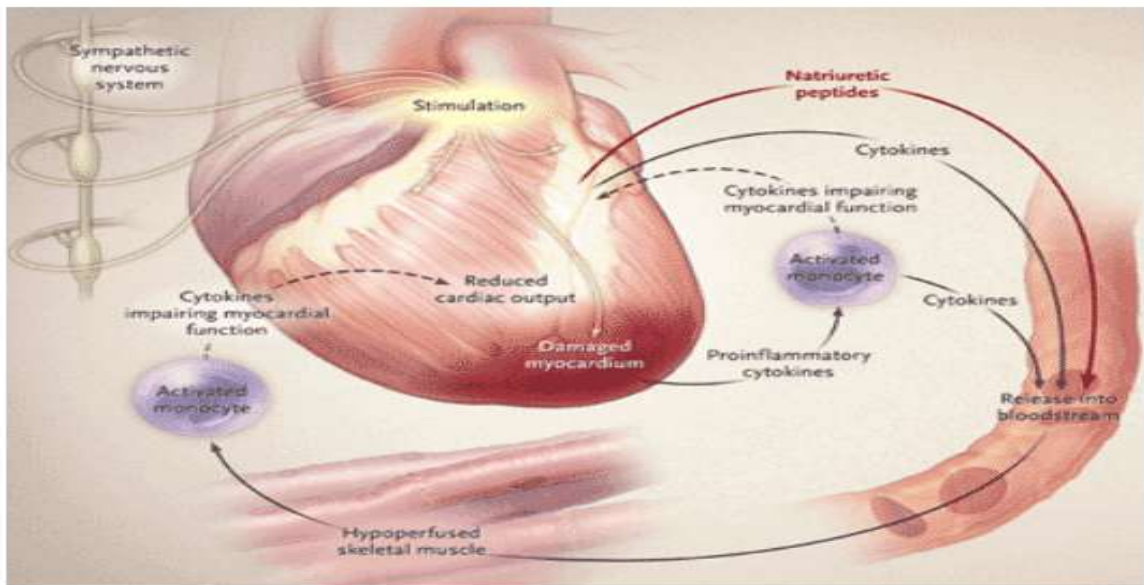


**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
Γ.Ν. ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Μ. ΤΣΟΛΙΑ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ-ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Δ.ΓΟΥΡΓΙΩΤΗΣ**


**«Ο ΡΟΛΟΣ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ  
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2017**

57 Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ ΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΡΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΕΝ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΕΝ ΔΕΝ ΔΕΝ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ ΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΔ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΤΟΜ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΤΟΜ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΚΟ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΞΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΧΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΚΕΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΓΑΡΑΓΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΓΡΑΠΤΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΤΟΜ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΞ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΞΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΤΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΝΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΓΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ' ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΣΙΩΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Καφετζής Δημήτριος:** Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής

**Γουργιώτης Δημήτριος:** Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας ,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

**Γαρούφη Αναστασία:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Καφετζής Δημήτριος:** Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής

**Γουργιώτης Δημήτριος:** Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας ,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

**Γαρούφη Αναστασία:** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

**Τσολιά Μαρία:** Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας,  
Διευθύντρια Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αττιλάκος Αχιλλέας:** Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής,  
Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

**Κόσσυβα Λυδία:** Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

**Σπυρίδης Νικόλαος :** Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής,  
Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών



Στην ιερή μνήμη του πατέρα μου



Στη μητέρα μου, αστείρευτη πηγή δύναμης



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν ουσιαστικά, άμεσα ή έμμεσα, στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής Δημήτρη Καφετζή για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την έρευνα αυτή, τη βοήθεια που μου προσέφερε και για τη συμμετοχή του στην Τριμελή Συμβουλευτική Επιτροπή.

Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας Δημήτρη Γουργιώτη, χωρίς την ενεργό συμμετοχή, την υποστήριξη και την ενθάρρυνση του οποίου δεν θα μπορούσα να πραγματοποιήσω την παρούσα μελέτη.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναστασία Γαρούφη διότι μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με την έρευνα αυτή. Οφείλω να την ευχαριστήσω για τη διαρκή υποστήριξη, τη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου προσέφερε όλα αυτά τα χρόνια, για την πολύπλευρη μέριμνά της για την ολοκλήρωση της διατριβής, για το γεγονός ότι ήταν πρόθυμη να συζητήσουμε ανά πάσα στιγμή όποιο θέμα με απασχολούσε, καθώς και για την κατανόησή της σε στιγμές που προέκυψαν δυσκολίες.

Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω θερμά το βιολόγο Αντώνη Μαρμαρινό, συνεργάτη του Καθηγητή Κλινικής Βιοχημείας Δ. Γουργιώτη, στο Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας-Μοριακής Διαγνωστικής, χωρίς τη βοήθεια του οποίου η μελέτη αυτή δεν θα πραγματοποιείτο.

Ευχαριστώ θερμά τους Διευθυντές του Παιδοκαρδιολογικού τμήματος του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» Γεώργιο Παπαδόπουλο, Γεωργία Γρηγοριάδου και Δημήτρη Γεωργακόπουλο, για την πολύτιμη συμβολή τους και για τις συμβουλές τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Παπαδόπουλο που με ώθησε και με υποστήριξε στην έναρξη της παρούσας μελέτης.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην ευχαριστήσω από καρδιάς το ιατρικό προσωπικό της Εντατικής Μονάδας Νοσηλείας Νεογνών, το νοσηλευτικό προσωπικό του Παιδοκαρδιολογικού τμήματος και το νοσηλευτικό προσωπικό της Β' Παιδιατρικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Παίδων «Π. & Α. Κυριακού» για την ουσιαστική βοήθεια που μου παρείχαν για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, για τη συμπαράστασή τους και την αρμονική συνεργασία μας, τα οποία ήταν πολύ σημαντικά και ενθαρρυντικά για εμένα.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την τιμή που μου έκαναν να δεχθούν να συμμετάσχουν στην παρουσίαση και κρίση του διδακτορικού μου έργου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συνεχή ενθάρρυνση και υποστήριξη κατά τη διάρκεια όλων αυτών των χρόνων.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συντομογραφίες

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Α.ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

- A.1.Εισαγωγή
- A.2.Επιδημιολογία και επίπτωση
- A.3.Κλινικές εκδηλώσεις συγγενών καρδιοπαθειών και η παθοφυσιολογία τους
  - A.3.1. Καρδιακή ανεπάρκεια
  - A.3.2. Κυάνωση
- A.4. Κλινική εξέταση – Διαγνωστική διερεύνηση

#### Β.ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

- B.1.Δεδομένα μελετών για τους καρδιακούς βιοδείκτες
  - B.1.1. Νατριουρητικά πεπτίδια
    - B.1.1.1 Βιολογικές δράσεις της ADM
    - B.1.1.2 Σημασία και συμπεριφορά της ADM στα καρδιαγγειακά νοσήματα
    - B.1.1.3 Σημασία και συμπεριφορά της ADM στις συγγενείς καρδιοπάθειες
  - B.1.3. Ουροτενσίνη II (Urotensin II, UII)
    - B.1.3.1. Βιολογικές δράσεις της UII
    - B.1.3.2. Σημασία και συμπεριφορά της UII στα καρδιαγγειακά νοσήματα
    - B.1.3.3. Σημασία και συμπεριφορά της UII στις συγγενείς καρδιοπάθειες

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### Α.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### Β.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

- B.1.Αναλυτικές μέθοδοι μέτρησης βιοδεικτών
- B.2.Στατιστική ανάλυση

#### Γ.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Γ.1. Σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών-μαρτύρων
- Γ.2.Σύγκριση μεταξύ ασθενών με διαφορετικό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας
- Γ.3. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια διαφορετικής βαρύτητας
- Γ.4.Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας
- Γ.5. Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας
- Γ.6.Εκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των πεπτιδίων

#### Δ.ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

#### Ε.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

#### ΣΤ.ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Ερωτηματολόγιο μελέτης  
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5HT (5-hydroxytryptamine)	Σεροτονίνη
ACAT-1 (Acyl-coenzyme A cholesterol acyl transferase-1)	Άκυλο-συνένζυμο Α ακυλοτρανσφεράσης-1 της χοληστερόλης
ACTH-Adrenocorticotrophic hormone	Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη
ADM-Adrenomedullin	Αδρενομεντουλίνη
AMBP-1 (Adrenomedullin binding protein-1)	Δεσμευτική για την Αδρενομεντουλίνη πρωτεΐνη -1
ANP-Atrial natriuretic peptide	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο
AS-Aortic stenosis	Στένωση αορτικής βαλβίδας
ASD-Atrial septal defect	Μεσοκολπική επικοινωνία
ATP-Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
AVSD-Atrioventricular septal defect	Πλήρης κολποκοιλιακή επικοινωνία
BNP- Brain natriuretic peptide	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
cAMP-cyclic Adenosine monophosphate	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
CAT-Common arterial trunk	Κοινός αρτηριακός κορμός
cDNA- cyclic Deoxyribonucleic acid	Κυκλικό Δεοξυριβονουκλειικό οξύ
CGRP-Calcitonin gene related peptide	Πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης
CNP-C type natriuretic peptide	Νατριουρητικό πεπτίδιο καρδιακού τύπου
CoA-Coarctation of the aorta	Στένωση ισθμού αορτής
DNP -Dendroaspis natriuretic peptide	Δενδρόασπις νατριουρητικό πεπτίδιο
DORV-Double outlet right ventricle	Διπλοέξοδος δεξιά κοιλία
EDHF (Endothelium-derived hyperpolarizing factor)	Παράγοντας υπερπόλωσης που παράγεται από το ενδοθήλιο
EDTA-Ethylene diamine tetra acetic acid	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
ELISA-Enzyme-linked immunosorbent assay	Μέθοδος της ενζυμικής ανοσοπροσρόφησης
eNOS -endothelial nitric oxide synthase	Ενδοθηλιακή συνθάση του οξειδίου του αζώτου
FV-Femoral vein	Μηριαία φλέβα
GPR-G protein receptor	Υποδοχέας της πρωτεΐνης G
iADM-immature ADM	Ανώριμη Αδρενομεντουλλίνη
IL-1 (Interleukin-1)	Ιντερλευκίνη-1
LDL-Low density lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LVOT-Left ventricular outflow tract	Χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας
mADM –mature ADM	Ώριμη Αδρενομεντουλλίνη
MAPKs (Mitogen-activated protein kinases)	Κινάσες πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα
mRNA– messenger Ribonucleic acid	Αγγελιοφόρο Ριβονουκλειικό οξύ
NEP-Neutral endopeptidase	Ουδέτερη ενδοπεπτιδάση
NO- Nitric oxide	Οξείδιο του αζώτου
NOS- nitric oxide synthase	Συνθάση του οξειδίου του αζώτου
NT -proBNP (N-terminal –proBNP)	Αμινοτελικό πεπτίδιο προBNP
NYHA-New York Heart Association	Καρδιολογική Ένωση Νέας Υόρκης
PAMP (Proadrenomedullin N-terminal 20 peptide)	Αμινοτελικό 20-πεπτίδιο προαδρενομεντουλίνης
PAM-Peptidyl glycine α-monooxygenase	α-μονοξυγενάση της πεπτιδυλογλυκίνης
PA-Pulmonary artery	Πνευμονική αρτηρία

PDA-Patent ductus arteriosus	Ανοικτός Αρτηριακός Πόρος
PI3K (Phosphatidyl inositol 3-kinase)	Κινάση 3 της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης
PIIIP (Amino-terminal procollagen type III peptide)	Αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III
PS-Pulmonary stenosis	Στένωση πνευμονικής βαλβίδας
PV- Pulmonary vein	Πνευμονική φλέβα
Qp	Παροχή αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία
Qs	Παροχή αίματος στη συστηματική κυκλοφορία
RAMP-Receptor activity modifying protein	Πρωτεΐνη τροποποίησης της δραστηριότητας του υποδοχέα
RVOT-Right ventricular outflow tract	Χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας
SP- Signal peptide	Πεπτίδιο-σήμα
TAPVC-Total anomalous pulmonary venous connection	Ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών
TGA-Transposition of great arteries	Μετάθεση των μεγάλων αγγείων
TNF- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ )	Παράγοντας $\alpha$ νέκρωσης όγκων
TOF-Tetralogy of Fallot	Τετραλογία Fallot
U11 -Urotensin II	Ουροτενσίνη II
UT	Υποδοχέας της Ουροτενσίνης II
VSD-Ventricular septal defect	Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
VTI-Velocity time integral	Ολοκλήρωμα ταχύτητας χρόνου
BMI-Body mass index	Δείκτης μάζας σώματος
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΣΚΑ	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **A. ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

### **A.1. Εισαγωγή**

Ως συγγενής ανωμαλία της καρδιάς περιγράφεται η «παρουσία κάποιας αδρής δομικής ανωμαλίας της καρδιάς ή των μεγάλων αγγείων, η οποία σχετίζεται ή μπορεί να σχετιστεί στο μέλλον με κλινικές συνέπειες».<sup>1</sup>

Οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς επιπλέκουν περίπου 8 στις χίλιες γεννήσεις ζώντων νεογνών.<sup>2,3</sup> Οι εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπεία και τις χειρουργικές επεμβάσεις που έχουν επέλθει τα τελευταία 60 χρόνια στην αντιμετώπιση των συγγενών ανωμαλιών στη νεογνική ακόμα ηλικία, έχουν αλλάξει ριζικά την πορεία ακόμα και των πιο σύνθετων ανωμαλιών. Αυτές οι εξελίξεις έχουν συντελέσει στην επιβίωση πάνω από 90% των παιδιών με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς μέχρι την ενηλικίωση. Η βελτίωση της έκβασης των συγγενών καρδιοπαθειών οδήγησε στη μετατόπιση του ερευνητικού ενδιαφέροντος από τη βελτίωση της επιβίωσης στην παιδική ηλικία στις «θεραπείες δια βίου» (“lifetime management”), που στόχο έχουν τη βελτιστοποίηση του προσδόκιμου και της ποιότητας ζωής.

Η αντιμετώπιση των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς έχει διαφοροποιηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Η διάγνωση τίθεται πλέον στις περισσότερες περιπτώσεις με μη επεμβατικές μεθόδους, όπως η υπερηχοκαρδιογραφία, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία καρδιάς, που παρέχουν ακριβείς τρισδιάστατες εικόνες με τεχνικές ανασύνθεσης και προσδιορίζουν τόσο την ανατομία όσο και τη φυσιολογία της ανωμαλίας. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν με το καρδιακό καθετηριασμό έχουν αυξηθεί σε αριθμό και σε είδος.<sup>4</sup> Η παιδιατρική καρδιολογία οδηγεί τις εξελίξεις σε αυτό το πεδίο με ταχείς ρυθμούς. Οι πρόσφατες επιτυχείς διαδερμικές επεμβάσεις εμφύτευσης ιστικών προσθετικών βαλβίδων στη θέση της πνευμονικής βαλβίδας ανοίγουν το δρόμο για νέες τεχνικές για τη διόρθωση και άλλων καρδιακών βαλβίδων. Η νοσηρότητα και η θνητότητα έχουν μειωθεί με τις επεμβάσεις ολικής διόρθωσης στη νεογνική ηλικία σε ένα χρόνο, αντί για την εκτέλεση αρχικά μιας ανακουφιστικής επέμβασης όπως γινόταν παλαιότερα. Αυτό είναι αποτέλεσμα της βελτίωσης της φροντίδας των νεογνών, αλλά και της εμπειρίας στην εξωσωματική κυκλοφορία και σε επεμβάσεις όπως η διόρθωση της μετάθεσης των μεγάλων αγγείων.

## A.2. Επιδημιολογία και επίπτωση

Στην επίπτωση που αναφέρθηκε παραπάνω, δεν περιλαμβάνονται ορισμένες συχνές ανωμαλίες, όπως η δίπτυχη μη-στενωτική αορτική βαλβίδα και η πρόπτωση της μιτροειδούς, που θα επηρέαζαν σημαντικά την αληθή επίπτωση. Από την άλλη μεριά, ορισμένες λιγότερο συχνές ανωμαλίες, όπως η παραμονή της αριστερής άνω κοίλης φλέβας που εκβάλλει στο στεφανιαίο κόλπο, μπορεί να μη διαγνωστούν ποτέ.<sup>1</sup>

Η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς ορίζεται ως ο αριθμός των παιδιών που γεννιούνται με κάποια συγγενή ανωμαλία της καρδιάς προς τον αριθμό των γεννήσεων ζώντων νεογνών σε ορισμένο χρονικό διάστημα, συνήθως ένα ημερολογιακό έτος. Η επίπτωση θα ήταν διαφορετική εάν στον παρονομαστή βρισκόταν το σύνολο των γεννήσεων, δηλαδή συμπεριλαμβάνονταν τα θνησιγενή νεογνά και οι αυτόματες αποβολές, καθώς οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς είναι έως 10 φορές πιο συχνές στα αποβληθέντα και τα θνησιγενή έμβρυα. Επίσης, η καταγραφή των συγγενών ανωμαλιών δεν γίνεται σε όλα τα κέντρα με τον ίδιο τρόπο. Σε ορισμένες σειρές, οι μικρές μεσοκοιλιακές επικοινωνίες είτε δεν ανιχνεύθηκαν είτε δεν συμπεριλήφθηκαν στα δεδομένα, ενώ άλλοι ερευνητές περιλάμβαναν και τον ανοικτό αρτηριακό πόρο των πρόωρων νεογνών.<sup>2</sup>

Στον Πίνακα A.1. παρατίθεται αναλυτικά, η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών, με βάση το συνδυασμό στοιχείων από πολλές σειρές για πολλά χρόνια. Τα τελευταία 15 χρόνια, σε πολλές χώρες, παρατηρείται σημαντική μείωση της επίπτωσης των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς που διαγιγνώσκονται στη γέννηση, σε 4 ανά 1000 γεννήσεις ζώντων. Σε συνδυασμό με τη μείωση του αριθμού των γεννήσεων στις Δυτικές χώρες, αυτό σημαίνει ότι έχει μειωθεί σημαντικά ο αριθμός των νεογνών που γεννιούνται με κάποια συγγενή ανωμαλία της καρδιάς.<sup>2</sup>

Οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς συχνά συνδυάζονται με εξωκαρδιακές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να είναι πολλαπλές. Ο συνδυασμός αυτών των ανωμαλιών μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αυξάνει δυσανάλογα τη θνησιμότητα. Περίπου 30% των παιδιών στα οποία συνυπάρχουν καρδιακές και εξωκαρδιακές ανωμαλίες έχουν κάποιο καθορισμένο γενετικό σύνδρομο. Περίπου 60% από το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς διαγιγνώσκονται στο πρώτο έτος της ζωής. Κατά την παιδική ηλικία διαγιγνώσκεται 30% των ανωμαλιών της καρδιάς και το υπόλοιπο 10% διαγιγνώσκεται στην ενήλικη ζωή.<sup>5</sup>

**Πίνακας Α.1.** Διάμεση επίπτωση και εύρος επίπτωσης μεταξύ 25<sup>ου</sup> και 75<sup>ου</sup> εκατοστημορίου των συγγενών καρδιοπαθειών σε 26.904 βρέφη από 34 μελέτες.<sup>2</sup>

	Διάμεση επίπτωση	25%–75 <sup>ο</sup>
Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD)	32	27,1-42,3
Ανοικτός αρτηριακός πόρος (PDA)	6,8	5,2-11,0
Μεσοκολπική επικοινωνία (ASD)	7,5	6,2-10,8
Πλήρης κολποκοιλιακή επικοινωνία (AVSD)	3,8	2,8-5,2
Στένωση πνευμονικής βαλβίδας (PS)	7,0	5,2-8,8
Στένωση αορτικής βαλβίδας (AS)	3,9	2,7-5,8
Στένωση ισθμού αορτής (CoA)	4,8	3,6-5,7
Μετάθεση των μεγάλων αγγείων (TGA)	4,4	3,5-5,4
Τετραλογία Fallot (TOF)	5,2	3,8-7,6
Κοινός αρτηριακός κορμός (CAT)	1,4	0,6-1,7
Υποπλαστική αριστερή κοιλία	2,8	1,6-3,4
Υποπλαστική δεξιά κοιλία	2,2	1,5-3,2
Διπλοείσοδος (μονήρης) κοιλία	1,5	0,8-1,9
Διπλόέξοδος δεξιά κοιλία (DORV)	1,8	1,0-3,0
Ολική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών (TAPVC)	1,0	0,6-1,9
Άλλες	10	7,6-14,6

Μεγάλο ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς (>40%), που διαγιγνώσκονται στη γέννηση ή στη νεογνική περίοδο, εξαφανίζονται τελείως με την πάροδο του χρόνου. Αυτό αφορά τις περισσότερες μεσοκοιλιακές επικοινωνίες. Την εποχή πριν τις επιτυχείς επεμβάσεις στην καρδιά, έως 85% των ασθενών κατέληγαν πριν την ενηλικίωση, συνήθως στον πρώτο χρόνο της ζωής. Έτσι, οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς ήταν η πρώτη αιτία θανάτου στα βρέφη. Σήμερα, >90% των ασθενών με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς επιζούν μέχρι την ενήλικη ζωή. Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με απλές συγγενείς ανωμαλίες είναι ίδιο ή σχεδόν ίδιο με εκείνο του γενικού πληθυσμού, αλλά η επιβίωση των ασθενών με πιο σύνθετες ανωμαλίες εξακολουθεί να είναι σημαντικά μικρότερη.<sup>5</sup> Οι όψιμες επιπλοκές είναι συχνές και η νοσηρότητα σημαντική. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν υπολειπόμενα καρδιολογικά προβλήματα ποικίλης βαρύτητας και χρειάζονται τακτική καρδιολογική παρακολούθηση. Πολλοί ασθενείς χρειάζονται μία ή

περισσότερες επανεπεμβάσεις. Οι αρρυθμίες είναι ιδιαίτερα συχνές με την πάροδο του χρόνου. Η παθοφυσιολογία και οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας χρήζουν έγκαιρης αναγνώρισης και κατάλληλης αντιμετώπισης.<sup>6</sup>

### **A.3. Κλινικές εκδηλώσεις συγγενών καρδιοπαθειών και η παθοφυσιολογία τους**

Εάν δε γίνει άμεση διάγνωση και δεν εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία, περίπου το ένα τρίτο των βρεφών με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς θα καταλήξουν μέσα στους πρώτους δύο μήνες της ζωής. Η καρδιακή ανεπάρκεια και η κυάνωση αποτελούν τα κύρια κλινικά σημεία στα βρέφη, αλλά ορισμένες φορές η κλινική εικόνα εκτυλίσσεται σταδιακά καθώς μεγαλώνει το παιδί και επηρεάζει την ανάπτυξη του (Πίνακας A.2.). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στη βρεφική ηλικία, αλλά ορισμένες εκδηλώνονται στην παιδική ή την εφηβική ηλικία, ή ακόμα και στην ενήλικη ζωή.

**Πίνακας A.2.** Συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις κατά την πρώτη βρεφική ηλικία, στους διάφορους τύπους συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς.

#### ***Καρδιακή ανεπάρκεια***

- Υποπλαστική αριστερή κοιλία
- Στένωση ισθμού αορτής
- Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας
- Αρτηριοφλεβικό συρίγγιο
- Ανοικτός αρτηριακός πόρος
- Πλήρης κολποκοιλιακή επικοινωνία
- Μεγάλη μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- Ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών
- Ανώμαλη έκφυση της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία

#### ***Κυάνωση***

- Μετάθεση των μεγάλων αρτηριών με ή χωρίς μεσοκοιλιακή επικοινωνία
- Σοβαρή τετραλογία Fallot ή ατρησία πνευμονικής με μεσοκοιλιακή επικοινωνία (πνευμονική ατρησία με ακέραιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα)
- Σοβαρή στένωση πνευμονικής βαλβίδας

Λειτουργικά μονήρης κοιλία

Ανωμαλία Ebstein

Ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών

#### ***Διαταραχές καρδιακού ρυθμού***

Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία

Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Κολπική ή κοιλιακή εκτοπία

#### ***Φυσήματα***

Ανοικτού αρτηριακού πόρου

Στένωσης πνευμονικής βαλβίδας

Μεσοκολπικής επικοινωνίας

Μεσοκοιλιακής επικοινωνίας

Πλήρους κολποκοιλιακής επικοινωνίας

Ανεπάρκειας κολποκοιλιακών βαλβίδων

Αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας

### ***A.3.1. Καρδιακή ανεπάρκεια***

Παρ' όλο που πολλοί από τους μηχανισμούς της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ίδιοι σε όλες τις ηλικίες, η παθοφυσιολογία της στις συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της ανωμαλίας και την ηλικία. Στα νεογνά, η πρώιμη καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως αποτέλεσμα απόφραξης της αριστερής κοιλίας, εμμένουσας ταχυαρρυθμίας, πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας της καρδιάς ή μεγάλης αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας.<sup>7</sup> Μπορεί να εκδηλωθεί με ταχέως εξελισσόμενη κυκλοφορική καταπληξία, αλλά τα πιο συχνά συμπτώματα στη νεογνική ηλικία είναι η ανεπαρκής πρόσληψη τροφής, η καθυστέρηση της αύξησης και η αναπνευστική δυσχέρεια. Επιπρόσθετα σημεία είναι η ταχυκαρδία με καλπαστικό ρυθμό, τα φυσήματα, η ηπατομεγαλία, η ωχρότητα ή η κυάνωση και η έντονη εφίδρωση. Η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλείται συνήθως είτε από μεγάλη επικοινωνία ανάμεσα στο δεξιό και στο αριστερό σκέλος της κυκλοφορίας είτε από δυσλειτουργία του μυοκαρδίου που αφορά και τις δύο κοιλίες. Ως εκ τούτου, η διάκριση μεταξύ δεξιάς και αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας δεν έχει την ίδια αξία όπως στους ενήλικες. Μετά τη νεογνική ηλικία, η συνηθέστερη αιτία καρδιακής

ανεπάρκειας είναι οι ανωμαλίες που προκαλούν μεγάλη διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά, οι οποίες εκδηλώνονται όταν πέφτουν οι υψηλές πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις της νεογνικής περιόδου. Οι εκδηλώσεις εμφανίζονται πρωιμότερα και είναι βαρύτερες εάν συνυπάρχουν περισσότερες ανωμαλίες (π.χ. μεσοκοιλιακή επικοινωνία και ανοικτός αρτηριακός πόρος). Σπάνια εκδηλώνεται η καρδιακή ανεπάρκεια για πρώτη φορά μετά τη βρεφική ηλικία, εκτός εάν πρόκειται για πρωτοπαθή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Ωστόσο, η καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει ένα χρόνια πρόβλημα σε εφήβους και ενηλίκους με σύνθετες συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς, ειδικά στις περιπτώσεις με λειτουργικά μονήρη κοιλία ή μετά από επιδιορθωτικές επεμβάσεις που καταλήγουν σε υποστήριξη της συστηματικής κυκλοφορίας από τη δεξιά κοιλία (π.χ. διόρθωση TGA στο επίπεδο των κόλπων). Οι ανακουφιστικές επεμβάσεις για τις επικοινωνίες μεταξύ συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας διορθώνουν την κυάνωση με αντίτιμο τη χρόνια αύξηση του έργου των κοιλιών. Η κατανόηση των μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας σε κάθε περίπτωση έχει κεντρική σημασία για την καθοδήγηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης.<sup>7</sup>

### ***A.3.2. Κυάνωση***

Η παρουσία κυάνωσης δεν καθορίζεται μόνο από τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, αλλά και από τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, γεγονός που καθιστά επισφαλή την εκτίμηση της πιθανής αιτίας της κυάνωσης με βάση τα κλινικά ευρήματα. Όσον αφορά τις συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς, η κυάνωση μπορεί να προκληθεί με τρεις κύριους μηχανισμούς, οι οποίοι μπορεί να συνυπάρχουν. Ο συνηθέστερος είναι η απόφραξη της ροής του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία, που συνοδεύεται με επικοινωνία από δεξιά προς αριστερά. Άλλη αιτία είναι η παρουσία αντίστροφης κοιλιο-αρτηριακής σύνδεσης (πλήρης μετάθεση) με ανάποδη κυκλοφορία του αίματος μέσα στην καρδιά. Ο τρίτος αιμοδυναμικός μηχανισμός είναι η ανάμιξη μεταξύ φλεβικού και αρτηριακού αίματος, που μπορεί να συμβαίνει στο επίπεδο των κόλπων, των κοιλιών ή των μεγάλων αρτηριών (η συστηματική και πνευμονική φλεβική επιστροφή αναμιγνύονται και κατανέμονται στην πνευμονική αρτηρία και την αορτή).<sup>2</sup>



Η διάκριση ανάμεσα στους ασθενείς που έχουν κυάνωση με μειωμένη αιματική ροή στην πνευμονική κυκλοφορία και εκείνους που έχουν κυάνωση με αυξημένη πνευμονική αιματική ροή είναι απαραίτητη. Η αιματική ροή στην πνευμονική κυκλοφορία είναι μειωμένη όταν υπάρχει απόφραξη στο επίπεδο της τριγλώχινας βαλβίδας, της δεξιάς κοιλίας, της πνευμονικής βαλβίδας ή της πνευμονικής αρτηρίας και υπάρχει υποχρεωτικά κάποια επικοινωνία στις καρδιακές κοιλότητες που επιτρέπει τη δίοδο του αίματος που επιστρέφει με τις συστηματικές φλέβες από τη δεξιά στην αριστερή κυκλοφορία. Τέτοια παραδείγματα είναι η τετραλογία Fallot, η ατρησία της πνευμονικής (με ή χωρίς VSD) και η ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας.

Οι ασθενείς με κυάνωση και φυσιολογική ή αυξημένη αιματική ροή στην πνευμονική κυκλοφορία έχουν συνήθως πλήρη μετάθεση των μεγάλων αγγείων ή, λιγότερο συχνά, κάποια ανωμαλία που προκαλεί πλήρη ανάμιξη του αίματος. Ανάμιξη στο επίπεδο των κόλπων συμβαίνει στην ολική ανώμαλη εκβολή των πνευμονικών φλεβών (TAPVC) και στο επίπεδο των κοιλιών σε καρδιές με λειτουργικά μονήρη κοιλία. Στον κοινό αρτηριακό κορμό (CAT), η ανάμιξη του αίματος γίνεται στο επίπεδο των μεγάλων αρτηριών. Η κυάνωση και η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συνυπάρχουν όταν υπάρχει ανάμιξη αίματος από τις δύο κυκλοφορίες και ελεύθερη ροή αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία.

