMPK).<sup>70</sup> Η AMPK είναι πολύ ενεργή στον καρδιακό ιστό<sup>71</sup> και λειτουργεί ως «μετρητής καυσίμων». Πιο συγκεκριμένα αναστέλλοντας η ινσουλίνη την AMPK, αυξάνονται τα επίπεδα του μαλόνυλCoA το οποίο αναστέλλει την καρνιτινική παλμιτοϋλοτρανσφεράση (CPT)-1 και άρα την πρόσληψη των λιπαρών οξέων από τα μιτοχόνδρια.<sup>72</sup> Με αυτόν τον τρόπο δεν προωθείται η οξειδωση των λιπαρών οξέων στη φάση της επαναιμάτωσης.

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας η ινσουλίνη αποτελεί ρυθμιστή του μεταβολισμού του γλυκογόνου, ενώ αυτό φαίνεται να σχετίζεται και με αντίστοιχη ρύθμιση στην ανοχή στην ισχαιμία. Φαίνεται ότι μεταβολικές παρεμβάσεις με ινσουλίνη και γαλακτικό ανεβάζουν τα επίπεδα του γλυκογόνου και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές, όπως η ισχαιμική προετοιμασία (preconditioning), προστατεύοντας την καρδιά από ισχαιμικές βλάβες.<sup>73</sup>

Η ινσουλίνη μέσω απευθείας δράσης της στο αγγειακό σύστημα<sup>74</sup> βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου και μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις. Επίσης ασκεί ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο.<sup>75</sup>

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες σε ζώα η ινσουλίνη βελτιώνει την τμηματική συσπαστική λειτουργία στο ισχαιμικό μυοκάρδιο χωρίς να προκαλεί υπολογίσιμη αύξηση των προϊόντων της αναερόβιας γλυκόλυσης.<sup>76</sup>

Η ινσουλίνη ακόμη και μόνη της αποτελεί το μεγαλύτερο πρωταγωνιστή στην καρδιοπροστασία όταν χορηγείται στη φάση της επαναιμάτωσης.<sup>77</sup> Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι η ινσουλίνη μειώνει το βαθμό της απόπτωσης, όπως επίσης και ποικίλοι αυξητικοί παράγοντες μειώνουν την επαγωγή του ίδιου φαινομένου.<sup>78,79</sup> Αυτό το καρδιοπροστατευτικό αντιαποπτωτικό αποτέλεσμα προκύπτει μέσω των οδών της κινάσης της τυροσίνης και

της PI3- κινάσης. Φαίνεται λοιπόν ότι το βασικό συστατικό της κυτταρικής επιβίωσης που προκαλεί η ινσουλίνη είναι ο περιορισμός της απόπτωσης, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμη καλά κατανοητός. Μηχανισμοί οι οποίοι προτείνονται είναι: μέσω της PI3 – κινάσης γίνεται ρύθμιση των υποδοχέων γλυκόζης GLUT-4 και ενισχύεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης<sup>80</sup>, επίσης μέσω της ενεργοποίησης της σερίνης-θρεονίνης κινάση-πρωτεϊνική κινάση B<sup>81,82</sup>, ή μέσω άλλων αγνώστων οδών.

Ένας άλλος αυξητικός παράγοντας που σχετίζεται με την ινσουλίνη ο IGF-1 (insulin-like growth factor-1) αναστέλλει επίσης την απόπτωση και τη νέκρωση στα μυοκαρδιακά κύτταρα αλλά η δράση του αυτή χρειάζεται περαιτέρω αποσαφήνιση εάν δηλ. θα πρέπει να υφίσταται τόσο στην ισχαιμία όσο και στην επαναιμάτωση ή θα πρέπει να προστίθεται μετά την ισχαιμία.<sup>83</sup> Η αντιαποπτωτική δράση του IGF-1 φαίνεται ως ένα βαθμό να οφείλεται και στην μείωση της δραστηριότητας της κασπάσης 3.<sup>84</sup>

Μεταξύ των ενεργειακών πηγών της καρδιάς το ενδογενές υπόστρωμα γλυκογόνου κατέχει σημαντική θέση. Το γλυκογόνο αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας σε ισχαιμικές συνθήκες, ενώ σε καταστάσεις αιφνίδιας απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί τη μοναδική πηγή ενέργειας λόγω του ότι η διανομή της γλυκόζης διακόπτεται. Υπό τις παραπάνω συνθήκες και μέσω β-αδρενεργικής διέγερσης, αυξάνει το ενδοκυττάριο cAMP και το Ca<sup>++</sup>, ενεργοποιώντας τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου και άρα τη γλυκογονόλυση με αποτέλεσμα περιορισμό του περιεχομένου του γλυκογόνου.<sup>85</sup> Η εξάντληση του γλυκογόνου και η συσσώρευση του γαλακτικού αυξάνουν τη σοβαρότητα της ισχαιμίας όσον αφορά στη λειτουργία.<sup>86,87</sup> Η μείωση της συγκέντρωσης του γλυκογόνου που παρατηρείται στη διάρκεια της ισχαιμίας, σχετίζεται στενά με τη μείωση της μυϊκής ισχύος, της απελευθέρωσης του Ca<sup>++</sup> και των πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για τη συσταλτική λειτουργία.<sup>88</sup> Αυτό δείχνει ότι τόσο το γλυκογόνο όσο και η φωσφορυλάση του γλυκογόνου επηρεάζουν τη λειτουργία του σαρκοπλασματικού δικτύου. Συμπερασματικά το γλυκογόνο και η αποδόμησή του είναι σημαντικά τόσο στο μεταβολισμό του μυοκαρδιακού κυττάρου όσο και στην αποκατάσταση του μετά την ισχαιμία.<sup>89</sup>

❖ ***Ο επαγωγικός παράγοντας της ισχαιμίας – 1 (hypoxia – inducible factor 1, HIF-1)***

Πρόκειται για ένα σοβαρό αμυντικό μηχανισμό που πυροδοτείται ακριβώς από την έλλειψη μοριακού οξυγόνου κατά την ισχαιμία. Ο HIF-1 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος δημιουργείται από τον HIF-1α και μια πρωτεΐνη (aryl-hydrocarbon nuclear translocator, ARNT). Σε καλά οξυγονούμενα κύτταρα ο παράγοντας HIF-1α είναι ασταθής και λίγος. Κατά τη διάρκεια ισχαιμίας όμως ο HIF-1 σταθεροποιείται και συσσωρεύεται με τελικό αποτέλεσμα τη διέγερση γονιδίων-στόχων.

Τα γονίδια αυτά, που διεγείρονται προκαλούν την αύξηση της συνθετάσης του NO (iNOS)<sup>90</sup>, η οποία προκαλεί κυτταροπροστασία μέσω του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Επίσης ο HIF-1 δρα σε γονίδια στόχους αυξάνοντας τη μεταφορά της γλυκόζης και τα γλυκολυτικά ένζυμα, με αποτέλεσμα να αυξάνει η ικανότητα για αναερόβια παραγωγή υψηλής ενέργειας φωσφορικών. Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος του HIF-1 στην αύξηση αγγειογενετικών αυξητικών παραγόντων οι οποίοι οδηγούν σε αύξηση των τριχοειδών αγγείων στον υποξαιμικό ιστό μειώνοντας έτσι τον βαθμό της υποξίας<sup>91</sup>.

Τέλος ο HIF-1α εμπλέκεται στην ισχαιμική προετοιμασία της καρδιάς (preconditioning) και μάλιστα στην όψιμη φάση αυτής, μέσω έκφρασης της συνθετάσης του NO(NOS<sub>2</sub>)<sup>92</sup>.

❖ ***Η ισχαιμική προετοιμασία (preconditioning)***

Πρόκειται για έναν αμυντικό μηχανισμό έναντι των βλαβών της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης. Αφορά σε επανειλημμένες βραχείες περιόδους παροδικής ισχαιμίας οι οποίες μειώνουν την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης μετά από ένα περισσότερο παρατεταμένο επεισόδιο ισχαιμίας. Φαίνεται ότι τόσο η αδενοσίνη όσο και οι ATP-ευαίσθητοι διάλυτοι καλίου εμπλέκονται στο φαινόμενο αυτό με ιδιαίτερο σημείο-στόχο τα μιτοχονδριακά κανάλια καλίου.<sup>93</sup> Μάλιστα οι ATP-ευαίσθητοι διάλυτοι K<sup>+</sup> παρέχουν προστασία ίση με την αδενοσίνη στην ισχαιμική προετοιμασία, προστατεύοντας τα επίπεδα ενέργειας του κυττάρου, τη συστολική λειτουργία και την κυτταρική βιωσιμότητα μετά

από επεισόδια ισχαιμίας – επαναιμάτωσης.<sup>94</sup> Παράλληλα η ισχαιμική προετοιμασία είναι η αιτία της αύξησης της μυοκαρδιακής πρωτεϊνοσύνθεσης, η οποία είναι απαραίτητη για την προστασία έναντι της μυοκαρδιακής αποπληξίας (stunning) που παρουσιάζεται αργότερα. Φαίνεται λοιπόν ότι η όψιμη φάση της ισχαιμικής προετοιμασίας εξαρτάται από τη δόμηση των νέων πρωτεϊνών.<sup>95</sup>

Κεντρικοί πρωταγωνιστές της ισχαιμικής προετοιμασίας είναι η πρωτεϊνική κινάση C και η κινάση της τυροσίνης. Μέσω αυτών ενεργοποιούνται άλλες κινάσες (p42 MAPK και p38 MAPK)<sup>96</sup> και στη συνέχεια η πρωτεΐνη της θερμοπληξίας Hsp27 προσφέροντας κυτταροπροστασία.

Βασικός είναι ο ρόλος του μιτοχονδρίου στην ισχαιμική προετοιμασία γιατί το μιτοχονδριακό ATP ευθύνεται για τη διάνοιξη των διαύλων  $K^+$ . Μηχανισμοί αμυντικοί προστατεύουν την ακεραιότητα του μιτοχονδρίου όπως ο περιορισμός της απελευθέρωσης του κυτοχρώματος C, η ενίσχυση του τερματισμού των γεγονότων της απόπτωσης και η γρηγορότερη απόδοση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της σύνθεσης ATP. Ένα πλήθος οδών πυροδοτούνται όπως των IGF-1, cardiotrophin-1, FGF, PDGF, ή του TNF- $\alpha$ , προκειμένου να περιορίσουν την περιοχή της ισχαιμικής βλάβης.<sup>97</sup> Η προστατευτική απάντηση έγκειται σε ένα σύμπλεγμα από αντιαποπτωτικούς μεσολαβητές που στοχεύουν στο μιτοχόνδριο και ιδιαίτερα στην τροποποίηση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών και των διαύλων  $K^+$ . Οι μηχανισμοί αυτοί αποσκοπούν στη μείωση της υπερφόρτισης με  $Ca^{++}$ <sup>98</sup>, στον περιορισμό της περιοχής του μιτοχονδρίου που θα καταστραφεί ή θα δυσλειτουργήσει και στη διέγερση του αναερόβιου μεταβολισμού.

## ΔΙΑΛΥΜΑ G.I.K. ΚΑΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας λαμβάνει χώρα η αναερόβια γλυκόλυση. Βασικά υποστρώματα γι' αυτήν αποτελούν η γλυκόζη, το γλυκογόνο και αμινοξέα όπως το γλουταμικό. Τα προϊόντα που συσσωρεύονται είναι το γαλακτικό οξύ, η αλανίνη, το σουκινικό οξύ και τα ιδιαίτερα σημαντικά πρωτόνια. Είναι χαρακτηριστικό ότι η μετατροπή 1 mol γλυκόζης σε γαλακτικό παρέχει γύρω στο 5% της ενέργειας απ' αυτή που θα προέκυπτε από την οξείδωση 1 mol γλυκόζης στον κύκλο του Krebs<sup>99</sup>. Η συγκέντρωση των πρωτονίων προκαλεί ιοντικές αλλαγές με τελικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση ιόντων  $Ca^{++}$  τόσο στην κυτοσόλη όσο και στα μιτοχόνδρια. Παρόλο που ποσοτικά το παραγόμενο ATP είναι λίγο, ποιοτικά είναι απαραίτητο γιατί συμβάλλει στη σταθεροποίηση και στη σωστή λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και στην ομοιοστασία του ασβεστίου και νατρίου. Γεγονός πάντως είναι ότι το ενδοκυττάριο pH και το ποσό του ATP και των ανόργανων φωσφορικών (Pi) που μετρούνται πριν την επαναιμάτωση, δε μπορούν να προκαθορίσουν την εξέλιξη της ανάνηψης<sup>100</sup>. από την άλλη ούτε το περιεχόμενο σε ATP φαίνεται να συσχετίζεται με τη συσπαστική λειτουργία και την κατανάλωση οξυγόνου κατά την επαναιμάτωση. Ωστόσο η ανίχνευση φωσφομονοεστέρων όπως γλυκοζο-6-φωσφορικό, α-γλυκερολ-φωσφορικό, και AMP πριν την επαναιμάτωση σχετίζεται με μη ανάνηψη ενώ αντίθετα αυτά δεν παρατηρούνται σε καρδιές που έχουν μια καλή λειτουργικά ανάνηψη.

Παρόλο που η ελλειπής γλυκόλυση προωθεί την ισχαιμική σύσπαση, ενώ το γλυκολυτικό ATP δρα προληπτικά<sup>101</sup>, φαίνεται ότι και η αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης μπορεί να έχει βλαβερά αποτελέσματα λόγω της ιστικής οξείδωσης που προκαλεί.

Σε συνέχεια με τα παραπάνω δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να καθορίσουν το σαφή ρόλο του γλυκογόνου (καλό ή κακό). Ο ρόλος του γλυκογόνου θα πρέπει να μελετηθεί σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα αυτού, τη



διάρκεια της ισχαιμίας, και με το αν εφοδιάζεται η καρδιά από έξω με γλυκόζη κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Για παράδειγμα σε ολική ισχαιμία όπου η καρδιά δε μπορεί να εφοδιασθεί απ' έξω με γλυκόζη, το γλυκογόνο μπορεί να προωθήσει τη γλυκόλυση με τη διάσπασή του και με αυτό τον τρόπο να υπερτερεί το όφελος από την παροχή ATP σε σχέση με τη βλάβη από τη συσσώρευση πρωτονίων<sup>102</sup>. Στη συνέχεια όταν το γλυκογόνο εξαντλείται και συνεχίζεται η απουσία εξωγενούς γλυκόζης η ισχαιμική σύσπαση προωθείται. Πρέπει να υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ του μυοκαρδιακού περιεχομένου σε γλυκογόνο στο τέλος της ισχαιμίας και στην επαναφορά της συσπαστικής λειτουργίας<sup>103</sup>. Αντίθετα η εξάντληση του γλυκογόνου πριν την ισχαιμία χειροτερεύει τη συσπαστική λειτουργία με την επαναιμάτωση<sup>104</sup>. Το γλυκογόνο φαίνεται να είναι ιδιαίτερα προστατευτικό σε ύπαρξη επαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας (π.χ. μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου)<sup>105</sup>, ώστε να τροφοδοτείται η καρδιά με γλυκόζη κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Επίσης σε καταστάσεις χαμηλής ροής (low-flow) ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, η αύξηση της γλυκόλυσης κατά την ισχαιμία μειώνει την ισχαιμική βλάβη και βελτιώνει την ανάνηψη και τη συσπαστική λειτουργία στην επαναιμάτωση.

Κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνονται οι κατεχολαμίνες οι οποίες με τη σειρά τους διασπών τα τριγλυκερίδια σε ελεύθερα λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό. Η αύξηση των κατεχολαμινών και των ελεύθερων λιπαρών οξέων δρα αρρυθμιογενετικά. Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε μερική αναστολή της παγκρεατικής απελευθέρωσης της ινσουλίνης και αυξάνει την ηπατική γλυκογονόλυση. Αυτά οδηγούν σε μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσανοχής στη γλυκόζη με αποτέλεσμα ο ισχαιμικός ιστός να μη μπορεί να χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη και να μειώνεται έτσι η ικανότητα επιβίωσής του.

Η σκέψη ότι η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου (GIK) μπορεί να αποδώσει οφέλη οδήγησε σε μια σειρά μελετών και παρατηρήσεων που αρκετές φορές βέβαια είχαν και αντικρουόμενα αποτελέσματα. Βασική προϋπόθεση αποτελεί σε κάθε περίπτωση η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας ώστε το GIK να αθροίζεται στην περιοχή και να προσδίδει οφέλη, ενώ το



παραγόμενο γαλακτικό οξύ να μπορεί να εκπλένεται. Σε τέτοιες καταστάσεις πολύ χαμηλής ροής ισχαιμίας το GIK έδειξε πολύ ωφέλιμα αποτελέσματα.<sup>106</sup>

## Ιστορικά στοιχεία

Στις αρχές του προηγούμενου αιώνα ένας Βρετανός φυσικός πρότεινε ως θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας το ζαχαροκάλαμο των Δυτικών Ινδίων. Το ίδιο χρονικό διάστημα είχε αναπτυχθεί η άποψη της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση τη διατροφή και συγκεκριμένα τη γλυκόζη, η οποία βασίστηκε στην εμπειρία από ένα μεγάλο αριθμό ασθενών στη Γερμανία.

