

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-6 ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟ
ΑΛΓΟΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΚΟΛΙΑΣΤΑΣΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2019**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Κολιασάση Λεωνίδα

Εξεταστική Επιτροπή

- Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη,
- Τούτουζας Κωνσταντίνος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Κολιασάση Λεωνίδα, συνεδρίασε σήμερα.../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Κολιασάση Λεωνίδα με τίτλο «**ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-6 ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΑΛΓΟΣ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή 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

Τούσουλης Δημήτριος, Επιβλέπων	(Υπογραφή)	_____
Κυρίτση Ελένη	(Υπογραφή)	_____
Τούτουζας Κωνσταντίνος	(Υπογραφή)	_____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την ερευνητική ομάδα με την οποία ολοκληρώσαμε τη συλλογή, αξιολόγηση και ανάλυση των δεδομένων πάνω στα οποία βασίστηκε η παρούσα εργασία και ιδιαίτερα τον κ. Ευάγγελο Οικονόμου για την πολύτιμη καθοδήγηση.

Θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κα Κυρίτση, με την σημαντική συνδρομή της οποίας ολοκληρώθηκε η διπλωματική εργασία. Οι καίριες παρατηρήσεις της απεδείχθησαν καίριες τόσο για την παρούσα εργασία, όσο και για μελλοντικές επιστημονικές εργασίες.

Θα ήθελα να απευθύνω, επίσης, ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Δημήτριο Τούσουλη, καθώς μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ με αξιόλογους επιστήμονες και να συμμετέχω στο ερευνητικό έργο της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Τούτουζα, υπευθύνου του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, μέσω του οποίου μου δόθηκε η ευκαιρία να εξελιχτώ επιστημονικά.

Αφιερώνεται στους γονείς μου, με την στήριξη των
οποίων πραγματοποιώ τα όνειρά μου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	10
1.1 Ορισμοί - Κατηγοριοποίηση.....	10
1.2 Επιδημιολογία – Οικονομικά στοιχεία	11
1.3 Παράγοντες κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου.....	12
1.4 Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου	16
1.4.1 Ιστορικό – Κλινική εξέταση.....	17
1.4.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα	18
1.4.3 Ακτινολογικός έλεγχος	19
1.4.4 Ηχωκαρδιογραφία.....	20
1.4.5 Αιματολογικός έλεγχος - Βιοδείκτες	21
1.4.6 Επεμβατικές Τεχνικές	23
1.5 Αθηροσκλήρωση	23
1.5.1. Παθοφυσιολογία αθηροσκλήρωσης.....	23
1.5.2 Η αθηρωματική πλάκα.....	26
2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	28
2.1 Μεσολαβητές φλεγμονής.....	28
2.2 Οξειδωτικό στρες.....	33
3. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ – ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	35
3.1 Το ενδοθήλιο ως όργανο - αδένας.....	35
3.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και Στεφανιαία Νόσος	39
3.3 Προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.....	40
3.4 Τεχνικές πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.....	41
4. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΩΣ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	46
4.1 Φυσική ιστορία.....	46
4.1.1. Σταθερή Στεφανιαία Νόσος.....	46
4.1.2. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο	47
4.2 Στηθάγχη	48
4.3 Διαγνωστική προσέγγιση.....	50
4.3.1 Διαγνωστική πορεία στη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο	50

4.3.2 Διαγνωστική πορεία στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα – Διαστρωμάτωση κινδύνου	51
4.4 Θεραπευτική προσέγγιση	52
4.1.1 Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις	52
4.1.2 Φαρμακευτική θεραπεία.....	53
4.1.3 Επεμβατική θεραπεία	54
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	57
ΣΚΟΠΟΣ	59
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	59
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	64
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	65
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	66
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ.....	68
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	76
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	76
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	77
ABSTRACT	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Περίπου 17,7 εκατομμύρια άνθρωποι υπολογίζεται ότι πέθαναν από καρδιαγγειακή νόσο το 2015, το οποίο αντιπροσωπεύει το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Εξ αυτών 7,4 εκατομμύρια οφείλονται σε στεφανιαία νόσο και 6,7 εκατομμύρια σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια(1). Στην Ελλάδα πεθαίνουν κάθε χρόνο περίπου 50 χιλιάδες ασθενείς από καρδιαγγειακά νοσήματα εκ των οποίων το 45,5% από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ 17 χιλιάδες λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου(2). Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), λοιπόν, αποτελεί την πιο θανατηφόρα εξ αυτών παρουσιάζοντας ταυτόχρονα και μεγάλη νοσηρότητα. Εκτός από ένα μεγάλο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, δαπανάται μεγάλο μέρος χρηματικών πόρων τόσο των ασθενών, όσο και των εθνικών συστημάτων υγείας και περιορίζεται το ανθρώπινο εργατικό δυναμικό.

Πληθώρα ερευνητικών και φαρμακευτικών μελετών έχουν εκπονηθεί και συνεχίζουν να διενεργούνται με αυξανόμενο ρυθμό. Αφορούν την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και τη σωστή και αποτελεσματική θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο υψηλός επιπολασμός, εντούτοις, ειδικά στον δυτικό κόσμο δείχνει ότι μεγάλο πεδίο των νόσων αυτών δεν έχει κατανοηθεί πλήρως και δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά.

Στην περίπτωση της στεφανιαίας νόσου σήμερα γνωρίζουμε ότι πρωταρχικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία είναι η αθηροσκλήρωση. Τα αίτια αυτής συνδυάζουν την επίδραση παραγόντων κινδύνου και την συστηματική φλεγμονή. Για την τελευταία έχουν μελετηθεί πολλοί βιοδείκτες όπως οι ιντερλευκίνες, η c-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α στην προσπάθεια να ανοιχτούν νέοι διαγνωστικοί και θεραπευτικοί ορίζοντες. Πλήθος κλινικών δοκιμών έχουν συσχετίσει τη στεφανιαία νόσο με τη συστηματική φλεγμονή μέσω της αλλαγής της βιοδιαθεσιμότητας των μεσολαβητών της φλεγμονής

Σαφές είναι ο κριτικός ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αθηροσκλήρωση και ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Στο πλαίσιο εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, έχουν αναπτυχθεί αναίμακτες μέθοδοι όπως η Διαστολή προκαλούμενη από τη ροή (FMD Flow mediated dilatation), και η

πληθυσμογραφία φλεβικού αποκλεισμού. Δίδεται, λοιπόν, η δυνατότητα στον κλινικό ιατρό να εκτιμήσει την ενδοθηλιακή λειτουργία του ασθενή η οποία αντανακλά στη λειτουργία του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων και στην πιθανότητα της στεφανιαίας νόσου.

Τα παραπάνω εργαλεία συνιστούν πολύτιμες διαγνωστικές τεχνικές και ανοίγονται νέα θεραπευτικά μονοπάτια.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με τη μεταβολή των επιπέδων της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στο πλάσμα και του FMD σε ασθενείς με οξύ θωρακικό άλγος.

Αναλυτικότερα γίνεται η προσπάθεια προσθήκης στη διαγνωστική μας φαρέτρα νέων διαγνωστικών τεχνικών- πλην των καθιερωμένων- που θα μπορούσαν πιθανότητα να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες κυρίως σε περιπτώσεις όπως της ασταθούς στηθάγχης, στην οποία κατά κανόνα δεν παρατηρείται ενζυμική κίνηση, οπότε η διάγνωση είναι κατά βάσιν κλινική.

Η εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος που αναφέρεται στην στεφανιαία νόσο και στη σχέση της με τη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και από το ειδικό μέρος όπου αναφέρεται ο σκοπός, το υλικό, οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα της έρευνας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.1 Ορισμοί – Κατηγοριοποίηση

Ως Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) ορίζεται η νόσος στην οποία εμποδίζεται η ομαλή ροή του αίματος στα στεφανιαία αγγεία, λόγω της αθηροσκλήρωσης και/ή λόγω λειτουργικών ανωμαλιών του αγγείου. Διακρίνεται στη σταθερή στεφανιαία νόσο και στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Ως αθηροσκλήρωση ορίζεται η πολύπλοκη διεργασία εναπόθεσης στον ενδοθήλιο των αρτηριών της αθηρωματικής πλάκας, και των παθοφυσιολογικών μεταβολών που υφίστανται οι αρτηρίες λόγω του σχηματισμού της πλάκας.

Αθηρωματική Πλάκα ονομάζεται το σύνολο του εναποτιθέμενου στο ενδοθήλιο αθηρώματος, δηλαδή ενός συνόλου από κύτταρα, μέταλλα, λιπίδια και άλλοτε άλλης ποσότητας συνδετικού ιστού.

Σταθερή ΣΝ είναι η στεφανιαία νόσος που χαρακτηρίζεται από επεισόδια αναστρέψιμης ισχαιμίας της καρδιάς υπό την επίδραση ενός παράγοντα που αυξάνει το έργο της καρδιάς ή/και τις ανάγκες του οργανισμού σε θρεπτικά στοιχεία και οξυγόνο όπως κόπωση(3).

Ως οξέα στεφανιαία σύνδρομα ορίζουμε το σύνολο των καταστάσεων στις οποίες μειώνεται ή διακόπτεται η ροή του αίματος στο δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων με αποτέλεσμα τη μυοκαρδιακή ισχαιμία με ή χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση. Τα οξέα στεφανιαία επεισόδια διακρίνονται στα εξής σύνδρομα:

- Με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά (ΗΚΓ) ευρήματα:
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), δηλαδή ισχαιμική νέκρωση του καρδιακού μυός, με ανύψωση του ST διαστήματος (ST elevation myocardial infarction STEMI).
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST διαστήματος (Non ST elevation myocardial infarction NSTEMI).
- Με βάση την ανίχνευση βιοδεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης στο περιφερικό αίμα (τροπονίνη).
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου STEMI ή NSTEMI.
 - Ασταθής στηθάγχη.
 - Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, δηλαδή τον θάνατο που επέρχεται εντός 60 λεπτών από την έναρξη των τυχόν

καρδιακών συμπτωμάτων (στο παρόν αναφερόμαστε στην περίπτωση που αίτιο είναι η ΣΝ) σε ασθενή μέχρι τότε ασυμπτωματικό ή σε νοσηλευόμενο γενικά ασθενή με σταθερή κλινική κατάσταση(3,4).

1.2 Επιδημιολογία – Οικονομικά στοιχεία

Όπως αναφέρθηκε η ΣΝ είναι σημαντική αιτία θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι 3,8 εκατομμύρια άνδρες και 3,4 εκατομμύρια γυναίκες πεθαίνουν κάθε χρόνο παγκοσμίως από ΣΝ(4). Συγκεκριμένα, σε 7,4 εκατομμύρια υπολογίστηκαν οι θάνατοι το 2015 (1). Στις ανεπτυγμένες χώρες αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου(5). Το 2016 στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν 15,5 εκατομμύρια ασθενείς μεγαλύτεροι ή ίσοι των 20 ετών με ΣΝ, και ενδεικτικά κάθε 42 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός θα υποστεί ΕΜ. Στην Ευρώπη 1,95 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως αποδίδονται σε ΣΝ(6). Στο Ηνωμένο Βασίλειο 1 στους 5 άνδρες και 1 στις 6 γυναίκες αποβιώνουν ετησίως από ΣΝ. Συνολικά ευθύνεται για 110 χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο και πάνω από 1,4 εκατομμύρια πάσχουν από στηθάγχη(7). Στην Ελλάδα πεθαίνουν κάθε χρόνο περίπου 50 χιλιάδες ασθενείς από καρδιαγγειακά νοσήματα εκ των οποίων το 45,5% από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ 17 χιλιάδες λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου(2).

Ενώ ο απόλυτος αριθμός περιστατικών έχει αυξηθεί πολύ από το 1990, ο γενικός ρυθμός θανάτων ανά ηλικία έχει μια πτώση της τάξης του 22% στο ίδιο χρονικό διάστημα πιθανότατα λόγω αλλαγής στις αιτίες θανάτου και στο προσδόκιμο επιβίωσης(8). Σε νεκροτομική μελέτη μεταξύ 1979 και 1994 2.562 πτωμάτων φάνηκε ότι υπήρχε πτώση του επιπολασμού της ΣΝ (νεκροτομικά επιβεβαιωμένης) από 42% σε 32% σε άνδρες και από 29% σε 16% στις γυναίκες, όταν έγινε σύγκριση των περιόδων 1979-1983 και 1990-1994 σε ηλικίες 20-59 ετών. Σε ηλικίες 60 ετών και άνω δεν υπήρχε σημαντική διαφορά(9). Σε μια μελέτη σε Αμερικανούς νεκρούς στρατιώτες μεταξύ Οκτωβρίου 2001 και Αυγούστου 2011 ο επιπολασμός νεκροτομικά επιβεβαιωμένης ΣΝ ήταν 8,5%(10). Φαίνεται να υπάρχει πτώση του ποσοστού σε σχέση με παρόμοια μελέτη σε νεκρούς του πολέμου της Κορέας και Βιετνάμ τη δεκαετία του '60, οπότε ο επιπολασμός ήταν 45%(10).

Η Μελέτη Framingham που ξεκίνησε τη δεκαετία του '60 μας προσέφερε πολλά στατιστικά δημογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της ΣΝ μεταξύ ανδρών και γυναικών στις διάφορες ηλικίες. Για άτομα ηλικίας ως 40 ετών ο κίνδυνος νόσησης από ΣΝ σε κάποια στιγμή της ζωής ήταν 49% για άνδρες και 32% για τις γυναίκες. Σε πλησιάζοντας το 70ό έτος ο κίνδυνος είναι 35% για άνδρες και 24% για γυναίκες. Ο κίνδυνος για ΣΝ αυξάνεται σταδιακά με την πρόοδο της ηλικίας και οι γυναίκες φαίνεται να υπολείπονται στον ηλικιακό κίνδυνο κατά 10 έτη συγκριτικά με τους άντρες, ενώ στις πιο σοβαρές εκδηλώσεις της ΣΝ (ΕΜ, αιφνίδιος θάνατος) υπολείπονται κατά 20 χρόνια. Η διαφορά όμως αυτή αυξανόμενης της ηλικίας μειώνεται και τείνει να εξισωθεί μετά το 65ο έτος.(11). Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ΣΝ είναι συχνότερη και οι σοβαρές εκδηλώσεις της περισσότερες σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές(12), φανερώνοντας την καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Τέλος, η στηθάγχη στις γυναίκες είναι πιθανότερο να μη συνοδεύεται από επιπλοκές (80%), ενώ στους άνδρες συχνά εκδηλώνεται μετά από ΕΜ (66%)(12).

Η ΣΝ έχει μία μεγάλη αρνητική επίδραση στα οικονομικά της υγείας και στην εργασία. Οι πάσχοντες αποδίδουν λιγότερο και αναγκάζονται να αποσυρθούν από την εργασία τους συχνότερα και για περισσότερο χρόνο. Στις ΗΠΑ το κόστος της ΣΝ υπολογίστηκε στα 444 δισεκατομμύρια δολάρια. Για κάθε 6 δολάρια για την υγεία το 1 δαπανάται λόγω ΣΝ(13). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το κόστος το 2003 ήταν 45 δισεκατομμύρια(14) και στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1999 υπολογίστηκε σε 1,73 δισεκατομμύρια λίρες(15).

1.3 Παράγοντες κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου έχουν μελετηθεί διεξοδικά. Μπορούν να διαιρεθούν στους «παραδοσιακούς» και μη, δηλαδή σε εκείνους που αποδεδειγμένα συμβάλουν και χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη και σε αυτούς που μελετώνται και φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεση της νόσου. Ένας άλλος διαχωρισμός είναι οι τροποποιήσιμοι παράγοντες, δηλαδή αυτοί που με τη μεταβολή του τρόπου ζωής ή/και με φαρμακευτική αγωγή μπορούν να μεταβληθούν και οι μη τροποποιήσιμοι οι οποίοι δεν μεταβάλλονται.

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες θεωρούνται το φύλο και η ηλικία όπως αναλύθηκε προηγουμένως(8-12). Ακόμη κάποιες φυλές παρουσιάζουν μεταβολές στην επίπτωση της ΣΝ. Συγκεκριμένα, η μαύρη φυλή φαίνεται να έχει 33% μεγαλύτερη πιθανότητα για καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ) σε σχέση με την καυκάσια. Οι Ινδιάνοι επίσης των ΗΠΑ, καθώς και οι ιθαγενείς της Αλάσκας πεθαίνουν από ΚΑΝ πολύ νωρίτερα από τους λοιπούς Αμερικανούς(16). Οι Ασιάτες, τέλος, έχουν μικρότερη επίπτωση (3,7%) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό(17). Τονίζεται το γενετικό υπόστρωμα της ΣΝ - αυξημένο κίνδυνο διατρέχουν και οι έχοντες θετικό κληρονομικό ιστορικό για ΣΝ και κυρίως αν εμφανίστηκε στην οικογένεια σε πρώιμη ηλικία. Σε σύγκριση με τους μη έχοντες θετικό οικογενειακό ιστορικό, παρουσιάζουν ως και 50% μεγαλύτερη πιθανότητα για ΣΝ και ΚΑΝ(18).

Ο τρόπος ζωής επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΝ. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο τόσο σαν μεμονωμένος παράγοντας όσο και μέσω παθήσεων των οποίων και είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ), η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) και η δυσλιπιδαιμία. Στις ΗΠΑ υπολογίζονται περί τους 72 εκατομμύρια παχύσαρκους. Αναφορά γίνεται και στην κοιλιακή (ανδρικού τύπου) παχυσαρκία που φαίνεται να επιδρά περισσότερο. Αξίζει να σημειωθεί το παράδοξο της παχυσαρκίας (obesity paradox), σύμφωνα αν και πιο πιθανό να νοσήσουν με ΣΝ, αφού αυτή εγκατασταθεί, οι υπέρβαροι ή ηπίως παχύσαρκοι εμφανίζουν παρόμοιο ή μειωμένο ποσοστό επιπλοκών συγκριτικά με τους νορμοβαρείς(19).

Η διατροφή συμμετέχει μέσω τροποποίησης του μεταβολικού προφίλ και μέσω της άμεσης επίδρασης στους λοιπούς παράγοντες κινδύνου. Η χαμηλή κατανάλωση λίπους με προτίμηση στα ακόρεστα λιπαρά, και αποφυγή κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων, η χαμηλή λήψη υδατανθράκων (χωρίς πλήρη αποχή) και η βρώση φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών έχει αποδειχθεί πολλάκις ότι έχει αθηροπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση(20,21). Τονίζεται ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της μεσογειακής δίαιτας(22) Η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλης δρα βλαπτικά, ενώ σημειώνεται, ότι μικρή ημερήσια κατανάλωση αλκοόλης ίσως είναι ευεργετική, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι θα προτείνουμε κατανάλωση αλκοόλης σε μη χρήστη(23). Η καθιστική ζωή και έλλειψη άσκησης συμβάλει στη ΣΝ- υπολογίζεται ότι 250 χιλιάδες θάνατοι τον χρόνο στις ΗΠΑ μπορούν να

αποδοθούν στην έλλειψη άσκησης. Η μέτρια τακτική άσκηση βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ.(24,25).

Ιδιαίτερη μνεία γίνεται στην καπνιστική συνήθεια. Το 30% όλων των θανάτων που οφείλονται σε ΣΝ στις ΗΠΑ ετησίως μπορούν να αποδοθούν στο κάπνισμα. Το κάπνισμα τριπλασιάζει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και δρα συνεργικά με τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου αυξάνοντας δραματικά τον κίνδυνο για ΣΝ. Οι έρευνες δείχνουν σημαντικό όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος ακόμη και σε άτομα που έχουν ήδη νοσήσει από ΚΑΝ(26). Το κάπνισμα συμμετέχει σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης και προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Είτε ενεργητικό είτε παθητικό, η βλάβη είναι κυρίως δόσοεξαρτώμενη κατά κάποιους, ενώ άλλες μελέτες δεν υποστηρίζουν γραμμική συσχέτιση. Αυξάνει τη φλεγμονώδη διάθεση, δρα προθρομβωτικά, αυξάνει την LDL και συμμετέχει στην αύξηση του οξειδωτικού φορτίου των κυττάρων(27). Το ηλεκτρονικό τσιγάρο είναι μια νεοεμφανιζόμενη και ελκυστική για πολλούς συνήθεια, καθώς είναι οικονομικότερο και η χρήση του θεωρείτο μη βλαπτική. Οι έρευνες, όμως που δημοσιεύονται και συνεχώς διενεργούνται δείχνουν βλαπτική δράση στο καρδιαγγειακό. Αυξάνεται ο αγγειακός και ενδοθηλιακός τραυματισμός, πολλαπλασιάζεται η κυκλοφορία προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων και ενισχύεται η αύξηση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Υπό έρευνα είναι, επίσης, η επίδραση στον οργανισμό των ουσιών που παράγονται κατά την ατμογένεση από τα εξαρτήματα του ηλεκτρονικού τσιγάρου(28).

Σχετικά με την κατάθλιψη η βιβλιογραφική ανασκόπηση δείχνει μια αμφίδρομη σύνδεση. Η ΣΝ μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη και η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε ΣΝ. Η ΣΝ, ένα ενδεχόμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ή μία επεμβατική θεραπεία (PCI, CABG) προκαλούν από αγχώδεις διαταραχές μέχρι μείζονα κατάθλιψη. Πολλές έρευνες έδειξαν ότι η κατάθλιψη έχει μεγάλη συσχέτιση με την παθογένεση της ΣΝ και αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, αλλά και όλες τις λοιπές καρδιολογικές αιτίες νοσηρότητας. Επίσης, ο καταθλιπτικός ασθενής είναι πιο πιθανό να ακολουθεί έναν ανθυγιεινό τρόπο ζωής και να μη συμμορφώνεται στη θεραπεία. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί είναι η υπερδραστηριότητα του νοραδρενεργικού συστήματος, η μεταβολή της δραστηριότητας του αυτόνομου

νευρικού συστήματος, η ενδοθηλιακή και αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία και αύξηση του φλεγμονώδους φορτίου(29, 30).

Μείζων παράγοντας κινδύνου, εκτενώς μελετημένος και σημαντικός θεραπευτικός στόχος είναι η δυσλιπιδαιμία. Τα αυξημένα λιπίδια αίματος, πιο συγκεκριμένα, με έμφαση στην υψηλή LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), έχουν αθηρογενετικό ρόλο και συμβάλλουν στην ΣΝ αποφασιστικά. Τα τριγλυκερίδια αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ενώ τα επίπεδα της HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) δρουν προστατευτικά όσο υψηλότερα είναι, ενώ τα χαμηλά επιβαρύνουν το μεταβολικό προφίλ. Έχουν δημιουργηθεί διάφοροι δείκτες με χρήσιμο το κλάσμα ολική χοληστερόλη/LDL, και την no-HDL χοληστερόλη που συνοψίζει τα αθηρογόνα κλάσματα(23,31,32). Στο επίκεντρο ερευνητικής μελέτης είναι οι απολιποπρωτεΐνες και η λιποπρωτεΐνη a (Ip(a)). Η Ip(a) φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου ΣΝ, αλλά δεν έχει αποσαφηνιστεί αν πρέπει να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο και ποιες είναι οι αποτελεσματικές θεραπείες(33,34).