#### **A.4. Κλινική εξέταση – Διαγνωστική διερεύνηση**

Η διάγνωση, η εκτίμηση της βαρύτητας και της εξέλιξης της νόσου, και η επιλογή του τρόπου αντιμετώπισης βασίζονται στο ιστορικό, στη φυσική εξέταση και στον παρακλινικό έλεγχο. Οι αλγόριθμοι διερεύνησης της ανατομίας και της φυσιολογίας των παιδιών με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς αλλάζουν με γρήγορους ρυθμούς και παρατηρείται μια μετάβαση από τις επεμβατικές στις μη επεμβατικές μεθόδους. Αυτό αφορά ειδικά τα νεογνά και τα μικρά βρέφη, όπου η υπερηχοκαρδιογραφία έχει εξαλείψει σχεδόν την ανάγκη για καρδιακό καθετηριασμό. Ο έλεγχος συμπληρώνεται με καταγραφή σωματομετρικών παραμέτρων, ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος και προσδιορισμό ορισμένων αιματολογικών παραμέτρων.

Ορισμένοι εργαστηριακοί δείκτες έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί στους ενήλικους με καρδιακή ανεπάρκεια για τη διάγνωση, την εκτίμηση της βαρύτητας,

την εκλογή της θεραπευτικής αγωγής και την εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου.<sup>8</sup> Οι αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως η υπερφόρτιση όγκου και πίεσης, η κυάνωση και η πνευμονική υπέρταση, προκαλούν ενεργοποίηση νευροορμονών, φλεγμονωδών κυτταροκινών, ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, που με τη σειρά τους επηρεάζουν την αιμοδυναμική κατάσταση και συμβάλλουν στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων, όπως η υπερτροφία και η ίνωση των καρδιακών τοιχωμάτων, η κυτταρική βλάβη και ο θάνατος των μυοκαρδιακών κυττάρων.<sup>9</sup> Ο προσδιορισμός των επιπέδων των βιοδεικτών διευκολύνει την πρόβλεψη αυτών των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων και παρέχει πληροφορίες σχετικά με την καταπόνηση (stress) που υφίστανται τα μυοκαρδιακά κύτταρα, τη βαρύτητα της βλάβης, τις απαντήσεις από τα νευροορμονικά συστήματα και την αναδιαμόρφωση των κοιλιών. Ενδεικτικά, η τροπονίνη έχει μελετηθεί ως δείκτης μυοκαρδιακής βλάβης, το αμινοτελικό πεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III (amino-terminal procollagen type III peptide, PIII) ως δείκτης μυοκαρδιακής ίνωσης και αναδιαμόρφωσης του στρώματος και το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP) /αμινοτελικό πεπτίδιο proBNP (N-terminal proBNP) ως δείκτης προφορτίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Η μέτρηση των επιπέδων του BNP ή του NT-proBNP ως βιοδείκτη για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας σε ασθενείς με καρδιοπάθεια, ειδικά εκείνους με οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συστήνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>10,11</sup> Κατ' αναλογία, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη χρήση του BNP ή του NT-proBNP στην εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την αξιολόγηση της θεραπείας σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>12,13</sup> Ωστόσο, παρά τον αυξανόμενο αριθμό μελετών από μεμονωμένα παιδιατρικά κέντρα, τον καλύτερο ορισμό των φυσιολογικών τιμών σε παιδιά, και την ισχύ των ενδείξεων σε κλινικές δοκιμές σε ενήλικους, δεν υπάρχουν ακόμα μεγάλες ή καθοριστικές μελέτες που να τεκμηριώνουν τη χρησιμότητά του στην εκτίμηση της καρδιακής ανεπάρκειας στα παιδιά.

Οι ασθενείς με συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες παρουσιάζουν ποικίλου βαθμού υποξαιμία, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από το βαθμό της μείωσης της αιματικής ροής στους πνεύμονες λόγω διαφυγής από δεξιά προς αριστερά. Στους ασθενείς αυτούς βρέθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις αδρενομεντουλλίνης στο πλάσμα και αυξημένη πρόσληψή της στην πνευμονική κυκλοφορία, όπου προκαλεί διαστολή των πνευμονικών αγγείων και αυξάνει την αιματική ροή στους πνεύμονες μειώνοντας

έτσι την υποξαιμία. Η αύξηση των επιπέδων της αδρενομεντουλλίνης φαίνεται να αποτελεί ένα αντισταθμιστικό μηχανισμό για την υποξαιμία στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>14</sup> Η αδρενομεντουλλίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, μειώνοντας τη σύνθεση της ενδοθηλίνης στα κύτταρα των λείων μυών και ενεργοποιώντας τη σύνθεση του NO στα κύτταρα του ενδοθηλίου.<sup>15</sup> Η ιδιότητά της αυτή σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η αδρενομεντουλλίνη που κυκλοφορεί στο πλάσμα, μεταβολίζεται κυρίως στους πνεύμονες και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου των πνευμονικών αγγείων, φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.<sup>16</sup>

Ένα άλλο πεπτίδιο με σύνθετες καρδιαγγειακές επιδράσεις είναι η ουροτενσίνη II (urotensin II). Η ουροτενσίνη II παρουσιάζει αγγειοσυσπαστική και αρνητική ινότροπο δράση και φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία και την αυτορρύθμιση του κυκλοφορικού στην καρδιακή ανεπάρκεια, μαζί με τις κατεχολαμίνες, την αγγειοτενσίνη II, την ενδοθηλίνη, τα καρδιακά πεπτίδια και την αδρενομεντουλλίνη.<sup>17</sup> Έχει δειχθεί ότι η ανθρώπινη ουροτενσίνη II είναι το πιο ισχυρό ενδογενές αγγειοσυσπαστικό πεπτίδιο που έχει μελετηθεί, με βάση την αγγειοσυσπαστική απόκριση που προκαλεί στην εγγύς μοίρα της αορτής σε επίμυες,<sup>18</sup> αλλά αυτή η δράση δε γενικεύεται στα περιφερικά αγγεία και παρατηρείται ευρεία διακύμανση στην αγγειακή απόκριση στην ουροτενσίνη II τόσο μεταξύ αγγείων ίδιου τύπου, όσο και μεταξύ αγγείων διαφορετικού τύπου.<sup>19</sup> Επιπλέον έχει δειχθεί ότι η ουροτενσίνη II έχει ισχυρές αγγειοδιασταλτικές δράσεις σε απομονωμένες ανθρώπινες μικρές πνευμονικές αρτηρίες και σε αγγεία που καθορίζουν τις συστηματικές αντιστάσεις.<sup>20</sup> Έτσι, η ουροτενσίνη II αποτελεί ένα δείκτη που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε καταστάσεις όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, όπου οι αγγειοδραστικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν και ασκούν σύνθετες δράσεις.

Συγκριτικά με τις πολυάριθμες μελέτες των καρδιακών βιοδεικτών σε ενήλικους με καρδιοπάθειες, τα δεδομένα από μελέτες σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες είναι ακόμα περιορισμένα. Ως καρδιακοί βιοδείκτες θεωρούνται πεπτίδια με δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, τα οποία ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ ορισμένα μελετώνται ως προς την πιθανή χρήση τους στη θεραπεία της νόσου.

## **B.ΚΑΡΔΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

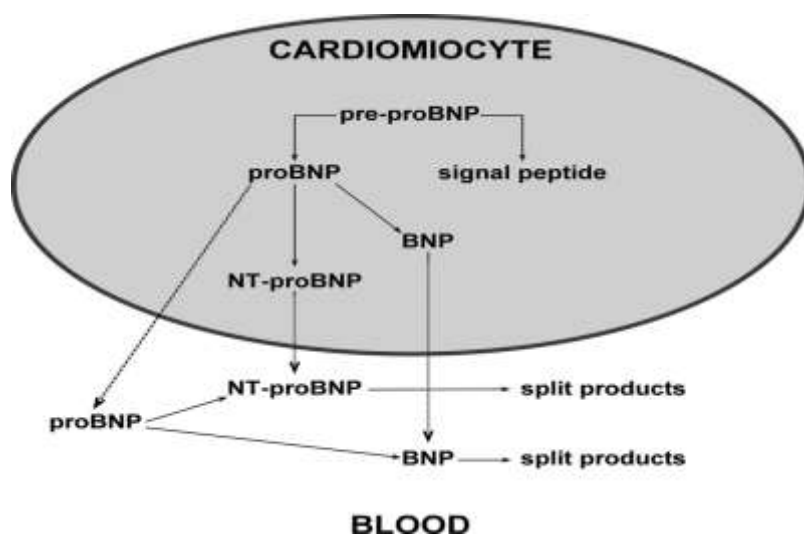
### **B.1. Δεδομένα μελετών για τους καρδιακούς βιοδείκτες**

#### ***B.1.1. Νατριουρητικά πεπτίδια***

Η ανακάλυψη των καρδιακών νατριουρητικών πεπτιδίων επέβαλε μια ριζοσπαστική αναθεώρηση της αντίληψης της καρδιακής λειτουργίας. Η καρδιά θεωρείτο μέχρι τότε απλώς μια αντλία, αλλά με την ανάδειξη της συνύπαρξης ενδοκρινικής λειτουργίας, άρχισε να μελετάται ως όργανο με πολλαπλές λειτουργίες και αλληλεπιδράσεις, ως αναπόσπαστο μέρος ενός σύνθετου δικτύου και ως ενεργό μέλος των ολοκληρωμένων συστημάτων του ανθρώπινου σώματος.<sup>21</sup> Η παρουσία εκκριτικών κοκκίων στα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων των θηλαστικών (και του ανθρώπου) ήταν γνωστή από το 1965, αλλά μόλις το 1976 δείχθηκε ότι η σύνθεση αυτών των κοκκίων επηρεάζεται από τις μεταβολές του ισοζυγίου του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Άλλοι ερευνητές το 1971 έδειξαν ότι η ενδοφλέβια έγχυση εκχυλίσματος από κολπικό ιστό προκαλούσε ταχεία και έντονη διούρηση και νατριούρηση σε επίμυες.<sup>22</sup> Έτσι, δόθηκε το έναυσμα για να ακολουθήσει μια έντονη ερευνητική δραστηριότητα για την απομόνωση και την ταυτοποίηση μιας οικογένειας νατριουρητικών και αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων που ονομάστηκαν κολπικά νατριουρητικά πεπτίδια (atrial natriuretic peptides, ANPs).<sup>23</sup> Στη συνέχεια, βρέθηκε ότι, εκτός από τα μυοκαρδιακά κύτταρα των κόλπων, πεπτίδια με νατριουρητική δράση εκκρίνονται επίσης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα των κοιλιών, και ειδικότερα το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (brain natriuretic peptide, BNP), το οποίο ονομάστηκε έτσι γιατί αρχικά απομονώθηκε από το χοίρειο εγκέφαλο.<sup>24</sup> Αργότερα, σε αυτή την οικογένεια πεπτιδίων προστέθηκε το νατριουρητικό πεπτίδιο καρδιακού τύπου (C-type natriuretic peptide, CNP), το οποίο παράγεται και εκκρίνεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος και η ουροντιλαντίνη (urodilantin), που συντίθεται και εκκρίνεται από τα κύτταρα των νεφρών (ανευρίσκεται στα ούρα, αλλά όχι στο πλάσμα).<sup>25,26,27</sup> Τέλος, στο πλάσμα των θηλαστικών ταυτοποιήθηκε ένα ακόμα νατριουρητικό πεπτίδιο, το δενδρόσπις νατριουρητικό πεπτίδιο (dendroaspis natriuretic peptide, DNP), του οποίου η προέλευση και παθοφυσιολογική δράση δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως.<sup>28</sup>

Όλα τα καρδιακά νατριουρητικά πεπτίδια παρουσιάζουν παρόμοια δομή, που χαρακτηρίζεται από ένα πεπτιδικό δακτύλιο με μια γέφυρα κυστεΐνης (Εικόνα B.1.).





**Εικόνα Β.2.** Σχηματική απεικόνιση των οδών παραγωγής και έκκρισης του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (BNP) και των σχετικών με αυτό πεπτιδίων. Το ανθρώπινο BNP συντίθεται αρχικά ως μια πρόδρομη πρωτεΐνη με 134 αμινοξέα (pre-proBNP), η οποία στη συνέχεια υφίσταται διάσπαση κατά την έκκρισή της και αποσπώνται 108 αμινοξέα από το αμινοτελικό άκρο και σχηματίζεται το NT-proBNP. Οι προπεπτιδικές ορμόνες υφίστανται ενζυμική διάσπαση από τουλάχιστον δύο κονβεργτάσες προ-πρωτεϊνών που παράγονται στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όπως είναι η κορίνη (corin) και η φουρίνη (furin). Συγκεκριμένα, το proBNP υφίσταται περαιτέρω διάσπαση από την κορίνη σε ένα αμινοτελικό πεπτίδιο με 76 αμινοξέα (δηλαδή το NT-proBNP, που είναι βιολογικά αδρανές) και στο βιολογικά δραστικό πεπτίδιο με το καρβοξυτελικό άκρο, που αποτελείται από 32 αμινοξέα (το BNP). Το BNP έχει βραχύτερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα (περίπου 15-20 λεπτά έναντι των 1-2 ωρών του NT-proBNP), με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή του στο πλάσμα να είναι μικρότερη συγκριτικά με εκείνη του NT-proBNP. Επιπλέον, στο πλάσμα κυκλοφορεί επίσης το ακέραιο πεπτίδιο NT-proBNP με τα 108 αμινοξέα, σε γλυκοζυλιωμένη και μη γλυκοζυλιωμένη μορφή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>29</sup>

Το φυσιολογικό μυοκάρδιο των κοιλιών μπορεί να παράγει περιορισμένη μόνο ποσότητα BNP σε απάντηση στην επίδραση κάποιου οξέος ερεθίσματος, όπως η διάταση του μυοκαρδίου, πιθανώς μέσω κάποιας ενδογενούς εκκριτικής οδού, ενώ με την επίδραση νευροορμονικών σημάτων στο μυοκάρδιο στην καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μια χρόνια διέγερση που αυξάνει την ενεργότητα αυτής της οδού (up-regulation) και συνεπάγεται έκκριση μεγαλύτερων ποσών BNP.<sup>30</sup> Συνεπώς, η συγκέντρωση του BNP στο πλάσμα παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με τα παθοφυσιολογικά ερεθίσματα και την αιμοδυναμική κατάσταση, τόσο σε υγιή



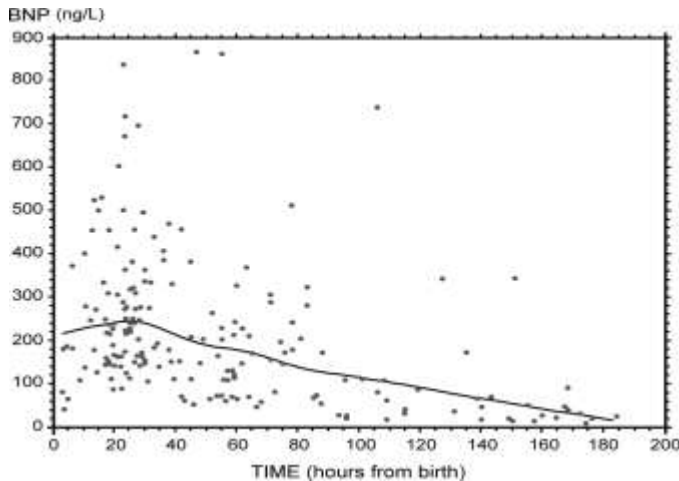
άτομα όσο και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>31</sup> Τα κύρια ερεθίσματα για την αύξηση της έκκρισης του BNP είναι η έκπτυξη του όγκου και η φόρτιση πίεσης.<sup>32</sup> Το BNP προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει την αρτηριακή πίεση, αυξάνει τη σπειραματική διήθηση, διεγείρει την αποβολή νατρίου και ύδατος και αναστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.<sup>33</sup>

Από κλινικής πλευράς, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η χρόνια δυσλειτουργία της καρδιάς επάγει την έκκριση μεγαλύτερης ποσότητας BNP συγκριτικά με το ANP, πιθανόν γιατί το BNP παράγεται κυρίως από το κοιλιακό μυοκάρδιο, το οποίο έχει μεγαλύτερη μάζα. Επιπλέον, είναι δυνατό να αυξηθεί εκλεκτικά η έκφραση του γονιδίου του BNP από το κοιλιακό μυοκάρδιο στην πορεία νόσων που επηρεάζουν τις κοιλίες, όπως έχει δειχθεί πειραματικά σε σκύλους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια επαγόμενη από ταχεία βηματοδότηση. Ο μοριακός λόγος του κυκλοφορούντος BNP προς το ANP αυξάνεται προοδευτικά ανάλογα με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας από μια μέση τιμή 0,5 σε υγιή άτομα έως 3 σε ασθενείς με λειτουργική κλάση IV κατά New York Heart Association (NYHA). Τα δεδομένα αυτά εξηγούν γιατί τα κυκλοφορούντα επίπεδα BNP αποτελούν καλύτερο διαγνωστικό δείκτη από το ANP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>34</sup>

Η αύξηση του BNP δε σχετίζεται με την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και επομένως ανευρίσκεται σε διάφορους τύπους καρδιοπάθειας (χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω στεφανιαίας νόσου, μυοκαρδιοπάθεια, επίκτητη καρδιοπάθεια, συγγενής καρδιοπάθεια).<sup>35,36</sup> Στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, τα επίπεδα του BNP έχουν προγνωστική αξία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των ασθενών που χρήζουν πιο επιθετικής αντιμετώπισης.<sup>37</sup> Αναφέρεται ότι σε παιδιά με δυνητικά κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα BNP και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της βαρύτητας και της πρόγνωσης της κοιλιακής αρρυθμίας.<sup>38</sup>

Οι φυσιολογικές τιμές του BNP και του NT-proBNP στο πλάσμα ποικίλλουν ευρέως στις διάφορες ηλικίες.<sup>39</sup> Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση του BNP είναι πολύ υψηλή τις πρώτες 4 μέρες της ζωής και μετά πέφτει απότομα μέσα στην πρώτη εβδομάδα, με περαιτέρω βραδύτερη προοδευτική μείωση κατά τον πρώτο μήνα της ζωής (Εικόνα Β.3.). Μετά τον πρώτο μήνα της ζωής, η συγκέντρωση του BNP παραμένει σταθερή, χωρίς σημαντικές μεταβολές μέχρι την ηλικία των 12 ετών. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα επίπεδα του BNP δε διαφέρουν στα δύο φύλα μέχρι την ηλικία των 10-

14 ετών.<sup>40</sup> Οι διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα που παρατηρούνται στην εφηβεία και μετά τη σεξουαλική ωρίμανση πιθανόν να οφείλονται στη δράση των ορμονών του φύλου.<sup>41</sup> Τα παιδιά εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP σε σύγκριση με τους ενήλικους.<sup>42</sup>



**Εικόνα Β.3.** Επίπεδα BNP πλάσματος τις πρώτες μέρες της ζωής.<sup>39</sup>

Η συγκέντρωση των BNP και NTproBNP επηρεάζεται από πολλούς συγχυτικούς παράγοντες π.χ. πολύδυμη κύηση, διαβήτη κύησης, προωρότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, καισαρική τομή μετά από συστολές της μήτρας και καταστάσεις στρες προ του τοκετού.<sup>43</sup> Επίσης, τα επίπεδα BNP/proBNP τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικους μπορεί να αυξάνονται σε αρκετές εξωκαρδιακές παθήσεις, όπως είναι τα νοσήματα των πνευμόνων,<sup>44</sup> ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές, κίρρωση του ήπατος με ασκίτη, νεφρική ανεπάρκεια, φλεγμονώδη νοσήματα, σοβαρές λοιμώξεις, χρήση καρδιοτοξικών φαρμάκων, αναιμία, παχυσαρκία,<sup>45</sup> σοβαρές λοιμώξεις και τραύμα στην καρδιά. Ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης είναι δυνατό να διαφέρουν οι τιμές αναφοράς για το BNP, καθώς η μέτρηση γίνεται χρησιμοποιώντας διαφορετικά αντισώματα και υλικά βαθμονόμησης (calibration). Αυτό δεν ισχύει για το NT-proBNP, γιατί η μέτρησή του γίνεται παντού με τα ίδια αντισώματα και υλικά βαθμονόμησης (Roche Diagnostics).

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, οι συγγενείς καρδιοπάθειες χαρακτηρίζονται από: (1) υπερφόρτιση όγκου (π.χ. επικοινωνίες από αριστερά προς τα δεξιά, όπως σε μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτό αρτηριακό πόρο, κοινό αρτηριακό κορμό,

μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κοινή κολποκοιλιακή επικοινωνία), (2) υπερφόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας (π.χ. στένωση αορτής, στένωση ισθμού αορτής) ή της δεξιάς κοιλίας (π.χ. τετραλογία Fallot, στένωση πνευμονικής βαλβίδας, (3) σύνθετες κυανωτικές καρδιοπάθειες (π.χ. μονήρης κοιλία, μετάθεση των μεγάλων αρτηριών).<sup>12,46,47</sup> Έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες ότι τα επίπεδα του BNP είναι υψηλότερα σε νεογνά και παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες και συγκριτικά υψηλότερα σε εκείνα που παρουσιάζουν υπερφόρτιση όγκου της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με τις περιπτώσεις στις οποίες παρατηρείται υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης της δεξιάς κοιλίας.<sup>48,49</sup> Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση των επιπέδων του BNP με το βαθμό της υπερφόρτισης όγκου, όπως αυτός εκτιμήθηκε από το λόγο της ροής αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία προς το λόγο της ροής αίματος στη συστηματική κυκλοφορία (Qp/Qs). Τα επίπεδα του BNP σχετίζονταν θετικά με το λόγο Qp/Qs, την ταχύτητα ροής στην πνευμονική κυκλοφορία και την κλίση πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, και αρνητικά με το κλάσμα εξώθησης.<sup>50</sup> Τα ευρήματα αυτά έχουν επαληθευθεί σε αρκετές μελέτες.<sup>51,52,53</sup> Τα φυσιολογικά επίπεδα BNP δεν αποκλείουν την παρουσία παθολογίας, αλλά αντανακλούν την επαρκή αντιρρόπηση από την καρδιά. Σε αιμοδυναμικά μη σημαντική διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά και σε κυανωτική καρδιοπάθεια είναι επίσης πιθανό να μην είναι αυξημένα τα επίπεδα του BNP.<sup>54</sup>

Τα επίπεδα του BNP αυξάνονται ανάλογα με τον όγκο της διαφυγής/επικοινωνίας, τη συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, τη μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία, και τις πνευμονικές αντιστάσεις. Ωστόσο, σε μια μελέτη που έγινε σε παιδιά με πνευμονική υπέρταση, ιδιοπαθή και δευτεροπαθή (λόγω συγγενούς καρδιοπάθειας, πνευμονικής νόσου ή άλλης αιτιολογίας), τα επίπεδα του BNP σχετίζονταν με τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών αυτών, αλλά η προγνωστική τους αξία ήταν χαμηλή (57%), όσον αφορά το θάνατο ή την ανάγκη για μεταμόσχευση.<sup>55</sup> Μια άλλη μελέτη του BNP και του NT-proBNP σε παιδιά με πνευμονική υπέρταση, έδειξε ισχυρή συσχέτιση και των δύο πεπτιδίων με την κλινική εικόνα και τις αιμοδυναμικές μεταβολές, με μικρότερη διακύμανση του NT-proBNP στον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.<sup>56</sup> Συγκριτική αύξηση του BNP βρέθηκε επίσης σε παιδιά με στένωση αορτικής βαλβίδας, αλλά με τις περισσότερες περιπτώσεις να διατηρούνται στο φυσιολογικό εύρος τιμών.<sup>57</sup> Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώνεται σε άλλες μελέτες, όπου περιγράφεται η συσχέτιση με τον όγκο της επικοινωνίας, αλλά και με το

μειωμένο κλάσμα βράχυνσης και τη διάταση της αριστερής κοιλίας.<sup>52,58,59</sup> Όταν μια συγγενής καρδιοπάθεια συνοδεύεται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα του BNP είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τις περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει μόνο δομική ανωμαλία χωρίς δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>60</sup> Αυξημένα επίπεδα BNP και ANP έχουν βρεθεί σε παιδιά με κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς να υπάρχει απαραίτητα συστολική δυσλειτουργία, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στη μεσοκοιλιακή επικοινωνία (κατάσταση υπερφόρτισης όγκου). Κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας θεωρούνται η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, η μειωμένη πρόσληψη τροφής, η δύσπνοια, η ταχύπνοια, η ηπατομεγαλία και το οίδημα (το παιδί πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον δύο από αυτές τις εκδηλώσεις).<sup>61</sup> Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, ίσως το NT-pro BNP είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης από το BNP για τη διάγνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια.<sup>62,63</sup> Αξίζει να αναφερθεί μια μελέτη όπου συνέκρινε τα επίπεδα του BNP σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια και υγιή παιδιά κατά τον πρώτο μήνα της ζωής. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τις πρώτες 3 μέρες της ζωής η μέτρηση του BNP έχει τη μικρότερη διαγνωστική ακρίβεια, και ότι ο δείκτης αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγαλύτερη εγκυρότητα για τη διάγνωση συγγενούς καρδιοπάθειας μετά τη δεύτερη εβδομάδα της ζωής.<sup>64</sup>

Όπως και στους ενηλίκους, το BNP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση της καρδιακής έναντι της πνευμονικής νόσου σε παιδιά με αναπνευστική δυσχέρεια. Σε μια μελέτη όπου συγκρίθηκαν παιδιά με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) έναντι παιδιών με μη καρδιακής αιτιολογίας αναπνευστική δυσχέρεια, διαπιστώθηκαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα BNP στην ομάδα των παιδιών με ΣΚΑ (η σύγκριση έγινε μεταξύ συνομηλίκων). Στην ομάδα της ΣΚΑ έγινε μια υποανάλυση που έδειξε υψηλότερα επίπεδα στα παιδιά με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με τα παιδιά που παρουσίαζαν διαφυγή από αριστερά προς δεξιά ( $1181 \pm 487$  έναντι  $433 \pm 471$  pg/ml,  $p=0,0074$ ).<sup>65</sup>

Σε πρόωρα νεογνά που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας έχει βρεθεί ότι ο βαθμός αύξησης του BNP προβλέπει την εμφάνιση και τη βαρύτητα του συνδρόμου.<sup>66</sup> Τα επίπεδα του BNP στα πρόωρα νεογνά είναι βέβαια αυξημένα σε σχέση με τα τελειόμηνα. Τα νεογνά με χαμηλότερο βάρος γέννησης εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για σοβαρή υποξία λόγω μειωμένης παραγωγής

επιφανειοδραστικού παράγοντα και μειωμένης ενδοτικότητας (compliance) των πνευμόνων. Η υποξία προκαλεί αγγειοσύσπαση στα αγγεία των νεφρών και περαιτέρω αγγειακή βλάβη. Σε απάντηση στην υποξία και την αγγειοσύσπαση, αυξάνεται η παραγωγή και η έκκριση του BNP.<sup>67</sup> Σε μια άλλη μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα του NT-proBNP μεταξύ τελειόμηνων νεογνών με αναπνευστική δυσχέρεια και συγγενή καρδιοπάθεια, νεογνών με αναπνευστική δυσχέρεια λόγω πνευμονικής νόσου και υγιών μαρτύρων. Τα επίπεδα του NT-proBNP ήταν σαφώς αυξημένα στα νεογνά με αναπνευστική δυσχέρεια σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Δεν διαπιστώθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας με συγγενή καρδιοπάθεια και της ομάδας με πνευμονική νόσο.<sup>68</sup>

Σημαντικά αυξημένα είναι τα επίπεδα του BNP σε νεογνά με απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και αναγκαία παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου (ductal-dependent systemic circulation) που αναπτύσσουν καρδιογενή καταπληξία. Η έγκαιρη αναγνώριση αυτής της διαταραχής με βάση τα επίπεδα του BNP και η άμεση χορήγηση προσταγλανδινών έχουν κρίσιμη σημασία για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.<sup>69</sup> Μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμα ως κριτήριο για την απόφαση σύγκλεισης της επικοινωνίας αυτής.<sup>70,71,72</sup> Αντίστροφα, σε πρόωρα νεογνά στα οποία παραμένει ανοικτός ο αρτηριακός πόρος μετά την πέμπτη μέρα και προκαλεί συμπτώματα λόγω μεγάλης ροής από αριστερά προς τα δεξιά, τα επίπεδα του BNP αυξάνονται και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικό εργαλείο, αλλά και ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία, καθώς τα επίπεδά του πέφτουν όταν κλείνει ο αρτηριακός πόρος.<sup>73</sup> Η χρήση του BNP στην αξιολόγηση της ένδειξης για χειρουργική διόρθωση έχει μελετηθεί επίσης σε παιδιά με μεσοκοιλιακή επικοινωνία και έχει δειχθεί ότι η μέτρηση του BNP προσθέτει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες.<sup>74</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μεταβολές των επιπέδων του BNP/NT-proBNP μετά από διορθωτικές επεμβάσεις. Σε κάποιες αρχικές μελέτες δεν είχε φανεί συσχέτιση των επιπέδων του BNP με τη μετεγχειρητική πορεία των παιδιών που υποβάλλονται σε χειρουργική διόρθωση συγγενούς καρδιοπάθειας.<sup>75</sup> Σε μεταγενέστερες δημοσιεύσεις, ωστόσο, τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά. Αναφέρεται ότι τα επίπεδα του BNP αυξάνονται την πρώτη μετεγχειρητική μέρα μετά από διορθωτική επέμβαση σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια παρά την αιμοδυναμική αποφόρτιση (από 189pg/ml σε 607pg/ml) και παραμένουν αυξημένα κατά την πρώτη εβδομάδα. Τα μετεγχειρητικά επίπεδα του BNP σχετίζονται με τα

επίπεδα του BNP πριν την επέμβαση, τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και τα επίπεδα γαλακτικού στον ορό.<sup>76</sup> Οι ερευνητές παραλληλίζουν το πρότυπο των μεταβολών του BNP μετά το χειρουργείο με το αντίστοιχο μετά από ισχαιμία του μυοκαρδίου και διατυπώνουν την υπόθεση ότι το BNP μπορεί να έχει κυτταροπροστατευτικό ρόλο μετά την επέμβαση. Σε μια άλλη μελέτη, σε 36 νεογνά, η αύξηση του BNP το πρώτο 24ωρο σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση συνδρόμου χαμηλής παροχής, μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και μεγαλύτερη θνητότητα, πιθανότητα επανεπέμβασης ή ανάγκης για καρδιακή μεταμόσχευση στους 6 μήνες.<sup>77</sup> Η προγνωστική αξία της μετεγχειρητικής αύξησης του BNP όσον αφορά την ανάγκη ινότροπης υποστήριξης και μακρότερης νοσηλείας σε ΜΕΘ επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες.<sup>78,79,80</sup> Σε μια μικρότερη μελέτη με 5 βρέφη με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ενδοκαρδιακής διαφυγής από αριστερά προς τα δεξιά που υποβλήθηκαν σε επέμβαση διόρθωσης με εξωσωματική κυκλοφορία και είχαν φυσιολογικά επίπεδα BNP πριν την επέμβαση, παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του BNP μετά την επέμβαση (25 έναντι 66 pg/ml,  $p=0,043$ ).<sup>81</sup> Για να εκτιμηθεί με πιο συστηματικό τρόπο η προγνωστική αξία των επιπέδων του BNP μετεγχειρητικά και η αποτελεσματικότητα κόστους (cost-effectiveness) της ενσωμάτωσης αυτής της παραμέτρου στα υπάρχοντα υποδείγματα εκτίμησης περιεγχειρητικού κινδύνου (risk prediction models), μελετήθηκαν προοπτικά 587 παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια που θα υποβάλλονταν σε διορθωτική επέμβαση (διάμεση ηλικία 6,3 μήνες, εύρος ηλικιών 1,2-35,9 μήνες) σε ένα κέντρο.<sup>82</sup> Τα μετεγχειρητικά επίπεδα του BNP ενίσχυσαν σημαντικά την προγνωστική ισχύ των υποδειγμάτων πρόβλεψης κινδύνου. Η έγκυρη αξιολόγηση του κινδύνου αποτελεί τη βάση για την ορθή κατανομή των πόρων υγείας, την προαγωγή παρεμβάσεων πρόληψης και/ή πιο εντατικής μετεγχειρητικής αντιμετώπισης, με στόχο τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών και, τελικά, τη μείωση του κόστους.<sup>83</sup>