Το διάλυμα γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου (GIK) αρχικώς προτάθηκε ως ένα πολωτικό διάλυμα που προωθεί την ηλεκτρική σταθερότητα και στη συνέχεια ως ένα διάλυμα που υποβοηθά τον μεταβολισμό.

Το 1962 ο Μεξικανός καρδιολόγος Sodi-Pallares πρότεινε το GIK ως ένα «πολωτικό διάλυμα» που επαναχορηγούσε το χαμένο κάλιο στα ισχαιμικά μυοκαρδιακά κύτταρα προσδίδοντας στην ηλεκτρική σταθερότητα του κυττάρου και ελατώνοντας την επίπτωση των κοιλιακών αρρυθμιών, κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>107</sup>.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1960 με 1970 σοβαρές κλινικές μελέτες – με τη χρήση GIK στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου – διεξήχθησαν αλλά με αποτελέσματα μη συμπερασματικά. Ο λόγος ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών, ο φτωχός σχεδιασμός και μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις μελέτες, όπως οι διαφορετικοί χρόνοι έναρξης της χορήγησης GIK αλλά και η διαφορετικότητα στη χρήση του διαλύματος. Με αυτόν τον τρόπο μειώθηκε ο ενθουσιασμός για το GIK και η ιδέα της χρησιμότητάς του προσωρινά εγκαταλείφθηκε.

Το 1970 ο Oprie πρότεινε δύο κύριους μηχανισμούς δράσης του GIK: προώθηση της γλυκόλυσης και αναστολή της κυκλοφορίας των ελεύθερων λιπαρών οξέων<sup>108</sup>. Επίσης το 1970 ο Racley και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση του GIK προάγει το επίπεδο του μεταβολισμού στην καρδιά, κατά τη διάρκεια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της κοιλιακής απόδοσης και τη μείωση των καρδιακών

αρρυθμιών και της θνητότητας<sup>109</sup>. Ο ενθουσιασμός για το GIK αυξήθηκε όταν το 1972 η ομάδα του Braunwald στο San Diego παρουσίασε μια ελάττωση στο μέγεθος του εμφράγματος σε σκύλους που έλαβαν GIK<sup>110</sup>. Πολύ γρήγορα όμως προέκυψε και μια αρνητική μελέτη για το GIK από την ομάδα του Neely, όπου προτεινόταν το γεγονός της αύξησης της χορηγούμενης ινσουλίνης ως περισσότερο βλαβερό παρά ωφέλιμο, λόγω της αύξησης του γαλακτικού οξέος στον ιστό και της επακόλουθης αναστολής της γλυκόλυσης<sup>111</sup>. Λίγο αργότερα από την ομάδα του Orié βρέθηκε ότι η χορήγηση GIK αυξάνει τη συγκέντρωση του ιστού σε ATP, φωσφοκρεατίνη και γλυκογόνο<sup>112</sup>. Ενώ η κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων μειώνεται με αποτέλεσμα η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης να περιορίζεται<sup>113</sup>. Γι' αυτό και φαίνεται ότι όσο πιο υψηλά είναι τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) τόσο μεγαλύτερο το όφελος από το GIK, δηλαδή όπως συμβαίνει στα μεγάλα εμφράγματα<sup>114</sup>. Τη μείωση της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και την πρόληψη της απορρόφησης τους από την καρδιά απέδειξε και ο Racley και συνεργάτες (Rogers et al),<sup>115</sup> με τη χορήγηση ενός μίγματος 30% γλυκόζης, 50 IV ινσουλίνης και 80 mmol καλίου σε ένα ρυθμό  $\geq 1,5$  mL/kg ανά ώρα.

Σε μια μετά-ανάλυση που χρησιμοποίησε τις πιο κατάλληλες μελέτες της προ-θρομβολυτικής εποχής- συνολικά 9 μελέτες με 1932 ασθενείς – φάνηκε 21% σημαντική μείωση της θνητότητας<sup>116</sup>.

Σημαντικές μελέτες που διενεργήθηκαν ήταν η ECLA GIK Pilot trial με 407 ασθενείς, η DIGAMI με 620 ασθενείς και η Polish GIK trial με 954 ασθενείς.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

- ✓ **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**
- ✓ **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**
- ✓ **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**
- ✓ **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**
- ✓ **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**
- ✓ **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**
- ✓ **SUMMARY**

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του πιθανού οφέλους που θα μπορούσαν να έχουν σταθεροποιημένοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, από το διάλυμα G.I.K., στα πλαίσια διερεύνησής τους με δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη. Και ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές και μεγάλες μελέτες με τη χρήση του G.I.K. στην οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου, αντίθετα η διερεύνηση της δράσης του στη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια περιορίζεται σε λίγες και μικρές μελέτες με, συχνά, αντικρουόμενα αποτελέσματα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Υλικό

Μελετήθηκαν συνολικά 20 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο. Όλοι ήταν άνδρες ηλικίας από 45 έως και 76 ετών. Οι δέκα (ομάδα Α: ηλικία  $63,5 \pm 8,5$  έτη) έλαβαν GIK και οι υπόλοιποι (ομάδα Β: ηλικία  $66,7 \pm 8,7$  έτη) φυσιολογικό ορό. Όλοι υποβλήθηκαν σε δύο μελέτες δυναμικού υπερηχοκαρδιογραφήματος κατόπιν φόρτισης με δοβουταμίνη, με μεσοδιάστημα 24 ωρών. Κατά τη διάρκεια των 24 ωρών η ομάδα Α έλαβε GIK και η ομάδα Β φυσιολογικό ορό.

Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν διαταραχές της τοιχωματικής κινητότητας, δέκα συνολικά (έξι από την ομάδα Α και τέσσερις από την ομάδα Β) είχαν ιστορικό παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ 9 συνολικά είχαν υποβληθεί σε διαδερμική ή χειρουργική επαναγγείωση (επτά από την ομάδα Α και 2 από την ομάδα Β). Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη ήταν το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ασταθής στηθάγχη, ο αποκλεισμός δεξιού ή αριστερού σκέλους (RBBB ή LBBB) η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, η μετρίου και σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια των βαλβίδων η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με:

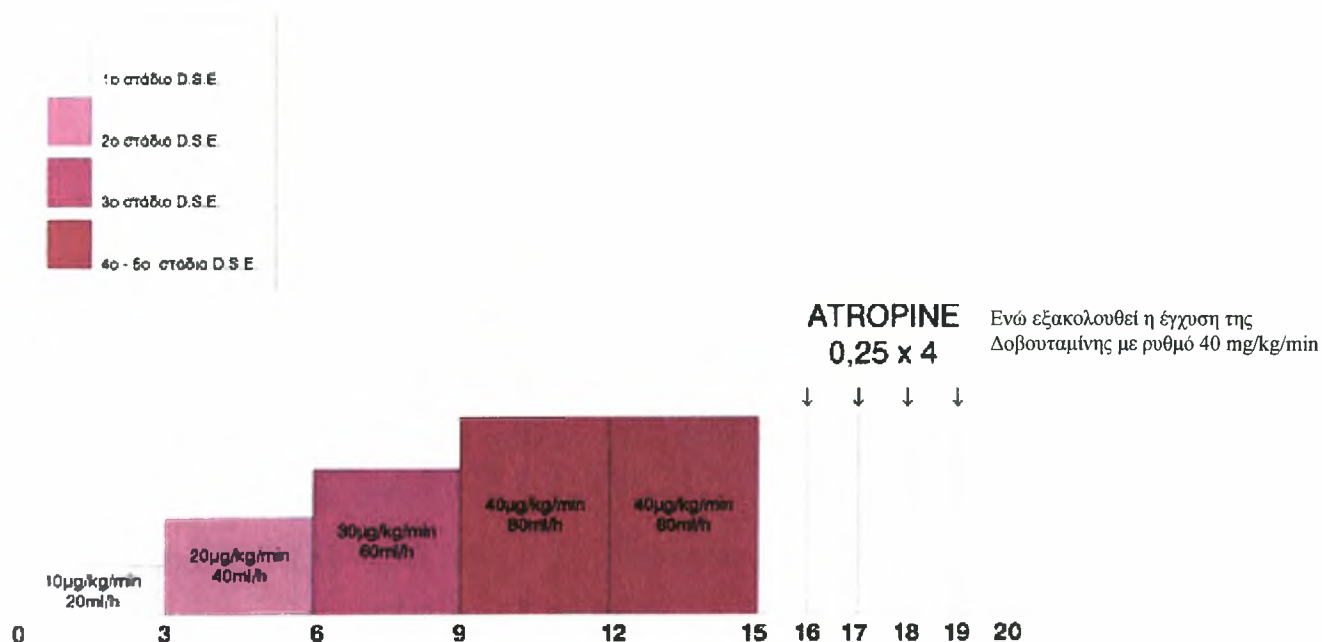
- νιτρώδη (17 ασθενείς),
- αντιαιμοπεταλιακά (16 ασθενείς),
- β-αναστολείς (6 ασθενείς),
- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (4 ασθενείς),
- ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (3 ασθενείς) και
- στατίνες (10 ασθενείς).

Οι β-αναστολείς διακόπτονταν 48 ώρες πριν την εκτέλεση των δυναμικών υπερηχοκαρδιογραφημάτων και τα νιτρώδη 24 ώρες πριν, αντίστοιχα.

## Μέθοδος

**A. Υπερηχοκαρδιογράφημα.** Οι ασθενείς προσέρχονταν πρωινές ώρες, νηστικοί, προκειμένου να γίνει η πρώτη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, στη συνέχεια ακολουθούσε η φόρτιση τους, είτε με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος GIK (ομάδα A), είτε με φυσιολογικό ορό 0,9% NaCl (ομάδα B). Μετά το πέρας της φόρτισης που διαρκούσε 24 ώρες και μεταξύ της 23<sup>ης</sup> και 24<sup>ης</sup> ώρας γίνονταν η δεύτερη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Αιμοληψία, για μέτρηση καλίου και σακχάρου, γίνονταν πριν τη δοκιμασία, στις 12 ώρες και μια ώρα μετά το πέρας της δοκιμασίας.

Η χορήγηση της δοβουταμίνης στα πλαίσια του δυναμικού υπερηχοκαρδιογραφήματος, γινόταν με ρυθμό 10 μg/kg/min για τα πρώτα τρία λεπτά και στη συνέχεια με 20 μg/kg/min μέχρι το 6<sup>ο</sup> λεπτό, με 30 μg/kg/min μέχρι το 9<sup>ο</sup> λεπτό, με 40μg/kg/min μέχρι το 12<sup>ο</sup> λεπτό, με 40μg/kg/min μέχρι το 15<sup>ο</sup> λεπτό. Η δοκιμασία ολοκληρωνόταν με την επίτευξη της υπομέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς, η οποία υπολογίζονταν



**Εικ. 6.** Πρωτόκολλο δυναμικού υπερηχοκαρδιογραφήματος με δοβουταμίνη



σύμφωνα με τον τύπο: υπομέγιστη καρδ. συχνότητα=220 – ηλικία x 0,85. Εάν η καρδιακή συχνότητα δεν έφτανε το επιθυμητό επίπεδο έως και το πέρας του 5<sup>ου</sup> σταδίου (15<sup>ο</sup> λεπτό), γινόταν έγχυση ατροπίνης 0,25mg κάθε λεπτό έως τη συνολική χορήγηση 1mg ατροπίνης, ενώ παράλληλα συνεχίζονταν η έγχυση δοβουταμίνης με ρυθμό 40 μg/kg/min. Ο μέγιστος επιτρεπτός χρόνος της έγχυσης της δοβουταμίνης δεν έπρεπε να ήταν πάνω από 20 λεπτά.

Η δυναμική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη γίνονταν με υπερηχοκαρδιογράφο Hewlett Packard SONOS 2000, ενώ υπήρχαν πάντα δύο τυφλοί παρατηρητές. Λήψεις παίρνονταν στο πέρας κάθε σταδίου. Οι λήψεις γίνονταν κατά το μακρό και το βραχύ άξονα καθώς και από την κορυφή (τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων). Μετά το πέρας της δοκιμασίας λήψεις παίρνονταν στο 2<sup>ο</sup> και 6<sup>ο</sup> λεπτό. Η καταγραφή γίνονταν σε βιντεοκασέτες VHS PHILIPS HG και ήταν σε πραγματικό χρόνο (real time).

Πριν την έναρξη έγχυσης της δοβουταμίνης καθώς και με την επάνοδο της καρδιακής συχνότητας στα προ της έγχυσης επίπεδα, μετά το πέρας της δοκιμασίας, γίνονταν διαθωρακικά υπερηχοκαρδιογραφήματα. Οι μετρήσεις που γίνονταν ήταν: η τελοδιαστολική και η τελοσυστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας (ΤΔΔ, ΤΣΔ), το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η κλασματική βράχυνση (EF, FS), το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ΜΚΔ) και του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (ΟΤΑΚ), το κύμα E, το κύμα A, ο λόγος E/A και ο χρόνος επιβράδυνσης (DT). Παράλληλα στην αρχή, στη χαμηλή δόση δοβουταμίνης, στο πέρας της έγχυσης και στο 2<sup>ο</sup> και 6<sup>ο</sup> λεπτό μετά το πέρας της δοκιμασίας υπολογίζονταν ο δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας, (wall motion score index, WMSI). Για τον υπολογισμό αυτού του δείκτη η αριστερά κοιλία χωρίζεται σε 16 τμήματα, τα οποία βαθμολογούνται ως εξής:

1 = φυσιολογική κινητικότητα,      2 = υποκινησία,  
3 = ακινησία,                              4 = δυσκινησία

Σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας ο ασθενής ήταν συνδεδεμένος με αυτόματο πιεσόμετρο για μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κάθε 3 λεπτά και με οξύμετρο για μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου. Η καρδιακή συχνότητα

εκτιμόνταν τόσο από τη σύνδεσή του με τον ηλεκτροκαρδιογράφο του υπερηχοκαρδιογράφου, όσο και από τη σύνδεσή του με ηλεκτροκαρδιογράφο 12 απαγωγών. Ηλεκτροκαρδιογραφήματα λαμβάνονταν μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> λεπτού του κάθε σταδίου. Το οξύμετρο, η έγχυση της δοβουταμίνης, όπως επίσης και του θεραπευτικού διαλύματος, γίνονταν στο αριστερό άνω άκρο, ενώ η τοποθέτηση του πιεσόμετρου γίνονταν στο δεξί άνω άκρο.

Ενδείξεις τερματισμού της δυναμικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης ήταν η επίτευξη της υπομέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς, η έκλυση στηθάγχης ή ισοδυνάμου της, σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές (υπέρταση – υπόταση), αρρυθμίες, σημαντικές μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δοβουταμίνη, διαγνωστικές διαταραχές της κινητικότητας των τοιχωμάτων, καθώς και εάν ήταν επιθυμία του ίδιου του ασθενούς. Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της δοβουταμίνης είναι οι αρρυθμίες, η κεφαλαλγία, ο μυϊκός τρόμος, η υπέρταση ή η υπόταση και η ζάλη.

Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας της δοβουταμίνης ο ασθενής παρέμενε στο νοσοκομείο, όπου ξεκινούσε η φόρτιση του με GIK ή φυσιολογικό ορό. Η χορήγηση γίνονταν από περιφερική φλέβα και διαρκούσε 24 ώρες. Το GIK χορηγούνταν σε υψηλή δόση [25% γλυκόζη, 50IU κρυσταλλική ινσουλίνη (Actrapid), 80 mEq καλίου], με ρυθμό 40 ml/ώρα. Οι μισοί ασθενείς (10) φορτίστηκαν με GIK και οι υπόλοιποι (10) με φυσιολογικό ορό, (Normal Saline 0,9%).

Μετά 24 ώρες φόρτισης και μεταξύ 23<sup>ης</sup> και 24<sup>ης</sup> ώρας οι ασθενείς υποβάλλονταν σε δεύτερο δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη, ακολουθώντας την ίδια διαδικασία όπως και για την πρώτη μελέτη.

**B. Στατιστική ανάλυση.** Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση. Για τη σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher (Fisher's exact test), ενώ για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών σε μία ομάδα και μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες του Student για εξαρτημένα και μη

εξαρτημένα δείγματα αντίστοιχα (paired και unpaired Student's t-test).  
Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν τιμές  $p < 0,05$ .

**Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών**

<b>Παράμετρος</b>	<b>Ομάδα Α</b>	<b>Ομάδα Β</b>
Αριθμός ασθενών	10	10
Φύλο	Άρρεν	Άρρεν
Ηλικία	63,5±8,5	66,7±8,7
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου	6	4
Διαδερμική Αγγειοπλαστική	4	0
Αορτοστεφανιαία παράκαμψη	3	2
Υπέρταση	3	0
Υπερλιπιδαιμία	3	3

Ομάδα Α: φόρτιση με GIK

Ομάδα Β: φόρτιση με φυσιολογικό ορό.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα. Τρεις ασθενείς της ομάδας Α παρουσίασαν στηθάγχη, οι δύο τόσο στην 1<sup>η</sup> όσο και στη 2<sup>η</sup> δοκιμασία (μετά φόρτιση με GIK) και ο ένας μόνο στη 1<sup>η</sup>. Κανένας της ομάδας Β δεν παρουσίασε στηθάγχη. Πέντε ασθενείς συνολικά παρουσίασαν διαταραχές του ρυθμού (2 από την ομάδα Α και 3 από την ομάδα Β). Συνήθως ήταν αραιές πρώιμες κολπικές ή κοιλιακές συστολές που δεν εμπόδισαν την εξέλιξη και ολοκλήρωση των δοκιμασιών. Ένας παρουσίασε παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία με το πέρας της δοκιμασίας και ανατάχθηκε με χειρισμούς του καρωτιδικού κόλπου και ενδοφλέβια χορήγηση β-αναστολέα. Αιμοδυναμικές διαταραχές δεν παρατηρήθηκαν.

Ως διάρκεια της εξέτασης υπολογίσθηκε ο συνολικός χρόνος του δυναμικού υπερηχοκαρδιογραφήματος έως και 6 λεπτά μετά το πέρας του. Δεν υπήρχαν διαφορές στη διάρκεια της εξέτασης πριν και μετά τη φόρτιση, τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β ( $20 \pm 2,9$  min σε  $20,3 \pm 2,5$  και  $18,5 \pm 3,4$  σε  $18,1 \pm 2,6$  p=NS, αντίστοιχα). Η μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση μεταβλήθηκε μη σημαντικά και στις δύο ομάδες ( $156,6 \pm 17,7$  mmHg σε  $150,1 \pm 21,2$  και  $147,4 \pm 21,7$  σε  $161,6 \pm 22,6$  p=NS, αντίστοιχα).

Ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες που μετρήθηκαν ήταν η μέγιστη πτώση του ST διαστήματος, η διάρκεια της πτώσης και το λεπτό εμφάνισής της. Σχετικά με τη μέγιστη πτώση του ST διαστήματος υπήρξε μια μικρή μείωση αυτής, τόσο στη ομάδα Α, όσο και στην ομάδα Β μη σημαντική ( $1,6 \pm 1,43$  mm σε  $1,3 \pm 1,34$  και  $0,8 \pm 0,92$  σε  $0,6 \pm 0,7$  p=NS, αντίστοιχα). Φάνηκε μια μικρή καθυστέρηση στην εμφάνισή της στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β, μη σημαντική ( $5,5 \pm 4,2$  min σε  $6,1 \pm 5,9$  και  $4,4 \pm 4,8$  σε  $4,1 \pm 4,5$  p=NS, αντίστοιχα). Η διάρκεια της πτώσης του ST βραχύνθηκε στην ομάδα Α μη σημαντικά σε σχέση με την ομάδα Β ( $9,1 \pm 7,1$  min σε  $5,3 \pm 6,1$  και  $3,9 \pm 5,62$  σε  $5,1 \pm 5,6$  p=NS, αντίστοιχα).

Ο δείκτης συστολικής τοιχωματικής κινητικότητας (WMSI) δεν παρουσίασε μεταβολές στην ηρεμία και στις δύο ομάδες (Α:  $1,4 \pm 0,27$  σε

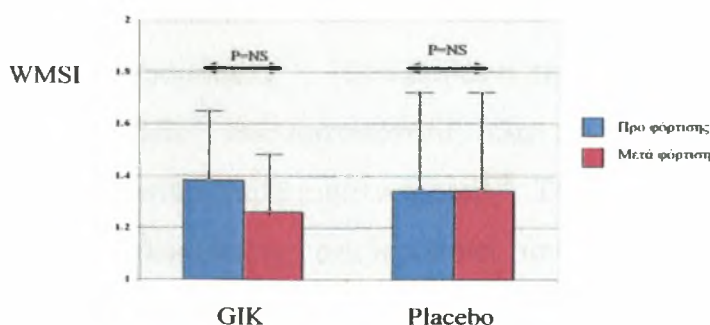
1,4±0,27 και B:1,44±0,4 σε 1,44±0,4 p=NS) Με το πέρας της έγχυσης της δοβουταμίνης ο WMSI εμφάνισε μη σημαντική βελτίωση στην ομάδα A έναντι της B όπου παρέμεινε σταθερός (1,38±0,27 σε 1,26±0,24 και 1,34±0,39 σε 1,34±0,39 p=NS, αντίστοιχα) (Εικόνα ).

Από το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα εκτιμήθηκαν οι μεταβολές στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και ειδικά η μέγιστη ταχύτητα της διαμυτροειδικής ροής στην πρόιμη ταχεία πλήρωση (κύμα E), η μέγιστη ταχύτητα της διαμυτροειδικής ροής στην όψιμη πλήρωση (κύμα A), ο λόγος E/A και ο χρόνος επιβράδυνσης (DT).

Φάνηκε μια μη σημαντική αύξηση του λόγου E/A στην ηρεμία και στις δύο ομάδες (A: 0,78±0,24 σε 0,87±0,24 και B: 1,1±0,76 σε 1,2±0,83 p=NS). Αντίστοιχα τα αποτελέσματα του λόγου E/A στο τέλος της εξέτασης δε διέφεραν σημαντικά (A:0,84±0,18 σε 0,81±0,81 και B: 1,0±0,79 σε 1,1±0,75 p=NS).

Το κύμα A παρουσίασε μη σημαντική πτώση στην ηρεμία και στις δύο ομάδες (A: 73,7±11,5 cm/s σε 70,9±11,2 και B: 68,18±18,3 σε 63,8±16,2 p=NS). Αντίστοιχα με το πέρας της εξέτασης δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές (A: 73,7 ±12,9 cm/s σε 74,7±16,1 και B: 69,3±18,6 σε 68±15,1 p=NS).

Μη σημαντικές ήταν και οι μεταβολές του DT τόσο στην ηρεμία όσο και στο τέλος της εξέτασης (ηρεμία A: 186msec±47,4 σε 186±36,9 και B: 166±44 σε 163±38 p=NS)(τέλος εξέτασης A: 176±37,8 msec σε 180±34,6 και B: 157±41,9 σε 156±34 p=NS).



**Εικ. 7:** Τιμές του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (WMSI) στο πέρας της έγχυσης δοβουταμίνης στους ασθενείς που έλαβαν GIK και εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρούνται ουσιαστικές διαφορές

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ομάδες ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά και με στεφανιαία νόσο σε σταθερή, χρόνια κλινική κατάσταση. Η φόρτιση με GIK αυτών των ασθενών δε φάνηκε να προσδίδει επιπλέον οφέλη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Το παραπάνω συμπέρασμα προέκυψε από την παρατήρηση του μεγέθους, της διάρκειας και του χρόνου εμφάνισης της ισχαιμίας καθώς και της μέτρησης του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας.

Επίσης η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας δε φάνηκε να επηρεάζεται θετικά στους ασθενείς που έλαβαν GIK σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Παράλληλα η βιβλιογραφία έχει να επιδείξει μελέτες στην οξεία φάση της ισχαιμίας, που αποδίδουν στο GIK τον περιορισμό της ισχαιμικής βλάβης. Μια προσεκτικότερη ανάλυση του ρόλου του GIK στο μεταβολισμό του μυοκαρδιακού κυττάρου θα μπορούσε να εξηγήσει ίσως τη δράση του στη στεφανιαία νόσο.

Πρωτεύουσα πηγή ενέργειας για το μη ισχαιμικό μυοκάρδιο είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Ωστόσο η γλυκόζη φαίνεται να είναι ιδιαίτερα δημοφιλές ενεργειακό υπόστρωμα για το μυοκάρδιο σε περιόδους ισχαιμίας, που ακολουθούνται από επαναιμάτωση. Ο μηχανισμός με τον οποίο το GIK μειώνει την ισχαιμική βλάβη είναι ακόμη ατελώς διευκρινισμένος.

Το GIK αναστέλλει τη λιπόλυση και μειώνει τα FFA, εξοικονομώντας έτσι οξυγόνο για το ισχαιμικό μυοκαρδιακό κύτταρο ενώ παράλληλα βελτιώνει τις μυοκαρδιακές ενεργειακές προμήθειες<sup>117</sup>. Προλαμβάνει την ισχαιμική σύσπαση και βελτιώνει τη μυοκαρδιακή συσπαστικότητα, ελαττώνει τη στεφανιαία αντίσταση και βελτιώνει τη στεφανιαία αιματική ροή<sup>118</sup>. Το ATP που προκύπτει από την προώθηση της γλυκόλυσης σταθεροποιεί ιοντικά την κυτταρική μεμβράνη φαινόμενο πολύ σημαντικό για τη διατήρηση της ακεραιότητας των μυοκυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε μια ελάττωση του κυτταρικού οιδήματος-φλεγμονής και



προλαμβάνει ή βελτιώνει το «no-reflow» φαινόμενο στην επαναιμάτωση. Επίσης η γλυκόζη δρα εστεροποιώντας τα ενδοκυττάρια FFA κι αυτό οδηγεί σε μείωση της παροχής σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου<sup>119</sup>. Η χορήγηση GIK μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου και βελτιώνει τη μηχανική λειτουργία, ενώ παράλληλα διευκολύνει την αυτόχθονη θρομβόλυση<sup>120</sup>. Η θεραπεία με GIK στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται ότι προστατεύει το μυοκάρδιο για τουλάχιστον 10 ώρες, παρέχοντας έτσι ικανό χρόνο για θεραπείες διάσωσης όπως η θρομβόλυση και η πρωτογενής αγγειοπλαστική<sup>121</sup>.

Το διάλυμα GIK έχει συστηματικές δράσεις και απευθείας δράσεις στο μυοκάρδιο. Οι συστηματικές δράσεις πραγματοποιούνται μέσω της ινσουλίνης κυρίως και αφορούν στη μείωση της συστηματικής αντίστασης των αγγείων και στη μείωση των επιπέδων των FFA. Οι συστηματικές δράσεις που γίνονται μέσω υψηλών επιπέδων γλυκόζης περιλαμβάνουν την ωσμωτική διούρηση. Στις απευθείας δράσεις φαίνεται ότι η χορήγηση της γλυκόζης αλλά και του ολεϊκού οξέος στην καρδιά έχει θετικό ινότροπο αποτέλεσμα<sup>122</sup>. Θετικό ινότροπο αποτέλεσμα έχει και η απευθείας δράση της ινσουλίνης στο μυοκάρδιο, λόγω αύξησης της οξειδωσης της γλυκόζης.

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με GIK στην πρώιμη περίοδο του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει ωφέλιμη επίδραση στα όψιμα δυναμικά (VLP) μέσω βελτίωσης της ηλεκτρικής σταθερότητας της καρδιάς, μειώνει τη μετεμφραγματική στηθάγχη, ενώ δεν έχει σημαντικό αποτέλεσμα στη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας (Heart rate variability, HRV)<sup>123</sup>.

Επιπλέον φαίνεται ότι το GIK μειώνει τη μέση αρτηριακή πίεση όταν συγκρίνεται με τη χορήγηση ηπαρίνης<sup>124</sup>.

Σοβαρό σημείο αποτελεί η συμβολή του GIK στην αύξηση του σχηματισμού αραχιδονικού οξέος και ως εκ τούτου ενεργοποίηση της προστακυκλίνης, ενός γνωστού στεφανιαίου αγγειοδιασταλτικού.

Καταστάσεις όπως το μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη (hibernating) και το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned) μπορούν να παρουσιάσουν βελτίωση με τη χορήγηση GIK. Το μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη – δηλαδή το χρονίως υποαιματούμενο μυοκάρδιο – μπορεί να βελτιωθεί, λόγω της διανομής

περισσότερου ενεργειακού υποστρώματος στον ιστό. Το απόπληκτο μυοκάρδιο έχει φυσιολογική αιμάτωση, αλλά μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητο στις δράσεις της ινσουλίνης λόγω μιας προς τα πάνω ρύθμισης των μεταφορέων της γλυκόζης<sup>125</sup>, ενώ το αυξημένο ATP μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργικότητα μέσω της αποκατάστασης της ομοιοστασίας του ασβεστίου.

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικού bypass η χορήγηση GIK προσδίδει οφέλη στον καρδιακό δείκτη και ειδικά σε ασθενείς με φτωχή λειτουργικά αριστερά κοιλία<sup>126</sup>. Άλλωστε σε πειραματικά μοντέλα, υπό συνθήκες αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (GABG), η χορήγηση GIK κατά τις περιόδους στεφανιαίας απόφραξης και επαναιμάτωσης αποφέρει σημαντικά λιγότερη ιστική οξείδωση, καλύτερη αποκατάσταση του δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (wall motion score) και μικρότερο μέγεθος εμφράγματος<sup>127</sup>.

Ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί ότι κάτω από συνθήκες σοβαρής και παρατεταμένης ισχαιμίας χωρίς επαναιμάτωση, το GIK αυξάνει τη συσσώρευση γαλακτικού οξέος με αποτέλεσμα τη φτωχή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας<sup>128</sup>. Κατ' επέκταση κατά τη διάρκεια καθολικής (global) ισχαιμίας, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην καρδιακή ανακοπή (cardiac arrest), όπου όλες οι ροές παύουν, ο αναερόβιος μεταβολισμός γρήγορα αναστέλλεται. Με την παύση της ροής, προκαλείται η παύση της συσπαστικής λειτουργίας, η άμεση εξάντληση της φωσφοκρεατίνης, η γρήγορη συσσώρευση ανόργανων φωσφορικών και η μεγάλη ελάττωση του ATP.<sup>129</sup>

Τα οφέλη του GIK είναι εμφανή ιδιαίτερα στη φάση της επαναιμάτωσης προλαμβάνοντας ή μειώνοντας τις βλάβες από επαναιμάτωση καθώς και το «no-reflow» φαινόμενο. Από την άλλη η αποκατάσταση της αιματικής ροής μέσω στρατηγικών επαναιμάτωσης προλαμβάνει τη συσσώρευση του γαλακτικού οξέος και των πρωτονίων, τα οποία θα μπορούσαν να αναστείλουν τη γλυκόλυση.<sup>130</sup>

Στην υποξεία φάση του εμφράγματος έχει δειχθεί ότι το GIK αυξάνει την ανοχή στην κόπωση, με ένα υψηλότερο μέγιστο φορτίο και μειώνει την κατάσπαση του ST διαστήματος. Αντίστοιχα αυξάνει η μυοκαρδιακή αιμάτωση

όπως παρατηρήθηκε με 99 m Tc-tetrafosmin-gated-SPECT σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου.<sup>131</sup>

Ένας δυνητικά ωφέλιμος μηχανισμός του GIK κατά την επαναιμάτωση είναι η σημαντική αύξηση του συνενζύμου NADP<sup>+</sup> που προκαλεί. Υπολογίσθηκε ότι η αυξημένη είσοδος της γλυκόζης στην κυτοσόλη κατά την επαναιμάτωση ενεργοποιεί την οδό των φωσφορικών πεντοζών παράγοντας περισσότερο NADPH. Το NADPH αποτελεί την πρώτιστη αιτία μείωσης της γλουταθειόνης, με την επακόλουθη αλλαγή του στην οξειδωμένη του μορφή ως NADP<sup>+</sup> και έτσι ελαττούμενη η γλουταθειόνη επαναγεννάται στο κύτταρο. Αυτό είναι πολύ σημαντικό για τη μεγάλη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την επακόλουθη οξείδωση της γλουταθειόνης που συμβαίνει νωρίς στην επαναιμάτωση.<sup>132,133</sup>

Είναι γεγονός ότι κατά την επαναιμάτωση μπορεί να αυξηθεί η ισχαιμική βλάβη λόγω αύξησης του ρυθμού με τον οποίο προηγούμενα ισχαιμικά και κατεστραμμένα κύτταρα πεθαίνουν. Με την προσθήκη του GIK στο ισχαιμικό μυοκάρδιο επιβραδύνεται ο ρυθμός της ισχαιμικής βλάβης και νέκρωσης και το ωφέλιμο αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης γίνεται περισσότερο εμφανές. Άλλωστε ένας νέος προστατευτικός μηχανισμός που έχει περιγραφεί, ειδικά στη φάση της επαναιμάτωσης, είναι το αντι-αποπτωτικό αποτέλεσμα της ινσουλίνης<sup>134</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι το GIK μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο στα μεγάλα εμφράγματα που συνοδεύονται από υψηλή θνητότητα και όταν η στεφανιαία απόφραξη υποβοηθάται με θρομβόλυση.