Ισχυρή είναι και η σχέση αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και ΣΝ. Ιστορικά το ΑΕΕ, η καρδιακή ανεπάρκεια και η νεφρική ανεπάρκεια είναι οι κύριες επιπλοκές της ΑΥ, τώρα γνωρίζουμε ότι η ΣΝ είναι η πιο συχνή μείζονα επιπλοκή. Η ΑΥ προκαλεί στα αγγεία μορφολογικές αλλαγές, υπερτροφία, έκφραση αυξητικών παραγόντων και ενδοκρινολογικές-παρακρινικές αλλαγές. Επίσης, η ΑΥ συνδυάζεται με λοιπή συνοσηρότητα που δρουν αθηρογενετικά. Τέλος, οι αιμοδυναμικές αλλαγές ενισχύουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία και αποσταθεροποιούν τους αγγειακούς μηχανισμούς οδηγώντας σε οξεία στεφανιαία επεισόδια(35).

Έτερη μείζονα συνιστώσα της ΣΝ είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ). Σχετίζεται με αύξηση 2 ως 4 φορές του κινδύνου για θάνατο από καρδιαγγειακό σύμβαμα, επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση μετά από ΕΜ και όλων των ΚΑΝ. Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι ο γενικός στόχος στους διαβητικούς ασθενείς, αλλά τα υπογλυκαιμικά ιατρογενή επεισόδια είναι ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας και νοσηρότητας. Ο ΣΔ μεταβάλλει τα πλάνα επαναγγείωσης ενός ασθενή με υπεροχή της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG). Οι μεταβολές στο ενδοθήλιο είναι λειτουργικές και ανατομικές και όπως θα αναλυθεί και παρακάτω αλλάζει η έκφραση παραγόντων, ευνοείται η κυτταρική υπερπλασία και αυξάνεται το οξειδωτικό στρες. Σημαντική είναι και η αλληλεπίδραση του

διαβήτη με τις λοιπές προδιαθεσικές παθήσεις της ΣΝ, που δρουν συνεργικά. Μικρή, αλλά όχι αμελητέα είναι και η διαβητογόνος δράση των στατινών που αποτελούν βασικό πυλώνα της θεραπευτικής προσέγγισης της στεφανιαίας νόσου(36-38).

Ανεξάρτητος παράγοντας στεφανιαίας νόσου και συνολικής καρδιαγγειακής θνητότητας είναι η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ). Συμπεριλαμβανομένων των παραπάνω παραγόντων, συνεπιδρούν και σχετιζόμενοι με την ουραιμία παράγοντες όπως είναι η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η υπερομοκυστεϊναιμία, η επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, επιπλέον, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ΧΝΝ έχουν κατηγορηθεί για επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Τα συμπτώματα της ΣΝ σε ασθενή με ΧΝΝ μπορεί να διαφέρουν και να διαφεύγουν, ενώ διαφοροποιείται και η θεραπεία(39).

Αυξημένη είναι η επίπτωση της ΣΝ και στις αυτοάνοσες παθήσεις. Τόσο η πάθηση (πχ ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), όσο και η θεραπεία αυτών εμπλέκονται στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, και αυξάνεται το φλεγμονώδες φορτίο των αγγείων(40). Στον πίνακα 1 φαίνονται οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου

Παράγοντες κινδύνου	
Μη τροποποιήσιμοι	Ηλικία
	Ανδρικό φύλο
	Φυλή
	Οικογενειακό ιστορικό
	Ατομικό ιστορικό αγγειακής νόσου
Τροποποιήσιμοι	Δυσλιπιδαιμία
	Αρτηριακή Υπέρταση
	Σακχαρώδης διαβήτης
	Κάπνισμα
	Παχυσαρκία
	Διατροφή, κατανάλωση αλκοόλης

	Έλλειψη άσκησης
Υπό διερεύνηση	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
	Ινωδογόνο
	Ομοκυστεΐναιμία
	Λιποπρωτεΐνη a
	Επασβέστωση στεφανιαίων αγγείων

1.4 Διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου

1.4.1 Ιστορικό - Κλινική εξέταση

Ο πάσχων από στεφανιαία νόσο ασθενής μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή να βιώνει συμπτώματα τυπικά ή άτυπα στεφανιαίας νόσου. Στην πρώτη περίπτωση ανήκουν συχνά οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι μπορεί να βιώσουν ακόμη και οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ασυμπτωματικά(41). Στο 25% των περιπτώσεων ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αποτελεί την πρώτη και μοιραία, πιθανότατα, εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου(42).

Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει τυπική στηθάγχη ή ισοδύναμο αυτής όπως δύσπνοια. Η στηθάγχη και οι εκφάνσεις της θα αναλυθούν παρακάτω.

Η κλινική εξέταση ασθενούς με στεφανιαία νόσο μπορεί να αναδείξει κλινικά σημεία:

- Σε σταθερή νόσο: σημεία υποάρδευσης ιστών (αρτηριακή υπόταση, συγκοπή, ωχρότητα), φλεβοκομβική ταχυκαρδία, εφίδρωση, σημεία καρδιακής ανεπάρκειας εφόσον έχει αναπτύξει όπως οιδήματα και αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση(43,44)
- Σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα προστίθενται αρρυθμίες μη φλεβοκομβικές πιθανόν κακοήθεις, κυκλοφορική κατέρρευση, σημεία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Κατόπιν, τα συμπτώματα που μπορεί να βιώσει ο ασθενής είναι τα εξής:

- Σε σταθερή νόσο: στηθάγχη, δύσπνοια, εύκολη κόπωση, κατάθλιψη, περιορισμό δραστηριοτήτων, συγκοπή. (30,45-50)
- Σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα: στηθάγχη, έμετοι, συγκοπή, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σημεία περιφερικών θρομβοεμβολών(49)

Ψηλάφηση της καρδιάς μπορεί να διαπιστώσει μετατόπιση της καρδιακής ώσης κυρίως σε καρδιακή ανεπάρκεια/υπερτροφία και ψηλάφηση του σφυγμού μπορεί να αναδείξει αρρυθμίες ή διαταραχές της καρδιακής ώσης/καρδιακού σφυγμού. Επικρουστικά μπορούν, επίσης, να διαπιστωθούν αυξημένα όρια καρδιάς σε μεγαλοκαρδία λόγω υπερτροφίας.

Η ακρόαση της καρδιάς μπορεί να αποκαλύψει:

- Καρδιακή αρρυθμία
- Επιπρόσθετο 3^ο τόνο σε δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας πιθανόν και 4^ο καρδιακό τόνο ως πρώιμο σημείο
- Ακροαστικά ευρήματα ανεπάρκειας βαλβίδων ισχαιμικής αιτιολογίας, όπως σε οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς σε έμφραγμα μυοκαρδίου
- Περικαρδιακό ήχο τριβής σε μετεμφραγματική περικαρδίτιδα

Η ακρόαση των πνευμόνων αναδεικνύει:

- Μουσικούς ρόγχους σε οξύ πνευμονικό οίδημα
- Τρίζοντες ρόγχους ή εκπνευστικό συριγμό σε χρόνια συμφόρηση(43,51,52)

Τέλος, από τον κλινικό έλεγχο, ιδίως στα πρώιμα στάδια, μπορούν να διαπιστωθούν οι εκδηλώσεις των επιμέρους παραγόντων κινδύνου, όπως ξανθελάσματα σε δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, σημεία και συμπτώματα σακχαρώδους διαβήτη.

1.4.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Επόμενο και διαχρονικά πολύτιμο εργαλείο είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Σε σταθερή στεφανιαία νόσο μπορεί να είναι φυσιολογικό ή να παρουσιάζει μη ειδικές εκδηλώσεις επαναπόλωσης και ενδείξεις υπερτροφίας καρδιακών κοιλοτήτων. Στα οξέα στεφανιαία επεισόδια όμως καθορίζει τη διάγνωση και τη θεραπευτική πορεία με αρχικό κριτήριο την ανόσπαση ή μη του διαστήματος ST και με άλλα δευτερεύοντα στοιχεία άμεσης ή έμμεσης ισχαιμίας. Ακόμη, μπορεί να διαπιστωθεί παλαιό έμφραγμα με την μόνιμη παραμονή του κύματος Q(53-55). Η ευαισθησία του ΗΚΓ αυξάνεται καθώς εξελίσσεται το έμφραγμα και αποτελεί πολύτιμο οδηγό για τη μετεμφραγματική πορεία του ασθενούς και την αναγνώριση πιθανών επιπλοκών.

Στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΣΝ, αλλά και στον καθορισμό θεραπευτικής αντιμετώπισης, πρόγνωσης και λειτουργικού επιπέδου μετεμφραγματικών ασθενών διαχρονικό ρόλο κατέχει η ηλεκτροκαρδιογραφική δοκιμασία κόπωσης(56,57). Ιδιαίτερη χρησιμότητα έχει σε ασθενείς μετρίου κινδύνου καθώς και στον καθορισμό της δυνατότητας άσκησης μετά από καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η συνεχής περιπατητική ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση (Holter) παρέχει διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με ΣΝ και υποψία αρρυθμίας, καθώς και σε ασθενείς με πιθανή αγγειοσυσπαστική στηθάγχη(58, 59).

1.4.3 Ακτινολογικός έλεγχος

Η ακτινογραφία θώρακος είναι το πρώτο εργαλείο που μπορεί να αναδείξει αλλαγές στη απεικόνιση της καρδιάς, όπως υπερτροφία αριστερής κοιλίας λόγω της χρόνιας ισχαιμίας. Επίσης, διαγιγνώσκεται η πιθανή πνευμονική συμφόρηση(60).

Το σπινθηρογράφημα καρδιάς κλασικά με σεσημασμένο θάλλιο, αλλά και με ραδιενεργά στοιχεία όπως σεσημασμένο κάλιο και τεχνητό δίνει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση της καρδιάς. Ελλείμματα που παρατηρούνται στην ηρεμία δηλώνουν νέκρωση, ενώ στην άσκηση μόνο δηλώνουν ισχαιμία παροδική. Η χρήση του προορίζεται και για τον καθορισμό βιώσιμου μυοκαρδίου και για την εκτίμηση πιθανής βαριάς δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και την πρόγνωση μετά συμβάματος(61,62).

Σημαντική θέση στη στεφανιαία νόσο διεκδικεί η Αξονική Τομογραφία (CT computerized tomography). Με τα διάφορα πρωτόκολλα (σκορ ασβεστίου, αξονική στεφανιογραφία, ανασύσταση τομών σε 3D επίπεδο) και τον συγχρονισμό βάσει ΗΚΓ προσφέρει διαγνωστικές και προγνωστικές λύσεις στη ΣΝ και βοηθά στη μετέπειτα παρακολούθηση του ασθενούς(63-65).

Η Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς (CMR cardiac magnetic resonance) βρίσκει εφαρμογές και στη ΣΝ. Συγκεκριμένα, μπορεί να ανιχνεύσει ισχαιμία μυοκαρδίου και βιώσιμο μυοκάρδιο που θα ευνοηθεί από θεραπεία επαναιμάτωσης και επιπλοκές όπως ο εκδοκοιλιακός θρόμβος, η ρήξη τοιχώματος και η πιθανή συμμετοχή του περικαρδίου. Με ακολουθίες όπως η καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου (GLE gadolinium late enhancement)

διαγιγνώσκεται οίδημα, νέκρωση ή ίνωση μυοκαρδίου που μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις μικροαγγειακής αποφρακτικής νόσου. Σημαντικό πλεονέκτημα η μη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας(66, 67). Αποδεδειγμένη είναι και η χρησιμότητα της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET positron emission tomography) στη διαχείριση της ΣΝ, τόσο μόνη όσο και σε συνδυασμό με την CT (PET-CT) αυξάνοντας την ευαισθησία και ειδικότητά της(68,69).

1.4.4 Ηχοκαρδιογραφία

Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς είναι η συχνότερα πραγματοποιούμενη παρακλινική εξέταση στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού μετά την απλή ακτινογραφία και το ΗΚΓ. Είναι μια εύκολα επαναλήψιμη, άνευ ιοντίζουσας ακτινοβολίας μέθοδος κατάλληλη τόσο για οξέα συμβάματα, όσο και για χρόνιες νόσους. Ειδική κατηγορία αποτελεί το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα που χρησιμοποιείται κυρίως για την ανίχνευση των επιπλοκών του ΕΜ και της ΣΝ και όχι τόσο για τη διάγνωση και παρακολούθηση οξείας ή χρόνιας νόσου(70, 71).

Η κύρια χρησιμότητα του διαθωρακικού ηχοκαρδιογραφήματος έγκειται κυρίως στην ανίχνευση διαταραχών κινητικότητας του μυοκαρδίου της στο πλαίσιο ΕΜ ή χρόνιας ΣΝ. Έτσι, είναι δυνατή η πιθανολόγηση της εντόπισης του ΕΜ και της ένοχης αρτηρίας. Ακόμη, εκτιμάται η λειτουργικότητα της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας καθώς και η λειτουργία των βαλβίδων, με κύριο εκπρόσωπο στα οξέα συμβάματα τη μιτροειδή βαλβίδα και την πιθανή οξεία ανεπάρκειά της. Αναφορικά με τις επιπλοκές, μπορεί να αναδείξει τη ρήξη του ελευθέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, τον σχηματισμό ψευδοανευρύσματος ή ανευρύσμάτος της, τη ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και των θηλοειδών μυών, τη συμμετοχή του περικαρδίου (συλλογή ή επιπωματισμός, στην πρώιμη ή όψιμη μετεμφραγματική φάση), την οξεία ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και ενδοκοιλιακό θρόμβο (εξέταση εκλογής στον θρόμβο το διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα)(72).

Σημαντικό ρόλο παίζει στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε σταθερή ή ασταθή ΣΝ και στη μετεμφραγματική παρακολούθηση του ασθενούς. Ειδική μνεία γίνεται για το υπερηχοκαρδιογράφημα κόπωσης/φόρτισης (stress echo). Μετά από φυσική κόπωση του ασθενούς ή φαρμακευτικά (κύριο φάρμακο η

δοβουταμίνη) γίνεται έλεγχος της κινητικότητας και μπορεί να διαγνωστεί πρώιμα η στεφανιαία νόσος. Μετεμφραγματικά είναι δυνατή μετά από φόρτιση με δοβουταμίνη η εντόπιση του βιώσιμου-χειμάζοντος μυοκαρδίου και να αποφασιστεί αν θα γίνει επαναγγείωση και με ποια τεχνική(73-75).

1.4.5 Αιματολογικός έλεγχος - Βιοδείκτες

Υπάρχουν διαθέσιμοι πολλοί αιματολογικοί δείκτες που μπορούν είτε να προβλέψουν την ύπαρξη ΣΝ, ή να βοηθήσουν και να τεκμηριώσουν τη διάγνωση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Πολλές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη σχετικά με νέους βιοδείκτες στην καρδιολογία και κατά πόσο μπορούν να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό. Μια αδρή κατάταξη χωρίζει τους αιματολογικούς δείκτες σε παραδοσιακούς, δηλαδή τεκμηριωμένους και ευρέως χρησιμοποιούμενους στην καθ' ημέρα πράξη και μη παραδοσιακούς που βρίσκονται υπό έρευνα ή τυγχάνουν πιο περιορισμένης χρήσης.

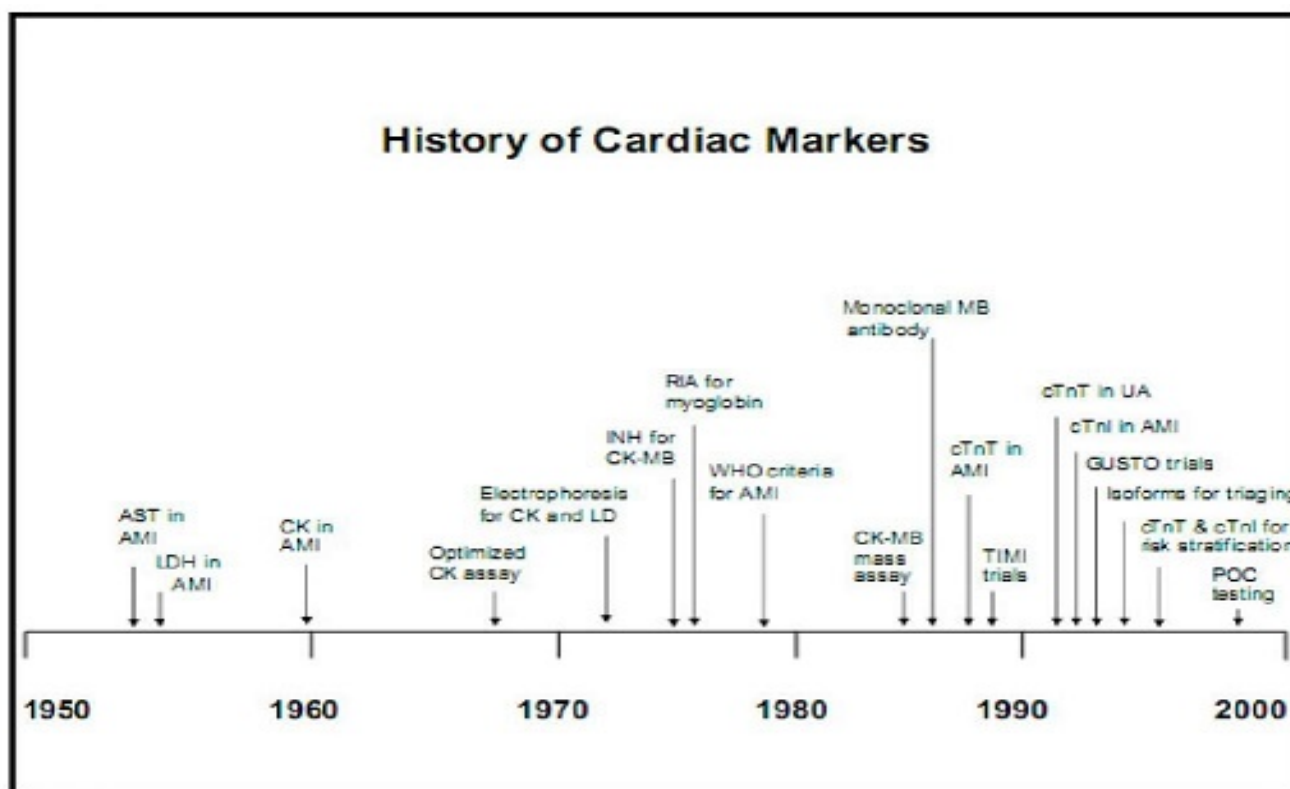
Στους παραδοσιακούς δείκτες εντάσσεται όλο το φάσμα των λιπιδίων. Κλασικά αρνητική προγνωστική αξία έχει η HDL (high density lipoproteins) και η απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA1) ως φορέας της HDL και οι χαμηλές τιμές τους θεωρούνται επιβαρυντικές. Οι non-HDL λιποπρωτεΐνες καθώς και η ολική χοληστερόλη ορού έχουν θετική προγνωστική αξία για ΣΝ(76). Non-HDL θεωρούνται οι LDL (low density lipoproteins), οι VLDL (very low density lipoproteins), οι IDL (intermediate density lipoproteins) και τα τριγλυκερίδια, αυξημένες τιμές των οποίων σχετίζονται με αυξημένη αθηρωμάτωση. Κύριος εκπρόσωπος είναι οι LDL, πολλοί υποστηρίζουν όμως την υπεροχή της μέτρησης των non-HDL ως σύνολο(77,78). Πολύ χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι, επίσης, το B νατριουρητικό πεπτίδιο με όλες τις παραλλαγές μέτρησής του, καθώς ευρίσκεται αυξημένο κυρίως στην καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και σε οξέα συμβάματα.

Στη διάγνωση των οξέων συμβαμάτων διαθέτουμε τις τροπονίνες I και T και την τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας, αύξηση των οποίων – ιδίως σταδιακή αύξηση καθώς περνάει η ώρα – υποδηλώνει οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου όταν συνυπάρχει κλινική εικόνα. Παλαιότερα χρησιμοποιούταν το καρδιακό ισοένζυμο της CPK, η CK-MB.

Άλλοι δείκτες εμφράγματος είναι η CPK, η μυσσοφαιρίνη και η GOT, αλλά με πολύ μικρή ειδικότητα. Στους μη παραδοσιακούς δείκτες εντάσσεται αρχικά

και ως πιο εδραιωμένη η λιποπρωτεΐνη a (Iρ(a)), ως παράγοντας κινδύνου (όταν είναι αυξημένη) για ΣΝ(79, 80). Υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β (apoB) δρουν επιβαρυντικά. Πολλή συζήτηση γίνεται για την c-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το ινωδογόνο τα οποία ως πρωτεΐνες οξείας φάσης και δείκτες φλεγμονής ανευρίσκονται αυξημένα στη στεφανιαία νόσο. Αντίστοιχη συζήτηση γίνεται και για άλλους δείκτες φλεγμονής όπως η προκαλσιτονίνη και η μυελοϋπεροξειδάση, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και οι ιντερλευκίνες(81,82) καθώς και για τα micro-RNAs (Πίνακας 1).

Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα στεφανιαίας νόσου.



Εικόνα 1. Ιστορική αναδρομή στους καρδιακούς βιοδείκτες

Οι ιντερλευκίνες ως μεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας έχουν μελετηθεί ευρέως ως πιθανοί βιοδείκτες ΣΝ και ως ένας θεραπευτικός στόχος όπως οι ιντερλευκίνες 1,10,18,27,33,36 (82-89) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Για την τελευταία πολλές μελέτες έχουν καταφέρει να δείξουν τη συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων της με την πιθανότητα ύπαρξης ΣΝ(61,90).

Η αναστολή της ιντερλευκίνης-1β στην πρόσφατη μελέτη CANTOS, η οποία συνεχίζεται, με τη χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος canakinumab οδήγησε σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (91,92). Αντιστοίχως, έχει μελετηθεί ο ρόλος των παραγόντων νέκρωσης όγκων (TNF) στη φλεγμονώδη διαδικασία. Οι αναστολείς του TNF-α υποδοχέα (etanercept) και του IL-6 (tocilizumab) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μελετήθηκαν στην μελέτη ENTRACTE, σχετικά με την επίδρασή τους στο καρδιαγγειακό(93).

1.4.6 Επεμβατικές τεχνικές

Διάφορες επεμβατικές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για τον έλεγχο της ενδοθηλιακής λειτουργία και τον λειτουργικό και ανατομικό έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων.