Τα επίπεδα του BNP είναι χρήσιμα στην κλινική παρακολούθηση των παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια που αντιμετωπίζονται είτε συντηρητικά (με φαρμακευτική αγωγή) είτε χειρουργικά (διορθωτική επέμβαση).<sup>84</sup> Η μείωση των επιπέδων του BNP 6 μήνες μετά από διορθωτική επέμβαση για τετραλογία Fallot συμφωνούσε με την αντίστοιχη μείωση του τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας όπως αυτή εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία καρδιάς.<sup>85</sup> Επομένως, η διαχρονική

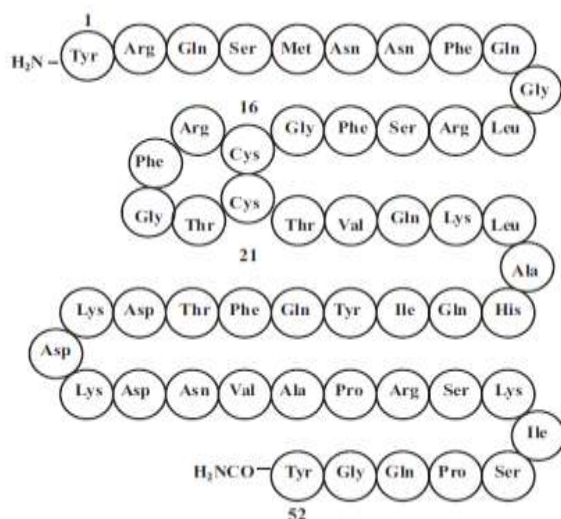


παρακολούθηση των επιπέδων του BNP σε παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

### ***B.1.2. Αδρενομεντουλλίνη (Adrenomedullin, ADM)***

Η αδρενομεντουλλίνη (adrenomedullin, ADM) είναι ένα πεπτίδιο με ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση που απομονώθηκε αρχικά από το φαιοχρωμοκύττωμα του ανθρώπου.<sup>86</sup> Το πεπτίδιο αυτό βρέθηκε ότι διεγείρει την παραγωγή κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από τα αιμοπετάλια και ασκεί ισχυρή και παρατεταμένη υποτασική δράση. Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι παράγεται μόνο από τα καρκινικά κύτταρα, αλλά μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι παράγεται επίσης από τα φυσιολογικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων, αλλά και από το ενδοθήλιο των αγγείων, από την καρδιά, τους πνεύμονες και τους νεφρούς.<sup>87,88</sup> Σήμερα, έχει αποδειχθεί ότι η ADM λειτουργεί αφενός ως κυκλοφορούσα ορμόνη και αφετέρου ως τοπικός παρακρινικός μεσολαβητής με πολλαπλές βιολογικές δράσεις.<sup>89</sup> Οι φυσιολογικές δράσεις της στο καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνουν την αγγειοδιαστολή,<sup>90,91</sup> τη διούρηση,<sup>92</sup> τη νατριούρηση,<sup>93</sup> την αναστολή της έκκρισης αλδοστερόνης<sup>94</sup> και την αύξηση της καρδιακής παροχής.<sup>95,96</sup> Τα επίπεδα της ADM στο πλάσμα αυξάνονται ανάλογα με τη βαρύτητα της καρδιαγγειακής νόσου, όπως της καρδιακής ανεπάρκειας,<sup>97</sup> της υπέρτασης,<sup>98</sup> της νεφρικής ανεπάρκειας,<sup>99</sup> του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>100</sup> και της πνευμονικής υπέρτασης.<sup>101</sup>

Η ανθρώπινη ADM αποτελείται από 52 αμινοξέα. Το μόριό της περιλαμβάνει ένα δακτύλιο από 6 αμινοξέα, που συγκρατείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό ανάμεσα στα υπολείμματα 16 και 21 (Εικόνα Β.4.). Η χημική της δομή είναι ομόλογη με εκείνη του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (calcitonin-gene-related peptide, CGRP), καθώς και με εκείνη της καλσιτονίνης και της αμυλίνης. Όλες αυτές οι ενώσεις ανήκουν στην ίδια ομάδα πεπτιδίων. Το καρβοξυ-τελικό υπόλειμμα τυροσίνης συνδέεται με μια ομάδα αμιδίου (-CONH<sub>2</sub>). Ο δακτύλιος και η αμιδική ομάδα έχουν σημασία για τη βιολογική δράση της ADM. Το τμήμα μεταξύ των αμινοξέων 22-52 (ADM<sub>22-52</sub>), που δεν περιλαμβάνει τον ενδομοριακό δακτύλιο, συνδέεται με τον υποδοχέα της ADM, αλλά δεν έχει καμία βιολογική δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανταγωνιστής του υποδοχέα της ADM.<sup>102</sup>

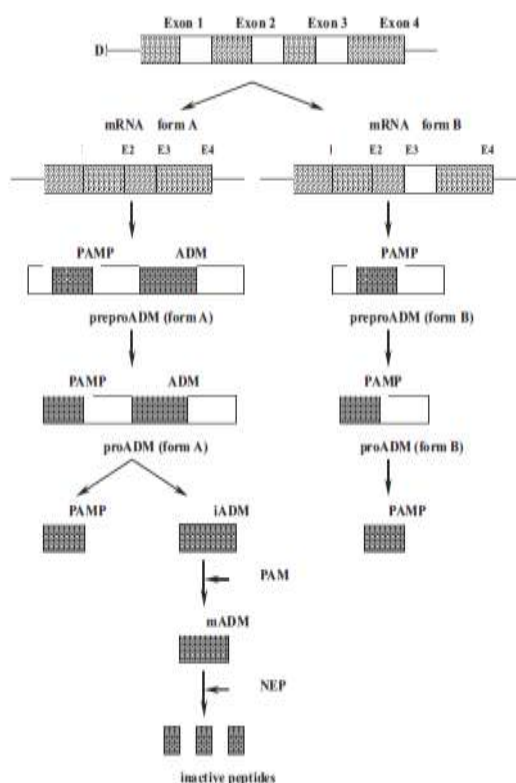


**Εικόνα Β.4.** Η δομή της ανθρώπινης αδρενομεντουλλίνης.<sup>102</sup>

Η ADM κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που βρίσκεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 11. Το ώριμο πεπτιδίο της ADM προέρχεται από την προπρο-αδρενομεντουλλίνη (preproADM), η οποία αποτελείται από 185 αμινοξέα. Με απόσπαση ενός σηματοδοτικού πεπτιδίου με 21 υπολείμματα από το αμινοτελικό άκρο, η preproADM μετατρέπεται στην proADM, η οποία είναι ο πρόδρομος της ώριμης ADM (αμινοξέα 95-146 της preproADM), και ενός ακόμα δραστικού πεπτιδίου, ενός 20-πεπτιδίου από το αμινο-τελικό άκρο της προ-αδρενομεντουλλίνης (PAMP, αμινοξέα 22-41 της preproADM). Υψηλά επίπεδα mRNA της ADM ανευρίσκονται στον μυελό των επινεφριδίων, ενώ η χαμηλότερη έκφραση του γονιδίου της παρατηρείται στους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, και σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου. Το γονίδιο της ADM εκφράζεται ακόμα στο ενδοθήλιο των αγγείων και στα λεία μυϊκά κύτταρα.

Η ADM εκκρίνεται ως ένα επονομαζόμενο ανώριμο πεπτιδίο με 53 αμινοξέα, καθώς φέρει μια επέκταση γλυκίνης (immature ADM, iADM) και μετατρέπεται στο ώριμο πεπτιδίο (mature ADM, mADM) με ενζυματική σύνδεση με μια αμιδική ομάδα (Εικόνα Β.5.).<sup>103</sup> Η iADM είναι η κύρια μορφή της κυκλοφορούσας ADM, καθώς αποτελεί το 85% της συνολικής ADM του πλάσματος. Η iADM είναι βιολογικά δραστική *in vivo*, αλλά η δράση της εξαρτάται από τη σύνδεσή της με μια αμιδική ομάδα στους ιστούς, όπως προκύπτει από την άρση της δραστικότητάς της όταν συγχորηγείται ο αναστολέας της αμίδωσης. Το ένζυμο της αμίδωσης, η α-μονοξυγενάση της πεπτιδυλογλυκίνης (peptidyl glycine  $\alpha$ -monooxygenase, PAM)

εκφράζεται μαζί με την ADM σε διάφορους ιστούς και περιέχει δύο περιοχές που καταλύουν δύο διαδοχικές αντιδράσεις: την υδροξυλίωση από τη μονοξυγενάση της πεπτιδυλογλυκίνης (PHM) και την  $\alpha$ -αμίδωση από τη λυάση της πεπτιδυλοϋδροξυγλυκίνης (PAL).



**Εικόνα Β.5.** Σύνθεση και μεταβολισμός της ADM και της PAMP (PAM: $\alpha$ -μονοξυγενάση της πεπτιδυλογλυκίνης, NEP: ουδέτερη ενδοπεπτιδάση).<sup>102</sup>

Στο πλάσμα, η ADM συνδέεται ειδικά με τη δεσμευτική για την ADM πρωτεΐνη 1 (adrenomedullin binding protein-1, AMBP-1), η οποία έχει ταυτοποιηθεί ως ο παράγοντας H του συμπληρώματος.<sup>104</sup> Η σύνδεση με τον παράγοντα H αυξάνει τις δράσεις της ADM που διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα της, αλλά καταστέλλει την αντιμικροβιακή της δράση που είναι ανεξάρτητη από τη σύνδεση με τον υποδοχέα. Εξάλλου, η σύνδεση της ADM με τον υποδοχέα ενισχύει τη δραστηριότητα του παράγοντα H, ο οποίος είναι ένας αναστολέας της εναλλακτικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η αλληλεπίδραση ADM-παράγοντα H έχει πολλές σημαντικές επιπτώσεις. Πρώτον, η συνδεδεμένη με πρωτεΐνη ADM δεν ανιχνεύεται από τις περισσότερες μεθόδους προσδιορισμού της ADM στο πλάσμα.

Επομένως, τα επίπεδα της ADM στο πλάσμα είναι υψηλότερα από εκείνα που αναφέρονται στις περισσότερες μελέτες. Τα υψηλά επίπεδα της ADM σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις, ειδικά στη σηπτική καταπληξία, μπορεί να αντανακλούν τη μετατόπιση της ισορροπίας από τη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη μορφή στη δεξαμενή της ελεύθερης μορφής, λόγω μείωσης της συγκέντρωσης του παράγοντα Η. Είναι δηλαδή πιθανό ότι τα επίπεδα της ADM στο πλάσμα σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία να είχαν υπερεκτιμηθεί στις πρώιμες μελέτες. Σε αντίθεση με την ADM, η CGRP και η PAMP δεν συνδέονται με τον παράγοντα Η.

Η σύνθεση της ADM αυξάνεται από το οξειδωτικό στρες, καθώς και από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως είναι ο TNF-α, η IL-1, η αγγειοτενσίνη II και η ενδοθηλίνη-1.<sup>105,106,107</sup> Επίσης, η υποξία διεγείρει την έκκριση ADM τόσο *invitro* όσο και *in vivo*.<sup>108</sup> Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την παραγωγή της αγγειακής ADM μέσω μηχανισμού που εξαρτάται από την πρωτεϊνική κινάση C και μπορεί να συντελεί στα αυξημένα επίπεδα ADM που ανευρίσκονται στο σακχαρώδη διαβήτη.<sup>109</sup> Η αλδοστερόνη διεγείρει την παραγωγή ADM από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.<sup>110</sup> Στο μυελό των επινεφριδίων, η ADM εκκρίνεται μαζί με τις κατεχολαμίνες μετά από χολινεργική διέγερση. Σε αντίθεση με άλλα πεπτίδια, η ADM δεν αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία (με εξαίρεση τα ενδοκρινικά κύτταρα του παγκρέατος), αλλά απελευθερώνεται αμέσως μετά τη σύνθεσή της. Η κυκλοφορούσα ADM μεταβολίζεται γρήγορα με χρόνο ημιζωής περίπου 20 min.

Τα υψηλά επίπεδα αυτού του πεπτιδίου στο μυελό των επινεφριδίων οδήγησαν αρχικά στην υπόθεση ότι αυτή είναι η κύρια πηγή της ADM του πλάσματος. Οι μελέτες που ακολούθησαν, ωστόσο, ανέδειξαν στοιχεία που δεν υποστήριζαν αυτή την υπόθεση. Σε αντίθεση με τις κατεχολαμίνες, η συγκέντρωση της ADM στην επινεφριδιακή φλέβα δεν ήταν υψηλότερη από ό,τι στην κάτω κοίλη φλέβα. Τα φυσιολογικά ερεθίσματα που ρυθμίζουν την έκκριση των κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια, όπως η υπογλυκαιμία και η υπόταση δεν επηρεάζουν τα επίπεδα της ADM στο πλάσμα. Επιπλέον, τα επίπεδα της ADM δεν αυξάνονται κατά τις κρίσεις του φαιοχρωμοκυτώματος όπου απελευθερώνονται γρήγορα κατεχολαμίνες. Η επικρατούσα σήμερα άποψη είναι ότι, η ADM προέρχεται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των διάφορων αγγειακών δικτύων.<sup>102</sup>

Τα επίπεδα της ADM στο πλάσμα είναι χαμηλότερα στην αορτή συγκριτικά με την πνευμονική αρτηρία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο πνεύμονας πρέπει να αποτελεί

κύρια θέση κάθαρσης του πεπτιδίου. Η συγκέντρωση της ADM στα ούρα είναι περίπου 15 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στο πλάσμα. Η ADM διηθείται εύκολα από τα σπειράματα και μετά μεταβολίζεται από την ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (neutral endopeptidase, NEP) στην ψηκτροειδή παρυφή του εγγύς σωληναρίου (Εικόνα Β.5.). Δηλαδή, παρ' όλο που οι νεφροί εμπλέκονται στην κάθαρση της ADM, το πεπτίδιο που ανευρίσκεται στα ούρα δεν προέρχεται από την κυκλοφορία, αλλά προέρχεται από τοπική ενδονεφρική παραγωγή.<sup>102</sup>

### B.1.2.1. Βιολογικές δράσεις της ADM

Η ADM συνδέεται και ενεργοποιεί τουλάχιστον δύο τύπους υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G.<sup>111</sup> Μερικές δράσεις της ADM διαμεσολαβούνται από τους υποδοχείς CGRP1 (calcitonin gene-related peptide). Οι υποδοχείς αυτοί έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια για το CGRP απ' ό,τι για την ADM.<sup>102</sup> Η ADM<sub>22-52</sub> αποκλείει ορισμένους υποδοχείς της ADM, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για την ADM απ' ό,τι για την CGRP. Οι υποδοχείς αυτοί μπορεί να συνδέονται με μια βοηθητική πρωτεΐνη, που ονομάζεται πρωτεΐνη τροποποίησης της δραστηριότητας του υποδοχέα (receptor activity-modifying protein, RAMP). Η RAMP απαντά σε τρεις ισομορφές: RAMP1, RAMP2 και RAMP3. Οι RAMP ρυθμίζουν το βαθμό γλυκοζυλίωσης του υποδοχέα και μπορεί να συμμετέχουν στη διαμόρφωση της θέσης σύνδεσης του συνδέτη (ligand) καθορίζοντας έτσι την ειδικότητα του υποδοχέα.<sup>112</sup>

Η ADM μπορεί είτε να αυξήσει είτε να μειώσει τη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου Ca<sup>2+</sup> ανεξάρτητα από την cAMP.<sup>113,114</sup> Η ADM διεγείρει τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide synthase, NOS) σε μυοκαρδιακά κύτταρα κοιλιών σε κουνέλια και σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε επίμυες.<sup>115,116</sup> Η ADM μπορεί ακόμα να διεγείρει κινάσες πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και να αναστείλει τη δράση των MAPKs στα κύτταρα του μεσαγγείου.<sup>117,118</sup> Ακόμη, η ADM ενεργοποιεί διαύλους K ευαίσθητους στην ATP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων ανεξάρτητα από τις οδούς μεταβίβασης σήματος που αναφέρθηκαν παραπάνω.<sup>119</sup>

Η ADM φαίνεται ότι προκαλεί αγγειοδιαστολή με ποικίλους μηχανισμούς. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι επάγει τη χάλαση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων δρώντας στους υποδοχείς CGRP1 και αυξάνοντας τα επίπεδα της cAMP.

Επειδή η ADM εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορεί να δρα ως ένας παράγοντας χάλασης παραγόμενος από το ενδοθήλιο (endothelium-derived relaxing factor). Ακόμη ενεργοποιώντας τους διαύλους K των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Η ADM συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλεί αγγειοχάλαση με τις ακόλουθες οδούς:

- μέσω οξειδίου του αζώτου,
- μέσω του παράγοντα υπερπόλωσης που παράγεται από το ενδοθήλιο (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF), και/ή
- μέσω αγγειοδιασταλτικών προστανοειδών (ενδοθηλιο-εξαρτώμενη δράση).<sup>120</sup>

Η ADM ενεργοποιεί την ενδοθηλιακή συνθάση του οξειδίου του αζώτου (eNOS) τουλάχιστον μέσω δύο μηχανισμών. Πρώτον, αυξάνει τα ενδοκυττάρια επίπεδα του ασβεστίου, τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν τη δραστηριότητα της eNOS<sup>121</sup> και δεύτερον, ενεργοποιεί την κινάση 3 της φωσφατιδυλο-ϊνσιτοΐλης (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) και την πρωτεϊνική κινάση B/Akt, οι οποίες φωσφορυλιώνουν την eNOS, αυξάνοντας τη δραστηριότητά της ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις  $Ca^{2+}$ .<sup>122</sup> Η ADM μπορεί επίσης να αναστέλλει την παραγωγή της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>123</sup> Η σχετική συμβολή των διαφόρων μηχανισμών της επαγόμενης από την ADM αγγειοχάλασης διαφέρει ανάλογα με το είδος του οργανισμού και του αγγειακού δικτύου.

Οι μελέτες της άμεσης δράσης της ADM στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Έχει βρεθεί θετική ινότροπη, αρνητική ινότροπη και καμία δράση στη συσταλτικότητα μυοκαρδιακών κυττάρων.<sup>115,96,124</sup> Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ADM αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών και την υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, καθώς και τον πολλαπλασιασμό των καρδιακών ινοβλαστών και την παραγωγή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.<sup>125</sup> Εφόσον η ADM συντίθεται και εκκρίνεται από απομονωθέντα μυοκαρδιακά κύτταρα και καρδιακούς ινοβλάστες,<sup>126</sup> το πεπτίδιο αυτό είναι πιθανό να εμπλέκεται στη ρύθμιση της υπερτροφίας και της αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου στην αρτηριακή υπέρταση ή την καρδιακή ανεπάρκεια με παρακρινικό ή αυτοκρινικό τρόπο.

Στους νεφρούς, η ADM προκαλεί αύξηση της παραγωγής ούρων και της αποβολής νατρίου με τα ούρα, μετά από ενδοφλέβια ή τοπική ενδονεφρική έγχυση. Η δράση αυτή οφείλεται κυρίως στη νεφρική αγγειοδιαστολή, την αύξηση της αιματικής ροής στους νεφρούς και την αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Ωστόσο, η ADM αναστέλλει τη σωληναριακή επαναρρόφιση νατρίου. Επιπλέον, σε χαμηλές δόσεις αυξάνει τη νατριούρηση χωρίς να επηρεάζει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, γεγονός που υποδηλώνει επίδραση κυρίως στα νεφρικά σωληνάκια.<sup>127</sup> Η ADM παράγεται στα σπειράματα, στα άπω σωληνάκια και στα αθροιστικά σωληνάκια του μυελού.<sup>128</sup> Επομένως, η νεφρική λειτουργία ρυθμίζεται όχι μόνο από την κυκλοφορούσα στη συστηματική κυκλοφορία, αλλά και από την τοπικά παραγόμενη ADM. Η επικρατούσα θεωρία είναι ότι η ADM αναστέλλει έμμεσα τη σωληναριακή μεταφορά, μέσω νεφρικής αγγειοδιαστολής και αύξησης της περισωληναριακής υδροστατικής πίεσης. Ένας ακόμα στόχος δράσης της ADM είναι τα μεσαγγειακά κύτταρα, όπου αυξάνει τα επίπεδα του cAMP, με αποτέλεσμα τη χάλασή τους και την αύξηση του συντελεστή διήθησης που συνεπάγεται αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.<sup>129</sup> Τέλος, η συστηματική χορήγηση ADM αυξάνει τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος, μια δράση που είναι ανεξάρτητη της υποτασικής δράσης της, καθώς παρατηρείται και σε δόσεις που δεν προκαλούν υπόταση.<sup>130</sup>

Η ADM και οι υποδοχείς της εκφράζονται σε πληθώρα στον εγκέφαλο, με μεγαλύτερα επίπεδα στο θάλαμο, στον υποθάλαμο, στην αδενούποφυση και στη νευροϋπόφυση.<sup>131</sup> Έτσι, ορισμένες δράσεις της ADM μπορεί να διαμεσολαβούνται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η έγχυση ADM μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου αναστέλλει την πρόσληψη ύδατος που προκαλεί η αγγειοτενσίνη II ή η υπερωσμωτικότητα,<sup>132</sup> καθώς και την επιθυμία για πρόσληψη άλατος που προκαλεί η υπογκαιμία.<sup>133</sup> Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι, σε αντίθεση με την περιφερική υποτασική δράση, όταν εγχέεται στο ΚΝΣ η ADM αυξάνει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.<sup>134</sup>

Η ADM παράγεται σε μεγάλες ποσότητες στα επινεφρίδια, όχι μόνο στο μυελό, αλλά και στο φλοιό, ιδίως στη σπειροειδή ζώνη όπου παράγεται η αλδοστερόνη.<sup>135</sup> Η ADM αναστέλλει την παραγωγή αλδοστερόνης που επάγει η αγγειοτενσίνη II και το κάλιο σε απομονωμένα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης. Η ανασταλτική δράση της

ασκείται μέσω υποδοχέων CGRP1 και σχετίζεται με μείωση του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$ . Ωστόσο, η ADM μπορεί να αυξήσει τη βασική και την επαγόμενη από την ACTH έκκριση της αλδοστερόνης μέσω ειδικών υποδοχέων της που είναι συζευγμένοι με την αδενυλική κυκλάση.<sup>136</sup> Στο μυελό των επινεφριδίων, παρότι βρίσκεται σε υψηλές ποσότητες, ασκεί ασθενή έως καμία επίδραση στη διέγερση της έκκρισης των κατεχολαμινών.<sup>137</sup>

Το αμινοτελικό 20-πεπτίδιο προαδρενομεντουλλίνη (proadrenomedullin N-terminal 20 peptide, PAMP) που προέρχεται από τη διάσπαση του πρόδρομου πεπτιδίου preproADM, ασκεί επίσης υποτασική δράση. Έχει σαφώς διαφορετική δομή από την ADM και το CGRP και έχει μελετηθεί λιγότερο.<sup>138</sup> Οι θέσεις σύνδεσης του PAMP βρίσκονται σε πληθώρα στους νεφρούς, τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα επινεφρίδια. Αυτή η κατανομή των θέσεων σύνθεσης υποδεικνύει ότι η βιολογική του δράση σχετίζεται με τη ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος. Αναστέλλει την έκκριση κατεχολαμινών από τις απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων. Δηλαδή καταστέλλει τον περιφερικό συμπαθητικό τόνο, δράση που συνεπάγεται αγγειοδιαστολή ή κεντρική καταστολή της συμπαθητικής εκφόρτισης.<sup>138</sup> Τα επίπεδά του σχετίζονται με εκείνα της ADM, αλλά έχει βρεθεί ότι κυμαίνονται στο 1/5 έως 1/7 των επιπέδων της ADM, τόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και σε υγιή άτομα.<sup>139</sup> Το PAMP έχει επίσης αντιμικροβιακή δράση και προάγει την αγγειογένεση.<sup>140,141,142</sup>

#### B.1.2.2. Σημασία και συμπεριφορά της ADM στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η συγκέντρωση της ADM είναι αυξημένη σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση και ανευρίσκεται συγκριτικά υψηλότερη σε ασθενείς με επιπλοκές της υπέρτασης, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η νεφροσκλήρυνση.<sup>143</sup> Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η πηγή της ADM σε σοβαρές περιπτώσεις υπέρτασης είναι το υπερφορτωμένο μυοκάρδιο. Η αντιυπερτασική αγωγή είτε με διουρητικό φάρμακο είτε με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης φαίνεται ότι ανταγωνίζεται αυτή την απάντηση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αιτία της αύξησης είναι η αιμοδυναμική καταπόνηση και/ή η υπερτροφία του μυοκαρδίου. Η έκφραση του γονιδίου της ADM αυξάνεται από τη φόρτιση πίεσης και την υπερτροφία του μυοκαρδίου. Θεωρείται ότι αυτό αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό για τη μείωση της υπερφόρτισης του μυοκαρδίου λόγω της



αγγειοδιασταλτικής και νατριουρητικής δράσης της ADM, ενώ επιπλέον περιορίζεται η περαιτέρω υπερτροφία και αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Έχει δειχθεί ακόμα ότι ασκεί νεφροπροστατευτική δράση σε δόσεις που δεν επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση.<sup>102</sup>

Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανευρίσκονται επίσης αυξημένα επίπεδα ADM, τα οποία είναι ανάλογα της βαρύτητας της νόσου.<sup>144</sup> Τα υψηλά επίπεδα ADM αποτελούν ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>145</sup> Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα της ADM στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προέρχονται από αυξημένη παραγωγή της από το μυοκάρδιο. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συγκέντρωσή της στο στεφανιαίο κόλπο είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στην αορτή, εύρημα που υποδεικνύει τη σημαντική συμβολή του μυοκαρδίου στη δεξαμενή της κυκλοφορούσας ADM.<sup>146</sup> Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υψηλά επίπεδα ADM φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο από τη θεραπεία με β-αποκλειστές.<sup>147</sup> Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή της από το υπερφορτωμένο μυοκάρδιο περιλαμβάνουν την αγγειοτενσίνη II, την ενδοθηλίνη-1, τη μηχανική διάταση των μυοκαρδιακών κυττάρων και την υποξία. Η αύξηση της παραγωγής της ADM μπορεί να αποτελεί αντιρροπιστικό μηχανισμό για τη μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου. Παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί άμεση επίδρασή της στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, δεν μπορεί να αποκλειστεί έμμεση επίδρασή της, μέσω ρύθμισης του αγγειακού τόνου και κατά επέκταση της άρδευσης του μυοκαρδίου που επηρεάζει δευτερογενώς τη συσταλτικότητα.<sup>148</sup> Η ADM αναστέλλει την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μέσω μείωσης της υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών του μυοκαρδίου και της παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας.<sup>149</sup> Τέλος, μειώνει την έκκριση αλδοστερόνης και βαζοπρεσίνης, οι οποίες αυξάνονται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ανθρώπινα μοντέλα με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η έκφραση της ADM αυξάνεται παράλληλα με εκείνη των κολπικών νατριουρητικών πεπτιδίων.<sup>148</sup> Επομένως, η ADM συνεργάζεται με τα νατριουρητικά πεπτίδια και αντισταθμίζει τις δράσεις των αγγειοσυσπαστικών μεσολαβητών και των παραγόντων που οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου, όπως είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης II-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η ενδοθηλίνη. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association (NYHA) III ή IV, τα αρχικά υψηλά επίπεδα ADM και PAMP μειώνονται

σημαντικά σε απάντηση στη θεραπεία μετά από 7 μέρες.<sup>139</sup> Σημειώνεται ότι τα επίπεδα της PAMP δεν είναι ανάλογα των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων, της επινεφρίνης και των πιέσεων στο δεξιό κόλπο, όπως συμβαίνει με την ADM. Άλλοι ερευνητές έχουν δείξει πολύ υψηλά επίπεδα ADM και PAMP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης NYHA II και III, αλλά μείωση των επιπέδων των αγγειοδιασταλτικών αυτών πεπτιδίων σε ασθενείς λειτουργικής κλάσης NYHA IV.<sup>150</sup> Αυτό το εύρημα ίσως υποδηλώνει κάποια διαταραχή της ενδομοριακής ρύθμισης των αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων.

Σε ασθενείς που έχουν υποστεί ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα ADM, τα οποία είναι ανάλογα με την έκταση της αθηροσκληρώσεως των καρωτίδων.<sup>151</sup> Η ADM θεωρητικά αναστέλλει την αθηρογένεση μέσω αναστολής της μετανάστευσης και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, αναστολής της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της. Οι δράσεις αυτές έχουν δείχθει τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.<sup>152</sup> Η ADM αυξάνεται επίσης στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, φτάνοντας σε αιχμή τη 2<sup>η</sup>-3<sup>η</sup> μέρα και επανερχόμενη στη βασική της τιμή μετά από περίπου 3 εβδομάδες.<sup>153</sup> Τα επίπεδά της σχετίζονται θετικά με την κεντρική φλεβική πίεση, την πίεση στην αριστερή κοιλία και τη διαστολική πίεση, την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, ενώ παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης, συσχετίσεις που υποδηλώνουν ότι η αύξηση της ADM αποτελεί δείκτη αιμοδυναμικής διαταραχής.<sup>154</sup> Η υποξία ενισχύει την έκφραση του γονιδίου της ADM στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω μηχανισμού που κινητοποιείται από το οξειδωτικό στρες.<sup>155</sup> Η διέγερση της παραγωγής της από το μυοκάρδιο είναι επίσης συνέπεια μηχανικής διάτασης και σύνθεσης αγγειοτενσίνης II και προφλεγμονωδών κυτοκινών από την περιοχή του εμφράγματος.