Η ινσουλίνη ως συστατικό του GIK διεγείρει το μυοκαρδιακό μεταβολισμό της γλυκόζης και αναστέλλει το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, ενώ παράλληλα μειώνει και το ρυθμό εισόδου των FFA στα μιτοχόνδρια. Η χορήγηση ινσουλίνης επίσης ενισχύει την παραγωγή ATP από γλυκόλυση.<sup>135</sup> Χαρακτηριστικό είναι το θετικό ινότροπο αποτέλεσμα της ινσουλίνης που έχει παρατηρηθεί σε πειραματικά μοντέλα<sup>136</sup> μετά από ισχαιμία, σε αντίθεση με τον άνθρωπο στον οποίο δεν έχει εξακριβωθεί.<sup>137</sup>

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη ακόμη και μόνη της βελτιώνει τη συσπαστική λειτουργία κατά τη διάρκεια μέτριας ισχαιμίας χωρίς

να αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου. Η βελτίωση της συσπαστικής λειτουργίας επίσης υποδεικνύει το ότι η ινσουλίνη εισάγεται στο μυοκαρδιακό κύτταρο και συνδέεται με τη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου ενεργοποιώντας την  $Ca^{++}$  - ATPάση του σαρκοπλασματικού δικτύου.<sup>138,139</sup>

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες φαίνεται ότι η ινσουλίνη προκαλεί απευθείας διέγερση της ενδοθηλιακής παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) χωρίς αιμοδυναμικές αλλαγές.<sup>140</sup> Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η υπερινσουλιναμία διαστέλλει το στεφανιαίο αγγειακό δίκτυο και ότι η ινσουλίνη είναι μια αγγειοδιασταλτική ορμόνη για τα μυοκαρδιακά αγγεία.<sup>141,142</sup>

Φαίνεται όμως ότι η ινσουλίνη μπορεί να περιορίσει την απόπτωση που παρατηρείται ιδιαίτερα στη φάση της επαναιμάτωσης. Αυτό γίνεται μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης και της φωσφατιδυλοϊνσιτολ-3-κινάσης (PI3K).<sup>143</sup> Παράλληλα η ινσουλίνη προωθεί τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης B (AKt) και της p70S6 κινάσης (S6K) συγκρατώντας το προ-αποπτωτικό πεπτίδιο BAD στην ανενεργό φωσφορυλιωμένη του μορφή.<sup>144</sup>

Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν μια στενή σχέση μεταξύ ινσουλίνης και ATP ευαίσθητων διαύλων  $K^{+}$ . Οι ATP ευαίσθητοι δίαυλοι  $K^{+}$  είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές της ισχαιμικής προετοιμασίας (preconditioning), ενός φαινομένου που είναι υπεύθυνο για τη δυναμική προστασία του μυοκαρδίου από το έμφραγμα και την απόπτωση. Η ενεργοποίηση των ATP-ευαίσθητων διαύλων  $K^{+}$  ρυθμίζεται από μια σειρά ενδοκυττάρων κινασών (πρωτεϊνική κινάση C, κινάση της τυροσίνης, MAPK και PI3K) όπως επίσης και από την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη ρυθμίζει την ενεργότητα των ATP-ευαίσθητων διαύλων  $K^{+}$  μέσω αύξησης της διάνοιξης των διαύλων και μέσω ελάττωσης της ευαισθησίας αυτών στο ATP.<sup>145</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι η καρδιοπροστασία που προσφέρει το GIK αφορά και στους ATP ευαίσθητους διαύλους  $K^{+}$  του σαρκειλήματος.<sup>146</sup> Το πλεονέκτημα αυτό χάνεται όταν υπάρχει οξεία ή χρόνια υπεργλυκαιμία πριν την ισχαιμία οπότε και καταργούνται εντελώς οι προστατευτικές ιδιότητες του GIK στην επαναιμάτωση.<sup>147</sup> Η ύπαρξη οξείας ή χρόνιας υπεργλυκαιμίας μπλοκάρει την ισχαιμική προετοιμασία και προκαλεί δόσοεξαρτώμενη αύξηση του μεγέ-

θους του εμφράγματος. Η χορήγηση εξωγενώς ινσουλίνης αφενός αποτρέπει την αύξηση του μεγέθους του εμφράγματος από την υπεργλυκαιμία και αφετέρου μετριάξει τα καταστροφικά αποτελέσματα της προϊσχαιμικής μέτριας και σοβαρής υπεργλυκαιμίας.

Σημαντικό είναι επίσης ότι η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει την παραγωγή της θρομβοξάνης A και περιορίζει την ενεργότητα στο πλάσμα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου I (PAI – I).<sup>148</sup> Παράλληλα η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τόσο στους σκελετικούς μύες όσο και στον καρδιακό μυ, αλλά και την καρδιακή συχνότητα περίπου 6-7 σφύξεις/λεπτό.<sup>149,150</sup>

Σε περιπτώσεις καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων η χορήγηση ινσουλίνης (στα πλαίσια του GIK) σε συνδυασμό με τη χορήγηση αμινοξέων, αυξάνει τη συστηματική και νεφρική αιμάτωση στη μετεγχειρητική πορεία. Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει και τη θεραπεία για τις περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας με χαμηλή απόδοση μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μειώνοντας τον κίνδυνο της νεφρικής βλάβης από υποαιμάτωση.<sup>151</sup>

Η χορήγηση ινσουλίνης έχει μελετηθεί και σε περιπτώσεις διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας υπό ευγλυκαιμικές συνθήκες και βρέθηκε ότι είναι ικανή να βελτιώσει την καρδιακή απόδοση σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>152</sup>

Παρόλο που ο βασικός μηχανισμός με τον οποίο το GIK μειώνει την ισχαιμική βλάβη είναι ατελώς διευκρινισμένος η ινσουλίνη φαίνεται να κατέχει κεντρικό ρόλο μέσω των οδών που ενεργοποιεί. Άλλωστε πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η θεραπεία με μόνη την ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου στον ίδιο βαθμό όπως και η θεραπεία με GIK.

Υπάρχουν δύο θεωρητικές αιτίες για τις οποίες το GIK θα μπορούσε να έχει καταστροφικά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας:

- 1) Η αυξημένη μυοκαρδιακή απορόφηση της γλυκόζης που επιφέρει το GIK μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη γλυκογονογένεση (κατανάλωση ενέργειας) και / ή την αυξημένη γλυκόλυση (παραγωγή ενέργειας). Εάν κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας ο ρυθμός της γλυκογονογένεσης υπερβεί σε μέγεθος



αυτόν της γλυκόλυσης, το καθαρό ενεργειακό αποτέλεσμα μπορεί να μην είναι ευνοϊκό.

2) Η γλυκόλυση μέσω της υδρόλυσης του ATP προκαλεί το σχηματισμό πρωτονίων, η συσσώρευση των οποίων προωθεί την ενδοκυττάρια υπερφόρτιση με ασβέστιο και τις βλάβες από την επαναιμάτωση.<sup>153</sup>

Πιο συγκεκριμένα η προ-ισχαιμική εξάντληση του γλυκογόνου βελτιώνει τη μεταβολική και συσπαστική ανάνηψη και αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση της παραγωγής πρωτονίων λόγω ελάττωσης του ATP.<sup>154</sup> Σύμφωνα με αυτό παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης πριν την ισχαιμία μπορεί να αυξήσει τα αποθέματα σε γλυκογόνο και παραδόξως να αυξηθεί το μέγεθος της ισχαιμικής βλάβης. Αντίθετα η επανασύνθεση γλυκογόνου στην επαναιμάτωση σχετίζεται με την επαναφορά της συσπαστικής λειτουργίας στο μυοκάρδιο που υπόκειται σε καθολική ισχαιμία και επαναιμάτωση.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι κάτω από συνθήκες σοβαρής και παρατεταμένης ισχαιμίας χωρίς περίοδο επαναιμάτωσης, το GIK αυξάνει τη συσσώρευση του γαλακτικού οξέος με αποτέλεσμα τη φτωχή λειτουργικότητα των κοιλιών. Άλλωστε και σε μελέτες της προ-θρομβολυτικής εποχής φάνηκε ότι η θεραπεία με GIK στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οδηγούσε σε αύξηση της θνητότητας σε σχέση με την πορεία των μαρτύρων με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>155</sup>. Αλλά και σε νεότερες μελέτες δεν βρέθηκαν οφέλη από τη χορήγηση του GIK όσον αφορά στο μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου, σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και στην παράπλευρη κυκλοφορία<sup>156</sup>.

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 9 μελετών από το 1966 έως το 1996, σε συνολικό αριθμό 1932 ασθενών, μόνο μια μελέτη<sup>157</sup> έδειξε σημαντικό όφελος από τη θεραπεία με GIK στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην πλειονότητά τους παρατηρήθηκε μια μη σημαντική μείωση της θνητότητας με τη χρήση αυτής της θεραπείας. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι καμία από αυτές τις μελέτες δεν ήταν αρκετά μεγάλη, ώστε να έχει τη δύναμη να δείξει μια σημαντική διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που έλαβαν GIK και στους μάρτυρες. Συγχρόνως η έλλειψη δεδομένων δεν επέτρεψε τη συλλογή πληροφοριών



σχετικά με τη δράση του GIK σε άλλες υποομάδες ασθενών, όπως για παράδειγμα σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια.

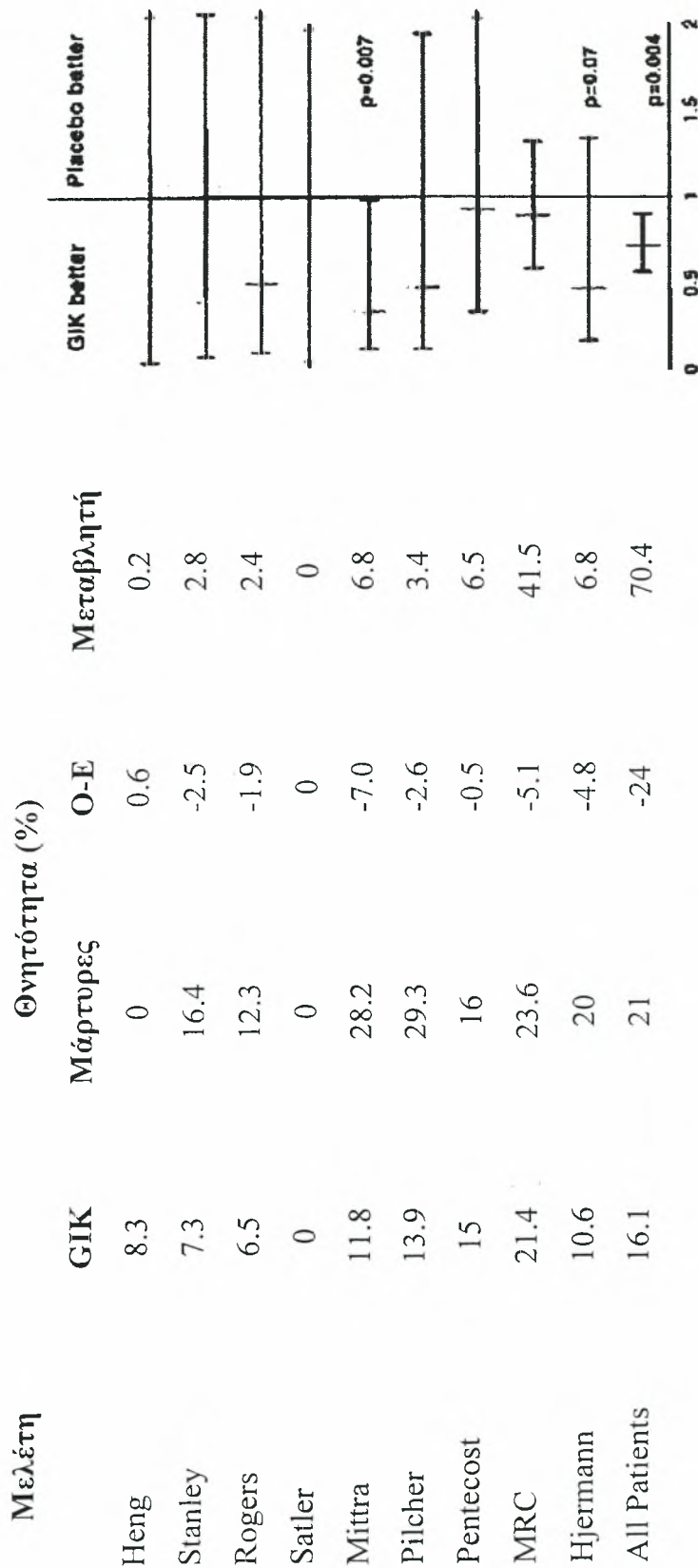
Μια μεγάλη μελέτη με 954 ασθενείς ήταν και η Pol-GIK Trial που αποδείχθηκε αρνητική σχετικά με τη θνητότητα ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν GIK. Η καρδιακή θνητότητα και τα καρδιακά συμβάματα δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας του GIK και των μαρτύρων. Αντίθετα η ολική θνητότητα στις 35 μέρες μετά το έμφραγμα ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του GIK γι' αυτό και η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα.

Δύο είναι οι πιθανές εξηγήσεις του αρνητικού αποτελέσματος της μελέτης:

- 1) χρησιμοποιήθηκε χαμηλή δόση GIK (1000 mL 10% δεξτρόζης, 32-20 U ινσουλίνης και 80 mEq K<sup>+</sup>) και
- 2) συμμετείχαν χαμηλού κινδύνου ασθενείς, όπου οι μεταβολικές διαταραχές ήταν μετριότερες, οπότε και η μεταβολική παρέμβαση με GIK θα ήταν λιγότερο αποτελεσματική.<sup>158</sup>

Επίσης κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν μια ελάττωση στην ανοχή στην άσκηση και μια πρωϊμότερη εμφάνιση της στηθάγχης στους ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση GIK.<sup>159,160</sup>

Αναλογικός κίνδυνος & Διάστημα  
εμπιστοσύνης



Εικ. 5. Μετα-ανάλυση 9 μελετών των Faith-Ordoubadi F και Beatt KJ.

Η μελέτη της χορήγησης GIK σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική, χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, στεφανιαία επαναιμάτωση, επίσης, δεν έδειξε ιδιαίτερα θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της μυοκαρδιακής βλάβης και στη διατήρηση της καρδιακής απόδοσης. Συγχρόνως η σαφής υπεροχή της υπεργλυκαιμίας στην ομάδα του GIK ενίσχυε την εμφάνιση λοιμώξεων του στερνικού τραύματος.<sup>161</sup>

Αρχικά είχε δοθεί μεγάλη έμφαση στη χορήγηση του GIK κατά την περίοδο της ισχαιμίας. Στη συνέχεια θεωρήθηκε ότι η ενίσχυση της γλυκόλυσης κατά την περίοδο της ισχαιμίας οδηγούσε σε καταστροφικά αποτελέσματα λόγω της συσσώρευσης των πρωτονίων. Αυτό το φαινόμενο της μη ανάνηψης της καρδιακής λειτουργίας, λόγω συσσώρευσης των πρωτονίων είναι ιδιαίτερα σχετικό με καταστάσεις καθολικής ισχαιμίας και αποκλεισμού της ροής (no-flow). Παρόλα αυτά όμως φάνηκε σε μελέτες ότι η χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης σε χαμηλής ροής ισχαιμία ήταν καρδιοπροστατευτική.<sup>162</sup> Άλλες μελέτες έδειξαν ότι το διχλωροξείκό οξύ στην επαναιμάτωση (αυξάνει την οξειδωση της γλυκόζης μέσω ενεργοποίησης της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης) και / ή η ινσουλίνη βελτιώνουν την ανάνηψη της κοιλιακής λειτουργίας.<sup>163</sup>

Ήδη από τις παραπάνω παρατηρήσεις φαίνεται ότι το αποτέλεσμα της μεταβολικής παρέμβασης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης εξαρτάται από το ισχαιμικό μοντέλο και ειδικά την ύπαρξη υπολειμματικής ροής.

Όσον αφορά στο έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται ότι η χορήγηση GIK μόνο στη φάση της επαναιμάτωσης μειώνει το μέγεθος του εμφράκτου, στον ίδιο βαθμό με τον οποίο μειώνεται όταν το GIK χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια της ισχαιμίας και την επαναιμάτωση.<sup>166</sup>

Σύμφωνα με πειραματικές μελέτες η χορήγηση GIK είναι πιο αποτελεσματική όταν δίνεται νωρίς κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Παρόλο που η χορήγηση GIK μόνο στην επαναιμάτωση παρουσίασε σημαντικά λιγότερη νέκρωση σε σχέση με τη μη χορήγηση GIK, η τμηματική λειτουργία παρέμεινε περιορισμένη καθώς και τα επίπεδα του pH και η περιοχή της νέκρωσης ήταν

χειρότερα από τα αντίστοιχα που παρουσιάστηκαν όταν το GIK χορηγήθηκε από την περίοδο της ισχαιμίας. Και ενώ η προ της ισχαιμίας έναρξη της χορήγησης GIK και σ' όλη τη διάρκεια της επαναιμάτωσης δεν έδειξε σημαντική μείωση στην περιοχή της νέκρωσης, παρουσίασε μια τάση για καλύτερο αποτέλεσμα στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας και στις τιμές του ιστικού pH.<sup>165</sup>

Από την άλλη μεριά υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν τα ιδιαίτερα οφέλη του GIK όταν αυτό χορηγείται μόνο στη φάση της επαναιμάτωσης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα το GIK, χορηγούμενο αμέσως πριν την επαναιμάτωση προσφέρει θετικά αποτελέσματα (μείωση του μεγέθους του εμφράκτου), τα οποία εξαρτώνται από τη διάνοιξη των ATP ευαίσθητων διαύλων  $K^+$  κατά την ισχαιμική περίοδο, φαινόμενο που αναστέλλεται από την ύπαρξη οξείας ή χρόνιας υπεργλυκαιμίας πριν την ισχαιμία.