Η προσπέλαση του στεφανιαίου δικτύου διαδερμικά δίνει τη δυνατότητα μελέτης του δικτύου, της στεφανιαίας εφεδρείας και της αντίδρασης των αγγείων σε λειτουργικούς ελέγχους. Για παράδειγμα, έχει μελετηθεί η ενδοστεφανιαία έγχυση ακετυλοχολίνης για τον προσδιορισμό της μεταβολής της διαμέτρου των αγγείων και του αρτηριακού σπασμού. Ακόμη, μελετάται η χρήση της αδενοσίνης ενδοστεφανιαία μετά από αγγειοπλαστική για την πρόληψη διαταραχών ροής(94,95).

Το gold standard της διάγνωσης ΣΝ είναι η διαδερμική στεφανιαία αγγειογραφία μετά από καθετηριασμό των στεφανιαίων αγγείων. Με την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας γίνεται ανατομικός έλεγχος. Με τις νέες τεχνικές FFR (fractional flow reserve), OCT (optical coherence tomography) και IVUS (intravascular ultrasound) που έχουν καθιερωθεί, καθώς και άλλες νέες υπό διερεύνηση γίνεται λεπτομερέστερος ανατομικός και λειτουργικός προσδιορισμός του αγγείου και της πιθανής βλάβης(96, 97).

1.5 Αθηροσκλήρωση

1.5.1 Παθοφυσιολογία αθηροσκλήρωσης

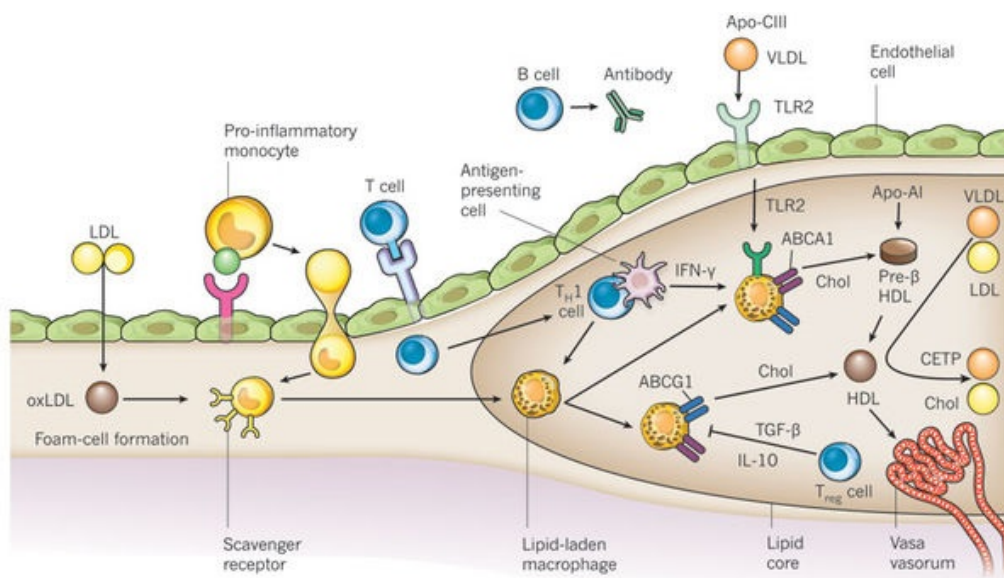
Πριν τη μεγάλη πρόοδο της τελευταίας δεκαετίας στην παθογένεση της ΣΝ, θεωρούσαμε ως αιτιολογικό παράγοντα τη συσσώρευση λιπιδίων στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων. Πλέον γνωρίζουμε ότι για τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας οφείλεται η σύνθετη διαδικασία της

αθηροσκλήρωσης. Πρόκειται για μια πολύπλοκη φλεγμονώδη διεργασία των αρτηριών στην οποία υπεισέρχονται τοπικοί, αλλά και συστηματικοί παράγοντες.

Το ενδοθήλιο των στεφανιαίων έρχεται αντιμέτωπο με πολλούς βλαπτικούς παράγοντες όπως μικροοργανισμοί με τα παράγωγα αυτών (μελέτες έχουν συσχετίσει την αθηροσκλήρωση με τα *chlamydia sp*, *chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori*, CMV), διαταραχές ροής του αίματος λόγω λειτουργικών μεταβολών των αιμοπεταλίων ή ανατομικών μεταβολών του αγγείου, αλλαγές στην έκφραση ορμονών και μεσολαβητών της φλεγμονής. Οι παράγοντες της ΣΝ που έχουν προαναλυθεί, ασκούν επιπλέον βλαπτική επίδραση στο αγγείο και στο αίμα και τελικά προσελκύονται κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, αιμοπετάλια), εκφράζονται προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και αλλάζει η αλληλεπίδραση με τα λιπίδια. Η LDL φυσιολογικά προσλαμβάνεται από το κύτταρο, αλλά άνω του 85% απομακρύνεται εκτός του κυτταρικού τοιχώματος. Με την επίδραση των παραπάνω βλαπτικών παραγόντων αυξάνεται η πρόσληψη LDL η οποία συγκεντρώνεται υπενδοθηλιακά. Οι ανεπαρκείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί (ανεπαρκής λειτουργία αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών όπως η υπεροξειδική δεσμουτάση) και το οξειδωτικό στρες με σημαντικό εκπρόσωπο το μονοξειδίο του οξυγόνου (αφθονεί σε καταστάσεις όπως κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη) και οδηγούν σε οξείδωση της LDL υπενδοθηλιακά. Η φλεγμονώδης διαδικασία εξελίσσεται και τα μακροφάγα και τα T- λεμφοκύτταρα -κυρίως- μεταναστεύουν υπενδοθηλιακά. Την προσέλκυση των κυττάρων αυτών αναλαμβάνουν κυτοκίνες όπως οι ιντερλευκίνες παραγόμενες από τα λευκοκύτταρα κυρίως τα προστανοειδή και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος, όπως τα λευκοτριένια. Αυτακοειδή όπως η ισταμίνη αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα και ουσίες όπως οι σελεκτίνες συντελούν στην προσκόλληση μορίων(98,99).

Επόμενο σημαντικό παθοφυσιολογικό βήμα είναι η φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα υπενδοθηλιακά. Τα μακροφάγα αναγνωρίζουν ως βλαπτική την οξειδωμένη LDL και τη φαγοκυτταρώνουν σχηματίζοντας μεγάλα κύτταρα με λιπώδη πυρήνα τα λεγόμενα «αφρώδη κύτταρα». Τα κύτταρα αυτά συσσωρεύονται και νεκρώνονται λόγω της τοξικής δράσης της οξειδωμένης LDL σχηματίζοντας τον πρώτο αθηροσκληρωτικό σχηματισμό, τις «λιπώδεις

γραμμώσεις» και τον μετέπειτα νεκρωτικό πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Ο θάνατος των κυττάρων αυτόν οδηγεί σε απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (TF tissue factor), που συμμετέχει στον καταρράκτη της πήξης. Αναφορικά με τα λεία μυϊκά κύτταρα αφού μεταναστεύσουν αποκτούν χειμειοτακτικές και φαγοκυτταρικές ιδιότητες. Αφενός λοιπόν, εκκρίνουν μεταλλοπρωτεΐνάσες και ποικίλους οξειδωτικούς, αιμοδυναμικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες, αφετέρου φαγοκυτταρώνουν την οξειδωμένη LDL σχηματίζοντας επίσης υπενδοθηλιακά αφρώδη κύτταρα. Ο βαθμός



Εικόνα 2. Φλεγμονώδης διαδικασία αθηροσκλήρωσης (Libby P., Ridker P., Hansson G. *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*, Nature 473, 317–325, 19 May 2011)

οξειδωσης της LDL έχει σημασία στη διαδικασία. Όσο πιο έντονη είναι η οξειδωση τόσο μεγαλύτερη και η φλεγμονώδης αντίδραση(100).

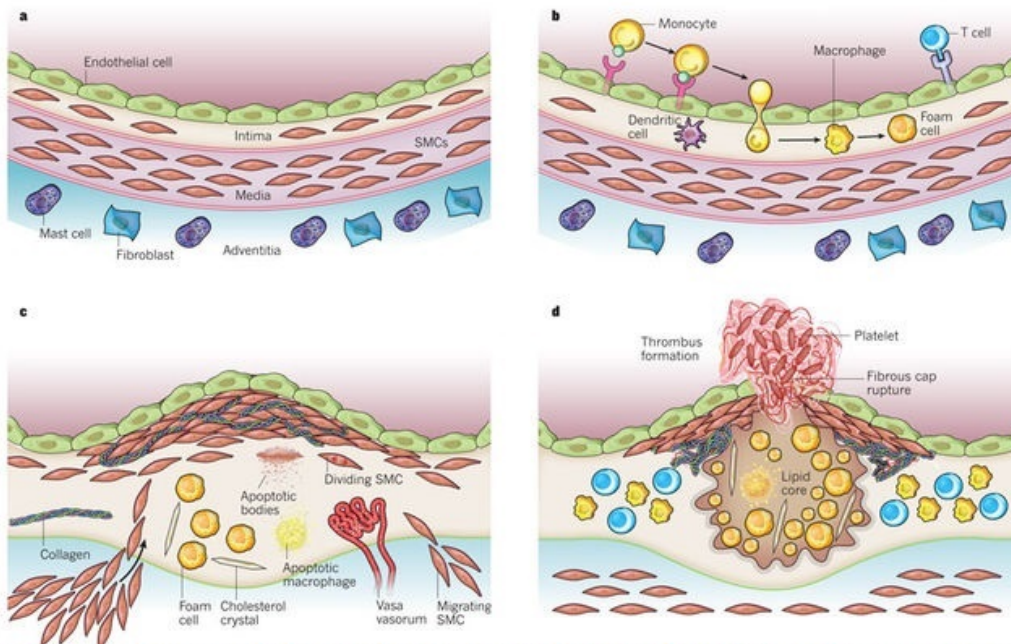
Η συνέχιση παραγωγής αφρώδων κυττάρων, οξειδωμένης LDL, και απελευθέρωσης αυτής από τα νεκρωμένα αφρώδη κύτταρα προσελκύει

επιπλέον κύτταρα και κυτοκίνες και αυξάνει την αθηρωματική βλάβη και την πρώιμη αθηρωματική πλάκα. Η ελεύθερη οξειδωμένη LDL δρα κυτταροτοξικά και στα πέριξ υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα επιτείνοντας την βλάβη. Η δυσλειτουργία αυτή και χημειοτακτική δράση της αθηροσκλήρωσης οδηγεί σε περεταίρω μεταανάπτυξη λείων μυϊκών κυττάρων και αιμοπεταλίων. Ο φαύλος αυτός κύκλος τείνει να επιδεινώνει σταδιακά την αθηρωματική πλάκα(101, 102).

1.5.2 Η αθηρωματική πλάκα

Η αθηρωματική πλάκα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τη σύστασή της και την έκταση της βλάβης. Οι αρχικές βλάβες με αφρώδη κύτταρα, λίγα μυϊκά κύτταρα και κυρίως T-λεμφοκύτταρα είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις. Είναι βλάβες υποστρέψιμες κι υπάρχουν ακόμη και σε παιδιά(10). Πιο προχωρημένη μορφή είναι η αθηρωματική ή ινώδης πλάκα. Έχει μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων και περισσότερο λίπος και πιθανόν εστίες ασβέστωσης ή νέκρωσης. Χαρακτηρίζονται από παρουσία κολλαγόνου και από την ινώδη κάψα. Είναι συμπαγής συνδετικός ιστός που καλύπτει την πλάκα και την καθιστά «σταθερή». Περιέχει αποπλατυσμένα λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνα ινίδια και πρωτεογλυκάνες και τμήματα βασικής μεμβράνης. Η πλάκα αυτή μπορεί να αποτιτανωθεί, να εξελκωθεί να διαβρωθεί και τελικά να ραγεί(98, 103).

Άλλος ένας διαχωρισμός είναι ο ιστολογικός. Ο τύπος 1 αφορά παρουσία αθηρογενετικές λιποπρωτεΐνες και λίγα T-λεμφοκύτταρα. Ο έσω χιτώνας μπορεί να υποστεί προσαρμοστικές αλλαγές όπως λέπτυνση. Παρουσιάζεται στους περισσότερους κατά τη γέννηση. Ο τύπος 2 αφορά χιτώνες από μακροφάγα ή αφρώδη κύτταρα με μετανάστευση λείων μυϊκών



Εικόνα 3. Η αθηρωματική πλάκα από τον σχηματισμό ως τη ρήξη (Libby P., Ridker P., Hansson G., *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis*, Nature 473, 317–325, 19 May 2011)

κυττάρων στον έσω χιτώνα. Είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις και είναι παθολογικά στοιχεία της νόσου. Ο τύπος 3 είναι μεταξύ των 2 και 4 και αφορά λιπώδη συσσωματώματα που διασπούν την ακεραιότητα του λείου μυϊκού χιτώνα. Ο τύπος 4 χαρακτηρίζεται από την κλασική αθηρωματική πλάκα με μεγάλο εξωκυτταρικό λιπώδη πυρήνα. Στον τύπο 5 η αθηρωματική πλάκα με μεγάλο εξωκυτταρικό λιπώδη πυρήνα περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Ο τύπος 5 χωρίζεται επιπλέον σε 5β και 5γ. Ο 5β χαρακτηρίζεται από μεγάλες επασβεστωμένες πλάκες, ενώ ο 5γ από περισσότερο συνδετικό ιστό, λίγα λιπίδια και καμία επασβέστωση. Στον τύπο 6 περιλαμβάνονται οι ραγείσες πλάκες(103).

Ένας άλλος διαχωρισμός αφορά τη σταθερή και την ευάλωτη αθηρωματική πλάκα. Παρόλο που φαίνεται ελκυστικό να μπορούμε να αναγνωρίσουμε ένοχες πλάκες και να επέμβουμε η βιβλιογραφία διχάζεται. Προς το παρόν δεν έχει διαπιστωθεί αν υφίσταται τέτοιος διαχωρισμός και αν μπορούμε να αναγνωρίσουμε με σιγουριά αθηρωματικές πλάκες που μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία στεφανιαία συμβάματα.

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

2.1 Μεσολαβητές φλεγμονής

Παραπάνω αναλύθηκε η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης κατά στάδια. Προφανής είναι η συμμετοχή της φλεγμονώδους απόκρισης με τα διάφορα κύτταρα της άμυνας και τους κυτταροτρόπους και χημειοτακτικούς παράγοντες. Η αμυντική αυτή λειτουργία είναι απάντηση στο σύνολο των βλαπτικών παραγόντων που δρουν στο ενδοθήλιο του στεφανιαίου αγγείου. Παρακάτω θα αναλυθούν μόρια και κύτταρα της διαδικασίας δίνοντας έμφαση στα πιο αποσαφηνισμένα και σε αυτά που στοχεύουν νέοι θεραπευτικοί και διαγνωστικοί ορίζοντες.

- Προσέλκυση λευκοκυττάρων.

Ως αντίδραση στους βλαπτικούς παράγοντες τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τα μόρια αγγειακής προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecules VCAM), τα οποία αλληλεπιδρούν με μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα για την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Άλλα χημειοτακτικά μόρια εκκρίνονται με σημαντική την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemoattractant protein -1 MCP-1) και επάγουν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στον μέσο χιτώνα. Τα μονοκύτταρα ωριμάζουν σε μακροφάγα μέσω της σύνδεσης λιποσακχαριδών, οξειδωμένης LDL και άλλων μορίων με του Toll-like υποδοχείς των μονοκυττάρων. Η πλειονότητα των T-λεμφοκυττάρων αφορά τα CD4+ T-κύτταρα. Η παραγωγή IL-12 και IL-18 από τα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα διαφοροποιεί τα T-κύτταρα σε τύπου 1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th1). Αυτά με τη σειρά τους εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ (INF-γ), η οποία αυξάνει την αντιγονική αντίδραση και ενισχύει την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και της IL-1(104-107).

- T-λεμφοκύτταρα

Τα Th1 παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία της ΣΝ, καθώς η αναστολή αυτών έδειξε σημαντική μείωση της αθηροσκλήρωσης. Επίσης, εκφράζουν τον προσδέτη CD40 (CD40-I). Η πρόσδεση του CD40 που εκφράζουν τα μακροφάγα με τον CD40-I οδηγεί σε περεταίρω έκκριση χημειοκινών, μεταλλοπρωτεϊνών και του ιστικού παράγοντα από τα μακροφάγα(104).

- Β-λεμφοκύτταρα

Εκτός της αλληλεπίδρασης με τα λοιπά λευκοκύτταρα είναι γνωστή η παραγωγή αντισωμάτων έναντι της οξειδωμένης LDL ακόμη και σε υγιείς ανθρώπους, με πιθανή αντιαθηρωματική δράση. Ενδιαφέρον είναι αντικείμενο μελέτης η πιθανή διασταυρούμενη αντίδραση με αντιγόνα του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας. Αν τελικά η δράση τους είναι αθηρογόνος ή αθηροπροστατευτική αποτελεί ερώτημα(100, 108).

- Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια ασκούν επίσης προφλεγμονώδη δράση. Εκτός του καταρράκτη της πήξης εκκρίνουν κυτοκίνες που προσελκύουν λευκοκύτταρα. Επιπλέον, επάγουν την μετανάστευση κυττάρων, και ασκούν αγγειοσυσπαστική δράση(109, 110).

- Χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων MCP-1

Η MCP-1 εκφράζεται κυρίως σε φλεγμαίνοντες ιστούς και στο ενδοθήλιο. Πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής και της αθηρογένεσης. Η οξειδωμένη LDL επάγει την παραγωγή της και η MCP-1 οδηγεί στην μετανάστευση των μονοκυττάρων(111). Η σημασία της έχει φανεί σε μελέτες σε ζώα, όπου η διαγραφή του γονιδίου της είχε ως αποτέλεσμα τη δραστική μείωση της αθηροσκλήρωσης. Υπό διερεύνηση είναι το κατά πόσο έχει προγνωστικό ρόλο ή αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης στην κλινική πράξη(112).

- Αγγειογενετικοί παράγοντες

Τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα εκφράζουν παράγοντες νεοαγγείωσης και η έκφραση ρυθμίζεται από τις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες (growth factors). Οι πιο σημαντικοί φαίνεται να είναι ο VEGF (vascular-endothelial growth factor) και ο FGF (fibroblast growth factor) και ρυθμίζουν την επανενδοθηλιοποίηση των αγγείων, την ωρίμανση των λείων μυϊκών κυττάρων και την νεοαγγείωση του έξω χιτώνα συμμετέχοντας στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης(103).

- Παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α)

Ο TNF-α αποτελεί έναν προφλεγμονώδη παράγοντα, που συμμετέχει σε πολλά στάδια της διαδικασίας της φλεγμονής κατά την αθηροσκλήρωση και γενικότερα σε φλεγμονώδεις διεργασίες του οργανισμού – είναι ο λόγος που ο αποκλεισμός του με μονοκλωνικά αντισώματα αποτελεί θεραπευτικό στόχο πολλών κυρίως ρευματολογικών νοσημάτων(105, 113). Επάγεται από την INF-γ, προάγει την φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL και συνεπώς τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων. Επιδρά στη χημειοταξία των μονοκυττάρων μέσω αύξησης του MCP-1 και αυξάνει το οξειδωτικό στρες μέσω ενίσχυσης της παραγωγής ελευθέρων οξειδωτικών ριζών. Κατόπιν, είναι παράγοντας ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και οδηγεί σε μείωση επιπέδων οξειδίου του αζώτου και αύξηση της κυτταρικής απόπτωσης με συνέπεια την επηρεασμένη επιδιόρθωση του βεβλαμμένου ενδοθηλίου. Θεωρείται ότι συμβάλει στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, λόγω επαγωγής αύξησης μεταλλοπρωτεϊνών και λόγω θρομβογόνου δράσης. Ο ρόλος του φαίνεται και από τη βελτίωση καρδιαγγειακών παραμέτρων με τη χρήση anti-TNF-α σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα(105, 113-116).

- Ιντερλευκίνες (IL)

Οι ιντερλευκίνες αποτελούν μία ομάδα κυτοκινών που ρυθμίζουν τη διακυτταρική επικοινωνία των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος. Η πλειονότητα αυτών παράγεται από τα CD4 T-λεμφοκύτταρα – μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και όλα τα λοιπά κύτταρα του αμυντικού συστήματος παράγουν επίσης. Ρυθμίζουν διαδικασίες της ανοσολογικής απόκρισης και φλεγμονής και ιδίως την παραγωγή και διαφοροποίηση των B και T λεμφοκυττάρων. Όπως έχει αναφερθεί, πολλές ιντερλευκίνες συμμετέχουν στην παθογένεια της ΣΝ, στο πλαίσιο της φλεγμονώδους διαδικασίας. Ιδιαίτερη μνεία και ανάλυση θα γίνει στην ιντερλευκίνη-6 (IL-6) η οποία αποτελεί αντικείμενο έρευνας και θεραπευτικής στόχευσης για την αναστολή της αθηροσκλήρωσης και κατά συνέπεια της ΣΝ.

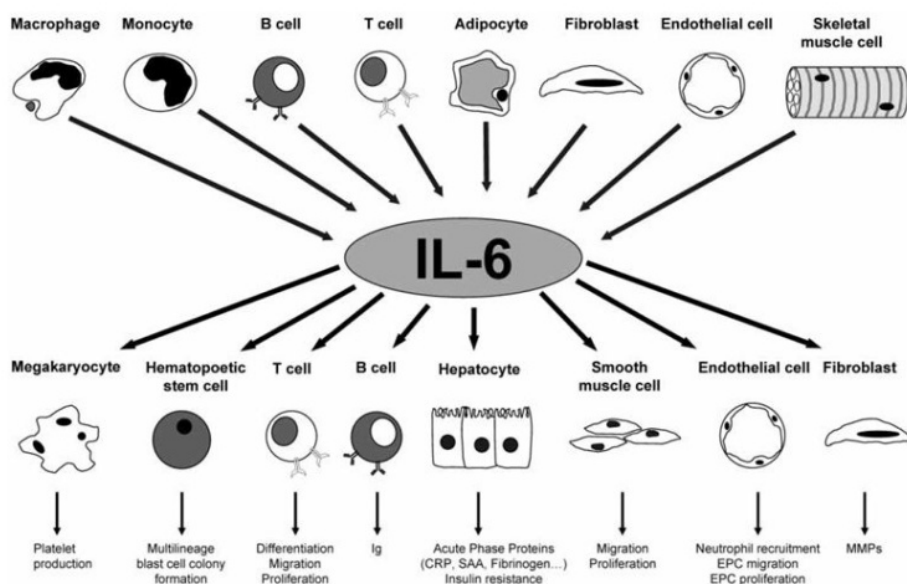
Η ιντερλευκίνη 6 είναι μία προφλεγμονώδης αλλά και αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη. Εκκρίνεται από τα T-κύτταρα και τα

μακροφάγα επάγει την φλεγμονώδη αντίδραση. Μελέτες σε ποντίκια με έλλειψη IL-6 έδειξαν μειωμένη αντίσταση στον πνευμονιόκοκκο και αυτό συνεπάγεται την πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση της(117). Είναι γνωστός ο ρόλος της ως μυοκίνη, καθώς επιδρά ποικιλοτρόπως στο μυϊκό σύστημα. Είναι σημαντικός μεσολαβητής του πυρετού, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επάγει σύνθεση PGE2 από τον υποθάλαμο. Μετά την έκκρισή της οδηγείται αιματογενώς στο ήπαρ όπου προκαλεί παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η cgr και το ινωδογόνο. Επιπλέον, παράγεται η πρωτεΐνη εψιδίνη, γνωστή για τον ρόλο της στην αναιμία χρόνιας νόσου(118). Λόγω ενίσχυσης της έκφρασης του υποδοχέα ψευδαργύρου ZIP14 στα ηπατοκύτταρα, οδηγεί σε μείωση των επιπέδων αυτού κάτι που παρατηρείται στις φλεγμονώδεις καταστάσεις(119).