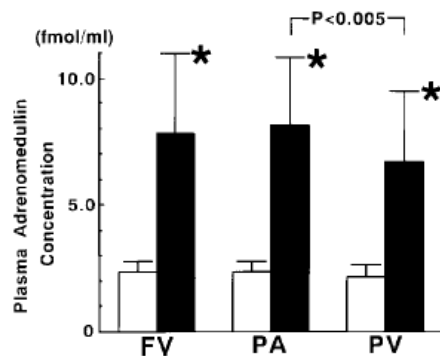
Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η ADM που παράγεται από τα λιποκύτταρα πιθανόν να προστατεύει την καρδιά από τις επιπτώσεις των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως είναι η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες. Σε υπερτασικούς παχύσαρκους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί χαμηλότερες αγγειακές αντιστάσεις και υψηλότερη καρδιακή παροχή σε σύγκριση με υπερτασικούς μη παχύσαρκους ασθενείς.<sup>156</sup> Τα επίπεδα του mRNA της ADM σε απομονωθέντα λιποκύτταρα είναι υψηλότερα από εκείνα που ανευρίσκονται στο κοιλιακό μυοκάρδιο, που θεωρείται μία από τις κύριες θέσεις έκφρασης της ADM. Η

λιπόλυση διεγείρεται από τις κατεχολαμίνες μέσω διέγερσης συζευγμένων με πρωτεΐνη G β-αδρενεργικών υποδοχέων, παραγωγής cAMP και ενεργοποίησης της ορμονοευαίσθητης λιπάσης από την πρωτεϊνική κινάση A. Η ADM που παράγεται από τα λιποκύτταρα αναστέλλει την επαγόμενη από β-διεγέρτες λιπόλυση, με αποτέλεσμα να διατηρείται η μάζα του λιπώδους ιστού που αποτελεί πηγή αφενός ADM, αφετέρου συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS), η οποία επίσης εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα στα παχύσαρκα άτομα.<sup>157</sup>

### B.1.2.3 Σημασία και συμπεριφορά της ADM στις συγγενείς καρδιοπάθειες

Το mRNA της ADM εκφράζεται έντονα στο αγγειακό τοίχωμα (ενδοθήλιο και λεία μυϊκά κύτταρα)<sup>158,159</sup> και στον ανθρώπινο πνεύμονα.<sup>160</sup> Οι θέσεις σύνδεσης της ADM είναι άφθονες στον πνεύμονα επιμύων σε πειραματικά μοντέλα,<sup>161</sup> και το mRNA του υποδοχέα της ADM εκφράζεται σε πολλά αντίγραφα στον πνευμονικό ιστό.<sup>162</sup> Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ADM μειώνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις με δόσοεξαρτώμενο τρόπο.<sup>163,164</sup> Τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι αυξημένα σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και σε ασθενείς με υποξαιμία λόγω πνευμονοπάθειας.<sup>165,166</sup> Οι ασθενείς με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια παρουσιάζουν ποικίλου βαθμού υποξαιμία, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από το βαθμό της μείωσης της αιματικής ροής στον πνεύμονα λόγω της επικοινωνίας από δεξιά-προς-αριστερά. Σε μια μελέτη που έγινε σε ασθενείς με συγγενείς κυανωτικές καρδιοπάθειες, ηλικίας από 8 μηνών έως 10 ετών, βρέθηκε ότι τα επίπεδα της ADM στη μηριαία φλέβα, την πνευμονική αρτηρία και την πνευμονική φλέβα ήταν 3 φορές υψηλότερα στους ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Εικόνα Β.6.). Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης σημαντική αύξηση της πρόσληψης της ADM στην πνευμονική κυκλοφορία στους ασθενείς με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια.<sup>164</sup> Οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσίαζαν καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια ή αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Η αύξηση της ADM στο πλάσμα και η αυξημένη πρόσληψή της στην πνευμονική κυκλοφορία διαστέλλει τα πνευμονικά αγγεία και αυξάνει την αιματική ροή στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια να ανακουφίζονται από την υποξαιμία. Σε πολλές μελέτες έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα της ADM αυξάνονται σε βαθμό ανάλογο με τη βαρύτητα της πνευμονικής υπέρτασης, τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στη δευτεροπαθή υπέρταση.<sup>167,168</sup> Η σχετική έκφραση

των πεπτιδίων που προέρχονται από την προ-αδρενομεντουλλίνη στην πνευμονική υπέρταση ρυθμίζεται σε ενδομοριακό επίπεδο και καταλήγει στην υπεροχή της ADM.<sup>169</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι η ADM δε φαίνεται να επηρεάζει την πνευμονική κυκλοφορία σε ηρεμία, ενώ μειώνει σημαντικά την πνευμονική αρτηριακή πίεση όταν έχει προκληθεί αύξηση αυτής με επίδραση της αγγειοσυσπαστικής ουσίας U-46619.<sup>170</sup>



**Εικόνα Β.6.** Επίπεδα ADM στη μηριαία φλέβα (FV), την πνευμονική αρτηρία (PA) και την πνευμονική φλέβα (PV) σε ασθενείς (σκούρες μπάρες) και μάρτυρες (άσπρες μπάρες). Παριστάνονται γραφικά οι μέσες τιμές  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD). \* $P < 0,001$  σε σχέση με τους μάρτυρες.<sup>164</sup>

Παλαιότερες μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η ADM ασκεί την αγγειοδιασταλτική της δράση καθ' υπεροχή και σε μεγαλύτερη ένταση στα πνευμονικά αγγεία συγκριτικά με τη συστηματική κυκλοφορία.<sup>170,171</sup> Η ενδοπνευμονική έγχυση ADM προκαλεί πολύ μεγαλύτερη αγγειοχάλαση σε σύγκριση με την αντίστοιχη ισομοριακή έγχυση ακετυλοχολίνης ή τριφωσφορικής αδενοσίνης, σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.<sup>172</sup> Μελέτη έδειξε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της με τις πνευμονικές αρτηριακές αντιστάσεις, αλλά και ότι στην πνευμονική κυκλοφορία αποσπάται σε μεγαλύτερο ποσοστό η ώριμη ισομορφή της (mature ADM, mADM) συγκριτικά με την ανώριμη ισομορφή (φέρει το υπόλειμμα γλυκίνης, ADM-Gly).<sup>173</sup> Η αύξηση και των δύο ισομορφών της ADM στο πλάσμα υποδηλώνει ότι η ρύθμιση επιτελείται σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης, με ερέθισμα την υποξία. Οι ερευνητές θεωρούν ότι η mADM που αποσπάται στην πνευμονική

κυκλοφορία ρυθμίζει τον τόνο των πνευμονικών αγγείων στα πλαίσια αντιρρόπησης της παθολογικής αγγειοσύσπασης, όπως συμβαίνει στην πνευμονική υπέρταση. Επίσης, ως παράγοντας που αναστέλλει τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, η ADM μπορεί να αναστέλλει την περαιτέρω εξέλιξη της πνευμονικής υπέρτασης.<sup>167</sup>

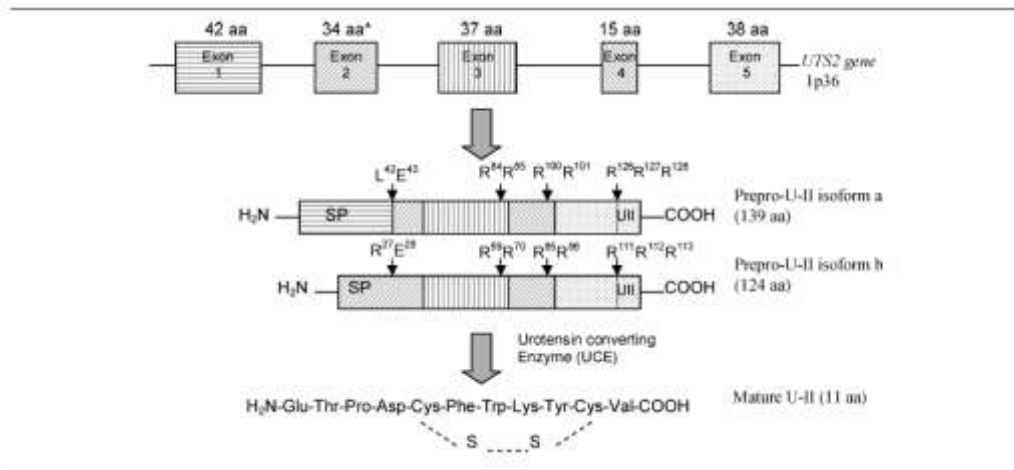
Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με εικονικό φάρμακο, κλινική δοκιμή σε ενήλικες ασθενείς με προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση έδειξε ότι η ενδοφλέβια έγχυση ADM αυξάνει περαιτέρω την καρδιακή παροχή και μειώνει τις πνευμονικές αντιστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς που έχουν ήδη υψηλά επίπεδα ADM στο πλάσμα, δράση που πιθανότατα ασκείται μέσω αύξησης του cAMP. Επίσης, έδειξαν ότι η ADM μειώνει την αλδοστερόνη πλάσματος, χωρίς να επιδρά στη δραστηριότητα της ρενίνης.<sup>174</sup>

Τα επίπεδα της ADM έχουν μελετηθεί επίσης σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές διορθωτικές επεμβάσεις, καθώς η ανάπτυξη, μετεγχειρητικά, πνευμονικής υπέρτασης ευθύνεται για σημαντικό ποσοστό της θνητότητας,<sup>175</sup> ενώ η ελαχιστοποίηση της μυοκαρδιακής βλάβης μετά από επέμβαση που γίνεται με καρδιοπνευμονική παράκαμψη αποτελεί μείζον ζήτημα.<sup>176</sup> Όταν τα επίπεδα της ADM είναι σχετικά χαμηλά προεγχειρητικά, ο κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης μετεγχειρητικά είναι μεγαλύτερος και, αντίστροφα, τα υψηλότερα επίπεδα ADM προεγχειρητικά σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης μετεγχειρητικά.<sup>177</sup> Διαφαίνεται λοιπόν ότι η αδυναμία σύνθεσης ή έκκρισης της ADM στην πνευμονική κυκλοφορία, σε παιδιά που υποβάλλονται σε διορθωτικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, πιθανόν συντελεί στον κίνδυνο δυσμενών συμβαμάτων λόγω ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης. Τα διαλύματα καρδιοπληγίας που χρησιμοποιούνται για την προστασία του μυοκαρδίου περιέχουν υψηλή συγκέντρωση καλίου που είναι γενικά ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία. Η αγγειοσύσπαση ωστόσο εκδηλώνεται με διαφορετικού βαθμού ένταση στα διάφορα παράπλευρα αγγεία, με αποτέλεσμα να μην κατανέμεται ομοιογενώς η καρδιοπληγία. Η απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως η ADM και το NO, αντιτίθεται στην τοπική δράση των αγγειοσυσπαστικών ουσιών, βελτιώνει την κατανομή του καρδιοπληγικού διαλύματος και έτσι συντελεί στην προστασία του μυοκαρδίου. Έχει δειχθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα ADM προεγχειρητικά σχετίζονται με μικρότερου βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη κατά την εξωσωματική

κυκλοφορία.<sup>176</sup> Αν και δεν αποδεικνύεται κάποια αιτιολογική συσχέτιση, είναι πολύ πιθανό να συμβαίνει κάτι τέτοιο, καθώς είναι γνωστό ότι η ADM αυξάνει την αιματική ροή στα στεφανιαία αγγεία.<sup>178</sup> Επιπλέον, έχει δειχθεί μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση της ADM στο στεφανιαίο κόλπο, σε απάντηση σε μικρού βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις,<sup>179</sup> μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων,<sup>180</sup> καθώς και μεγαλύτερου βαθμού αύξηση της ADM μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>153</sup> Το πεπτίδιο αυτό φαίνεται ότι ασκεί και άλλες αιμοδυναμικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης σε παιδιά. Έχει βρεθεί ότι αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του όγκου και της σύνθεσης του πλάσματος, σε συνεργασία με τη βαζοπρεσίνη, το ANP, το BNP και την αλδοστερόνη και ότι αυξάνει τη νατριούρηση κατά την εξωσωματική κυκλοφορία.<sup>181</sup>

### ***B.1.3. Ουροτενσίνη II (Urotensin II, UII)***

Η ουροτενσίνη απομονώθηκε αρχικά από την ουρόφυση ενός είδους ψαριού (gobyfish), δηλαδή από το νευροεκκριτικό σύστημα στο ουραίο τμήμα της σπονδυλικής στήλης του ψαριού που λειτουργικά είναι ανάλογο του συστήματος υποθαλάμιος-υπόφυση στον άνθρωπο.<sup>182,183</sup> Πήρε το όνομά της από τη διεγερτική δράση της στα λεία μυϊκά κύτταρα, αν και στο ψάρι επιτελεί σημαντικές αιμοδυναμικές και μεταβολικές δράσεις και εμπλέκεται στη λειτουργία του γαστρεντερικού και του αναπαραγωγικού συστήματος και στη ρύθμιση της ωσμωτικότητας. Αργότερα, ανιχνεύθηκε σε θηλαστικά ζώα και τελικά στον άνθρωπο.<sup>184,185</sup> Η ανθρώπινη UII είναι ένα κυκλικό πεπτίδιο με 11 αμινοξέα που προέρχεται από ένα μεγάλο πρόδρομο μόριο, την προπρο-ουροτενσίνη II (prepro-urotensin II). Το γονίδιο που κωδικοποιεί αυτό το πεπτίδιο, το UTS2, βρίσκεται στη θέση 1p36 και περιέχει 5 εξόνια (Εικόνα Β.7.).<sup>186</sup> Το mRNA της UII έχει ανιχνευθεί στην καρδιά, την αορτή, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα, τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό, τους νεφρούς, τον πνεύμονα, το ήπαρ, τα επινεφρίδια, την υπόφυση, το σπλήνα, το λεπτό και το παχύ έντερο, τον πλακούντα και άλλους ιστούς, με μεγαλύτερη όμως ένταση έκφρασης στο νωτιαίο μυελό.<sup>187</sup>



**Εικόνα Β.7.** Μετα-μεταφραστική επεξεργασία του προϊόντος του ανθρώπινου γονιδίου της UII. Το εναλλακτικό μάτισμα (splicing) του εξονίου 2 παράγει δύο ισομορφές προπροUII, την ισομορφή α με 139 αμινοξέα, και την ισομορφή β με 124 αμινοξέα. SP: signal peptide (σηματοδοτικό πεπτίδιο).<sup>186</sup>

Η UII έχει δομικές ομοιότητες με τη σωματοστατίνη και είχε θεωρηθεί αρχικά ότι έχουν κοινές θέσεις σύνδεσης.<sup>188</sup> Ωστόσο, ακολούθησαν αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι η UII έχει έναν μοναδικό υποδοχέα που διαμεσολαβούσε τη βιολογική της δράση. Ο υποδοχέας της UII (συμβολίζεται UT στη βιβλιογραφία) ταυτοποιήθηκε και είναι ένας υποδοχέας με 389 αμινοξέα συζευγμένος με μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη G και κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στη θέση 17q25.3.<sup>189</sup> Ο υποδοχέας αυτός θεωρείτο «ορφανός» μέχρι τότε, καθώς δεν είχε βρεθεί ο συνδέτης (ligand) του.<sup>190</sup> Η σύνδεση της UII με τον υποδοχέα της επιφέρει έντονη αγγειοσύσπαση στη θωρακική αορτή των επιμύων και στις πνευμονικές αρτηρίες του ανθρώπου.<sup>190,191</sup> Επίσης οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεΐνης G, που με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, την καλμοντουλίνη και τη φωσφολιπάση C. Με την κινητοποίηση των δεύτερων αγγελιοφόρων, απελευθερώνεται  $Ca^{2+}$  από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, το οποίο με τη σειρά του διεγείρει την είσοδο του εξωκυττάριου  $Ca^{2+}$  στο κύτταρο με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση, η οποία μπορεί να ανασταλεί από τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.<sup>192</sup> Η σημαντική έκφραση του mRNA της UII στους ιστούς του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και στα ενδοκρινικά όργανα, σε συνδυασμό με την αφθονία του υποδοχέα της (UT) εκτός του ΚΝΣ και στο καρδιαγγειακό σύστημα και σε άλλους ιστούς, υποδηλώνει επίσης κάποιο ενδοκρινικό μηχανισμό δράσης. Εξάλλου, όπως συμβαίνει με άλλα νευροχυμικά συστήματα με ενδοκρινική δράση, όπως είναι το σύστημα αγγειοτενσίνης II-

αλδοστερόνης, φαίνεται ότι παρουσιάζει επιπλέον αυτοκρινική και παρακρινική δράση. Στους ιστούς που συν-εκφράζεται η UΠ και ο υποδοχέας της, η UΠ μπορεί να δρα στα ίδια ή στα γειτονικά κύτταρα (αυτοκρινική ή παρακρινική δράση, αντίστοιχα) ή και στα δύο, ενώ οι ιστοί στους οποίους εκφράζεται μόνο ο υποδοχέας GPR14 μπορεί να αποτελούν το στόχο δράσης της UΠ που εκκρίνεται από άλλους ιστούς (ενδοκρινική δράση).

### B.1.3.1 Βιολογικές δράσεις της UΠ

Η UΠ ασκεί ισχυρή δράση στα αιμοφόρα αγγεία, η οποία ωστόσο, ποικίλλει ανάλογα με το ζωικό είδος, την ανατομική θέση του αγγείου και την παρουσία ή όχι ενδοθηλίου. Προκαλεί ισχυρή αγγειοσύσπαση στη θωρακική αορτή των επιμύων, αλλά δεν ασκεί καμία επίδραση στην κοιλιακή αορτή.<sup>193</sup> Σε απογυμνωμένες από το ενδοθήλιο καρωτίδες και στεφανιαίες αρτηρίες επιμύων προκαλεί αγγειοσύσπαση.<sup>194</sup> Οι μελέτες αυτές έδειξαν επίσης ότι η UΠ ασκεί πολύ πιο ισχυρή αγγειοσύσπαση σε σύγκριση με την ενδοθηλίνη-1 (8 έως 109 φορές πιο ισχυρή από την ενδοθηλίνη, ανάλογα με το εξεταζόμενο αγγείο).<sup>194</sup> Ωστόσο, η μέγιστη απάντηση που παρατηρείται είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή που επιτυγχάνεται με την ενδοθηλίνη-1 και περίπου 30% των στεφανιαίων και των μαστικών αρτηριών απαντούν στην ενδοθηλίνη-1, αλλά όχι στην UΠ.<sup>197</sup> Αυτό μπορεί να οφείλεται στη μικρότερη πυκνότητα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα στα λεία μυϊκά κύτταρα του τοιχώματος αυτών των αγγείων. Η σύσπαση που προκαλεί η UΠ, όπως συμβαίνει και με την ενδοθηλίνη-1, έχει βραδεία έναρξη και μακρά διάρκεια σε σύγκριση με άλλες αγγειοδραστικές ουσίες, όπως είναι το χλωριούχο κάλιο, η νοραδρεναλίνη και η αγγειοτενσίνη II.<sup>195</sup> Η σημασία του υποδοχέα της UΠ έχει δειχθεί σε μελέτες σε ποντίκια όπου η διαγραφή του γονιδίου του έχει ως αποτέλεσμα την μη απάντηση της θωρακικής αορτής στη δράση της UΠ.<sup>196</sup>

Στον άνθρωπο, σε απογυμνωμένα από ενδοθήλιο αγγεία (στεφανιαίες, πνευμονικές, κερκιδικές και μαστικές αρτηρίες), η UΠ προκαλεί μικρότερης έντασης αγγειοσύσπαση, η οποία επιπλέον δεν αποτελεί σταθερό εύρημα.<sup>197</sup> Παραδόξως, έχει παρατηρηθεί αγγειοδιαστολή σε ανθρώπινα αγγεία που διατηρούσαν το ενδοθήλιο. Ιδιαίτερα, έχει δειχθεί έντονη αγγειοδιαστολή στις μικρές αρτηρίες (αρτηρίες αντίστασης) των πνευμόνων και της κοιλίας.<sup>198</sup> Η δράση αυτή φαίνεται ότι



διαμεσολαβείται από αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες που προέρχονται από το ενδοθήλιο. Επομένως, η αφαίρεση του ενεργού ενδοθηλίου από τα παρασκευάσματα αγγείων σε *in vitro* μελέτες πιθανόν αλλοιώνει σημαντικά την αγγειοδραστικότητα της UΠ και τη μετατρέπει από ισχυρή αγγειοδιασταλτική σε ασθενή αγγειοσυσπαστική ουσία. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι τουλάχιστον στα αγγεία του ανθρώπου, η UΠ δρα ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ οι επιδράσεις που διαπιστώνονται σε απογυμνωμένα από το ενδοθήλιο αγγεία πιθανόν να αντανakλούν τη δράση της σε παθολογικές διεργασίες όπως για παράδειγμα σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.<sup>192</sup> Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η UΠ μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση στη σαφηνή και στην ομφαλική φλέβα.<sup>197</sup>

Γενικά, οι *in vivo* μελέτες στον άνθρωπο έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα. Αυτό εν μέρει φαίνεται να οφείλεται στο ότι η UΠ, για λόγους ασφάλειας, δεν μπορεί να χορηγηθεί στον άνθρωπο στις υψηλές δόσεις που χορηγείται στα ζώα, καθώς επίσης στο ότι υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση της δράσης της από άτομο σε άτομο στον άνθρωπο. Κάποιες αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η UΠ προκαλούσε αγγειοσύσπαση στη μικροκυκλοφορία του δέρματος στον άνθρωπο,<sup>199</sup> ενώ σε μεταγενέστερες μελέτες δεν αναπαράχθηκε παρόμοια δράση στη συστηματική ή στην τοπική κυκλοφορία.<sup>200</sup> Αυτές οι διαφορές δεν έχουν εξηγηθεί επαρκώς. Πιθανολογείται ότι εν μέρει οφείλονται σε διαφορές στην έκφραση του υποδοχέα της, με τον οποίο η UΠ συνδέεται με ψευδο-μη αναστρέψιμο τρόπο, δηλαδή ο ρυθμός διάστασης του υποδοχέα από την UΠ είναι τόσο βραδύς που προσομοιάζει με μη αναστρέψιμη σύνδεση.<sup>201</sup> Έτσι, όταν δεν υπάρχουν ελεύθεροι «εφεδρικοί» υποδοχείς (spare receptor reserve hypothesis), η απάντηση μπορεί να είναι χαμηλή ή να εμφανίζει μεγάλη διακύμανση.<sup>194</sup>

Η ρύθμιση του συστήματος της UΠ φαίνεται ότι συμβαίνει κυρίως σε επίπεδο υποδοχέα, κατά τέτοιο τρόπο ώστε μικρές μεταβολές στην έκφραση του υποδοχέα να οδηγούν σε σημαντικές μεταβολές στη δράση της UΠ. Εξάλλου, εφόσον η UΠ μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο και αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, η καθαρή τελική επίδραση ποικίλλει και εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής. Δύο μελέτες έδειξαν ότι η αγγειοδιασταλτική δράση της UΠ μπορεί να συγκαλύπτει την αγγειοσυσπαστική της δράση.<sup>200,202</sup> Η αγγειοσυσπαστική δράση μπορεί να οφείλεται

στην απώλεια της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας και την απώλεια του οξειδίου του αζώτου (NO).<sup>203</sup>

Μελέτες δείχνουν ότι η UΠ ασκεί διεγερτική επίδραση σε ανθρώπινες καρδιές *invitro*.<sup>204</sup> Η UΠ αυξάνει τη δύναμη συστολής, χωρίς να αλλάζει τη διάρκεια της συστολής, σε δοκίδες δεξιού κόλπου από καρδιές με φυσιολογική λειτουργικότητα, καθώς και σε δοκίδες δεξιάς κοιλίας αφαιρεθέντων παρασκευασμάτων καρδιάς, δράση που είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της UΠ. Επίσης, αυξάνει την εξαγγείωση πλάσματος σε συγκεκριμένες αγγειακές περιοχές και επομένως, μπορεί να εμπλέκεται στο μηχανισμό της ανάπτυξης οιδήματος στην καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>205</sup>

#### B.1.3.2. Σημασία και συμπεριφορά της UΠ στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η ουροτενσίνη II κυκλοφορεί στο πλάσμα του ανθρώπου και τα επίπεδά της αυξάνονται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>206</sup> στη συστηματική υπέρταση,<sup>207</sup> στη νεφρική ανεπάρκεια,<sup>208</sup> στο σακχαρώδη διαβήτη<sup>209</sup> και στην πυλαία υπέρταση που προκαλείται από την κίρρωση του ήπατος.<sup>210</sup>

Η UΠ είναι ένα από τα πολλά νευροορμονικά συστήματα που ενεργοποιούνται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ).<sup>211</sup> Υψηλότερα επίπεδα UΠ σε πλάσμα που έχει ληφθεί από την αορτή έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΣΚΑ σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Τα υψηλότερα αυτά επίπεδα αποδόθηκαν σε παραγωγή του πεπτιδίου από την καρδιά και/ή τους πνεύμονες, καθώς η συγκέντρωση του πεπτιδίου ήταν μεγαλύτερη στην αορτική ρίζα σε σύγκριση με την πνευμονική αρτηρία.<sup>206</sup>

Στα μυοκαρδιακά κύτταρα από καρδιές ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα, η έκφραση της UΠ και του υποδοχέα της είναι αυξημένη.<sup>212</sup> Η UΠ εκφράζεται επίσης στα μακροφάγα και στους μυοϊνοβλάστες ασθενών με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Η έκφρασή της στα μυοκαρδιακά κύτταρα του υπενδοκαρδίου υποδηλώνει ότι ασκεί ρόλο στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Έχει αναφερθεί αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στην έκφραση της UΠ ή την UΠ του πλάσματος και τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου.<sup>213</sup> Επίσης, η UΠ μπορεί να αυξηθεί στη διαστολική δυσλειτουργία,<sup>214</sup> ενώ μπορεί να αυξήσει τη συσταλτικότητα της καρδιάς<sup>215</sup> και τον περιφερικό

αγγειακό τόνο.<sup>216</sup> Η αύξηση της συσταλτικότητας της καρδιάς μπορεί να είναι ευεργετική βραχυπρόθεσμα, αλλά η παρατεταμένη ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Πράγματι, η UΠ επάγει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών στην καρδιά, αυξάνει την έκφραση του γονιδίου του κολλαγόνου τύπου I και μειώνει την έκφραση του γονιδίου της μεταλλοπρωτεΐνης-1 της θεμέλιας ουσίας.<sup>217,218</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η UΠ προκαλεί αγγειοδιαστολή στα αγγεία του δέρματος σε φυσιολογικά άτομα και αγγειοσύσπαση στα αντίστοιχα αγγεία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αγγειοσύσπαση σε αυτούς τους ασθενείς θεωρείται ότι είναι συνέπεια της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, καθώς το ενδοθήλιο που δυσλειτουργεί παύει να συγκαλύπτει την αγγειοσυσπαστική δράση της UΠ.<sup>216</sup> Σε μελέτη σε ασθενείς με ΣΚΑ, που εξέτασε τα επίπεδα της UΠ στο πλάσμα από διάφορες θέσεις (πνευμονική αρτηρία, αριστερή κοιλία, στεφανιαίος κόλπος, φλέβα αντιβραχίου), δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μετρίου και σοβαρού βαθμού και μαρτύρων, ούτε μεταξύ των διαφόρων θέσεων μέτρησης, ούτε μετά από θεραπεία και οξεία αιμοδυναμική βελτίωση. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η UΠ πιθανόν να μην παίζει μείζονα ρόλο στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στον άνθρωπο, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί αυτό αν ληφθεί υπόψη το φαινόμενο της ψευδο-μη αναστρέψιμης σύνδεσης της UΠ με τον υποδοχέα της, καθώς και ο μικρός αριθμός ασθενών (<20) σε κάθε ομάδα.<sup>219</sup> Σε άλλη μελέτη έχει επίσης δειχθεί ότι τα επίπεδα της UΠ δε διαφέρουν σημαντικά πριν και μετά τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>220</sup> Μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (57) και μαρτύρων (48) έδειξε σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της UΠ στο πλάσμα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, θετική συσχέτιση με τη λειτουργική κλάση και αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης.<sup>221</sup>

Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, η έκφραση της UΠ και του υποδοχέα της αυξάνεται τόσο στην περιοχή του εμφράκτου όσο και στις γύρω περιοχές, γεγονός που υποδηλώνει ότι η UΠ μπορεί να συμβάλει στην αναδιαμόρφωση (remodeling) του μυοκαρδίου.<sup>222</sup> Ο ρόλος της UΠ είναι πιθανώς προστατευτικός, όπως υποδηλώνεται από μελέτες όπου ασθενείς με οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου έχουν χαμηλά επίπεδα συγκριτικά με ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.<sup>223</sup> Σε μια σειρά ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα υψηλά επίπεδα UΠ σηματοδοτούσαν χαμηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις σε

καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως είναι η οξεία ισχαιμία της καρδιάς και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου είναι σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις σε ένα μοντέλο χρόνιας φόρτισης όγκου (επικοινωνία αορτής-κοίλης φλέβας) σε επίμυες,<sup>224</sup> όπου η συνεχής χορήγηση UΠ είχε ελαφρώς κατασταλτική δράση στους μάρτυρες, ενώ διατήρησε καλή τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου στους επίμυες με υπερφόρτιση όγκου.<sup>225,226</sup>

Έχει βρεθεί επίσης αυξημένη έκφραση της UΠ σε αθηροσκληρωτικές καρωτίδες και αορτές.<sup>227</sup> Η ανίχνευση της UΠ σε λείους μύες με υψηλή περιεκτικότητα λιπιδίων και πλούσιες σε μακροφάγα περιοχές της αθηρωματικής πλάκας σε στεφανιαία αγγεία ανθρώπου υποδηλώνει κάποιο ρόλο αυτού του πεπτιδίου στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης.<sup>190</sup> Σε συνεργασία με τις ελαφρώς οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL), η UΠ επάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.<sup>228</sup> Επιπλέον, σε συνεργασία με τη σεροτονίνη (5HT) που περιέχουν τα αιμοπετάλια φαίνεται να επάγει την ταχεία ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης στην υπέρταση.<sup>229</sup> Επομένως, η έκφραση της UΠ στην αθηρωματική πλάκα μπορεί να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον, η UΠ που παράγεται τοπικά, μπορεί να προκαλέσει σύσπαση των στεφανιαίων αγγείων και να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου.<sup>230,231</sup> Πειράματα σε κουνέλια έδειξαν ότι η UΠ, σε συνδυασμό με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη, προάγει την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών και αποτελεί παράγοντα αποσταθεροποίησης των αθηροσκληρωτικών πλακών.<sup>232</sup> Η UΠ ασκεί ισχυρή αγγειοσυσπαστική επίδραση σε ανθρώπινες επικαρδιακές αρτηρίες και φαίνεται ότι εκφράζεται σε περιοχές της αθηρωματικής πλάκας που αντιστοιχούν σε διήθηση από μακροφάγα. Επίσης, ανιχνεύεται στον παχυσμένο μέσο χιτώνα αποφραγμένων μοσχευμάτων από σαφηνείς φλέβες. Πιθανολογείται ότι στη στεφανιαία νόσο και στην αποτυχία των μοσχευμάτων μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, η UΠ που παράγεται τοπικά προκαλεί αγγειοσύσπαση μέσω άμεσης δράσης στο παθολογικό αγγείο.<sup>233</sup> Γενικά, η UΠ θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης, όχι μόνο μέσω των αιμοδυναμικών επιδράσεων, αλλά και μέσω άμεσης δράσης σε μόρια και κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, καθώς ασκεί μιτογόνο δράση τόσο μόνη όσο και σε συνεργασία με άλλα μιτογόνα, όπως οι δραστικές ρίζες οξυγόνου και η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη.<sup>234,235</sup> Η UΠ αυξάνει την έκφραση της ακυλο-συνένζυμο Α:ακυλοτρανσφεράσης-1 της χοληστερόλης (acyl-

coenzyme A:cholesterol acyl-transferase-1 (ACAT-1), που μετατρέπει την ενδοκυττάρια ελεύθερη χοληστερόλη σε εστέρες χοληστερόλης για αποθήκευση και σχετίζεται με την αθηροσκλήρυνση.<sup>248,235</sup>

