

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ – ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ
ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΥ ΔΙΑΜΑΝΤΩ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2019**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Παπαθανασοπούλου Διαμάντως

Εξεταστική Επιτροπή

Σιάσος, Γ. Αν. Καθηγητής, Επιβλέπων

Κυρίτση, Ε. Καθηγήτρια

Τούσουλης, Δ. Καθηγητής

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας Παπαθανασοπούλου Διαμάντως, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Παπαθανασοπούλου Διαμάντως με τίτλο «**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπόψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

Σιάσος Γ, Αν. Καθηγητής, Επιβλέπων

(Υπογραφή).....

Κυρίτση Ε, Καθηγήτρια

(Υπογραφή).....

Τούσουλης Δ, Καθηγητής

(Υπογραφή).....

Στην μητέρα μου και την αδερφή μου

Στην μνήμη του πατέρα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Τις θερμές ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω στον Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο, Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημήτριο Τούσουλη για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεράσιμο Σιάσο για την πολύτιμη βοήθειά του, την καθοδήγησή του, τις επισημάνσεις και τις χρήσιμες συμβουλές του για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας μου. Πολλές ευχαριστίες επίσης εκφράζω στην κ. Κυρίτση Ελένη, Καθηγήτρια Νοσηλευτικής Αθηνών για την υπομονετική καθοδήγηση και βοήθειά της τόσο στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής εργασίας μου, όσο και σε όλη την διάρκεια παρακολούθησης του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ και τα υπόλοιπα μέλη του Διδακτικού Προσωπικού του προγράμματος, καθώς και όλους που στάθηκαν δίπλα μου, με βοήθησαν και με στήριξαν σε αυτή μου την προσπάθεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	10
Επιδημιολογία	10
Υφιστάμενη κατάσταση στην Ελλάδα	12
Παθοφυσιολογία	15
Παθογένεση της αθηρωμάτωσης	16
Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα	19
Οξέα ή ασταθή ισχαιμικά στεφανιαία σύνδρομα	21
Χρόνια σταθερή στηθάγχη και σιωπηρή απόφραξη	22
Μη αθηρωματικές αιτίες μυοκαρδιακής ισχαιμίας στεφανιαίας αιτιολογίας	23
Κλινική Εικόνα	24
Σταθερή στεφανιαία νόσος	24
Οξέα στεφανιαία σύνδρομα	27
Παράγοντες κινδύνου	29
Πρόγνωση	40
ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	41
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	43
Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	45
Λευκά αιμοσφαίρια (Ουδετερόφιλα προς Λεμφοκύτταρα – NLR)	45
Ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1)	47
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
ΣΚΟΠΟΣ	51
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	51
Δείγμα της μελέτης	51
Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη	52
Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη	52
Στατιστική ανάλυση	53
Βιοηθική και δεοντολογία της έρευνας	53
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	54
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	64
Περιορισμοί της μελέτης	72
Συμπεράσματα	72

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	74
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτων παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο έχει μειωθεί αρκετά και αυτό οφείλεται στην τροποποίηση των προδιαθεσικών παραγόντων όπως και στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή της.

Το βασικό αίτιο των στεφανιαίων συνδρόμων είναι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λιπιδίων και φλεγμονωδών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα με αποτέλεσμα την προοδευτική στένωση του αυλού και τη μείωση της αιματικής ροής.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και της αθηρωμάτωσης. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται στους τροποποιήσιμους και τους μη τροποποιήσιμους. Στους τροποποιήσιμους ανήκουν το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η διατροφή δυτικού τύπου, το άγχος και η κατάθλιψη ενώ στους μη τροποποιήσιμους ανήκουν το φύλο, η ηλικία, η φυλή και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Η σταθερή στεφανιαία νόσος είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από επεισόδια αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή υποξίας. Πρώιμες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου επί των πλείστων, αποτελούν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μικροαγγειακή νόσος, που παράλληλα σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Ωστόσο, η πρόγνωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπορεί να ποικίλει σημαντικά, ανάλογα με τα βασικά κλινικά, λειτουργικά και ανατομικά χαρακτηριστικά.

Η φυσική πορεία της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπορεί να επηρεαστεί και να αλλάξει από τη δυναμική συνέργεια της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνεται (αντιισχαιμικά, αντιθρομβωτικά, αντιυπερτασικά, λιπιδαιμικά φάρμακα) σε συνδυασμό με τις παρεμβάσεις επαναιμάτωσης, καθώς και με την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Στην αξιολόγηση της νόσου καθώς και στην ανάπτυξη θεραπευτικών μοντέλων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες, οι οποίοι

ταξινομούνται με βάση την προοριζόμενη χρήση τους ως διαγνωστικές ή προγνωστικές εξετάσεις.

Η φλεγμονή διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και κατ' επέκταση των καρδιαγγειακών παθήσεων και της στεφανιαίας νόσου.

Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τα λευκά αιμοσφαίρια και το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) βοηθούν στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση τους.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει αν η συστηματική φλεγμονή εκτιμώμενη με τους δείκτες φλεγμονής (λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα-NLR, ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 / ICAM-1, ιντερλευκίνη-6) σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο μετά από αγγειοπλαστική.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου, στους παράγοντες κινδύνου, στη διάγνωση, τα συμπτώματα και στους δείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με την πρόβλεψη και πρόγνωση της.

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της παρούσας εργασίας, το υλικό και η μέθοδος της μελέτης, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα και η συζήτηση αυτών, καθώς και τα συμπεράσματα. Επίσης παρατίθεται η περίληψη της εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα καθώς και οι βιβλιογραφικές αναφορές.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Επιδημιολογία

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτων παγκοσμίως. Τις τελευταίες δεκαετίες, η θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο μειώνεται, ενώ παράλληλα το προσδόκιμο ζωής παρουσιάζει άνοδο.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό Υγείας, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου, αριθμώντας πάνω από 4,3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Στις ΗΠΑ, κάθε χρόνο οι θάνατοι φθάνουν τις 500.000 – 700.000 και οφείλονται στο έμφραγμα, στις επιπλοκές του και στην καρδιακή ανεπάρκεια που αυτό προκαλεί.

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν επίσης την κύρια αιτία θανάτου, αριθμώντας πάνω από 2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Σχεδόν οι μισοί (42%) από όλους τους θανάτους οφείλονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ειδικότερα, στις μεν γυναίκες σε ποσοστό 38% των θανάτων και στους δε άνδρες σε ποσοστό 45% των θανάτων.

Στην Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τη στεφανιαία θνητότητα κυμαίνονται περίπου σε 105 θανάτους ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού και 45 θανάτους ανά 100.000 γυναικείου πληθυσμού, γεγονός που δίνει στην Ελλάδα μια σχετικά υψηλή θέση στη σειρά κατάταξης με βάση τα συνολικά Ευρωπαϊκά δεδομένα [1].

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό είναι πως το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο λαμβάνει χώρα σε χαμηλού – μεσαίου οικονομικού επιπέδου χώρες και η συχνότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι η ίδια. Εκτιμάται, πως κατά το έτος 2030 ο αριθμός των ατόμων που θα αποβιώσουν από καρδιαγγειακή νόσο θα αγγίξει τα 23,3 εκατομμύρια άτομα [2].

Δεδομένα από πολυετή παρακολούθηση ασθενών στη μελέτη Framingham [3], έδωσαν τη δυνατότητα να διαπιστωθεί η συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων, όπως το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) (κλινικά αναγνωρισμένο ή μη), η σταθερή στηθάγχη, η ασταθής στηθάγχη και αιφνίδιοι και μη αιφνίδιοι θάνατοι από στεφανιαία νόσο [4-6].

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αυξάνει με την ηλικία. Στα άτομα ηλικίας 40 ετών, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια της

ζωής ήταν 49% στους άνδρες και 32% στις γυναίκες, ενώ για εκείνους που φθάνουν τα 70 έτη, ο κίνδυνος κατά τη διάρκεια της ζωής ήταν 35% στους άνδρες και 24% στις γυναίκες. Στο σύνολο των στεφανιαίων συμβαμάτων, η συχνότητα εμφάνισής τους αυξήθηκε απότομα σε σχέση με την ηλικία, με τις γυναίκες να υστερούν σε σχέση με τους άνδρες κατά 10 χρόνια, ενώ στις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου, όπως το OEM και ο αιφνίδιος θάνατος, οι γυναίκες ήταν δεύτερες μετά από τους άνδρες, σε επίπτωση κατά 20 έτη. Η συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με το φύλο μειώθηκε σταδιακά με την αύξηση της ηλικίας [7].

Στις ηλικίες 65-94 ετών σε σύγκριση με τις ηλικίες 35-64 ετών η συχνότητα εμφάνισης ήταν υπερδιπλάσια για τους άνδρες και τριπλασιάστηκε στις γυναίκες, αντίστοιχα. Οι σοβαρές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου ήταν σπάνιες στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Αντίθετα, οι εκδηλώσεις αυτές ήταν σημαντικά υψηλότερες μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές [4].

Όσον αφορά στις ηλικίες κάτω των 65 ετών, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης όλων των στεφανιαίων επεισοδίων στους άνδρες (12 ανά 1.000), ήταν μεγαλύτερη από το ποσοστό όλων των άλλων συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (7 ανά 1.000). Στις γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας, αυτό ισοδυναμούσε με το ποσοστό των άλλων γεγονότων (5 ανά 1.000). Πέρα από την ηλικία των 65 ετών, η στεφανιαία νόσος ήταν ακόμη επικρατέστερη.

Τα στεφανιαία συμβάντα περιλάμβαναν το 33% έως το 65% των αθηρωματικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους άνδρες και το 28% έως το 58% στις γυναίκες. Επίσης, η στηθάγχη ήταν συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Στις γυναίκες ηλικίας <75 ετών, η στηθάγχη ήταν συχνότερη από το OEM ως την αρχική παρουσίαση της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, η εμφάνιση στηθάγχης στις γυναίκες ήταν πιο πιθανή να είναι ανεπίπλεκτη σε ποσοστό 80%, ενώ συχνά παρατηρήθηκε στηθάγχη στους άνδρες μετά από OEM σε ποσοστό 66%. Το OEM επικρατούσε σχεδόν σε όλες τις ηλικίες στους άνδρες, και ιδιαιτέρως σε αυτούς τους οποίους προηγουμένως είχε παρουσιαστεί ανεπίπλεκτη στηθάγχη σε ένα ποσοστό 20% των περιστατικών. Το ποσοστό ήταν ακόμη χαμηλότερο για σιωπηλό ή μη αναγνωρισμένο OEM [5,6].

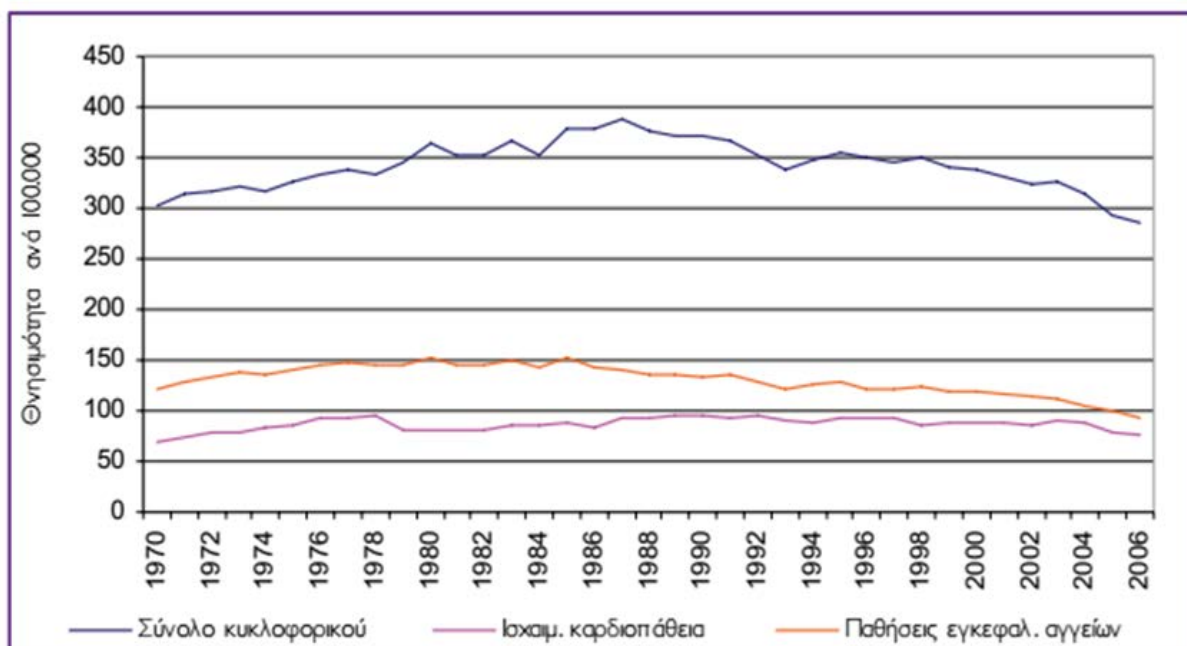
Σε μια μελέτη του 2014 του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO), όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 49 χώρες στην Ευρώπη και στη Βόρεια Ασία,

διαπιστώθηκε πως 4 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν σε καρδιαγγειακά νοσήματα [8]. Στην Ινδία, η στεφανιαία νόσος δεν μπορεί να εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, ενώ στην Κίνα, οι τάσεις των παραγόντων κινδύνου συμβάλουν στην εμφάνιση των συμβαμάτων. Για παράδειγμα, η δραματική αύξηση της θνητότητας από στεφανιαία νόσο στο Πεκίνο οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης. Στη Λατινική Αμερική, τα ποσοστά της στεφανιαίας νόσου μειώθηκαν λιγότερο από ότι στις ΗΠΑ, λόγω των ανθυγιεινών συνηθειών όσον αφορά στη σωματική άσκηση, την παχυσαρκία και το κάπνισμα, στοιχεία που ενισχύουν αυτές τις διαφορές [3].

Υφιστάμενη κατάσταση στην Ελλάδα

Η προτυποποιημένη κατά ηλικία θνησιμότητα από νοσήματα κυκλοφορικού κατά τη δεκαετία του 1960 στην Ελλάδα ήταν η χαμηλότερη στην Ευρώπη [9]. Σημείωσε διαχρονικά, σημαντική αύξηση μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980 και στη συνέχεια αισθητή μείωση.

Η μείωση είναι μεγαλύτερη όσον αφορά στην προτυποποιημένη θνησιμότητα από παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων, ενώ η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια φαίνεται διαχρονικά περισσότερο σταθερή, με τάσεις μείωσης μόλις τα δύο τελευταία χρόνια (εικόνα 1).



Πηγή: WHO, European Health for All Database 2008.

Εικόνα 1-Προτυποποιημένη θνησιμότητα από νοσήματα του κυκλοφορικού στην Ελλάδα, 1970-2006⁹.

Η κατά ηλικία θνησιμότητα από τις δύο αυτές κατηγορίες νοσημάτων φαίνεται στον πίνακα 1.

Ηλικία	Θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους της ίδιας ηλικίας
0-14	0
15-29	2,6
30-44	15,9
45-59	84,2
60-74	221,3
75+	1024,4

Πηγή: Τούντας και συν. 2007.

Πίνακας 1: Κατά ηλικία θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στην Ελλάδα, 2004.⁹

Διαπιστώνεται η ύπαρξη υψηλής θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια ήδη από τις ηλικίες 45-59 ετών, καθώς και η σημαντική θνησιμότητα από την ίδια νόσο στην ηλικία των 30-44 ετών [9].

Την περίοδο 1970-2004, η αύξηση της θνησιμότητας στη χώρα μας έφτασε 27,8%, έναντι μείωσης μεταξύ 42% και 69,3% των άλλων ευρωπαϊκών χωρών.

Επικεντρώνοντας μόνο στις ηλικίες κάτω των 65 ετών η Ελλάδα το 2004, παρουσίαζε πλέον την υψηλότερη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στη Δυτική Ευρώπη, διπλάσια από την αντίστοιχη των μεσογειακών και των περισσότερων άλλων δυτικοευρωπαϊκών χωρών [9].

Σε ότι αφορά στη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, η Ελλάδα έχει μέση θνησιμότητα σε σχέση με τις άλλες δυτικοευρωπαϊκές χώρες, η οποία εντούτοις είναι υψηλότερη από όλες τις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Η προτυποποιημένη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, σε αντίθεση με ότι συνέβη στις περισσότερες χώρες της Δυτικής Ευρώπης, σημείωσε διαχρονικά αύξηση στην Ελλάδα. Σε σύγκριση με τα ευρωπαϊκά δεδομένα (πίνακας 2), η Ελλάδα φαίνεται να παρουσιάζει έναν ιδιαίτερα υψηλό δείκτη θνησιμότητας από παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων, χαμηλότερο μόνο από τον αντίστοιχο της Πορτογαλίας [9].

Χώρα	Θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους
Αυστρία (2006)	107,7
Βέλγιο (1997)	82,1
Γαλλία (2004)	41,6
Γερμανία (2004)	110,1
Δανία (2001)	111,5
Ελλάδα (2006)	76,3
Ισπανία (2005)	56,3
Ιταλία (2002)	72,4
Μ. Βρετανία (2005)	106,1
Νορβηγία (2005)	79,1
Ολλανδία (2004)	64,0
Πορτογαλία (2004)	56,9
Σουηδία (2004)	104,6
Φινλανδία (2005)	142,0

Πηγή: WHO, European Health for All Database 2008.

Πίνακας 2: Προτυποποιημένη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στο σύνολο του πληθυσμού, σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες⁹.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μελέτης του Ελληνικού Ιδρύματος Καρδιολογίας (ΕΛ.Ι.ΚΑΡ.), σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης [9].

- Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η αύξηση του καπνίσματος των γυναικών κάτω των 50 ετών.
- 45% των καπνιστών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 50 και είναι από τα υψηλότερα που καταγράφονται στον ευρωπαϊκό χώρο.
- Ένας στους πέντε Έλληνες είναι παχύσαρκος.
- Το 40% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι.
- Το 74% των ατόμων με περίσσεια σωματικού βάρους δηλώνουν πεπεισμένοι ότι έχουν φυσιολογικό βάρος.
- Μόνο το 8% των ερωτηθέντων θεωρεί την παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Το 33% θεωρεί ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούνται από το άγχος.

- Μόνο το 50% γνώριζε ότι έχει υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.

Η εικόνα που προκύπτει από τα παραπάνω για τον κίνδυνο των Ελλήνων από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι απογοητευτική και εξηγεί γιατί χάνουμε συνεχώς έδαφος μεταξύ των ευρωπαίων με υψηλό προσδόκιμο επιβίωσης. Από τη δεύτερη θέση πριν από λίγα χρόνια η χώρα μας βρίσκεται ήδη στην ενδέκατη θέση [9].

Παθοφυσιολογία

Τα στεφανιαία αγγεία αιματώνουν τον καρδιακό μυ και τον τροφοδοτούν με οξυγόνο και με τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την άρτια λειτουργία του. Ο όρος “στεφανιαία νόσος” χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη στένωση των αγγείων αυτών. Το βασικό αίτιο της στεφανιαίας νόσου και κατ’ επέκταση των στεφανιαίων συνδρόμων είναι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Η αθηρωμάτωση είναι μια χρόνια, πολυεστιακή, ανοσοφλεγμονώδης και ινωδοϋπερπλαστική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση φλεγμονωδών κυττάρων, λιπιδίων και χοληστερόλης στα τοιχώματα των αγγείων, οδηγώντας στην πάχυνση και στένωση αυτών, μειώνοντας την αιματική τους ροή [2,10,11].

Η εξελικτική πορεία της αθηρωμάτωσης είναι προοδευτικά επιδεινούμενη και χαρακτηρίζεται από μεγάλες περιόδους υφέσεων, οι οποίες διακόπτονται απότομα από περιόδους εξάρσεων. Στην πρόοδο και εξέλιξη της νόσου συμμετέχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί. Ο πρώτος μηχανισμός χαρακτηρίζεται από την σταθερή και προοδευτική στένωση του αγγειακού αυλού, λόγω εναπόθεσης λιπιδίων στην αθηρωματική πλάκα ενώ ο δεύτερος μηχανισμός από αιφνίδια και απότομη πρόκληση δυναμικής επιδείνωσης της αγγειακής στένωσης λόγω θρόμβωσης και αγγειόσπασμου. Έτσι, οι συμπτωματικές στεφανιαίες βλάβες περιέχουν μια ανάμειξη αυτών των δύο μηχανισμών χρόνιας αθηροσκλήρωσης και οξείας θρόμβωσης. Για αυτόν τον λόγο, συχνά προτιμάται ο όρος αθηροθρόμβωση έναντι του όρου αθηροσκλήρωση. Σε γενικές γραμμές πάντως, η αθηρωμάτωση υπερισχύει στις βλάβες που προκαλούν χρόνια σταθερή στηθάγχη, ενώ η θρόμβωση αποτελεί το απαραίτητο στοιχείο των ένοχων βλαβών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων (ΟΣΣ). Ο θρόμβος στην περίπτωση του εμφράγματος με ανάρση του διαστήματος ST

(STEMI) είναι πλούσιος σε ινική και αποφράσσει πλήρως το ένοχο αγγείο, ενώ στην περίπτωση του εμφράγματος χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) είναι πλούσιος σε αιμοπετάλια και αποφράσσει μερικώς ή διαλειπόντως πλήρως τον αγγειακό αυλό.

Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα οφείλονται στις ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες, οι οποίες διαφέρουν σημαντικά από τις σταθερές αθηρωματικές πλάκες της χρόνιας σταθερής στηθάγχης, τόσο από άποψη δομής όσο και από άποψη λειτουργικότητας. Οι ευάλωτες για ρήξη πλάκες έχουν λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο και πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα, μικρή συγκέντρωση λείων μυϊκών κυττάρων και πολύ υψηλή συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων (στις ραγείσες πλάκες η συγκέντρωση των μακροφάγων είναι έξι με εννέα φορές μεγαλύτερη). Η ινώδης κάψα είναι πλούσια σε ίνες κολλαγόνου τύπου I, γεγονός που της προσφέρει ανθεκτικότητα στις αναπτυσσόμενες τοιχωματικές τάσεις. Η ακεραιότητά της, φυσιολογικά ισορροπεί ανάμεσα στη δράση των αυξητικών παραγόντων του κολλαγόνου και των πρωτεασών που αποδομούν τις ίνες αυτές. Τα μακροφάγα ενεργοποιούν τις πρωτεάσες και οδηγούν σε εξασθένηση της κάψας με συνοδό διάβρωση και ρήξη της.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ευπάθεια της πλάκας είναι το μέγεθος αυτής και η εντόπισή της, η αναπτυσσόμενη κυκλοτερής τοιχωματική τάση και η επίδραση της αιματικής ροής πάνω στην επιφάνεια της πλάκας [12].