Επίσης η χορήγηση GIK στη φάση της επαναιμάτωσης προσφέρει σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ATP, φωσφοκρεατίνης και  $NADP^+$ , χαμηλώνοντας τα επίπεδα του AMP και της ινοσίνης. Επιπλέον η χορήγηση GIK στην επαναιμάτωση αποδίδει υψηλότερη ανάπτυξη πίεσης και υψηλότερο  $dP/dt$ . Σύμφωνα με τα προηγούμενα το GIK μπορεί να βελτιώσει – όταν χορηγείται στην επαναιμάτωση – τόσο τη συσπαστική λειτουργία, όσο και τη βιοενεργειακή κατάσταση του μυοκαρδίου.<sup>166</sup>

Με βάση τα δεδομένα των θετικών επιδράσεων του GIK στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μελέτη της εφαρμογής του διαλύματος επεκτάθηκε.

Η έγχυση GIK στα πλαίσια επείγουσας χειρουργικής επαναιμάτωσης προσδίδει στην καλύτερη ανάνηψη της τοιχωματικής κινητικότητας, στο μικρότερο μέγεθος του εμφράκτου και στη λιγότερη οξειδωση του ιστού. Παράλληλα ασθενείς με ασταθή στηθάγχη μπορεί να ωφελούνται με τη χορήγηση GIK πριν την αορτοστεφανιαία παράκαμψη γιατί προλαμβάνεται η κατάσταση της αποπληξίας (stunning) για το μυοκάρδιο. Στους ίδιους τους ασθενείς φαίνεται ότι βελτιώνεται και ο καρδιακός δείκτης, αυξάνεται λιγότερο το βάρος, γίνεται νωρίτερα αποσωλήνωση, υπάρχει μικρότερη επίπτωση κολπικών αρρυθμιών και βραχύτερη διάρκεια παραμονής στην εντατική μονάδα

και γενικότερα στο νοσοκομείο. Ένα ακόμη σημαντικό συμπέρασμα που προκύπτει από τη συγχορήγηση GIK και αμινοξέων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, είναι ότι μειώνεται ο κίνδυνος νεφρικών βλαβών από υποαιμάτωση στη μετεγχειρητική περίοδο. Σύμφωνα με τα παραπάνω το GIK αυξάνει τη μυοκαρδιακή απόδοση κατά την ισχαιμία και επιταχύνει την ανάνηψη μετά από το χειρουργείο της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης σε περιστατικά ασταθούς στηθάγχης. Άλλωστε σε μια προοπτική διπλή-τυφλή μελέτη φάνηκε ότι η προσθήκη ινσουλίνης στην καρδιοπληγία διεγείρει τη μετατροπή του αναερόβιου σε αερόβιο μεταβολισμό κατά την επαναιμάτωση προλαμβάνοντας την απελευθέρωση γαλακτικού οξέος.<sup>167</sup>

Ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη η χορήγηση GIK αυξάνει σημαντικά το μετεγχειρητικό καρδιακό δείκτη και περιορίζει την ανάγκη για υποστήριξη με ινότροπα. Παράλληλα μειώνει σημαντικά, την μετεγχειρητική απόκτηση βάρους και περιορίζει το χρόνο σύνδεσης του ασθενούς με τον αναπνευστήρα.<sup>168</sup> Στα μειονεκτήματα της χορήγησης GIK σε διαβητικούς ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι η σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων του στέρνου μετά το χειρουργείο.<sup>169</sup>

Αντίθετα, η χορήγηση GIK αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και έως 6 ή και 12 ώρες μετά την επαναιμάτωση με αορτοστεφανιαία παράκαμψη, αλλά χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, δεν έδειξε σημαντικά οφέλη. Συγκεκριμένα δεν υπήρχαν διαφορές στην αύξηση των δεικτών μυοκαρδιακής βλάβης (τροπονίνη I και CK MB), ενώ η γλυκόζη του αίματος ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα του GIK. Επίσης ενώ παρατηρήθηκε μια ελάττωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος στην ομάδα του GIK, δε φάνηκε να αλλάζει η επίπτωση του περιεγχειρητικού εμφράγματος, της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής και της μετεγχειρητικής επιμόλυνσης του τραύματος. Παράλληλα δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης, ούτε μεταβλήθηκε η διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ή στο νοσοκομείο γενικότερα.<sup>170</sup>

Αναφορικά με την επίδραση του GIK στη μικροκυκλοφορία στα πλαίσια των βλαβών από ισχαιμία-επαναιμάτωση, βρέθηκε ότι αναστέλλει την αρτηριακή αγγειοσύσπαση κατά την ισχαιμία και βελτιώνει την αιμάτωση των τριχοειδών στα 30 λεπτά της επαναιμάτωσης. Τα αποτελέσματα όμως είναι περισσότερο θεαματικά όταν το GIK συνδυάζεται με διπυριδαμόλη, λόγω της σημαντικής αγγειοδιαστολής που επιτυγχάνεται, της αύξησης της ταχύτητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της διάρκειας της αιμάτωσης των τριχοειδών στην επαναιμάτωση. Επίσης ο συνδυασμός GIK και διπυριδαμόλης, μειώνει σημαντικά τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και σχεδόν καταργεί τη διαπερατότητα των τριχοειδών και φλεβιδίων.<sup>171</sup>

Το GIK μελετήθηκε και στη χρόνια κολπική μαρμαρυγή. Θεωρητικά οποιαδήποτε φαρμακολογική παρέμβαση που θα μπορούσε να προλάβει ή να επαναφέρει μια ελάττωση στην ταχύτητα αγωγής (εκπόλωση δυναμικού ηρεμίας και βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου) στο μυ του κόλπου, θα μπορούσε να βοηθήσει στην κατανόηση του κυτταρικού ηλεκτροφυσιολογικού μηχανισμού της χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής και πιθανόν στη θεραπεία της. Αυτό φάνηκε να επιτυγχάνεται με τις υψηλές τιμές του  $K^+$  του GIK (εκπόλωση δυναμικού ηρεμίας και βράχυνση της ανερέθιστης περιόδου ) και όχι με τα υπόλοιπα συστατικά του διαλύματος, ενώ αντίθετα φαίνεται να είναι τα αποτελέσματα με τη χρήση  $Mg^{++}$  στο διάλυμα γλυκόζης – ινσουλίνης.<sup>172</sup>

Άλλωστε το  $MgSO_4$  και το GIK αυξάνουν το μήκος του κολπικού κύκλου και μειώνουν την καρδιακή συχνότητα στη χρόνια κολπική μαρμαρυγή.<sup>173</sup> Συγχρόνως το  $MgSO_4$  επιβραδύνει την αγωγιμότητα όταν είναι σε υψηλή συγκέντρωση.<sup>174</sup>

Σύμφωνα με τα προηγούμενα υποομάδες ασθενών που θα μπορούσαν δυνητικά να ωφεληθούν από τη χρήση του διαλύματος GIK είναι οι ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ασθενείς σε καρδιογενή καταπληξία (shock), οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε πρωτογενή (primary) αγγειοπλαστική ή αυτοί που θα αντιμετωπίσουν μια χειρουργική επέμβαση καρδιάς, είτε με χορήγηση του GIK, πριν είτε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.<sup>175</sup>



Είναι γεγονός ότι στο μεγαλύτερο μέρος τους οι μεγάλες μελέτες με GIK αφορούν στην καρδιοπροστασία που προσφέρει στα πλαίσια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αντίθετα είναι πολύ λίγες και μικρές οι μελέτες που προσπαθούν να ξεκαθαρίσουν το ρόλο του GIK στη χρόνια στεφανιαία νόσο.

Η μεγαλύτερη προοπτική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη του GIK στη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσία θρομβολυτικής θεραπείας, είναι η ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica ) GIK Pilot trial.<sup>176</sup> Η μελέτη περιελάμβανε 407 ασθενείς με συμπτώματα εμφράγματος του μυοκαρδίου τις τελευταίες 24 ώρες και ανάρτηση του ST-διαστήματος, οι απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση του GIK ήταν η σοβαρή νεφρική βλάβη ή η υπερκαλιαιμία. Η θεραπεία έγινε με υψηλή δόση GIK, δηλαδή 25% γλυκόζη, 50IU διαλυόμενης ινσουλίνης ανά λίτρο και 80ml KCl ανά λίτρο, μ' ένα ρυθμό έγχυσης 1,5mL/(kg·h) για 24 ώρες, ή χαμηλή δόση GIK δηλαδή 10% γλυκόζη, 20 IU διαλυόμενης ινσουλίνης ανά λίτρο και 40mmol KCl ανά λίτρο, μ' ένα ρυθμό έγχυσης 1,0 mL/(kg·h) για 24 ώρες. Παράλληλα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε πρόσθετη θεραπεία κρινόταν απαραίτητη, συμπεριλαμβάνοντας και μεθόδους επαναιμάτωσης (θρομβολυτικά ή πρωτογενής αγγειοπλαστική).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ως εξής:

- 135 ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση GIK,
- 133 ασθενείς έλαβαν χαμηλή δόση GIK και
- 139 ασθενείς ήταν οι μάρτυρες.

Θεραπείες επαναιμάτωσης έλαβαν οι 252 ασθενείς, συγκεκριμένα το 95% έλαβε θρομβολυτική θεραπεία και το 5% υποβλήθηκε σε πρωτογενή αγγειοπλαστική.

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η πιο συνηθισμένη ήταν η θρομβοφλεβίτιδα στην περιφερική οδό έγχυσης του GIK, ενώ στην επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες. Όσον αφορά στα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες, ενώ σημαντικά υψηλότερες τιμές καλίου παρατηρήθηκαν στις 24 και στις 48 ώρες από την έγχυση του διαλύματος GIK.

Η ομάδα του GIK έδειξε μια μη σημαντική στατιστικά ελάττωση στην ολική θνητότητα. Αντίθετα οι 252 ασθενείς που έλαβαν και θεραπεία επαναιμάτωσης είχαν σημαντική μείωση στη θνητότητα, γύρω στο 66% και μια τάση προς εκδήλωση λιγότερων συμβαμάτων ενδονοσοκομειακά. Επίσης η επίπτωση του ηλεκτρομηχανικού διαχωρισμού ήταν υψηλότερη στην ομάδα των μαρτύρων (5,8% vs, 1,5%,  $2P=0,016$ ).

Σ' ένα χρόνο παρακολούθησης, οι ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση GIK και επαναιματώθηκαν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν χαμηλή δόση GIK ή τους μάρτυρες.

Σημαντικό είναι ότι παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στη θνητότητα στους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία μέσα σε 12 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, τόσο στον ολικό πληθυσμό, όσο και σ' αυτούς που επαναιματώθηκαν.

Ωστόσο η μελέτη ELCA δε μπόρεσε να καθορίσει θετικά το ρόλο της χρήσης του GIK σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>177</sup>

Μια άλλη προοπτική πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη της χορήγησης GIK ήταν η Pol- GIK (Polish-Glucose-Insulin-Potassium) trial.<sup>178</sup> Η μελέτη Pol-GIK υπήρξε η μεγαλύτερη και καλύτερα σχεδιασμένη στη μεταθρομβολυτική εποχή.

Η μελέτη συμπεριλάμβανε 954 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τις τελευταίες 24 ώρες. Οι 495 τυχαιοποιήθηκαν με GIK και 460 έλαβαν 1000mL 0,9% χλωριούχο νάτριο. Η χορήγηση του GIK έγινε σε χαμηλή δόση (1000mL 10% γλυκόζη, 32IU/20IU ινσουλίνης και 6.0g χλωριούχο κάλιο). Η χορήγηση γινόταν σ' ένα ρυθμό 42 mL/Η για 24 ώρες.

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη ινσουλινοθεραπευόμενο, ή άλλες μη καρδιακές παθήσεις που καθόριζαν την πρόγνωση.

Η ολική θνητότητα στις 35 ημέρες ήταν υψηλότερη στην ομάδα του GIK, γι' αυτό και η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα. Ωστόσο η καρδιαγγειακή θνητότητα δεν παρουσίαζε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Στους 6 μήνες παρακολούθησης η καρδιακή θνητότητα επίσης δεν παρουσίαζε διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η υψηλότερη θνητότητα στην ομάδα του GIK οφείλονταν σε θανάτους που μάλλον δεν είχαν καρδιακή ή άλλη συναφή αιτία και ήταν εμβολή μεσεντερίου, γαστρεντερικές αιμορραγίες, νεοπλασίες, αορτικό ανεύρυσμα και πνευμονία. Το διαφορετικό αποτέλεσμα στην ολική θνητότητα πιθανόν ήταν τυχαίο γεγονός βασισμένο στο χαμηλό απόλυτο αριθμό των συμβαμάτων.

Το αρνητικό αποτέλεσμα της μελέτης Pol- GIK σχετίζεται με το χαμηλότερο κίνδυνο των ασθενών που συμμετείχαν (το 95% των ασθενών ήταν σταδίου Killip I), με αποτέλεσμα οι μεταβολικές διαταραχές σε αυτό να είναι μετριότερες και η μεταβολική παρέμβαση με το GIK λιγότερο αποτελεσματική. Επίσης μια δεύτερη αιτία του αρνητικού αποτελέσματος αποτελεί η χαμηλή δόση GIK που χρησιμοποιήθηκε, της οποίας η απόδοση της γλυκόζης έφτανε στο 15% μόλις της αντίστοιχης της μελέτης ECLA GIK pilot.

Σε μια μετα-ανάλυση όλων των μελετών με GIK συμπεριλαμβανόμενων και των μελετών ECLA και Pol- GIK, παρουσιάστηκε 18% μείωση στη θνητότητα με GIK, αλλά οριακά στατιστικά σημαντική.<sup>179</sup>

Η πρώτη μελέτη που ερευνούσε την επίδραση της γλυκόζης-ινσουλίνης στους διαβητικούς ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν η DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction).<sup>180,181,183</sup>

Πρόκειται για μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς με συμπτωματολογία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου τις τελευταίες 24 ώρες. Η μελέτη περιελάμβανε 620 ασθενείς από τους οποίους οι 306 τυχαιοποιήθηκαν με έγχυση γλυκόζης-ινσουλίνης και στη συνέχεια με συστηματική χορήγηση-υποδόρια ινσουλίνης για  $\geq 3$  μήνες, και οι 314 με συμβατική θεραπεία. Η δοσολογία της γλυκόζης-ινσουλίνης ήταν 500mL/dL 5% γλυκόζης με 80IU ινσουλίνης και ο ρυθμός χορήγησης 30mL/h για μια ώρα και μετά γινόταν η τιτλοποίηση, ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα ανάμεσα σε 126 και 196 mg/dl. Η μακράς διάρκειας θεραπεία με υποδόρια ινσουλίνη έγινε σε ασθενείς μη ινσουλινοεξαρτώμενους

(οι οποίοι άλλωστε αποτελούσαν και το 80% των ασθενών της μελέτης DIGAMI).

Τα κλινικά αποτελέσματα προέκυψαν κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο, στους 3 μήνες και στον 1 χρόνο παρακολούθησης.

Η διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ήταν μακρύτερη στην ομάδα της γλυκόζης-ινσουλίνης (4,3d vs 9,5 d;  $p=0,043$ ). Η ολική θνητότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της έγχυσης γλυκόζης-ινσουλίνης, ενώ η ενδονοσοκομειακή θνητότητα και η θνητότητα στους 3 μήνες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Σημαντικό είναι ότι μετά ένα χρόνο παρακολούθησης υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας 29%,  $p=0,027$  στη θεραπευόμενη ομάδα. Η μείωση της θνητότητας ήταν ιδιαίτερα έκδηλη στους ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυτούς που δε θεραπευόταν πριν με ινσουλίνη (σχετική μείωση 52%  $p=0,046$  στους 3 μήνες, και σχετική μείωση 52%  $p=0,020$  στον 1 χρόνο). Σημαντικό επίσης είναι ότι οι δράσεις που παρουσιάστηκαν το πρώτο χρόνο συνεχίζονταν για τουλάχιστον 3,5 χρόνια (RR, 0,72; 95%CI, 0,55-0,92;  $p=0,01$ ).<sup>184</sup>

Επίσης προσεκτική παρατήρηση των αποτελεσμάτων δείχνει ότι η ηλικία, η προηγούμενη μυοκαρδιακή βλάβη, η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και η προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη σχετίζονται σημαντικά με τη θνητότητα στον 1 χρόνο. Ένας από τους ισχυρότερους δείκτες μοιραίας έκβασης κατά την παραμονή στο νοσοκομείο ήταν οι τιμές γλυκόζης στο αίμα κατά την εισαγωγή.