Αυξημένα επίπεδα UII, τα οποία ήταν ανάλογα της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αναφέρονται ακόμα σε ασθενείς με υπέρταση συγκριτικά με μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου.<sup>236</sup> Η έγχυση UII στο αντιβράχιο ασθενών με υπέρταση προκαλεί αγγειοσύσπαση στη μικροκυκλοφορία του δέρματος.<sup>237</sup> Ακόμη, σε ασθενείς χωρίς υπέρταση, η έγχυση UII στη βραχιόνια αρτηρία *in vivo* προκαλεί αγγειοσύσπαση.<sup>238</sup> Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε παρόμοια δράση.<sup>239</sup> Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε δοκιμασία κόπωσης, τα επίπεδα της UII αυξάνονται περαιτέρω στους υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με τους νορμοτασικούς ασθενείς.<sup>240</sup>

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η UII συνδέεται στενά με το μεταβολικό σύνδρομο.<sup>241</sup> Αυξημένα επίπεδα UII στο πλάσμα και στα ούρα αναφέρονται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.<sup>242,243,244</sup> Σε διαβητικούς ασθενείς, τα υψηλά επίπεδα μπορεί να σχετίζονται και με την παχυσαρκία.<sup>245</sup> Σε πληθυσμό Ιαπώνων, ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της UII (αλληλόμορφο 89N) έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2.<sup>246</sup> Σε σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα που ελήφθησαν μετά από νεφρεκτομή σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια παρατηρήθηκε υπερέκφραση της UII και του υποδοχέα της.<sup>247</sup> Οι μελέτες για τις *in vitro* και *in vivo* επιδράσεις της UII δίνουν συχνά αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με το αν η UII ασκεί τελικά προστατευτική ή τοξική επίδραση στα αγγεία.<sup>248</sup> Στην πρώτη συστηματική μελέτη των επιπέδων της UII σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της UII σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι διπλάσια σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα της UII σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ήταν τριπλάσια σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα επίπεδα της UII δεν μεταβάλλονταν μετά την αιμοκάθαρση.<sup>249</sup> Τα αυξημένα επίπεδα της UII στο πλάσμα μπορεί να είναι αποτέλεσμα μειωμένης αποβολής από τους νεφρούς ή αυξημένης παραγωγής από τους νεφρούς.<sup>187</sup> Πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι τα επίπεδα της UII αυξάνονται σημαντικά στο τέλος της αιμοκάθαρσης.<sup>250</sup> Σε μεταγενέστερη μελέτη σε 191 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, χωρίς κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της UII στο πλάσμα ήταν αντιστρόφως ανάλογα της

καρδιακής συχνότητας, της διάρκειας της αιμοκάθαρσης, των επιπέδων της νοραδρεναλίνης, του νευροπεπτιδίου Υ, του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου. Οι ερευνητές θεωρούν ότι η UΠ πιθανόν να ασκεί προστατευτική δράση αντισταθμίζοντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των νατριουρητικών πεπτιδίων, που αποτελούν μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>251</sup>

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική νόσο τελικού σταδίου διαπιστώθηκαν καλύτερες τιμές των ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα UΠ, γεγονός που υποστηρίζει την πιθανή καρδιοπροστατευτική επίδραση της UΠ και θέτει υπό αίρεση τις προτάσεις για ανταγωνισμό της δράσης της ως πιθανή θεραπευτική μέθοδο για την καρδιακή και τη νεφρική ανεπάρκεια.<sup>252,253</sup> Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της UΠ, η παλοσουράνη (palosuran), μελετήθηκε αρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με μακροπρωτεϊνουρία και έδειξε ότι μειώνει την απέκκριση αλβουμίνης, πιθανόν μέσω αύξησης της νεφρικής αιματικής ροής.<sup>254</sup> Σε άλλη μελέτη ωστόσο δε φάνηκε να επηρεάζει σημαντικές αιμοδυναμικές παραμέτρους νεφρικής λειτουργίας όπως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η νεφρική αιματική ροή. Μια πιθανή εξήγηση, σύμφωνα με τους ερευνητές, είναι η σχετικά χαμηλή δοσολογία.<sup>255,256</sup> Ένας άλλος ισχυρός ανταγωνιστής του υποδοχέα της UΠ, η ουραντίδη, βρέθηκε ότι ανταγωνίζεται τη σύσπαση που προκαλεί η UΠ στην αορτή επιμύων, ενώ δεν επηρεάζει την αγγειοσύσπαση που προκαλεί η ενδοθηλίνη-1 και η νοραδρεναλίνη.<sup>257,258</sup> Σε σχέση με την αθηροσκλήρυνση, η ουραντίδη ανταγωνίζεται την επαγόμενη από την UΠ αύξηση της δραστηριότητας της ACAT-1.<sup>235</sup>

Σε επίμυες με πνευμονική υπέρταση, ανιχνεύεται αυξημένη δραστηριότητα UΠ στα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα της πνευμονικής αρτηρίας.<sup>259</sup> Η χρόνια υποξία που οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα της UΠ στη δεξιά κοιλία.<sup>260</sup>

### B.1.3.3. Σημασία και συμπεριφορά της UΠ στις συγγενείς καρδιοπάθειες

Η UΠ δεν έχει μελετηθεί εκτενώς σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες. Η πρώτη συστηματική μελέτη περιέλαβε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες και παιδιά που υποβλήθηκαν σε διορθωτική καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική

κυκλοφορία. Η UΠ ήταν αυξημένη (υπερδιπλάσια) στα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες, ιδιαίτερα σε αυτά με κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Μετά από διορθωτική εξωσωματική επέμβαση παρουσίαζε μια πρόιμη αύξηση (στις 4 ώρες μετά την επέμβαση), η οποία δεν επηρεαζόταν από την υπερδιήθηση, με μείωση σε επίπεδα κάτω από τα αρχικά, μετά τις 24 ώρες.<sup>261</sup> Η υπερδιήθηση έχει δειχθεί ότι μειώνει τη συγκέντρωση της ενδοθηλίνης 1 και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών τις πρώτες ώρες μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία.<sup>262</sup> Η υπερδιήθηση μπορεί να περιορίζει σε κάποιο βαθμό την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με την εξωσωματική κυκλοφορία και αυτά τα ευρήματα πιθανόν υποδηλώνουν κάποιο ρόλο της UΠ σε αυτό το φαινόμενο. Άλλη μελέτη έχει δείξει ότι τα επίπεδα της UΠ στο πλάσμα σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες δεν είναι ανάλογα του βαθμού της πνευμονικής υπέρτασης και δεν μεταβάλλονται μετά από διορθωτικές επεμβάσεις.<sup>263</sup> Σε μεταγενέστερη μελέτη, ωστόσο, όπου εξετάστηκε η έκφραση της UΠ στα πνευμονικά αρτηριόλια ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες, αναφέρονται διαφορές στα επίπεδα της UΠ, τα οποία φαίνεται να είναι ευθέως ανάλογα της βαρύτητας της πνευμονικής υπέρτασης.<sup>264</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **A. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Πρόκειται για μελέτη παρατήρησης ασθενών με μη κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και μαρτύρων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Η μελέτη είχε προοπτικό σχεδιασμό. Στη μελέτη περιλήφθηκαν ασθενείς με τις συχνότερες μη κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες: μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτός βοτάλειος πόρος. Ως μάρτυρες εντάχθηκαν παιδιά που προσήλθαν στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο για έλεγχο ρουτίνας. Στον πληθυσμό της μελέτης έγινε προσδιορισμός των επιπέδων των πεπτιδίων BNP, ADM και UII.

Στόχος της μελέτης ήταν να εξεταστούν οι ακόλουθες συσχετίσεις:

- 1) Συσχέτιση των επιπέδων καθενός από τα πεπτίδια που μετρήθηκαν με:
  - α) τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου (π.χ. στασιμότητα βάρους, κόπωση κατά τη σίτιση, ταχύπνοια, ανορεξία), και
  - β) τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκτιμήθηκε από την κλινική εξέταση, τα εργαστηριακά ευρήματα, τις παρακλινικές εξετάσεις, το ΗΚΓ και τον υπερηχογραφικό έλεγχο.
- 2) Συσχέτιση των επιπέδων καθενός από τα πεπτίδια που μετρήθηκαν με τον τύπο της συγγενούς καρδιοπάθειας (μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτός βοτάλειος πόρος).
- 3) Συσχέτιση των επιπέδων καθενός από τα πεπτίδια που μετρήθηκαν μεταξύ τους σε κάθε περίπτωση.
- 4) Να εκτιμηθεί αν κάποιο από τα παραπάνω πεπτίδια ή συνδυασμός τους μπορεί να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης της νόσου.

## **B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Στη μελέτη περιλήφθηκαν παιδιά (νεογνά, βρέφη, νήπια και έφηβοι) με συγγενή καρδιοπάθεια (μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτός βοτάλειος πόρος) και μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Τα παιδιά είτε ήταν νοσηλευόμενα και έχρηζαν καρδιολογικού ελέγχου, είτε προέρχονταν από το τακτικό καρδιολογικό εξωτερικό ιατρείο του Νοσοκομείου Παίδων 'Π.& Α. Κυριακού'. Ως μάρτυρες επιλέγησαν υγιή παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που προσήλθαν για τακτικό έλεγχο στο καρδιολογικό εξωτερικό ιατρείο και δεν παρουσίαζαν οξεία ή χρόνια νόσηση. Η εισαγωγή τους στη μελέτη έγινε έπειτα από συναίνεση των γονέων τους και σύμφωνα με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που διέπουν τις κλινικές μελέτες.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν:

- α)παιδιά με κυανωτική καρδιοπάθεια
- β)παιδιά που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για καρδιοπάθεια
- γ)παιδιά χειρουργημένα για καρδιοπάθεια
- δ)παιδιά που έπασχαν από εμπύρετο νόσημα, βρογχολίτιδα, άλλη νόσο του αναπνευστικού συστήματος ή άλλο χρόνιο νόσημα.

Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 78 παιδιά, ηλικίας 8 ημερών έως 13 ετών και 6 μηνών. Στην ομάδα των παιδιών με συγγενείς καρδιοπάθειες (μεσοκολπική επικοινωνία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία, ανοικτός βοτάλειος πόρος), εντάχθηκαν 39 παιδιά τα οποία αντιστοιχήθηκαν με 39 υγιείς μάρτυρες, ανάλογου φύλου και ηλικίας. Σε όλα τα παιδιά, κατά το χρόνο της διάγνωσης, καταγράφηκε αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό με στόχο την αναζήτηση ατόμων με καρδιοπάθεια, υπέρταση ή άλλα χρόνια νοσήματα και πλήρες ατομικό ιστορικό, στο οποίο συμπεριλήφθηκαν τα σωματομετρικά στοιχεία της περιγεννητικής περιόδου, εάν το παιδί έλαβε ή όχι μητρικό θηλασμό και η χρονική του διάρκεια, καθώς και άλλα προβλήματα (Πίνακας Β.1.).

**Πίνακας Β.1. Περιγραφή του δείγματος (N=78)**

<b>Καρδιοπάθεια</b>	
Ναι	39 (50,0%)
Όχι	39 (50,0%)
<b>Φύλο</b>	
Αγόρια	32 (41%)
Κορίτσια	46 (59%)
<b>Ηλικία Κήσης</b>	
Τελειόμηνα	68 (87,2%)
Πρόωρα	10 (12,8%)
<b>Ορμόνες στην κήση (Ναι)</b>	5 (6,4%)
<b>Διαβήτης (Ναι)</b>	8 (10,3%)
<b>Υπέρταση (Ναι)</b>	6 (7,7%)
<b>Κάπνισμα (Ναι)</b>	17 (21,8%)
<b>Άλλο Νόσημα (Ναι)</b>	7 (9,0%)
<b>Τύπος Καρδιοπάθειας</b>	
ASD	16 (41,0%)
VSD	17 (43,6%)
PDA	6 (15,4%)
<b>Βαρύτητα καρδιοπάθειας</b>	
Μικρή	24 (61,5%)
Μέτρια	4 (10,3%)
Μεγάλη	11 (28,2%)
<b>Φύσημα</b>	
Όχι	31 (39,7%)
Ναι – Λειτουργικό	16 (20,5%)
Ναι – Παθολογικό	31 (39,7%)
<b>Στασιμότητα Βάρους (Ναι)</b>	12 (15,4%)
<b>Κόπωση (Ναι)</b>	2 (2,6%)
<b>Ταχύπνοια (Ναι)</b>	1 (1,3%)
<b>Ανορεξία (Ναι)</b>	3 (3,8%)
<b>Ωχρότητα (Ναι)</b>	6 (7,7%)
<b>BMI</b>	
Φυσιολογικό	67 (85,9%)
Υπέρβαρο	1 (1,3%)
Παχύσαρκο	1 (1,3%)
Λιποβαρές	9 (11,5%)
<b>Οικογενειακό Ιστορικό καρδιοπάθειας (Ναι)</b>	3 (3,8%)
<b>Οικογενειακό Ιστορικό Υπέρτασης (Ναι)</b>	5 (6,3%)
<b>Οικογενειακό Ιστορικό άλλης ασθένειας (Ναι)</b>	4 (5,1%)

Από το ιστορικό της μητέρας αναζητήθηκε εάν η σύλληψη έγινε με φυσιολογικό τρόπο ή με εξωσωματική, εάν η κύηση εξελίχθηκε φυσιολογικά, εάν ανέπτυξε διαβήτη κύησης, υπέρταση, πήρε ορμόνες ή νόσησε από κάποια λοίμωξη. Επίσης, αναζητήθηκε εάν στο υπερηχογράφημα β-επιπέδου υπήρχε πρόβλημα στην καρδιά του εμβρύου και εάν η μητέρα κάπνιζε πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Στη συνέχεια καταγράφηκε η αιτία παραπομπής του παιδιού για καρδιολογικό έλεγχο, ο τόπος της διάγνωσης (μειευτήριο ή όχι), η ύπαρξη φυσήματος, στασιμότητας βάρους, κόπωσης κατά τη σίτιση ή ταχύπνοιας, αναπνευστικής δυσχέρειας, ανορεξίας, ωχρότητας, κυάνωσης, ηπατομεγαλίας. Καταγράφηκε η παρούσα νόσος του παιδιού εξαιτίας της οποίας εισήχθη στο νοσοκομείο και ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων.

Σε όλα τα παιδιά έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση η οποία συμπεριέλαβε καταγραφή των σωματομετρικών στοιχείων (βάρος σώματος, μήκος, περίμετρος κεφαλής), επισκόπηση του δέρματος (ωχρότητα, κυάνωση), έλεγχος του κυκλοφορικού συστήματος (ακρόαση, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφίξεων), έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος (ακρόαση, μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο και του αριθμού των αναπνοών) και έλεγχος του πεπτικού συστήματος (ψηλάφηση του ήπατος και του σπλήνα).

Σε όλα τα παιδιά, στα πλαίσια του καρδιολογικού ελέγχου, έγινε ηλεκτροκαρδιογράφημα και πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Διερευνήθηκε η παρουσία διαταραχών ρυθμού, διαταραχών αγωγής, ή εικόνας επιβάρυνσης της καρδιακής λειτουργίας. Με βάση τις διαστάσεις του ελλείμματος/το μέγεθος της επικοινωνίας, την κλίση πίεσης εκατέρωθεν αυτής, τη συνύπαρξη άλλων ανωμαλιών, τη λειτουργικότητα των κοιλιών και τα επίπεδα της πίεσης στην πνευμονική κυκλοφορία στο υπερηχοκαρδιογράφημα, εκτιμήθηκε η βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας. Η ποσοτική εκτίμηση της βαρύτητας της διαφυγής από αριστερά προς τα δεξιά έγινε με υπολογισμό του λόγου της παροχής στην πνευμονική κυκλοφορία προς την παροχή στη συστηματική κυκλοφορία (Qp/Qs) όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία, με βάση τον ακόλουθο τύπο:

$$Qp/Qs = (\text{διάμετρος RVOT}/2)^2 * RVOTVTI / (\text{διάμετρος LVOT}/2)^2 * LVOTVTI^{265}$$

Ως όρια για το διαχωρισμό μεταξύ μη ύπαρξης επικοινωνίας και επικοινωνίας με μικρή, μέτρια ή μεγάλη (σοβαρή) αιμοδυναμική επιβάρυνση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες τιμές για το Qp/Qs:

Φυσιολογικό:  $1,0 \leq 1,1$

μικρή αιμοδυναμική επιβάρυνση:  $1,1 < 1,5$

μέτρια αιμοδυναμική επιβάρυνση:  $1,5 \leq 2,0$ .

μεγάλη αιμοδυναμική επιβάρυνση:  $\Rightarrow 2,0$ .<sup>266</sup>

Στο σύνολο των παιδιών, κατά την εισαγωγή στη μελέτη, ελήφθη πρωινό δείγμα αίματος νηστείας (στα νεογνά και μικρά βρέφη πριν από το γεύμα) και προσδιορίστηκαν: αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, αριθμός και τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, αριθμός αιμοπεταλίων, ουρία, κρεατινίνη, λευκώματα, λευκωματίνες, τρανσαμινάσες και ηλεκτρολύτες. Συγχρόνως, λήφθηκε αίμα σε EDTA, το οποίο τοποθετήθηκε αμέσως σε πάγο και φυγοκεντρήθηκε σε φυγόκεντρο ψύξεως. Το πλάσμα που προέκυψε από τη φυγοκέντρωση αποθηκεύτηκε στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρι τον προσδιορισμό των πεπτιδίων BNP, ADM και UII.

### **B.1. Αναλυτικές μέθοδοι μέτρησης βιοδεικτών**

Ο προσδιορισμός των πεπτιδίων έγινε με τη μέθοδο της ενζυμικής ανοσοπροσρόφησης (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Αναλυτικότερα:

#### ***Human Adrenomedullin (EK-010-01)***

ELISA: Phoenix Pharmaceuticals Inc, Victoriastrasse 3-5 D-76133, Karlsruhe  
Germany

Τα χαρακτηριστικά του kit ήταν:

- Intra Assay Variation CV% <10
- Inter Assay Variation CV% <15
- Detection Limit: 0,12 ng/ml

#### ***Human BNP-32 (EK-011-03)***

ELISA: Phoenix Pharmaceuticals Inc, Victoriastrasse 3-5 D-76133, Karlsruhe  
Germany

Τα χαρακτηριστικά του kit ήταν:

- Intra Assay Variation CV% <10
- Inter Assay Variation CV% <15
- Detection Limit: 0,24 ng/ml

***Human UROTENSIN II (EK-071-05)***

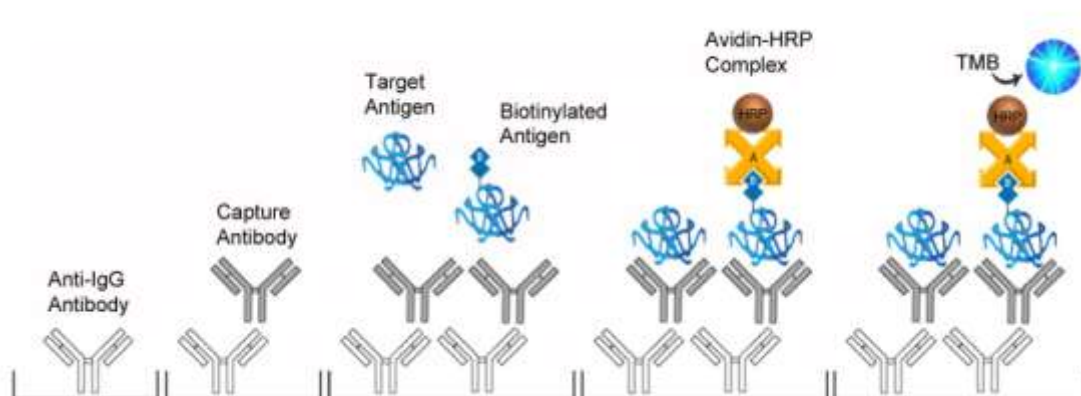
ELISA: Phoenix Pharmaceuticals Inc, Victoriastrasse 3-5 D-76133, Karlsruhe  
Germany

Τα χαρακτηριστικά του kit ήταν:

- Intra Assay Variation CV% <10
- Inter Assay Variation CV% <15
- Detection Limit: 0,08 ng/ml

Βασικές Αρχές της Ανταγωνιστικής Elisa

Στη συναγωνιστική ή ανταγωνιστική Elisa, το προσροφημένο στην επιφάνεια αντίσωμα αναμιγνύεται με καθορισμένη ποσότητα αντιγόνου σημασμένου με ένζυμο σε συνθήκες τέτοιες, ώστε να υπάρχει ανταγωνισμός ανάμεσα στο προς μέτρηση αντιγόνο και το σημασμένο αντιγόνο, για την πρόσδεσή τους στο ακινητοποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Η ενζυμική δράση είναι μέγιστη απουσία αντιγόνου στο προς εξέταση βιολογικό υγρό, ενώ μειώνεται αυξανόμενης της συγκέντρωσής του. Επομένως, η ενζυμική δραστηριότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη της ποσότητας του προς μέτρηση αντιγόνου. Το ένζυμο καταλύει αντίδραση με κατάλληλο υπόστρωμα που παράγει έγχρωμο προϊόν. Η συγκέντρωση του προϊόντος αυτού είναι ανάλογη της ενεργότητας του ενζύμου και ανάλογη της συγκέντρωσης του σημασμένου αντιγόνου και επομένως αντιστρόφως ανάλογη για το προς μέτρηση αντιγόνο.



### Διαδικασία Πειραμάτων ADM, Urotensin II και BNP-32

- Πρόσθεση 50μl από τα Standard/Samples/Controls στις ανάλογες κυψελίδες της μικροπλάκας οι οποίες είναι καλυμμένες με πολυκλωνικό αντίσωμα.
- Πρόσθεση 25μl από το Primary Antibody σε όλες τις κυψελίδες.
- Πρόσθεση 25μl από το Biotinylated Peptide σε όλες τις κυψελίδες.
- Κάλυψη της πλάκας και επώαση 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ( 20-23 °C) σε τροχιακή ανάδευση 300-400rpm.
- Πλύση της πλάκας με 350μl Assay Buffer 1X για 4 φορές σύνολο
- Πρόσθεση 100μl SA-HRP σε κάθε κυψελίδα.
- Κάλυψη της πλάκας και επώαση 1 ώρα στους 20-23 °C σε τροχιακή ανάδευση 300-400rpm.
- Πλύση της πλάκας με 350μl Assay Buffer 1X για 4 φορές σύνολο
- Πρόσθεση 100μl TMB substrate σε κάθε κυψελίδα
- Κάλυψη της πλάκας με αλουμινόχαρτο και επώαση 1 ώρα στους 20-23 °C σε τροχιακή ανάδευση 300-400rpm.
- Πρόσθεση 100μl 2N HCl σε κάθε κυψελή και μετράμε την απορρόφηση στα 450nm μέσα σε 20 λεπτά.

Όλα τα στοιχεία από το ιστορικό, τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου καταγράφηκαν στο ερωτηματολόγιο-πρωτόκολλο της μελέτης και καταχωρήθηκαν κωδικοποιημένα σε ειδικά διαμορφωμένη βάση δεδομένων (Microsoft Office Excel 2007), έτσι ώστε να τηρούνται τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων στη μελέτη.

### **B.2. Στατιστική ανάλυση**

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

Για την εκτίμηση της ύπαρξης συσχέτισης των ομάδων του δείγματος με τα χαρακτηριστικά του, χρησιμοποιήθηκε ο  $\chi^2$  έλεγχος ανεξαρτησίας για ποιοτικά χαρακτηριστικά (πχ. φύλο, κάπνισμα κλπ) και οι έλεγχοι Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για ποσοτικά χαρακτηριστικά (πχ ηλικία, BNP, UII κλπ), εφόσον αυτά δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή (ελέγχθηκε με Kolmogorov-Smirnov και QQ-plots). Μετασχηματισμός σε λογαριθμική κλίμακα πραγματοποιήθηκε στα πεπτίδια BNP, ADM και UII για να ξεπεραστεί το πρόβλημα της κανονικότητας.

Για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιοπάθειας και της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρής καρδιοπάθειας πραγματοποιήθηκε λογαριθμική παλινδρόμηση.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με λόγο σχετικών πιθανοτήτων (oddsratio, OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Για την εκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των πεπτιδίων πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με β συντελεστές παλινδρόμησης και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Το επίπεδο ελέγχου στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο SPSS v20.



## Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα στοιχεία από το περιγεννητικό και το ατομικό ιστορικό, την κλινική και καρδιολογική εξέταση, τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, καθώς επίσης τα αποτελέσματα του συνολικού εργαστηριακού ελέγχου στο σύνολο των εξετασθέντων (ασθενείς και μάρτυρες) φαίνονται στον Πίνακα Γ.1.

**Πίνακας Γ.1. Χαρακτηριστικά και εργαστηριακά ευρήματα του πληθυσμού της μελέτης (σύνολο δείγματος)**

Παράμετροι	Διάμεση τιμή (IQR*)
Ηλικία Ελέγχου (μήνες)	11,56 (1,58-83,75)
Ηλικία Διάγνωσης Ασθενών(μήνες)	1,93 (0,26-16,62)
Βάρος Γέννησης (gr)	3105 (2840-3430)
Μητρικός Θηλασμός (μήνες)	2,5 (0-6)
Qp/Qs	1,11 (1,05-1,3)
Βάρος (kg)	8,55 (4,3-25)
Ύψος(m)	0,72 (0,55-1,25)
BMI	15,95 (14,95-16,89)
Πίεση Συστολική (mmHg)	90 (82-99)
Πίεση Διαστολική (mmHg)	54 (48-60)
SaO <sub>2</sub> (%)	99,5 (99-100)
Hb (gr/dl)	12,1 (10,9-13,2)
Hct (%)	35,65 (31,9-38,5)
Λευκά/μl	9150 (7200-11300)
PLT/μl	362000 (280000-425000)
Na (mEq/l)	137 (136-139)
K (mEq/l)	4,8 (4,4-5,3)
Cl (mEq/l)	102 (100-103)
Ουρία (mg/dl)	18 (14-28)
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,3 (0,3-0,4)
Λευκώματα (gr/dl)	6,25 (5,6-6,9)
Λευκωματίνες (gr/dl)	4,3 (3,9-4,6)
SGOT (U/l)	31 (26-39)
SGPT (U/l)	18 (14-22)
BNP (ng/ml)	1,67 (1,31-2,44)
ADM (ng/ml)	0,84 (0,6-1,26)
UII (ng/ml)	1,12 (0,88-2,04)
Ln(BNP)	0,52 (0,27-0,89)
Ln(ADM)	-0,18 (-0,50-0,23)
Ln(UII)	0,11 (-0,13-0,71)

\*IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

### Γ.1. Σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών-μαρτύρων

Από τη σύγκριση των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων προέκυψαν τα παρακάτω (Πίνακας Γ.2):

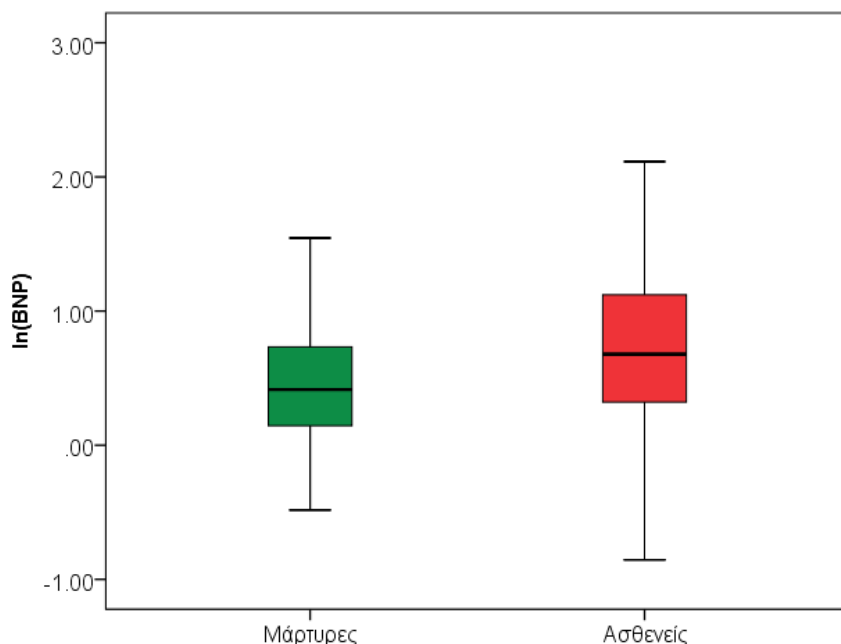
Οι μητέρες των ασθενών κάπνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (30,8%) σε σχέση με τις μητέρες των μαρτύρων (12,8%), ( $p=0,055$ ).

Οι ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες: α) εμφάνιζαν συχνότερα στασιμότητα βάρους (28,2% vs 2,6%,  $p=0,002$ ) και ήταν λιποβαρείς (23,7% vs 0,0%,  $p=0,001$ ), β) είχαν θηλάσει σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα ( $p=0,006$ ), γ) είχαν υψηλότερο κορεσμό οξυγόνου ( $p=0,002$ ) και υψηλότερο δείκτη Qp/Qs ( $p=0,001$ ).