Παθογένεση της αθηρωμάτωσης

Το ενδοθήλιο έχει ενεργό συμμετοχή στην αθηρωμάτωση. Είναι μια λεπτή μονοκυτταρική στοιβάδα που καλύπτει όλη την έσω επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων, διαχωρίζοντας το αίμα από τους ιστούς. Δεν είναι ένα ανενεργό όργανο αλλά αντιδρά σε κάθε φυσικό ή χημικό ερέθισμα με την απελευθέρωση του κατάλληλου συστατικού με το οποίο διατηρείται η αγγειοκινητική ισορροπία και η ομοιόσταση αγγείων και ιστού. Η λειτουργία του δεν είναι μόνο αυτοκρινής αλλά παρακρινής και ενδοκρινής. Με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζει τα λεία μυϊκά κύτταρα, παράγοντας σύσπαση ή χάλαση και έτσι αγγειοσύσπαση ή αγγειοχάλαση [13].

Το ενδοθήλιο ρυθμίζει την ομοιόσταση μέσω της ρύθμισης της παραγωγής προθρομβωτικών και αντιθρομβωτικών συστατικών, ινοδωλυτικών και αντιίνοδωλυτικών. Επίσης, επεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και

στη μετανάστευση, στη συγκόλληση των λευκοκυττάρων και στην ενεργοποίηση στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διαδικασίες.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο παράγουν οξειδωτικό stress που αλλάζει τις ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων και οδηγεί σε αυτό που αναφέρεται ως ενδοθηλιακή «δυσλειτουργία» ελαττώνοντας την ικανότητα για τη διατήρηση της ομοιόστασης και οδηγώντας στην ανάπτυξη παθολογικής φλεγμονώδους διαδικασίας και αγγειακής νόσου [13].

Υπάρχουν διαφορετικές τεχνικές για την εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργικής δραστηριότητας που εξαρτώνται από την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και την αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα.

Το μονοξείδιο του αζώτου απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σαν αντίδραση στην τάση που αυτά δέχονται από την ροή του αίματος και από ερεθίσματα που ενεργοποιούν διάφορους υποδοχείς. Μετά τη διάχυση από το ενδοθήλιο στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, το μονοξείδιο του αζώτου αυξάνει την ενδοκυτταρική κυκλική γουανοσίνη –μονοφοσφορική μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου γουανική-κυκλάση οδηγώντας σε χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων [13]. Το μονοξείδιο του αζώτου έχει επίσης αντιθρομβωτικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, αναστέλλει την συγκόλληση των λευκοκυττάρων και επηρεάζει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου [14,15,16].

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμβάλει στην έναρξη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και θα μπορούσε να θεωρηθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου [17].

Κατά την παθογένεση της αθηρωμάτωσης, τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος με βλάβες, θεωρείται ότι αντικαθίστανται από γειτονικά κύτταρα. Τελευταία όμως αυτή η άποψη τείνει να αντικατασταθεί από τη θεώρηση ότι αρχέγονα κύτταρα στο αίμα και στον έξω χιτώνα συνεισφέρουν στην επούλωση του ενδοθηλίου [18].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηρωμάτωση είναι μια παθοφυσιολογική διαδικασία που ενεργοποιείται από τον θάνατο των ενδοθηλιακών κυττάρων σε ειδικές θέσεις, όπως ο διχασμός των αγγείων, και την αντικατάστασή τους από ενδοθηλιακά κύτταρα. Η διαφοροποίηση των νεοενδοθηλιακών κυττάρων σε ώριμα κύτταρα διαρκεί πολλές ημέρες με εβδομάδες κατά τη διάρκεια των οποίων LDL εναποτίθεται στον έσω χιτώνα. Μονοπύρηννα κύτταρα του αίματος προσκολλώνται στο νέο ενδοθήλιο και μεταναστεύουν στο υποενδοθηλιακό χώρο.

Εν τω μεταξύ, αρχέγονα κύτταρα από το αίμα και τον έξω χιτώνα μεταναστεύουν στον έσω, όπου και πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε νέα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Όλοι οι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση αυξάνουν τον μεταβολισμό του ενδοθηλίου, αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των πρόγονων κυττάρων και προωθούν την αποθήκευση λείων μυϊκών κυττάρων και μακροφάγων στις βλάβες. Έτσι, τα αρχέγονα κύτταρα είναι η κύρια πηγή κυττάρων υπεύθυνων για τον σχηματισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων που εμφανίζεται στα πλαίσια φλεγμονής [19,20].

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι βασικοί ρυθμιστές της φλεγμονώδους αντίδρασης. Παρέχουν σε σταθερές συνθήκες μια αντιφλεγμονώδη και αντιπηκτική επιφάνεια. Ωστόσο, στην περίπτωση τραυματισμού ή φλεγμονής τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν τη συγκόλληση και μετανάστευση των φλεγμονωδών κυττάρων, καθώς και την ανταλλαγή υγρών από το αίμα στον τραυματισμένο ιστό. Έτσι, η έκφραση των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου, οι κυτοκίνες και οι αλλαγές στην διαπερατότητα χρειάζεται να ρυθμιστούν καλά για να ελεγχθεί η φλεγμονή.

Η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από την διήθηση του ιστού από ουδετερόφιλα και στη συνέχεια μονοκύτταρα/μακροφάγα. Για επιτυχή αναγέννηση ιστού και επούλωση, η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση πρέπει να ανασταλεί ενεργά. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται λύση της φλεγμονής [21].

Η φλεγμονή διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση των στεφανιαίων συνδρόμων και αποτελεί βασικό παράγοντα για την παθογένεση, έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης [22,23,24]. Μονοκύτταρα και μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα συνεισφέρουν στην έναρξη, ανάπτυξη και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας μέσω της απελευθέρωσης ποικίλων προφλεγμονωδών κυτοκινών [25].

Οι κυτοκίνες αυξάνουν τα ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης, αναδομούν τα λευκοκύτταρα και ευνοούν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Οι κυτοκίνες δρουν συστηματικά και ενεργοποιούν την αντίδραση οξείας φάσης, ρυθμίζουν θετικά τις πρωτεΐνες που σχετίζονται με προφλεγμονώδη και προθρομβωτικά στάδια. Η έκφραση του ιστικού παράγοντα από τα φλεγμονώδη κύτταρα δυνητικά ευνοεί τον σχηματισμό θρόμβου μετά την ρήξη της πλάκας, οδηγώντας σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα [26,27].

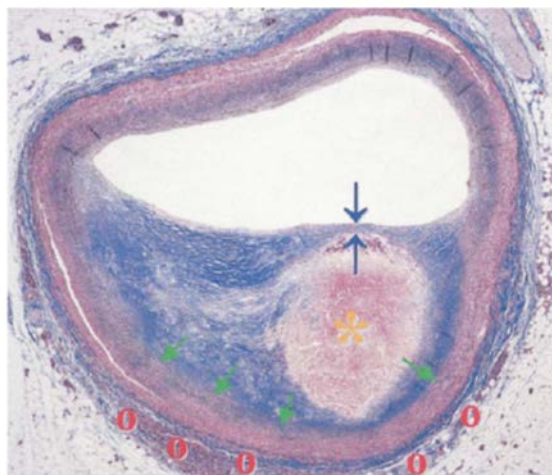
Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα

Ευάλωτες ονομάζονται οι πλάκες με αυξημένο κίνδυνο για τη δημιουργία θρόμβου με συνέπεια την αρτηριακή απόφραξη, μερική ή ολική. Η δημιουργία θρόμβου μπορεί να οφείλεται στη ρήξη, τη διάβρωση ή την ύπαρξη ασβεστοποιημένου όζου στην πλάκα. Τα κριτήρια που έχουν προταθεί για τον προσδιορισμό μιας πλάκας ως ευάλωτης είναι τα ακόλουθα:

- Ενεργός φλεγμονή (δήθηση από μονοκύτταρα/μακροφάγα και ενίοτε T-λεμφοκύτταρα, παρουσία μεταλλοπρωτεϊνών).
- Λεπτή και πτωχή σε κολλαγόνο ινώδης κάψα.
- Μεγάλος και μαλακός λιπώδης πυρήνας.
- Διάβρωση του ενδοθηλίου με επιφανειακή συσσώρευση αιμοπεταλίων.
- Ρωγμή στην αθηρωματική πλάκα.
- Στένωση >50% μετρηθείσα με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα.
- Λαμπερό κίτρινο χρώμα (αγγειοσκοπικό εύρημα).
- Αιμορραγία μέσα στην πλάκα.
- Θετική (εξωτερική) αναδιαμόρφωση του αγγείου.
- Φλεγμονή και νεοαγγείωση του έξω χιτώνα.

Ο κίνδυνος για ρήξη της πλάκας σχετίζεται με τις ενδογενείς ιδιότητες της πλάκας (ευάλωτη σε ρήξη πλάκα) και τις εξωγενείς δυνάμεις που δρουν στην πλάκα (πυροδότηση της ρήξης). Η ρήξη της πλάκας συμβαίνει στα σημεία όπου η ινώδης κάψα είναι πιο λεπτή, με μεγαλύτερη δήθηση από μακροφάγα και συνεπώς πιο αδύναμη.

Το μέγεθος και η σύνθεση του αθηρωματικού πυρήνα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας. Παθολογοανατομικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι σε τομές με ρήξη της πλάκας κατόπιν εμφράγματος του μυοκαρδίου ανευρίσκεται μεγαλύτερου μεγέθους πυρήνας από ότι σε τομές με άθικτη επιφάνεια [28] (Εικόνα 2)



Εικόνα 2: Ευμεγέθους λιπώδης πυρήνας σε ευάλωτη πλάκα. Παθολογοανατομικό παρασκεύασμα. Από άρθρο των ErlingFalk και συν. στο *J AmCollCardiol* 2006;47:C7-12.

Επίσης, η σταθερότητα του πυρήνα εξαρτάται από τη σύνθεση των λιπιδίων και τη θερμοκρασία. Η περιεκτικότητα σε χολεστερυλεστέρες μαλακώνει τον πυρήνα [29,30].

Ενεργοποιημένα αφρώδη μακροφάγα διηθούν τις ινώδεις κάψες που έχουν υποστεί ρήξη δημιουργώντας έτσι μια συνεχιζόμενη φλεγμονώδη εξεργασία στο σημείο της ρήξης της πλάκας [31,32]. Οι ένοχες βλάβες ασθενών με οξύ ισχαιμικό σύνδρομο περιείχαν σημαντικά περισσότερα μακροφάγα σε σχέση με τις ένοχες βλάβες ασθενών με σταθερή στηθάγχη.

Τα μακροφάγα μπορούν να καταβολίζουν την εξωκυττάρια ουσία με φαγοκυττάρωση ή με έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και να αποδυναμώνουν την ινώδη κάψα προδιαθέτοντας την σε ρήξη [33]. Ακόμη, τα μακροφάγα μπορούν να μεταβολίζουν το κολλαγόνο, βασικό στοιχείο της ινώδους κάψας και υπεύθυνο για την αντοχή της, με ταυτόχρονη έκκριση μεταλλοπρωτεϊνάσων, όπως οι MMP-1 και MMP-9 [34].

Όσον αφορά στην ανάπτυξη τοιχωματικής τάσης στην επιφάνεια της ινώδους κάψας και ξαφνικής ρήξης της, ρόλο έχει η επαναλαμβανόμενη άσκηση πίεσης από την ροή αίματος [35]. Πιθανότατα για αυτό τον λόγο η ελάττωση της αρτηριακής πίεσης θεωρείται ότι έχει ευνοϊκή επίδραση στην εξέλιξη της πλάκας και μειώνει τον κίνδυνο ρήξης [36]. Όπως αναφέρεται και στον νόμο του Laplace, όσο υψηλότερη είναι η πίεση του αίματος και όσο μεγαλύτερη η διάμετρος του αυλού του αγγείου, τόσο μεγαλύτερη τάση αναπτύσσεται στο τοίχωμά του. Για

αυτό και μελέτες δείχνουν πως οι περισσότερες ινώδεις κάψες είχαν ραγεί στο σημείο που εφαρμόστηκε η μεγαλύτερη τοιχωματική τάση [37].

Οι πλάκες που παρουσιάζουν ήπια ή μέτρια στένωση δέχονται μεγαλύτερη τάση και ίσως είναι πιο επιρρεπής σε ρήξη. Επίσης, σημεία που δεν προκαλούνται από την λέπτυνση της πλάκας αλλά από την τοπική επίδραση μακροφάγων, είναι και αυτά ευάλωτα ανεξάρτητα από την ασκούμενη τάση.

Σχετικά με τον σπασμό του αγγείου, συχνά συνυπάρχει με τη ρήξη ενώ η αιμορραγία και το οίδημα μέσα στις πλάκες είναι αποτέλεσμα της ρήξης των αγγείων που απαντώνται στη βάση της πλάκας [28,37,38]. Αποτέλεσμα αυτού μπορεί να είναι η αύξηση της πίεσης μέσα στην πλάκα και κατά συνέπεια η εκ των έσω ρήξη της κάψας [39].

Τέλος, η χαμηλής έντασης και η επαναλαμβανόμενη τοιχωματική τάση καθώς και η υψηλή ταχύτητα ροής αίματος στις στενωτικές βλάβες μπορεί να επηρεάσει την ενδοθηλιακή λειτουργία και να προάγει τη δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας [40].

Οξεία ή ασταθή ισχαιμικά στεφανιαία σύνδρομα

Η αθηρωματική νόσος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των ασταθών συνδρόμων της στεφανιαίας νόσου. Ο βαθμός της βλάβης προσδιορίζει τη φύση του κλινικού σταδίου. Εάν μόνο η ενδοθηλιακή επιφάνεια αλλοιώνεται το θρομβογόνο ερέθισμα περιορίζεται, χωρίς συμπτώματα και ακόλουθη ανάπτυξη αλλοίωσης. Εάν όμως η αλλοίωση είναι βαθύτερη, όπως με σχισμές, μια θρομβωτική απόφραξη επαναλαμβάνεται [41,42]. Πράγματι, μερικοί ασθενείς με ασταθή στηθάγχη μπορεί να έχουν μεταβατική απόφραξη αγγείων και ισχαιμία. Το εύρημα των στοιβαδωτών θρόμβων που καλύπτει σχισμές σε θρομβωμένες αρτηρίες, σε κάποιους ασθενείς με έμφραγμα ή αιφνίδιο θάνατο, υποδεικνύει την επαναλαμβανόμενη θρόμβωση που οδηγεί τελικά σε απόφραξη [43].

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα δύο τρίτα των ασθενών με ασταθή στηθάγχη εξελίσσονται γρήγορα σε σχέση με προηγούμενες ελαφρές αλλοιώσεις. Περίπου 70% των αλλοιώσεων ασταθούς στηθάγχης έχουν λιγότερο από 50% στένωση στο πρώτο αγγειογράφημα [44,45]. Τα κλινικά αγγειογραφικά χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με ασταθή στηθάγχη είναι όμοια με αυτά των επιπλεγμένων αλλοιώσεων σε μετέπειτα μελέτες των Levin και Fallon [46]. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν στενό αυχένα ή ανώμαλα όρια και αντιπροσωπεύουν

αλλοιώσεις της βλάβης με ή χωρίς μερικώς αποφρακτικό θρόμβο ενώ συχνή είναι και η αγγειοσύσπαση [47,48,49]. Αν και η μορφολογία των αλλοιώσεων που έχουν γίνει ασταθείς είναι χαρακτηριστική, δεν υπάρχει δυνατότητα πρόβλεψής τους.

Αγγειογραφίες που γίνονται μερικές ώρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου όταν η αρτηρία έχει επαναιματωθεί (μετά από θρομβολυτική αγωγή) δείχνουν λίμναση λόγω του θρόμβου στο σημείο της απόφραξης [50]. Εξέλκωση της αλλοίωσης σχετιζόμενης με έμφρακτο, που απεικονίζεται μετά από θρομβόλυση, οφείλεται πιθανότατα σε ρήξη της αλλοίωσης ενώ προβλέπει μια συνεχιζόμενη αστάθεια [51,52]. Οι αλλοιώσεις που προκαλούν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν μορφολογικά χαρακτηριστική αγγειογραφία, όμοια με αυτή της ασταθούς στηθάγχης. Όπως και με την ασταθή στηθάγχη, μια προοπτική αγγειογραφική μελέτη έχει δείξει ότι το 85% των σχετιζόμενων με έμφρακτο αλλοιώσεων έχουν λιγότερο από 75% διάμετρο στένωσης όταν εξετάζονται αρχικά [53].

Επιπλέον, οι ινοαθηρωματικές αλλοιώσεις με λεπτή κάψα θεωρούνται συχνά πρόδρομες της ρήξης και παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με οξεία ρήξη πλάκας και σπανιότερα σε διάβρωση. Εμφανίζονται συνήθως με <50% στένωση αυλού στον εγγύς πρόσθιο κατιόντα, αριστερή περισπωμένη και δεξιά στεφανιαία αρτηρία και σπανιότερα στις άπω αρτηρίες. Το ινοαθήρωμα με λεπτή κάψα διαφοροποιείται από την ρήξη πλάκας διότι έχει λιγότερο νεκρωτικό πυρήνα, λιγότερα μακροφάγα και κάψα πάχους <65μm, λιγότερο ασβεστοποιημένη. Φαίνεται δε, ότι η χαμηλή HDL ή η υψηλή CRP είναι παράγοντες κινδύνου [54].

Χρόνια σταθερή στηθάγχη και σιωπηρή απόφραξη

Η κλινική αγγειογραφική μορφολογία που σχετίζεται με τη χρόνια σταθερή στηθάγχη είναι όμοια με αυτή μη επιπλεγμένων αλλοιώσεων, όπως φαίνεται από διάφορες μελέτες [46]. Αυτές οι αλλοιώσεις τείνουν να έχουν λεία επιφάνεια και εμφανίζονται συμμετρικές ή έκκεντρες με μεγάλο αυχένα [55,56]. Αντιθέτως με τις μικρές, πλούσιες σε λίπος αλλοιώσεις, ευάλωτες σε διάβρωση, οι έντονα στενωμένες βλάβες τείνουν να είναι ινωτικές και σταθερές [56]. Σοβαρές στενώσεις τείνουν να εξελιχθούν σε ολοκληρωμένες θρομβωτικές αποφράξεις σχεδόν τρεις φορές πιο συχνά από λιγότερο σοβαρές βλάβες αλλά λιγότερο συχνά οδηγούν σε απόφραξη [57], λόγω της ύπαρξης πιθανότατα παράπλευρης κυκλοφορίας [58,59].

Το σύνολο των νέων στεφανιαίων γεγονότων των εμφανιζόμενων σε προοπτικές μελέτες έχει συσχετιστεί με αλλοιώσεις που αγγειογραφικά δείχνουν 35% με 65% στένωση. Αυτό επιπλέον υποστηρίζει την άποψη ότι η θρομβογόνος δυναμική των αλλοιώσεων δεν χρειάζεται προχωρημένη στένωση αλλά μπορεί να συσχετίζεται με χαρακτηριστικά του έσω χιτώνα [60].

Μη αθηρωματικές αιτίες μυοκαρδιακής ισχαιμίας στεφανιαίας αιτιολογίας

Εκτός από την αθηρωμάτωση, υπάρχουν και άλλες παθήσεις των στεφανιαίων αγγείων που μπορούν να προκαλέσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου. Σε αυτές τις παθήσεις συγκαταλέγονται η εμβολή στεφανιαίας αρτηρίας (πχ σε λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα, θρόμβο αριστερού κόλπου ή αριστερής κοιλίας, έμβολο που αποσπάται από στένωση βαλβίδας), ο σπασμός στεφανιαίας αρτηρίας, ο διαχωρισμός στεφανιαίας αρτηρίας, η προσβολή στεφανιαίας αρτηρίας επί αορτικού διαχωρισμού, οι φλεγμονώδεις αγγειίτιδες (αυτοάνοσες νόσοι κολλαγόνου), η αγγειοπάθεια από ακτινοβολία, η νόσος Kawasaki, οι μυοκαρδιακές γέφυρες και οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών [61,62].

Κλινική Εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου ποικίλουν. Τα κλινικά σύνδρομα που την χαρακτηρίζουν είναι η σταθερή στεφανιαία νόσος και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

Η σταθερή στηθάγχη είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από επεισόδια αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας ή υποξίας και εκδηλώνεται με δυσφορία και άλγος στο στήθος που διαρκεί μερικά λεπτά και το οποίο μπορεί να αντανακλά στο σαγόι, στους ώμους, στην πλάτη ή στους βραχίονες και τυπικά προκαλείται από άσκηση / σωματική δραστηριότητα ή από συναισθηματική φόρτιση. Ανακουφίζεται με την ανάπαυση ή με υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη σε διάστημα 30 δευτερολέπτων έως μερικών λεπτών. Λιγότερο τυπικά, μπορεί να εμφανιστεί δυσφορία στην περιοχή του επιγάστριου [63,64].

Τέτοια επεισόδια μυοκαρδιακής ισχαιμίας – υποξίας συνήθως σχετίζονται με παροδική θωρακική δυσφορία ή άλγος. Η σταθερή στεφανιαία νόσος περιλαμβάνει επίσης, τις σταθεροποιημένες, συχνά ασυμπτωματικές, φάσεις που ακολουθούν ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα [65].

Επειδή η μετάβαση από τα ασταθή στα σταθερά στεφανιαία σύνδρομα είναι συνεχής και χωρίς σαφή όρια, η στηθάγχη σε κατάσταση ηρεμίας που προκαλείται από στεφανιαίο αγγειόσπασμο μπορεί να αποδοθεί στο σύνολο της σταθερής στεφανιαίας νόσου. Η χρήση του τεστ υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης έχει δείξει πως επεισόδια ελάχιστης απελευθέρωσης τροπονίνης (κάτω από το όριο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) συχνά ανευρίσκονται σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, στοιχείο σημαντικό για την προγνωστική του αξία.