Μία πιο πρόσφατη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάρρωση του ST-διαστήματος ήταν η μελέτη GIPS (Glucose – Insulin – Potassium Study).<sup>187</sup>

Η μελέτη σχεδιάστηκε για να σταθμίσει τα οφέλη από την υψηλή δόση GIK συνδυασμένη με την ιδανική θεραπεία επαναιμάτωσης. Περιελήφθησαν 940 ασθενείς που χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες: ασθενείς κλάσης Killip I, ασθενείς χωρίς διαβήτη και ασθενείς με επιτυχή επαναιμάτωση. Στις 30 ημέρες δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων, με ή χωρίς GIK, ενώ υπήρχε μια τάση μείωσης της εμφάνισης μείζονων στεφανιαίων συμβαμάτων με GIK. Οι διαβητικοί ασθενείς ή αυτοί με επιτυχή

επαναιμάτωση δεν είχαν ιδιαίτερο όφελος. Οι ασθενείς με στάδιο Killip I είχαν 53% μείωση στα μείζονα στεφανιαία συμβάματα και 72% μείωση στους θανάτους.

Η πρόσφατη μελέτη CREATE-ECLA trial παρακολούθησε 20.201 ασθενείς, από 518 κέντρα, με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάρπασση του ST. Το GIK χορηγήθηκε σε υψηλή δόση, με ρυθμό 1,6 ml/kg/h για 24 ώρες. Το 85% των ασθενών ήταν τάξης I κατά Killip και το 80% έλαβε θεραπεία επαναιμάτωσης. Η θνητότητα από κάθε αιτία στις 30 ημέρες ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών, 9,7% στους μάρτυρες και 10% σε αυτούς που έλαβαν GIK (HR=1,03, 95% CI 0,95 – 1,13, p=0,45). Παρόμοια επίπτωση στα δευτερεύοντα τελικά σημεία είχαν και οι δύο ομάδες (καρδιακή ανακοπή 1,5% vs 1,4%, καρδιογενή καταπληξία 6,3% vs 6.6% και επανέμφραγμα 2.4% vs 2,3%). Χαρακτηριστική δε είναι η παρατήρηση ότι οι γηραιότεροι ασθενείς και αυτοί με πιο προχωρημένη τάξη κατά Killip δεν ωφελήθηκαν ιδιαίτερα από το GIK σε σχέση με τους μάρτυρες.

Γεγονός είναι ότι οι μελέτες που έγιναν τώρα έδειξαν άλλοτε θετικά αποτελέσματα και άλλοτε ουδέτερα ή και αρνητικά σχετικά με τη χρήση του GIK. Όλες αυτές οι μελέτες δεν είχαν την επαρκή δύναμη να διερευνήσουν αξιόπιστα την ποικιλία των διαφόρων εκβάσεων. Γι' αυτό το λόγο και εξακολουθεί η ανάγκη για μια μεγάλη και απλές μελέτες που θα σταθμίσουν τα οφέλη από το GIK.

Η γνώση για την επίδραση του διαλύματος GIK στη χρόνια στεφανιαία νόσο είναι περιορισμένη. Οι μελέτες που ασχολήθηκαν με αυτό το θέμα είναι λίγες και μικρές στο μέγεθός τους. Η χρήση υπερηχοκαρδιογραφήματος ήταν το κύριο μέσο διερεύνησης της δράσης του GIK στην πλειονότητα των μελετών.

Τα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης GIK φάνηκαν σε μελέτη 30 ασθενών με σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης (EF) < 40%, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου τους τελευταίους 6 μήνες. Αγγειογραφικά οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν νόσο τουλάχιστον ενός αγγείου. Στους ασθενείς χορηγήθηκε υψηλή δόση GIK για 24 ώρες, ενώ έλαβαν



χώρα δύο υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες για τον καθένα, μια πριν και μια μετά την έγχυση GIK.<sup>185</sup>

Στα αποτελέσματα βρέθηκαν σημαντική αύξηση του κλάσματος εξώθησης και της κλασματικής βράχυνσης, σημαντική παράταση της φάσης της διαστολικής πλήρωσης, σημαντική μείωση της τελοσυστολικής διαμέτρου καθώς και μείωση τόσο της πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, όσο και της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Σημαντικό επίσης είναι το ότι η τμηματική απορρόφηση βελτιώθηκε μετά την 24ώρη έγχυση με GIK σύμφωνα με εκτίμηση με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με <sup>99m</sup>Tc sestamibi.

Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη σε 12 ασθενείς με αποδεδειγμένη αγγειογραφικά τριαγγειακή νόσο και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (EF < 45%) μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (> 6 μήνες), χορηγήθηκε για βραχεία διάρκεια (20 λεπτά) υψηλή δόση GIK. Πέντε υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες διενεργήθηκαν για τον κάθε ασθενή.<sup>186</sup> Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σημαντική βελτίωση στο δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (Wall motion scor index, WMSI), ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές αλλαγές στο κλάσμα εξώθησης και την κλασματική βράχυνση.

Στην δική μας μελέτη δε φάνηκε κάποια βελτίωση στο μέγεθος στην εμφάνιση και στη διάρκεια της ισχαιμίας μετά από εκτίμηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών. Επίσης δεν υπήρξε καμία μεταβολή στη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Θα πρέπει να σημειωθεί βέβαια και η μικρότερη ευαισθησία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην ανίχνευση της ισχαιμίας, σε σχέση με το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου που χρησιμοποιήθηκε στη μια από τις δύο παραπάνω μελέτες. Ένα άλλο σημαντικό σημείο είναι η επιλογή του υλικού. Στις παραπάνω μελέτες έλαβαν μέρος στεφανιαίοι ασθενείς με αρκετά σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40-45%. Άλλωστε σύμφωνα με μεγάλες μελέτες φαίνεται ότι αυτοί που ωφελούνται από την δράση του GIK περισσότερο, είναι οι ιδιαίτερα επιβαρημένοι ασθενείς. Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα ο δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας στην ηρεμία δε



μεταβλήθηκε, ενώ στο πέρας της φόρτισης με δοβουταμίνη βελτιώθηκε, μη σημαντικά στατιστικά, στην ομάδα του GIK.

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να οφείλεται σ' ένα αποδραμών έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή στο αποπληκτό μυοκάρδιο (stunned) λόγω μετα-ισχαιμικής δυσλειτουργίας, καθώς και στο μυοκάρδιο σε χειμερία νάρκη (hibernating) λόγω προσαρμογής στη χρόνια υποαιμάτωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βλάβη μπορεί να είναι αναστρέψιμη και το μυοκάρδιο βιώσιμο. Το δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη μπορεί να διερευνήσει τη βιωσιμότητα του μυοκαρδίου.

Αναζητώντας την επίδραση του GIK τόσο στο συνολικό μυοκάρδιο όσο και στις τμηματικές περιοχές του, σχεδιάστηκε η παρακάτω μελέτη. Τριάντα ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και κοιλιακή δυσλειτουργία υποβλήθηκαν σε δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα δοβουταμίνης και στη συνέχεια έλαβαν για 4 ώρες GIK. Η τμηματική κινητικότητα του τοιχώματος υπολογίστηκε ποιοτικά με το δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας και ποσοτικά με tissue Doppler velocity.<sup>187</sup>

Αναφορικά με το δείκτη τοιχωματικής κινητικότητας (WMSI) δεν υπήρχαν διαφορές στη βελτίωση που παρουσιάστηκε τόσο στη δοβουταμίνη όσο και στο GIK. Ωστόσο δεν έδειξαν βελτίωση όλα τα τμήματα που βελτιώθηκαν με δοβουταμίνη, μετά την έγχυση του GIK. Από την άλλη μεριά όμως το GIK οδήγησε σε βελτίωση κάποια τμήματα που δεν έδειξαν να έχουν συσπαστικές εφεδρείες με τη δοβουταμίνη. Όσον αφορά στην ποσοτικοποίηση της τμηματικής λειτουργίας, η μέγιστη ταχύτητα συστολής ήταν παρόμοια τόσο στο υπερηχοκαρδιογράφημα της δοβουταμίνης, όσο και του GIK. Φάνηκε, δηλαδή ότι το φυσιολογικό, το βιώσιμο αλλά και το νεκρό μυοκάρδιο αυξάνουν την ταχύτητα της συστολής τόσο με τη δοβουταμίνη όσο και με το GIK.

Τα παραπάνω αποτελέσματα θα μπορούσαν να εξηγηθούν σύμφωνα με τρεις βασικές δράσεις το GIK:

1. Μεταβολική δράση με ενίσχυση της παραγωγής ATP από τη γλυκόλυση
2. Απευθείας αιμοδυναμική δράση με το θετικό ινότροπο αποτέλεσμα που προκαλεί κυρίως η ινσουλίνη και

### 3. Βελτίωση της στεφανιαίας ροής μέσω κυρίως αγγειοδιαστολής.

Σε συμφωνία με τις παραπάνω παρατηρήσεις βρίσκεται και μια μελέτη σε 21 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία όσο και μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα χαμηλής δόσης δοβουταμίνης, για διερεύνηση βιωσιμότητας, και στη συνέχεια, με μεσοδιάστημα 2 ωρών έγινε έγχυση GIK για 1 ώρα και επανάληψη της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης. Το αποτέλεσμα ήταν ότι υπήρχε 95% συμφωνία ανάμεσα στο χαμηλής-δόσης δοβουταμίνης δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα και σε αυτό με GIK, στη διερεύνηση της βιωσιμότητας.<sup>188</sup>

Στα ίδια περίπου συμπεράσματα αναφορικά με τη διερεύνηση της βιωσιμότητας κατέληξε και μία άλλη μελέτη με 32 ασθενείς και πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς την 7<sup>η</sup>±2 ημέρες από το έμφραγμα υποβλήθηκαν σε δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα χαμηλής δόσης δοβουταμίνης και στη συνέχεια σε μεσοδιάστημα 4 ωρών έγινε η έγχυση GIK επί 1 ώρα και νέο υπερηχοκαρδιογράφημα. Η συμφωνία στη διερεύνηση της βιωσιμότητας ανάμεσα στις δύο μεθόδους ήταν 96%.<sup>189</sup>

Στη μελέτη μας ο επιπλέον "συνδυασμός", δηλαδή GIK και δοβουταμίνης δε φάνηκε να ενισχύει ακόμη περισσότερο τις συσπαστικές εφεδρείες. Η δοβουταμίνη είναι μία συνθετική κατεχολαμίνη και ως τέτοια προωθεί τη λιπόλυση, την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και τη γλυκογονόλυση, ενώ παράλληλα έχει έντονα θετική ινότροπο δράση. Το δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη έχει καθιερωθεί ως διαγνωστικό μέσο της ισχαιμικής νόσου και είναι ισάξιο του σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου. Η 24ωρη φόρτιση των ασθενών με GIK που ακολουθούνταν στη μελέτη μας, πλήρωνε τις αποθήκες του γλυκογόνου με πιθανά αρνητικά αποτελέσματα κατόπιν, στη δοκιμασία της δοβουταμίνης, λόγω έντονης αύξησης των πρωτονίων μέσω υδρόλυσης του ATP. Να σημειωθεί ότι η δοβουταμίνη, ως κατεχολαμίνη, αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου, και τον αναερόβιο μεταβολισμό με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συσσώρευση πρωτονίων.

Ανακεφαλαιώνοντας η θεραπεία και με GIK στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια είναι ιδιαίτερα δελεαστική φθηνή, εύκολη, ασφαλής. Ακόμη όμως

δεν έτυχε ευρείας αποδοχής και εφαρμογής. Οι μελέτες που είναι διαθέσιμες δεν έχουν καταλήξει σε οριστικά θετικά αποτελέσματα. Είναι βέβαιο ότι χρειάζονται περισσότερες μεγαλύτερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες, που θα σταθμίσουν τον πραγματικό ρόλο του GIK σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες σύγχρονες θεραπείες, τόσο στην οξεία φάση όσο και στη χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα προέκυψε ότι η χορήγηση πυκνού διαλύματος GIK σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο:

- α. Δεν περιορίζει τα ισχαιμικά ΗΚΓ-ικά ευρήματα.
- β. Δεν επηρεάζει τις υπερηχοκαρδιογραφικές-Doppler διαταραχές λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.
- γ. Δεν ελαττώνει τις τμηματικές διαταραχές της τοιχωματικής κινητικότητας και δεν αυξάνει το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Σύμφωνα με τα παραπάνω το διάλυμα GIK δεν φάνηκε να έχει ουσιαστικά αντισχαιμική δράση, ούτε να μεταβάλλει την διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να εκτιμήσει την επίδραση του πυκνού διαλύματος GIK (γλυκόζη – ινσουλίνη – κάλιο) στους ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο.

Μελετήθηκαν 20 ασθενείς συνολικά, άνδρες με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο και διαταραχές τοιχωματικής κινητικότητας (θετικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη). Οι 10 έλαβαν υψηλή δόση GIK (25% γλυκόζη, 50 IU κρυσταλλική ινσουλίνη και 80mEq καλίου), με ρυθμό 40 ml/ώρα, για 24 ώρες. Οι υπόλοιποι 10 έλαβαν αντίστοιχα φυσιολογικό ορό (N/S 0,9%). Με το πέρας της φόρτισης όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε δεύτερο δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα με δοβουταμίνη.

Στη διάρκεια της δοκιμασίας λαμβάνονταν:

- α) μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης
- β) ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και
- γ) μετρήσεις του κορεσμού του οξυγόνου με οξύμετρο

Ενδείξεις τερματισμού της δοκιμασίας ήταν η επίτευξη υπομέγιστης καρδιακής συχνότητας για την ηλικία του ασθενούς, η έκλυση στηθάγχης, υπέρταση ή υπόταση, αρρυθμίες, σημαντικές διαταραχές στο ΗΚΓ και ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δοβουταμίνη.

Δεν υπήρχαν ιδιαίτερες διαφορές στη διάρκεια της εξέτασης ανάμεσα στις δύο ομάδες (GIK:  $20 \pm 2,9$  min σε  $20,3 \pm 2,5$  και N/S  $18,5 \pm 3,4$  σε  $18,1 \pm 2,6$  p=NS). Χωρίς σημαντική μεταβολή στη συστολική αρτηριακή πίεση (GIK:  $156,6 \pm 17,7$  mmHg σε  $150,1 \pm 21,2$  και N/S  $147,4 \pm 21,7$  σε  $161,6 \pm 22,6$  p=NS).

Μικρή μη σημαντική μείωση στη μέγιστη πτώση του ST διαστήματος βρέθηκε στην ομάδα του GIK (GIK:  $1,6 \pm 1,43$  mm σε  $1,3 \pm 1,34$  και N/S 0,9%  $0,8 \pm 0,92$  σε  $0,6 \pm 0,7$  p=NS ).

Μη σημαντική καθυστέρηση στην εμφάνιση της μέγιστης πτώσης του ST διαστήματος στην ομάδα GIK (GIK:  $5,5 \pm 4,2$  min σε  $6,1 \pm 5,9$  και N/S 0,9%  $4,4 \pm 4,8$  σε  $4,1 \pm 4,5$  p=NS). Βράχυνση της διάρκειας της πτώσης του ST διαστήματος, μη σημαντική, στην ομάδα του GIK (GIK:  $9,1 \pm 7,1$  min σε  $5,3 \pm 6,1$  και N/S 0,9%  $3,9 \pm 5,62$  σε  $5,1 \pm 5,6$  p=NS).