Ποικίλες είναι οι επιδράσεις της στα κύτταρα του αίματος. Στον μυελό προκαλεί ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων και παραγωγή αιμοπεταλίων, δικαιολογώντας την παρατηρούμενη αύξηση των αιμοπεταλίων σε λοιμώξεις και φλεγμονές(120). Επιπλέον, προάγει την ωρίμανση των CD4+ T-και των CD8+ T-κυττάρων σε βοηθητικά και κυτταροτοξικά. Αντιστοίχως, επιφέρει ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων προς παραγωγή αντισωμάτων. Έχει μελετηθεί εκτενώς η σημασία της δράσης της σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα και έχει επιβεβαιωθεί συσχέτιση όπως πχ μέσω της συμμετοχής σε αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών RANKL και VEGF(121).

Η IL-6 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Αυξημένη παραγωγή της συμμετέχει στην μυοκαρδιακή βλάβη και έχει συσχετιστεί με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδίτιδα, στεφανιαία νόσο, απόρριψη αλλομοσχεύματος και υπερτροφία αριστερής κοιλίας(122).

IL6 and atherosclerosis

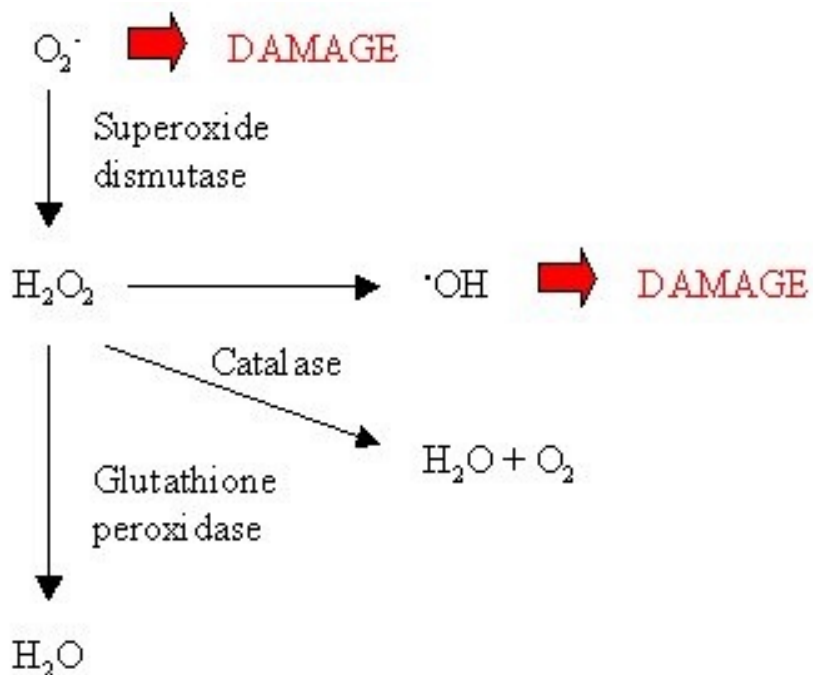


Εικόνα 4. Σχέση IL-6 και αθηροσκλήρωσης (Schuett H1, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B., *How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis*, *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):215-22)

Πολλές μελέτες έχουν επιχειρήσει να συσχετίσουν τα επίπεδα της IL-6 με τη ΣΝ. Σε μελέτη 600 ατόμων φάνηκε να υπάρχει σημαντικά αυξημένη IL-6 και cgr σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου(123). Σε άλλη μελέτη 718 νοσηλευομένων ασθενών με ΣΝ, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων IL-6 και θανάτου από οποιαδήποτε καρδιαγγειακή αιτία ήταν ισχυρή(124). Αντιθέτως οι Jin SG et al δεν έδειξαν συσχέτιση(125) στον κινεζικό πληθυσμό, εντούτοις, οι Li L. et al και οι Mao et al έδειξαν ότι υπάρχει σύνδεση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου της IL-6 και αυξημένης πιθανότητας για ΣΝ(90, 126) σε πληθυσμό ίδιας φυλής. Επιπλέον, σε έλεγχο 620 γυναικών, φάνηκε ότι τα επίπεδα της IL-6 μπορούν να είναι χρήσιμο εργαλείο για την 3 ετή διαστρωμάτωση θανατηφόρου συμβάματος σε ηλικιωμένες γυναίκες με καρδιαγγειακή νόσο(127). Ο ρόλος της φαίνεται εμμέσως και από τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας – παρόλη την αύξηση της ολικής χοληστερόλης και της LDL – σε ασθενείς που έλαβαν το μονοκλωνικό anti-IL-6 αντίσωμα tocilizumab(61).

Πιο συγκεκριμένα, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν η IL-6 αποτελεί ένα αίτιο της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας ή απλά έναν βιοδείκτη στο πλαίσιο της φλεγμονώδους διαδικασίας. Ο έλεγχος απλοτύπων του γονιδίου της IL-6 σε μελέτη κοόρτης 775 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με αυξημένα επίπεδα IL-6, έδειξε διαφόρων βαθμών συσχέτιση κάποιων απλοτύπων IL-6 με καρδιαγγειακή νόσο – κάποιοι απλότυποι έδειξαν έντονη σχέση ενώ άλλοι μικρότερη (128) υπογραμμίζοντας τη σημασία του γενετικού υποστρώματος.

2.2 Οξειδωτικό στρες



Εικόνα 5. Η ισορροπία του οξειδωτικού υπεροξειδίου του υδρογόνου H_2O_2

Το οξειδωτικό στρες με την παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου θεωρείται αίτιο ή αποτέλεσμα πολλών παθήσεων και φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη ΣΝ. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (Reactive oxygen species ROS), αποτελούν τοξικά παραπροϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού και συμμετέχουν σε φυσιολογικές διαδικασίες όπως η ρύθμιση του αγγειακού τόνου και η φόνευση παθογόνων μικροοργανισμών. Παράγονται με πολλούς μηχανισμούς,

κύριος των οποίων είναι η δράση της NA(H)DP αναγωγής και η αναγωγή της ξανθίνης και αναστέλλονται από αντιοξειδωτικά ένζυμα με κυριότερο την υπεροξειδική δεσμουτάση. Οποιαδήποτε διαταραχή του ισοζυγίου είναι δυνητικά βλαπτική. Η φλεγμονώδης διαδικασία, διάφορες ορμόνες-ένζυμα και παθήσεις με κυριότερο εκπρόσωπο τον σακχαρώδη διαβήτη οδηγούν σε παραγωγή ROS και αυξημένο οξειδωτικό φορτίο(129).

Αναφορικά με το σακχαρώδη διαβήτη έχει γίνει αντικείμενο εκτενούς μελέτης η αυξημένη παραγωγή ROS και προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που δρουν αμφοτέρα βλαπτικά στην καρδιά. Τόσο το ενδοθήλιο, όσο και το μυοκάρδιο επηρεάζονται λόγω της ένδειας και της ανεπάρκειας των αντιοξειδωτικών παραγόντων του οργανισμού(130).

Ισχυρός επαγωγέας της NA(H)DP αναγωγής και επομένως της παραγωγής ROS είναι η αγγειοτενσίνη II. Οι ROS προκαλούν φαινοτυπικές αλλαγές στο ενδοθήλιο και προάγουν την μετανάστευση και αλλαγή του φαινοτύπου των λείων μυϊκών κυττάρων. Επισημαίνεται ότι είναι η αιτία της οξείδωσης της LDL – αποτελούν λοιπόν έναν σημαντικό κρίκο στην αθηροσκλήρωση. Ασκούν σηματοδοτική λειτουργία στα κύτταρα αλλάζοντας την έκφραση πρωτεϊνών και τις διαδικασίες της απόπτωσης. Επίσης δρουν βλαπτικά στη δομή ενζύμων και του DNA. Συμπερασματικά το υψηλό οξειδωτικό φορτίο συμμετέχει στην αθηρογένεση, την βλάβη του ενδοθηλίου και στην ενίσχυση και συντήρηση της φλεγμονώδους διαδικασίας(103, 131)

3. ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ – ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

3.1 Το ενδοθήλιο ως όργανο-αδένας

Το ενδοθήλιο είναι το μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο που καλύπτει την έσω πλευρά όλων των αγγείων και έρχεται σε άμεση επαφή με το αίμα. Είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του ανθρωπίνου σώματος ως σύνολο, αποτελούμενο από περισσότερα από 1 τρις κύτταρα, μάζας περί του 1 κιλού και επιφάνειας περί των 3m² σε άνδρα 70 κιλών. Αλληλεπιδρά άμεσα με το αίμα και με όλα τα όργανα του οργανισμού. Έχει ενδοκρινή, αποκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή δράση και συμμετέχει ενεργά στη φλεγμονώδη διαδικασία(132), εκφράζοντας πλήθος κυτοκινών, χημειοτακτικών παραγόντων και άλλων αγγειορυθμιστικών μορίων(133).

Σε φυσιολογικές συνθήκες το αγγείο βρίσκεται σε μια ουδέτερη διάμετρο με την αγγειοδιαστολή να υπερτερεί ελαφρώς της συστολής. Το ενδοθήλιο είναι ο ρυθμιστή του τόνου των αγγείων. Εκτός της απευθείας επίδρασης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων από διάφορα ερεθίσματα εξωαγγειακά (πχ νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη), το ενδοθήλιο εκκρίνει ρυθμιστικές του αγγειακού τόνου ουσίες η ισορροπία των οποίων έχει μεγάλη σημασία στην καρδιαγγειακή παθολογία. Οι εκκρινόμενες από το ενδοθήλιο ρυθμιστικές του τόνου ουσίες είναι οι εξής.

- Μονοξειδίο του αζώτου (NO)

Το NO παράγεται υπό την επίδραση της συνθετάσης του NO στην L-αργινίνη. Η ισομορφή III της συνθετάσης εκφράζεται από το αγγειακό ενδοθήλιο. Μέσω της παραγωγής cGMP, το NO μειώνει τα επίπεδα ελεύθερου ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα, επέρχεται μυοχάλαση και αγγειοδιαστολή(98). Η δράση του αυτή ενισχύεται και από την αναστολή των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων όπως η αγγειοτενσίνη II αλλά και η συμπαθητική αγγειοσυστολή. Επίσης, αναστέλλει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο(134, 135).

Η δράση του NO επεκτείνεται και σε αντιφλεγμονώδη. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες οδηγούν στην έκφραση συνθετάσης του NO από κύτταρα όπως μονοκύτταρα-μακροφάγα και μειώνει την προκαλούμενη βλάβη από τα λευκοκύτταρα. Οι ενδοτοξίνες των

βακτηρίων είναι επίσης ένας άμεσος διεγέρτης της παραγωγής NO. Το NO αναστέλλει την IL-12, επομένως ελαττώνεται η ανοσολογική απόκριση των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων(136).

Κατά την αθηροσκλήρωση μειώνονται οι υποδοχείς NO στα λεία μυϊκά κύτταρα, η ποσότητα συνθετάσης NO και η L-αργινίνη. Ως αποτέλεσμα δεν μπορεί να αλληλεπιδράσει με το cGMP και να προκαλέσει μυχάλαση. Επιπλέον, δεν ευοδώνεται η αντιθρομβωτική και ανιφλεγμονώδης δράση του(103). Τέλος, το NO και οι δραστικές ρίζες αζώτου επιδρούν στα μιτοχόνδρια και ρυθμίζουν την κυτταρική αναπνοή και την αντιοξειδωτική λειτουργία τους – συμμετέχει, λοιπόν, στην προστασία του κυττάρου από την υποξία και η φυσιολογική παραγωγή του μπορεί να ασκεί αντιισχαιμική δράση(137).

- Ενδοθηλίνη-1 (ET-1)

Η ενδοθηλίνη είναι ένα αγγειοσυσπαστικό μόριο που εκκρίνεται σε 3 ισομορφές ET-1, ET2 και ET-3 εκ των οποίων μόνο η ET-1 απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο. Η έκκρισή της επάγεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνης όπως ιντερλευκίνες και TNF-α, ενώ αναστέλλεται από το NO και τις προστακυκλίνες. Εκτός από αγγειοσυστολή, η ET-1 προάγει τη φλεγμονή, καθώς τα μακροφάγα ωριμάζουν, προσελκύνονται λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια και διευκολύνεται η προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Επίσης, ενεργοποιεί αυξητικούς παράγοντες οδηγώντας σε πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και αύξηση του πάχους του

Παράγοντες παραγόμενοι από το ενδοθήλιο	
Αγγειοδιασταλτικοί	NO, προστακυκλίνη, EDHF, βραδυκίνη
Αγγειοσυσπαστικοί	ET-1, Tx-A2, ROS
Αυξητικοί	ET-1, ROS, ILs, αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, βασικός ινωδοβλαστικός αυξητικός παράγοντας, αυξητικός ινσουλινότροπος αυξητικός παράγοντας
Αντιαυξητικοί	NO, προστακυκλίνη, μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β
Προθρομβωτικοί	ET-1, ROS, Tx-A2, ιστικός παράγοντας, αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου
Αντιθρομβωτικοί	NO, προστακυκλίνη, ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, πρωτεΐνη C, αναστολέας του ιστικού παράγοντα
Αγγειογενετικοί	VEGF, FGF

μέσου χιτώννα(138).

- Προστακυκλίνη και θρομβοξάνη-A2

Τα προϊόντα δράσης των κυκλοοξυγενασών 1 και 2 (COX 1 & COX2), προστανοειδή προστακυκλίνη και θρομβοξάνη A2 συμμετέχουν στην ομοιοστασία του αγγείου. Οι COX-1 και COX-2 εκφράζονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με τη δεύτερη να εκφράζεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Συγκεκριμένα, η COX-2 μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνη H2 (PGH2), η οποία με τη δράση της συνθετάσης της προστακυκλίνης μετατρέπεται σε προσταγλανδίνη 2 (PGI2). Η τελευταία προσδένεται στους υποδοχείς IP των λείων μυϊκών κυττάρων και αιμοπεταλίων προκαλώντας μυοχάλαση-αγγειοδιαστολή και αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων αντίστοιχα.

Η COX-1 μετατρέπει την προσταγλανδίνη H2 σε θρομβοξάνη A2 (TxA2). Αυτή σε αντίθεση με την PGI2 δρα στους υποδοχείς TP των λείων μυϊκών κυττάρων και αιμοπεταλίων και προκαλεί αγγειοσύσπαση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. \

Η ισορροπία μεταξύ των παραπάνω μορίων είναι σημαντική για την ομοιοστασία του αγγείου. Παράδειγμα κλινικής σημασίας είναι η χορήγηση αναστολέων COX-2, οι οποίοι θα οδηγήσουν σε ελάττωση PGI2, με ανεπηρέαστη την TxA2(139, 140)

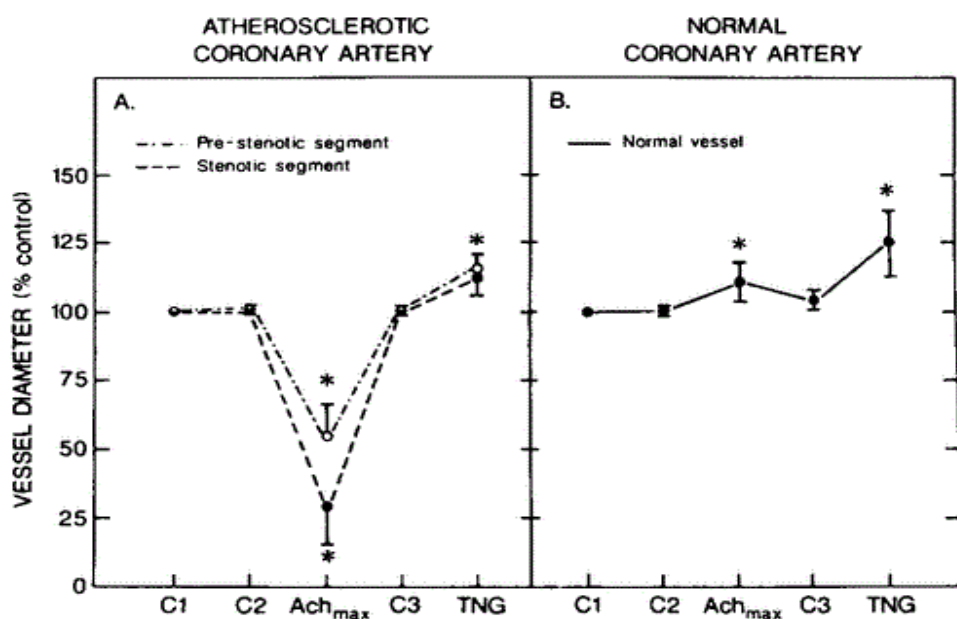
- Ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (endothelium-derived hyperpolarizing factor EDHF)

Ο EDHF θεωρείται ένα σημαντικό παράγοντας του υγιούς ενδοθηλίου και προκαλεί αγγειοδιαστολή. Ο μηχανισμός δράσης που αποτελεί αντικείμενο έρευνας αφορά στην υπερπόλωση των λείων μυϊκών κυττάρων, μέσω αλληλεπίδρασης με την κυτταρική μεμβράνη. Υφίσταται έξοδος καλίου και ασβεστίου από το κύτταρο με αποτέλεσμα μυοχάλαση. Το παράδοξο που καθιστά σημαντικό τον ρόλο του EDHF είναι η μη αναστολή της δράσης του, όταν αναστέλλονται τα NO και PGI2, που επίσης προκαλούν υπερπόλωση(141).

Όπως αναφέρθηκε στα μεγάλα επικαρδιακά αγγεία μεταφερόμενες με το πλάσμα αγγειοδραστικές ουσίες ασκούν αλλαγές στη διάμετρό τους. Η αγγειοτενσίνη II ως μείζονα αγγειοσυσταλτική ουσία επιδρά στους

υποδοχείς της στα αγγεία προκαλώντας συστολή. Αντίθετος, είναι ο ρόλος της βραδυκινίνης που εμπλέκεται στο ίδιο μεταβολικό μονοπάτι. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς α_1 και β_1 που υπάρχουν στα αγγεία υπόκεινται στη ρύθμιση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη). Η συμπαθητική διέγερση των α_1 αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αγγειοσυστολή, ενώ η β διέγερση οδηγεί σε αγγειομυοχάλαση. Τα μικρά στεφανιαία φέρουν κυρίως β υποδοχείς, ενώ τα μεγάλα περισσότερους $\alpha(142)$. Η υπεροχή του παρασυμπαθητικού, αντίστοιχα, οδηγεί σε αγγειοδιαστολή μέσω της πρόσδεσης ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Παράδειγμα της σημασίας της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, καθώς και της συμβολής αυτού στον αγγειακό τόνο είναι η δοκιμασία ενδοστεφανιαίας έγχυσης ακετυλοχολίνης. Σε υγιές ενδοθήλιο προκαλείται αγγειοδιαστολή. Σε αθηροσκληρωτικό όμως βεβλαμένο ενδοθήλιο προκαλείται αγγειοσύσπαση. Ο ίδιος, λοιπόν νευροδιαβιβαστής μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τον αγγειακό τόνο ανάλογα με την απάντηση του ενδοθηλίου (Εικόνα 6) (143, 144). Επίσης, σε πρώιμη ή όψιμη αθηροσκλήρωση η αγγειοσυσταλτική απάντηση του αγγείου στις κατεχολαμίνες είναι αυξημένη(145).



Εικόνα 6. Η αντίδραση υγιούς και αθηροσκληρωτικού ενδοθηλίου στην ακετυλοχολίνη. (Paul L. Ludmer, M.D., Andrew P. Selwyn, M.D., Thomas L. Shook, M.D., Richard R. Wayne, B.S., Gilbert H. Mudge, M.D., R. Wayne Alexander, M.D., Ph.D., and Peter Ganz, M.D, *Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries*, N Engl J Med 1986; 315:1046-1051)

3.2 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και Στεφανιαία Νόσος

Όπως περιγράφηκε παραπάνω το σύνολο των βλαπτικών παραγόντων που δρουν στο ενδοθήλιο οδηγούν μέσω περίπλοκων μεταβολικών και φλεγμονωδών μονοπατιών στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ευρέως είναι αποδεκτό ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένας πρώιμος και αναστρέψιμος αρχικά δείκτης αθηροσκλήρωσης και συμμετέχει ευρύτερα στις καρδιαγγειακές νόσους. Δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός αιτιατού και αποτελέσματος καθώς η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συμμετέχει στην αθηρογένεση, αλλά συντηρεί και εξελίσσει την αθηροσκλήρωση. Σαν προσπάθεια ορισμού της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, περιγράφεται η παθολογική εκείνη κατάσταση του ενδοθηλίου στην οποία είναι ελαττωμένη η παραγωγή/δραστηκότητα NO και υπάρχει ανισορροπία μεταξύ των ενδοθηλιακών παραγόντων που προκαλούν αγγειοσυστολή ή αγγειοδιαστολή(146).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχουν χαρακτηριστεί σχεδόν το σύνολο των παραγόντων κινδύνου ΣΝ. Αποτέλεσμα αλλαγής της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι η χρόνια φλεγμονή, με υπεροχή των προθρομβωτικών παραγόντων και έλλειψη των αντιθρομβωτικών. Η αγγειοσυστολή υπερισχύει της διαστολής και αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα. Αναγνωρισμένος είναι και ο προπεριγραφηθείς ρόλος του οξειδωτικού στρες με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τα προχωρημένα προϊόντα γλυκοζυλίωσης. Ο ακριβής επιπολασμός δεν είναι γνωστός αλλά η μελέτη WISE έδειξε ότι το 50% των ασθενών που υποβάλλονται βάσει ενδείξεων σε στεφανιογραφία και δεν διαπιστώνεται αποφρακτική νόσος, πάσχουν από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία(132).

Η δυσλειτουργία αυτή δεν αφορά μόνο βλάβη του ενδοθηλίου, αλλά και ανεπάρκεια αυτορυθμιστικών και αυτοεπισκευαστικών παραγόντων. Φαίνεται ότι είναι σημαντικός συνδετικός κρίκος μεταξύ προδιάθεσης-ύπαρξης παραγόντων κινδύνου και κλινικής εκδήλωσης της ΣΝ. Προηγείται της αθηροσκλήρωσης και παίζει σημαντικό ρόλο στην μετέπειτα κλινική της εξέλιξη καθώς η υπεροχή της αγγειοσύσπασης αποτελεί αιτία περεταίρω μείωσης της διαμέτρου του αγγείου και ισχαιμίας(147,148).