Πολλές κλινικές εκφράσεις της στεφανιαίας νόσου συσχετίζονται με διαφορετικούς υποκειμενικούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων της απόφραξης που συνδέεται με την πλάκα των επικάρδιων αρτηριών, του τοπικού ή διάχυτου σπασμού των φυσιολογικών ή αθηρωματικών αρτηριών, της μικροαγγειακής δυσλειτουργίας και της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να δρουν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Επίσης, οι σταθερές στεφανιαίες πλάκες, με ή χωρίς προηγούμενη επαναγγείωση, μπορούν να είναι κλινικά σιωπηλές. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου και η υποξία στη σταθερή

στεφανιαία νόσο προκαλούνται από μια παροδική ανισορροπία μεταξύ των μεταβολικών αναγκών και της τροφοδότησης με αίμα.

Τα αποτελέσματα της ισχαιμίας λαμβάνουν χώρα σε μια προβλεπόμενη χρονική ακολουθία που περιλαμβάνει:

- αυξημένη συγκέντρωση H⁺ και K⁺ στο φλεβικό αίμα
- σημεία διαστολικής και εν συνεχεία συστολικής κοιλιακής δυσλειτουργίας με τοπικές ανωμαλίες της τοιχωματικής κινητικότητας
- εμφάνιση ST – T αλλαγών στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- καρδιακός ισχαιμικός πόνος (στηθάγχη) [65].

Αυτή η αλληλουχία εξηγεί γιατί οι τεχνικές απεικόνισης βασιζόμενες στην αιμάτωση, στον μεταβολισμό ή στην κίνηση του τοιχώματος είναι πιο ευαίσθητες από ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα ή των συμπτωμάτων στην ανίχνευση ισχαιμίας. Η στηθάγχη τελικά προκαλείται από την απελευθέρωση ισχαιμικών μεταβολιτών, όπως η αδενosίνη, οι οποίοι διεγείρουν ευαίσθητες νευρικές απολήξεις, αν και η στηθάγχη μπορεί να απουσιάζει ακόμη και σε σοβαρή ισχαιμία. Η λειτουργική σοβαρότητα των στεφανιαίων βλαβών μπορεί να αξιολογηθεί με τη μέτρηση της στεφανιαίας εφεδρείας ροής και της τμηματικής εφεδρείας ροής [65].

Όσον αφορά στη διάγνωση και εκτίμηση της σταθερής στεφανιαίας νόσου, περιλαμβάνονται στοιχεία κλινικής αξιολόγησης, στοιχεία βιοχημικών αναλύσεων, παραγόντων κινδύνου, ΗΚΓ ηρεμίας, μη επεμβατικές δοκιμασίες (δοκιμασία κόπωσης, ηχοκαρδιογραφία) ή επεμβατικές μέθοδοι – στεφανιογραφία. Τα στοιχεία αυτά όχι μόνο βοηθούν στη διάγνωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου, αλλά μπορούν να αποκλείσουν άλλες καταστάσεις καθώς και να βοηθήσουν στη διαστρωμάτωση κινδύνου της νόσου, στην επιλογή της θεραπείας και να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητά της [65,66].

Τα κύρια κλινικά συμπτώματα της σταθερής στεφανιαίας νόσου είναι η χρόνια σταθερή στηθάγχη που προκαλείται από τη στένωση των επικάρδιων αρτηριών, η στηθάγχη που προκαλείται από την μικροαγγειακή δυσλειτουργία, η στηθάγχη που προκαλείται από αγγειοσύσπασση και η συμπτωματική, ισχαιμική καρδιομυοπάθεια. Ωστόσο, αντί της στηθάγχης μπορούν να υπάρχουν συμπτώματα όπως δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών [64,67]. Η μικροαγγειακή στηθάγχη και η κλασσική στηθάγχη είναι δύσκολο να διαχωριστούν λόγω του ότι και οι δύο εξαρτώνται από την άσκηση. Η αγγειοσυσπαστική στηθάγχη σε αντιδιαστολή με την κλασσική και την μικροαγγειακή στηθάγχη

χαρακτηρίζεται από στηθάγχη ηρεμίας με διατηρούμενη την ανοχή στην προσπάθεια [68,69].

Οι ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί παρά την παρουσία ισχαιμίας λόγω του ότι τα συμπτώματα δεν αντανακλούν απαραίτητα την έκταση της νόσου ή να έχουν τόσο συμπτωματική όσο και ασυμπτωματική ισχαιμία ή να είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων μετά την συμπτωματική φάση, είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε μετά από επιτυχή επαναγγείωση.

Η απόφαση για επαναγγείωση θα πρέπει να βασίζεται στην παρουσία σημαντικής αποφρακτικής στένωσης της στεφανιαίας αρτηρίας, της σχετικής ισχαιμίας και του αναμενόμενου οφέλους για την πρόγνωση ή / και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Οι εξελίξεις στις τεχνικές, στον εξοπλισμό, στα stent και στην επικουρική θεραπεία έχουν καθιερώσει την διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ως μια και ασφαλή διαδικασία για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και κατάλληλη στεφανιαία ανατομία.

Ο κίνδυνος θνησιμότητας που σχετίζεται με την επαναγγείωση στη σταθερή στεφανιαία νόσο είναι <0,5% ενώ η αποτελεσματικότητά της σε σύγκριση με την φαρμακευτική αντιμετώπιση και την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) έχει αποτελέσει αντικείμενο υψηλής αξιολόγησης [65].

Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

Τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα διακρίνονται σύμφωνα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά τους ευρήματα σε δύο κατηγορίες: σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST (ST - Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST (Non ST – Elevation Acute Coronary Syndrome, NSTEMI-ACS). Η δεύτερη κατηγορία διαχωρίζεται περαιτέρω σε δύο υποομάδες: στο έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST (Non ST – Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) και στην ασταθή στηθάγχη (Unstable Angina, UA). Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών συνδρόμων πραγματοποιείται με την ανίχνευση ή μη βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνη) στο περιφερικό αίμα [70].

Ασταθής Στηθάγχη

Η ασταθής στηθάγχη είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από στηθαγχικό άλγος, το οποίο εμφανίζεται ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη κάποιου εκλυτικού παράγοντα όπως η σωματική άσκηση, το κρύο, η συγκίνηση, κ.ά. Μπορεί να εμφανιστεί δηλαδή ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας ή κατά την διάρκεια του ύπνου. Χαρακτηρίζεται από αυξανόμενης έντασης πόνο στο στήθος και χρονικά διαρκεί περισσότερο από εκείνον της σταθερής στηθάγχης. Η ασταθής στηθάγχη εκλύεται ως αποτέλεσμα της πλημμελούς αιμάτωσης του μυοκαρδίου και όχι λόγω αυξημένων αναγκών όπως συμβαίνει στη σταθερή στηθάγχη και γι' αυτό πολλές φορές δεν μπορεί εύκολα να διακριθεί από το έμφραγμα του μυοκαρδίου [71,72].

Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να αναγνωρισθεί από την κλινική εικόνα και την παθολογία του πάσχοντος, τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, τις αυξημένες τιμές των βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης καθώς και με απεικονιστικές μεθόδους [73].

Ορίζεται ως κυτταρικός θάνατος του μυοκαρδίου λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας. Μετά την έναρξη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας, ο ιστολογικός κυτταρικός θάνατος δεν είναι άμεσος, αλλά χρήζει μιας πεπερασμένης χρονικής περιόδου 20 λεπτών για να αναπτυχθεί. Η πλήρης νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων απαιτεί τουλάχιστον 2-4 ώρες ή και περισσότερο, ανάλογα με την παρουσία

παράπλευρης κυκλοφορίας στην ισχαιμική ζώνη, την επίμονη ή διαλείπουσα στεφανιαία αρτηριακή απόφραξη, την ευαισθησία των μυοκυττάρων στην ισχαιμία, την προετοιμασία και την ατομική ζήτηση για οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά. Ενώ η διαδικασία που οδηγεί στην επούλωση του εμφράγματος συνήθως διαρκεί τουλάχιστον 5-6 εβδομάδες [73].

Η μυοκαρδιακή βλάβη ανιχνεύεται, όταν στο περιφερικό αίμα αυξάνονται τα επίπεδα των ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών όπως η καρδιακή τροπονίνη (cTn) ή το κλάσμα MB της κρεατινικής κινάσης (CKMB). Η καρδιακή τροπονίνη I και T εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στην καρδιά και οι αυξήσεις των τιμών τους στο περιφερικό αίμα αντανακλούν τον τραυματισμό που οδηγεί στην νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων, αποτελώντας τον προτιμώμενο και πλέον εξειδικευμένο βιοδείκτη στην ανίχνευση και διάγνωση του οξέος εμφράγματος. Τα δείγματα αίματος για τη μέτρηση του cTn θα πρέπει να ληφθούν κατά την πρώτη αξιολόγηση και να επαναληφθούν 3-6 ώρες αργότερα. Αν δεν υπάρχει διαθέσιμη δοκιμασία cTn, η καλύτερη εναλλακτική λύση είναι η CKMB [73].

Οι οξείες ή εξελισσόμενες αλλαγές στο ΗΚΓ επιτρέπουν στον κλινικό γιατρό να χρονομετρήσει το συμβάν, να προσδιορίσει την αρτηρία που σχετίζεται με το έμφραγμα, να εκτιμήσει την μυοκαρδιακή ισχαιμία καθώς και την πρόγνωση και να προσδιορίσει τη θεραπευτική στρατηγική [74].

Όσον αφορά στη χάραξη στρατηγικών άμεσης θεραπείας, όπως είναι η θεραπεία επαναιμάτωσης, είναι χρήσιμο να προσδιοριστεί το έμφραγμα σε ασθενείς με δυσφορία στο στήθος ή άλλα ισχαιμικά συμπτώματα που αναπτύσσονται από την ανύψωση του ST διαστήματος σε δύο συνεχόμενες ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές, ως έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI). Αντιθέτως, οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανύψωση του διαστήματος ST στο ΗΚΓ τους, χαρακτηρίζονται ως έχοντες έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI). Ενώ οι ασθενείς χωρίς αυξημένες τιμές βιοδεικτών μπορούν να διαγνωσθούν ως έχοντες ασταθή στηθάγχη (unstable angina – UA) [73].

Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Ως αιφνίδιος θεωρείται ο καρδιακός θάνατος που επέρχεται σε διάστημα μίας ώρας ή και λιγότερο, από την έναρξη τυχόν καρδιακής συμπτωματολογίας, σε ασθενείς που προηγουμένως διατελούσαν σε ασυμπτωματική ή τουλάχιστον

σταθερή κλινική κατάσταση. Οφείλεται είτε σε οξεία μηχανική δυσλειτουργία της καρδιάς, όπως στην περίπτωση ενός εκτεταμένου οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου είτε σε απροσδόκητη εισβολή εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας [75].

Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος συχνά οδηγεί σε απόφραξη των στεφανιαίων λόγω ρήξης της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας.

Ο ιστός του μυοκαρδίου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στο αίμα, επομένως κάθε διακοπή της ροής του αίματος έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας [76].

Η στεφανιαία νόσος προκαλείται σχεδόν πάντοτε από στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση με ή χωρίς θρομβώσεις και αγγειόσπασμο. Μόνο η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλέσει επεισόδια αναστρέψιμης μυοκαρδιακής ισχαιμίας, λόγω ανισορροπίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου, οδηγώντας σε σταθερή στηθάγχη. Αντιθέτως, η θρόμβωση, μειώνοντας την αιματική ροή στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο δημιουργεί μυοκαρδιακή ισχαιμία με ή χωρίς συνοδό μυοκαρδιακή νέκρωση και έμφρακτο. Έτσι, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των απειλητικών για τη ζωή οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, τα οποία διακρίνονται σύμφωνα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά τους ευρήματα σε δύο κατηγορίες: σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του διαστήματος ST (ST - Elevation Myocardial Infarction, STEMI) και σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανύψωση του διαστήματος ST (Non ST – Elevation Acute Coronary Syndrome, NSTEMI) [70].

Ωστόσο, ιδιαίτερη σημασία έχει η αναγνώριση των παραγόντων που προηγούνται και ευθύνονται για τη δημιουργία και ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης και κατ' επέκταση της στεφανιαίας νόσου, ήδη από την νεαρή ηλικία. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους.

Τροποποιήσιμοι όπως:

- το κάπνισμα
- η αρτηριακή υπέρταση
- η δυσλιπιδαιμία
- ο σακχαρώδης διαβήτης
- η παχυσαρκία
- η μειωμένη φυσική δραστηριότητα
- η διατροφή δυτικού τύπου
- το άγχος
- η κατάθλιψη

Μη τροποποιήσιμοι όπως:

- το φύλο
- η ηλικία
- η φυλή
- το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου

[77,78,79].

Δυσλιπιδαιμία

Αναφορικά με τη δυσλιπιδαιμία, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης με τον κίνδυνο στεφανιαίου συμβάματος. Μελέτες έχουν δείξει πως οι παθολογικές τιμές λιπιδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σχετίζονται με παθολογική λειτουργικότητα των αγγείων, όπως εκτιμάται από την μέθοδο της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής [80].

Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα στους στεφανιαίους ασθενείς και αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας [81]. Πρόσφατη έρευνα των Saluveer και συνεργατών, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή σταθερή στεφανιαία νόσο, που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική έδειξε πως η υπέρταση σχετίζεται με δυσμενή πενταετή επιβίωση ιδίως για τους ασθενείς κάτω των 65 ετών, τους καπνιστές και τους ασθενείς με STEMI. Στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και

ιστορικό υπέρτασης, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος εμφανίστηκε συγκριτικά μικρότερος [82].

Κάπνισμα

Όσον αφορά το κάπνισμα, η επιβλαβής δράση του καπνού στα αγγεία αποδίδεται στις διαταραχές που προκαλεί. Αυτές είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, η αύξηση του ινωδογόνου στην κυκλοφορία του αίματος διευκολύνοντας τη δημιουργία θρόμβου, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης [61,62].

Εκτός από το ενεργητικό κάπνισμα και το παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι 25-30% μεγαλύτερος στους μη καπνιστές που εκτίθενται στο κάπνισμα σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν έχουν κάποια έκθεση στον καπνό. Υπολογίστηκε ότι το 2002 έχασαν την ζωή τους 80.000 άνθρωποι εξαιτίας του παθητικού καπνίσματος, εκ των οποίων οι 32.000 εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου [9].

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης από την άλλη πλευρά αποτελεί ισοδύναμο της στεφανιαίας νόσου, ενώ παρουσιάζει δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση ασθενών με καρδιαγγειακά συμβάματα [83].

Μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Επιπλέον, ο καθιστικός τρόπος ζωής σχετίζεται με περίπου το διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σύγκριση με τα άτομα που απολαμβάνουν τα οφέλη της σωματικής άσκησης, όπως αποδεικνύεται από μετα-αναλύσεις πολλών επιδημιολογικών μελετών. Σημειώνεται όμως ότι ο καθιστικός τρόπος ζωής επιδρά και μέσω επιβάρυνσης άλλων παραγόντων κινδύνου, αφού σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, χαμηλής HDL και υψηλής LDL χοληστερόλης. Ακόμη και η έναρξη ή/και η συνέχιση μέτριας έντασης σωματικής δραστηριότητας συμβάλλει στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [61,62].

Τα οφέλη της σωματικής άσκησης είναι αποδεδειγμένα τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους στεφανιαίους ασθενείς. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο

υποβληθέντες σε αγγειοπλαστική, οι οποίοι ακολούθησαν έναν δραστήριο τρόπο ζωής και μια σωστή και υγιεινή διατροφή για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την επέμβαση, παρουσίασαν υψηλότερα αναφερόμενα επίπεδα ποιότητας ζωής [84,85].

Η τακτική, υψηλής έντασης άσκηση με διαλλείματα 6 μηνών σχετίζεται όχι μόνο με την σημαντική μείωση της όψιμης επαναστένωσης σε ασθενείς υποβληθέντες σε αγγειοπλαστική, αλλά και με την μείωση της φλεγμονής και την βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας [86].

Παχυσαρκία

Αναφορικά με την παχυσαρκία, μελέτες δείχνουν ότι είναι υπεύθυνη για την πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, αμφιλεγόμενα είναι τα δεδομένα μεταξύ μελετών που αναφέρουν πως το αυξημένο σωματικό βάρος ασκεί προστατευτικές επιδράσεις και εντονότερη αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου σε ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική συγκριτικά με ασθενείς φυσιολογικού βάρους [78,87].

Διατροφή

Σχετικά με τη διατροφή, είναι από παλιά γνωστή η ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [78]. Στοιχεία πρόσφατης μελέτης των Mostowik και συνεργατών, δείχνουν ότι η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σταθερή στεφανιαία νόσο μετά από αγγειοπλαστική βελτιώνει το προφίλ των αδιποκινών καθώς μειώνει την ρεζιστίνη και την λεπτίνη, αυξάνει την αδιπονεκτίνη και τον λόγο της αδιπονεκτίνης–λεπτίνης [88].

Επιπροσθέτως, η υιοθέτηση ενός υγιούς τρόπου ζωής με έμφαση στην μείωση του σωματικού βάρους, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και τη μείωση της πρόσληψης λίπους με την διατροφή οδηγεί σε μειωμένα ποσοστά επέμβασης επαναγγείωσης μετά από αγγειοπλαστική [89] καθώς και σε πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ένα γενικότερο πλαίσιο.

Άγχος - Κατάθλιψη

Δύο άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης και με την πρόκληση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων είναι το άγχος και η κατάθλιψη. Λειτουργούν όχι μόνο ως παράγοντες κινδύνου για την στεφανιαία νόσο, αλλά έρευνες δείχνουν πως αυξάνονται μια μέρα πριν την αγγειοπλαστική ενώ μειώνονται μετά την επέμβαση [90,91].

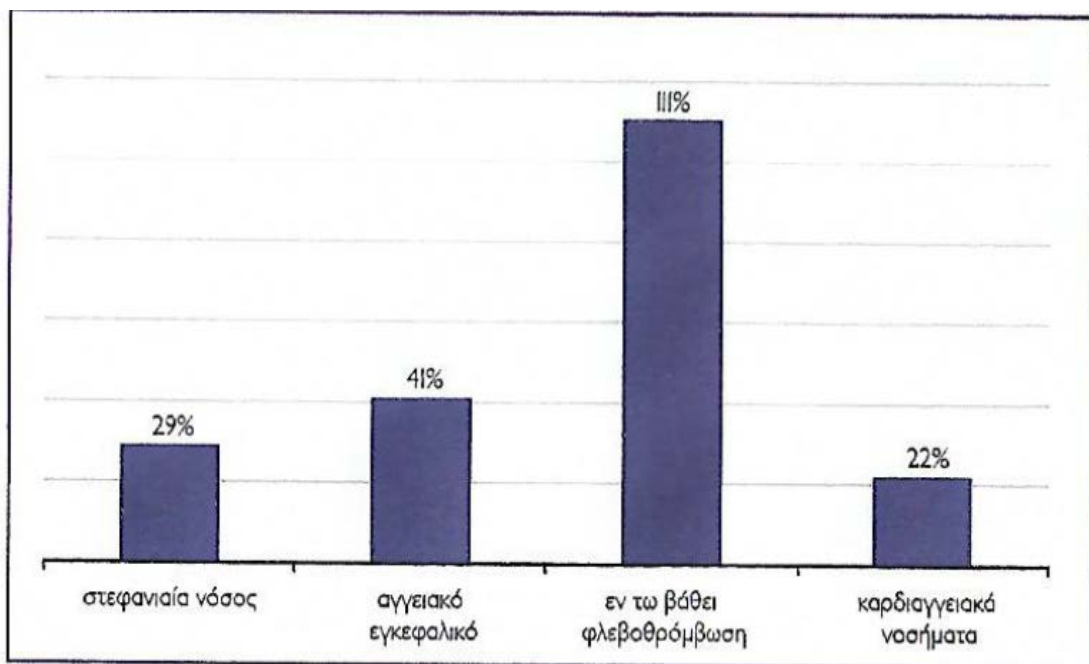
Φύλο

Όσον αφορά στο φύλο, έρευνες έχουν δείξει ότι το ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα έχει μειωθεί στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες έχει αυξηθεί [92].

Διαφορές στα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ ανδρών και γυναικών λαμβάνονται και από την χρήση νεότερων επεμβατικών καθώς και μη επεμβατικών τεχνικών απεικόνισης όπως είναι το IVUS, το VH-IVUS και το OCT, σχετικά με την παθοφυσιολογία των αγγείων [93]. Στις γυναίκες παρατηρούνται μικρότερες αρτηρίες και συνεπώς μικρότερο αθηρωματικό φορτίο συγκριτικά με τους άνδρες, αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επαναστένωσης, ενώ οι ένοχες βλάβες απεικονίζονται παρόμοιες και στα δύο φύλα [94,95]. Πολλές μελέτες δείχνουν υψηλότερα ποσοστά κινδύνου για αιμορραγίες και αγγειακές επιπλοκές στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) [96-100].

Αν και τα καρδιαγγειακά νοσήματα επηρεάζουν τόσο τις γυναίκες, όσο και τους άνδρες, πολλές γυναίκες πιστεύουν ότι ο κίνδυνος του καρκίνου είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η θνητότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα στην Ευρωπαϊκή Ένωση εμφανίζει υψηλότερο ποσοστό στις γυναίκες (55% όλων των θανάτων – μεγαλύτερο ποσοστό από ότι όλοι οι καρκίνοι μαζί) παρά στους άνδρες (43% όλων των θανάτων). Μια πρόσφατη μελέτη της Eurostat, έδειξε ότι οι Ελληνίδες βρίσκονται στη δεύτερη θέση όσον αφορά τους θανάτους από καρδιαγγειακά νοσήματα στις γυναίκες ηλικίας 45-74 ετών για το 2000 με συχνότητα 50-92 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους. Αντίθετα, χώρες που κάποτε έπονταν της Ελλάδας σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως η Ισπανία και η Γαλλία, σήμερα εμφανίζουν μόνο 0-28 θανάτους ανά 100.000 άτομα.