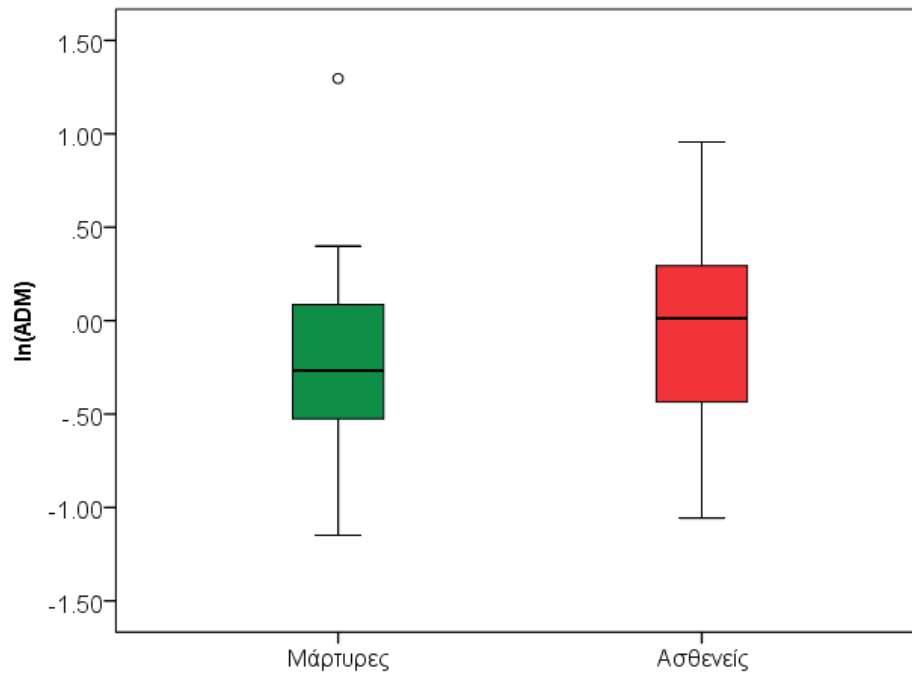
Όσον αφορά τα πεπτίδια που μελετήθηκαν, οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP ( $p=0,006$ ), οριακά υψηλότερα επίπεδα ADM ( $p=0,063$ ) και παρόμοια επίπεδα UII ( $p=0,635$ ), (Σχήματα Γ.1, Γ.2, Γ.3).

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, δεν παρατηρήθηκε στους υπόλοιπους δείκτες που μελετήθηκαν (Πίνακας Γ.2).

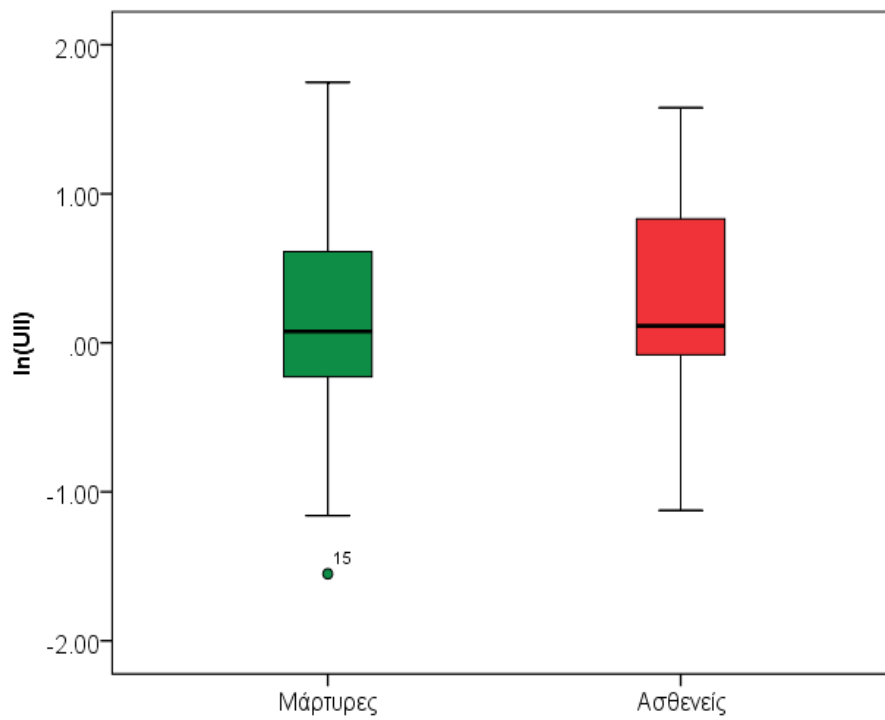
**Σχήμα Γ.1.** Επίπεδα BNP (λογαριθμικής κλίμακας) σε ασθενείς και μάρτυρες



**Σχήμα Γ.2.** Επίπεδα ADM (λογαριθμικής κλίμακας) σε ασθενείς και μάρτυρες



**Σχήμα Γ.3.** Επίπεδα UII (λογαριθμικής κλίμακας) σε ασθενείς και μάρτυρες



Πίνακας Γ.2. Σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών-μαρτύρων.

	Μάρτυρες N (%)	Ασθενείς N (%)	p-value
Φύλο: Αγόρια/ Κορίτσια	16 (41%)/23(59%)	16 (41%)/23 (59%)	0,815
<b>Ηλικία Κήσης</b>			
Τελειόμηνα/ Πρόωρα	35 (89,7%)/4 (10,3%)	33 (84,6%)/6 (15,4%)	0,498
<b>Κάπνισμα: Όχι/Ναι</b>	34 (87,2%)/5 (12,8%)	27 (69,2%)/12 (30,8%)	<b>0,055</b>
<b>Φύσημα: Όχι</b>	23 (59,0%)	8 (20,5%)	
Λειτουργικό/ Παθολογικό	16 (41,0%)/0 (0,0%)	0 (0,0%)/31 (79,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Στασιμότης Βάρους Όχι/Ναι</b>	38 (97,4%)/1 (2,6%)	28 (71,8%)/11 (28,2%)	<b>0,002</b>
<b>BMI Φυσιολογικό/ Λιποβαρές</b>	38 (100,0%)/0 (0,0%)	29 (76,3%)/9 (23,7%)	<b>0,001</b>
	Μάρτυρες	Ασθενείς	
	Διάμεση τιμή (IQR*)	Διάμεση τιμή (IQR*)	p-value
<b>Βάρος Γέννησης (gr)</b>	3300 (2840-3440)	3000 (2820-3400)	0,138
<b>Ηλικία Ελέγχου</b>	11,86 (1,54-83,75)	11,27 (1,58-86,08)	0,838
<b>Μητρικός Θηλασμός (μήνες)</b>	2 (0,5-6)	0,7 (0-1,5)	<b>0,006</b>
<b>Qp/Qs</b>	1,05 (1,03-1,08)	1,3 (1,2-2,2)	<b>0,001</b>
<b>Βάρος (kg)</b>	9,4 (4,5-25)	7,2 (4,2-29)	0,572
<b>Ύψος (m)</b>	0,73 (0,55-1,25)	0,7 (0,55-1,3)	0,897
<b>Πίεση Συστολική (mmHg)</b>	88 (82-101)	90 (81-99)	0,799
<b>Πίεση Διαστολική (mmHg)</b>	53 (46-58)	55 (48-61)	0,214
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	100 (99-100)	99 (98,5-99,5)	<b>0,002</b>
<b>Hb (gr/dl)</b>	12,4 (11,1-13,4)	11,9 (10,9-13,2)	0,549
<b>Hct (%)</b>	35,7 (32,1-38,4)	34,7 (31,4-38,9)	0,555
<b>Λευκά/μl</b>	9400 (7400-10800)	8900 (7100-11500)	0,988
<b>PLT/μl</b>	361000	363000	
	(288000-425000)	(271000-435000)	0,742
<b>Na (mEq/L)</b>	137 (136-138)	138 (136-139)	0,081
<b>K (mEq/L)</b>	4,7 (4,3-5,2)	5 (4,5-5,4)	0,319
<b>Cl (mEq/L)</b>	102 (100-103)	102 (100-104)	0,599
<b>Ουρία (mg/dl)</b>	19 (14-28)	17 (14-24)	0,417
<b>Κρεατινίνη (mg/dl)</b>	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,3-0,4)	0,254
<b>Λευκώματα (gr/dl)</b>	6,2 (5,6-6,9)	6,3 (5,4-7)	0,696
<b>Λευκωματίνες (gr/dl)</b>	4,3 (4-4,7)	4,2 (3,8-4,5)	0,130
<b>SGOT (U/l)</b>	31 (26-40)	31 (25-39)	0,806
<b>SGPT (U/l)</b>	18 (13-28)	18 (14-20)	0,237
<b>Ln(BNP)</b>	0,41 (0,14-0,76)	0,68 (0,31-1,15)	<b>0,006</b>
<b>Ln(ADM)</b>	-0,27 (-0,55-0,09)	0,01 (-0,44-0,33)	<b>0,063</b>
<b>Ln(UII)</b>	0,08 (-0,23-0,63)	0,11 (-0,09-0,84)	0,635

\*IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις με την εμφάνιση καρδιοπάθειας. Διόρθωση αυτών των συσχετίσεων με το φύλο την ηλικία και το BMI πραγματοποιείται σε επόμενους πίνακες

## Γ.2. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με διαφορετικό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας

Οι μητέρες των ασθενών με ASD κάπνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (50%) σε σχέση με τις μητέρες των ασθενών με VSD ή PDA (23,5% και 0,0% αντίστοιχα) ( $p=0,053$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς με VSD έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικό φύσημα (100%) σε σχέση με τους ασθενείς με ASD ή PDA (62,5% και 66,7% αντίστοιχα) ( $p=0,020$ ) (Πίνακας Γ.3.).

Από τη σύγκριση των επιπέδων των πεπτιδίων προέκυψε ότι μόνο τα επίπεδα του BNP διέφεραν ανάλογα με τον τύπο της καρδιοπάθειας ( $p=0,034$ ). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με PDA έχουν χαμηλότερα επίπεδα BNP (διάμεσος: 0,47 στην λογαριθμική κλίμακα) σε σχέση με τους ασθενείς με VSD (διάμεσος: 0,68 στην λογαριθμική κλίμακα) και τους ασθενείς με ASD (διάμεσος: 0,73 στην λογαριθμική κλίμακα) (Πίνακας Γ.3).

Τέλος, τα επίπεδα του χλωρίου διέφεραν ανάλογα με τον τύπο της καρδιοπάθειας, αν και σε όλους τους τύπους ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια ( $p=0,004$ ). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς με PDA έχουν υψηλότερα επίπεδα Cl (διάμεσος: 105) σε σχέση με τους ασθενείς με ASD (διάμεσος: 102) και σε σχέση με τους ασθενείς με VSD (διάμεσος: 101) (Πίνακας Γ.3).

**Πίνακας Γ.3.** Σύγκριση μεταξύ ασθενών με διαφορετικό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας

	ASD -N (%)	VSD- N (%)	PDA- N (%)	p-value
<b>Φύλο</b>				0,140
Αγόρια	4 (25,0%)	9 (52,9%)	3 (50%)	
Κορίτσια	12 (75,0%)	8 (47,1%)	3 (50%)	
<b>Ηλικία Κήσης</b>				0,357
Τελειόμηνα	14 (87,5%)	13 (76,5%)	6 (100,0%)	
Πρόωρα	2 (12,5%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	
<b>Κάπνισμα</b>				<b>0,053</b>
Όχι	8 (50,0%)	13 (76,5%)	6 (100,0%)	
Ναι	8 (50,0%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	
<b>Φύσημα</b>				<b>0,020</b>
Όχι	6 (37,5%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	
Ναι -Λειτουργικό	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Ναι- Παθολογικό	10 (62,5%)	17 (100,0%)	4 (66,7%)	
<b>Στασιμότητα Βάρους</b>				0,198
Όχι	9 (56,3%)	14 (82,4%)	5 (83,3%)	
Ναι	7 (43,8%)	3 (17,6%)	1 (16,7%)	

<b>BMI</b>				0,528
Φυσιολογικό	10 (62,5%)	14 (82,4%)	5 (83,3%)	
Λιποβαρές	6 (37,5%)	3 (17,6%)	1 (16,7%)	
	<b>ASD</b>	<b>VSD</b>	<b>PDA</b>	
	<b>Διάμεση τιμή</b>	<b>Διάμεση τιμή</b>	<b>Διάμεση τιμή</b>	<b>p-value</b>
	<b>(IQR)</b>	<b>(IQR)</b>	<b>(IQR)</b>	
<b>Ηλικία Ελέγχου</b>				0,372
(μήνες)	6,78 (1,59-21,19)	68,14 (2,63-87,49)	7,11 (1,58-53,45)	
<b>Ηλικία Διάγνωσης</b>				
(μήνες)	5,9 (0,79-13,93)	0,66 (0,07-3,75)	7,08 (1,58-53,45)	0,095
<b>Βάρος Γέννησης(gr)</b>	3035 (2915-3285)	3000 (2620-3400)	2920 (2820-3120)	0,842
<b>Μητρικός Θηλασμός</b>				
(μήνες)	0,6 (0-2,2)	0,9 (0-1,5)	0 (0-0,7)	0,286
<b>Qp/Qs</b>	2,02 (1,26-2,24)	1,85 (1,2-2,03)	1,67 (1,2-1,85)	0,218
<b>Βάρος (kg)</b>	5,88 (4,59-11,25)	18 (4,37-29,5)	5,9 (3,85-15,2)	0,361
<b>Ύψος (m)</b>	0,67 (0,56-0,89)	1,05 (0,56-1,32)	0,64 (0,5-0,97)	0,433
<b>Πίεση Συστ.(mmHg)</b>	90 (83-95)	96 (80-102)	90 (86-95)	0,741
<b>Πίεση Διαστ.(mmHg)</b>	56 (50-62)	56 (45-63)	54 (50-60)	0,919
<b>O2 (%)</b>	99 (99-100)	99 (99-100)	99 (98-100)	0,875
<b>Hb (gr/dl)</b>	12,4 (10,95-13,15)	12 (10,9-13,2)	11,55 (10,6-12,6)	0,824
<b>Hct (%)</b>	36,6 (33,4-39,25)	33,3 (30,2-38,1)	34,45 (32,4-38,5)	0,430
<b>Λευκά/μl</b>	10350		9550	
	(7150-12450)	8500 (6200-10000)	(8500-12900)	0,164
<b>PLT/μl</b>	353500	351000	399000	
	(242000-459000)	(305000-409000)	(308000-504000)	0,590
<b>Na (mEq/L)</b>	139 (137-140)	138 (137-139)	138 (136-138)	0,722
<b>K (mEq/L)</b>	4,9 (4,5-5,2)	5,1 (4,4-5,4)	5,2 (4,5-6,1)	0,573
<b>Cl (mEq/L)</b>	102 (101-106)	101 (99-102)	105 (102-105)	<b>0,004</b>
<b>Ουρία (mg/dl)</b>	18 (15-27)	16 (14-24)	19 (6-28)	0,847
<b>Κρεατινίνη (mg/dl)</b>	0,3 (0,3-0,4)	0,4 (0,3-0,4)	0,4 (0,2-0,5)	0,888
<b>Λευκώματα (gr/dl)</b>	5,9 (5,4-6,7)	6,7 (5,7-7,2)	6,1 (5,7-6,6)	0,511
<b>Λευκωματίνες (gr/dl)</b>	4,2 (3,8-4,6)	4,3 (4-4,5)	4,2 (3,8-4,5)	0,918
<b>SGOT (U/l)</b>	32 (28-42)	27 (25-36)	36 (32-40)	0,288
<b>SGPT(U/l)</b>	17 (15-20)	18 (14-20)	21 (18-22)	0,333
<b>Ln(BNP)</b>	0,73 (0,34-1,26)	0,68 (0,51-0,78)	0,47 (-0,11-1,28)	<b>0,034</b>
<b>Ln(ADM)</b>	0,06 (-0,29-0,44)	0,01 (-0,68-0,24)	-0,03 (-0,29-0,19)	0,674
<b>Ln(UII)</b>	0,13(-0,09-0,97)	0,11 (0,1-0,42)	0,02 (-0,29-0,16)	0,705

\*IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις με τον τύπο της καρδιοπάθειας, σε αυτήν την φάση δεν ήταν εφικτή η διόρθωση αυτών των συσχετίσεων με το φύλο την ηλικία και το BMI.

### Γ.3. Σύγκριση μεταξύ ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια διαφορετικής βαρύτητας

Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή καρδιοπάθεια έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό, όπως είναι αναμενόμενο, παθολογικό φύσημα (100%) σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιας βαρύτητας καρδιοπάθεια (66,7%) ( $p=0,012$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς με ήπιας βαρύτητας καρδιοπάθεια είχαν όλοι φυσιολογικό BMI (100%) και δεν παρουσίαζαν στασιμότητα βάρους (100%), ενώ οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή καρδιοπάθεια παρουσίαζαν συχνότερα στασιμότητα βάρους (73,3%) ( $p=0,001$ ) και ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό λιποβαρείς (66,7%) ( $p=0,001$ ) (Πίνακας Γ.4.).

Όσον αφορά τα επίπεδα των πεπτιδίων, οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή καρδιοπάθεια είχαν υψηλότερα, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, επίπεδα ADM και UII (διάμεσος: 0,11 και 0,25 αντίστοιχα στην λογαριθμική κλίμακα) σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιας βαρύτητας καρδιοπάθεια (διάμεσος: -0,01, και 0,04, αντίστοιχα στην λογαριθμική κλίμακα) ( $p=0,055$  και  $p=0,057$  αντίστοιχα), (Σχήματα Γ.4., Γ.5.). Τα επίπεδα του BNP δεν παρουσίαζαν καμία σημαντική διαφορά στους ασθενείς με διαφορετικής βαρύτητας καρδιοπάθεια ( $p=0,383$ ) (Πίνακας Γ.4.), (Σχήμα Γ.6.).

**Πίνακας Γ.4.** Σύγκριση μεταξύ ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της καρδιοπάθειας

	Ήπια -N (%)	Μέτρια/Σοβαρή- N (%)	p-value
<b>Φύλο</b>			0,673
Αγόρια	10 (41,7%)	6 (40,0%)	
Κορίτσια	14 (58,3%)	9 (60,0%)	
<b>Ηλικία Κήσης</b>			0,528
Τελειόμηνα	21 (87,5%)	12 (80,0%)	
Πρόωρα	3 (12,5%)	3 (20,0%)	
<b>Κάπνισμα</b>			0,089
Όχι	19 (79,2%)	8 (53,3%)	
Ναι	5 (20,8%)	7 (46,7%)	
<b>Φύσημα</b>			<b>0,012</b>
Όχι	8 (33,3%)	0 (0,0%)	
Ναι - Λειτουργικό	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Ναι - Παθολογικό	16 (66,7%)	15 (100,0%)	
<b>Στασιμότητα Βάρους</b>			<b>0,001</b>
Όχι	24 (100,0%)	4 (26,7%)	
Ναι	0 (0,0%)	11 (73,3%)	

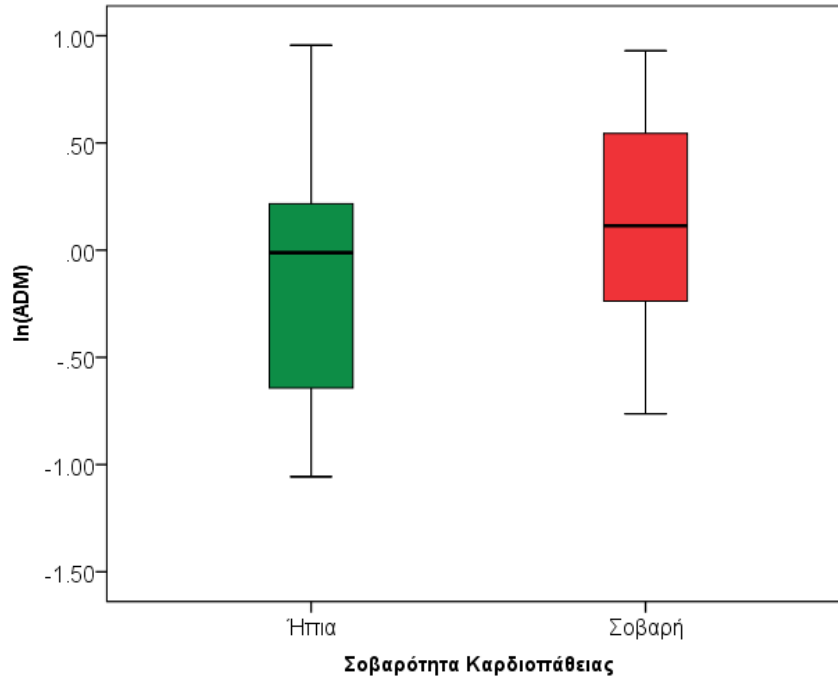
<b>BMI</b>			<b>0,001</b>
Κανονικό	24 (100,0%)	5 (33,3%)	
Λιποβαρές	0 (0,0%)	10 (66,7%)	
	<b>Μικρή</b>	<b>Μέτρια/Σοβαρή</b>	
	<b>Διάμεση τιμή</b>	<b>Διάμεση τιμή</b>	
	<b>(IQR)</b>	<b>(IQR)</b>	<b>p-value</b>
<b>Ηλικία Ελέγχου (μήνες)</b>	32,71 (1,43-89,61)	9,92 (2,27-25,76)	0,638
<b>Ηλικία Διάγνωσης (μήνες)</b>	1,74 (0,3-50,43)	3,75 (0,26-11,24)	0,743
<b>Βάρος Γέννησης (gr)</b>	3035 (2845-3535)	3000 (2490-3120)	0,191
<b>Μητρικός Θηλασμός (μήνες)</b>	0,6 (0-1,5)	0,7 (0-2,3)	0,539
<b>Qp/Qs</b>	1,23 (1,19-1,3)	2,23 (1,9-2,3)	<b>0,001</b>
<b>Βάρος (kg)</b>	11,55 (4,29-31,25)	6,09 (4,13-13)	0,246
<b>Ύψος (m)</b>	0,84 (0,54-1,33)	0,69 (0,56-0,9)	0,466
<b>Πίεση Συστολική (mmHg)</b>	96 (87-101)	86 (80-91)	0,074
<b>Πίεση Διαστολική (mmHg)</b>	58 (48-62)	53 (48-61)	0,415
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	100 (99-100)	99 (99-100)	0,338
<b>Hb (gr/dl)</b>	12,25 (11,15-13,15)	11 (10,4-13,2)	0,415
<b>Hct (%)</b>	35,75 (30,95-38,35)	33,4 (31,4-39,5)	0,921
<b>Λευκά/μl</b>	8700 (7100-11000)	9100 (6500-12500)	0,743
<b>PLT/μl</b>	357000 (294000-428000)	390000 (245000-477000)	0,809
<b>Na (mEq/L)</b>	138 (137-139)	137 (135-139)	0,352
<b>K (mEq/L)</b>	4,8 (4,4-5,4)	5,1 (4,6-5,5)	0,323
<b>Cl (mEq/L)</b>	102 (101-104)	102 (100-102)	0,539
<b>Ουρία (mg/dl)</b>	16 (14-26)	18 (15-24)	0,765
<b>Κρεατινίνη (mg/dl)</b>	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,368
<b>Λευκώματα (gr/dl)</b>	6,3 (5,5-7,1)	6 (5,4-6,7)	0,539
<b>Λευκωματίνες (gr/dl)</b>	4,3 (4-4,6)	4 (3,8-4,4)	0,338
<b>SGOT (U/l)</b>	29 (25-37)	34 (28-41)	0,270
<b>SGPT (U/l)</b>	20 (14-21)	17 (15-20)	0,765
<b>Ln(BNP)</b>	0,63 (0,29-0,93)	0,87 (0,31-1,20)	0,383
<b>Ln(ADM)</b>	-0,01 (-0,64-0,22)	0,11 (-0,37-0,55)	<b>0,055</b>
<b>Ln(UH)</b>	0,04 (-0,19-0,46)	0,25 (0,01-0,86)	<b>0,057</b>

\*IQR: Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος

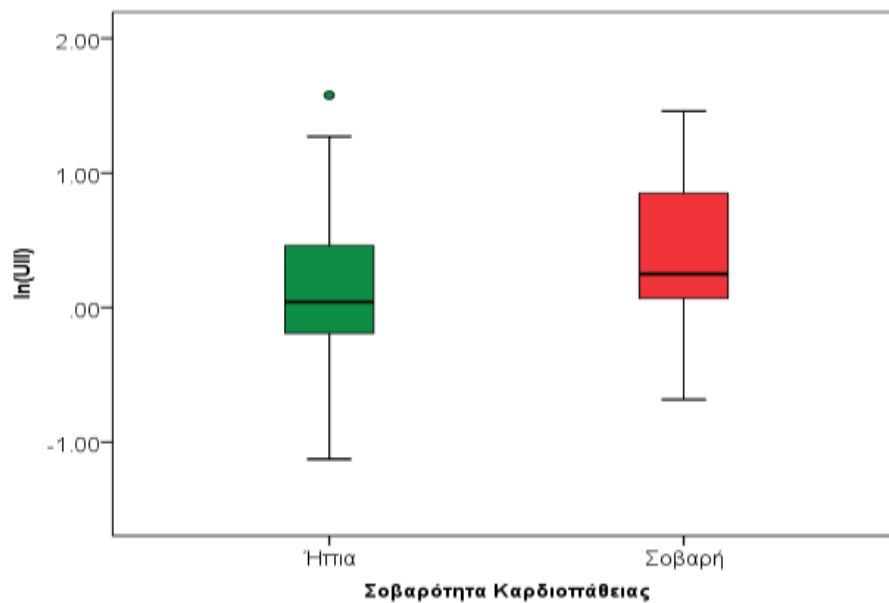
Στον πίνακα παρουσιάζονται οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις με την βαρύτητα της καρδιοπάθειας. Διόρθωση αυτών των συσχετίσεων με το φύλο την ηλικία και το BMI πραγματοποιείται στους επόμενους πίνακες.



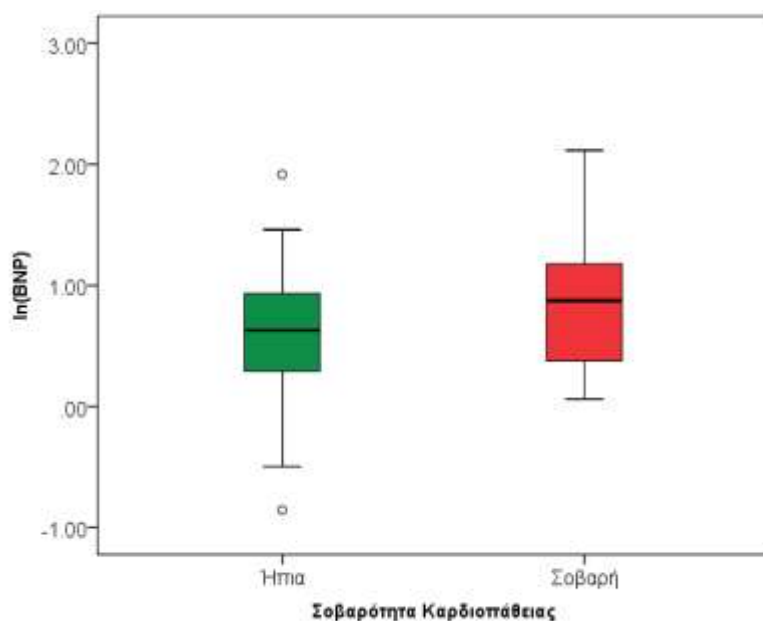
**Σχήμα Γ.4.** Επίπεδα ADM (λογαριθμικής κλίμακας) ανάλογα με τη βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας



**Σχήμα Γ.5.** Επίπεδα UII (λογαριθμικής κλίμακας) ανάλογα με τη βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας



**Σχήμα Γ.6.** Επίπεδα BNP (λογαριθμικής κλίμακας) ανάλογα με τη βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας



#### Γ.4. Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας

Από τους παράγοντες που μελετήθηκαν, αυτοί οι οποίοι θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πιθανότητα παρουσίας καρδιοπάθειας είναι ο μητρικός θηλασμός και τα επίπεδα του BNP και της ADM, έπειτα από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία και το BMI. Συγκεκριμένα, η αύξηση του μητρικού θηλασμού κατά 1 μήνα συνεπάγεται μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιοπάθειας κατά 15% περίπου (OR:0,854, 95%CI:0,735-0,933) ( $p=0,040$ ). Η αύξηση των επιπέδων του BNP και της ADM κατά 1 μονάδα μέτρησης (σε λογαριθμική κλίμακα), συνοδεύεται από 83% και 42% φορές περίπου μεγαλύτερο (OR: 1,826, 95% CI: 1,159-5,064 και OR: 1,588, 95% CI: 0,995-5,139) πιθανότητα παρουσίας καρδιοπάθειας ( $p=0,042$  και  $p=0,052$ , αντίστοιχα) (Πίνακας Γ.5.).

**Πίνακας Γ.5.** Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας

	<b>OR (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>		
<b>Αγόρια</b>	Κατ. Αναφ.*	
<b>Κορίτσια</b>	0,897 (0,179-4,489)	0,894
<b>Ηλικία Ελέγχου (μήνες)</b>	1,001 (0,989-1,013)	0,881
<b>Μητρικός Θηλασμός (μήνες)</b>	0,854 (0,735-0,933)	<b>0,040</b>
<b>Ln(BNP)</b>	1,826 (1,159-5,064)	<b>0,042</b>
<b>Ln(ADM)</b>	1,588 (0,995-5,139)	<b>0,052</b>
<b>Ln(UII)</b>	1,060 (0,443-2,536)	0,896

\*Κατηγορία Αναφοράς

**Γ.5. Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας**

Από τους παράγοντες που μελετήθηκαν, αυτοί οι οποίοι θα μπορούσαν να ανιχνεύσουν τη βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας είναι η ηλικία, τα επίπεδα της ADM και της UII, έπειτα από διόρθωση για το φύλο, το μητρικό θηλασμό και το BMI. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ηλικίας ελέγχου κατά 1 μήνα συνεπάγεται μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρής καρδιοπάθειας κατά 3% περίπου (OR:0,972, 95% CI:0,946-0,999) (p=0,042). Η αύξηση των επιπέδων της ADM και της UII κατά 1 μονάδα μέτρησης (σε λογαριθμική κλίμακα), συνοδεύεται από 4 και 2,5 φορές περίπου μεγαλύτερη (OR: 3,979, 95% CI: 0,997-16,204 και OR: 2,456, 95% CI: 1,047-5,758) πιθανότητα παρουσίας σοβαρής καρδιοπάθειας (p=0,054 και p=0,039 αντίστοιχα) (Πίνακας Γ.6.).

**Πίνακας Γ.6.** Εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας

	<b>OR (95% ΔΕ)</b>	<b>p-value</b>
<b>Φύλο</b>		
<b>Αγόρια</b>	Κατ. Αναφ.*	
<b>Κορίτσια</b>	0,897 (0,179-4,489)	0,894
<b>Ηλικία Ελέγχου (μήνες)</b>	0,972 (0,946-0,999)	<b>0,042</b>
<b>Μητρικός Θηλασμός (μήνες)</b>	0,953 (0,572-1,588)	0,127
<b>Ln(BNP)</b>	1,513 (0,941-2,434)	0,088
<b>Ln(ADM)</b>	3,979 (0,997-16,204)	<b>0,054</b>
<b>Ln(UII)</b>	2,456 (1,047-5,758)	<b>0,039</b>

\*Κατηγορία Αναφοράς

### Γ.6. Εκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των πεπτιδίων

Από τους παράγοντες που μελετήθηκαν, αυτοί οι οποίοι θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα των πεπτιδίων, είναι στην περίπτωση μόνο του UII, η ηλικία, έπειτα από διόρθωση για το φύλο, το BMI, τον τύπο και την σοβαρότητα της καρδιοπάθειας. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ηλικίας ελέγχου κατά 1 μήνα συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων της UII κατά 1,007 μονάδες μέτρησης ( $\beta$ : 0,007 σε λογαριθμική κλίμακα, 95% CI: 0,001-0,013 και  $p=0,019$ ) (Πίνακας Γ.7.). Τα υπόλοιπα πεπτίδια δεν επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία και το BMI.