Έχουν αναγνωρισθεί και μελετηθεί βιοδείκτες που αντανακλούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θα μπορούσαν να έχουν κλινική χρήση.

Συγκεκριμένα συσχέτιση υπάρχει μεταξύ επιπέδων TNF- α , IL-6 και υψηλής ευαισθησίας cpr. Ιδιαίτερο ρόλο έχουν τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτά χωρίζονται στις σελεκτίνες, τις ιντεργκρίνες και τα μόρια προσκόλλησης (αγγειακό, διακυττάριο, αιμοπεταλιακό). Από αυτά έμφαση δίδεται στο διακυττάριο μόριο προσκόλλησης 1 (intercellular adhesion molecule-1 ICAM)(149).

3.3 Προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Αναγνωρισμένες καταστάσεις που προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η υπέρταση, η προχωρημένη ηλικία και οι φλεγμονώδεις συστηματικές νόσοι όπως πχ ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος.

Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι το κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα πρόκλησης της δυσλειτουργίας. Η αυξημένη παραγωγή ROS (έχει αναλυθεί παραπάνω) με τη δράση της NA(H)DP αναγωγής και τη μειωμένη παραγωγή/λειτουργικότητα των αντιοξειδωτικών. Άλλες πηγές ROS όπως η COX και η οξειδάση της ξανθίνης και τα μιτοχόνδρια παίζουν ρόλο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η υπεροξειδική δεσμουτάση (SOD) ρυθμίζει τα επίπεδα O₂. Μειωμένος έλεγχος από τη SOD οδηγεί σε αντίδραση του O₂ με άλλα μόρια, κυρίως NO με το οποίο παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια. Αποτέλεσμα της αντίδρασης είναι ο σχηματισμός της τοξικής ελεύθερης ρίζας αζώτου (NOS), το υπεροξειδίο του αζώτου (peroxynitrate). Εν συνεχεία, οι RNS τραυματίζουν το DNA και έχουν κυτταροτοξική δράση.

Είναι πιθανό ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες και φλεγμονής του αγγείου, η οποία συμμετέχει στην πρόκληση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η οξειδωτική διαδικασία εκπέμπει προφλεγμονώδη σήματα, και οι φλεγμονώδεις ιστοί απελευθερώνουν O₂. Κυτοκίνες όπως η IL-6 και ο TNF- α συμμετέχουν στη διαδικασία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ ο TNF- α συγκεκριμένα θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Έχει αναφερθεί ότι προάγει σχηματισμό ROS και υποέκφραση συνθετάσης του NO – άρα μειωμένο NO.

Άλλοι μηχανισμοί σχετιζόμενοι με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένο οξειδωτικό στρες και μειωμένο NO είναι η ενεργοποίηση του μεταφορέα του

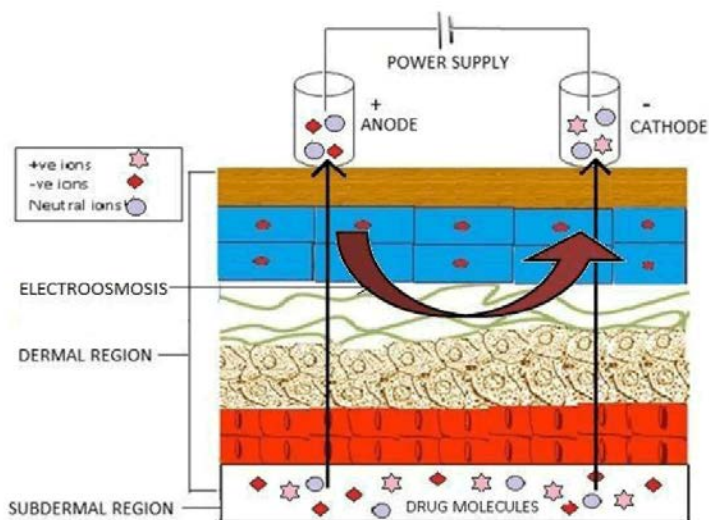
εστέρα της χοληστερόλης (cholesterylester transport protein CETP), η μείωση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η μείωση της πρωτεϊνικής κινάσης A κ.α.(147).

3.4 Τεχνικές εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Η πρόοδος της κυτταρικής βιολογίας, η κατανόηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου και η ανάπτυξη νέων συσκευών οδήγησαν σε μια φαρέτρα από πολλές τεχνικές εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Κάποιες είναι επεμβατικές και κάποιες μη. Ο στόχος τους είναι η κλινική χρήση στην εκτίμηση ασθενών και πρόγνωση, στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη διαλογή υποψηφίων πασχόντων από ΚΑΝ καθώς και η έρευνα.

❖ Μη επεμβατικές μέθοδοι

- Ιοντοφόρηση

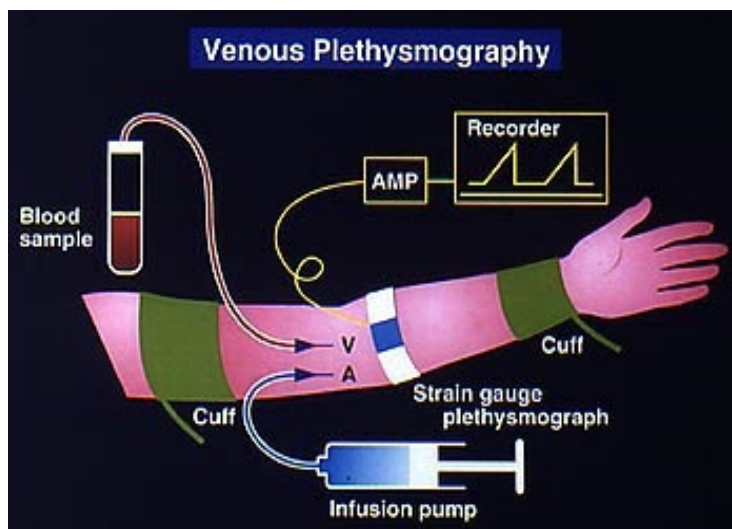


Εικόνα 7. Η ιοντοφόρηση σχηματικά. (Anroop B Nair, Ankit Goel, Shashi Prakash, Ashok Kumar, *Therapeutic drug monitoring by reverse Iontophoresis*, M.M. College of Pharmacy, MM University, Mullana, Ambala, India-133207)

Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας ΝΟ μπορεί να γίνει μέσω ιοντοφόρησης. Η ιοντοφόρηση χρησιμοποιεί μικρή ισχύ ηλεκτρικού ρεύματος για να περάσει μέσω του δέρματος θετικά και αρνητικά φορτισμένους παράγοντες στα αγγεία, βασιζόμενο στην ιδιότητα της απώθησης των ομοίως φορτισμένων. Οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι η ακετυλοχολίνη (acetylcholine Ach) και το νιτροπρωσσικό νάτριο (sodium nitroprusside SNP). Κατόπιν χρησιμοποιούνται τεχνικές laser Doppler για να μετρηθεί η αλλαγή της

ροής του αίματος μετά απ τη χορήγηση. Είναι τεχνική υπό διερεύνηση με πολλούς περιορισμούς όπως την ποσότητα της χορηγούμενης ουσίας, τις ημερήσιες και εμμηνορυσιακές αλλαγές στη ροή του αίματος και πιθανές φαρμακευτικές αγωγές(139)

- Πληθυσμογραφία φλεβικού αποκλεισμού



Εικόνα 8. Πληθυσμογραφία φλεβικού αποκλεισμού (Shimokawa, S., Iguro, Y., Moriyama, Y. „A venous shunt between the innominate vein and pulmonary trunk, Ann Thorac Surg 2000;69(4):1299-300)

Η

ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί στα αγγεία του αντιβραχίου μέσω της πληθυσμογραφίας φλεβικού αποκλεισμού (venous occlusion plethysmography VOP). Στη μέθοδο αυτή η φλεβική ροή προς το χέρι αποκλείεται με τοποθέτηση περιχειρίδας κεντρικά στο αντιβράχιο με πίεση περί τα 40mmHg. Μία άλλη περιχειρίδα με υπερσυστολική πίεση τοποθετείται περιφερικότερα ώστε να αποκλείσει την αρτηριακή και φλεβική ροή προς και από την άκρα χείρα για να μειωθεί το σφάλμα μέτρησης από την επιρροή της άκρας χείρας. Η φλεβική ροή αποκλείεται για 10 δευτερόλεπτα και ακολουθείται από 5 δευτερόλεπτα για να ξεφουσκωθεί η περιχειρίδα. Η % μεταβολή της ροής του αίματος μετράται με πληθυσμογράφο τοποθετημένο στο πιο ευρύ σημείο του αντιβραχίου και αντιπροσωπεύει τον δείκτη αιματικής ροής αντιβραχίου (forearm blood flow FBF). Ο FBF μπορεί να μετρηθεί και μετά από έγχυση αγγειοδραστικών ουσιών στη βραχιόνιο αρτηρία όπως ακετυλοχολίνη και βραδυκινίνη(132,139).

- Επισκόπηση των τριχοειδών ονυχοφόρου φάλαγγας

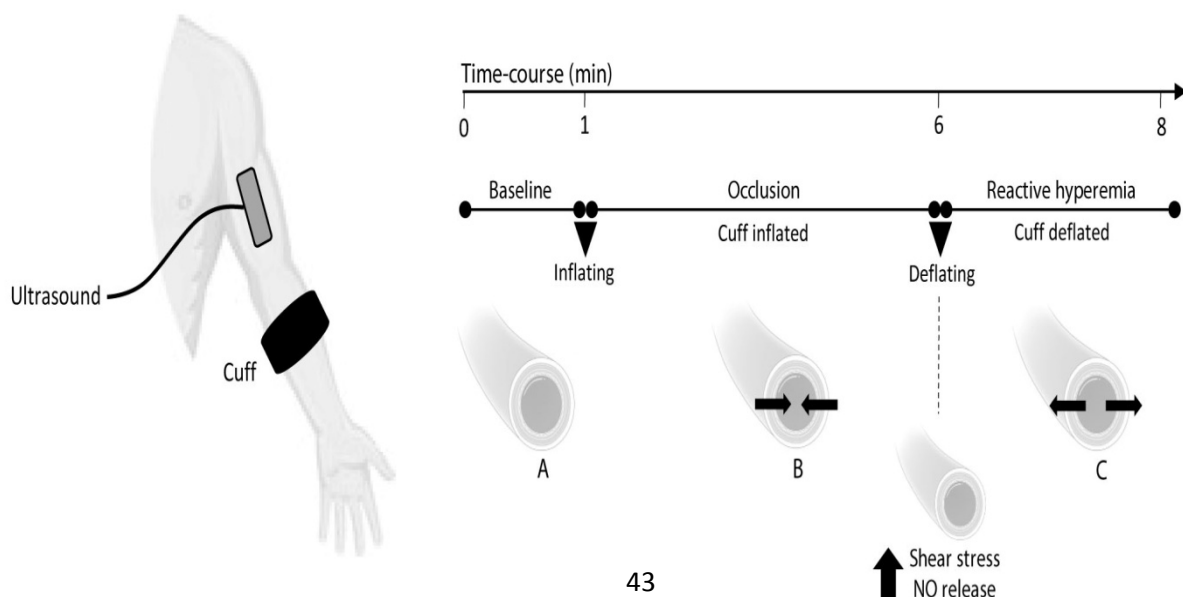
Κατά την τεχνική αυτή, η επιδερμίδα της ονυχοφόρου φάλαγγας των δέκα δακτύλων του άνω άκρου ελέγχεται σε μικροσκόπιο άμεσα μετά από την εφαρμογή ελαίου εμβύθισης. Τα τριχοειδή αγγεία μελετώνται για τυχόν ανωμαλίες και κατηγοριοποιούνται(139).

- Πληθυσμογραφία περιφερικών αρτηριών (Peripheral artery tomometry PAT)

Ο πληθυσμογράφος μπορεί να εφαρμοστεί στα δάκτυλα και να ανιχνεύσει το σήμα του σφυγμού σε αντιδραστική προκαλούμενη υπεραιμία (Reactive hyperemia) με χρήση περιχειρίδων. Μετράται ο δείκτης RH-PAT και συγκρίνεται για τυχόν αποκλίσεις από το φυσιολογικό. Πρόσφατες εργασίες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων αυτών και της ενδοθηλιακής λειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων(132, 147).

- Διαστολή προκαλούμενη από τη ροή (Flow-mediated dilatation FMD)

Η εξέταση αυτή βασίζεται στη χρήσης υπερηχογραφίας υψηλής ανάλυσης. Η μετρούμενη αρτηρία είναι η βραχιόνιος. Αρχικά γίνονται μετρήσεις της διαμέτρου στην ηρεμία και προσδιορίζεται με σφυγμομανόμετρο η αρτηριακή πίεση. Ακολούθως εφαρμόζεται με χρήση περιχειρίδας πίεση περιφερικά στο αντιβράχιο 50mmHg περισσότερο από τη συστολική αρτηριακή πίεση για 5 λεπτά. Μετά την άρση της πίεσης τα διεσταλμένα αγγεία αντιστάσεως του αντιβραχίου αυξάνουν τη ροή του αίματος της βραχιονίου αρτηρίας, αυξάνεται η διαμητρική τάση και προκαλείται αντιδραστική υπεραιμία. Τα πρώτα 2



λεπτά καταγράφεται η διάμετρος της βραχιονίου η οποία κορυφώνεται στα 60-90 δευτερόλεπτα και εξαρτάται από τη δραστηριότητα του NO. Ως FMD ορίζεται η μέγιστη ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου του μετρούμενου αγγείου μετά την άρση της πίεσης σε σχέση με τη διάμετρο στην ηρεμία. Χαμηλό ποσοστό υποδεικνύει επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Μετά την επιστροφή της διαμέτρου στην αρχική τιμή μπορεί να χορηγηθεί 0,4mg νιτρογλυκερίνης υπογλωσσίως και καταγράφεται η διάμετρος για τα 3 λεπτά που ακολουθούν. Η τιμή αυτή της διαστολής αφορά την ανεξάρτητη από το ενδοθελίο αγγειοδιαστολή(150, 151).

Η διάρκεια του αποκλεισμού της βραχιονίου είναι σημαντική καθώς 5 λεπτά αρκούν για να προκαλέσουν ικανή ενδοθηλιοεξαρτώμενη μεταβολή, ενώ μετά από το 5^ο λεπτό η απάντηση είναι ανεξάρτητη του NO.

Η μέθοδος είναι φθηνή, απλή και επαναλαμβανόμενη. Η εμπειρία του εξεταστή μειώνει το πιθανό σφάλμα. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μη ύπαρξη σαφών φυσιολογικών ορίων. Επίσης, επηρεάζεται από τη συμμόρφωση του ασθενούς (πχ φυσική άσκηση, κάπνισμα, καφεΐνη) και από τυχόν φαρμακευτική αγγειοτροποποιητική αγωγή, η οποία δεν είναι δυνατό πάντοτε να μεταβληθεί ή να διακοπεί για την εξέταση. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εξέταση είναι η έλλειψη ύπνου, η ομοκυστεϊναιμία, ο έμμηνος κύκλος και ο κερκάδιος ρυθμός(152).

- Αγγειοσύσπαση προκαλούμενη από τη χαμηλή ροή (low-flow-mediated constriction L-FMC)

Σε αυτή τη μέθοδο ποσοτικοποιείται η διάμετρος της βραχιονίου αρτηρίας ως αντίδραση σε μείωση της αιματικής ροής. Η τεχνική είναι παρόμοια της FMD και επηρεάζεται μόνο μερικώς από το NO. Ο συνδυασμός των FMD και L-FMC δίνει σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση του ενδοθελίου και πώς αυτή αντανακλάται στα στεφανιαία αγγεία(153).

❖ **Επεμβατικές μέθοδοι - Ενδοστεφανιαία έγχυση ουσιών**

Διενεργείται καθετηριασμός των στεφανιαίων και εγχύεται ακετυλοχολίνη, που έχει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και σε πρώιμα στάδια. Μετράται η αγγειοδιαστολή που προκαλείται αγγειογραφικά ή με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (intravascular ultrasound IVUS). Το επηρεασμένο ενδοθήλιο αντιδρά με αμυδρή διαστολή ή παράδοση συστολή(132, 154). Η εξέταση αυτή σπανίως εφαρμόζεται σε Ευρώπη και ΗΠΑ, αν και έχει φανεί ότι στο 62% ασθενών Καυκάσιας φυλής με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πάσχοντες ή μη από ΣΝ, θα αναδειχθεί η πάθηση με την τεχνική αυτή.

Αντίστοιχα μπορεί να γίνει έγχυση της L-N-μονομεθυλαργινίνης (LNMMMA). Είναι αναστολέας της συνθετάσης του οξειδίου του NO. Μετράται ακολούθως η προκαλούμενη μεταβολή του αγγείου. Η αντίδραση προκαλείται αποκλειστικά από το ενδοθήλιο και όταν προκαλείται αγγειοσύσπασση αντανακλάται παραγωγή NO.

Παρόμοιες μετρήσεις πραγματοποιούνται με άλλες αγγειοδραστικές ουσίες όπως αδενοσίνη και νιτρώδη(155).

❖ **Βιοδείκτες**

Η εκτίμηση της λειτουργίας του ενδοθηλίου μπορεί να γίνει και έμμεσα με έλεγχο βιοδεικτών στο αίμα ή τα ούρα. Οι βιοδείκτες αυτοί έχουν αναλυθεί παραπάνω (πχ hs-crp, ICAM, MCP-1, ET-1, PGI, Tx-A2). Χρήσιμη είναι η μέτρηση επιπέδων NO, αλλά τεχνικώς είναι δύσκολο λόγω εξαιρετικά βραχείας περιόδου ημιζωής και αλληλεπίδρασης με πολλά στοιχεία όπως μέταλλα και ιόντα(156). Εμμέσως έχει μελετηθεί η μέτρηση του cGMP, καθώς συμμετέχει στη διαδικασία σύνθεσης NO(157).

4. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ. ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΩΣ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1 Φυσική ιστορία

4.1.1 Σταθερή Στεφανιαία Νόσος

Η αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι συνεχώς προοδευτική με άλλοτε άλλο ρυθμό, ανάλογα με τις πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η πρόγνωση ποικίλει, καθώς σχετίζεται με το λειτουργικό επίπεδο και τις ανατομικές αλλαγές των στεφανιαίων αγγείων, την θεραπευτική παρέμβαση και τα πιθανά επεισόδια οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

Η στεφανιαία νόσος μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Οι συμπτωματικές της μορφές περιλαμβάνουν α) κλασική σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΣΝ) με στηθάγχη λόγω στένωσης επικαρδιακής αρτηρίας, β) στηθάγχη προκαλούμενη από μικροαγγειακή δυσλειτουργία, γ) στηθάγχη προκαλούμενη από αγγειόσπασμο (αγγειοσυσπαστική στηθάγχη), δ) συμπτωματική ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, ε) οξέα στεφανιαία επεισόδια (ΟΣΕ). Οι παραπάνω μορφές μπορεί να μην είναι απόλυτα διακριτές, με κλασικότερο παράδειγμα την σταθερή στεφανιαία νόσο που επιπλέκεται με οξέα συμβάματα(158).

Από σύγχρονες μελέτες υπολογίζεται ετήσια θνησιμότητα της ΣΣΝ 1,2-2,4% το χρόνο, η ετήσια συχνότητα καρδιακού θανάτου είναι 0,6-1,4%(40).

Ο επιπολασμός της στηθάγχης αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα. Στις γυναίκες 45-64 ετών 5-7%, ενώ 56-84 κυμαίνεται από 10-12%, ενώ στους άντρες 4-7% και 12-14% αντίστοιχα. Η αύξηση του ποσοστού σε μεσήλικες γυναίκες σε σχέση με τους άντρες πιθανόν αποδίδεται στην αυξημένη επίπτωση της λειτουργικής στηθάγχης σε αυτές.

Επιδημιολογικά δεδομένα για την μικροαγγειακή και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη δεν υπάρχουν, ωστόσο, δύο στους τρεις πάσχοντες από σταθερής στηθάγχης και δεν έχουν στενώσεις στη στεφανιογραφία, εμφανίζουν αγγειοκινητικές ανωμαλίες.

Αρνητικά στην πρόγνωση της ΣΝ επιδρούν η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ, ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η ηλικία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Χειρότερη πρόγνωση εμφανίζουν και οι ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας(158).

4.1.2 Οξεία Στεφανιαία Επεισόδια

Το κύριο γεγονός που σχετίζεται με ΟΣΕ είναι ο θωρακικός πόνος. Όπως έχει αναφερθεί στην κατηγοριοποίηση της ΣΝ, πρώτα το ΗΚΓ και μετά η ενζυμική κίνηση. Για την τελευταία αναφερόμαστε στην τροπονίνη και πιο πρόσφατα στην υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη τα επίπεδα της οποίας θα πρέπει να υπερβαίνουν το ανώτερο όριο της 99^{ης} εκατοστιαίας θέσης για να θεωρούνται διαγνωστικά.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίζεται ως νέκρωση μυοκαρδιακού ιστού λόγω ισχαιμίας αυτού. Ο ορισμός περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα εκ των: α) Συμπτώματα συμβατά με ισχαιμία, β) Νέα αλλαγή στο ST-T τμήμα του ΗΚΓ ή νέο αποκλεισμό αριστερού σκέλους His, γ) Ανάπτυξη παθολογικών κυμάτων Q στο ΗΚΓ, δ) Απεικονιστική απόδειξη νέας απώλειας-θανάτου μυοκαρδίου ή τμηματικές διαταραχές κινητικότητας τοιχώματος, ε) Ενδοστεφανιαίος θρόμβος εντοπιζόμενος με αγγειογραφία ή νεκροψία και ταυτόχρονη ενζυμική κίνηση στο αίμα. Χωρίζεται σε 5 κατηγορίες.

- Κατηγορία 1. Έμφραγμα μυοκαρδίου που σχετίζεται με ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας, διάβρωση ή εξέλκωση αυτής ή διαχωρισμό του στεφανιαίου αγγείου, με αποτέλεσμα ενδοστεφανιαίο θρόμβο σε μία ή περισσότερες στεφανιαίας αρτηρίες και ισχαιμία του μυοκαρδίου. Αυτή οδηγεί σε νέκρωση. Μπορεί να συμβαίνει σε έδαφος ή μη Σταθερής Στεφανιαίας Νόσου.
- Κατηγορία 2. Νέκρωση μυοκαρδιακού ιστού λόγω δευτερογενούς ισχαιμίας που μεταβάλει την αναλογία προσφοράς/ζήτησης οξυγόνου. Πχ σπασμός στεφανιαίων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, στεφανιαία εμβολή, υπέρταση, αρρυθμίες, αναιμία, υπόταση, αναπνευστική δυσλειτουργία.
- Κατηγορία 3. ΕΜ με συμπτώματα που συνάδουν με ισχαιμία και ΗΚΓ αλλαγές ή νέος αποκλεισμός αριστερού σκέλους (LBBB), που οδηγεί σε θάνατο πριν ληφθεί αίμα για έλεγχο βιοδεικτών ή πριν την άνοδο αυτών στο αίμα.
- Κατηγορία 4^α. ΕΜ που σχετίζεται με διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία (PCI)
- Κατηγορία 4β. ΕΜ σχετιζόμενο με θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)

- Κατηγορία 5. ΕΜ που σχετίζεται με χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων (CABG).

