



Newsletter Νοεμβρίου 2017

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ: ΕΝΑ ΝΕΟ ΠΡΟΤΥΠΟ

**Δρ. Αθανάσιος Γρ.Τρίκας FESC, FACC Συντ. Διευθυντής
Καρδιολογικού Τμήματος ΓΝΑ «ΕΛΠΙΣ»
Αντιπρόεδρος ΠΙΕΔΚΑΡ**

Εισαγωγή

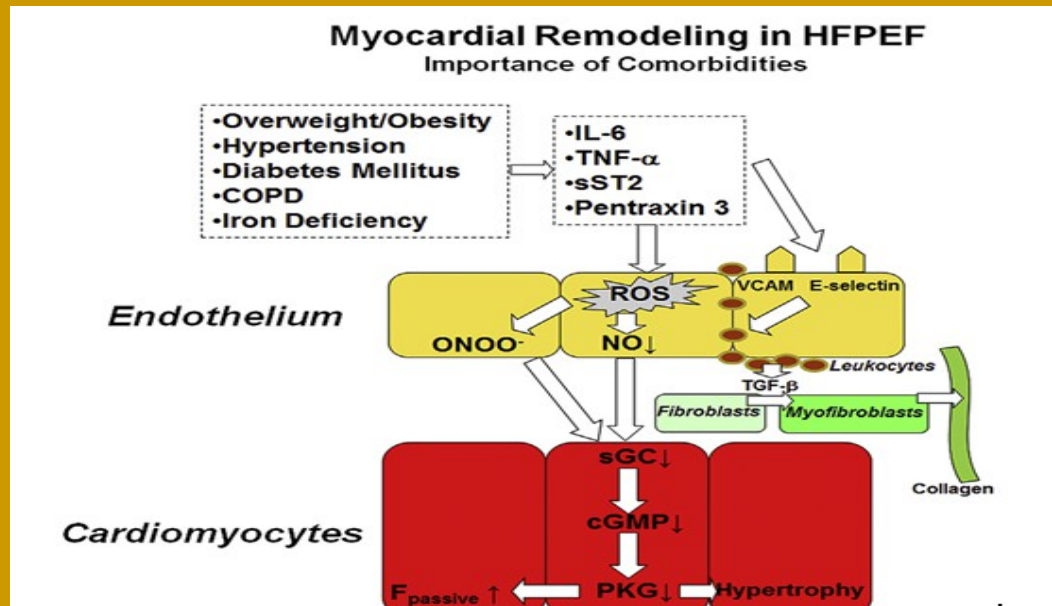
Περίπου οι μισοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ως επί το πλείστον διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (ΚΑδΚΕ) και ο επιπολασμός φαίνεται να αυξάνεται¹. Επίσης έχουν παρόμοια νοσηρότητα με τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ), αλλά έως σήμερα λίγες αποτελεσματικές θεραπείες είναι διαθέσιμες². Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη θεραπειών για τους ασθενείς με ΚΑδΚΕ που αποδεδειγμένα ωφελούν τους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχουν αποτύχει³. Φαίνεται ότι η ΚΑδΚΕ και η ΚΑμΚΕ είναι δυο διακριτές οντότητες με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς⁴.

Οι γνώσεις μας για τη δομή και τη λειτουργία του μυοκαρδίου στην ΚΑδΚΕ είναι περιορισμένες λόγω της έλλειψης του μυοκαρδιακού ιστού που λαμβάνεται από ασθενείς με ΚΑδΚΕ⁵. Κατά την τελευταία δεκαετία, διάφορες ομάδες ερευνητών έλαβαν μυοκαρδιακό ιστό από ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Αυτές οι μελέτες αποκάλυψαν ειδικές αλλοιώσεις στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου που ήταν σχετικές με την αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας και τη διαστολική δυσλειτουργία. Οι δομικές αυτές αλλαγές περιλαμβάνουν υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων και διάμεση ίνωση, ενώ στις λειτουργικές αλλαγές είχαμε ατελή χάλαση του μυοκαρδίου και αυξημένη δυσκαμψία των μυοκυττάρων.^{6,7}

Οι ίδιες μελέτες επίσης έδειξαν ανώμαλα ενδομυοκαρδιακά σήματα που προκύπτουν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα μόρια προσκόλλησης τα φλεγμονώδη κύτταρα και το οξειδωτικό στρες.