Οι παράγοντες κινδύνου για την στεφανιαία νόσο είναι ίδιοι τόσο στις γυναίκες, όσο και στους άνδρες. Παρ' όλα αυτά, το κάπνισμα είναι περισσότερο επικίνδυνο για τις γυναίκες, ενώ τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων αποτελούν σημαντικό παράγοντα αθηρωμάτωσης στις νέες γυναίκες, αλλά όχι και στους νέους άνδρες. Επίσης, η εμμηνόπαυση στις γυναίκες δεν έχει άμεση επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισής τους και αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το γυναικείο φύλο. Στο γράφημα 1 φαίνεται χαρακτηριστικά η ποσοστιαία αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε υγιείς γυναίκες που λάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στις Η.Π.Α. από το 1991 ως το 2000.



Πηγή: Atlas of heart disease and stroke 2004.

Γράφημα 1: Ποσοστιαία αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία.

Τροποποιήσιμοι παράγοντες - με κίνδυνο ή επίπτωση μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες:

- Χρήση καπνού (υψηλότερος κίνδυνος).
- Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (υψηλότερος κίνδυνος).
- Διαβήτης (μεγαλύτερη επίπτωση).
- Παχυσαρκία (μεγαλύτερη επίπτωση).

Παράγοντες κινδύνου αποκλειστικά για γυναίκες:

- Αντισυλληπτική αγωγή.
- Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.
- Ο κίνδυνος καρδιακού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος στην αρχή κάθε έμμηνου κύκλου [9].

Ηλικία

Η ηλικία, αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Αρκετές μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να αναδείξουν διαφορές ανά κατηγορία ηλικίας των στεφανιαίων ασθενών [101]. Ασθενείς ηλικίας άνω των 90 ετών που υπόκεινται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα είναι αυξημένος. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί τόσο στην συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου όσο και σε συννοσηρότητες, όπως το ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και άλλα [102].

Άλλα δεδομένα δείχνουν ότι ασθενείς με πρώιμη στεφανιαία νόσο ηλικίας κάτω των 50 ετών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική παρουσιάζουν έντονο προφίλ καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, κυρίως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη. Οι γυναίκες αποτελούν σημαντική μερίδα του πληθυσμού αυτού, γεγονός που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μάλιστα, οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νόσος ενός αγγείου, οδηγούν στην εμφάνιση αυξημένου κινδύνου για αιμορραγίες τόσο μακροπρόθεσμα, όσο και βραχυπρόθεσμα [103].

Φυλή

Οι έντονες διαφορές που υπάρχουν μεταξύ εθνικών και φυλετικών ομάδων μπορούν να συσχετιστούν με τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Οι διαφορές αυτές έγκεινται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η κατανόηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων προέρχεται σε μεγάλο βαθμό από μελέτες σε Καυκάσιους Ευρωπαίους. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι διαφορετικές φυλετικές και εθνικές ομάδες έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο με διαφορετικούς ρυθμούς, αυξάνοντας τον επιπολασμό της νόσου.

Για παράδειγμα, οι Νότιοι Ασιάτες παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους. Οι Αφροαμερικάνοι παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, ενώ οι Αφρικανοί της Καραϊβικής στο Ηνωμένο Βασίλειο εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου και υψηλότερα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκριτικά με τους Βρετανούς. Οι Κινέζοι και οι Ιάπωνες παρουσιάζουν σταθερά αυξημένα ποσοστά εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι Μεξικάνοι εκτιμάται πως έχουν αυξημένο επιπολασμό τόσο στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όσο και στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ενώ οι Ιθαγενείς της Βόρειας Αμερικής παρουσιάζουν επίσης υψηλά ποσοστά στεφανιαίας νόσου [104].

Οικογενειακό ιστορικό

Αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι σχετίζεται με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, αναδεικνύοντας όχι μόνο την γενετική προδιάθεση, αλλά και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και τις συνήθειες ενός ατόμου, αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, σύμφωνα με το οικογενειακό ιστορικό, εξαρτάται από τον βαθμό της συγγένειας μεταξύ των ατόμων, την ηλικία στην οποία τα άτομα εμφάνισαν την νόσο, το φύλο των συγγενών που προσβλήθηκαν από την νόσο, καθώς και τον αριθμό των συγγενών που εμφάνισαν την νόσο [105]. Μελέτη των Tadros και συνεργατών, ανέδειξε το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ως έναν σημαντικό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση μείζονων συμβαμάτων [106].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου:

Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν και ευθύνονται για την στεφανιαία νόσο. Πρόκειται για τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες διαβίωσης του πληθυσμού και για κάποιους νεότερους παράγοντες, όπως οι δείκτες φλεγμονής, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, η λιποπρωτεΐνη α, τα αυξημένα

επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα που σχετίζονται και αυτά με τον κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων.

Κοινωνικοοικονομικές συνθήκες

Οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες επηρεάζουν την υγεία του πληθυσμού. Η στεφανιαία νόσος είχε μεγαλύτερη επίπτωση στα υψηλότερα κοινωνικά στρώματα και εθεωρείτο " νόσος της ευμάρειας". Φαινόμενο που έχει αρχίσει να αλλάζει.

Στις βιομηχανικές χώρες, όπως οι Η.Π.Α., ο Καναδάς, η Βρετανία, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου παρατηρείται να είναι υψηλότερη στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες, κάτι που ερμηνεύεται από την επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, όπως δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, που είναι αυξημένα στις ομάδες αυτές. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως μικρό ποσοστό των ομάδων αυτών λαμβάνει φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, καθώς και στο γεγονός πως η δυνατότητα πρόσβασης σε εξελιγμένες θεραπευτικές μεθόδους είναι μικρή.

Το 80% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συμβαίνουν στα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα. Στη χώρα μας, τα εμφράγματα επηρεάζουν περισσότερο τις ασθενέστερες οικονομικά τάξεις και τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο.

Τόσο στις ανεπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, τα άτομα που ανήκουν σε εθνικές μειονότητες έχουν λιγότερες ευκαιρίες πρόσβασης σε παροχές πρώτης ανάγκης, όπως η ιατρική περίθαλψη, η εκπαίδευση, η εργασία.

Σε αντίθεση, με την ως τώρα πεποίθηση, που θεωρεί τα καρδιαγγειακά νοσήματα γνώρισμα του Δυτικού κόσμου και των εύπορων κοινωνικών ομάδων, φαίνεται πλέον ότι προσβάλλει περισσότερο τις ευάλωτες και οικονομικά ασθενέστερες ομάδες, οι οποίες στερούνται όχι μόνο της φροντίδας που χρειάζονται, αλλά και των μέσων που βοηθούν στην πρόληψη [9].

Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

Ο ρόλος των νεότερων παραγόντων κινδύνου και η συσχέτισή τους με τον κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων, διαπιστώθηκε μεταγενέστερα από τον ρόλο των παραπάνω "κλασικών" παραγόντων κινδύνου. Σε αυτούς τους παράγοντες συγκαταλέγονται οι δείκτες φλεγμονής, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο

αίμα, η λιποπρωτεΐνη α (Lp (a)), τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα (> 350 mg/ dL) [61,62].

1) Οι δείκτες φλεγμονής

Στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης συμμετέχει και μία φλεγμονώδης διαδικασία, από τον χρόνο έναρξης των βλαβών μέχρι και τον χρόνο της δημιουργίας μίας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας, που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβου και στην εμφάνιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

Αυτή η διαδικασία έχει διαπιστωθεί από μελέτες που συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών και πρόκειται για μια μικρή, χρόνια αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στο αίμα, η οποία παράγεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες και σχετίζεται με αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, έρευνες δείχνουν ότι φάρμακα που ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως οι στατίνες και η ασπιρίνη, έχουν και δράση περιορισμού της φλεγμονής, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στο παρατηρούμενο κλινικό όφελος [61,62].

2) Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα

Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν, ότι ακόμη και μέτρια αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα αυξάνει την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Θεωρείται ότι ευνοεί την αγγειακή φλεγμονή και την οξειδωτική βλάβη στο ενδοθήλιο. Η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με βιταμίνες B6 και B12, ελαττώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, και μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα με αυξημένη ομοκυστεΐνη. Ωστόσο, αυτό εναπόκειται στην κρίση του γιατρού, αφού δεν έχει αποδειχθεί ακόμη αν αυτή η θεραπεία μειώνει το στεφανιαίο κίνδυνο.

Η επισήμανση του ρόλου της ομοκυστεΐνης ξεκίνησε από την αρχική παρατήρηση ότι η σπάνια γενετική νόσος ομοκυστινουρία σχετίζεται με πρόωμη σοβαρή αθηρωματική νόσο [61,62].

3) Η λιποπρωτεΐνη α (Lp (a))

Η Lp (a) είναι όμοια με τη λιποπρωτεΐνη LDL, με τη διαφορά ότι περιέχει την απολιποπρωτεΐνη A (apo A), που είναι μία γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη. Ο ρόλος της Lp (a) δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Υπάρχουν ενδείξεις ότι έχει θρομβογόνο

δράση (πιθανώς συνδεόμενη με την ινική - που είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό του θρόμβου - και εμποδίζοντας τη θρομβολυτική δράση της πλασμίνης). Επίσης υπάρχουν ενδείξεις ότι η Lp (a) είναι αθηρογόνος, αφού συνδέεται με λιποπρωτεΐνες που περιέχουν την απολιποπρωτεΐνη Β και προσλαμβάνεται από κύτταρα πρόδρομα των αφρωδών κυττάρων της αθηρωματικής πλάκας.

Τα αυξημένα επίπεδα της Lp (a) έχουν συσχετισθεί σε κάποιες μελέτες με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα σε νεότερους άνδρες, γυναίκες και σε άτομα με υπερλιπιδαιμία. Πάντως οι μελέτες έχουν αντικρουόμενα ευρήματα για το ρόλο της Lp (a). Κάποιες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της και της αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, ενώ κάποιες άλλες έδειξαν μικρή συσχέτιση ή απουσία συσχέτισης. Σε γενικές γραμμές ο καρδιαγγειακός κίνδυνος τείνει να είναι αυξημένος, όταν η Lp (a) > 30 mg/dL.

Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα αρκεί η θεραπευτική παρέμβαση σημαντικής ελάττωσης της LDL χοληστερόλης, μέσω κατάλληλης διατροφής και χορήγησης στατίνης, ούτως ώστε να ελαττωθεί η δυνατότητα της Lp (a) για αθηρωγόνο επίδραση και κατ' επέκταση να μειωθεί η καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα μέσω της συνολικής ελάττωσης της LDL- χοληστερόλης [61,62].

4) Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα (> 350 mg/ dL)

Είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το ινωδογόνο είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και αποτελεί παράγοντα πήξης του αίματος. Διεγείρει και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων IIb/IIIa, που έχουν στην επιφάνειά τους, καθώς επίσης και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγώντας στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.

Η διακοπή του καπνίσματος, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, η απώλεια βάρους σε παχύσαρκους, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οι φιβράτες, η πεντοξυφυλλίνη και η μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική υποκατάσταση είναι παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων ινωδογόνου στο πλάσμα [61,62].

Πρόγνωση

Πρώιμες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου επί των πλείστων, αποτελούν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μικροαγγειακή νόσος, που παράλληλα σχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Ωστόσο, η πρόγνωση της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπορεί να ποικίλει σημαντικά, ανάλογα με τα βασικά κλινικά, λειτουργικά και ανατομικά χαρακτηριστικά [65].

Η πρόγνωση της νόσου κατέχει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση και αντιμετώπιση των ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Είναι σημαντικό να εντοπιστούν οι ασθενείς με αρχόμενη νόσο, συνεκτιμώντας τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα, έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν άμεσα, έχοντας μια καλή πρόγνωση και εξέλιξη, όπως επίσης είναι σημαντικό να εντοπιστούν και οι ασθενείς εκείνοι με προχωρημένο στάδιο, ούτως ώστε να αντιμετωπιστούν όσον το δυνατόν ταχύτερα, προσδοκώντας την καλύτερη δυνατή βελτίωση, ακολουθώντας την κατάλληλη στοχευμένη θεραπεία.

Οι παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, καθιστικός τρόπος ζωής, διατροφή, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό) έχουν δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, ενδεικτικό μιας όχι και τόσο καλής πρόγνωσης αποτελεί και ο αυξημένος καρδιακός ρυθμός, όπως επίσης το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η καρδιακή ανεπάρκεια, η θέση που υπάρχει η στένωση, η ηλικία και οι τυχόν συννοσηρότητες [65].

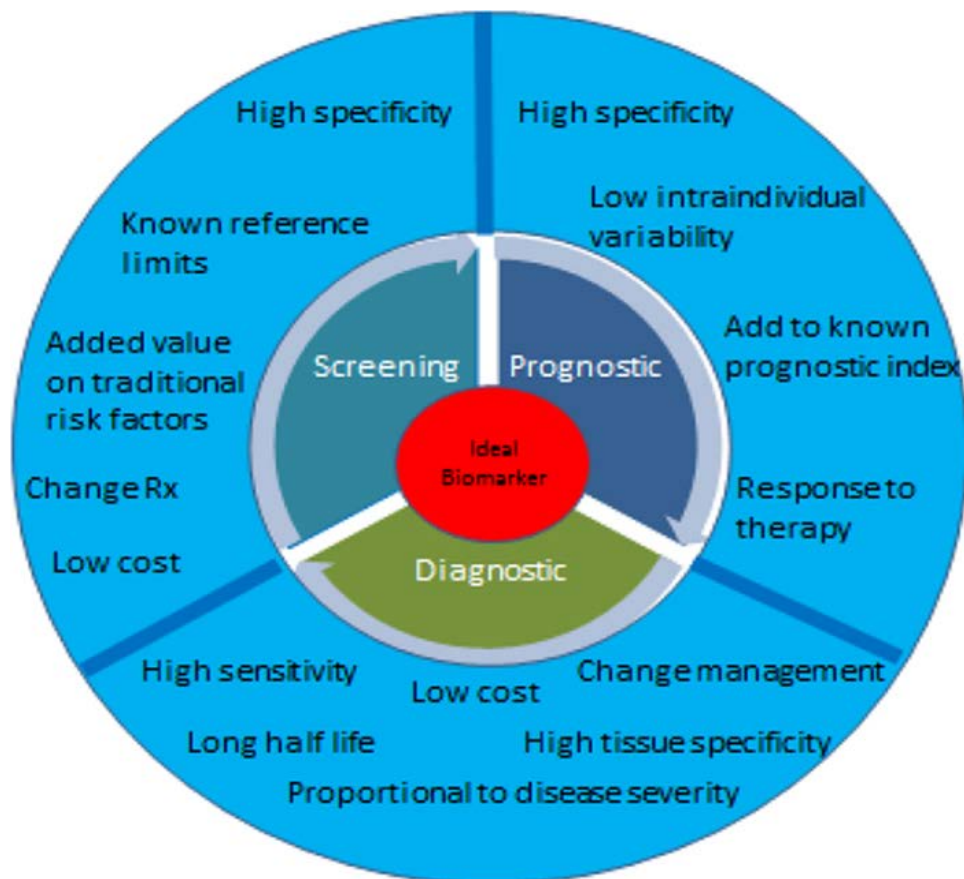
Η φυσική πορεία της σταθερής στεφανιαίας νόσου μπορεί να επηρεαστεί και να αλλάξει από την δυναμική συνέργεια της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνεται (αντιισχαιμικά, αντιθρομβωτικά, αντιυπερτασικά, λιπιδαιμικά φάρμακα) σε συνδυασμό με τις παρεμβάσεις επαναιμάτωσης, καθώς και με την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Οι πρόοδοι στην έρευνα βιολογικών δεικτών και οι εξελίξεις που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο τα τελευταία 30 χρόνια έχουν οδηγήσει σε πιο ευαίσθητες μεθόδους διαλογής, μεγαλύτερη έμφαση στην έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση και βελτιωμένες θεραπείες που οδηγούν σε πιο ευνοϊκές κλινικές εκβάσεις για τους ασθενείς. Ωστόσο, η χρήση βιολογικών δεικτών στα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένει ένας σημαντικός τομέας έρευνας που εξελίσσεται όλο και περισσότερο στο πέρασμα των χρόνων [107].

Οι βιοδείκτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της νόσου καθώς και στην ανάπτυξη θεραπευτικών μοντέλων και ταξινομούνται με βάση την προοριζόμενη χρήση τους ως διαγνωστικές ή προγνωστικές εξετάσεις.

Τα επιθυμητά χαρακτηριστικά ενός νέου βιολογικού δείκτη σύμφωνα με την προοριζόμενη χρήση του παρουσιάζονται [107] στο παρακάτω σχήμα:



Εικόνα 3: Dhingra R, Ramachandran S, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease. Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. Trends Cardiovasc Med, 2017; 27(2):123-133.

Οι βιοδείκτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανή πορεία μιας ασθένειας, χρησιμοποιούνται στον εντοπισμό ατόμων που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε μια θεραπεία ή διακρίνουν υποψηφίους ασθενείς για στοχευμένες θεραπείες και γενικότερα συμβάλλουν στην πρόβλεψη, πρόγνωση και αντιμετώπιση της νόσου [107].

Οι βιοδείκτες γενικά αντιπροσωπεύουν μια βιοχημική αλλαγή των ιστών και των οργάνων του σώματος. Συνεπώς, σχετίζονται με μια βιολογική ή παθολογική διαδικασία. Ωστόσο, τα κλινικά αποτελέσματα από αυτές τις διεργασίες όσον αφορά τους βιοδείκτες ως δείκτες ασθένειας μπορεί να διαφέρουν.

Οι βιοδείκτες που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική μπορούν να είναι χρήσιμοι εάν οι αλλαγές στα επίπεδά τους αντικατοπτρίζουν επαρκώς τη βελτίωση της ίδιας της ασθένειας όταν η νόσος θεραπευτεί (προγνωστικοί βιοδείκτες), αντανακλώντας έτσι τη βελτίωση των αποτελεσμάτων του ασθενούς [107].

Ένας κλινικά χρήσιμος βιοδείκτης θα πρέπει να είναι σε θέση να παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση ή/και να καθοδηγεί τη λήψη κλινικών αποφάσεων και όχι απλώς να αντιγράφει πληροφορίες που είναι ήδη διαθέσιμες κλινικά. Έχουν προταθεί καθολικά πρότυπα βιολογικών δεικτών σύμφωνα με την προοριζόμενη χρήση τους για την διάγνωση και την πρόγνωση ασθενειών.

Πρόσφατες γενετικές μελέτες έχουν δείξει μερικούς συνεχείς δείκτες ή γονίδια που σχετίζονται ανεξάρτητα με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Μια βασική διαφορά στην εξέταση των γενετικών βιολογικών δεικτών σε σύγκριση με άλλους βιοδείκτες είναι ότι υπάρχουν γενετικοί δείκτες που μπορούν να εξακριβωθούν είτε κατά την γέννηση είτε ακόμη και πριν από τη γέννηση. Αν και δεν επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος μπορεί μερικές φορές να είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη ασθενειών [107].

Οι μεταβολές στην αλληλουχία του DNA και οι επιγενετικές μεταβολές που έχουν ως αποτέλεσμα μεταβολές στις γονιδιακές εκφράσεις και στους φαινοτύπους έχουν επίσης συσχετιστεί με τα καρδιαγγειακά χαρακτηριστικά και τον κίνδυνο ασθένειας.

Τέλος, οι διαφορές στην έκφραση πρωτεΐνης από μία ποικιλία βιολογικών δειγμάτων όπως αίμα, ούρα ή ιστούς και τη σύνδεση αυτών των πρωτεϊνών με τα

καρδιαγγειακά νοσήματα έχει διερευνηθεί αρκετά κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες ώστε να αναπτυχθούν [107].

Υπάρχουν πολλές ταξινομήσεις όσον αφορά τους καρδιαγγειακούς βιοδείκτες. Οι βιοδείκτες μπορούν να ομαδοποιηθούν με βάση την ειδικότητα της νόσου, όπως οι βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας (BNP, NT-proBNP (N-τερματική προορμόνη του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου), κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο [ANP], ST-2, κλπ, αθηροσκληρωτική στεφανιαία νόσος (Troponin T ή I, κρεατινίνη φωσφοκινάση-MB (CKMB), κ.λπ.) ή μπορούν να ομαδοποιηθούν σύμφωνα με τη χρήση τους όπως σε οξείες αλλαγές (κοπεπτίνη, υψηλή ευαισθησία τροπονίνη, galectin-3, ST2) έναντι του χρόνιου σταδίου της καρδιαγγειακής νόσου στην εκτίμηση της πρόγνωσης. Εναλλακτικά, οι καρδιαγγειακοί βιοδείκτες μπορούν να ομαδοποιηθούν σύμφωνα με την παθολογική διαδικασία που αντιπροσωπεύουν, όπως η φλεγμονή (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), λευκά αιμοσφαίρια, ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ινωδογόνο, μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1), οξειδωτικό στρες (π.χ. isoprostanes) και μεταβολικό (λιποπρωτεΐνη α, λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, ApoB 100, λιποπρωτεΐνη συνδεδεμένη με φωσφολιπάση A2, ομοκυστεΐνη, βιταμίνη D, αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23, αδιπονεκτίνη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, κλπ.) [107].

Η φλεγμονή διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και κατ' επέκταση των καρδιαγγειακών παθήσεων και της στεφανιαίας νόσου και έχει υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συστηματικών φλεγμονωδών διαταραχών.

Οι προθρομβωτικές συνθήκες επηρεάζουν σημαντικά το μυοκάρδιο και τα αποτελέσματα της διαδικασίας μετά από την PCI.

Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τα λευκά αιμοσφαίρια και το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης (ICAM-1) βοηθούν στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στην μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους [108,109].

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP όπως και διάφορα οξειδωμένα φωσφολιπίδια ανευρισκόμενα εντός της βλάβης, φαίνεται να προβλέπουν μελλοντικά στεφανιαία σύνδρομα [26,27]. Η CRP είναι μια πεντραξίνη που συντίθεται στο ήπαρ μετά από διέγερση των

κυτοκινών, ειδικά από IL-6, IL-1β και TNF-α σε απάντηση σε τραυματισμό ιστού ή σε λοίμωξη [110]. Είναι μια πρωτεΐνη οξειάς φάσης, έχει ρόλο στην έμφυτη ανοσολογική αντίδραση, καθορίζει την έκφραση της ενδοθηλιακής σύνθεσης NO και της σύνθεσης NO και προκαλεί την έκφραση των μορίων προσκόλλησης και την ενεργοποίηση του NF-KB. Επιπλέον, μπορεί να ρυθμίσει άμεσα την οξειδωση των LDLs [111].