Ο δείκτης τοιχωματικής κινητικότητας (WMSI) δεν είχε μεταβολές στην ηρεμία (GIK:  $1,4 \pm 0,27$  σε  $1,4 \pm 0,27$  και N/S 0,9%  $1,44 \pm 0,4$  σε  $1,44 \pm 0,4$  p=NS.) Μη σημαντική βελτίωση παρουσίασε ο WMSI στο πέρας της έγχυσης της δοβουταμίνης στην ομάδα του GIK, (GIK:  $1,38 \pm 0,27$  σε  $1,26 \pm 0,24$  και N/S 0,9%  $1,34 \pm 0,39$  σε  $1,34 \pm 0,39$  p=NS). Στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα ο λόγος E/A της διαμυροειδικής ροής, πριν και μετά τη δοκιμασία με δοβουταμίνη δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες, (GIK:  $0,78 \pm 0,24$  σε  $0,87 \pm 0,24$  και N/S 0,9%  $1,1 \pm 0,76$  σε  $1,2 \pm 0,83$  p=NS) και (GIK:  $0,84 \pm 0,18$  σε  $0,81 \pm 0,81$  και N/S 0,9%  $1,0 \pm 0,79$  σε  $1,1 \pm 0,75$  p=NS), αντίστοιχα. Η μέγιστη ταχύτητα της διαμυροειδικής ροής στην όψιμη πλήρωση (κύμα A) επίσης δε φάνηκε να έχει διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, τόσο στην αρχή όσο και στο πέρας της δοκιμασίας, (GIK:  $73,7 \pm 11,5$  cm/s σε  $70,9 \pm 11,2$  και N/S 0,9%  $68,18 \pm 18,3$  σε  $63,8 \pm 16,2$  p=NS) και (GIK:  $73,7 \pm 12,9$  cm/s σε  $74,7 \pm 16,1$  και N/S 0,9%  $69,3 \pm 18,6$  σε  $68 \pm 15,1$  p=NS), αντίστοιχα.

Μη σημαντικές ήταν και οι μεταβολές στο χρόνο επιβράδυνσης (DT) τόσο στην αρχή όσο και στο πέρας της εξέτασης (GIK:  $186 \text{ msec} \pm 47,4$  σε  $186 \pm 36,9$  και N/S 0,9%  $166 \pm 44$  σε  $163 \pm 38$  p=NS) και (GIK:  $176 \pm 37,8$  msec σε  $180 \pm 34,6$  και N/S 0,9%  $157 \pm 41,9$  σε  $156 \pm 34$  p=NS).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν τελικά, ότι η χορήγηση υψηλής δόσης GIK δεν προκαλεί αντισχαιμική δράση, ούτε μεταβάλλει τη διαστολική λειτουργία αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο.



## SUMMARY

The current study was designed to evaluate the effect of the Glucose-Insulin-Potassium Solution (GIK) in patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD).

We studied 20 male patients with angiographically proven CAD and provokable wall motion abnormalities on dobutamine stress echocardiography. The 10 patients received the GIK solution (25% Glucose, 50 IU Insulin and 80 mEq of potassium) at a rate of 40 ml/hr for 24 hours. The other 10 patients received normal saline (NaCl 0,9%) at the same rate for the same period of time. At the end of the 24 hour period a second dobutamine stress echocardiogram was performed. During the test measurements of the arterial pressure and oxygen saturation with a skin oxymeter were performed and ECG recordings were obtained. The test was terminated if the maximum predicted heart rate was achieved, if angina occurred, if there was a hypertensive or hypotensive response, if there were any arrhythmias or significant ECG changes and in the case any untoward effects to the infusion of dobutamine occurred.

There were no significant difference in the duration of the test between the two groups (GIK;  $20 \pm 2.9$  min to  $20.3 \pm 2.5$  and N/S 0.9%;  $18.5 \pm 3.4$  to  $18,1 \pm 2.6$  p=NS ) and no significant difference in the systolic arterial pressure change (GIK;  $156.6 \pm 17.7$  mmHg to  $150.1 \pm 21.2$  and N/S 0.9%;  $147.4 \pm 21.7$  to  $161.6 \pm 22.6$  p=NS). A small no significant reduction in the ST segment depression was observed in the GIK group (GIK;  $1.6 \pm 1.43$  mm to  $1.3 \pm 1.34$  and N/S 0.9%;  $0.8 \pm 0.92$  to  $0.6 \pm 0.7$  p=NS). There was also a no significant delay in

appearance of maximum ST depression in the GIK group (GIK;5.5±4.2 min to 6.1±5.9 and N/S 0.9%;4.4±4.8 to 4.1±4.5 p=NS) and shortening of the ST depression time period in the same group (GIK;9.1±7.1 min to 5.3±6.1 and N/S 0.9%;3.9±5.62 to 5.1±5.6 p=NS). The wall motion score index (WMSI) did not show any changes at rest (GIK;1.4±0.27 to 1.4±0.27 and N/S 0.9%;1.44±0.4 to 1.44±0.4 p=NS). At the end of the dobutamine infusion the WMSI showed a no significant improvement in the GIK group (GIK;1.38±0.27 to 1.26±0.24 and N/S 0.9%;1.34±0.39 to 1.34±0.39 p=NS).

The echocardiographic study of the transmitral flow before and at the end of the dobutamine infusion did not demonstrate any significant difference between the groups in the E/A ratio (GIK;0.78±0.24 to 0.87±0.24 and N/S 0.9%;1.1±0.76 to 1.2±0.83 p=NS) and (GIK;0.84±0.18 to 0.81±0.81 and N/S 0.9%;1.0±0.79 to 1.1±0.75 p=NS). The highest velocity of the transmitral flow during the late filling period (wave A) was similar in both groups both before and at the end of the dobutamine infusion (GIK;73.7±11.5cm/s to 70.9±11.2 and N/S 0.9%;68.18±18.3 to 63.8±16.2 p=NS) and (GIK;73.7±12.9 cm/s to 74.7±16.1 and N/S 0.9%;69.3±18.6 to 68±15.1 p=NS ). The change in the deceleration time (DT) was also similar in both groups both before and at the end of the dobutamine infusion (GIK;186±47.4 msec to 186±36.9 and N/S 0.9%;166±44 to 163±38 p=NS) and (GIK;176±37.8 msec to 180±34.6 and N/S 0.9%;157±41.9 to 156±34 p=NS).

The results of the current study do not substantiate an antiischemic effect of the GIK solution in chronic coronary artery disease patients. In addition no effect on the diastolic function of the left ventricle could be demonstrated on the same group of patients.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lionel H. Opie, Η ΚΑΡΔΙΑ Φυσιολογία και Μεταβολισμός, δεύτερη εκδ., Εκδ. Παρισιανού, Αθήνα: 251-294.
2. Taegtmeyer H, Hems R, Krebs HA. Utilization of energy providing substrates in the isolated working rat heart. *Biochem J* 1980; 186:701-711. 1996; S1-S10.
3. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The Glucose fatty acid cycles. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963; 1: 785-789.
4. Αντώνης Τρακατέλλης, Ιατρική Βιοχημεία, 2<sup>η</sup> έκδοση, Τόμος Α, Μέρος 2, Εκδ. Αφοί Κυριακίδη Θεσ/νίκη 1991: 340-341
5. Guyton, Ιατρική Φυσιολογία, 8<sup>η</sup> εκδ., τόμος Γ, Εκδ. Παρισιάνου Αθήνα 1992: 980-981
6. Young LH, Renfu Y, Russel R, et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997; 95: 415-422.
7. Russel RR 3<sup>rd</sup>, Yin R, Caplan MJ et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT-1 and GLUT-4 translocation in vivo. *Circulation* 1998; 98: 2180-2186.
8. Depre C, Gaussin V, Ponchaut S, Fischer Y, Vanoverschelde JL, Hue L. Inhibition of myocardial glucose uptake by cGMP. *AJP-Heart and Circulatory Physiology* May 1998; 274 (5): H1443-9.
9. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart. From basic concepts to clinical applications. *Curr Prob Cardiol* 1994; 19: 57-116.

10. NingXH, Zhang J, Liu J, Ye Y, Chen SH, From AH, Bache RJ, Portman MA. Signaling and expression for mitoch. membrane protein during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infraction. JACC 2000 Jul; 36(1): 282-7.
11. Mc CORD JM. Free radicals and myocardial ischemia: overview and outlook. Free Rad Biol Med 1988; 4:9.
12. Arum G. Tahiliani, Myocardial Fatty Acid Metabolism. In: H.A.Fozzard, E. Haber, R. B. Jennings, A.M. Katz, H.E. Morgan. The Heart and cardiovascular system. Scientific foundations, Vol 2, second edition, Raven Press, New York 1992: 1599-1614.
13. Hurst Willis J., Alpert Joseph S. Διαγνωστικός άτλας της καρδιάς 1994;424-429.
14. Taegtmeyer, King M.L, Jones E.B. Energy Substrate Metabolism Myocardial Ischemia and Targets for Pharmacotherapy. Am J Cardiol 1998; 82: 54K-60K.
15. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism as target for pharmacotherapy in ischemic and reperfused heart muscle. Heart Metab. 1998; 1: 5-9.
16. Makiguchi M, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 753-62.
17. Saman S, Coetzee WA, Opie LH. Inhibition by stimulated ischaemia or hypoxia of delayed after depolarizations provoked by cyclic AMP: significance for ischaemic and reperfusion arrhythmias. J Moll Cell Cardiol 1988; 20: 91-95.
18. Kim D, Duff R. Regulation of K<sup>+</sup> channels in cardiac myocytes by free fatty acids. Circ Res 1990; 67: 1040-46.
19. Huang JM-C, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activated calcium channels in ventricular myocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 6452-56.

20. Ferrari R. Myocardial response to reperfusion after a prolonged period of ischaemia. In: Paratt JR, ed. Myocardial response to acute injury. London: Macmillan, 1992: 201-22.
21. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
22. Luxton MR, Miller NE, Oliver MF. Antilipolytic treatment in angina pectoris. *Br Heart J* 1976; 38: 1204-08.
23. Awan MM, Saggerson ED. Malonyl-CoA metabolism in cardiac myocytes and its relevance to the control of fatty acid oxidation. *Biochem j* 1993; 295: 61-66.
24. Lopaschuk GD, Belke DD, Gramble J, Itoi T, Schinekeess B.O. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263-276.
25. Pepe S. Mitochondrial function in ischaemia and reperfusion of the ageing heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000 Sep; 27(9): 745-751.
26. Taegtmeier H, Roberts AFC, Rayne AEG. Energy metabolism in reperfused rat heart: return of function, before normalization of ATP content. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 864-870.
27. Hinkle PC, Kumar MA, Resetar A, Hariss DL. Mechanistic stoichiometry of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochemistry* 1991; 30: 3576-3582.
28. Nussbacher A., Arie S., Kalil R., Horta P., Feldman MD., Belloti G., Pileggi F., Ellis M., Johnson WH., Camarano GB et al. Mechanism of adenosine-induced elevation of pulmonary capillary wedge pressure in humans. *Circulation* 1995 Aug 1; 92(3): 371-9.
29. de Jong JW, de Jonge R, Keijzer E, Bradamante S. The role of adenosine in preconditioning. *Pharmacol Ther* 2000 Aug; 87 (2-3): 141-9 Review.
30. Liao JC, Kuo L. Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol* 1997 Apr; 272 (4Pt2): H 1571-81.
31. Opie LH. Cardiac metabolism in ischemic heart disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999 Dec; 92 (12): 1755-60.

32. Kentish J. The effects of inorganic phosphate and creatine phosphate on force production in skinned muscles from rabbit ventricle. *J Physiol* 1986; 370: 585-604.
33. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klothman S, Reimer KA. Relation between high-energy phosphate and lethal injury on myocardial ischemia. *Am J Pathol* 1978; 92: 187-214.
34. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning. From Adenosine Receptor to KATP Channel. *Annu. Rev. Physiol.* 2000 ; 62 :79-109.
35. Gevens W. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 1977; 9:867-874.
36. Dennis S, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from, where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 1077-1086.
37. Gaskill W. On the tonicity of the heart and blood vessels. *J Physiol (Lond)* 1880; 3:48-75, *Circ Res* 1970; 26(6):742
38. Orchard C, Houser SR, Korf AA, Bahinski A, Capogrossi MC, Lacatta EG. Acidosis facilitates spontaneous sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in rat myocardium. *J Gen Physiol* 1987; 90:145-165.
39. Orchard C, Kentish J. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: C967-C981.
40. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. *Cardiovascular Research* 33 (1997):243-257.
41. Liu B, Alaoui-Talili Z, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO<sub>2</sub> during reperfusion of ischemic hearts. *Am J Physiol* 1996; 270: H72-H80.
42. Lopaschuk GD, Saddik M. The relative contribution of glucose and fatty acids to ATP production in hearts reperfused following ischemia. *Mol Cell Biochem* 1992; 116:111-116.
43. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997; 95:313-5.



44. Hendrix M, Mulagwa K, Verdonck F, Overloopk, Van Hecke P, Vanstapel F, Van Lommel A, Verbeken E, Lauweryns J, Flameng W. New  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  exchange inhibitor HOE 694 improves postischemia function and high energy phosphate resynthesis and reduces  $\text{Ca}^{2+}$  overload in isolated perfused rabbit heart. *Circulation* 1994 ; 89 : 2787-2798.
45. Marban E, Koretsune Y, Kusuoka H. Disruption of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in hearts reperfused after prolonged episodes of ischemia. *Ann New York Acad Sci* 1994; 723:38-50.
46. Karmazym M, Moffat MP. Role of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange in cardiac physiology and pathophysiology: mediation of myocardial reperfusion injury by the pH paradox. *Cardiovasc Res* 1993; 27:915-924.
47. Scholz W, Albus U.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:443-455.
48. Tani M. Mechanism of  $\text{Ca}^{2+}$  overload in reperfused ischemia myocardium,. *Annu Rev Physiol* 1990; 52:543-559.
49. Depre C, Vanoverschelde JLJ, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999; 95:313-5.
50. Lee J, Allen D. Changes in intracellular free calcium concentration during long exposures to simulated ischemia in isolated mammalian ventricular muscle. *Circ Res* 1992; 71:58-69.
51. Carafoli E, Bing R. Myocardial failure. (Abstr). *J Appl Cardiol* 1988; 3:3-18
52. Lehninger A. Mitochondria and calcium ion transport. (Abstr). *Biochem J* 1970; 119: 129-138.
53. Hearse DJ. Stunning: A Radical Review. *Cardiovasc Drug Ther* 1991; S: 253.
54. Kukreja RC, Hess ML. The oxygen free radical system: From equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 641.
55. Kusunoki H, Koratsune Y, Chacko VP et al. Excitation-contraction coupling in postischemia myocardium. Does failure of activator  $\text{Ca}^{2+}$  transients underlie stunning? *Circ Res* 1990; 66:1268.

56. Bolli R. Mechanism of Myocardial "Stunning". *Circulation* 1990; 82:723.
57. Pogwizd S, Corr P. Electrophysiologic mechanism underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1987; 56:404.
58. Jeremy RW, Koretsune Y, Marban E, Becker LC. Relation between glycolysis and calcium homeostasis in post-ischaemic myocardium. *Circ Res* 1992; 70:1180-90.
59. Coleman GM, Gradinac S, Taegtmeier H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989; 80(suppl1): 91-96.
60. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rates regulates onset of ischaemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ Res* 1990; 66:344-54.
61. Becker LC. Do Neutrophils Contribute to myocardial Stunning? In: Opie LH (ed): *Stunning, Hibernation and Calcium in Myocardial Ischaemia and Reperfusion*. Kluwer Academic Publishers 1992, p. 114.
62. Weisfeldt ML, Zweier JL, Flaherty JT. Oxygen-derived free radicals and Myocardial Ischemic injury. In: Brauwald (ed): *Heart Disease (Update 3)* 1988, p. 60.
63. Hearse DJ. Ischemia-Reperfusion and determinants of tissue injury. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4 (Suppl 4):767.
64. Sanders WR, Ivor JB. Protective responses in the ischemic myocardium. *J Clin Invest* 2000; 106(7): 813-818.
65. Fedele FA, Gewitz H, Cappone RJ, Sharaf B, Most AS. Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1988; 78:729-735.
66. Pantely GA, Malone SA, Rhen WS, Anselone CG, Arai A, Bristow J, Bristow JD. Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia. *Circ Res* 1990; 67:1481-1493.
67. Mazer CD, Cason BA, Stanley WC, Wisneski JA, Shnier CB, Hickey RF. Dichloroacetate reduces lactates production but does not improve function in ischemia swine myocardium. *Am J Physiol* 1995; 268: H 879-H885.