Ένα νέο μοντέλο για ΚΑΔΚΕ

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, το νέο πρότυπο προτείνει ότι η μυοκαρδιακή αναδιαμόρφωση και η δυσλειτουργία στην ΚΑΔΚΕ προκαλούνται από μια ακολουθία γεγονότων που αποτελούνται από τα εξής: 1) τα συνοδά νοσήματα και ειδικά η παχυσαρκία προκαλεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση 2) λόγω αυτής της προφλεγμονώδους κατάστασης τα ενδοθηλιακά κύτταρα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας παράγουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) οι οποίες περιορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) για τα παρακείμενα μυοκαρδιακά κύτταρα 3) Η περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO μειώνει τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG) στα μυοκύτταρα 4) η χαμηλή δραστηριότητα της PKG ευοδώνει την υπερτροφία των μυοκυττάρων επάγοντας έτσι τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας και την δυσκαμψία των μυοκυττάρων λόγω της μειωμένης φωσφορυλίωσης μιας μεγαλομοριακής πρωτεΐνης που βρίσκεται στον κυτταρικό σκελετό της τίνης και 5) τόσο η δυσκαμψία των μυοκυττάρων όσο και η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου προκαλεί διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, που είναι η κύρια διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας στην ΚαδΚΕ.



Σχήμα 1 Τα συνοδά νοσήματα προκαλούν δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και αναδιαμόρφωση στην ΚΑΔΚΕ

Τα συνοδά νοσήματα επάγουν μια συστηματική προφλεγμονώδη κατάσταση με υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α). των διαλυτών πρωτεϊνών ST2 και της πεντραξίνης 3. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας παράγουν αντιδραστικά τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), τα μόρια προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα (VCAM) και την Ε-σελεκτίνη. Η παραγωγή των ROS οδηγεί στο σχηματισμό υπεροξυνιτρικού (ONOO⁻) και σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO τα οποία αμφότερα μειώνουν τη δραστηριότητα της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC) στα γειτονικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Η μειωμένη δραστηριότητα της sGC μειώνει περαιτέρω τη συγκέντρωση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) και τη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης G (PKG). Η μειωμένη δραστηριότητα της PKG αυξάνει την τάση ηρεμίας ($F_{passive}$) των μυοκαρδιακών κυττάρων λόγω της μειωμένης φωσφορυλίωσης της τπίνης ευοδώνοντας την υπερτροφία των μυοκυττάρων. Η έκφραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των VCAM και της Ε-σελεκτίνη ευνοεί τη μετανάστευση μονοκυττάρων στο υπενδοθήλιο. Τα μονοκύτταρα αυτά απελευθερώνουν τον αυξητικό παράγοντα β (TGF-β). Ο παράγοντας αυτός ενεργοποιεί τη μετατροπή των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες και την εναπόθεση κολλαγόνου στο διάμεσο χώρο. COPD=χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια HFPEF= καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Συνοδά νοσήματα σε ΚΑΔΚΕ και συστηματική προφλεγμονώδη κατάσταση

Μη καρδιακά συνοδά νοσήματα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα στην ΚΑΔΚΕ. Τα πιο σημαντικά είναι υπέρβαροι /παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αναιμία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Όλα αυτά τα συνοδά νοσήματα έχουν την ικανότητα να επάγουν μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση. Στη σπλαγχνική παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός διηθείται με μακροφάγα, τα οποία προκαλούν μια συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση λόγω της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών⁸. Σε νατριοευαίσθητη υπέρταση, η υψηλή πρόσληψη αλατιού οδηγεί σε συστηματικό οξειδωτικό στρες, πιθανότατα λόγω προφλεγμονωδών κυτταροκινών που παράγονται από το νεφρό, και στην καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς αναιμία, η έλλειψη σιδήρου συμβάλλει στις ανοσολογικές απαντήσεις και στο οξειδωτικό στρες⁹. Πρόσφατα μια μελέτη έδειξε ότι τα συνοδά νοσήματα συνδέονται με μεγαλύτερη επιδείνωση της δομής και λειτουργίας του μυοκαρδίου σε ΚΑΔΚΕ σε σχέση με την αρτηριακή υπέρταση¹⁰.

Η συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση που προκαλείται από αυτά τα συνοδά νοσήματα πρόσφατα αποδείχθηκε ότι έχει προγνωστική αξία στην ΚΑΔΚΕ αλλά δεν έχει στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ). Σε αυτή τη μελέτη, η συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση ήταν εμφανής από την υψηλά επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκου α (TNF-α).¹¹ Επιπλέον, σε διασταυρούμενες μελέτες διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα στο πλάσμα από άλλους φλεγμονώδεις δείκτες όπως οι διαλυτές πρωτεΐνες ST2, ή η πεντραξίνη 3¹².