Τα πλεονεκτήματα της CRP ως δείκτη φλεγμονής σχετίζονται με την ύπαρξη χαμηλού κόστους μέτρησης, και εν μέρει στο βιολογικό προφίλ της, συμπεριλαμβανομένου ενός μακρού χρόνου ημιζωής (19h). Ασθενείς που παρουσιάζουν στηθάγχη και αυξημένες συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα έχουν υψηλότερο ποσοστό θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ανάγκη για επαναγγείωση σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυξημένες συγκεντρώσεις [111]. Η CRP έχει προγνωστική αξία ακόμη και σε ασθενείς με αρνητική καρδιακή τροπονίνη και χωρίς ενδείξεις μυοκαρδιακής νέκρωσης [112].

Η αυξημένη CRP έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία άλλων κοινών καρδιακών παραγόντων κινδύνου. Μια απλή μέτρηση CRP έχει αποδειχθεί ότι παρέχει πληροφορίες πέραν της συμβατικής αξιολόγησης των κινδύνων, ιδίως στους άνδρες ενδιάμεσου κινδύνου και στις γυναίκες υψηλού του Framingham score. Η αυξημένη CRP έχει επίσης συνδεθεί με την ποσότητα του νεκρωτικού πυρήνα στην ένοχη βλάβη ασθενών με σταθερή στηθάγχη [113].

Έχουν διερευνηθεί αρκετοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες στο πλαίσιο του στεφανιαίου stent για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου αγγειογραφικών και κλινικών αποτελεσμάτων. Η CRP είναι ο πιο ευρέως μελετημένος βιοδείκτης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI και αποτελεί ευαίσθητο δείκτη συστηματικής φλεγμονής, γεγονός που αποδεικνύεται τόσο σε πειραματικές μελέτες, όσο και στην κλινική πράξη [114].

Μελέτες απέδειξαν ότι η έκπτυξη της μεταλλικής ενδοπρόσθεσης (stent), σχετίζεται με την αύξηση της CRP. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα CRP στο πλάσμα ήταν σημαντικά υψηλότερα και πιο παρατεταμένα σε χρόνο, σε ασθενείς με επαναστένωση, σε σχέση με ασθενείς χωρίς επαναστένωση του stent. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μια σειρά ασθενών με σταθερή στηθάγχη που υποβλήθηκαν σε PCI. Η εκατοστιαία άνοδος της CRP ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σταθερές πλάκες παρά σε ασταθείς πλάκες, αν και οι απόλυτες

τιμές της CRP ήταν υψηλότερες στην τελευταία ομάδα. Η σχέση μεταξύ της έκτασης της αγγειακής φλεγμονώδους απόκρισης σε σχέση με το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα, παρατηρήθηκε ακόμη και σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε εμφύτευση stent [115].

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία προφλεγμονώδης κυτοκίνη που εμπλέκεται στην αγγειακή φλεγμονή [116] και στην έναρξη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και στην αποδόμηση του ινώδους ιστού που συμβάλλει στην αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας [117,118]. Πολλαπλασιάζει την φλεγμονή και προάγει την παραγωγή της ηπατικής υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) [119].

Αρκετές μελέτες έδειξαν πως οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης -6 σχετίζονται με μη καλή αγγειακή υγεία σε άτομα χωρίς κλινική αθηρωμάτωση και σχετίζονται με τον κίνδυνο μελλοντικού εμφράγματος του μυοκαρδίου [120].

Η ανακάλυψη ότι η παραγωγή κυτοκίνης είναι αυξημένη όχι μόνο στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ) αλλά και στους ασθενείς που πάσχουν από σταθερή στηθάγχη, μπορεί να υποδεικνύει παρατεταμένη διάρκεια των φλεγμονωδών διεργασιών στο αγγειακό τοίχωμα. Η ευαισθησία και η εξειδίκευση για την IL-6 ως δείκτη πρόβλεψης Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) είναι 46% και 86% αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι η χρήση των επιπέδων της IL-6 θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα για τον αποκλεισμό ΣΝ. Σε άλλες μελέτες βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα IL-6 σε ασθενείς που είχαν ήδη παρουσιάσει ασταθή στηθάγχη σε σύγκριση με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Στην μελέτη PRIME, τα επίπεδα της IL-6 έδειξαν την αξία τους για την πρόβλεψη σταθερής στηθάγχης ή ΟΣΣ μετά από 5ετή παρακολούθηση. Από όσο είναι γνωστό, αυτή ήταν η πρώτη πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης συστηματικών φλεγμονωδών μεταβλητών στην πρόβλεψη της σταθερής στηθάγχης, σε προηγουμένως υγιή πληθυσμό [113].

Λευκά αιμοσφαίρια / Ουδετερόφιλα προς Λεμφοκύτταρα (NLR)

Ένας άλλος δείκτης φλεγμονής που έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμος τόσο σε άλλες ασθένειες όσο και σε καρδιολογικές παθήσεις, είναι η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR). Η αναλογία NLR εμφανίστηκε πρόσφατα μεταξύ των δεικτών φλεγμονής, δεδομένου ότι είναι μια ανέξοδη και

εύκολη στην απόκτηση παράμετρος, καθώς μπορεί εύκολα να υπολογιστεί από τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), ο οποίος εκτελείται συνήθως κατά την εισαγωγή του ασθενούς και είναι καθολικά διαθέσιμος σε αντίθεση με πολλούς άλλους φλεγμονώδεις δείκτες και βιοδοκιμασίες, και η οποία μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Στην πραγματικότητα, έχει συσχετιστεί με αρτηριακή δυσκαμψία και με τους δείκτες της έκτασης της στεφανιαίας νόσου και επιπλέον με τον σχηματισμό θρόμβων σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο [108,121].

Η αναλογία NLR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της κοιλιακής δυσλειτουργίας και σχετίζεται με τη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων. Όσον αφορά στην προγνωστική σημασία του NLR, έχει διαπιστωθεί πως οι τιμές NLR σχετίζονται τόσο με την έκβαση της σταθερής στεφανιαίας νόσου, όσο και με την πρόγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή NLR, τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση ασθενών με ΟΣΣ [122,123,124].

Επίσης, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης (PCI) και υψηλότερης μακροχρόνιας θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI, ανεξάρτητα από τις ενδείξεις για διενέργεια PCI [125].

Αναδρομική μελέτη ασθενών με χρόνια καρδιαγγειακή νόσο, έδειξε ότι η 5ετής επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό λεμφοκυττάρων, σε σύγκριση με αυτών που είχαν χαμηλό αριθμό.

Άλλες μελέτες αναφέρθηκαν στη σχέση μεταξύ της αύξησης του λόγου NLR και της μακροχρόνιας θνησιμότητας σε ασθενείς με αγγειογραφικά εκτιμώμενη καρδιαγγειακή νόσο. Το υψηλό NLR συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιακή θνησιμότητα σε κλινικά σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς μαζί με άλλους καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, γεγονός που υποδεικνύει πόσο χρήσιμο είναι για τη διαστρωμάτωση του καρδιακού κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [126].

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη έδειξε ότι η φλεγμονώδης απόκριση μετά την εμφύτευση του stent μπορεί να εκτιμηθεί μετρώντας τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Η μέγιστη μέτρηση μονοκυττάρων μετά την εμφύτευση του stent έδειξε μια σημαντική θετική συσχέτιση με την επαναστένωση εντός του stent κατά τη διάρκεια 6 μηνών παρακολούθησης. Αντίθετα άλλα

κλάσματα λευκών αιμοσφαιρίων δεν σχετίζονται με την επαναστένωση εντός του stent [115].

Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι υπάρχει φλεγμονώδης απόκριση μετά την PCI, η οποία πρέπει να αξιολογηθεί για τη διαστρωμάτωση κινδύνου όσον αφορά στην επαναστένωση. Στο κλινικό περιβάλλον η φλεγμονώδης ενεργοποίηση μπορεί να εκτιμηθεί μέσω μέτρησης δεικτών στο περιφερικό αίμα.

Ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1)

Τα αγγειακά μόρια προσκόλλησης αποτελούν πρωτογενείς δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλεί αθηροσκλήρωση. Το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) ανήκει στη γονιδιακή οικογένεια των ανοσοσφαιρινών και αποτελεί μέλος των μορίων προσκόλλησης [127,128]. Το ICAM-1 μεσολαβεί στην προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης. Συνεπώς, το ICAM-1 μπορεί να αποτελέσει υποψήφιο γονίδιο για ευαισθησία στη στεφανιαία νόσο [129,130].

Τα μόρια προσκόλλησης (ICAMs) εκτός του ότι είναι δομικά συγγενή μέλη της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών αποτελούν και προσδέματα για τα μόρια β2 ιντεγκρίνης που υπάρχουν στα λευκοκύτταρα. Από τα πέντε ICAM που εντοπίστηκαν, το ICAM-1 είναι το πιο εκτενώς μελετημένο. Αν και το ICAM-1 εκφράζεται ουσιαστικά σε χαμηλά επίπεδα σε ενδοθηλιακά κύτταρα και σε ορισμένα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, η έκφρασή του μπορεί να αυξηθεί σημαντικά με την παρουσία κυτοκινών (TNFα, IL-1, IFNγ) και αντιδρώντων μορίων οξυγόνου. Ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, το ICAM-1 συμμετέχει στην φλεγμονώδη αντίδραση των κυττάρων και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων κατά την παρουσία αντιγόνου, στην μικροβιακή παθογένεση και στην μεταφορά σήματος μέσω συμβάντων εξωτερικής σηματοδότησης [131].

Το ICAM-1 είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου I. Κωδικοποιείται σε επτά εξόνια. Το εξόνιο 1 κωδικοποιεί την αλληλουχία σήματος, το εξόνιο 2 έως 6 κάθε εξωκυττάρια Ig δομή και το εξόνιο 7 τις διαμεμβρανικές και ενδοκυτταρικές περιοχές. Η εξωκυττάρια δομή του ICAM-1 αποτελείται κυρίως από 453 υδρόφοβα αμινοξέα, τα οποία σχηματίζουν πέντε πεδία Ig. Κάθε Ig δομή σταθεροποιείται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι Ig δομές ακολουθούνται από μία υδρόφοβη

διαμεμβρανική στοιβάδα και από μία μικρή κυτταροπλασματική στοιβάδα 28 αμινοξέων. Υπολείμματα τυροσίνης εντός της κυτταροπλασματικής ουράς έχει αποδειχθεί ότι είναι σημαντικά για την ενδοκυτταρική δομή του ICAM-1[132].

Το ICAM-1 έχει επίσης αποδειχθεί ότι συνδέεται με το ινωδογόνο [133]. Η γλυκοπρωτεΐνη πλάσματος εμπλέκεται στην πήξη, τη φλεγμονή και την αποκατάσταση των ιστών. Η δέσμευσή του στο ICAM-1 καθιστά δυνατή την πρόσφυση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων και των φλεγμονωδών κυττάρων στην εναπόθεση ενδοθηλίου και ινωδογόνου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη μετάπτωση λευκοκυττάρων, στην επιβίωση ενδοθηλιακών κυττάρων και στην αγγειοσυστολή [134].

Η κύρια λειτουργία του ICAM-1 είναι να παρέχει σταθερή προσκόλληση, ένα χαρακτηριστικό που είναι καθοριστικό για την δέσμευση των λευκοκυττάρων και την παρουσίαση του αντιγόνου. Η διαδικασία μετανάστευσης των λευκοκυττάρων μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα διαδοχικά, αλλά επικαλυπτόμενα βήματα: στην κύλιση, στην πρόσδεση, στην προσκόλληση και στη μετανάστευση των κυττάρων [135].

Ένα άλλο πολύ σημαντικό γεγονός στο οποίο το ICAM-1 διαδραματίζει ζωτικό ρόλο είναι η ανοσολογική σύναψη. Το γεγονός αυτό χαρακτηρίζεται από τρία σημαντικά γεγονότα: τον σχηματισμό διασταυρώσεως, την αναδιοργάνωση και τον σχηματισμό ενός σταθερού ανοσολογικού συμπλέγματος [136].

Όσον αφορά τη μικροβιακή παθογένεση, το ICAM-1 αποτελεί έναν υποδοχέα στα κύτταρα για τη μείζονα ομάδα ρινοϊών και για τα ερυθρά αιμοσφαίρια μολυσμένα με *Plasmodium falciparum* [131].

Επίσης το ICAM-1 εκτός από το ρόλο του στην κυτταρική / μικροβιακή προσκόλληση, συμμετέχει στη μεταγωγή σήματος διαμέσου κυτταρικών μεμβρανών. Ένα σήμα μπορεί να περάσει από το εξωτερικό του κυττάρου προς το εσωτερικό σε απόκριση της πρόσδεσης του συνδέτη (β2 ιντεγκρίνη) με επακόλουθη ενεργοποίηση των δεύτερων συστημάτων αγγελιοφόρων και την μεταγραφή γονιδίων [131].

Το ICAM-1 έχει δειχθεί ότι υπάρχει σε αθηροσκληρωτικές βλάβες [137] και ότι εμπλέκεται στην πρόοδο και εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Η συμμετοχή του ICAM-1 στην αθηροσκλήρωση έχει αποδειχθεί σε ποντίκια apoE - / - με ανεπαρκή ICAM-1, τα οποία είχαν μειωμένο μέγεθος αλλοιώσεων [138]. Η ανάλυση της χρονικής πορείας έδειξε ότι το ICAM-1 δεν εμπλέκεται μόνο στον

αρχικό σχηματισμό της πλάκας, αλλά επίσης και στην επακόλουθη εξέλιξή της [139,140]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίχθηκαν και σε κλινικές μελέτες ασθενών με στεφανιαία νόσο [141,142].

Μελετήθηκαν διάφοροι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση και τα επίπεδα του ICAM-1 στον ορό του αίματος. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν να συσχετίζονται η πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων με τα αυξημένα επίπεδα sICAM-1 [143]. Επίσης, αυξημένα επίπεδα sICAM-1 βρέθηκαν σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [144], ενώ τα επίπεδα του sICAM-1 σε καρδιαγγειακούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνες βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν [145,146,147].

Η χρήση του sICAM-1 ως βιοδείκτη έχει οδηγήσει σε αρκετές καρδιαγγειακές μελέτες. Ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών για την συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων του ICAM-1 ως προγνωστικού δείκτη για την στεφανιαία νόσο δίστανται [148,149,150].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που εξετάζει τους βιοχημικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου και πως αυτοί σχετίζονται με την πρόγνωση ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Η συστηματική φλεγμονή είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, η ύπαρξη υποκλινικής φλεγμονής αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή για την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στη σταθερή στεφανιαία νόσο και δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη 6, η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα και το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 μπορούν να συνεισφέρουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει αν η συστηματική φλεγμονή εκτιμώμενη με τους δείκτες φλεγμονής (λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 και ιντερλευκίνη-6) σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο μετά από αγγειοπλαστική.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 366 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων στο Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειο.

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη έγινε καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, φυλή, δείκτης μάζας σώματος) και όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινική εξέταση ένα μήνα μετά την αγγειοπλαστική. Επίσης, έγινε καταγραφή των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, ηλικία, φύλο, διατροφή, φυσική δραστηριότητα, θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο). Επιπλέον, ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος,

όπου καταγράφηκε ο αριθμός των λευκών κυττάρων και η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR). Επίσης, έγινε καταγραφή των επιπέδων του ενδοκυττάρου μόριου προσκόλλησης ICAM-1, της ιντερλευκίνης-6 και άλλων δεικτών.

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά για 4 έτη μετά την αγγειοπλαστική για καταγραφή εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

- Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων.
- Οι ασθενείς είναι νήστες για τουλάχιστον 12 ώρες προ των μετρήσεων και της ενδοσκόπησης.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με :

- Στένωση των στεφανιαίων αρτηριών <50%.
- Αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση (συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 180mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 100mmHg).
- Συγγενή καρδιοπάθεια ή σοβαρή βαλβιδοπάθεια.
- Σοβαρή ηπατική νόσο και παθολογικές τιμές ηπατικών δεικτών (επίπεδα χολερυθρίνης, ασπαρτικής και αλανινικής αμινοτρανσφεράσης>2 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια).
- Νεοπλασίες.
- Αυτοάνοσα νοσήματα.
- Χρόνιες ή οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις.
- Ιστορικό μεταμόσχευσης οργάνων.
- Νοσογόνο παχυσαρκία (BMI >40kg/m²).
- Νεφρική ανεπάρκεια (GFR <60ml/min).
- Υπερ/Υποθυρεοειδισμό.
- Και ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ τα συνεχή δεδομένα παρουσιάζονται με μέσες τιμές \pm τυπικές αποκλίσεις. Αρχικά έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση και ακολούθως πολυπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης για να αποκλειστεί η επίδραση πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Επίσης εφαρμόστηκαν οι στατιστικές δοκιμασίες t-test και χ^2 -test.

Ως στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 22.

ΒΙΟΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που ορίζει η Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Ιπποκράτειο Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν την συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή τους σε αυτή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 366 ασθενείς [321 (87,7%) άνδρες] με ατομικό αναμνηστικό ιστορικό πρόσφατης αγγειοπλαστικής, είτε στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) είτε λόγω υποβολής σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις, οι οποίοι και παρακολουθήθηκαν προοπτικά κατά μέσο όρο για 38,5 (25-46) μήνες. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης	
Μεταβλητές	
Ηλικία(έτη)	61,90 ± 11,32
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	163,54 ± 39,45
ΣΑΠ (mm Hg)	125,57 ± 16,24
ΔΑΠ (mm Hg)	77,95 ± 11,60
BMI (kg ² /cm ²)	28,08 ± 3,93
EF (%)	50,51 ± 8,50
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,25 ± 0,80
Λευκά κύτταρα (10 ³ /ml)	7,78 ± 2,12
IL-6 (pg/ml)	3,41 ± 3,12
TNFα (pg/ml)	3,10 ± 5,20
ICAM-1 (ng/ml)	259,68 ± 106,63
Καρδιακή Συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	61 ± 9,8
Πρόσφατο ΟΣΣ στην είσοδο (%)	32,2%
Φύλο (Α/%)	87,7%
ΑΠ (%)	74,3%
ΣΔ (%)	24,0%
Δυσλιπιδαιμία(%)	74,9%
Κάπνισμα(%)	78,4%
Κληρονομικό Ιστορικό (%)	22,4%
Ιστορικό AF (%)	5,7%
Ιστορικό PCI (%)	39,3%
Ιστορικό CABG	8,5%
Ιστορικό OEM (%)	29,8%
Αγγεία μεσημαντική στένωση ≥2 (%)	21,9%

Το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν άνδρες (87,7%), κατά μέσο όρο ηλικίας 50 – 70 ετών. Από το ποσοστό αυτό το 78,4% ήταν καπνιστές, το 74,3% είχαν υπέρταση, ενώ το 74,9% παρουσίασαν

δυσλιπιδαιμία. Επίσης, το 32,2% είχαν πρόσφατο ΟΣΣ κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο, ενώ το 39,3% είχαν ιστορικό αγγειοπλαστικής. Στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών βρέθηκε IL-6 ($3,41 \pm 3,12$ pg/ml), TNF-a ($3,10 \pm 5,20$ pg/ml), ICAM-1 ($259,68 \pm 106,63$ ng/ml). Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα (WBC $7,78 \pm 2,12$ 103/ml).

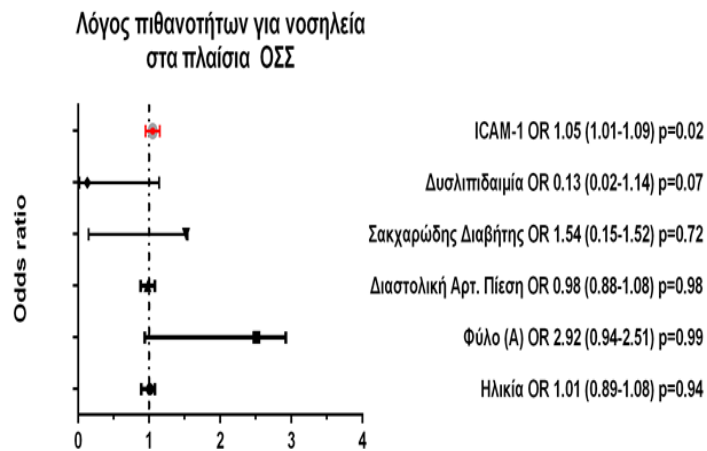
Επανενοσηλεία για εκδήλωση ΟΣΣ

Νέο ΟΣΣ κατά την περίοδο της προοπτικής παρακολούθησης της μελέτης εκδήλωσαν 14 ασθενείς (3,9%), **πίνακας 2α**. Σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, οι ασθενείς που δεν εκδήλωσαν το καταληκτικό σημείο δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνθήκες, το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, ΣΔ ή καπνίσματος. Σημειώνεται ότι υπήρχε μια τάση οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ΟΣΣ να εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό θετικό ιστορικό ΣΔ (50,0% vs. 23,1%, $p=0,07$) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν.

Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές όσον αφορά τις τιμές της ΣΑΠ ($127,27 \pm 17,37$ mmHg vs. $125,48 \pm 16,25$ mmHg, $p=0,72$), κλάσματος εξώθησης (EF) ($47,45 \pm 5,75\%$ vs. $50,58 \pm 8,57\%$, $p=0,23$), ολικής χοληστερόλης ($162,18 \pm 30,01$ mg/dl vs. $163,16 \pm 39,10$ mg/dl, $p=0,93$), WBC ($7,61 \pm 1,75$ vs. $7,78 \pm 2,14$ 103/m, $p=0,77$ και της καρδιακής συχνότητας ($60,8 \pm 5,49$ σφ/λ vs. $61,10 \pm 9,96$ σφ/λ, $p=0,93$) μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν το καταληκτικό σημείο και αυτών που δεν το εμφάνισαν. Όσον αφορά την αναλογία NLR, τόσο στους ασθενείς που εμφάνισαν το καταληκτικό σημείο (NLR $3,07 \pm 1,43$), όσο και στους ασθενείς που δεν το εμφάνισαν (NLR $3,04 \pm 2,19$), δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές ($p=0,61$). Αντιθέτως, οι ασθενείς που εκδήλωσαν το καταληκτικό σημείο εμφάνισαν σημαντικά αυξημένες τιμές ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης -1 (ICAM-1), ήτοι ($389,87 \pm 126,64$ ng/ml vs. $249,79 \pm 99,07$ ng/ml, $p=0,02$) έναντι των ασθενών ελεύθερων ΟΣΣ, καθώς επίσης και σημαντικά αυξημένη τιμή ΔΑΠ ($88,64 \pm 32,25$ mmHg vs. $77,45 \pm 9,73$ mmHg, $p=0,02$). Ωστόσο, στους ασθενείς που εκδήλωσαν το καταληκτικό σημείο παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης -6 ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν το εκδήλωσαν (IL-6 $2,94 \pm 1,50$ vs. $3,45 \pm 3,22$, $p=0,73$).

Πίνακας 2α. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιστορικό πρόσφατης αγγειοπλαστικής με βάση την επανανοσηλεία για ΟΣΣ

Μεταβλητή	ΕΠΑΝΑΝΟΣΗΛΕΙΑ		P
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Ηλικία(έτη)	59,86 ± 10,60	61,88 ± 11,31	0,51
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	162,18 ± 30,01	163,16 ± 39,10	0,93
ΣΑΠ (mm Hg)	127,27 ± 17,37	125,48 ± 16,25	0,72
ΔΑΠ (mm Hg)	88,64 ± 32,25	77,45 ± 9,73	0,02
BMI (kg ² /cm ²)	27,23 ± 2,63	28,13 ± 3,97	0,40
EF (%)	47,45 ± 5,75	50,58 ± 8,57	0,23
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,66 ± 1,94	1,23 ± 4,38	0,72
Λευκά κύτταρα (10 ³ /ml)	7,61 ± 1,75	7,78 ± 2,14	0,77
NLR	3,07 ± 1,43	3,04 ± 2,19	0,61
IL-6 (pg/ml)	2,94 ± 1,50	3,45 ± 3,22	0,73
TNFα (pg/ml)	3,46 ± 2,30	3,06 ± 5,42	0,86
ICAM-1 (ng/ml)	389,87 ± 126,64	249,79 ± 99,07	0,02
Καρδιακή Συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	60,8 ± 5,49	61,10 ± 9,96	0,93
Πρόσφατο ΟΣΣ στην είσοδο (%)	33,3%	32,6%	0,62
Φύλο (Α/%)	97%	87,4%	0,36
ΑΠ (%)	66,7%	74,4%	0,59
ΣΔ (%)	50,0%	23,1%	0,07
Δυσλιπιδαιμία(%)	50,0%	75,5%	0,09
Κάπνισμα(%)	91,7%	78,6%	0,48
Κληρονομικό Ιστορικό (%)	33,3%	21,9%	0,48
Ιστορικό ΑF (%)	8,3%	5,8%	0,87
Ιστορικό PCI (%)	41,7%	39,0%	0,21
Ιστορικό OEM (%)	33,3%	29,2%	0,08
Ιστορικό CABG (%)	22,0%	11,1%	0,32
Αγγεία με στένωση ≥2 (%)	25,0%	26,0%	0,70



Γράφημα 1. Επανανοσηλεία για μη θανατηφόρο ΟΣΣ

Όταν εφαρμόσθηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, φάνηκε ότι η αύξηση των τιμών του ICAM-1 ήταν ανεξάρτητος, δυσμενής προγνωστικός δείκτης για επανανοσηλεία για ΟΣΣ [OR: 1.05 (95% CI: 1,01-1,09), $p=0,02$], μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία, διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΔ και δυσλιπιδαιμία.

Μεταβλητές μοντέλων	B	OR	95% CI OR	P
Ηλικία (αύξηση ανά έτος)	0,005	1,01	0,89-1,08	0,94
Άρρεν vs Θήλυ	0,179	2,92	0,94-7,51	0,99
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm Hg)	-0,02	0,98	0,88-1,08	0,98
Σακχαρώδης Διαβήτης (+) vs (-)	0,437	1,54	0,15-1,52	0,72
Δυσλιπιδαιμία (+) vs (-)	-2,064	0,13	0,02-1,14	0,07
ICAM-1 (ng/mL)	0,010	1,01	1,01-1,09	0,02

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος; CI: όρια αξιοπιστίας; ICAM-1: ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1

Πίνακας 2β. Λογιστική παλινδρόμηση παραγόντων για επανανοσηλεία ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο και αγγειοπλαστική – επανανοσηλεία για μη θανατηφόρο ΟΣΣ

Επανενοσηλεία για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις

Το 27,9% (102 ασθενείς) νοσηλεύτηκαν εκ νέου (89% άρρενες vs 87%) για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, βάση της εκδήλωσης ή μη του σύνθετου αυτού καταληκτικού σημείου, συνοψίζονται στον **Πίνακα3α**.

Σε σχέση με τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, οι ασθενείς που δεν εκδήλωσαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο δεν διέφεραν σημαντικά όσο αφορά την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνθήκες, το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, ΣΔ ή καπνίσματος. Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές όσο αφορά τις τιμές της ΣΑΠ (125 ± 15 mm Hg vs 126 ± 16 mmHg, $p=0,81$), WBC ($7,63 \pm 1,89$ vs. $7,85 \pm 2,22$ 103/ml, $p=0,82$), κλάσματος εξώθησης (EF) ($49,28 \pm 8\%$ vs $51,04 \pm 8\%$, $p=0,12$), ολικής χοληστερόλης (161 ± 35 mg/dl vs 164 ± 41 mg/dl, $p=0,49$) και της καρδιακής συχνότητας (60 ± 8 σφ/λ vs 62 ± 10 σφ/λ, $p=0,17$). Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές μεταξύ των ατόμων που νοσηλεύτηκαν για ΟΣΣ ή στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις όσο αφορά τις τιμές του TNF α , ICAM-1 ($275,39 \pm 112,54$ vs. $250,66 \pm 103,08$, $p=0,30$) και του NLR ($3,13 \pm 1,16$ vs. $3,06 \pm 2,72$, $p=0,57$), ενώ τα άτομα που εκδήλωσαν το καταληκτικό σημείο είχαν σημαντικά αυξημένες τιμές IL-6 ($4,64 \pm 4,55$ pg/ml vs. $2,70 \pm 1,60$ pg/ml, $p=0,02$).

Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω εκδήλωσης του καταληκτικού αυτού σημείου, είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετικού κληρονομικού ιστορικού για ΣΝ ($29,4\%$ vs $19,8\%$, $p=0,05$). Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω ΟΣΣ ή υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις είχαν πιο εκτεταμένες αθηρωματικές βλάβες, καθώς είχαν μεγαλύτερο ποσοστό στενώσεις που απαιτούσαν επαναιμάτωση σε περισσότερα από ≥ 2 αγγεία ($29,4\%$ vs $19,1\%$, $p=0,06$) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν. Σημειώνεται επίσης ότι έτειναν να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης (AY) ($80,3\%$ vs $72,2\%$, $p=0,10$) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν.

Πίνακας 3α. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιστορικό πρόσφατης αγγειοπλαστικής με βάση την επανανοσηλεία για ΟΣΣ ή στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις.

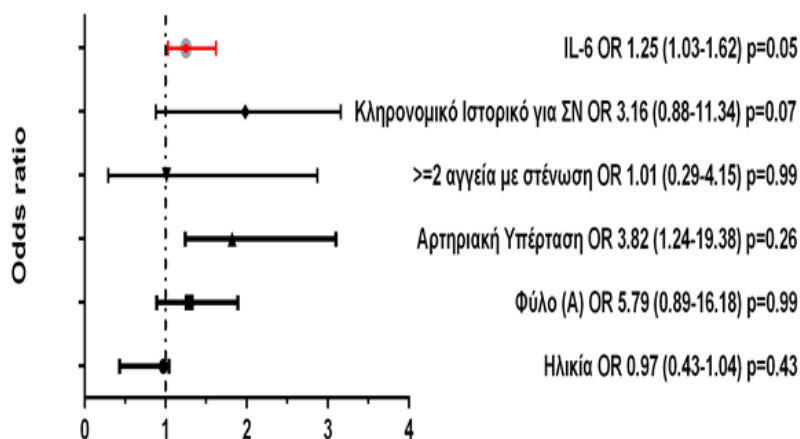
Μεταβλητή	ΕΠΑΝΑΝΟΣΗΛΕΙΑ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	P
Ηλικία(έτη)	60,73 ± 11,8	62,36 ± 11,3	0,21
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	161 ± 35	164 ± 41	0,49
ΣΑΠ (mm Hg)	125 ± 15	126 ± 16	0,81
ΔΑΠ (mm Hg)	78 ± 15	78 ± 9	0,98
BMI (kg ² /cm ²)	27,89 ± 4,2	28,15 ± 3,82	0,58
EF (%)	49,28 ± 8	51,04 ± 8	0,12
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,05 ± 0,78	1,34 ± 5,13	0,45
Λευκά κύτταρα (10 ³ /ml)	7,63 ± 1,89	7,85 ± 2,22	0,82
NLR	3,13 ± 1,16	3,06 ± 2,72	0,57
IL-6 (pg/ml)	4,64 ± 4,55	2,71 ± 1,60	0,02
TNFα (pg/ml)	3,15 ± 2,81	3,07 ± 6,19	0,95
ICAM-1 (ng/ml)	275,39 ± 112,54	250,66 ± 103,08	0,30
Καρδιακή Συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	60 ± 8	62 ± 10	0,17
Πρόσφατο ΟΣΣ στην είσοδο (%)	31%	32,3%	0,92
Φύλο (Α/%)	89%	87%	0,59
ΑΠ (%)	80,3%	72,2%	0,10
ΣΔ (%)	30,3%	21,7%	0,08
Δυσλιπιδαιμία(%)	75,5%	74,5%	0,91
Κάπνισμα(%)	81,3%	77,6%	0,46
Κληρονομικό Ιστορικό (%)	29,4%	19,8%	0,05
Ιστορικό ΑF (%)	3,9%	6,4%	0,35
Ιστορικό PCI (%)	43,1%	38,1%	0,38
Ιστορικό ΟΕΜ(%)	35,3%	27,7%	0,16
Διακοπή αντιαιμοπεταλικής αγωγής στον επανέλεγχο	3,92%	2,28%	0,39
Αγγεία με στένωση ≥2 (%)	29,4%	19,1%	0,06

Μεταβλητές μοντέλων	Μοντέλο 1			
	b	OR	95% CI OR	P
Ηλικία (έτος)	-0,03	0,97	0,91-1,04	0,43
Άρρεν vs Θήλυ	0,78	5,79	0,89-16,18	0,99
Ιστορικό Υπέρτασης (+) vs (-)	1,34	3,82	1,24-19,38	0,26
≥2 αγγεία με στένωση vs <2	0,10	1,01	0,29-4,15	0,99
Κληρονομικό ιστορικό ΣΝ (+) vs (-)	1,15	3,16	0,88-11,34	0,07
IL-6 (ng/ml)	0,29	1,25	1,03-1,62	0,05

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος; CI: όρια αξιοπιστίας; IL-6: ιντερλευκίνη-6

Πίνακας 3β. Λογιστική παλινδρόμηση παραγόντων για επανανοσηλεία ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο και αγγειοπλαστική - Επανανοσηλεία για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή υποβολή σε νέα στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις.

Λόγος πιθανοτήτων για νοσηλεία
στα πλαίσια OEM ή νέας στεφανιογραφίας



Γράφημα 2.Επανανοσηλεία για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή υποβολή σε νέα στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις.

Όταν προσαρμόσαμε για ηλικία, φύλο, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, την παρουσία αθηρωματικών στενώσεων σε ≥2 αγγεία και για θετικό κληρονομικό ιστορικό, τα επίπεδα κυκλοφορούσης IL-6 παρέμεναν ανεξάρτητος, δυσμενής,

προγνωστικός παράγοντας για νέα νοσηλεία για ΟΣΣ ή υποβολή σε νέα στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις [OR: 1,25 (95% CI: 1,03-1,62), p=0,05].

Επανάνοσηλεία για όλες τις αιτίες

Από τους 366 συμμετέχοντες, οι 137 [(37,4%), 88,3% vs 87,3% άρρενες, p=0,78] εμφάνισαν το τρίτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (νοσηλείες για όλες τις αιτίες: εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσο αφορά την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, καπνίσματος, το κληρονομικό ιστορικό ή το ποσοστό των ατόμων με στενώσεις που έχριζαν επαναιμάτωσης σε ≥ 2 αγγεία στην είσοδο, ανάμεσα σε αυτούς που νοσηλεύτηκαν για κάθε αιτία και σε αυτούς που δε νοσηλεύτηκαν.

Επίσης, το ποσοστό των ατόμων με ιστορικό ΑΥ ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των ατόμων που νοσηλεύτηκαν για κάθε αιτία σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν (80,3% vs 70,7%, p=0,05).

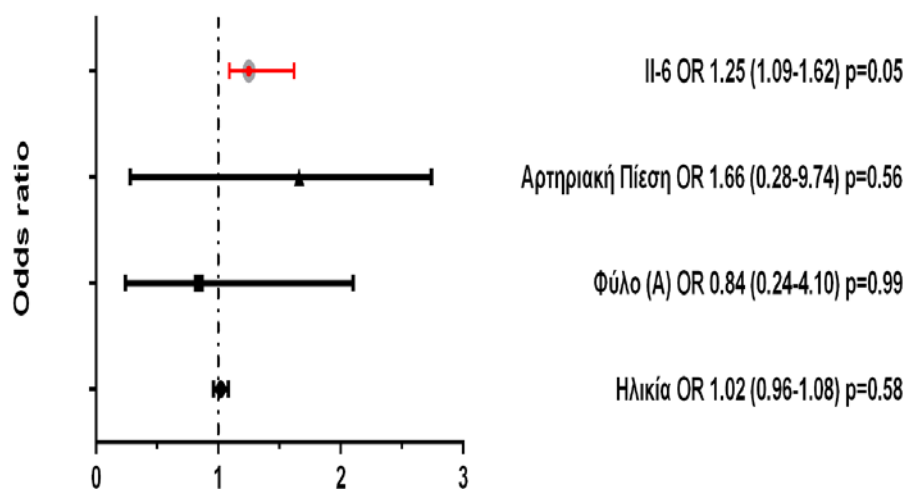
Δεν υπήρχαν επίσης σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για κάθε αιτία για τις τιμές ΣΑΠ ($126,10 \pm 16$ mmHg vs $125,26 \pm 16$ mmHg, p=0,41), της ολικής χοληστερόλης (163 ± 35 mg/dl vs 163 ± 42 mg/dl, p=0,94), του EF ($49,45 \pm 8\%$ vs $51,20 \pm 9\%$, p=0,10), της καρδιακής συχνότητας (60 ± 8 σφ/λ vs 62 ± 11 σφ/λ, p=0,17), του αριθμού λευκών κυττάρων ($7,69 \pm 2,09$ 10³/ml vs $7,84 \pm 2,15$ 10³/ml, p=0,55), τα επίπεδα TNF α ($3,00 \pm 2,74$ pg/ml vs $3,18 \pm 6,63$ pg/ml, p=0,89), τα επίπεδα του ICAM-1 ($262,90 \pm 105,42$ ng/ml vs $256,82 \pm 108,81$ ng/ml, p=0,79) ή τις τιμές της αναλογίας NLR ($3,19 \pm 1,98$ vs $3,01 \pm 2,37$, p=0,34) έναντι των ασθενών ελεύθερων νοσηλείας, αντίστοιχα.

Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρουσιάστηκε όσον αφορά την ιντερλευκίνη-6, η οποία βρέθηκε να είναι αυξημένη στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για κάθε αιτία σε σχέση με εκείνους που δεν νοσηλεύτηκαν ($4,25 \pm 4,21$ vs $2,66 \pm 1,33$). Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση της εκδήλωση ή μη του τρίτεύοντος καταληκτικού σημείου συνοψίζονται στον **Πίνακα 4α**.

Πίνακας 4α. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ιστορικό πρόσφατης αγγειοπλαστικής με βάση την επανανοσηλεία για όλες τις αιτίες

Μεταβλητή	ΕΠΑΝΑΝΟΣΗΛΕΙΑ		P
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Ηλικία(έτη)	61,85 ±11,4	61,93 ± 11,3	0,75
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	163 ± 35	163 ± 42	0,94
ΣΑΠ (mm Hg)	126,10 ± 16	125,26 ± 16	0,41
ΔΑΠ (mm Hg)	77,89 ± 14	78 ± 10	0,95
BMI (kg ² /cm ²)	28,11 ± 3,95	28,06 ± 3,92	0,91
EF (%)	49,45 ± 8	51,20 ± 9	0,10
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,63 ± 6,69	0,99 ± 0,28	0,21
Λευκά κύτταρα (10 ³ /ml)	7,69 ± 2,09	7,84 ± 2,15	0,55
NLR	3,19 ± 1,98	3,01 ± 2,37	0,34
IL-6 (pg/ml)	4,25 ± 4,21	2,66 ± 1,33	0,04
TNFα (pg/ml)	3,00 ± 2,74	3,18 ± 6,63	0,89
ICAM-1 (ng/ml)	262,90 ± 105,42	256,82 ± 108,81	0,79
Καρδιακή Συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	60 ± 8	62 ± 11	0,17
Πρόσφατο ΟΣΣ στην είσοδο (%)	31,4%	32,3%	0,89
Φύλο (Α/%)	88,3%	87,3%	0,78
ΑΠ (%)	80,3%	70,7%	0,05
ΣΔ (%)	27,0%	22,3%	0,31
Δυσλιπιδαιμία (%)	78,8%	72,5%	0,20
Κάπνισμα (%)	78,8%	78,2%	0,99
Κληρονομικό Ιστορικό (%)	26,3%	20,1%	0,18
Ιστορικό AF (%)	5,8%	5,7%	0,96
Ιστορικό PCI (%)	40,1%	38,9%	0,79
Ιστορικό OEM (%)	30,7%	29,3%	0,82
Αγγεία με στένωση >2 (%)	26,3%	19,2%	0,22
Αντιαιμοπεταλιακή (-) στον επανέλεγχο	5,1%	1,3%	0,03

Λόγος πιθανοτήτων για νοσηλεία
για κάθε αιτιολογία



Γράφημα 3. Νοσηλεία για όλες τις αιτίες - ολική νοσηρότητα.

Μεταβλητές μοντέλων	Μοντέλο 1			
	b	OR	95% CI OR	P
Ηλικία (αύξηση ανά έτος)	0,17	1,02	0,96-1,08	0,58
Άρρεν vs Θήλυ	-0,21	0,84	0,24-4,10	0,99
Ιστορικό Υπέρτασης (+) vs (-)	0,508	1,66	0,28-9,74	0,56
IL-6 (ng/ml)	0,229	1,25	1,09-1,62	0,05

ΣΝ: στεφανιαία νόσος; OR: odds ratio; CI: όρια αξιοπιστίας; IL-6: ιντερλευκίνη-6

Πίνακας 4β. Λογιστική παλινδρόμηση παραγόντων για επανανοσηλεία ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο και αγγειοπλαστική - Νοσηλεία για όλες τις αιτίες - ολική νοσηρότητα

Η αύξηση της τιμής κυκλοφορούσης IL-6 φαίνεται να οδηγεί σε 25% αύξηση της πιθανότητας για επανανοσηλεία για κάθε αιτία. Πιο συγκεκριμένα η IL-6 παρέμεινε ανεξάρτητος, ισχυρός προγνωστικός, δυσμενής παράγοντας για επανανοσηλεία από κάθε αιτιολογία [OR: 1,25 (95% CI: 1,09-1,62), $p=0,05$] μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία και ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, μελετήθηκε η συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής (δείκτης NLR, ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 και ιντερλευκίνη-6) και της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια και νοσηλείες για καρδιαγγειακά αίτια (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Διερευνήθηκε αν η συστηματική φλεγμονή εκτιμώμενη με τους δείκτες φλεγμονής (λόγο ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα – NLR, ICAM-1 και IL-6) σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο μετά από αγγειοπλαστική. Ουσιαστικά, στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής στην πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων.

Επίσης, ευρήματα της παρούσας εργασίας αποτελούν και οι παράγοντες κινδύνου (τροποποιήσιμοι και μη) στο πως επιδρούν στην επανανοσηλεία ασθενών με στεφανιαία νόσο.

Σύμφωνα με έρευνες, χρειάζεται μια πιο ακριβής εξέταση των παραγόντων κινδύνου που αφορούν στη στεφανιαία νόσο και την ανάγκη για επαναγγείωση και επανανοσηλεία και αυτό διότι η αυξημένη συχνότητα επανανοσηλείων μετά από ΟΣΣ ή συνδυασμό μείζονων συμβαμάτων επιφέρουν εκτός από υψηλό κόστος νοσηλείας για την κοινωνία, πρωτίστως στρες στους ασθενείς, υπονομεύοντας την ποιότητα ζωής τους [151,152].

Στην παρούσα μελέτη, από τη συμμετοχή 366 ασθενών ηλικίας 50-70 ετών, όπου το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος αποτέλεσαν άρρενες (87,7%) και που παρακολουθήθηκαν προοπτικά για επανανοσηλείες για 25–46 μήνες, αναδείχθηκε ότι το 3,9% των ασθενών εκδήλωσαν νέο ΟΣΣ. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν σημαντικά αυξημένη ΔΑΠ ($88,64 \pm 32,25$ mmHg vs. $77,45 \pm 9,73$ mmHg, $p=0,02$) και σημαντικά αυξημένες τιμές ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης ICAM-1 ($389,87 \pm 126,64$ ng/ml vs. $249,79 \pm 99,07$ ng/ml, $p=0,02$) έναντι των ασθενών ελεύθερων ΟΣΣ.