Η επίπτωση του STEMI ΕΜ μειώνεται, ενώ του NSTEMI αυξάνεται. Στη Σουηδία η επίπτωση STEMI το 2015 ήταν 58/100000 ανά έτος ενώ στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες κυμαίνεται από 43 ως 144/100000 ανά έτος, ενώ του NSTEMI παραμένει σταδιακά αυξανόμενη. Υπάρχει ένα μοτίβο κατά το οποίο το STEMI φαίνεται να είναι συχνότερο σε άνδρες και σε ηλικιωμένους. Σχετικά με τα ΟΣΕ η νοσοκομειακή θνητότητα είναι 7% για STEMI και 3-5% για NSTEMI-ACS. Στους 6 μήνες η θνητότητα όλων των ΟΣΕ εξισώνεται, ενώ μακροπρόθεσμα τα NSTEMI-ACS εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση.

Την εποχή της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας (hs-Trp), υπάρχει σχετική αύξηση διάγνωσης των NSTEMI ΕΜ, καθώς επεισόδια που παλαιότερα εκλαμβάνονταν ως ασταθής στηθάγχη, πλέον διαγιγνώσκονται μέσω της hs-Trp ως ΕΜ(3, 158).

4.2 Στηθάγχη

Το προεξάρχον και πιο χαρακτηριστικό διαχρονικά σύμπτωμα της ΣΝ είναι ο καρδιακής προέλευσης θωρακικός πόνος, η στηθάγχη (angina pectoris). Ο τυπικός στηθαγχικός πόνος χαρακτηρίζεται από οπισθοστερνικό πόνο/δυσφορία συνήθως πιεστικού χαρακτήρα. Η εντόπιση μπορεί να ποικίλει – επιγάστριο ή παραστερνικά με πιθανές επεκτάσεις σε κάτω γνάθο, ώμους, άνω άκρα, ράχη, ή να εντοπίζεται μόνο στις περιοχές αντανάκλασης. Η διάρκεια είναι σύντομη – όχι περισσότερη των 10 λεπτών - αλλά όχι δευτερολέπτων. Συνοδά συμπτώματα είναι ναυτία, δύσπνοια (ισοδύναμο στηθάγχης), συγκοπή. Ο πόνος εμφανίζεται σε συνθήκες προσπαθείας (πχ άσκηση, βαρύ γεύμα, ψύχος) ή ψυχικού στρες και υφίεται με την ανάπαυση ή τη λήψη νιτρωδών. Τα παραπάνω μπορεί να διαφέρουν χαρακτηρίζοντας την άτυπη στηθάγχη(159). Χαρακτηριστικό επίσης είναι η επανάληψη των στηθαγχικών επεισοδίων με την ίδια ποιότητα-εντόπιση.

Κατηγοριοποίηση θωρακικού πόνου	
Τυπική στηθάγχη (βέβαιη)	Και τα 3 χαρακτηριστικά <ul style="list-style-type: none"> • Οπισθοστερνικός πόνος χαρακτηριστικής ποιότητας και διάρκειας • Έκλυση με προσπάθεια ή ψυχικό στρες • Ύφεση με ανάπαυση ή/και νιτρώδη εντός λεπτών
Άτυπη στηθάγχη (πιθανή)	2 από τα παραπάνω χαρακτηριστικά
Μη στηθαγχικός πόνος	1 ή κανένα χαρακτηριστικό

Η Καναδική Καρδιολογική Εταιρεία (Canadian Cardiovascular Society CCS) έχει δημιουργήσει ένα σύστημα σταδιοποίησης της στηθάγχης που χρησιμοποιείται ευρύτατα.

Σταδιοποίηση στηθάγχης κατά CCS	
Κλάση I	Η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί στηθάγχη, όπως περπάτημα ή άνοδος σκάλας. Στηθάγχη κατά την έντονη και παρατεταμένη προσπάθεια
Κλάση II	Ήπιος περιορισμός συνήθους δραστηριότητας.
Κλάση III	Έντονος περιορισμός συνήθους δραστηριότητας
Κλάση IV	Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε δραστηριότητας χωρίς στηθάγχη

Είναι ουσιώδες να διαχωρίζεται η σταθερή από την ασταθή στηθάγχη (ΑΣ). Η ΑΣ αποτελεί ένα οξύ στεφανιαίο σύμβαμα και αυξάνει τον κίνδυνο για επόμενο ΟΣΕ στο επόμενο σύντομο διάστημα. Η ασταθής στηθάγχη μπορεί να παρουσιάζεται με τις κάτωθι μορφές:

- Στηθάγχη ηρεμίας. Ο στηθαγχικός πόνος εμφανίζεται σε ηρεμία για περίοδο άνω των 20 λεπτών
- Νεοεμφανισθείσα στηθάγχη κλάσης II ή III κατά CCS
- Στηθάγχη με γρήγορα αυξανόμενη ένταση σε σχέση με παλαιότερα επεισόδια σταθερής στηθάγχης μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα 4 ή λιγότερων εβδομάδων.

Η πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη μπορεί να είναι σταθερή ή ασταθής και αυτό εξαρτάται από τον χαρακτήρα του πόνου και την έναρξη. Για παράδειγμα στηθάγχη σε έντονη άσκηση που υφίεται σύντομα με ανάπαυση πιθανότατα αποτελεί σταθερή στηθάγχη. Στους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΑΣ γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου(158).

Είναι πολύ πιθανό ΣΣΝ να περιλαμβάνει επεισόδια ασταθούς στηθάγχης. Αυτό κάνει τη διάκρισή τους από τον κλινικό ιατρό δύσκολη. Για παράδειγμα επεισόδια μικροαγγειακής ή αγγειοσυσπαστικής στηθάγχης, ειδικότερα όταν συμβαίνουν σε ασθενή με ΣΣΝ ή παρουσιάζουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, μπορούν λανθασμένα να θεωρηθούν επεισόδια ΑΣ. Παρόλη την εξέλιξη της καρδιολογίας και των επεμβατικών τεχνικών, πολλές φορές είναι δύσκολη η διάγνωση της λειτουργικής στηθάγχης λόγω αγγειόσπασμου ή μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Ο καθετηριασμός είναι συχνά αναπόφευκτος και ίσως μη απόλυτα διαγνωστικός, λόγω συνύπαρξης στενώσεων στα στεφανιαία αγγεία(160, 161).

4.3 Διαγνωστική Προσέγγιση

Τα κλινικά και εργαστηριακά διαγνωστικά έχουν αναλυθεί παραπάνω. Στη ενότητα αυτή θα δοθεί έμφαση στους διαγνωστικούς αλγορίθμους και στα προγνωστικά τεστ.

4.3.1 Διαγνωστική πορεία στη Σταθερή Στεφανιαία Νόσο

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με πιθανή ΣΣΝ ξεκινά με τη λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση και τις βασικές παρακλινικές εξετάσεις (echo, ΗΚΓ, αιματολογικές εξετάσεις, ακτινογραφία θώρακος. Γίνεται προσπάθεια διαχωρισμού των συμπτωμάτων σε καρδιακά ή μη και υπολογίζεται το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας. Εφόσον το ΚΕ είναι <50% και υπάρχει τυπική στηθάγχη προχωρούμε θεραπεία με πρωταρχικό στόχο την επαναγγείωση. Εάν το ΚΕ είναι >50% καθορίζουμε την πιθανότητα ύπαρξης ΣΝ, με την χρήση pre-test probability (ptp).

Η πιθανότητα βάσει ptp υπολογίζεται με χρήση πινάκων και λαμβάνεται υπόψη το φύλο, η ηλικία και το σύμπτωμα. Χωρίζεται σε 3 κατηγορίες.

- Χαμηλό ptp <5%

Εξετάζεται η πιθανότητα άλλης αιτίας των συμπτωμάτων και διερευνάται η λειτουργική νόσος των στεφανιαίων

- Μέσο rtp 15-85%

Προχωρούμε σε λοιπά διαγνωστικά μέσα όπως δοκιμασίες φόρτισης και CT στεφανιογραφία για την εδραίωση της διάγνωσης.

- Υψηλό rtp >85%

Γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου. Άρχεται η θεραπευτική αντιμετώπιση βάσει οδηγιών και προτείνεται η επαναγγείωση(158).

4.3.2 Διαγνωστική πορεία στα Οξεία Στεφανιαία Επεισόδια – Διαστρωμάτωση κινδύνου

Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν διενέργεια ΗΚΓ εντός 10λεπτών με ασθενή που προσέρχεται με σύμπτωμα συμβατό με ισχαιμία μυοκαρδίου(3, 162).

- ΗΚΓ με ανάσπαση τμήματος ST

Τίθεται άμεσα η διάγνωση του STEMI EM και δρομολογείται η πρωτογενής αγγειοπλαστική (primary PCI) εφόσον είναι δυνατό – εναλλακτικά διενεργείται θρομβόλυση.

Ως STEMI λαμβάνεται και το επεισόδιο με συμπτώματα συμβατά με μυοκαρδιακή ισχαιμία και πρωτοεμφανιζόμενο LBBS στο ΗΚΓ.

- ΗΚΓ χωρίς ανάσπαση τμήματος ST

- Αυξημένη τροπονίνη πλάσματος

Πρόκειται για NSTEMI EM. Αφού ξεκινήσει η αρχική αντιμετώπιση γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου (βοήθεια με τη χρήση σκορ όπως το TIMI score και το GRACE score).

- Χωρίς αύξηση τροπονίνης πλάσματος

Εφόσον συνυπάρχει αντίστοιχο κλινικό σύνδρομο οδηγούμαστε στη διάγνωση της ασταθούς στηθάγχης, η οποία έχει περιγραφεί παραπάνω. Όπως στα MSTEMI προχωρούμε στη θεραπεία και σε διαστρωμάτωση κινδύνου.

Στα NSTEMI και στην ασταθή στηθάγχη (NSTEMI-ACS) υπολογίζεται ο κίνδυνος με τη βοήθεια των σκορ και λοιπών παραγόντων κινδύνου. Ακολουθως προγραμματίζεται άμεση επεμβατική θεραπεία (<2ώρες) σε

ασθενείς υψηλού κινδύνου, πρώιμη (<24ώρες) σε ασθενείς μέσου κινδύνου και όψιμη (<72ώρες) σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου(163-165).

Κριτήρια κινδύνου σε NSTEMI/ACS	
Κριτήρια πολύ υψηλού κινδύνου	
❖	Αιμοδυναμική αστάθεια – καρδιογενές σοκ
❖	Εμμένουσα στηθάγχη παρόλη τη θεραπεία
❖	Απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες - ανακοπή
❖	Μηχανικές επιπλοκές
❖	Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
❖	Επαναλαμβανόμενες μεταβολές ST-T στο ΗΚΓ, κυρίως ανάσπαση
Κριτήρια υψηλού κινδύνου	
❖	Αύξηση ή πτώση τροπονινών συμβατό με ΕΜ
❖	Μεταβολή ST-T στο ΗΚΓ
❖	GRACE score >140
Κριτήρια μέσου κινδύνου	
❖	Σακχαρώδης διαβήτης
❖	Νεφρική δυσλειτουργία (GFR<60ml/min/1.73m ²
❖	ΚΕ<40% ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
❖	Πρώιμη μετεμφραγματική στηθάγχη
❖	Προγενέστερη PCI
❖	Προγενέστερη CABG
❖	GRACE score >109 και <140
Κριτήρια χαμηλού κινδύνου	
❖	Κανένα εκ των άνωθεν παρόν

4.4 Θεραπευτική προσέγγιση

Βασιζόμενοι στη διαστρωμάτωση κινδύνου του ασθενή με ΣΝ και των αποτελεσμάτων των κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων οδηγούμαστε στην θεραπευτική προσέγγιση. Αυτή περιλαμβάνει την προσαρμογή του τρόπου ζωής με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, τη φαρμακευτική και την επεμβατική θεραπεία.

4.1.1 Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις

Πρώτο και πολύ αποτελεσματικό βήμα στην αντιμετώπιση και διαχείριση της ΣΝ είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής. Ο δείκτης μάζας σώματος πρέπει να μεταβληθεί – εφόσον είναι εκτός – εντός φυσιολογικών ορίων. Το κάπνισμα είναι σημαντικό να διακόπτεται και πρέπει να αποθαρρύνεται. Ισορροπημένη διαίτα, μέτρο στη λήψη αλκοολούχων ποτών και ήπια αερόβια άσκηση έχουν καρδιαγγειακό όφελος. Περιορίζεται η λήψη άλατος και ρυθμίζονται οι συννοσηρότητες. Έμφαση δίδεται στον καλό γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς

ασθενείς και στην επαρκή αντιμετώπιση αυτοάνοσων παθήσεων και νεφρικής βλάβης(166).

4.1.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακευτική αγωγή έχει πρωταρχική θέση στη διαχείριση όλων των μορφών της ΣΝ. Επιγραμματικά αναφέρονται οι βασικές κατηγορίες των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων

- Αντιυπερλιπιδαιμικές ουσίες με κύρια και σημαντικότερη τις στατίνες.
- Αντιαιμοπεταλιακά. Με κύριο εκπρόσωπο την ασπιρίνη έχουν σημαντικότερη θέση σε ΣΣΝ και ΟΣΕ. Στη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προστίθεται αναστολέας υποδοχέων ADP, δηλαδή κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόλη ή καγκρελόλη. Σε επιλεγμένες PCI προστίθενται οι αναστολείς υποδοχέων IIb/IIIa.
- Αντιπηκτικά. Έχουν θέση στα ΟΣΕ. Κύριοι εκπρόσωποι η κλασική ηπαρίνη, οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι αναστολείς θρομβίνης, το fondaparinux και τα νεότερα αντιπηκτικά (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).
- Β-αναστολείς. Θέση σε ΚΑ, ΑΥ και αρρυθμίες.
- Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Θέση σε ΑΥ και ΚΑ.
- Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Θέση σε ΑΥ και ΚΑ.
- Αναστολείς υποδοχέων Ca. Θέση σε ΣΣΝ και ΑΥ.
- Διουρητικά. Θέση στην καρδιακή ανεπάρκεια και την ΑΥ.
- Νιτρώδη. Θέση σε ΟΣΕ και ΣΣΝ.

Σημαντικός είναι ο έλεγχος των αρρυθμιών και πιθανή είναι η χρήση ινότροπων φαρμάκων. Στα ΟΣΕ έχει θέση η μορφίνη για ανακούφιση του άλγους, αγχόλυση και φλεβοδιαστολή. Σε επιλεγμένους ασθενείς χρησιμοποιούνται και λοιπές κατηγορίες φαρμάκων όπως η ιβαμπραδίνη, η ρανολαζίνη, η νικορανδίλη και η τριμεταζιδίνη(158).

4.1.3 Επεμβατική θεραπεία

Η επεμβατική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου βασίζεται στις τεχνικές επαναγγείωσης. Είτε χειρουργικά είτε διαδερμικά επιχειρείται η επαναιμάτωση του ισχαιμόντος τμήματος της καρδιάς σε επείγουσα βάση ή προγραμματισμένα βάσει ενδείξεων.

Η πρώτη επιτυχημένη τεχνική επαναγγείωσης είναι η χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων αγγείων με χρήση αγγειακού μοσχεύματος (coronary artery bypass grafting CABG) και εφαρμόστηκε στον άνθρωπο πρώτη φορά το 1960. Η σαφηνής φλέβα ήταν το συχνότερα χρησιμοποιούμενο μόσχευμα και σταδιακά συχνή έγινε η χρήση των έσω μαστικών αρτηριών. Πλέον πρώτη επιλογή είναι η αριστερή έσω μαστική αρτηρία, δεύτερη η δεξιά και τρίτη επιλογή η γαστρεπιπλοϊκή και οι κερκιδικές αρτηρίες.

Σε οξύ EM η CABG ενδείκνυται σε περιπτώσεις που α) η PCI απέτυχε ή δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί, β) η ανατομία των στεφανιαίων είναι κατάλληλη για CABG και γ) η ισχαιμία ενός σημαντικού μυοκαρδιακού τμήματος εμμένει ή/και προκαλείται αιμοδυναμική αστάθεια που δε διορθώνεται με μη χειρουργικά μέσα. Επείγουσα CABG συστήνεται επίσης σε ασθενείς που χειρουργούνται λόγω μηχανικής επιπλοκής EM και σε EM συνοδευόμενο από κακοήθεις αρρυθμίες λόγω ισχαιμίας) και στένωση του προσθίου κατιόντος κλάδου $\geq 50\%$ ή/και νόσο 3 αγγείων. Λογική είναι ακόμη η επείγουσα CABG σε πολυαγγειακή ΣΝ και επανεμφανιζόμενη στηθάγχη μετά από STEMI τις πρώτες 48 ώρες και σε επιλεγμένους ασθενείς ≥ 75 ετών με STEMI ή νέο LBBB.

Σε ασθενείς που χειρουργούνται για μη καρδιακούς λόγους CABG συστήνεται σε στένωση της αριστερής κύριας στεφανιαίας (LMCA) $\geq 50\%$ ή $\geq 70\%$ στένωση σε άλλους κύριους κλάδους. Λογική εκτιμάται η CABG αν η στένωση των τελευταίων είναι $\geq 50\%$.

Σε ασθενείς με ΣΣΝ εκτιμάται η ανατομία των στεφανιαίων, η αριστερή κοιλία και η συννοσηρότητα. Το ποσοστό της στένωσης των αρτηριών, ο αριθμός αυτών, η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, η παρουσία ή μη βιώσιμου μυοκαρδίου, η έκταση του ισχαιμόντος μυοκαρδίου, οι πιθανές αρρυθμίες ισχαιμικής αιτιολογίας, το ιστορικό ΟΣΕ, η ηλικία και ο διαβήτης συνεκτιμώνται στις κατευθυντήριες οδηγίες. Σημαντικός ο ρόλος του Syntax score - ο αλγόριθμος αυτός υπολογίζει μέσω ενός σκορ την πολυπλοκότητα την ΣΝ. Λαμβάνονται υπόψη η ανατομία του στεφανιαίου συστήματος, η ποσότητα

και η ποιότητα των αποφρακτικών βλαβών και προκύπτει αριθμητικό σκορ. Χαμηλού κινδύνου θεωρείται ≤ 22 , μέσου 23-32 και υψηλού >32 . Πρόσφατα αναπτύχθηκε και το Syntax score II που συνυπολογίζει περισσότερες παραμέτρους(167, 168).

Η έτερη τεχνική επαναγγείωσης είναι η διαδερμική αγγειοπλαστική (percutaneous coronary intervention PCI). Με την πρόοδο της εμπειρίας και της τεχνολογίας η χειρουργική παράκαμψη περιορίζεται αλλά δεν παραγκωνίζεται. Η PCI αναφέρεται στον καθετηριασμό των στεφανιαίων αγγείων μέσω μιας αρτηρίας (μηριαία, κερκιδική, ωλένιος, βραχιόνιος) υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Με τη βοήθεια οδηγού σύρματος το ένοχο αγγείο διανοίγεται με τη χρήση μπαλονιού και στη συνέχεια τοποθετείται ενδοπρόθεση (stent) που διατηρεί το αγγείο βατό. Είναι μη χειρουργική τεχνική με θνητότητα $<0,5\%$ σε εξειδικευμένα κέντρα που αυξάνεται όμως σε επείγουσες καταστάσεις. $<1\%$ θα οδηγηθούν επειγόντως σε CABG. Ο κίνδυνος εμφράγματος είναι 2-5% κατά την επέμβαση, ενώ για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 0,18-0,44%. Η πρώτη επιτυχημένη αγγειοπλαστική πραγματοποιήθηκε το 1977. Η απλή χρήση μπαλονιού σταδιακά συνοδεύτηκε από χρήση απλά μεταλλικά stents (bare metal stents BMS), ώστε να μειωθεί η επαναστένωση. Αυτά εξελίχθηκαν τεχνολογικά και η χρήση περιορίζεται από τα επικαλυμμένα με φαρμακευτικές ουσίες stents (drug eluting stents DES), τα οποία μειώνουν ακόμη περισσότερο τις επαναστενώσεις. Άλλα νέα διαθέσιμα εργαλεία περιλαμβάνουν νέες γενιές stents (βιοδιασπώμενα, ραδιενεργά, μεταφέροντα αρχέγονα κύτταρα κ.ά.), συσκευές απομάκρυνσης της αθηρωματικής πλάκας (αθηροτόμος, laser κ.ά.), νέες γενιές μπαλονιών (όπως cutting balloons) και τοπική βραχυθεραπεία με χρήση ακτινοβολίας. Μαζί με την τεχνολογία αυξάνεται η εμπειρία των καρδιολόγων και νέες φαρμακευτικές λύσεις προστίθενται στη φαρέτρα(169, 170).

Οι ενδείξεις για PCI αφορούν τόσο τη ΣΝ όσο τα ΟΣΕ. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογιών εταιριών ανανεώνονται τακτικά καθώς εξελίσσονται οι τεχνικές. Βασιζόμενοι στην πάθηση και στην χρήση επιβοηθητικών σκορ προγνωστικών (TIMI, GRACE) και θεραπευτικής καθοδήγησης (Syntax score) καθορίζονται οι ενδείξεις της αγγειοπλαστικής. Δεν είναι σπάνια όμως η απόκλιση από τις σαφείς ενδείξεις καθώς κάθε ασθενής

εξατομικεύεται. Στις ΗΠΑ ένα ποσοστό 4,2-5,1% των PCI - ενδεικτικά σε έρευνα των Gram P. Et al – πραγματοποιήθηκε χωρίς απόλυτα σαφή ένδειξη(171).

Ξεκινώντας με τους ασθενείς με ΣΣΝ ένδειξη για επαναγγείωση έχουν οι πάσχοντες από:

- Στένωση LMCA>50%
- Κάθε εγγύς στένωση του προσθίου κατιόντος κλάδου της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (Left anterior descending LAD) >50%
- Νόσο 2 ή 3 αγγείων με στένωση >50% και επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας με ΚΕ<40%
- Μεγάλη έκταση ισχαιμίας (>10% της αριστερής κοιλίας)
- Παραμονή μόνο μίας βατής αρτηρίας με στένωση >50%
- Κάθε στεφανιαία στένωση >50% με παρουσία στηθάγχης που περιορίζει την ζωή του ασθενούς ή κάποιο ισοδύναμο σύμπτωμα, μη ελεγχόμενο με βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή.

Η PCI θα αποκλειστεί υπέρ της CABG σε α) νόσο αριστερού κυρίου συστήματος με Syntax score >32, β) νόσο 3 αγγείων με Syntax score >23, ενώ θα εξεταστεί σε νόσο αριστερού κυρίου συστήματος με Syntax score 23-32. Πλεονέκτημα, επίσης, εμφανίζει η CABG σε διαβητικούς και ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας όπου συνεκτιμώνται στις βλάβες.