Φλεγμονή του ενδοθηλίου της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και βιοδιαθεσιμότητα του NO

Η συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση επάγεται από τα συνοδά νοσήματα και επηρεάζει το στεφανιαίο μικροαγγειακό ενδοθήλιο όπως προκύπτει από πρόσφατες μελέτες σε δείγματα βιοψίας ασθενών με ΚΑΔΚΕ, έτσι τα μόρια προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα (VCAM) και η E-σελεκτίνη φάνηκε να εκφράζονται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων⁶. Η έκφραση των μορίων οδηγεί στην ενεργοποίηση και μετανάστευση υπενδοθηλιακά των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι επίσης γνωστό ότι προκαλούν ενδοθηλιακή παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μέσω ενεργοποίησης της νικοτιναμιδοαδενινονουκλεοτιδικής φωσφορικής οξειδάσης (NADPH) Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει το υψηλό οξειδωτικό στρες, το οποίο πρόσφατα οπτικοποιήθηκε σε μυοκάρδιο ασθενών με ΚΑΔΚΕ με ειδικές χρώσεις¹³.

Εκτός από τις συνοδές παθήσεις που επάγουν τη συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση όπως ο Σ.Δ., και οι φυσιολογικές διαδικασίες επίσης όπως η γήρανση, μπορεί να ενισχύσει άμεσα την ενδοθηλιακή παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αυξημένη γλυκόζη προκαλεί μιτοχονδριακό κατακερματισμό, και δυσλειτουργία στην παραγωγή ROS και νιτροτυροσίνης. Η ενδοθηλιακή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία επίσης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται με την ηλικία¹⁴.

Ως αποτέλεσμα της μικροαγγειακής ενδοθηλιακής φλεγμονής των στεφανιαίων, η απόκριση στην ακετυλοχολίνη (αγγειοδιαστολή) μειώθηκε σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και η μειωμένη αγγειοδιαστολή σχετίζεται με τη διαστολική δυσλειτουργία της αρ. κοιλίας. Αρκετές πρόσφατες μελέτες υπογράμμισαν τη σημασία μιας ανεπαρκούς συστηματικής αγγειοδιασταλτικής απάντησης στη μειωμένη αντοχή στην άσκηση των ασθενών με ΚΑΔΚΕ¹⁵. Πρόσφατα η περιφερική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναγνωρίστηκε επίσης ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της έκβασης των ασθενών με ΚΑΔΚΕ, αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη αιτιολογικής συμμετοχής της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε ΚΑΔΚΕ¹⁶.

Χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα NO και δραστηριότητα PKG

Μαζί με το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, στα μυοκαρδιακά κύτταρα η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα του NO και τα υψηλά επίπεδα υπεροξυνιτρικού προδιαθέτουν στη μείωση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) από τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC). Τόσο το χαμηλό cGMP όσο και η χαμηλή δραστηριότητα της PKG αποδείχθηκαν πρόσφατα σε μυοκαρδιακό ιστό ασθενών με ΚΑΔΚΕ¹⁷. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτέλεσε η αδυναμία του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (BNP) στην εξομάλυνση των επιπέδων της cGMP με τη μεσολάβηση της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC). Αυτή η αδυναμία σχετίζεται με το χαμηλό διαστολικό τοιχωματικό stress που υπάρχει σε μια συγκεντρικά αναδιαμορφωμένη αριστερή κοιλία και συμφωνεί με τα χαμηλά επίπεδα BNP που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ και ενισχύει τη χρήση του αναστολέα νεπριλυσίνης των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor –ARNI) μειώνοντας την αποδομή του BNP¹⁸.