Το 27,9% των ασθενών νοσηλεύτηκαν εκ νέου για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις, έχοντας σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θετικού κληρονομικού ιστορικού για ΣΝ (29,4%). Επίσης, στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκαν πιο

εκτεταμένες βλάβες των αγγείων καθώς είχαν μεγαλύτερο ποσοστό στενώσεις που απαιτούσαν επαναιμάτωση σε περισσότερα από ≥ 2 αγγεία (29,4%) ($p=0,06$) και σημαντικά αυξημένες τιμές IL-6 ($4,64 \pm 4,55$ pg/ml, $p=0,02$) όσον αφορά στους δείκτες φλεγμονής.

Επιπλέον, από τους συμμετέχοντες το 37,4% που επανανοσηλεύτηκε για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες, παρουσίασαν σημαντικά υψηλό ποσοστό ΑΥ (80,3%, $p=0,05$) και τιμές IL-6 ($4,25 \pm 4,21$ pg/ml, $p=0,04$) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν.

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων δεν φάνηκε να επηρεάζεται στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, ούτε και σε εκείνους που δεν νοσηλεύτηκαν (Λευκά κύτταρα/WBC $7,78 \pm 2,12$ 103/ml).

Οι συσχετίσεις μεταξύ του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των επιπέδων NLR είναι σημαντικές. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων αποτελεί γνωστό δείκτη φλεγμονής και αναφέρεται ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θνησιμότητας και σοβαρότητας της αθηροσκλήρωσης [153].

Οι Home et al αξιολόγησαν την προγνωστική ικανότητα του συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων και των υποτύπων τους για κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Από την αξιολόγηση αυτή διαπιστώθηκαν υψηλοί αριθμοί ουδετερόφιλων και χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων, ιδιότητα που παρέχει μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα από ότι μόνος του ο συνολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων [154].

Για τον υπολογισμό του NLR απαιτείται ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC). Το NLR υπολογίζεται από τον απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων, διαιρώντας τον με τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα λευκοκύτταρα που ανιχνεύονται στην πάσχουσα περιοχή. Η ενεργοποίησή τους παράγει μεγάλες ποσότητες φλεγμονωδών μεσολαβητών που ρυθμίζουν την ανταπόκριση σε τραυματισμό ιστού, επιδεικνύοντας υποξική βλάβη, πρωτεολυτικά ένζυμα και άλλους μεσολαβητές. Αντίθετα, τα λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν ζωτικούς ρόλους στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά από φλεγμονή. Έτσι, η αναλογία NLR αποδεικνύει την ισορροπία των ουδετερόφιλων με τα λεμφοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα θεωρούνται ως δείκτης συνεχιζόμενης ενεργούς φλεγμονής και τα

λεμφοκύτταρα ως δείκτης ρυθμιστικών οδών. Επομένως, προκύπτει πως μια υψηλότερη τιμή NLR αντιπροσωπεύει και ένα υψηλότερο επίπεδο φλεγμονής [155].

Υπάρχουν μελέτες στις οποίες ερευνήθηκε και αξιολογήθηκε ο δείκτης NLR και η συσχέτισή του με την συστηματική φλεγμονή και τη στεφανιαία νόσο. Οι H. Wada et al, μελέτησαν για περίπου 7,4 έτη 2070 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων. Από την μελέτη αυτή διαπιστώθηκε πως η αύξηση του NLR ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων μετά από κατ' επιλογήν PCI. Ως αποτέλεσμα της μελέτης, η προ διαδικαστική (pre-procedural) NLR μπορεί να αναδειχθεί χρήσιμη όσον αφορά την διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο που έχουν προγραμματιστεί για αγγειοπλαστική [156].

Οι Zhang et al, μελέτησαν και εκείνοι την αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR). Στην έρευνά τους συμπεριέλαβαν ένα δείγμα 219 ασθενών, από τους οποίους 51 ασθενείς είχαν αθηροσκλήρωση στεφανιαίων αρτηριών, 92 ασθενείς σταθερή στηθάγχη και 76 ασθενείς οξεία στεφανιαία νόσο. Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων. Αναλόγως των αποτελεσμάτων της PCI, όλοι οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τις βαθμολογίες του GensiniScore, δηλαδή σε ομάδα χαμηλού σκορ (N = 142) και ομάδα υψηλού σκορ (N = 77). Μετά τον υπολογισμό του NLR και την συσχέτισή του με την σοβαρότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η μελέτη έδειξε πως το NLR ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία νόσο από ότι στους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών. Επίσης, το NLR ήταν υψηλότερο στην ομάδα υψηλού σκορ από ό,τι στην ομάδα χαμηλού σκορ (P < 0,05). Η ανάλυση της συσχέτισης του NLR με τη βαθμολογία του Gensini Score έδειξε πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους. Μετά από πολλούς μεταβλητές ανάλυση, τα υψηλά επίπεδα NLR ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες υψηλών επιπέδων Gensini, μαζί με την ηλικία και τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

Η μελέτη των Zhang et al, υποδηλώνει ότι το NLR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της στεφανιαίας νόσου που μπορεί να είναι χρήσιμος στην πρόβλεψη της σοβαρότητας της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών και

επιπλέον, ο προσδιορισμός του NLR μπορεί να είναι χρήσιμος στην διάγνωση της σοβαρότητας της σταθερής στεφανιαίας νόσου κατά την διάρκεια νοσηλείας [157].

Σύμφωνα με μελέτες, το NLR μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την φυλή. Ωστόσο, φαίνεται να μην επηρεάζεται από άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα, υποδηλώνοντας έτσι πως ο δείκτης NLR είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας [158].

Η διαγνωστική ικανότητα του NLR και η συσχέτισή του με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου αξιολογήθηκε και από μια μελέτη μετα-ανάλυσης από τους Xiaoli Li et al. Οι Xiaoli et al πραγματοποίησαν τη μετα-ανάλυση αυτή για να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ της βαρύτητας του NLR και της στεφανιαίας νόσου με χρήση τόσο των μονομεταβλητών όσο και των πολλαπλών μεταβλητών δεδομένων και έπειτα να διερευνήσουν τη διαγνωστική ικανότητα και τη βέλτιστη τιμή αποκοπής του NLR (optimal cut-off value of NLR) στην πρόβλεψη σοβαρής στένωσης στεφανιαίας νόσου. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν δεκατρείς μελέτες με συνολικά 7017 περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου μετά από αναζήτηση των σχετικών μελετών σε δημόσιες βάσεις δεδομένων. Για τα συνεχόμενα μη μεταβλητά δεδομένα, οι περιπτώσεις με την υψηλότερη κατηγορία στένωσης είχαν σημαντικά υψηλότερο επίπεδο NLR από εκείνες με τη χαμηλότερη κατηγορία στένωσης (MD: 1,57, 95% CI: 1,06-2,09, n = 17). Μετά από περαιτέρω ταξινόμηση σύμφωνα με τη βαθμολογία Gensini ή SYNTAX, οι περιπτώσεις με σοβαρή στένωση κατέδειξαν υψηλότερο NLR από εκείνες με ήπια στένωση (MD: 2,33, 95% CI: 1,22-3,43, n = 6) και μέτρια στένωση (MD: 1,92, 95% CI: 0,80-3,04, n = 6). Σε σύγκριση με την ήπια στένωση, το NLR ήταν επίσης υψηλότερο σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή στένωση (MD: 1,34, 95% CI: 0,77-1,92, n = 6) και μέτρια στένωση (MD: 0,52, 95% CI: 0,36-0,68 • n = 6). Για τα διχοτομικά πολυπαραγοντικά δεδομένα, τα υψηλά επίπεδα NLR αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για σοβαρή στένωση στεφανιαίας νόσου (OR: 1,50, 95% CI: 1,32-1,72; n = 11). Το NLR έδειξε διαγνωστική ικανότητα στην πρόβλεψη σοβαρής στένωσης στεφανιαίας νόσου (περιοχή κάτω από την καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών του δέκτη [AUC]: 0,66, 95% CI: 0,64-0,68, n = 8), με το αποκοπή να κυμαίνεται από 1,95 έως 3,97. Η ανάλυση υποομάδων και η ανάλυση ευαισθησίας έδειξαν ότι τα αποτελέσματα ήταν εύρωστα.

Η μελέτη μετα-ανάλυσης των Xiaoli et al, έδειξε ότι το υψηλό NLR στο αίμα συνδέεται με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου και ότι μπορεί να είναι χρήσιμο για την πρόβλεψη σοβαρής στένωσης [159].

Ο συνδυασμός ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (δηλαδή NLR) θα μπορούσε έτσι να παράσχει πιο χρήσιμες πληροφορίες για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.

Στην παρούσα μελέτη, η αναλογία NLR και η συσχέτισή της με την συστηματική φλεγμονή και την στεφανιαία νόσο δεν φάνηκε να συνδέεται με την πρόγνωση και την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως σε προγενέστερες μελέτες.

Στο 3,9% του πληθυσμού που επανανοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ενός νέου ΟΣΣ κατά την περίοδο της προοπτικής παρακολούθησης της μελέτης μας, ο δείκτης NLR δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές στις τιμές, τόσο στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, όσο και σε εκείνους που δεν νοσηλεύτηκαν (NLR $3,07 \pm 1,43$ vs. $3,04 \pm 2,19$, $p=0,61$).

Ακολούθως, το 29,7% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις, η αναλογία NLR δεν παρουσίασε διαφορές στους ασθενείς που εμφάνισαν το καταληκτικό σημείο και στους ασθενείς που δεν το εμφάνισαν (NLR $3,13 \pm 1,16$ vs. $3,06 \pm 2,72$, $p=0,57$).

Τέλος, από τους συμμετέχοντες το 37,4% που επανανοσηλεύτηκε για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες, η αναλογία ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα βρέθηκε (NLR $3,19 \pm 1,98$ vs. $3,01 \pm 2,37$, $p=0,34$) να μην έχει και σε αυτήν την κατηγορία σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου και των ασθενών ελεύθερων νοσηλείας.

Αν και μελέτες αποδεικνύουν τη σημαντικότητα της προγνωστικής αξίας της αναλογίας ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα, σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας έρευνας, ο δείκτης NLR δεν φαίνεται να κατέχει θέση ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα για τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Το ICAM-1 εκκρίνεται από το ενδοθήλιο κατά τη διάρκεια της αγγειακής φλεγμονής και είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό, την ανάπτυξη και τη ρήξη του αθηρώματος.

Η συμμετοχή του ICAM-1 στην αθηροσκλήρωση, σύμφωνα με έρευνα των Nageh et al, έχει αποδειχθεί σε ποντίκια apoE - / - με ανεπαρκή ICAM-1, τα οποία είχαν μειωμένο μέγεθος αλλοιώσεων [138]. Η ανάλυση της χρονικής πορείας έδειξε ότι το ICAM-1 δεν εμπλέκεται μόνο στον αρχικό σχηματισμό της πλάκας, αλλά επίσης και στην επακόλουθη εξέλιξη της [139,140]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίχθηκαν και στις κλινικές μελέτες ασθενών με στεφανιαία νόσο που πραγματοποίησαν οι ομάδες των Hwang και Ridker [141,142].

Οι Bemelmans et al, μελέτησαν διάφορους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση και τα επίπεδα του ICAM-1 στον ορό του αίματος. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συσχετίζονται με την πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων και τα αυξημένα επίπεδα sICAM-1 [143]. Επίσης, σύμφωνα με έρευνες, αυξημένα επίπεδα sICAM-1 βρέθηκαν σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [144], ενώ τα επίπεδα του sICAM-1 σε καρδιαγγειακούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνες βρέθηκαν να είναι χαμηλότερα σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν [145,146,147].

Η χρήση του sICAM-1 ως βιοδείκτη έχει οδηγήσει σε αρκετές καρδιαγγειακές μελέτες. Ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών για την συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων του ICAM-1 ως προγνωστικού δείκτη για την στεφανιαία νόσο δίστανται [148,149,150].

Στην παρούσα έρευνα, το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 δείχνει τη συμμετοχή του στη διαδικασία της φλεγμονής και στη δημιουργία αθηρωμάτωσης στο 3,9% του πληθυσμού που επανανοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ενός νέου ΟΣΣ κατά την περίοδο της προοπτικής παρακολούθησης της μελέτης μας. Σε αυτήν την περίπτωση, το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 παρουσίασε σημαντικά αυξημένες τιμές στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν νοσηλεύτηκαν (ICAM-1 $389.87 \pm 126,64$ vs. $249,79 \pm 99.07$, $p=0.02$).

Στο 27,9% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις δεν παρουσιάστηκε διαφορά όσον αφορά τις τιμές του ICAM-1 συγκριτικά με τα άτομα που δεν νοσηλεύτηκαν (ICAM-1 $275,39 \pm 112,54$ vs. $250,66 \pm 103,08$, $p=0,30$).

Αντίστοιχα, σημαντικές διαφορές δεν παρουσιάστηκαν όσον αφορά το ICAM-1 και στο 37,4% των ασθενών που επανανοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ΟΣΣ ή

υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες, έναντι των ασθενών ελεύθερων νοσηλείων (ICAM-1 $262,90 \pm 105,42$ vs. $256,82 \pm 108,81$, $p=0,79$).

Η ιντερλευκίνη-6 έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει τόσο στην ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας όσο και στην αποσταθεροποίησή της μέσω ποικίλων μηχανισμών. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως οι υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 σχετίζονται με μη καλή αγγειακή υγεία σε άτομα χωρίς κλινική αθηρωμάτωση και σχετίζονται με τον κίνδυνο μελλοντικού εμφράγματος του μυοκαρδίου [120].

Σε προοπτική μελέτη των Ridker et al που περιελάμβανε 14.916 υγιείς άνδρες, μετρήθηκε η βασική συγκέντρωση IL-6 στο αίμα σε 202 συμμετέχοντες που ακολούθως εμφάνισαν έμφραγμα και σε 202 συμμετέχοντες της μελέτης με κριτήριο την ηλικία και το κάπνισμα σε 6ετή παρακολούθηση. Οι μέσες συγκεντρώσεις της IL-6 κατά την έναρξη της μελέτης ήταν υψηλότερες μεταξύ των ανδρών που ακολούθως εμφάνιζαν έμφραγμα του μυοκαρδίου από εκείνους που δεν εμφάνισαν ($1,81$ έναντι $1,46$ pg / mL, $p=0,002$). Ο κίνδυνος των μελλοντικών εμφραγμάτων αυξήθηκε καθώς αυξάνονταν τα τεταρτημόρια της IL-6 στη βασική γραμμή συγκέντρωσης (P για τάση $<0,001$) έτσι ώστε οι άνδρες στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατά την είσοδο τους να έχουν σχετικό κίνδυνο 2,3 φορές υψηλότερο από εκείνο στο κατώτερο τεταρτημόριο (95% CI 1,3 έως 4,3, $P=0,005$). Για κάθε αύξηση τεταρτημορίου στην IL-6, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 38% του κινδύνου ($P=0,001$). Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική και για άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Ήταν σταθερή σε μεγάλες περιόδους παρακολούθησης και παρούσα σε υποομάδες χαμηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των μη καπνιστών. Αν και η ισχυρότερη συσχέτιση της IL-6 σε αυτά τα δεδομένα ήταν η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($r=0,43$, $P<0,001$), η σχέση της IL-6 με τον επακόλουθο κίνδυνο παρέμεινε μετά τον έλεγχο αυτού του παράγοντα ($P<0,001$) [120].

Οι Walter et al, μελέτησαν και αυτοί τη συσχέτιση της IL-6 με την στεφανιαία νόσο. Μελέτησαν 1553 ασθενείς. Στο 43% των ασθενών τα συμπτώματα κρίθηκαν ότι σχετίζονταν αιτιωδώς με τη στεφανιαία νόσο. Οι συγκεντρώσεις της ιντερλευκίνης-6 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με σχετικά λειτουργική στεφανιαία νόσο συγκριτικά με εκείνες χωρίς ($1,56$ pg / mL έναντι $1,30$ pg / mL, $p<0,001$), είχαν συνολικά χαμηλή έως μέτρια διαγνωστική ακρίβεια (περιοχή κάτω από την καμπύλη [AUC]: 0,57, 95% CI 0,55-0,61) και δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μετά από πολυπαραγοντική μελέτη ($p=0,068$). Οι συγκεντρώσεις

ιντερλευκίνης-6 είχαν μέτρια έως υψηλή ακρίβεια στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού θανάτου (AUC 0,75, 95% CI 0,69-0,82) και όλων των αιτιών θανάτου (AUC 0,72, 95% CI 0,66-0,78) στα 2 έτη, και παρέμεινε ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης μετά τη ρύθμιση πολλαπλών μεταβλητών (σελ <0,001). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης-6 κάτω από τη διάμεση τιμή (1,41 pg / mL), οι ασθενείς με συγκεντρώσεις πάνω από το διάμεσο είχαν σημαντικά υψηλότερη αθροιστική επίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου (1% έναντι 4%, log-rank p <0,001) (2% έναντι 8%, log-rank p <0,001) στα 2 χρόνια. Αποδεικνύοντας έτσι πως οι συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης-6 είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης του καρδιαγγειακού θανάτου και του θανάτου όλων των αιτιών [160].

Στην παρούσα έρευνα, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η συσχέτισή της με την συστηματική φλεγμονή και την στεφανιαία νόσο φάνηκε να συνδέεται με την πρόγνωση και την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων στις δύο από τις τρεις ομάδες της μελέτης.

Ενώ στο 3,9% των ασθενών που επανανοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ενός νέου ΟΣΣ κατά την περίοδο της προοπτικής παρακολούθησης της μελέτης μας, οι τιμές της IL-6 βρέθηκαν χαμηλότερες σε σχέση με τους ασθενείς που δεν νοσηλεύτηκαν (IL-6 $2,94 \pm 1,50$ vs. $3,45 \pm 3,22$, p=0,73), το 27,9% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις είχαν σημαντικά αυξημένες τιμές IL-6 έναντι των ασθενών που δεν εκδήλωσαν αυτό το καταληκτικό σημείο (IL-6 $4,64 \pm 4,55$ vs. $2,71 \pm 1,60$, p=0,02).

Παρομοίως, στο 37,4% των ασθενών που επανανοσηλεύτηκε για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες οι τιμές της IL-6 βρέθηκαν και εδώ σημαντικά αυξημένες συγκριτικά με τους ασθενείς ελεύθερων νοσηλειών (IL-6 $4,25 \pm 4,21$ vs. $2,66 \pm 1,33$, p=0,04).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υπήρχαν μερικοί περιορισμοί στη μελέτη μας. Δεδομένου ότι η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο, υπήρξε περιορισμένος αριθμός ασθενών. Έρευνες σαν την δική μας χρήζουν έναν αρκετά μεγάλο δείγμα πληθυσμού για να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα μας. Επίσης, ένας μικρός αριθμός συμμετεχόντων χάθηκε κατά την παρακολούθηση είτε λόγω θανάτου, είτε εγκαταλείποντας την μελέτη. Ωστόσο, ακόμα και με αυτό το μέγεθος του δείγματος πληθυσμού επιτεύχθηκαν σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλοί είναι οι παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου και της αθηρωμάτωσης. Το βασικό αίτιο των στεφανιαίων συνδρόμων είναι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), τα λευκά αιμοσφαίρια και το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 βοηθούν στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στην μακροπρόθεσμη πρόγνυσή τους και μπορούν να συνεισφέρουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκαν η αναλογία ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR), το ICAM-1 και η IL-6. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που εξετάζει τους βιοχημικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου και πως αυτοί σχετίζονται με την πρόγνωση ασθενών με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η αναλογία NLR δεν βρέθηκαν να επηρεάζονται σε κανένα από τα τρία καταληκτικά σημεία (επανάνοσηλεια για εκδήλωση ΟΣΣ, επανάνοσηλεια για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις, επανάνοσηλεια για όλες τις αιτίες). Τα επίπεδα του ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης ICAM-1 βρέθηκαν αυξημένα, δείχνοντας τη συμμετοχή του στη διαδικασία φλεγμονής και στη δημιουργία αθηρωμάτωσης στο ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν το πρώτο καταληκτικό σημείο (επανάνοσηλεια για εκδήλωση ΟΣΣ). Ακολούθως, όσον αφορά στην ιντερλευκίνη-6, η συμμετοχή της και η συσχέτισή της με τη συστηματική φλεγμονή και τη στεφανιαία νόσο φάνηκε να συνδέεται στο δεύτερο και τρίτο

καταληκτικό σημείο της μελέτης (επανενοσηλεία για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις και επανενοσηλεία για όλες τις αιτίες).

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συστηματική φλεγμονή αν και αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία επεισόδια, ωστόσο η ύπαρξη υποκλινικής φλεγμονής αποτελεί σημαντικό μεσολαβητή για την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στην σταθερή στεφανιαία νόσο και διάφοροι δείκτες, όπως η CRP, η IL – 6, το ICAM-1 και το NLR μπορούν να συνεισφέρουν στην διαστρωμάτωση κινδύνου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει αν η συστηματική φλεγμονή εκτιμώμενη με τους δείκτες φλεγμονής: αναλογία ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR), ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6) σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο μετά από αγγειοπλαστική.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα αποτέλεσαν 366 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, ηλικίας 25 έως 80 ετών. Οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο παρακολούθηθηκαν για 25–46 μήνες, α) για εκδήλωση ενός νέου ΟΣΣ, β) για εκδήλωση ενός νέου μη θανατηφόρου ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις, γ) για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες.