68. Stanley WC, Hernandez LA, Spires DA, Bringas J, Wallace S, McCormack JG. Pyruvate dehydrogenase activity and malonylCoA level in normal and ischemia swine myocardium: effects of dichloroacetate. *J Moll Cell Cardiol* 1996; 28:905-914.
69. Samaja M, Allibardi S, Milano G, Neri G, Grassi B, Gladen B, Hogan M. Differential depression of myocardial function and metabolism by lactate and H<sup>+</sup>. *Am J Physiol* 1999; 276: H3 – H8.
70. Gamble J, Lopaschuk GD. Insulin inhibition of 5-adenosine monophosphate-activated protein kinase in the heart results in activation of acetyl coenzyme A carboxylase and inhibition of fatty acid oxidation. *Metabolism* 1997; 46: 1270-1274.
71. Hardie DG. An Emerging role for protein kinases: the response to nutritional and environmental stress. *Cell Signal* 1994; 6: 813-821.
72. Saddik M, Lopaschuk GD. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. *J Biol Chem* 1991; 266: 8162-8170.
73. Doenst T, Guthrie PH, Chemnitz J-M, Zech R, Taegtmeyer H. Fasting lactate and insulin improve ischemia tolerance: a comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1996; 270: H1607-H1615.
74. Brownsey RB, Boone AN, Allard MF. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanism. *Cardiovasc Res* 1997; 34:3-24.
75. Law WR, Carney PJ, McLane MP. Influence of adenosine on the stimulatory effect of isoprenaline and insulin on myocardial contractility in vivo. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 151-157.
76. Tune DJ, Mallet RT, Downey HF. Insulin improves contractile function during moderate ischemia in canine left ventricle. *Am J Physiol.* 1998; 274 (5): H1574-1581.
77. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardio protective effect in

- myocytes by a possible antiapoptotic mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32(5): 757-64.
78. Heidenreich KA, Kummer JL. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase by insulin in cultured fetal neurons. *J Biol Chem* 1996; 17:9891-9894.
79. Kummer JL, Rao PK, Heidenreich KA. Apoptosis induced by withdrawal of trophic factors is mediated by p38-mitogen activated protein kinase. *J Biol Chem* 1997; 33: 20490-20494.
80. Brosius FR, Nguyen N, Egerts, Lin 2, Deeb GM, Haas F, Schwaiger M, Sun D. Increased sarcolemmal glucose transporter abundance in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 77A-84A.
81. Weihl CC, Chadge GD, Kennedy SG, Hay N, Miller RJ, Roos RP. Mutant presenilin-1 induces apoptosis and downregulates Akt/PKB. *J Neurosci* 1999; 19:5360-5369.
82. Sabbatini P, McCormick F. Phosphoinositide 3-OH kinase (PI3K) and PKB/Akt delay the onset of p53-mediated, transcriptionally dependent apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274: 24263-24269.
83. Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 8031-8035.
84. Wang L, Weigong M, Rachele M, Jaw-wen C, Wang PH. Regulation of cardiac myocytes apoptotic signalling by insulin-like growth factor 1. *Circ Res* 1998; 83:516-522.
85. Ichihara K, Abiko Y. Inhibition of endo-and epicardial glycogenolysis by propranolol in ischemia hearts. *Am J Physiol* 1977; 232: H249-H253.
86. Stanley WC, Hall JL, Stone CK, Hacker TA. Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake. *Am J Physiol* 1992; 262:H91-H96.
87. Hoffman JLE. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29:429-464.

88. Chin E, Allen D. Effects of reduced muscle glycogen concentration on force  $\text{Ca}^{2+}$  release and contractile protein function in intact mouse skeletal muscle. *J Physiol (Lond)* 1997; 498:17-29.
89. Fraser H, Lopaschuk GD, Clanachan AS. Assessment of glycogen turnover in aerobic ischemic and reperfused working rat hearts. *AJP – Am J Physiol.* 275(5): H 1533-41. Nov 1998.
90. Jung F, Palmer LA, Zhou N, Johns RA. Hypoxic regulation of inducible nitric oxide synthase via hypoxia inducible factor-1 in cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; 86:319-325.
91. Semenza GL. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1. *J Clin Invest* 2000; 106(7): 809-812.
92. Guo Y, et al. 1999. The late phase of ischemic preconditioning is abrogated by targeted disruption of the inducible NO synthase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 96: 11507-11512.
93. Dana A, Yellon DM. ATP dependent  $\text{K}^+$  channel: a novel therapeutic target in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 2-5.
94. Pomerantz BJ, Robinson TN, Morrell TD, Heimbach JK, Banerjee A, Harken AH. Selective mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation is sufficient to precondition human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(2): 387-92.
95. Rizvi A, Tang XL, Qiu Y, Xuan YT, Takano H, Jadoon A.K., Bolli R. Increased protein synthesis is necessary for the development of late preconditioning against myocardial stunning. *Am J Physiol* 1999; 277(3): H 874-H884.
96. Maulik N, Yoshida T, Zu YL, Sato M, Banerjee A, Das DK. Ischemic preconditioning triggers tyrosine Kinase signaling: a potential role for MAPKAP kinase 2. *Am J Physiol* 1998; 275(5): H1857-H1858.
97. Matsui T et al 1998. Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes in vitro. *Circulation* 100: 2373-2379.

98. Sato T, 1999. Signaling in late preconditioning: involvement of mitochondrial K (ATP) channels. *Circ Res* 85: 1113-1114.
99. Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, Frazier OH. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997, Aug 4; 80 (3A): 3A-10A.
100. Jeffrey FMH, Storey CJ, Malloy CR. Predicting functional recovery from ischemia in the rat myocardium. *Basic Res Cardiol* 1992; 87: 54B – 55B.
101. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. Effects of contractile function diastolic compliance, metabolism, and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1983; 52: 515-5-26.
102. Cross HR, Opie LH, Radda GK, Clarke K. Is a high glycogen content beneficial or detrimental to the ischemic rat heart? *Circ Res* 1996; 78:482-491.
103. Goodwin GW, Taegtmeyer H. Metabolic recovery of the isolated working rat heart after brief global ischemia. *Am J Physiol* 1994; 267: H462-H470.
104. Lagerstrom CF, Walker WE, Taegtmeyer H. Failure of glycogen depletion to improve left ventricular function of the rabbit heart after hypothermic ischemic arrest. *Circ Res* 1988; 63:81-86.
105. Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwarts RS, Holmes DR, Gibbons RJ. Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1246-1251.
106. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68: 466-461.
107. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bistene A, Medrano GA, Friedland C, DeMicheli A. Effects of intravenous infusion of a potassium



- glucose-insulin solution on electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.
108. Opie LH. The glycolysis hypothesis: Relation to acute myocardial ischaemia. *J mol Cell Cardiol* 1970; 1: 107-114.
109. Racley CE, Russell RO, Rogers WJ, et al. Clinical experience with glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 1038-49.
110. Maroko PR, Libby P, Sobel BE, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction 1972q 45: 1160-1175.
111. Rovetto MJ, Whitmer JT, Neely JR. Comparison of the effects of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilisation in isolated working rat hearts. *Circ Res* 1973; 32: 699-711.
112. Opie LH, Bruyneel K, Owen P. Effects of glucose, insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation* 1975; 52: 49-57.
113. Hearse DJ, Humphrey SM, Feuvray D, de Leiris J. A biochemical and ultrastructural study of the species variation in myocardial cell damage *J Mol Cell Cardiol* 1976; 8:759-778.
114. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155-158
115. Rogers WJ, Stanley AW, Breining JB, Prather JW, Mc Daniel HG, Moraski RE, Mantle JA, Russell RO, Racley CE. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose – insulin – potassium infusion *Am Heart J*. 1976; 92: 441-454.
116. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152-1156.
117. Haider W, Hiesmayr M. Glucose-insulin-potassium (GIK) in prevention and therapy of myocardial ischemia. *Wien Klin Wochenscher* 2000; 7: 310-21.

118. Doorey AJ, Michelson EL, Topol EJ. Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 3108-3114.
119. Hess ML, Okabe E, Poland J, Warner M, Stewart JR, Greenfield LJ. Glucose, insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5:35-43.
120. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM. Insulin therapy in type II diabetes subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI - 1) activity and proinsulin like molecules independently of glycemic control *Diabetic Med* 1993; 10: 27-32.
121. Srere P. Complexities of metabolic regulation. *Trends Biochem Sci* 1994; 19: 519-520.
122. Richwine RT, Carmical SG, Goodwin GW, Taegteneyer H. Insulin improves post-ischemic recovery and glucose metabolism in the working rat heart perfused with oleate. *Circulation* 1996; 94(suppl): I-115.
123. Ulgen MS, Alan S, Akdemir O, Toprak N. The effect of glucose-insulin-potassium solution on ventricular late potentials and heart rate variability in acute myocardial infarction *Coron Artery Dis* 2001; 12: 507-512.
124. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H 1345-H1351.
125. Hashimoto K, Nishimura T, Ishikawa M, et al. Enhancement of glucose uptake in stunned myocardium : role of glucose transporter. *Am J Physiol* 1997; 272: H1122-30.
126. Lazar H, Philippides G, Fitzgerald C et al. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-62.
127. Lazar LH, Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am J Cardiol* 1997; 80(3A): 90A-93A.

128. Hearse DJ, Stewart A, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest Possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 53: 269-73
129. Angelos MG, Griffith RF, Becley PD, Rath DP, Little CM. Myocardial metabolic changes during reperfusion of ventricular fibrillation: a <sup>31</sup>P NMR study in swine. *Crit Care Med* 1995; 23: 733-9.
130. Taegtmeyer H. Is there a rationale for glucose-insulin-potassium therapy in acute myocardial infarction? *Cardiol Rev.* 1995; 26:307-313.
131. Marano L, Bestetti A, Lomuscio A, Tagliabue L, Castini D, Tarricone D et al. Effects of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2000; 55(o): 9-15.
132. Micheli A, Chavez E. Ischemia – reperfusion myocardial injury. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73(4): 284-90.
133. Xia Y, Zweier JL. Substrate control of free radical generation from xanthine oxidase in the postischemic heart. *J Biol Chem* 1995; 270: 18797-803.
134. Jonassen AK, Brar BK, Mjøs OD, Sack MN, Latchmann DS, Yellon DM. The cardioprotective effect of insulin at reperfusion – a possible antiapoptotic mechanism. *Circulation* 1999.
135. Depre C, Vanoverchelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999; 99: 578-88.
136. Doenst T, Richwine RT, Bray MS, Goodwin GW, Frazier OH, Taegtmeyer H. Insulin improves functional and metabolic recovery of perfused working rat heart. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1682-1688.
137. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D, et al. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 219-26.
138. Xu KY, Sweier JL, Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>++</sup> transport. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 623-30.

139. Gupta MP, Lee SL, Dhalla NS. Activation of heart saroplasmic reticulum  $Ca^{++}$  - stimulated adenosine triphosphate by insulin. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 623-30.
140. Cardilo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999 24; 100: 820-5.
141. Downing SE, Lee JC, Rieker RP: Mechanical and metabolic effects of insulin on newborn labm myocardium. *Am J Obstet Gyneud* 127: 649-656, 1977.
142. Liang C, Doherty JU, Faillaca R, et al. Insulin infusion in conscious dogs: Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin invest* 69: 1321-1336, 1982
143. Sack MN, Yellon DM. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1404-7.
144. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 Kinase cell-survival signaling. *Circ Res* 2001; 89:1191-8.
145. Tricarico D, Mallamaci R, Barbieri M, and Conte Camerin D. Modulation of ATP-sensitive  $K^{+}$  channel by insulin in rat skeletal muscle fibers. *Biochem Biophys Res Commun* 232: 536-539, 1997.
146. LaDisa JF, Krolikowski JG, Ragel PS et al. Cardioprotection by glucose-insulin-potassium: dependence on  $K^{+}$ -ATP channel opening and blood glucose concentration before ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287:H601-H607, 2004.
147. Kersten JR, Montgomery MW, Chasseimi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, Waltier DC. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial  $K^{+}$ -ATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1744-H1750, 2001.
148. Davi G, Catalan I, Averna M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1769-1774.

149. Scherrer U, Vollenweider P, Randin D, et al. Suppression of insulin induced sympathetic activation and vasodilatation by dexamethason in humans. *Circulation* 88: 388-394, 1993.
150. Randin U, Vollenweider, P, Tappy L, et al. Suppression of alcohol induced hypertension by dexamethason. *N Engl J Med* 332: 1733-1737, 1995.
151. Jeppsson A, Ekroth R, Kirno K, Milocco I, et al. Insulin and amino acid infusion after cardiac operations: effects on systemic and renal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 594-602.
152. Ferraro S, Bellarosa I, Genovese S, et al. Cardiac performance during insulin clamp: Its evaluation by bioimpedance measurement. *Cardiologia* 1997; 42: 189-194.
153. Zhu P, Lu L, Xu Y, Greyson C, Schwartz GG. Glucose –insulin-potassium preserves systolic and diastolic function in ischemia and reperfusion in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(2): H 595-603.
154. Soares PR, de Albuquerque CP, Chacko VP, Gerstenblith G, and Weiss RG. Role of preischemic glycogen depletion in the improvement of postischemic metabolic and contractile recovery of ischemia-preconditioned rat hearts.
155. Heng MK, Morris RM, Singh BN, Barratt-Boyes C Effects of glucose and glucose-insulin-potassium on haemodynamics and enzyme release after acute myocardial infarction *Br. Heart J* 39: 748-757, 1977.
156. Bellows SD, Kloner RA. Glucose-Insulin-Potassium does not reduce myocardial infarct size in an ischemic/reperfusion rabbit model. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5(1): 25-27.
157. Mitra B. Potassium, glucose and insulin in treatment of myocardial infarction *Lancet*. 1965; 2: 607-609.
158. Bagger JP. What about beta-blockers in the new glucose-insulin-potassium (GIK) era? *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 347-348.

159. Kostis JB, George J, Hayase K, Moreyra AE, Kuo PT. Effect of glucose-insulin-potassium solution on the exercise performance of patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1979; 98:351-360.
160. Thadani U, Chiony MA, Parker JO. Effects of low and high glucose in glucose-insulin-potassium infusion on haemodynamics and exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Circulation* 1980; 61: 266-276.
161. Lell WA, Nielsen VG, McGiffin DC, Schmidt FE, et al. Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1246-52.
162. Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergamann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267: H1785-H1085.
163. McVeigh JJ, Lopaschuk GD. Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat hearts. *Am J Physiol* 1990; 259: H1079-H1085.
164. Jonassen AK, Aasum E, Riemersma RA, Mjos OD, Larsen TS. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14:615-623.
165. Lazar HL, Zhang X, Rivers S, Bernard S, Shemin RJ. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(2): 411-16.
166. Angelos MG, Murray HN, Gorsline RT, Klawitter PF. Glucose-insulin-potassium (GIK) during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics. *Resuscitation* 2002;55: 329-336.
167. Rao V, Mississauga ON, Merante F, et al. Insulin cardioplegia for coronary bypass surgery [Abstract]. *Circulation* 1998; 98 (Suppl): 612.
168. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have Coronary artery. *Operations. Ann Thorac Surg* 2000; 70: 145-50
169. Furnary AP, Serr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in



- diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-60.
170. Smith A, Grattan A, Harper M, Royston D, Riedel B. Coronary revascularization: A procedure in transition from on-pump to off-pump? The role of glucose-insulin-potassium revisited in a randomized, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16(4): 413-420.
171. Bertaglia S, Giusti A, Fedele S, Picano E. Glucose-insulin-potassium treatment in combination with dipyridamole inhibits ischaemia-reperfusion-induced damage *Diabetologia* 2001; 44: 2165-2170.
172. Ingemansson MP, Arlock P, Olsson SB. Effects of magnesium and glucose, insulin, potassium (GIK) solution on the action potential parameters of quinea-pig atrial muscle. *Acta Physiol Scand* 1998; 164:173-179.
173. Ingemansson MP, Smideberg B, Olsson SB: Intravenous MgSO<sub>4</sub> alone and in combination with the hyperpolarising solution (GIK) prolongs the atrial cycle length in chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998.
174. Ingemansson MP, Carlson J, Olsson SB. Modification of intrinsic AV-nodal properties by Magnesium in Combination with glucose, insulin, and potassium (GIK) during chronic atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology* 1998; 31: 281-292.
175. Apstein CS, Opie Lit. Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction : A negative study with a positive value *Cardiovasc Drugs Ther* 1999 ; 13 : 185 : 189.
176. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, Isea JE, Romero G. Metabolic modulation of acute myocardial infarction the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group *Circulation* 1998; 98(21): 2227-34.
177. Janiger JL, Cleng JWM. Glucose-insulin-potassium solution for acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1080-4.
178. Ceremuzynski L, Budau A, Czepiel A, Burzykowski T, et al. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction:

- results of a randomized multicenter Pol-GIK trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(3): 191-200.
179. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction, *Lancet* 1999; 353: 1968
180. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Morfality prediction in diabetic pateinets with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34(1): 248-53.
181. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995q 26(1): 57-65.
182. Malmberg K, Norhammar A, Wdel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: Important Risk Marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2625-2632.
183. Diaz R. Myocardial protection during acute myocardial infarction: The need for a simple large randomized Trial with GIK. *Carfiovasc Drugs Ther* 2000; 14:561-463.
184. Zijlstra F. GIPS (Glucose-Insulin-Potassium Stydy). *Clin Cardiol* 2002; 25: 537-540.
185. Alan S, Ulgen MS, Dedeoglu I, Kaya H, Topra KN. Long-term glucose insulin potassium infusion improves systolic and diastolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Swiss med wkly* 2003; 133: 419-422.
186. Cottin Y, Lhuillier I, Gilson L, Zeller M, et al. Glucose insulin potassium infusion improves systolic function in patients with chronic ischemic cartiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 181-184.
187. Khoury VK, Haluska B, Marwick TH. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89:61-65.

188. Yetkin E, Senen K, Ileri M, Atak R, et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and myocardial dysfunction: Comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography and echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion. *Angiology* 2002; 53: 671-676.
189. Yetkin E, Senen K, Ileri M, et al. Comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion for detection of myocardial viability after anterior myocardial infarction. *Coron Artery Des* 2002; 13: 145-149.