Μειωμένη δραστηριότητα ΡΚG και υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, χάλαση και δυσκαμψία

Έχει παρατηρηθεί σε πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες ότι η ΡΚG λειτουργεί ως τροχοπέδη για την μυοκαρδιακή υπερτροφία¹⁹. Σε ασθενείς με διαβητική μυοκαρδιοπάθεια και συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αρ. κοιλίας, η θεραπεία με σιλντεναφίλη η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα της μυοκαρδιακής ΡΚG μέσω της αναστολής της διάσπαση της cGMP από την 5 φωσφοδιεστεράση (PDE5) φάνηκε ότι μειώνει τη σχέση μάζας αρ. κοιλίας / όγκου²⁰, πρόσφατα επίσης φάνηκε ότι η χαμηλή δραστηριότητα της μυοκαρδιακής ΡΚG σε ΚΑδΚΕ συσχετίζεται με μεγαλύτερη διάμετρο των μυοκαρδιακών κυττάρων¹⁷. Μια παρόμοια σχέση μεταξύ μυοκαρδιακής δραστηριότητα της ΡΚG και της υπερτροφίας των μυοκαρδιακών κυττάρων ήταν επίσης προφανής σε ασθενείς με αορτική στένωση, οι οποίοι είχαν χαμηλή μυοκαρδιακή δραστηριότητα της ΡΚG και υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων όταν συνυπήρχε και σακχαρώδης διαβήτης²¹.

Η ελλιπής σηματοδότηση του NO-cGMP-PKG από το ενδοθήλιο στο μυοκάρδιο επηρεάζει επίσης τη χάλαση του μυοκαρδίου. Σε απομονωμένα παρασκευάσματα καρδιακού μυός, η απώλεια του ενδοκαρδιακού ενδοθηλίου καθυστερεί την εμφάνιση της χάλασης²².

Επίσης εκτός από τις επιπτώσεις στην μυοκαρδιακή χάλαση, η σηματοδότηση του NO-cGMP- -PKG από το ενδοθήλιο στο μυοκάρδιο ρυθμίζει και τη δυσκαμψία του μυοκαρδίου. Εγχύσεις στα στεφανιαία NO μείωσε οξέως τη διαστολική δυσκαμψία της αριστερής κοιλίας σε φυσιολογικούς ανθρώπους καθώς και στη στένωση της αορτής, και στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια²³. Η χρόνια αναστολή της NO συνθετάση σε αρουραίους προκαλεί μετατόπιση προς τα αριστερά της διαστολικής καμπύλης πίεσης-όγκου σε αντίθεση όταν χορηγείται ενδοθηλιακή NO συνθετάση προκαλείται εξασθένηση της διαστολικής δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ένα αρουραίου με ΚΑδΚΕ²⁴.

Δυσκαμψία μυοκαρδιακών κυττάρων και ίνωση συμβάλλουν στη διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου

Μια πρόσφατη ιστολογική μελέτη μυοκαρδίου με ΚΑδΚΕ έδειξε υψηλότερη έκφραση του κολλαγόνου τύπου I και περισσότερη διασταυρούμενη διασύνδεση του κολλαγόνου, που είχε σαν αποτέλεσμα τη διαστολική δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, αυτό οφείλεται σύμφωνα με τους ερευνητές στη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες εξαιτίας του αυξητικού παράγοντα (transforming growth factor B) TGFβ που απελευθερώνεται από τα μονοκύτταρα, τα οποία έχουν μεταναστεύσει εκεί λόγω της φλεγμονής μέσω του μικροαγγειακού ενδοθηλίου. Επίσης η μικροαγγειακή φλεγμονή ευνοεί άμεσα τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες λόγω της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας NO²⁵.

Αυξημένο μυοκαρδιακό μεταφορτίο

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η πιο συχνή πάθηση σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ. Παρά το γεγονός ότι η αρτηριακή υπέρταση έχει

συσχετισθεί με το οξειδωτικό στρες και την αγγειακή φλεγμονή, η αρτηριακή υπέρταση συνήθως θεωρείται ότι επάγει την ΚΑδΚΕ μέσω αυξημένου μεταφορτίου. Το νέο πρότυπο δίνει έμφαση στη μικροαγγειακή φλεγμονή, η οποία μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μυοκαρδιακού NO το οποίο με τη σειρά του μειώνει την προστασία από τα προϋπερτροφικά ερεθίσματα που προκαλούνται από το αυξημένο μεταφορτίο. Αυτή η διαδικασία υποστηρίζεται από τα ακόλουθα επιχειρήματα:

1. Σε όλες τις μεγάλες μελέτες της ΚΑδΚΕ περιλαμβάνονται ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που έχουν αυξημένη συστολική πίεση αλλά φυσιολογική διαστολική πίεση. Στην ΚΑδΚΕ οι διαστάσεις της αρ κοιλίας είναι μικρές και, ειδικά όταν υπάρχει υπερτροφία η αριστερή κοιλία λειτουργεί με μια ευνοϊκή σχέση σύμφωνα με το νόμο του Laplace. Ως εκ τούτου η συστολική τοιχωματική τάση, παραμένει χαμηλή παρά την αύξηση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας²⁶.
2. Σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συνεισφορά των μεταβολικών νοσημάτων στην ανάπτυξη της ΚΑδΚΕ από ό,τι της αρτηριακής υπέρτασης. Στοregistry της MONICA, η διάταση του αριστερού κόλπου συσχετιζόταν έντονα με την παχυσαρκία, λιγότερο με την ηλικία και δεν είχε σχέση με αρτηριακή υπέρταση²⁷. Στην ALL-HAT, (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) η οποία είχε συμπεριλάβει 40.000 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου, σημαντικά βασικά χαρακτηριστικά στην διάκριση της ΚΑμΚΕ ή ΚΑδΚΕ ήταν, αντίστοιχα, ένα ιστορικό στεφανιαίας νόσου που ευνοούσε την ΚΑμΚΕ και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος που ευνοούσε την ΚΑδΚΕ. Σε αντίθεση, η συστολική ή η διαστολική αρτηριακή πίεση δε διαφοροποιήθηκαν στην ανάπτυξη της ΚΑμΚΕ ή της ΚΑδΚΕ²⁸.
3. Η συμμετοχή και άλλων καρδιακών κοιλοτήτων, πλην της αριστερής κοιλίας στην ΚΑδΚΕ είναι επίσης ένα ισχυρό επιχείρημα για την μικροαγγειακή φλεγμονώδη κατάσταση που οδηγεί στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Όταν η δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε ΚΑδΚΕ συγκριθεί με την πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, οι ασθενείς με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση έχουν υψηλότερες πιέσεις στο δεξιό κόλπο με μικρότερη διάταση του δεξιού κόλπου που συμφωνεί με την μειωμένη ενδοτικότητα του δεξιού κόλπου. Το εύρημα αυτό δεν θα μπορούσε να αποδοθεί στη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηριακής γιατί ήταν παρόμοια και στις δύο καταστάσεις, αλλά μάλλον σχετίζεται με τον υψηλό επιπολασμό της παχυσαρκίας σε ΚΑδΚΕ (46% έναντι 15%)²⁹. Παρόμοια, σε μια άλλη μελέτη συγκρίθηκαν ασθενείς με ΚΑδΚΕ και ΚΑμΚΕ, η πίεση ενσφίνωσης των πνευμονικών τριχοειδών αυξήθηκε ισόποσα, αλλά ο όγκος του αριστερού κόλπου ήταν σημαντικά μικρότερος στην ΚΑδΚΕ σε συγκριση με τον όγκο του αριστερού κόλπου στη ΚΑμΚΕ. Τέλος, στην ίδια μελέτη αξιολογήθηκε η απόδοση της δεξιάς κοιλίας και βρέθηκε να είναι ανάλογη με την απόδοσης της αριστερής κοιλίας και επίσης διαπιστώθηκε υψηλότερη τελοσυστολική ελαστικότητα της δεξιάς κοιλίας στην ΚΑδΚΕ σε σχέση με την ΚΑμΚΕ³⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
- 2) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260–9.
- 3) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al., for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
- 4) Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123:2006–13, discussion 14.
- 5) Redfield MM. Understanding “diastolic” heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:1930–1.
- 6) Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:44–52.
- 7) Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124: 2491–501.
- 8) Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010;121:1014–21.
- 9) Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882–6.
- 10) Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. *Circ Heart Fail* 2012;5:710–9.

- 11) Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fai* 2011;13:1087–95.
- 12) Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:861–9.
- 13) Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494–501.
- 14) Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;124:444–53.
- 15) Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:120–8.
- 16) Lam CS, Brutsaert DL. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1787–9.
- 17) Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126:830–9.
- 18) Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.

- 19) Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, Chang DL, Colucci WS. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998;101:812–8.
- 20) Giannetta E, Isidori AM, Galea N, et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125:2323–33.
- 21) Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151–9.
- 22) Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83:59–115.
- 23) Paulus WJ. The role of nitric oxide in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6:105–18.
- 24) Westermann D, Riad A, Richter U, et al. Enhancement of the endothelial NO synthase attenuates experimental diastolic heart failure. *Basic Res Cardiol* 2009;104:499–509.
- 25) Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:71–8.
- 26) Chirinos JA, Segers P, Gupta AK, et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardialarterial coupling in hypertension. *Circulation* 2009;119:2798–807.
- 27) Stritzke J, Markus MR, Duderstadt S, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982–9.
- 28) Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* 2008;118:2259–67.
- 29) Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–65.
- 30) Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442–51.