Αναφορικά με τα NSTEMI/ACS αναφέρθηκε παραπάνω ο χρόνος διενέργειας στεφανιογραφίας. Βασιζόμενοι στη συννοσηρότητα και το Syntax score προχωρούμε στην επιλογή επαναγγείωσης. Στο STEMI η διενέργεια στεφανιογραφίας και αγγειοπλαστικής στο ένοχο αγγείο είναι η μέθοδος εκλογής. Άλλη σημαντική βλάβη διορθώνεται στον ίδιο χρόνο ή δευτερογενώς ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή και την έκταση της ΣΝ.

Στεφανιογραφία διενεργείται πριν από χειρουργεία καρδιάς (βαλβίδων) και μεγάλων αγγείων σε επιλεγμένους ασθενείς. Οι πιθανές βλάβες εκτιμώνται και επιλέγεται ο βέλτιστος τρόπος επαναγγείωσης.

Για τη μελέτη των αθηροσκληρωτικών στενώσεων, σε σταθερούς ασθενείς μπορεί να γίνει χρήση των μεθόδων IVUS, OCT και FFR. Δίδεται έτσι η δυνατότητα για καλύτερη μελέτη της ανατομίας και της λειτουργικής βλάβης(162).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-6 ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΑΛΓΟΣ

Η θεώρηση της αθηροσκλήρωσης και της μετέπειτα ΣΝ ως συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις, οδήγησε στην μελέτη παραγόντων που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία και θα μπορούσαν να αποτελούν βιοχημικούς δείκτες πριν και μετά την εγκατάσταση της νόσου. Προφλεγμονώδεις παράγοντες και μεσολαβητές φλεγμονής – μεταξύ των οποίων το σύστημα των ιντερλευκινών και οι πρωτεΐνες οξείας φάσης – έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν έχουν καταφέρει να εδραιωθούν στην κλινική πράξη. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, επίσης, ως απότοκος απορρύθμισης των ομοιοστατικών μηχανισμών σε συνδυασμό με τη δράση των προδιαθεσικών επιβαρυντικών παραγόντων και τη συστηματική φλεγμονή, είναι ένας πρώιμος δείκτης και πιθανόν προάγγελος ΣΝ. Η διάγνωση και βέλτιστα η ποσοτικοποίηση αυτής παρέχει δεδομένα για τη λειτουργία του ενδοθηλίου και θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη θεραπευτικής επιτυχίας, αν όχι θεραπευτικό στόχο.

Η διαστολή προκαλούμενη από τη ροή (FMD), ως ένας δείκτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, συνιστά γοητευτικό διαγνωστικό μέσο καθώς είναι μη επεμβατικό, δεν προκαλεί δυσφορία στον ασθενή, δεν απαιτεί εξειδικευμένη εκπαίδευση και μπορεί να εκτελεστεί παρά τη κλίνη. Πλείστες μελέτες έχουν αναδείξει τη συσχέτιση του με την καρδιαγγειακή νόσο, τη στεφανιαία νόσο και την αθηροσκλήρωση(150,172). Αναφέρονται, ωστόσο, και αρνητικές μελέτες(173).

Άλλοτε άλλου βαθμού συσχέτιση δείχνουν μελέτες σχετικά με φλεγμονή και ΣΝ-αθηροσκλήρωση. Η IL-6 φαίνεται να παίζει σημαντικό διαμεσολαβητικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου (123,174,175). Ερευνητικά πρωτόκολλα στην Ασία σχετικά με πολυμορφισμούς γονιδίου της IL-6, παρουσίασαν διακυμάνσεις στην επίπτωση της ΣΝ σε αυτούς τους πληθυσμούς ανάλογα με την έκφραση της πρωτεΐνης(125,176,177). Αναφέρεται η κλινική μελέτη του αναστολέα της IL-6 tocilizumab, η οποία επιβεβαίωσε τα προλεχθέντα(61).

Η υπόθεση της χρήσης των IL-6 και FMD ως χρήσιμων δεικτών ΣΝ έχει ήδη πραγματοποιηθεί. Οι Cotie et al. δεν έδειξαν ιδιαίτερη συσχέτιση(178).

Αποτελεί, όμως, εξαίρεση καθώς η βιβλιογραφία είναι υπέρ της σχέσης αυτής, καθώς η FMD αναδεικνύεται ως χρήσιμος και αξιόπιστος δείκτης(179,180), όπως και τα επίπεδα της IL-6 στο πλάσμα(122,181). Πιο συγκεκριμένα οι Protogerou et al. μελετώντας αναστολή υποδοχέων IL-6 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, επέδειξαν μείωση του FMD(182). Επιπροσθέτως σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΣΝ, επηρεασμένη FMD (μείωση) συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση επιπέδων IL-6(183).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τη σχέση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (μέσω υπολογισμού FMD) και της συστηματικής φλεγμονής (μέσω του υπολογισμού της IL-6) με την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου αποδεδειγμένης με στεφανιογραφία σε ασθενείς με θωρακικό άλγος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 864 άτομα τα οποία στρατολογήθηκαν σταδιακά από το τμήμα επειγόντων περιστατικών και από τα εξωτερικά ιατρεία της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο ΓΝΑ «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Η διαδικασία διήρκησε από τον Νοέμβριο του 2015 ως τον Νοέμβριο του 2017 (24 μήνες). Από το συνολικό δείγμα, 663 άτομα προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με προκάρδιο-θωρακικό άλγος και διερευνήθηκε η πιθανότητα ΟΣΕ.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Προκειμένου να επικεντρωθεί η μελέτη στους ασθενείς με ασαφή διάγνωση και να περιοριστεί ο αριθμός της άμεσης επεμβατικής-στεφανιογραφίας, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με:

- Αιμοδυναμική αστάθεια
- OEM με ανάρση του ST διαστήματος (STEMI)
- OEM χωρίς ανάρση ST διαστήματος (NSTEMI) που παρουσίαζαν κριτήρια υψηλού κινδύνου (αιμοδυναμική αστάθεια, επανεμφάνιση πόνου, ΗΚΓ αλλοιώσεις, ενζυμική κίνηση) βασιζόμενοι στις τελευταίες

κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology ESC)(3).

- Συνοσηρότητα όπως κακοήθειες, συστηματικές χρόνιες ή οξείες φλεγμονώδεις νόσους, αυτοάνοσα νοσήματα ή πνευμονική εμβολή, περικαρδίτιδα και μυοκαρδίτιδα αποκλείσθηκαν.

Όλοι οι τελικώς ενταχθέντες ασθενείς πληρούσαν τουλάχιστον ένα κριτήριο υψηλού κινδύνου για ΟΣΕ (καρδιακή ενζυμική κίνηση τροπονίνης, δυναμικές αλλαγές ST διαστήματος ή/και κύματος T στο ΗΚΓ ή σκορ Grace > 140) ή τουλάχιστον ένα μέσου κινδύνου κριτήριο (σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%, πρόσφατη μετεμφραγματική στηθάγχη, ιστορικό αγγειοπλαστικής, ιστορικό CABG, σκορ Grace >109 και <140), σύμφωνα με τις οδηγίες του ESC για NSTEMI-ASC.(184)

Μεθοδολογία

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε διαγνωστική στεφανιογραφία. Βάσει ευρημάτων κατατάχθηκαν οι 460 ως πάσχοντες από ΣΝ και οι 203 ως ασθενείς με θωρακικό πόνο μη στεφανιαίας αιτιολογίας. Επιπροσθέτως, εντάχθηκαν στη μελέτη 201 ασθενείς από τα εξωτερικά καρδιολογικά ιατρεία της ίδιας κλινικής, με σταθερή ΣΝ, χωρίς απόδειξη ΑΣ ή ΟΣΕ.

Η ηλικία και το ιστορικό χρήσης προϊόντων καπνού εκτιμήθηκαν κατά τη συνέντευξη πριν την κλινική εξέταση. Ορίσθηκαν ως «καπνιστές» οι εν ενεργεία καπνιστές, οι οποίοι καπνίζουν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα και ως «μη καπνιστές» όσοι δεν έχουν καπνίσει ποτέ και όσοι έχουν διακόψει το κάπνισμα για τουλάχιστον 1 έτος. Έγινε μέτρηση και καθορισμός της αρτηριακής πίεσης και του βιοχημικού προφίλ των ασθενών. Πάσχοντες από Σακχαρώδη Διαβήτη καθορίστηκαν οι ινσουλινοθεραπευόμενοι και οι λοιποί που παρουσίαζαν προφίλ γλυκόζης διαβητικού σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικάνικης Ένωσης Διαβήτη (γλυκόζη νηστείας, επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και γλυκόζη 2 ωρών δοκιμασίας ανοχής μετά από λήψη 75gr γλυκόζης από το στόμα)(186). Αρτηριακή Υπέρταση ορίστηκε η συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg, διαστολική πίεση ≥ 90 mmHg, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ή συνδυασμός αυτών(187). Υπερλιπιδαιμία ορίστηκε ως επίπεδα ολικής

χοληστερόλης ορού ≥ 200 mg/dl, η χρήση αντιλιπιδαιμικής αγωγής, ή συνδυασμός αυτών. Όλες οι μετρήσεις στην έρευνα πραγματοποιήθηκαν από ερευνητές που δεν γνώριζαν περί της κατάστασης νόσου του ασθενή ή της πιθανής φαρμακευτικής αγωγής αυτών.

Στεφανιογραφία: Εκλεκτική στεφανιαία αγγειογραφία εκτελέστηκε από έμπειρους επεμβατικούς καρδιολόγους, οι οποίοι δεν γνώριζαν το ερευνητικό πρωτόκολλο. Η αγγειακή προσπέλαση έγινε κυρίως από την κερκιδική και σποραδικά από τη μηριαία αρτηρία. Ως σημαντική στένωση με διάγνωση ΣΝ θεωρήθηκε οποιαδήποτε στένωση σημαντικής επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας, με μείωση της διαμέτρου του αυλού $\geq 50\%$, όπως ορίζουν οι οδηγίες του ESC(188).

Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας: Η συσκευή υπερηχογραφίας που χρησιμοποιήθηκε είναι η General Electric Vivid E9 ultrasound machine (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Ο ηχοβολέας όλων των μετρήσεων συμπεριλαμβανομένων των δύο διαστάσεων και Doppler εφαρμογών είναι ο M5Sc 2.5MHz. Το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (KE) αποτέλεσε την παράμετρο αξιολόγησης της συστολικής λειτουργικότητας και μετρήθηκε με τη μέθοδο Simpson (Biplane Simpson's method)(189). Αυτή βασίζεται στην αρχή του υπολογισμού του τελοδιαστολικού και του τελοσυστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας με το άθροισμα είκοσι κυλινδρικών δίσκων ίδιου ύψους σε κάθε φάση. Αποτελεί τη μέθοδο εκλογής σύμφωνα με τις οδηγίες του ESC (190). Το KE χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογικό (KE $\geq 50\%$), μετρίως επηρεασμένο (KE 40-49%), και επηρεασμένο (KE $< 40\%$)(191,192).

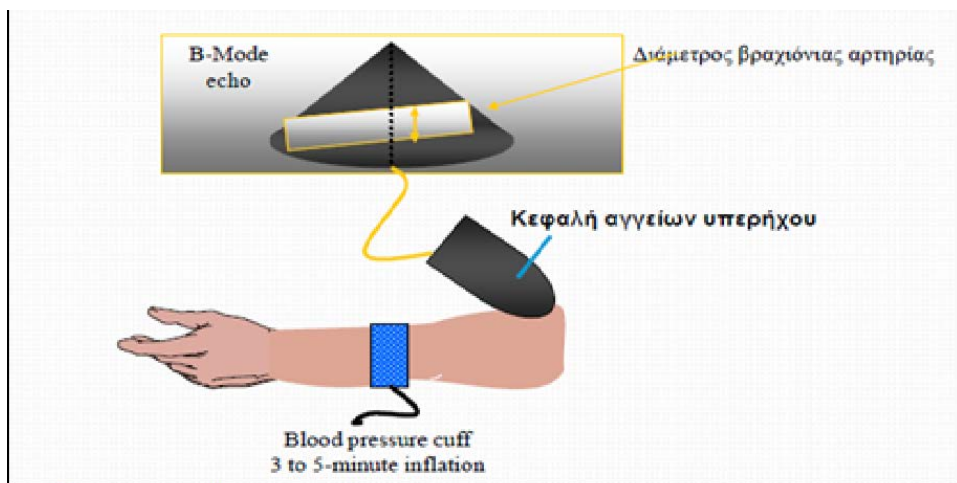
Εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας: Η μέθοδος του FMD εφαρμόστηκε σε ασθενείς με θωρακικό πόνο την επομένη ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο, πρωινές ώρες (8.00–10.00) και πριν από οποιαδήποτε επεμβατική παρέμβαση. Για την εξέταση χρησιμοποιήθηκε συσκευή υπερήχου General Electric Vivide (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA), με ηχοβολέα 5.0-13.0 MHz (harmonics, linear array).

Υψηλής συχνότητας υπερηχογραφική καταγραφή της βραχιονίου αρτηρίας χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατά την αντιδραστική υπεραιμία μετά από ίσχαιμη περίδεση. Ως ενδοθηλιοεξαρθώμενη διάταση της βραχιόνιας αρτηρίας (FMD, flow-mediated dilatation) ορίζεται η

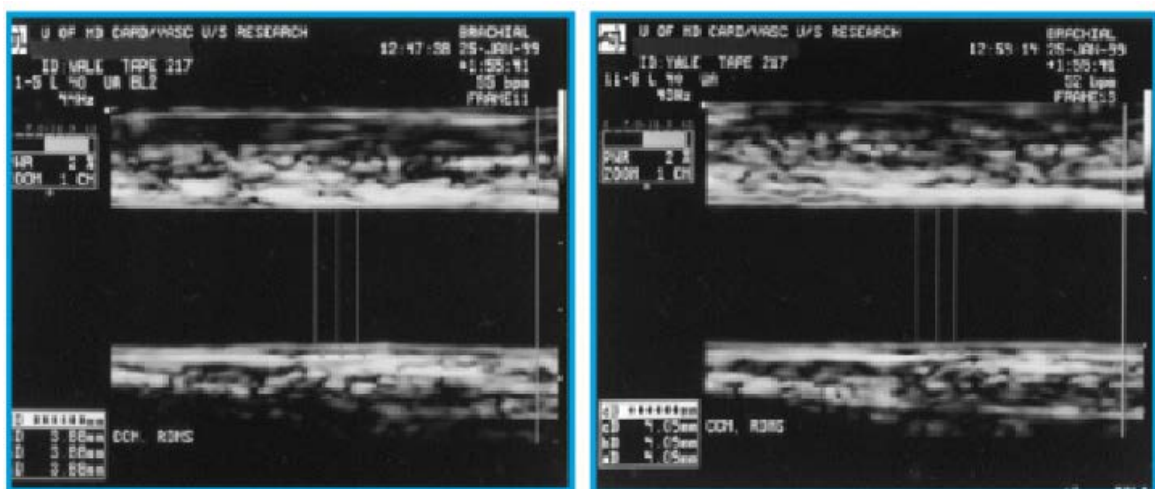
αύξηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από άρση της ίσχαιμης περιόδου δια τη βασικής (προ της περιόδου) διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας. Κάθε άτομο υποβλήθηκε σε μέτρηση της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειακής απάντησης στη δεξιά βραχιόνιο αρτηρία. Αφού, τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση σε εξεταστικό κρεβάτι, μέσα σε ένα δωμάτιο ελεγχόμενο ως προς τη θερμοκρασία (24-26 °C) και μετά από ανάπαυση διάρκειας 10 λεπτών, ένα τμήμα της βραχιονίου αρτηρίας ελλείπει διακλαδώσεων και πάνω από το ύψος του αγκώνα, εντοπίστηκε κι αναλύθηκε σε επιμήκη διατομή. Όταν οι ρυθμίσεις και ο προσδιορισμός ήταν σαφής, έγινε καταγραφή της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας για 1 λεπτό (βασική μέτρηση). Μια περιχειρίδα (με αεροθάλαμο) διογκώθηκε για 5 λεπτά στο αντιβράχιο ασκώντας πίεση 200 mmHg και το τμήμα της βραχιονίου αρτηρίας καταγράφηκε συνεχώς για άλλα 5 λεπτά. Εν συνεχεία, ελήφθησαν (καταγραφές) εικόνες στο τέλος της διαστολής, καθ' όλη τη διάρκεια αυτής και για μεσοδιαστήματα 3 δευτερολέπτων. Η διάμετρος στη βραχιόνιο αρτηρία προσδιορίστηκε με πολλαπλές μετρήσεις κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων λεπτών της υπεραιμίας και εκφράστηκε ως η επί τοις εκατό μεταβολή από τη βασική διάμετρο. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν συνεχείς μετρήσεις με σύστημα Doppler, ενώ η αύξηση της ροής αίματος μετά τη λύση της περιχειρίδας εκφράστηκε ως ποσοστό της βασικής ροής (Εικόνες 10 και 11).

Μετά από 10 λεπτά ηρεμίας, πραγματοποιήθηκε ένας υπογλώσσιος ψεκασμός με εκνέφωμα (spray) νιτρογλυκερίνης (200μg) και ύστερα από 3 λεπτά μετρήθηκε πάλι η διάμετρος της δεξιάς βραχιονίου αρτηρίας για 1 λεπτό. Με αυτόν τον τρόπο εκτιμήθηκε η ενδοθηλιο-ανεξάρτητη αγγειοδιαστολή (EID). Η EID ορίζεται ως το ποσοστό μεταβολής της διαμέτρου της αρτηρίας μετά την επίδραση της γλυκερίνης(150, 193).

Η μέθοδος αυτή είναι απλή και μπορεί να επαναληφθεί στα ίδια άτομα με σκοπό την διαχρονική παρακολούθηση ή την ανταπόκριση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε συγκεκριμένη θεραπεία. Όταν γίνεται από έμπειρους εξεταστές, η μεταβλητότητα των μετρήσεων κάθε εξεταστή, αλλά και μεταξύ διαφορετικών εξεταστών, δεν ξεπερνά τα $0 \pm 0,15$ mm. Το βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η δυσκολία καθορισμού ενός ορίου που θα διαχωρίζει τη φυσιολογική από την παθολογική ενδοθηλιακή λειτουργία.



Εικόνα 10. Απεικόνιση της εξέτασης FMD



Εικόνα 11. FMD = % αύξηση της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας μετά από άρση της ισχαιμής περίδεσης δια της βασικής (προ της περίδεσης) διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας

Ενώ δεν υπάρχει ουσιαστικά περιορισμός ως προς το μέγεθος της μετρούμενης διαμέτρου, το γεγονός ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας σε ηρεμία και της προκαλούμενης εκροής αγγειοδιαστολής δυσκολεύει μερικές φορές την εξαγωγή συμπερασμάτων. Έτσι, άτομα με μικρές βραχιόνιες αρτηρίες μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογική αγγειοδιαστολή ακόμα και επί παρουσίας υπερηχογραφικής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ άτομα με μεγάλες βραχιόνιες αρτηρίες μπορεί να παρουσιάζουν παθολογική αγγειοδιαστολή παρά την «υπερηχογραφικά» φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι η δυσκολία καθορισμού συνθηκών αναφοράς για την υπερηχογραφική μελέτη της βραχιονίου, έτσι η διαφορετική κάθε φορά σχέση του βραχίονα με το υπόλοιπο σώμα, ο χρόνος διατήρησης της ισχαιμίας της

άκρας χείρας και οι συγκεντρώσεις των χορηγούμενων ουσιών μπορεί να αποτελούν παράγοντες σημαντικής μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων.

Η επαναληψιμότητα της τεχνικής στο ίδρυμά μας ορίστηκε με τη μέθοδο Bland-Altman. Ο συντελεστής επαναληψιμότητας, ο οποίος υπολογίστηκε όπως ορίζει το Βρετανικό Ίδρυμα Σταθερών, ήταν 5.0%.

Βιοχημικές μετρήσεις: Από όλους τους συμμετέχοντες ελήφθησαν δείγματα περιφερικού φλεβικού αίματος. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε στις 3000 στροφές/λεπτό και ο ορός-πλάσμα συλλέχθηκε και αποθηκεύτηκε στους -80 °C μέχρι την ανάλυση. Για τους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με θωρακικό πόνο στα επείγοντα, πάρθηκε δείγμα αίματος μέσα σε μία ώρα από την έλευση του ασθενή. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκων – α (Tumor necrosis factor- α TNF- α), ως δείκτες συστηματικής και αγγειακής φλεγμονής. Η ανάλυση έγινε με τη διαθέσιμη στο εμπόριο συσκευή ELISA (BioVendor GmbH, Germany and R&D Systems, Minneapolis, MN). Τα λιπίδια και η γλυκόζη μετρήθηκαν με τις συνήθεις ενζυματικές μεθόδους που κυκλοφορούν στο εμπόριο

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονική κατανομή των δεδομένων με p-p plots. Οι τιμές IL-6 δεν παρουσίαζαν κανονική κατανομή και υποβλήθηκαν σε λογαρίθμηση (log-transformation) για να βελτιωθεί η κανονικότητα. Τα δεδομένα εκφράστηκαν με μέση τιμή \pm τυπικής απόκλισης ή με τη χρήση του μέσου με ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με χρήση έγκυρων ποσοστών (valid percentages). Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για διαφορές μεταξύ των μελετώμενων ομάδων με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way analysis), ενώ η στατιστική δοκιμασία χ^2 -test χρησιμοποιήθηκε για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τις κατηγορικές μεταβλητές. Εκ των υστέρων αναλύσεις (post hoc tests) χρησιμοποιήθηκαν για τυχόν διαφορές εντός των μελετώμενων ομάδων σε δεδομένα στα οποία οι one-way analysis αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές. Εφαρμόστηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression) για να ελεγχθεί κατά πόσο οι παράμετροι που φάνηκαν σημαντικές στις προηγούμενες αναλύσεις, σχετίζονται με την τελική διάγνωση του ΟΣΕ

στους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με θωρακικό πόνο. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση γεγονότων βάσει του υψηλότερου και χαμηλότερου ημίσεος των μεταβλητών (FMD, IL-6) με τη μέθοδο Kaplan-Meier, και συγκρίθηκαν οι κατηγορίες. Στη συνέχεια, με ανάλυση κινδύνου (Cox proportional – hazard analysis) εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιβεβαιωμένα από την Kaplan-Meier σημαντικών μεταβλητών (έγινε προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως φύλο, ηλικία, καπνιστική συνήθεια, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας). Αυτή η συσχέτιση παρουσιάστηκε ως HR (Hazard Ratio) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) Όλες οι αναφερόμενες τιμές «p» βασίζονται σε two-sided έλεγχο. Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού SPSS version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής συνάδει με τις οδηγίες περί ηθικής της διακήρυξης του Ελσίνκι του 1975, όπως προκύπτει από την έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του ιδρύματος. Κάθε συμμετέχων ασθενής έχει συμφωνήσει και υπογράψει έγγραφη συγκατάθεση, αφού είχε εξηγηθεί και κατανοηθεί η διαδικασία και ο σκοπός της μελέτης

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού

Το ανδρικό φύλο εμφάνιζε υπεροχή στους ασθενείς που έπασχαν από ΟΣΕ σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν πόνο μη στεφανιαίας αιτιολογίας. Ακόμη, αυξημένος επιπολασμός υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ΟΣΕ και σταθερή ΣΝ σε σχέση με τους λοιπούς πάσχοντες από άλγος μη στεφανιαίας αρχής (Πίνακας 1, Γραφήματα 1α-1ε).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο

Οι ασθενείς των 3 ομάδων (ΟΣΕ, σταθερή ΣΝ, και μη ισχαιμικός πόνος) παρουσίασαν αξιόλογες διαφορές στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ενδιαφέρον αποτελεί το ότι υπάρχει μια σταδιακή επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας από ασθενείς με μη ισχαιμικό πόνο, σε ασθενείς με σταθερή ΣΝ και έπειτα σε ασθενείς με ΟΣΕ, με τους τελευταίους να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη δυσλειτουργία ($6.15 \pm 2.94\%$ vs $5.13 \pm 2.44\%$ vs $4.32 \pm 2.65\%$, $p < 0.001$). (Πίνακας 1, Γράφημα 2 Α,Β,Γ).