Πίνακας Γ.7. Εκτίμηση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των πεπτιδίων

	Ln (BNP)		Ln (ADM)	
	$\beta$ -coef (95% ΔΕ)	p-value	$\beta$ -coef (95% ΔΕ)	p-value
<b>Φύλο</b>				
<b>Αγόρια</b>	Κατ. Αναφ.*		Κατ. Αναφ.*	
<b>Κορίτσια</b>	-0,31(-0,73-0,12)	0,152	-0,15(-0,53-0,22)	0,407
<b>Ηλικία Ελέγχου (μήνες)</b>	0,003(-0,004-0,009)	0,395	0,001(-0,005-0,007)	0,666
<b>BMI</b>	0,04 (-0,14-0,22)	0,647	<b>0,07(-0,09-0,24)</b>	<b>0,380</b>
	Ln (UII)			
	$\beta$ -coef (95% ΔΕ)	p-value		
<b>Φύλο</b>				
<b>Αγόρια</b>	Κατ. Αναφ.*			
<b>Κορίτσια</b>	-0,012(-0,402-0,378)	0,950		
<b>Ηλικία Ελέγχου (μήνες)</b>	0,007(0,001-0,013)	<b>0,019</b>		
<b>BMI</b>	0,026(-0,144-0,196)	0,758		

\*Κατηγορία Αναφοράς

## Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στην παρούσα προοπτική μελέτη αναζητήθηκε αν τα επίπεδα των τριών πεπτιδίων, BNP, ADM και UII μπορούν να ανιχνεύσουν την παρουσία και τη βαρύτητα μη κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών στα παιδιά. Οι ασθενείς με ASD αποτελούσαν το 41%, οι ασθενείς με VSD το 43,6% και οι ασθενείς με PDA το 15,4% του δείγματος. Από τη μελέτη των 39 ασθενών και τη σύγκρισή τους με 39 υγιή παιδιά αναλόγου ηλικίας και φύλου προέκυψαν τα παρακάτω:

Οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP ( $p=0,006$ ) και οριακά υψηλότερα επίπεδα ADM ( $p=0,063$ ) σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυξημένα επίπεδα BNP σε ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες.<sup>35,36,40</sup> Αντίθετα, υψηλότερα επίπεδα ADM έχουν αναφερθεί μόνο σε παιδιά με κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες.<sup>164</sup> Από τη μελέτη των επιπέδων της UII δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ( $p=0,635$ ). Τα επίπεδα της UII σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς. Σε μία μόνο μελέτη σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα.<sup>261</sup>

Επιπρόσθετα, στην ανάλυση για την εκτίμηση της προβλεπτικής αξίας των επιπέδων των πεπτιδίων αυτών όσον αφορά την παρουσία συγγενούς καρδιοπάθειας, βρέθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης, σε λογαριθμική κλίμακα, του BNP και της ADM, η πιθανότητα παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας αυξάνεται κατά 83% και κατά 42%, αντίστοιχα, αφού εξουδετερωθεί η επίδραση του φύλου, της ηλικίας και του BMI. Κατά την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, δεν ανευρέθηκαν αντίστοιχα ευρήματα όσον αφορά την προβλεπτική αξία των επιπέδων αυτών των πεπτιδίων.

Από τη σύγκριση των επιπέδων των πεπτιδίων στην ομάδα των ασθενών προέκυψε ότι μόνο τα επίπεδα του BNP διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τον τύπο της καρδιοπάθειας ( $p=0,034$ ). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του BNP ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ASD, ακολουθούσαν οι ασθενείς με VSD και τα χαμηλότερα επίπεδα μετρήθηκαν στους ασθενείς με PDA (0,73 έναντι 0,68 έναντι 0,47, αντίστοιχα, στη λογαριθμική κλίμακα), αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει την αύξηση του BNP σε καταστάσεις υπερφόρτισης όγκου της δεξιάς κοιλίας.<sup>48,49</sup> Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα επίπεδα της ADM και της UII μεταξύ των ασθενών με διαφορετικό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας.

Όσον αφορά στην εκτίμηση της σοβαρότητας της συγγενούς καρδιοπάθειας, το BNP δε φαίνεται να είναι ευαίσθητος δείκτης βαρύτητας, καθώς δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με ήπια μορφή και ασθενών με μέτρια/σοβαρή μορφή της νόσου ( $p=0,383$ ). Αυτό μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στη σχετικά μεγαλύτερη αναλογία ήπιων μορφών συγγενούς καρδιοπάθειας που περιλήφθηκαν στη μελέτη και εν μέρει στο γεγονός ότι λίγοι ασθενείς της μελέτης εμφάνιζαν κλινικά σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως αναφέρουν διεθνείς μελέτες, η αύξηση του BNP σχετίζεται περισσότερο με τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>50,60</sup>

Αντίθετα, τα επίπεδα της ADM και της UΠ ήταν υψηλότερα, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, στους ασθενείς με μέτρια/σοβαρή καρδιοπάθεια συγκριτικά με τους ασθενείς με ήπια καρδιοπάθεια ( $p=0,055$  και  $p=0,057$ , αντίστοιχα). Τα επίπεδα αυτών των δεικτών πιθανόν να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες βαρύτητας της νόσου. Η παθοφυσιολογία της διέγερσης της σύνθεσης αυτών των πεπτιδίων διαφέρει σε σχέση με εκείνη του BNP. Η ADM παράγεται από πολλαπλούς ιστούς και σε απάντηση σε καταστάσεις στρες του καρδιαγγειακού συστήματος.<sup>102,105</sup> Η UΠ παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων και πιθανόν να αυξάνεται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις της καρδιάς, προκειμένου να ασκήσει καρδιοπροστατευτική δράση.<sup>251</sup> Ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι με κάθε αύξηση της ADM κατά 1 μονάδα μέτρησης (σε λογαριθμική κλίμακα), ο σχετικός κίνδυνος σοβαρής καρδιοπάθειας αυξάνεται κατά 4 φορές και με κάθε αύξηση της UΠ κατά 1 μονάδα ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 2,5 φορές περίπου. Στο μέλλον, χρειάζονται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για την επιβεβαίωση της σχέσης αυτών των πεπτιδίων με την παρουσία συγγενούς καρδιοπάθειας και της χρησιμότητάς τους ως δείκτες παρακολούθησης της βαρύτητας, της εξέλιξης και της ανταπόκρισης της νόσου στη θεραπεία.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι επίσης ότι, για κάθε μήνα αύξησης της ηλικίας ελέγχου αυξάνονται τα επίπεδα της UΠ κατά 1,007 μονάδες μέτρησης, αφού διορθωθεί η επίδραση του φύλου, του BMI και του τύπου και της βαρύτητας της συγγενούς καρδιοπάθειας. Δηλαδή, τα επίπεδα της UΠ σχετίζονται με την ηλικία, συσχέτιση που δε διαπιστώθηκε για το BNP και την ADM. Δεν υπάρχουν ανάλογες διεθνείς μελέτες που να συσχετίζουν τα πεπτίδια UΠ και ADM με την ηλικία, ενώ μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα του BNP δε διαφέρουν στα δύο φύλα μετά τη νεογνική ηλικία και μέχρι την ηλικία των 12 ετών.<sup>40</sup>

Από τα κλινικά ευρήματα, μόνο τα χαρακτηριστικά του φύσηματος (ένταση και χροιά) μπορούσαν να προβλέψουν την παρουσία και τη βαρύτητα της συγγενούς καρδιοπάθειας. Όπως ήταν αναμενόμενο, στις μέτριες και σοβαρές περιπτώσεις, παθολογικό φύσημα ανευρέθηκε σε όλους τους ασθενείς (100%), ενώ στις ήπιες περιπτώσεις ανευρέθηκε στο 66,7%. Σημειώνεται ότι το παθολογικό φύσημα αποτελεί βασικό κλινικό εύρημα στα παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες και συνήθως αποτελεί το έναυσμα για την παραπομπή του παιδιού από τον παιδίατρο στον παιδοκαρδιολόγο.<sup>6</sup>

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι για κάθε αύξηση της ηλικίας διάγνωσης κατά ένα μήνα, μειώνεται η πιθανότητα ύπαρξης σοβαρής καρδιοπάθειας κατά 3% περίπου. Η παρατήρηση αυτή ερμηνεύεται εύλογα με το σκεπτικό ότι οι σοβαρές περιπτώσεις θα παραπεμφθούν νωρίτερα για έλεγχο λόγω παθολογικών ευρημάτων από την κλινική εξέταση ή την καθυστέρηση στην αύξηση του παιδιού, ενώ οι ηπιότερες περιπτώσεις που διαδράμουν με ελάχιστα κλινικά ευρήματα παραπέμπονται σχετικά όψιμα.<sup>7</sup> Επομένως, όταν ένα παιδί παραπέμπεται για έλεγχο σε σχετικά μεγαλύτερη ηλικία και διαγνωστεί με κάποια μη κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, είναι πιθανότερο η καρδιοπάθεια να είναι μικρής βαρύτητας και να μην δημιουργεί σοβαρή αιμοδυναμική ή κλινική επιβάρυνση.

Το βάρος γέννησης δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, ούτε μεταξύ ασθενών με διαφορετική συγγενή καρδιοπάθεια, ούτε μεταξύ παιδιών με ήπια καρδιοπάθεια και παιδιών με μέτρια/σοβαρή καρδιοπάθεια.

Οι ασθενείς με ήπιας βαρύτητας καρδιοπάθεια είχαν όλοι φυσιολογικό BMI και δεν παρουσίαζαν στασιμότητα βάρους, ενώ οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή καρδιοπάθεια παρουσίαζαν συχνότερα στασιμότητα βάρους (73,3%) ( $p=0,001$ ) και ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό λιποβαρείς (66,7%) ( $p=0,001$ ). Όσο πιο σοβαρή είναι η συγγενής καρδιοπάθεια, τόσο πιο πολύ επηρεάζεται η αύξηση του παιδιού, γεγονός που επιβεβαιώνεται σε πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>1,2,7</sup> Αντίθετα, δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα της στασιμότητας βάρους και του χαμηλού BMI μεταξύ των ασθενών με διαφορετικό τύπο συγγενούς καρδιοπάθειας.

Τα παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες είχαν θηλάσει σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα ( $p=0,006$ ). Επιπλέον, η αύξηση του μητρικού θηλασμού κατά 1 μήνα συνδεόταν με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιοπάθειας κατά 15% περίπου. Τα παραπάνω δικαιολογούνται από το γεγονός ότι ο θηλασμός είναι μια σχετικά ενεργητική διαδικασία που μπορεί να επιτείνει την

κόπωση κατά τη σίτιση και την ταχύπνοια, με αποτέλεσμα να απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση τεχνητού γάλατος για την διατροφική κάλυψη του νεογνού/βρέφους.<sup>267</sup>

Ο κορεσμός του οξυγόνου ήταν φυσιολογικός τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες, όπως άλλωστε αναμενόταν, εφόσον στη μελέτη συμμετείχαν μόνο ασθενείς με μη κυανωτικές καρδιοπάθειες. Παρόλα αυτά οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου, πάντα μέσα στα φυσιολογικά όρια, σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Η συνήθεια του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της κύησης ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερη στις μητέρες των ασθενών σε σύγκριση με τις μητέρες των μαρτύρων (30,8% έναντι 12,8%). Η συσχέτιση του καπνίσματος με τις συγγενείς καρδιοπάθειες έχει επισημανθεί σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες και θεωρείται ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 1,4% των συγγενών καρδιοπαθειών (κυρίως ASD), ενώ υποστηρίζεται ότι υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση.<sup>268,269</sup> Στην παρούσα μελέτη, στην ανάλυση ανά τύπο καρδιοπάθειας, επιβεβαιώνεται η μεγαλύτερη συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση ASD (50% των μητέρων στα παιδιά με ASD, έναντι 23,5% αυτών με VSD και 0% αυτών με PDA).

Στις συνήθειες εργαστηριακές παραμέτρους που μετρήθηκαν (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, αριθμός αιμοπεταλίων, νάτριο, κάλιο, χλώριο, ουρία, κρεατινίνη, λευκώματα, αλβουμίνη, οξαλοξική και πυροσταφυλική τρανσαμινάση) δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν επίσης στο διάμεσο ύψος και βάρος, ούτε στην αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική). Οι παράμετροι αυτές δεν διέφεραν ούτε μεταξύ ασθενών με διαφορετική συγγενή καρδιοπάθεια, ούτε μεταξύ ασθενών με ήπια και ασθενών με μέτρια/σοβαρή καρδιοπάθεια.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει τη συσχέτιση των αγγειοδραστικών πεπτιδίων με την παρουσία και τη βαρύτητα μη κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας, αλλά όχι με ομοιόμορφο τρόπο. Το BNP και σε μικρότερο βαθμό η ADM αναδεικνύονται ως δείκτες παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας, ενώ η ADM και η UII μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες βαρύτητας. Το BNP είναι περισσότερο αξιόπιστος δείκτης για την ASD. Το παθολογικό φύσημα, η στασιμότητα βάρους και το χαμηλό BMI είναι ενδεικτικά της παρουσίας και της βαρύτητας της νόσου. Επιβεβαιώνεται η συσχέτιση του καπνίσματος με την εμφάνιση



συγγενούς καρδιοπάθειας, ειδικά ASD. Η καθυστέρηση παραπομπής για έλεγχο στον παιδοκαρδιολόγο υποδηλώνει παρουσία ήπιας μορφής της νόσου.

## Ε.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η έγκαιρη διάγνωση και η αξιολόγηση της βαρύτητας των συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς έχει κρίσιμη σημασία για την κλινική πορεία και την έκβαση των ασθενών. Ως εργαλεία για την αρχική εκτίμηση, αλλά και για την παρακολούθηση της πορείας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας έχουν μελετηθεί ορισμένα αγγειοδραστικά πεπτιδία.

**Σκοπός:** Η μελέτη των επιπέδων πλάσματος του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), της αδρενομεντουλλίνης (ADM) και της ουροτενσίνης II (UII) σε ασθενείς με μη κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες και η αξιολόγησή τους ως δείκτες εκτίμησης της παρουσίας, της βαρύτητας και του τύπου της συγγενούς καρδιοπάθειας.

**Υλικό-Μέθοδος:** Περιλήφθηκαν συνολικά 78 παιδιά [διάμεση ηλικία 11,56 (1,58-83,75) μήνες] 39 με συγγενή καρδιοπάθεια- μεσοκολπική επικοινωνία (ASD), μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD), ανοικτός βοτάλειος πόρος (PDA)- και 39 υγιείς μάρτυρες, αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Σε όλους τους μετέχοντες στη μελέτη ελήφθη πλήρες οικογενειακό, περιγεννητικό και ατομικό ιστορικό και έγιναν λεπτομερής κλινική εξέταση, αιματολογικός έλεγχος και υπερηχοκαρδιογράφημα. Τα επίπεδα των BNP, ADM και UII μετρήθηκαν στο πλάσμα με τη μέθοδο της ELISA. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS v20 και  $p < 0,005$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικό.

**Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP ( $p=0,006$ ), οριακά υψηλότερα επίπεδα ADM ( $p=0,063$ ) και παρόμοια επίπεδα UII ( $p=0,635$ ). Οι ασθενείς με PDA είχαν χαμηλότερα επίπεδα BNP σε σχέση με τους ασθενείς με VSD και τους ασθενείς με ASD. Οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή καρδιοπάθεια είχαν υψηλότερα, στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, επίπεδα ADM και UII σε σχέση με αυτούς με ήπιας βαρύτητας καρδιοπάθεια, ενώ τα επίπεδα του BNP δεν παρουσίαζαν καμία σημαντική διαφορά. Τα παιδιά με συγγενή καρδιοπάθεια εμφάνιζαν συχνότερα στασιμότητα βάρους και ήταν λιποβαρή σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι μητέρες των ασθενών κάπνιζαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τις μητέρες των μαρτύρων.

**Συμπεράσματα:** Τα επίπεδα των αγγειοδραστικών πεπτιδίων στο πλάσμα συσχετίζονται με την παρουσία και τη βαρύτητα μη κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας, αλλά όχι με ομοιόμορφο τρόπο. Το BNP και σε μικρότερο βαθμό η ADM μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες της παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας, ενώ η ADM και η UII ως δείκτες της βαρύτητας. Το BNP είναι περισσότερο αξιόπιστος δείκτης για τη διάγνωση της ASD.

**ΣΤ. ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ABSTRACT)**

**Introduction:** The course and outcome of congenital heart disease is highly dependent on early diagnosis and accurate assessment of severity. Vasoactive peptides may be useful in the initial evaluation of congenital heart disease, in the follow-up assessment and in the evaluation of the effectiveness of treatment.

**Purpose:** To compare brain natriuretic peptide (BNP), adrenomedullin (ADM) and urotensin II (UII) plasma levels in patients presenting with non-cyanotic heart disease, and to examine their potential relationship with the presence, the severity and the type of the disease.

**Material-Methods:** 78 subjects [median age 11.56 (1.58-83.75) months], 39 with congenital heart disease - atrial septal defect (ASD), ventricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA)- and 39 age- and gender matched controls, were enrolled. Study protocol included family, prenatal and medical history, clinical evaluation, routine laboratory work-up and cardiac ultrasound. Plasma BNP, ADM and UII levels were measured using ELISA. Statistical analyses were performed using SPSS v20 and  $p < 0.005$  was considered as significant.

**Results:** Patients had significantly higher BNP levels ( $p=0,006$ ), marginally higher ADM levels ( $p=0,063$ ) and similar UII levels ( $p=0,635$ ) compared to controls. BNP levels were lower among PDA patients compared to VSD and ASD patients. ADM and UII levels were marginally higher in patients with moderate and severe heart disease than those with mild disease. BNP levels were not related to disease severity. Moreover, higher incidence of failure to thrive and underweight was observed in patients compared to healthy controls. Finally, maternal smoking was more prevalent among patients.

**Conclusion:** The vasoactive peptides' plasma levels are differentially associated with the presence and the severity of non-cyanotic heart disease. BNP and, to a lesser extent, ADM levels may be useful as diagnostic markers for the presence of congenital heart disease. ADM and UII levels may reflect disease severity. BNP is more useful for the diagnosis of ASD.



**Αιτία ελέγχου**

Διάγνωση στο μαιευτήριο (τις πρώτες μέρες ζωής):	ναι	όχι
Φύσημα (ακουστό από παιδίατρο):	ναι	όχι
Στασιμότητα βάρους:	ναι	όχι από πότε;
Κόπωση κατά τη σίτιση:	ναι	όχι από πότε;
Κόπωση κατά το παιχνίδι:	ναι	όχι από πότε;
Ταχύπνοια:	ναι	όχι από πότε;
Αναπνευστική δυσχέρεια:	ναι	όχι από πότε;
Ανορεξία:	ναι	όχι από πότε;
Ωχρότητα:	ναι	όχι από πότε;
Κυάνωση:	ναι	όχι από πότε;
Ηπατομεγαλία:	ναι	όχι από πότε;
Άλλα:		

**Παρούσα νόσος**

- ◆ Ημ/α εμφάνισης συμπτωμάτων

**Κλινική εξέταση**

- ◆ Σωματομετρικά στοιχεία
 

B.Σ.	E.Θ.
M.Σ.	E.Θ.
Π.Κ.	E.Θ.
- ◆ Κυκλοφορικό σύστημα
 

Φύσημα		
A.Π.	Μηριαίες	Σφύξεις
- ◆ Αναπνευστικό σύστημα
 

Αναπνοές	Ακροαστικά ευρήματα
Κορεσμός O <sub>2</sub>	
- ◆ Πεπτικό σύστημα
 

Ήπαρ	Σπλήνας
------	---------
- ◆ Δέρμα
 

κυάνωση κεντρική	
κυάνωση περιφερική	
ωχρότητα	
- ◆ Άλλα ευρήματα

♦ **Εργαστηριακός έλεγχος**

*Ημερομηνία*

*Ηλικία*

**Στο αίμα**

- ♦ Γενική αίματος: Hb Hct
- Λευκά Πόλυ Λέμφο PLT
- ♦ Na K Cl
- ♦ Ουρία Κρεατινίνη
- ♦ Λευκώματα ολικά λευκωματίνες
- ♦ SGOT SGPT
- ♦ BNP
- ♦ ADM
- ♦ UT II

**Καρδιολογικός έλεγχος**

ΗΚΓ

2D-Echo

## Z. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- <sup>1</sup>Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation* 1971;43 : 323–32.
- <sup>2</sup> Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ (eds.). *Paediatric Cardiology*, 2nd edn., 2002. London: Churchill Livingstone
- <sup>3</sup>Nelson, Textbook of Pediatrics. R. Behrman, R. Kliegman, A. Arvin. *Επιδημιολογία των Συγγενών Καρδιοπαθειών*. 15<sup>η</sup> Ελληνική Έκδοση, 384:2033-34.
- <sup>4</sup>Sieverth H, Qureshi SA, Wilson N, et al. *Percutaneous Interventions for Congenital Heart Disease*. London: Informa Healthcare; 2007.
- <sup>5</sup>Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Late results of pediatric cardiac surgery in Finland: a population-based study with 96 % follow-up. *Circulation* 2001; 104: 570–5.
- <sup>6</sup> Ανδρέα Εμμ. Μαργετάκη. *Εγχειρίδιο Παιδιατρικής Καρδιολογίας*. Αθήνα 2004: 12.
- <sup>7</sup>Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW. (eds) *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2<sup>nd</sup> ed., European Society of Cardiology. Oxford University Press.
- <sup>8</sup>Mark DB, Felker GM. B-Type natriuretic peptide: A biomarker for all seasons? *The New England Journal of Medicine* 2004; 350(7):718-720.
- <sup>9</sup>Masaya Sugimoto, Seiko Kuwata, et al., Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease, *World Journal of Pediatrics*, November 2015, 11 (4). pp 309–315.
- <sup>10</sup>Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS (2012) Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 33: 2001–2006 .
- <sup>11</sup> NICE Clinical Guideline No 108 (2010) Chronic heart failure: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. pp 1–222
- <sup>12</sup>Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, Clerico A (2011) Review: Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic peptide assay in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med* 49:567–580.
- <sup>13</sup> Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW (2012) The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 60:2140–2149.
- <sup>14</sup>Yoshiyoshi M, Kamiya T, et al. Elevated plasma levels of adrenomedullin in congenital cyanotic heart disease, *Clinical Science* (1999) 96, 543-547.
- <sup>15</sup>Tatsuo Shimosawa, Toshiro Fujita. Adrenomedullin and its related peptide. *Endocrine Journal* 2005;52(1):1-10.
- <sup>16</sup>Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84:653-658.
- <sup>17</sup> A Mark Richards, M Gary Nicholls, John G Lainchbury, Stephen Fisher, Timothy G Yandle. Plasma urotensin II in heart failure, *Lancet* 2002; 360: 545–46.
- <sup>18</sup>Affolter J, Webb DJ. Urotensin II: a new mediator in cardiopulmonary regulation? *Lancet* 2001; 358: 774–75.
- <sup>19</sup>Hillier C, Berry C, Petrie MC, et al. Effects of urotensin II in human arteries and veins of varying caliber. *Circulation* 2001; 103: 1378–81.
- <sup>20</sup>Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H925–28.

- 
- <sup>21</sup>Clerico, Aldo, Fabio A. Recchia, Claudio Passino, and Michele Emdin. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H17–H29, 2006.
- <sup>22</sup>De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, and Sonnenberg H. A rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 28: 89–94, 1981.
- <sup>23</sup>Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 40: 752–760, 2002
- <sup>24</sup>De Lemos JA, McGuire DK, and Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362: 316–322, 2003
- <sup>25</sup>De Bold AJ, Bruneau BG, and Kuroski ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 31: 7–18, 1996
- <sup>26</sup>McGrath MF and de Bold AJ. Determinants of natriuretic peptide gene expression. *Peptides* 26: 933–943, 2005.
- <sup>27</sup>Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24: 341–356, 2003.
- <sup>28</sup>Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Cameron AV, and Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? *Lancet* 359: 5–6, 2002.
- <sup>29</sup>Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev* (2014) 19:727–742.
- <sup>30</sup>Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C (2011) Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H12–H20
- <sup>31</sup>Cantinotti M, Clerico A, et al. Clinical relevance of measurement of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pediatric cardiology. *Clin Chim Acta* 2008 Apr; 390(1-2): 12-22.
- <sup>32</sup>Maeda K, Takayoshi T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825–32.
- <sup>33</sup>Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24 (3): 341-356.
- <sup>34</sup>Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 752–760.
- <sup>35</sup>Kotaska K, Popelova J, Tiresova M et al. The relevance of brain natriuretic peptides investigation in various cardiovascular diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006, 150(2):285-288.
- <sup>36</sup>Favilli S, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstoen)* 2009 April; 10(4): 298-302
- <sup>37</sup>Larsen AI, Dickstein K. BNP in acute coronary syndromes: the heart expresses its suffering. *European Heart Journal* 2004; 25: 1284-1286.
- <sup>38</sup>Mazurek B, Szydłowski L, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide-proBNP levels in ventricular arrhythmias in children. *Clin Cardiol* 2009; 32(12):690-694.



- <sup>39</sup>Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A, Passino C, Emdin M (2006) Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 44:366–378
- <sup>40</sup>Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ (2004) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 93:603–607
- <sup>41</sup>Koch A, Singer H. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875-878.
- <sup>42</sup>Mir TS et al. Plasma concentration of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents and young adults: effects of age and gender. *Pediatr Cardiol* 2006 Jan-Feb; 26(1):73-7.
- <sup>43</sup>Kanbe T, Maeno Y, Fujino H, Kanda H, Hirose A, Okada J et al. Brain-type natriuretic peptide at birth reflects fetal maturation and antenatal stress. *Acta Paediatr* 2009; 98:1421–1425
- <sup>44</sup>Haliga R, Apavaloaie M, Badescu M. Natriuretic peptides in heart failure coexisting with chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Cardiol* 2014; 20(1): 1606-1614.
- <sup>45</sup>Frankenstein L, Remppis A, et al. Relation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and their prognostic power in chronic stable heart failure to obesity status. *European Heart Journal* 2008; 29: 2634-2640.
- <sup>46</sup>Lowenthal A, Camacho BV, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2012 Mar 15; 109(6):866-72.
- <sup>47</sup>Law YM, Ettedgui J, et al. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. *Am J Cardiol* 2006 Aug 15; 98(4):520-4.
- <sup>48</sup>Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *ClinPhysiolFunct Imaging* 2005; 25:263–269.
- <sup>49</sup>Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2003; 57:191–197
- <sup>50</sup>Kavga M, Varlamis G, et al. Correlation of Plasma B-Type Natriuretic Peptide with Shunt Volume in Children with Congenital Heart Disease Involving Left-to-Right Shunt. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54:192-198.
- <sup>51</sup>Lin NC, Landt ML, Trinkaus KM, Balzer DT, Kort HW, Canter CE. Relation of age, severity of illness, and hemodynamics with brain natriuretic peptide levels in patients <20 years of age with heart disease. *Am J Cardiol* 2005; 96:847–850
- <sup>52</sup>Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *European Heart Journal* 2006; 27: 861-866.
- <sup>53</sup>Wu YR et al. [Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease]. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi* 2006 Oct; 44(10): 728-32.
- <sup>54</sup>Davlouros PA, et al. Diagnostic role of plasma BNP levels in neonates with signs of congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011 Feb 17; 147(1):42-6.

- 
- <sup>55</sup>Lammers AE, Hislop AA, Haworth SG. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009 Jun 12; 135 (1): 21-6.
- <sup>56</sup>Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis* 2012 May-Jun; 7(3):259-67.
- <sup>57</sup>Cowley CG, et al. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004; 25(4): 336-40.
- <sup>58</sup>Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness on plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2005 Feb 15; 95(4):474-8.
- <sup>59</sup>Cantinotti M, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of brain natriuretic peptide assay in pediatric patients with congenital heart diseases. *J Cardiovasc Med* 2009 Sep; 10(9):706-13.
- <sup>60</sup>Zhang H, et al. [Correlation between the blood serum BNP level and the left cardiac function in children with congenital heart disease]. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi* 2012 Jan; 14(1):42-4.
- <sup>61</sup>Westerlind A, Wahlander H et al. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr* 2004 Mar; 93(3):340-5.
- <sup>62</sup>Zhang SR, Zhang YH, Xu Q, Qiu HX, Chen Q. [Values of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in evaluation of cardiac function in children with congenital heart disease]. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi* 2009 Jun; 11(6):429-32.
- <sup>63</sup>Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005 Jun; 11(5 Suppl):S76-80.
- <sup>64</sup>Cantinotti M, et al. Diagnostic accuracy of B-type natriuretic hormone for congenital heart disease in the first month of life. *Clin Chem Lab Med* 2010 Sep; 48(9):1333-8.
- <sup>65</sup>Koulouri S, Acherman RJ et al. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol* 2004 Jul-Aug; 25(4):341-6.
- <sup>66</sup>Shahramian I, Noori NM, et al. Brain Natriuretic Peptide: A predictor for severity of respiratory distress syndrome in newborns. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2013 Nov; 3(5):189-93.
- <sup>67</sup>El-Khuffash A, Molloy E. The use of N-terminal-Pro-BNP in preterm infants. *Int J Pediatr* 2009; 2009: 175-216.
- <sup>68</sup>Markovic-Sovtic G, Kosutic J, Jankovic B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the assessment of respiratory distress in term neonates. *Pediatr Int* 2014; Jun; 56 (3):373-7.
- <sup>69</sup>Das S, et al. B-type natriuretic peptide in the recognition of critical congenital heart disease in the newborn infant. *Pediatr Emerg Care* 2012 Aug; 28(8): 735-8.
- <sup>70</sup>Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res* 2008; 64:286-290
- <sup>71</sup>Eerola A, Jokinen E, Boldt T, Pihkala J (2006) The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: a prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 47:1060-1066

- 
- <sup>72</sup>Kalra VK, DeBari VA, Zauk A, Kataria P, Myridakis D, Kiblawi F. Point-of-care testing for B-type natriuretic peptide in premature neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Clin Lab Sci* 2011; 41:131–137.
- <sup>73</sup>Choi BM, Lee KH, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: e255-e261.
- <sup>74</sup>Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatrics International* 2003; 45: 249-254.
- <sup>75</sup>Mir TS, Haun C, et al. Utility of N-terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following open-heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2006 Mar-Apr; 27(2): 209-16.
- <sup>76</sup>Koch A, Kitzsteiner T, et al. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2007 Jan 18; 114(3):339-44.
- <sup>77</sup>Hsu JH, Keller RL, et al. B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Oct; 134(4):939-45.
- <sup>78</sup>Nahum E, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide level on the postoperative course of infants with congenital heart disease. *Isr Med Assoc J* 2013 May; 15(5):216-20.
- <sup>79</sup>Berry JG, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in surgical palliation of children with single-ventricle congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2008 Jan; 29(1):70-5.
- <sup>80</sup>Zheng P, et al. Study of relationship between brain natriuretic peptide levels and heart function after surgery in children with congenital heart disease. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012 Apr; 24(4):214-3
- <sup>81</sup>Costello JM, Backer CL, et al. Alterations in the natriuretic hormone system related to cardiopulmonary bypass in infants with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2004 Jul-Aug; 25(4):347-53.
- <sup>82</sup>Cantinotti M, Giordano R, et al. Prognostic role of BNP in children undergoing surgery for congenital heart disease: analysis of prediction models incorporating standard risk factors. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(11): 1839-1846.
- <sup>83</sup>Wood G, Barayan G, Sanchez DC, et al. Validation of the pediatric surgical risk assessment scoring system. *J Pediatr Surg* 2013; 48:2017-21.
- <sup>84</sup>Knirsch W, Hausermann E, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in children with heart disease. *Acta Paediatrica* 2011 Sep; 100(9): 1213-1216
- <sup>85</sup>Dodge-Khatami A, Buechel EV, et al. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2006 Sep; 82(3):983-8.
- <sup>86</sup>Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
- <sup>87</sup>Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, et al. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994; 338: 6-10.
- <sup>88</sup>Sakata J, Shimokubo K, Kangawa K, et al. Distribution and characterization of immunoreactive rat adrenomedullin in tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994; 352: 105-8.