Αποτελέσματα: Κατά την περίοδο της προοπτικής παρακολούθησης της μελέτης μας, επανανοσηλεύτηκαν για εκδήλωση ενός νέου ΟΣΣ το 3,9% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν σημαντικά αυξημένες τιμές ICAM-1 συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν νοσηλεύτηκαν (ICAM-1 $389.87 \pm 126,64$ vs. $249,79 \pm 99.07$, $p=0.02$). Ο δείκτης NLR δεν εμφάνισε σημαντικές διαφορές στις τιμές, τόσο στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν, όσο και σε εκείνους που δεν νοσηλεύτηκαν (NLR $3,07 \pm 1,43$ vs. $3,04 \pm 2,19$, $p=0,61$), ενώ οι τιμές της IL-6 βρέθηκαν χαμηλότερες στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν νοσηλεύτηκαν (IL-6 $2,94 \pm 1,50$ vs. $3,45 \pm 3,22$, $p=0,73$). Ακολούθως, το 29,7% των

ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου για μη θανατηφόρο ΟΣΣ ή για νέα υποβολή σε στεφανιογραφία λόγω συμπτωματολογίας ή σύμφωνα με τις ενδείξεις, η IL-6 παρουσίασε σημαντικά αυξημένες τιμές στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν έναντι των ασθενών που δεν νοσηλεύτηκαν (IL-6 $4,64\pm 4,55$ vs. $2,71\pm 1,60$, $p=0,02$). Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές όσον αφορά τις τιμές του NLR ($3,13\pm 1,16$ vs. $3,06\pm 2,72$, $p=0,57$) και του ICAM-1 ($275,39\pm 112,54$ vs. $250,66\pm 103,08$, $p=0,30$) στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν και σε εκείνους που δεν νοσηλεύτηκαν. Τέλος, το 37,4% των ασθενών που επανανοσηλεύτηκε για εκδήλωση ΟΣΣ ή υποβολή σε στεφανιογραφία σύμφωνα με τις ενδείξεις ή για άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα ή μείζονες αιμορραγίες ή άλλες αιτίες, οι τιμές της IL-6 βρέθηκαν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν συγκριτικά με τους ασθενείς ελεύθερων νοσηλειών (IL-6 $4,25\pm 4,21$ vs. $2,66\pm 1,33$, $p=0,04$). Το NLR ($3,19\pm 1,98$ vs. $3,01\pm 2,37$, $p=0,34$) και σε αυτήν την κατηγορία βρέθηκε να μην παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που νοσηλεύτηκαν εκ νέου και των ασθενών ελεύθερων νοσηλείας, όπως και το ICAM-1 ($262,90\pm 105,42$ vs. $256,82\pm 108,81$, $p=0,79$).

Συμπεράσματα: Οι δείκτες φλεγμονής μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στην μακροπρόθεσμη πρόγνωση τους και μπορούν να συνεισφέρουν στη διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Λέξεις Κλειδιά: σταθερή στεφανιαία νόσος, αθηρωμάτωση, φλεγμονή, βιοδείκτες, NLR, ICAM-1, IL-6.

CORRELATION OF SYSTEMATIC INFLAMMATION WITH THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY DISEASE AFTER ANGIOPLASTY

Abstract

Introduction: Systematic inflammation is an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes, as well as an important mediator for atherosclerosis progression and plaque rupture in stable coronary disease.

Objective: We investigated the relationship between markers of systemic inflammation, i.e. neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and interleukin-6 (IL-6) with the prognosis of patients with stable coronary disease after angioplasty.

Materials and Methods: We enrolled a total of 366 patients undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) at Hippokraton General Hospital of Athens, aged between 25 and 80 years old. Patients were followed up for a total of 25-46 months for a) new non-fatal ACS, b) primary composite endpoint of non-fatal ACS, repeat coronary angiography and re-hospitalization, c) secondary composite endpoint of non-fatal ACS, repeat coronary angiography, re-hospitalization and major bleeding or other cardiovascular events.

Results: New non-fatal ACS was observed in 3,9% of patients during the follow up period. Patients with new ACS had significantly higher ICAM-1 levels compared to patients free of new ACS (ICAM-1 $389.87 \pm 126,64$ vs. $249,79 \pm 99.07$ respectively $p=0.02$), but not NLR ($3,07 \pm 1,43$ vs. $3,04 \pm 2,19$ respectively $p=0,61$) or IL-6 ($2,94 \pm 1,50$ vs. $3,45 \pm 3,22$ respectively $p=0,73$). The primary composite endpoint was observed in 29,7% of patients. Patients that reached the primary composite endpoint had higher levels of IL-6 compared to those free of the primary composite endpoint ($4,64 \pm 4,55$ vs. $2,71 \pm 1,60$ respectively $p=0,02$), but not NLR ($3,13 \pm 1,16$ vs. $3,06 \pm 2,72$ respectively $p=0,57$) or ICAM-1 ($275,39 \pm 112,54$ vs. $250,66 \pm 103,08$ respectively $p=0,30$). The secondary composite endpoint was reached by 37,4% of patients. Patients that reached the secondary composite endpoint had higher levels of IL-6 compared to those free of the secondary composite endpoint ($4,25 \pm 4,21$ vs. $2,66 \pm 1,33$ respectively $p=0.04$), but not NLR

($3,19 \pm 1,98$ vs. $3,01 \pm 2,37$ respectively $p=0,34$) or ICAM-1 ($262,90 \pm 105,42$ vs. $256,82 \pm 108,81$ respectively $p=0,79$).

Conclusions: Inflammatory biomarkers may predict cardiovascular disease, long-term prognosis and contribute to risk stratification.

Keywords: stable coronary disease, atheromatosis, inflammatory, biomarkers, NLR, ICAM-1, IL-6.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Cardiovascular disease statistics 2008. www.heartstats.org.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories *Circulation*, 97 (1998), pp.1837-1847.
3. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(13):256.
4. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-61.
5. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-90.
6. Kannel WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987; 75:II4-5.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *EurHeartJ* 2014; 35:2929.
9. Εθνικό σχέδιο δράσης για τα Καρδιαγγειακά νοσήματα 2008 – 2012. ΥπουργείοΥγείας και ΚοινωνικήςΑλληλεγγύης.(National Action Plan on Cardiovascular Diseases 2008 - 2012. Ministry of Health and Social Solidarity).
10. Thon MP, Hemmler A, Glinzer A, et al. A Multiphysics Approach for Modeling Early Atherosclerosis. *Biomechanics Modeling Mechanobiology* 2017 Nov.20. p1-28.
11. Naghavi M, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I and Part II. *Circulation* 2003; 108:1664-1672.
12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-504.

13. Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the Coronary Circulation- Alterations and Adaptations in Coronary Artery Disease. *Prog Cardiovasc Dis.*2006; 48(4):270-84.
14. Spicker LE, Luscher TF. Protection of Endothelial Function. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (170):619-44.
15. Forstermann U, Munzel T. Endothelial Nitric Oxide Synthase Disease: From Marvel to Menace. *Circulation.*2006.4; 113(13):1708-14.
16. Fish JE, Marsden PA. Endothelial Nitric Oxide Synthase: Insight Into Cell-specific Gene Regulation in The Vascular Endothelium. *Cell Mol Life Sci.*2006; 63(2):144-62.
17. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, et al. Endothelial Dysfunction: a Comprehensive Appraisal. *Cardiovasc Diabetol.*2006. 23; 5:4.
18. VanZonneveld AJ, Rebelink TJ. Endothelial Progenitor Cells: Biology and Therapeutic Potential in Hypertension. *Curr Opin Nephron Hypertens.*2006; 15(2):167-72.
19. Xu Q. The Impact of Progenitor Cells in Atherosclerosis. *Nat Clin Cardiovasc Med.*2006; 3(2):94-101.
20. Murayama T, Tepper OM, Asahara T. Reciprocal Role of Vasculogenic Factors and Progenitor Cells in Atherogenesis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; (170):777-83.
21. Kadl A, Leitinger N. The Role of Endothelial Cells in The Resolution of Acute Inflammation. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7(11-12):1744.
22. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical Methods for the Evaluation of Endothelial Function-a Focus on Resistance Arteries. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 20(3):p.311. 2006:1472-8206.
23. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Nature.*2002; 420: 868-874.
24. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and The Development of Atherosclerosis. *J. Atheroscler Thromb.*2011; 18(5):351-8.
25. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *HandbExpPharmacol.* 2005; (170):3-70.
26. Carter AM. Inflammation, Thrombosis and Acute Coronary Syndromes. *DiabVasc Dis Res.* 2005; 2(3):113-21.
27. Leitinger N. Oxidized Phospholipids as Triggers of Inflammation in Atherosclerosis. *MolNutr Food Res.*2005; 49(11):1063-71.

28. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2:941-4.
29. Lundberg B. Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 8:103-29.
30. Small DM. Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis* 1988; 8:103-29.
31. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction? *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl K: K2-4.
32. Van der Wal AC, Becker AE, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44.
33. Matrisian LM, Ganser GL, Kerr LD, Pelton RW, Wood LD. Negative regulation of gene expression by TGF-beta. *MolReprodDev* 1992; 32:111-20.
34. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*.1995; 92:1565-9.
35. Maclsaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Toward the quiescent coronary plaque. *J Am CollCardiol* 1993; 22:1228-41.
36. Fitzgerald JD. By what means might beta blockers prolong life after acute myocardial infraction? *Eur Heart J*1987; 9:945-51.
37. Cheng G, Loree HM, Kamm RD, et al. Disrtibution of circumferntial stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87:1179-87.
38. Etsuda H, Mizuno K, Arakawa K, et al. Angioscopy in variant angina: coronary artery Spasm ant intimal injury. *Lancet* 1993; 342:1322-4.
39. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92-Kd gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91:2125-31.
40. Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanism and the cell. An endothelial paradigm. *Circ Res* 1993; 72:239-45.

41. Pomerance A. Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J Pathol Bact.*1958; 76:55-70.
42. Pouchlev A, Youroukova Z, Kiprof D. A study of changes in the number of mast cells in the human arterial wall during the changes of development of atherosclerosis. *J Atheroscler Res.*1966; 6:342-351.
43. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. *J Am CollCardiol* 2008; 51:210-47.
44. Fuster V, Badimon L, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation.*1988; 77:1213-1220.
45. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death-autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion.*Circulation.*1985; 71:699-709.
46. Levin DC, Fallon JL. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation.*1982; 66:316-320.
47. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.*1986; 7:472-478.
48. Little WC, Constantinescu M, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease. *Circulation.*1988; 78:1157-1166.
49. Pandian NG, Kreis A, Brockway B. Detection of intraarterial thrombus by intravascular high frequency two-dimensional ultrasound imaging: in vitro and in vivo studies. *Am J Cardiol.* 1990; 65:1280-1283.
50. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Inter Med* 1979; 91:350-356.

51. Ellis S, Alderman EL, Cain K, Wright A, Bourasa M, Fisher L. Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infraction: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol.*1989; 13:1481-1491.
52. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infraction are not necessarily severe. *Eur Heart J.* 1988; 9:1317-1323.
53. Nakagawa S, Hanada Y, Koiwaya Y, Tanaka K. Angiographic features in the infraction-related artery after intracoronary urokinase followed by prolonged anticoagulation: role of ruptured atheromatous plaque and adherent thrombus in acute myocardial infraction in vivo. *Circulation.*1988; 78:1335-1344.
54. Virmani MD, Allen P. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of American College of Cardiology.* Vol 47, No 8 Suppl C0735-1097/06.
55. Nakagawa S, Hanada Y, Koiwaya Y, Tanaka K. Angiographic features in the infraction-related artery after intracoronary urokinase followed by prolonged anticoagulation: role of ruptured atheromatous plaque and adherent thrombus in acute myocardial infraction in vivo. *Circulation.*1988; 78:1335-1344.
56. Davies SW, Marchant B, Lyons JP, et al. Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol.*1991; 18:669-674.
57. Webster MSI, Chesebro JH, Smoth HC, et al. Myocardial infraction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol.*1990; 15(suppl):218 A. Abstract.
58. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute myocardial infraction. *J Am Coll Cardiol.*1991; 18:801-808.
59. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Mankin HT. The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation.*1979; 1137-1144.
60. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ, Lipd lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation.*1993; 87:1781-1791.
61. Griffin BP. *Manual of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Preventive Medicine, p. 693-729.

62. Ramrakha P, Hill J. Oxford Handbook of Cardiology, 2nd Edition. Oxford University Press, 2012, p. 212-250.
63. Fox K, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27:1341-81.
64. Fihn SD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2012.
65. Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34:2949-3003.
66. Genders TS, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. Eur Heart J 2011; 32:1316-30.
67. Cheng VY, et al. Performance of the Traditional Age, Sex, and Angina Typicality-Based Approach for Estimating Pre-test Probability of Angiographically Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic Angiography: Results from the Multinational CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). Circulation 2011; 124:2423-32, 1-8.
68. Camici PG, et al. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med 2007; 356:830-40.
69. Mori F, et al. [Cardiac events in vasospastic angina: site and morphology of coronary artery spasm is related to the long-term prognosis of vasospastic angina]. J Cardiol 1999; 33:191-9.
70. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. European heart journal.2013; 34(10):719-28.
71. Laslett LJ, et. al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy and policy issues: a report from the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(25): S1-49.

72. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2013; 369(9): 883-4.
73. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60(16):1581-98.
74. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 933-940.
75. Arsenos P, et. al. Arrhythmic sudden cardiac death: substrate, mechanisms and current risk stratification strategies for the post-myocardial infarction patient. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54:301-315.
76. Kingma GJ, Simard D, Rouleau RJ, Drolet B, Simard C. The Physiopathology of Cardiorenal Syndrome: A Review of the Potential Contributions of Inflammation *J CardiovascDev Dis*. 2017 Dec; 4(4):21.
77. Siasos G, et al., Novel Risk Factors Related to Stable Angina. *Curr Pharm Des*, 2013.19(9):p.1550-61.
78. Oikonomou E, et al., Western Dietary Pattern Is Associated With Severe Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2017; 69(4) 339-346.
79. Siasos G, et al., Smoking and Atherosclerosis: Mechanisms of Disease and New Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*, 2014.21(34):p.3936-48.
80. Yunoki K, et al. Impact of hypertriglyceridemia on endothelial dysfunction during statin +/- ezetimibe therapy in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2011; 108(3):333-9.
81. Papageorgiou N, et al. Coronary artery atherosclerosis in hypertensive patients: The role of fibrinogen genetic variability. *Rev EspCardiol (Engl Ed)*, 2017; 70(1):34-41.
82. Saluveer O, et al. Hypertension is associated with increased mortality in patients with ischaemic heart disease after revascularization with percutaneous coronary intervention – a report from SCAAR. *Blood Press*, 2017; 26(3):166-173.
83. Oikonomou E, et al. The interaction between gender and diabetes mellitus in the coronary heart disease risk. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(25):3802-16.
84. Siasos G, et al. The acute impact of different types of aerobic exercise on arterial wave reflections and inflammation. *Cardiology*. 2016; 135(2):81-6.

85. Takematsu Y, et al. Evaluation of quality of life among patients with ischaemic heart disease who practiced self-care activities at home after elective percutaneous coronary intervention. *CardiovascIntervTher.* 2015; 30(2):115-20.
86. Munk PS, et al. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J.* 2009; 158(5):734-41.
87. Joyce E, et al. Relationship between myocardial function, body mass index, and outcome after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(7).
88. Mostowik M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase plasma adiponectin to leptin ratio in stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27(4):289-95.
89. Wallner S, et al. Effects of intensified lifestyle modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest.* 1999; 29(5):372-9.
90. Tousoulis D, et al. Role of depression in heart failure – choosing the right antidepressive treatment. *Int J Cardiol.* 2010; 140(1):12-8.
91. Gu G, et al. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BMC Psychiatry.* 2016; 16:259.
92. Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004; 109:565–567.
93. Chandrasekhar J, Mehran R. Sex-based differences in acute coronary syndromes: insights from invasive and noninvasive coronary technologies. *JACC Cardiovasc Imaging.* Apr 2016; 9(4):451-464.
94. Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS, et al. Comparison of men versus women in cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 15 Jun 1997; 79(12):1601-1605.

95. Kim SG, Apple S, Mintz GS, et al. The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound. *ClinCardiol*. May 2004; 27(5):291-294.
96. Lansky AJ, Pietras C, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111:1611–1618.
97. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ. National Cardiovascular Network Clinical Investigators. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001; 88:359-364.
98. Malenka DJ, Wennberg DE, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Gender-related changes in the practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in Northern New England from 1994–1999. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2092–2101.
99. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24:1815–1823.
100. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation* 2006; 114:1380 –1387.
101. Tousoulis D, et al. Omega-3 PUFAs improved endothelial function and arterial stiffness with a parallel anti-inflammatory effect in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2014; 232(1):10-6.
102. Gayed M, et al. Comorbidities and complications in nonagenarians undergoing coronary angiography and intervention. *Int Heart J* 2017; 58(2):180-184.
103. Khawaja FJ, et al. Temporal trends (over 30 years), clinical characteristics, outcomes and gender in patients ≤ 50 years of age having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 107(5):668-74.
104. Forouhi NG, Sattar N. CVD risk factors and ethnicity--a homogeneous relationship? *Atheroscler Suppl*. 2006 Apr; 7(1):11-9.

105. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genet Med*. 2003 Jul-Aug; 5(4):269-85.
106. Tadros GM, McConnell TR, et al. Clinical predictors of 30-day cardiac events in patients with acute coronary syndrome at a community hospital. *South Med J*. 2003 Nov; 96(11):1113-20.
107. Dhingra R, Ramachandran S, Vasan RS. Biomarkers in Cardiovascular Disease. Statistical Assessment and Section on Key Novel Heart Failure Biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017; 27(2):123–133.
108. Verdoia M, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary revascularization. *Neth Heart J*. 2016 Jul; 24(7-8): 462–474.
109. Thomas M, et al. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2017; 120:133-149.
110. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, Structure and function. *Molecular Immunology*. 2001; 38(2-3):189-97.
111. Liuzzo G, Biassuci LM, Gallimore JR, et al. The Prognostic Value of C-reactive Protein and Serum Amyloid A Protein in Severe Unstable Angina. *N Engl J Med*. 1994; 331:417-24.
112. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. FRISC study group. *JACC* 1997; 29(1):43-8.
113. Tsaknis G, Tsangaris I, Ikonomidis I, Tsantes A. Clinical Usefulness of Novel Serum and Imaging Biomarkers in Risk Stratification of Patients with Stable Angina. Hindawi Publishing Corporation *Disease Markers* Volume 2014, Article ID 831364.
114. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The Evolving Role of Inflammatory Biomarkers in Risk Assessment after Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23; 56(22):1783-93.
115. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal* (2004) 25, 1679–1687.
116. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the Acute Phase Response. *Biochem J*. 1990; 265:621-636.

117. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, Obesity, Stress and Coronary Heart Disease: is Interleukin-6 the Link? *Atherosclerosis*. 2000; 148:209-214.
118. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, et al. Impact of Interleukin-6 on Plaque Development and Morphology in Experimental Atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110:3493-3500.
119. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive Protein and Other Markers of Inflammation in The Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843.
120. Ridker PM, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma Concentration of Interleukin-6 and The Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation*. 2000; 101:1767-1772.
121. Umesh U, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102(6):653-657.
122. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, et al. Neutrophil / Lymphocyte Ratio is Related to The Severity of Coronary Artery Disease And Clinical Outcome in Patients Undergoing Angiography. *Atherosclerosis*, 225 (2012), pp. 456-460.
123. Yaylak B, Ede H, Baysal E, et al. Neutrophil / Lymphocyte Ratio is Associated With Right Ventricular Dysfunction in Patients With Acute Inferior ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol. J*, 23 (2016), pp. 100-106.
124. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Pre-procedural Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio And Long-Term Cardiac Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention For Stable Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis*, 265 (2017), pp. 35-40.
125. Bhat T, Teli S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Journal* 2014; 11(1):55-59.
126. Papa A, Emdin M, et al. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *ClinicaChimicaActa* 2008; 395(1-2):27-31.
127. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III27-32.

128. Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J LeukocBiol* 1999; 66:876–88.
129. Van de Stolpe A, Van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl)* 1996; 74:13–33.
130. Hajilooi M, Sanati A, Ahmadiéh A, et al. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and TNFRII in patients with coronary artery disease. *Immunol Invest* 2004; 33: 263–75.
131. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 9(1):1379-1386.
132. Tsakadze NL, Sen U, et al. Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287(1):C55-63.
133. Altieri DC, Duperray A, et al. Structural recognition of a novel fibrinogen gamma chain sequence (117-133) by intercellular adhesion molecule-1 mediates leukocyteendothelium interaction. *J BiolChem* 1995; 270(2):696-9.
134. Tsakadze NL, Zhao Z, et al. Interactions of intercellular adhesion molecule-1 with fibrinogen. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12(3):101-8.
135. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76(2):301-14.
136. Grakoui A, Bromley SK, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285(5425):221-7.
137. Poston RN, Haskard DO, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992; 140(3):665-73.
138. Nageh MF, Sandberg ET, et al. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(8):1517-20.
139. Bourdillon MC, Poston RN, et al. ICAM-1 deficiency reduces atherosclerotic lesions in double-knockout mice (ApoE(-/-)/ICAM-1(-/-)) fed a fat or a chow diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(12):2630-5.
140. Kitagawa K, Matsumoto M, et al. Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2002; 160(2):305-10.
141. Hwang SJ, Ballantyne CM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary

- heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96(12):4219-25.
142. Ridker PM, Hennekens CH, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351(9096):88-92.
 143. Bemelmans WJ, Lefrandt JD, et al. Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1. *Atherosclerosis* 2002; 163(1):113-20.
 144. Becker A, van Hinsbergh VW, et al. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest* 2002; 32(1):1-8.
 145. Romano M, Mezzetti A, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med* 2000; 48(3):183-9.
 146. Blann AD, Gurney D, et al. Influence of pravastatin on lipoproteins, and on endothelial, platelet, and inflammatory markers in subjects with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88(1):A7-8, 89-92.
 147. Bickel C, Rupprecht HJ, et al. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol* 2002; 82(1):25-31.
 148. Ridker PM, Buring JE, et al. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103(4):491-5.
 149. Haim M, Tanne D, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Data from the Bezafibrate/Infarction Prevention (BIP) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1133-8.
 150. Anbarasan C, Bavanilatha M, et al. ICAM-1 molecular mechanism and genome wide SNP's association studies. *Indian Heart J.* 2015 May-Jun; 67(3): 282–287.
 151. Eagle KA, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291(22):2727-33.

152. Arnold SV., et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *CircCardiovascQual Outcomes* 2009; 2(4):344-53.
153. Chen Ch, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integrative Medicine Research*, June 2018; 7(2):192-199.
154. Horne BD, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am. Coll. Cardiol.* 45 (2005):1638-1643.
155. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography – The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis* 2013; 228(1):44-45.
156. Wada H, et al. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*, October 2017 (265):35-40.
157. Zhang GY, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet. Mol. Res.* 13 (4): 9382-9389 (2014).
158. Bajari R, Tak S. Predictive prognostic value of neutrophil–lymphocytes ratio in acute coronary syndrome. *Indian Heart Journal*, April 2017; 69(1):S46-S50.
159. Xiaoli Li, et al. Association between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. Evidence from 17 observational studies involving 7017 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep; 97(39): e12432.
160. Walter J, Tanglay Y, et al. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. January 2019; 275:20-25.