- 
- <sup>89</sup>Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*, 2000; 21: 138-167.
- <sup>90</sup>Hall JM, Siney L, Lipton H, Hyman A, Kang-Chang, J, Brain SD (1995) Interaction of human adrenomedullin 13-52 with calcitonin gene-related peptide receptors in the microvasculature of the rat and hamster. *Br J Pharmacol* 114: 592-597.
- <sup>91</sup>Nakamura M, Yoshida H, Makita S, Arakawa N, Niinuma H, Hiramori K. (1997) Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 95: 1214-1221.
- <sup>92</sup>Ebara T, Miura K, Okumura M, et al. (1994) Effect of adrenomedullin on renal hemodynamics and functions in dogs. *Eur J Pharmacol* 263:69-73.
- <sup>93</sup>Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. (2000) Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 101: 498-503.
- <sup>94</sup>Lainchbury JG, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG, Lewis LK, Richards AM. (1999) Bioactivity and interactions of adrenomedullin and brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Hypertension* 34: 70-75.
- <sup>95</sup>Fukuhara M, Tsuchihashi T, Abe I, Fujishima M (1995). Cardiovascular and neurohormonal effects of intravenous adrenomedullin in conscious rabbits. *Am J Physiol* 269: R1289-R1293
- <sup>96</sup>Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckstrom M, Toth M, Ruskoaho H (1998). Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 97: 1062-1070.
- <sup>97</sup>Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, et al (1995) Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26: 1424-1431.
- <sup>98</sup>Sumimoto T, Nishikimi T, Mukai M, et al (1997). Plasma adrenomedullin concentrations and cardiac and arterial hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 30:741-745
- <sup>99</sup>Washimine H, Yamamoto Y, Kitamura K, et al (1995) Plasma concentration of human adrenomedullin in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 44: 89-93
- <sup>100</sup>Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y et al (1998) Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart* 79: 39-44
- <sup>101</sup>Kakishita M, Nishikimi T, Okano Y, et al (1999) Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Clin Sci* 96: 33-39.
- <sup>102</sup>Beltowsky J, Jamroz A. Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol* (2004); 56: 5–27.
- <sup>103</sup>Kitamura K, Kato J, Kawamoto M, Tanaka M, Chino N, Kangawa K, Eto T: The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244, 551–555.
- <sup>104</sup>Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, Cuttitta F: Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem*, 2001, 276, 12292–12300
- <sup>105</sup>Chun TH, Itoh H, Saito T, Yamahara K, Doi K, Mori Y, Ogawa Y et al.: Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens*, 2000, 18, 575–580.

- <sup>106</sup>Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H: Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 207, 25–32.
- <sup>107</sup>Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Matsuo H: Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*, 1995, 369, 311–314.
- <sup>108</sup>Hofbauer KH, Jensen BL, Kurtz A, Sandner P: Tissue hypoxxygenation activates the adrenomedullin system *in vivo*. *Am J Physiol–Regul Integr C*, 2000, 278, R513–R519.
- <sup>109</sup>Hayashi M, Shimosawa T, Fujita T: Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258, 453–456.
- <sup>110</sup>Uemura T, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K, Kangawa K, Eto T: Aldosterone augments adrenomedullin production without stimulating pro-adrenomedullin N-terminal 20 peptide secretion in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*, 2002, 20, 1209–1214.
- <sup>111</sup>Bellibas SE, Guidobono F, Bettica P, Netti C, Pecile A: Effects of pyridoxine neurotoxicity on a distribution of calcitonin gene-related peptide binding sites. *Pol J Pharmacol*, 1997, 49, 37–42.
- <sup>112</sup>McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin receptor-like receptor. *Nature*, 1998, 393, 333–339.
- <sup>113</sup>Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, Eto T et al. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and Ca mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 1995, 270, 4412–4417.
- <sup>114</sup>Mazzocchi G, Rebuffat P, Gottardo G, Nussdorfer GG: Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide inhibit aldosterone secretion in rats, acting via a common receptor. *Life Sci*, 1996, 58, 839–844.
- <sup>115</sup>Ikenouchi H, Kangawa K, Matsuo H, Hirata Y: Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes. *Circulation*, 1997, 95, 2318–2324.
- <sup>116</sup>Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, Suzuki Y, Nishimatsu H, Nagata D, Suzuki E et al.: Role of nitric oxide-cGMP pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in the rat. *Hypertension*, 1999, 33, 689–693.
- <sup>117</sup>Iwasaki H, Eguchi S, Shichiri M, Marumo F, Hirata Y: Adrenomedullin as a novel growth-promoting factor for cultured vascular smooth muscle cells: role of tyrosine kinase-mediated mitogen-activated protein kinase activation. *Endocrinology*, 1998, 139, 3432–3441.
- <sup>118</sup>Chini EN, Chini CC, Bolliger C, Jougasaki M, Grande JP, Burnett JC Jr, Dousa TP: Cytoprotective effects of adrenomedullin in glomerular cell injury: central role of cAMP signaling pathway. *Kidney Int*, 1997, 52, 917–925.
- <sup>119</sup>Sakai K, Saito K, Ishizuka N: Adrenomedullin synergistically interacts with endogenous vasodilators in rats: a possible role of K(ATP) channels. *Eur J Pharmacol*, 1998, 359, 151–159.
- <sup>120</sup>Yang BC, Lippton H, Gumusel B, Hyman A, Mehta JL: Adrenomedullin dilates rat pulmonary artery rings during hypoxia: role of nitric oxide and vasodilator prostaglandins. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28, 458–462.
- <sup>121</sup>Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, Eto T et al.: Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP

---

accumulation and Ca<sup>2+</sup> mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 1995, 270, 4412–4417

<sup>122</sup> Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, Sata M et al.: Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res*, 2001, 89, 63–70.

<sup>123</sup> Kohno M, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Takeda T: Inhibition of endothelin production by adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1995, 25, 1185–1190.

<sup>124</sup> Stangl V, Dschietzig T, Bramlage P, Boye P, Kinkel HT, Staudt A, Baumann G et al.: Adrenomedullin and myocardial contractility in the rat. *Eur J Pharmacol*, 2000, 408, 83–89.

<sup>125</sup> Tsuruda T, Kato J, Kitamura K, Kuwasako K, Imamura T, Koiwaya Y, Tsuji T et al.: Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes. *Hypertension*, 1998, 31, 505–510.

<sup>126</sup> Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K: Production and secretion of adrenomedullin in cultured rat cardiac myocytes and nonmyocytes: stimulation by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*, 1998, 139, 4576–4580.

<sup>127</sup> Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr: Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. *Am J Physiol*, 1995, 268, F657–F663

<sup>128</sup> Owada A, Nonoguchi H, Terada Y, Marumo F, Tomita K: Micro-localization and effects of adrenomedullin in nephron segments and in mesangial cells of the rat. *Am J Physiol*, 1997, 272, F691–F697

<sup>129</sup> Parameswaran N, Nowak W, Hall CS, Sparks HV, Spielman WS: Cellular and molecular actions of adrenomedullin in glomerular mesangial cells. *Peptides*, 2001, 22, 1919–1924

<sup>130</sup> Jensen BL, Kramer BK, Kurtz A: Adrenomedullin stimulates renin release and renin mRNA in mouse juxtaglomerular granular cells. *Hypertension*, 1997, 29, 1148–1155.

<sup>131</sup> Serrano J, Alonso D, Fernandez AP, Encinas JM, Lopez JC, Castro-Blanco S, Fernandez-Vizarrá P et al.: Adrenomedullin in the central nervous system. *Microsc Res Technique*, 2002, 57, 76–90.

<sup>132</sup> Murphy TC, Samson WK: The novel vasoactive hormone, adrenomedullin, inhibits water drinking in the rat. *Endocrinology*, 1995, 136, 2459–2463

<sup>133</sup> Samson WK, Murphy TC: Adrenomedullin inhibits salt appetite. *Endocrinology*, 1997, 138, 613–616.

<sup>134</sup> Samson WK, Murphy TC, Resch ZT: Central mechanisms for the hypertensive effects of preproadrenomedullin-derived peptides in conscious rats. *Am J Physiol*, 1998, 274, R1505–R1509

<sup>135</sup> Andreis PG, Markowska A, Champion HC, Mazzocchi G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG: Adrenomedullin enhances cell proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in rat adrenal zona glomerulosa: receptor subtype involved and signaling mechanism. *Endocrinology*, 2000, 141, 2098–2104.

<sup>136</sup> Kapas S, Martinez A, Cuttitta F, Hinson JP: Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa. *J Endocrinol*, 1998; 156, 477–484.

- <sup>137</sup>Mazzocchi G, Albertin G, Andreis PG, Neri G, Malendowicz LK, Champion HC, Bahcelioglu M et al.: Distribution, functional role, and signaling mechanism of adrenomedullin receptors in the rat adrenal gland. *Peptides*, 1999, 20, 1479–1487.
- <sup>138</sup>Shimosawa T, Fujita T. Adrenomedullin and its related peptide. *Endocrine Journal* 2005; 51(1): 1-10
- <sup>139</sup>Etoh T<sup>1</sup>, Kato J, Takenaga M, Imamura T, Kitamura K, Koiwaya Y, Eto T: Differential hormonal profiles of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in patients with heart failure and effect of treatment on their plasma levels. *Clin Cardiol.* 1999 Feb;22(2):113-7.
- <sup>140</sup>Allaker RP, Zihni C, Kapas S. An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 23:289–293
- <sup>141</sup>Martinez A, Zudaire E, Portal-Nunez S, Guedez L, Libutti SK, Stetler-Stevenson WG, Cuttitta F 2004 Proadrenomedullin NH2-terminal 20-peptide is a potent angiogenic factor, and its inhibition results in reduction of tumor growth. *Cancer Res* 64:6489–6494
- <sup>142</sup>Martínez A<sup>1</sup>, Bengoechea JA, Cuttitta F. Molecular evolution of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP): evidence for gene co-option. *Endocrinology.* 2006 Jul;147(7):3457-61.
- <sup>143</sup>Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T, Yokokawa K, Ikeda M, Minami M et al.: Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*, 1996, 27, 102–107
- <sup>144</sup>Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, Kato J, Koiwaya Y, Tsuji T, Kangawa K, Eto T: Molecular forms of circulating adrenomedullin in patients with congestive heart failure. *J Endocrinol*, 1999, 160, 297–303.
- <sup>145</sup>Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O, Isnard R, Carayon A, Golmard JL, Lechat P et al.: Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2000, 21, 1009–1014.
- <sup>146</sup>Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr: Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest*, 1996, 97, 2370–2376.
- <sup>147</sup>Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA et al.: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37, 1781–1787
- <sup>148</sup>Baeumer AT, Schumann C, Cremers B, et al. Gene expression of adrenomedullin in failing myocardium: comparison to atrial natriuretic peptide. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1058-1063
- <sup>149</sup>Eto T, Kato J, Kitamura K: Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept*, 2003, 112, 61–69
- <sup>150</sup>Gao YQ, Li ZL, Wu HC, Tang CS, Zhong P, Lu Q, Yan QN. Changes of plasma adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide concentrations in patients with heart failure. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002 Jul;22(7):632-4.
- <sup>151</sup>Shinomiya K, Ohmori K, Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Osaka K, Kohno M: Association of plasma adrenomedullin with carotid atherosclerosis in chronic ischemic stroke. *Peptides*, 2001, 22, 1873– 1880.
- <sup>152</sup>Kato J, Tsuruda T, Kita T, et al. Adrenomedullin: A protective factor for blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2480-2487.

- <sup>153</sup> Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, Hanada Y et al.: Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 131: 676–680.
- <sup>154</sup> Miyao Y, Nishikimi T, Goto Y, Miyazaki S, Daikoku S, Morii I, Matsumoto T et al.: Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity. *Heart*, 1998, 79, 39–44.
- <sup>155</sup> Yoshihara F, Horio T, Nishikimi T, Matsuo H, Kangawa K: Possible involvement of oxidative stress in hypoxia-induced adrenomedullin secretion in cultured rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol*, 2002, 436, 1–6.
- <sup>156</sup> Messerlli FH, Christie B, DeCarvalho JG, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslinski GR, Frohlich ED. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 81-85.
- <sup>157</sup> Harmansey R, Senard JM, Pathak A, et al. The vasoactive peptide adrenomedullin is secreted by adipocytes and inhibits lipolysis through NO-mediated b-adrenergic agonist oxidation. *FASEB J*. 2005 Jun;19(8):1045-7
- <sup>158</sup> Sugo S, Nimanimo N, Kangawa K, et al. (1994) Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun*. 201, 1160-1166
- <sup>159</sup> Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. (1994) Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 203, 719-726
- <sup>160</sup> Kitamura, K, Sakata, J, Kangawa K, et al. (1993) Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 194, 720-725
- <sup>161</sup> Kapas S, Catt KJ and Clark AJL. (1995) Cloning and expression of cDNA encoding a rat adrenomedullin receptor. *J Biochem (Tokyo)*270, 25344-25347
- <sup>162</sup> Owji AA, Smith DM, Coppock HA, Morgan DGA, Bhogal R, Ghatei MA and Bloom SR (1995) An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology (Baltimore)* 136, 2127-2134
- <sup>163</sup> Lippton H, Chang JK, Hao Q, Summer W and Hyman A. (1994) Adrenomedullin dilates the pulmonary vascular bed in vivo. *J Appl Physiol*. 76, 2154-2156
- <sup>164</sup> Yoshibayashi M, Kamiya T, Nishikimi T, et al. Elevated plasma levels of adrenomedullin in congenital cyanotic heart disease *Clinical Science* 1999;96; 543-547.
- <sup>165</sup> Yoshibayashi M, Kamiya T, Kitamura K et al. (1997) Plasma levels of adrenomedullin in primary and secondary pulmonary hypertension in patients <20 years of age. *Am J Cardiol* 79, 1556–1558
- <sup>166</sup> Cheung B. and Leung R. (1997) Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci* 92, 59–62
- <sup>167</sup> Lu H, Chen S, Wang H, et al. Role of adrenomedullin in congenital heart disease associated with pulmonary hypertension. *Journal of Huazhong University of Science and Technology* 2003; 23(3): 275-277.
- <sup>168</sup> Zhu XB, Wang YB, et al. Plasma levels of adrenomedullin in children with congenital heart disease. *Zhongguo Dang, Dai Er, KeZa Zhi* 2006 Apr; 8(2): 90-2.
- <sup>169</sup> Cuifen Z, Lijuan W, et al. Changes and distributions of peptides derived from proadrenomedullin in left-to-right shunt pulmonary hypertension of rats. *Circ J* 2008 Mar; 72(3): 476-81.



- <sup>170</sup>Lippton H, Chang JK, Hao Q, Summer W, Hyman AL. Adrenomedullin dilates the pulmonary vascular bed in vivo. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2154-2156.
- <sup>171</sup>Heaton J, Lin B, Chang JK, Steinberg S, Hyman A, Lippton H. Pulmonary vasodilation to adrenomedullin: a novel peptide in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: H2211-H2215
- <sup>172</sup>Nagaya N, Nishikimi T, Kyotoni S et al. Pulmonary vasodilator responses to adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1-240.
- <sup>173</sup> Watanabe K., Nishikimi T., Takamuro M. et al. Two Molecular Forms of Adrenomedullin in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* (2003) 24: 559-565
- <sup>174</sup>Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: 653-658.
- <sup>175</sup>Bando K, Turrentine MK, Sharp TG, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1600-9.
- <sup>176</sup>Szekely L, Vijay P, Sharp TG, et al. Correlation of plasma adrenomedullin to myocardial preservation during open-heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 228-233.
- <sup>177</sup>Vijay P, Szekely L, Sharp T et al. Adrenomedullin in patients at high risk for pulmonary hypertension, *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 500-5.
- <sup>178</sup>Kureishi Y, Kobayashi S, Nishimura J, et al. Adrenomedullin decreases both cytosolic  $Ca^{2+}$  concentration and  $Ca^{2+}$  sensitivity in pig coronary arterial smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 572-579.
- <sup>179</sup>Vijayaraghavan P, Szekely L, Sharp TG, Aufiero TX. Coronary sinus adrenomedullin and troponin T levels and perioperative myocardial injury. *Clin Sci* 1999; 96: 415-420
- <sup>180</sup>Etoh T, Doi H, Hanada Y, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Hormone Metabolic Res* 1997; 29: 530-531
- <sup>181</sup>Takeuchi M, Morita K, Iwasaki T et al. Significance of adrenomedullin under cardiopulmonary bypass in children during surgery for congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 2001; 55 (4): 245-252
- <sup>182</sup>Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system I. *Rec Prog Horm Res* 1985;41:533-52.
- <sup>183</sup> Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS, et al. Urotensin II: somatostatin like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 5021-4.
- <sup>184</sup> Conlon JM, Yano K, Waugh D, Hazon N. Distribution and molecular forms of urotensin-II and its role in cardiovascular regulation in vertebrates. *J Exp Zool* 1996;275:226-38.
- <sup>185</sup> Conlon JM, Tostivint H, Vaudry H. Somatostatin- and urotensin-II related peptides: molecular diversity and evolutionary perspectives. *Regul Pep* 1997; 69: 95-103.
- <sup>186</sup>Ong KL, Lam KSL, Cheung BMY. Urotensin II: Function in health and its role in disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19: 65-75.
- <sup>187</sup> Matsushita M, Shichiri M, Imai T, et al. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens* 2001; 19: 2185-2190

- <sup>188</sup> Conlon JM, Yano K, Waugh D, Hazon N. Distribution and molecular forms of urotensin-II and its role in cardiovascular regulation in vertebrates. *J Exp Zool* 1996; 275: 226-38.
- <sup>189</sup> Marchese A, Heiber M, Nguyen T, Heng HH, Saldivia VR, Cheng R, et al. Cloning and chromosomal mapping of three novel genes, GPR9GPR10 and GPR 14 encoding receptors related to interleukin-8, neuropeptide Y and somatostatin receptors. *Genomics* 1995;29:335-44
- <sup>190</sup> Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, et al. Human Urotensin II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature* 1999; 401: 282-286.
- <sup>191</sup> Nothacker HP, Wang Z, McNeil AM, et al. Identification of the natural ligand of an orphan G-protein-coupled receptor involved in the regulation of vasoconstriction. *Nature Cell Biol* 1999; 1: 383-385.
- <sup>192</sup> Thanassoulis G, Huyhn T, Giaid A. Urotensin II and cardiovascular diseases. *Peptides* 2004; 25: 1789-1794
- <sup>193</sup> Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000;130:1865-70.
- <sup>194</sup> Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of the human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol* 2000;131:1262-74.
- <sup>195</sup> Camarda V, Rizzi A, Calo G, et al. Effects of human urotensin II in isolated vessels of various species; comparison with other vasoactive agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;365:141-149.
- <sup>196</sup> Behm DJ, Harrison SM, et al. Deletion of the UT receptor gene results in the selective loss of urotensin-II contractile activity in aortae isolated from UT receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* 2003;139:464-472.
- <sup>197</sup> Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000;131:441-6.
- <sup>198</sup> Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary resistance arteries: comparison with adrenomedullin and other vasodilators in pulmonary arteries. *Am J Physiol* 2001;280:H925-8.
- <sup>199</sup> Leslie S, Denvir M, Webb DJ. Human urotensin-II causes vasoconstriction in the human skin microcirculation. *Circulation* 2000;102(Suppl.):542.
- <sup>200</sup> Wilkinson IB, Affolter JT, de Haas SL, Pellegrini MP, Boyd J, Winter MJ, et al. High plasma concentrations of human urotensin-II do not alter local or systemic hemodynamics in man. *Cardiovasc Res* 2002;53:341-7.
- <sup>201</sup> Douglas SA. Human urotensin-II as a novel cardiovascular target: 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'? *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:159-67.
- <sup>202</sup> Affolter JT, Newby DE, Wilkinson IB, Winter MJ, Balment RJ, Webb DJ. No effect on central or peripheral blood pressure of systemic urotensin II infusion in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:617-621.
- <sup>203</sup> Bohm F, Pernow J. Urotensin II evokes potent vasoconstriction in humans *in vivo*. *Br J Pharmacol* 2002;135:25-27.
- <sup>204</sup> Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart *in vitro*. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 5-9.

- <sup>205</sup>Gendron G, Simard B, Gobeil F Jr, Sirois P, D'Orleans-Juste P, Regoli D. Human urotensin-II enhances plasma extravasation in specific vascular districts in Wistar rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82:16–21.
- <sup>206</sup>Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, et al. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1576–H1581.
- <sup>207</sup>Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens*2004;22:1341–1344.
- <sup>208</sup>Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001;358:810–811.
- <sup>209</sup>Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci* 2003;104:1–5.
- <sup>210</sup>Heller J, Schepke M, Neef M, Woitas R, Rabe C, Sauerbruch T. Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2002;37:767–772.
- <sup>211</sup>Ng LL, Loke I, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urotensin in human systolic heart failure. *Circulation* 2002;106:2877–2880.
- <sup>212</sup>Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin II. *Lancet* 2002;359:1990–1997.
- <sup>213</sup>Lapp H, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, et al. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94:93–97.
- <sup>214</sup>Heringlake M, Kox T, Uzun O, et al. The relationship between urotensin II plasma immunoreactivity and left ventricular filling pressures in coronary artery disease. *Regul Pept* 2004;121:129–136.
- <sup>215</sup>Russell FD, Molenaar P, O'Brien DM. Cardiostimulant effects of urotensin-II in human heart *in vitro*. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 5–9.
- <sup>216</sup>Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1212–1214.
- <sup>217</sup>Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 2003;93:246–253.
- <sup>218</sup>Wang H, Mehta JL, Chen K, Zhang X, Li D. Human urotensin II modulates collagen synthesis and the expression of MMP-1 in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:577–581.
- <sup>219</sup>Dschietzig T, Bartsch C, Pragma R et al. Plasma levels and cardiovascular gene expression of urotensin II in human heart failure. *Regulatory Peptides* 2002; 110: 33-38.
- <sup>220</sup>Richards M, Nichols MG, Lainchbury, et al. Plasma urotensin II in heart failure. *The Lancet* 2002; 360: 545-546
- <sup>221</sup>Gruson D, Rousseau MF, Ahn SA et al. Circulating urotensin II levels in moderate to severe congestive heart failure: its relations with myocardial function and well established neurohormonal markers. *Peptides* 2006; 27: 1527-1531
- <sup>222</sup>Zhu YZ, Wang ZJ, Zhu YC, et al. Urotensin II causes fatal circulatory collapse in anesthetized monkeys *in vivo*: a “vasoconstrictor” with a unique hemodynamic profile. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H830-H836
- <sup>223</sup>Joyal D, Huynh T, Aiyar N, et al. Urotensin II levels in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*; 108: 31-35.

- 
- <sup>224</sup>Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, et al. Elevated plasma levels of human urotensin II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1576-H1581
- <sup>225</sup>Zoccali C, Mallamaci F. Urotensin II: a cardiovascular and renal update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 199-204.
- <sup>226</sup>Russell FD. Emerging roles of Urotensin II in cardiovascular disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2004; 103: 223-243
- <sup>227</sup>Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004; 176: 117-123.
- <sup>228</sup>Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2001; 104: 16-18.
- <sup>229</sup>Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin II with serotonin on vascular smooth muscle cell proliferation. *J Hypertens* 2001;19:2191-2196.
- <sup>230</sup>Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Kleinz MJ, Davenport AP. Cellular distribution of immunoreactive urotensin-II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. *Peptides* 2004;25:1767-1774.
- <sup>231</sup>Maguire JJ, Davenport AP. Is Urotensin II the new endothelin. *British Journal of Pharmacology* 2002; 137: 579-588
- <sup>232</sup>Li Y, Zhao S, Wang Y, et al. Urotensin II promotes atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *PLOS One* 2014; 9(4); e95089
- <sup>233</sup>Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE et al. Cellular distribution of immunoreactive urotensin II in human tissues with evidence of increased expression in atherosclerosis and a greater constrictor response of small compared to large coronary arteries. *Peptides* 2004; 25: 1767-1774.
- <sup>234</sup>Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human Urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease, *Hypertension Res* 2006; 29: 375-387.
- <sup>235</sup>Watanabe T, Suguro T, Kanome T, et al. Human Urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages. *Hypertension* 2005; 46: 738-744
- <sup>236</sup>Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens* 2004;22:1341-1344.
- <sup>237</sup>Sondermeijer B, Kompa A, Komesaroff P, Krum H. Effect of exogenous urotensin-II on vascular tone in skin microcirculation of patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1195-1199
- <sup>238</sup>Bohm F, Pernow J: Urotensin II evokes potent vasoconstriction in humans in vivo. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 25-27.
- <sup>239</sup>Wilkinson IB, Affolter JT, de Haas SL, et al: High plasma concentrations of human urotensin II do not alter local or systemic hemodynamics in man. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 341-347.
- <sup>240</sup>Rdzanek A, Filipiak KJ, Karpinski G, Grabowski M, Opolski G. Exercise urotensin II dynamics in myocardial infarction survivors with and without hypertension. *Int J Cardiol* 2006; 110 (2): 175-178
- <sup>241</sup>Watanabe T, Kanome T, Suguro T, Miyazaki A. Human urotensin II and metabolic syndrome. *Vascular Disease Prevention* 2006; 3: 91-98

- <sup>242</sup>Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Ito S, Murakami O: Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 1–5.
- <sup>243</sup>Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al: Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides* 2004; 25: 1809–1814.
- <sup>244</sup>Zhu YC, Zhu YZ & Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *British Journal of Pharmacology* 2006; 148, 884–901.
- <sup>245</sup> Takahashi K: Translational medicine in fish-derived peptides: from fish endocrinology to human physiology and diseases. *Endocr J* 2004; 51: 1–17.
- <sup>246</sup> Suzuki S, Wenyi Z, Hirai M, et al: Genetic variations at urotensin II and urotensin II receptor genes and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese. *Peptides* 2004; 25: 1803–1808.
- <sup>247</sup> Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, et al: Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 826–831.
- <sup>248</sup>Toelle M, van der Giet M. Cardioresvascular effects of urotensin II and the relevance of the UT receptor. *Peptides* 2008; 29: 743-763.
- <sup>249</sup>Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Role of Urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001; 358: 810-1.
- <sup>250</sup>Garoufi A. et al. Plasma Urotensin II levels in children and adolescents with chronic kidney disease: a single-centre study. *BMC Nephrol.* 2017 Mar 31;18(1):113.
- <sup>251</sup>Malamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Urotensin II in end-stage renal disease: an inverse correlate of sympathetic function and cardiac natriuretic peptides. *J Nephrol* 2005; 18: 727032.
- <sup>252</sup>Zoccali C, Malamaci F, Benerro FA et al. Urotensin II and cardiomyopathy in end-stage renal disease. *Hypertension* 2008; 51(2); 326-33
- <sup>253</sup>Douglas SA, Behm DJ, Aiyar NV et al. Nonpeptidic urotensin II receptor antagonists I: *in vitro* pharmacological characterization of SB 706375. *British Journal of Pharmacology* 2005; 145: 620-635.
- <sup>254</sup>Mc Donald J, Batuwangala M, Lambert D. Role of Urotensin II and its receptor in health and disease. *J Anesth* 2007; 21: 378-389
- <sup>255</sup>Sidharta PN, Wagner FD, Bohnemeier H, Jungnik A, Halabi A, Krahenbuhl S, Chadha-Boreham H, Dingemans J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the urotensin II receptor antagonist palosuran in macroalbuminuric, diabetic patients. *Clin Pharmacol Ther* 80: 246–256, 2006.
- <sup>256</sup>Bryan Ross, Katherine McKendry and Adel Giaid. Role of urotensin II in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1156-R1172.
- <sup>257</sup>Zhu Y, Zhu Y, Moore P. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *Br J Pharmacol* 148: 884–901, 2006.
- <sup>258</sup>Patacchini R, Santicoli P, Giuliani S, Grieco P, Novellino E, Rovero P, Maggi C. Urotensin II antagonist peptide in the rat aorta. *Br J Pharmacol* 140: 1155–1158, 2003
- <sup>259</sup>Qi J, Du J, Tang X, et al. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels* 2004; 19: 81-88.
- <sup>260</sup>Zhang Y, Li J, Cao J, et al. Effect of chronic hypoxia on contents of Urotensin II and its functional receptors in rat myocardium. *Heart Vessels* 2002; 16: 64-68.

- 
- <sup>261</sup>Simpson CM, Penny DJ, Stocker CF, Shekerdemian LS. Urotensin II is raised in children with congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: 983-984.
- <sup>262</sup>Gaynor JW. The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg* 20003; 6: 128-39
- <sup>263</sup> Wang T, et al. Study on the effect of adrenomedullin and urotensin II on pulmonary hypertension of patients with congenital heart disease. *Zhonghua Yi, Xue Za Zhi* 2005;Oct 12;85(38):2691-5.
- <sup>264</sup>Rong et al. Expression and role of urotensin II on the lung of patients with pulmonary hypertension with congenital heart disease. *Zhonghua Er, Ke Za Zhi* 2012; 50(9): 689-91.
- <sup>265</sup>Sanders SP, et al. Measurement of systemic and pulmonary blood flow and Qp/Qs ratio using Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983 Mar 15;51(6):952-6.
- <sup>266</sup>CCS Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease
- <sup>267</sup>Karpen HE. Nutrition in the Cardiac Newborns: Evidence-based Nutrition Guidelines for Cardiac Newborns. *Clin Perinatol.* 2016 Mar;43(1):131-45.
- <sup>268</sup>Sullivan PM, Dervan LA, Reiger S, Buddhhe S, Schwartz SM. Risk of congenital heart defects in the offspring of smoking mothers: a population-based study. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):978-984
- <sup>269</sup> Lee LJ1, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol.* 2013 Feb;34(2):398-407