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο διαστολή (EID) μεταξύ των τριών ομάδων. (Πίνακας 1, Γράφημα 2 Α,Β,Γ).

Βιοδείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο

Ο δείκτης φλεγμονής IL-6 μετρήθηκε και αναλύθηκε στις μελετώμενες ομάδες. Η IL-6 ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΟΣΕ σε σύγκριση με αυτούς με σταθερή ΣΝ και τους πάσχοντες από μη ισχαιμικό πόνο. (Πίνακας 1, Γράφημα 2 Α,Β,Γ).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και φλεγμονή ως παράγοντες κινδύνου για Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο

Για να εξεταστεί εάν η φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΟΣΕ σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με προκάρδιο άλγος, προχωρήσαμε σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression model). (Πίνακας 2,

Γράφημα 3) Ο συνδυασμός και η ανάλυση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως εκφράζεται από το FMD, την συστηματικής φλεγμονής, όπως εκφράζεται από τους βιοδείκτες και του κλινικού συνδρόμου οδήγησε στη διαπίστωση της μεταξύ τους σχέσης. Η μελέτη παρουσίασε ότι οι ασθενείς που προσέρχονται αιτιώμενοι θωρακικό άλγος, έχουν περισσότερες πιθανότητες (odds) να πάσχουν από ΟΣΕ/MSTEMI, όταν εμφανίζουν υψηλά επίπεδα IL-6 (OR: 3.10, 95% C.I.: 1.92 – 5.00, $p < 0.001$) και έχουν επηρεασμένες τιμές FMD (OR: 0.84, 95% C.I.: 0.74 – 0.93, $p = 0.005$).

ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Σύγκριση των ασθενών των τριών ομάδων σε σχέση με κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

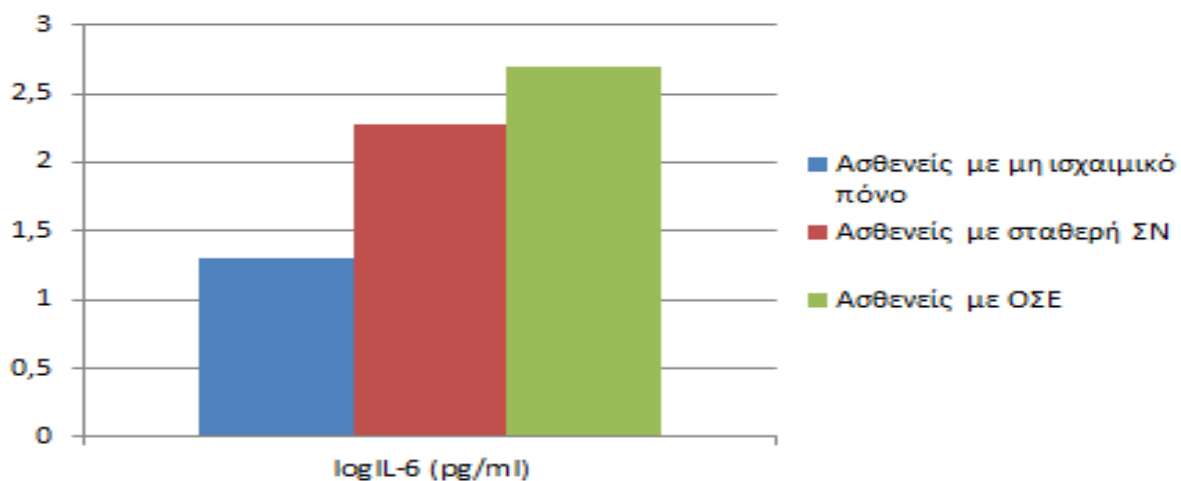
	Ασθενείς με μη ισχαιμικό πόνο(n=203)	Ασθενείς με σταθερή ΣΝ(n=201)	Ασθενείς με ΟΣΕ(n=460)	p-value
Ηλικία (έτη)	60±13	61±11	62±11	0.250
Ανδρικό φύλο (%)	59,0	69,0	71,0	0.003
BMI (Kg/m ²)	27.47±3.58	27.82±3.87	27.94±3.38	0.180
ΚΕ (%)	57±4	51±7*	50±7*	<0.001
Καπνιστές (%)	30,0	21,0	26,0	0.110
Υπέρταση (%)	46,0	77,0	74,0	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	19,0	28,0	29,0	0.050
Υπερλιπιδαιμία(%)	54,0	71,0	71,0	<0.001
FMD (%)	6.15±2.94	5.13±2.44*	4.32±2.65*†	<0.001
EED (%)	14.98±4.67	15.04±4.78	14.28±5.29	0.230
logIL-6 (pg/ml)	1.31 (0.97, 2.02)	2.28 (1.53, 3.87)*	2.70 (1.77, 3.84)*†	<0.001

*: p<0.05 συγκρινόμενο με ασθενείς με πόνο μη ισχαιμικής αρχής

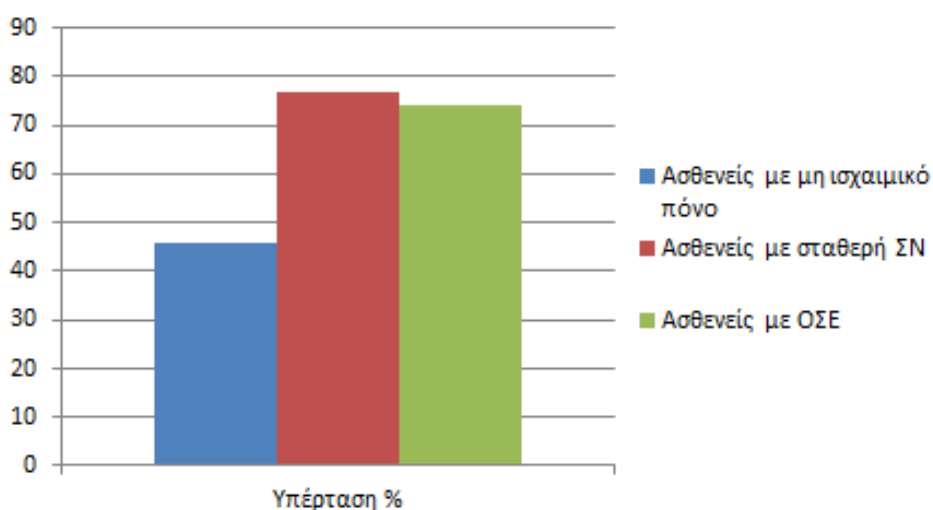
†: p<0.05 συγκρινόμενο με ασθενείς με σταθερή ΣΝ

BMI: Body Mass Index; ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης; FMD: Flow Mediated Dilation; EED: Endothelial independent Dilation; IL-6: interleukin-6; ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος; ΟΣΕ: Οξύ Στεφανιαίο Επεισόδιο

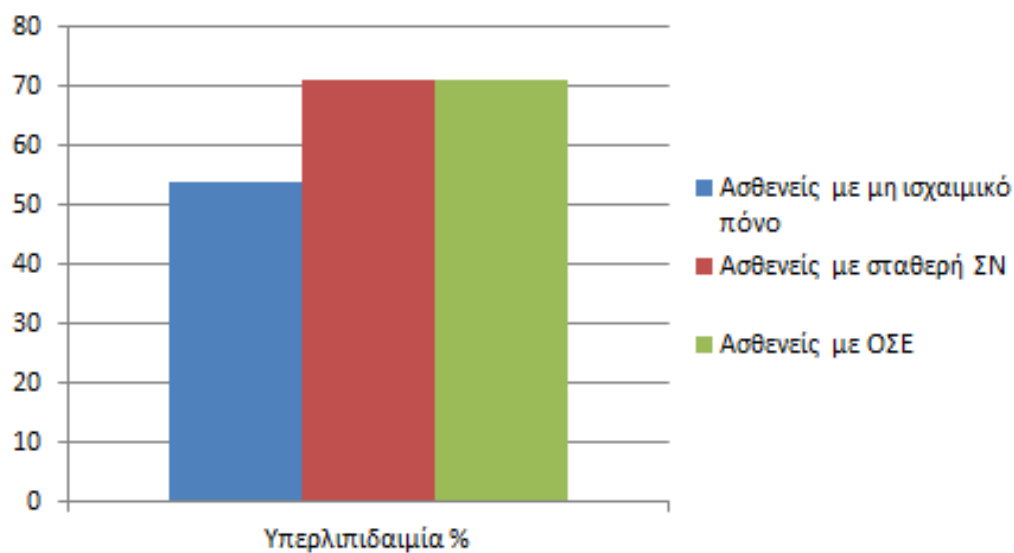
Γράφημα 1α. Κατανομή των ομάδων ανάλογα με το log.IL-6



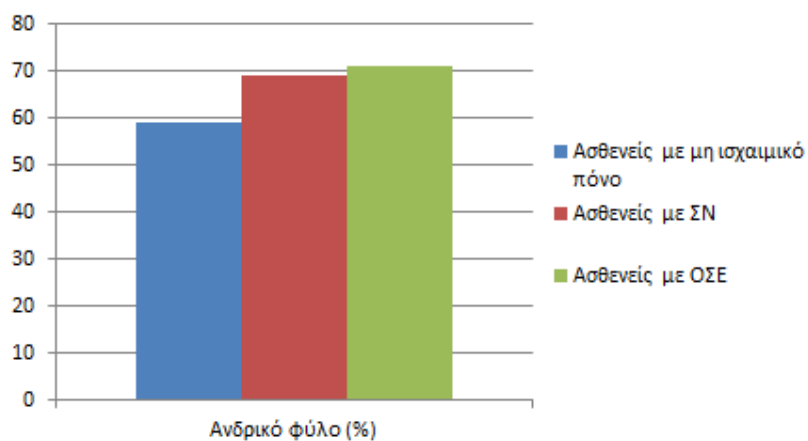
Γράφημα 1β. Κατανομή των ομάδων ανάλογα με το ποσοστό υπέρτασης



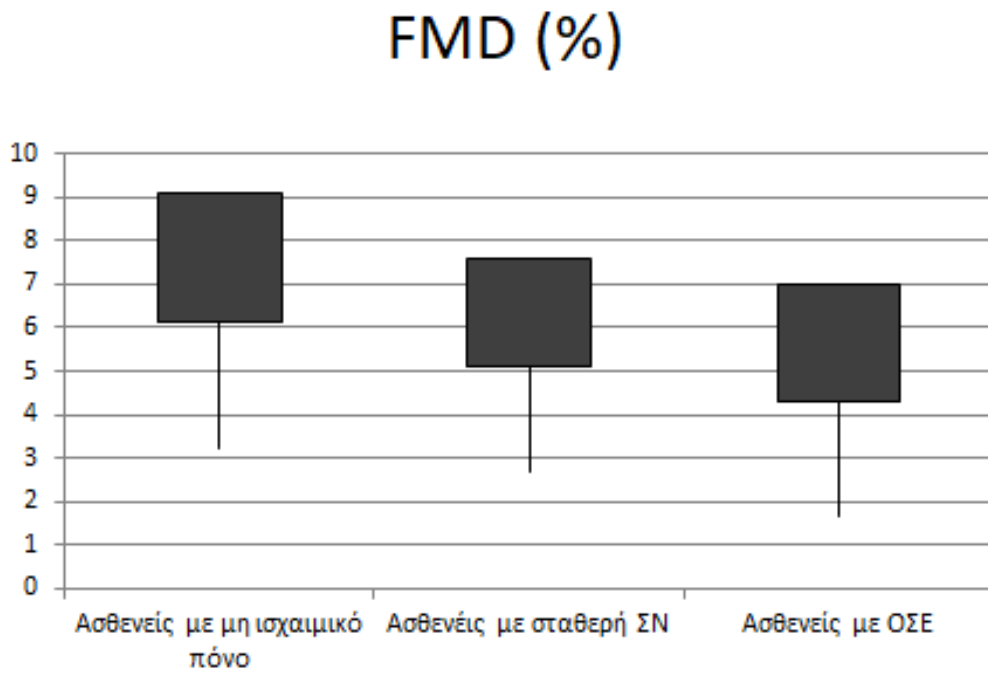
Γράφημα 1γ. Κατανομή των ομάδων ανάλογα με το ποσοστό υπερλιπιδαιμίας



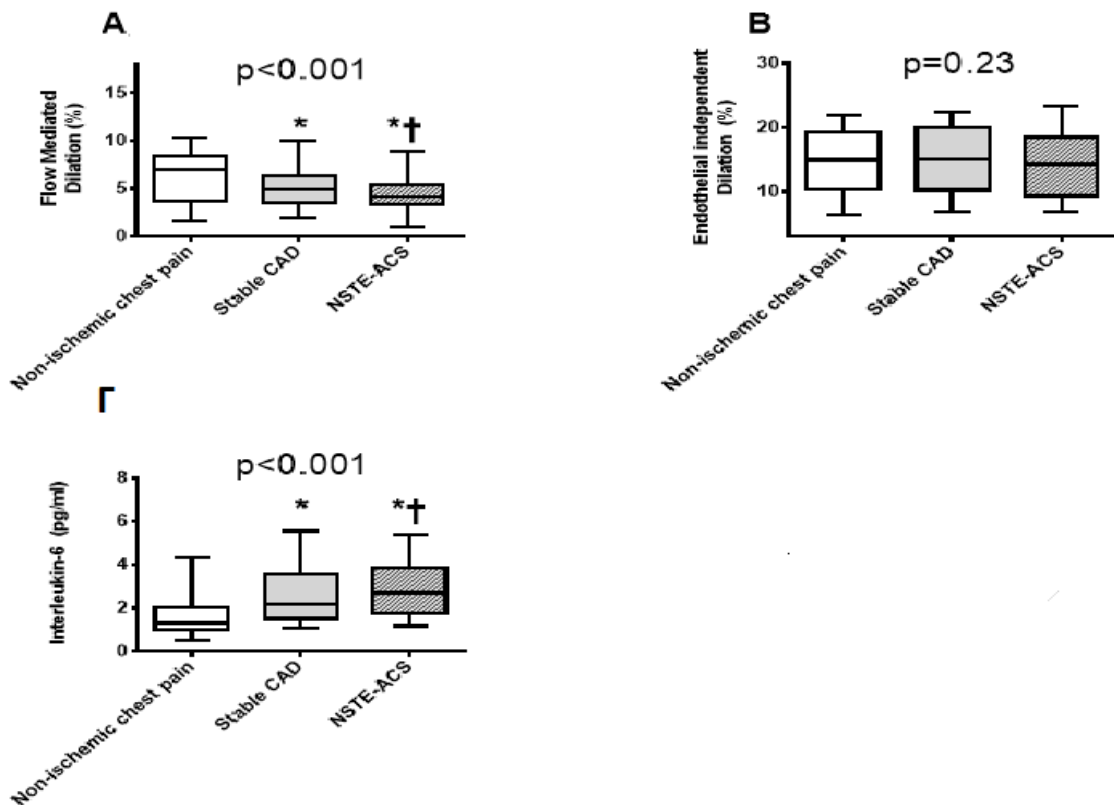
Γράφημα 1δ. Κατανομή των ομάδων ανάλογα με το ποσοστό σε ανδρικό φύλο



Γράφημα 1ε. Κατανομή των ομάδων ανάλογα με το ποσοστό FMD



Γράφημα 2. Σύγκριση των FMD, EID, IL-6 στις μελετώμενες ομάδες



Πίνακας 2: Logistic regression analysis στην εξέλιξη σε ΟΣΕ σε ασθενείς που προσέρχονται με θωρακικό πόνο

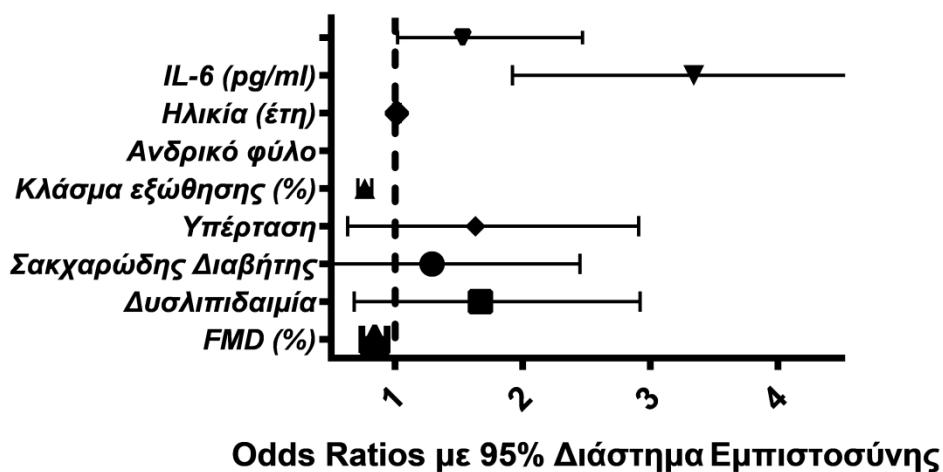
	Odds Ratio	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	p-value
Ηλικία (έτη)	1,01	0,99, 1.04	0,360
Ανδρικό φύλο	3,81	1,67, 8.71	0,001
ΚΕ (%)	0,76	0,71, 0.82	<0,001
Υπέρταση	1,35	0,63, 2.91	0,430
Σακχαρώδης διαβήτης	1,01	0,41, 2.45	0,980
Υπερλιπιδαιμία	1,41	0,68, 2.92	0,350
FMD (%)	0,84	0,74, 0.94	0,005
IL-6 (pg/ml)	3,10	1,92, 5.00	<0,001

Για το φύλο η κατηγορία σύγκρισης είναι το γυναικείο; Για υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και Υπερλιπιδαιμία η κατηγορία σύγκρισης είναι η μη νόσηση

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης, FMD: Flow Mediated Dilation, IL-6: Interleukin-6

Γράφημα 3.

Γράφημα Logistic regression analysis στην εξέλιξη σε ΟΣΕ σε ασθενείς που προσέρχονται με θωρακικό πόνο



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν τα προφλεγμονώδη μόρια και η ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω μετρήσεων αίματος και λειτουργικών εξετάσεων. Μ Με βάση την υπόθεση της πιθανής συσχέτισής τους με τη ΣΝ, στη συνέχεια έγινε σύγκριση των τριών ομάδων (Πόνος μη στηθαγχικής αιτιολογίας, Σταθερή ΣΝ και ΟΣΕ πλην των αποκλεισθέντων πληθυσμών όπως περιγράφηκε παραπάνω). Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΝ έχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας IL-6 στο αίμα και επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, συγκρινόμενοι με άτομα χωρίς ΣΝ. Η συσχέτιση αυτή μεγαλώνει καθώς εξελίσσεται η ΣΝ σε NSTEMI ΟΣΕ, με ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα IL-6 και περισσότερο επηρεασμένη FMD. Σημαντικό είναι ότι μετά από προσαρμογή της ανάλυσης σχετικά με τους πιθανούς συγχυτές και τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, φαίνεται ότι η συστηματική φλεγμονή και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι συχνά ευρήματα σε πάσχοντες από NSTEMI-ΟΣΕ. Υπογραμμίζεται, λοιπόν, και αναδεικνύεται ο ρόλος της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής βλάβης στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας σε ευάλωτη και στην εξέλιξη από σταθερή ΣΝ σε ΟΣΕ.

Τα ενδοθήλιο διαδραματίζει κριτικό ρόλο στην αγγειακή ομοιοστασία. Το οξειδίο του αζώτου (NO) που παράγεται από το υγιές ενδοθήλιο διατηρεί και προάγει την αγγειακή ομοιόσταση μέσω ρύθμισης του αγγειακού τόνου (αγγειοδιαστολή), προστασίας του αγγείου από τραυματισμούς και προαγωγής της κυτταρικής αναδόμησης-κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε ότι αφορά το ενδοθήλιο, όπως επίσης ρυθμίζει την αναγέννηση των λείων μυϊκών κυττάρων(194). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου δεν είναι μόνο μία πρώιμη εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης(195,196), αλλά είναι παρούσα και υπό την ύπαρξη των παραγόντων κινδύνου αυτής πριν αναπτυχθεί η αθηροσκληρωτική διαδικασία(197), χαρακτηρίζοντας έτσι τη σημασία ύπαρξης προσιτών εξετάσεων της ενδοθηλιακής λειτουργία. Πρόσφατα, ακόμα, έχει δημοσιευθεί η διαδικασία εξέλιξης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας του στεφανιαίου δικτύου από το μικροαγγειακό επίπεδο στις μεγάλες επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες(196).

Τα οξέα στεφανιαία επεισόδια αποτελούν συνέχεια της ρήξης ή διάβρωσης της ινώδους κάψας μιας αθηρωματικής πλάκας μιας μεγάλης

επικαρδιακής αρτηρίας(198). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την πρόγνωση σε ασθενείς με ΟΣΕ. Αυτή η σχέση πιθανόν οφείλεται στο οξειδωτικό στρες και στην υπέρμετρη ενεργοποίηση προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών παραγόντων στην κυκλοφορία μετά από το ΟΣΕ από το πάσχον και βεβλαμμένο ενδοθήλιο(199, 200). Απώτερος αυτού είναι ο σχηματισμός θρόμβου, η περαιτέρω διάβρωση του ενδοθηλίου, η παρακώλυση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και η διαφορετική πιθανόν απάντηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι στατίνες δρουν ευεργετικά μετά από ΟΣΕ καθώς πέραν της υπολιπιδαιμικής δράσης τους, εμφανίζουν πλειότροπες ιδιότητες όπως η σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, η αντιφλεγμονώδης δράση και η συνολική βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας(201).

Δεν υπάρχουν, ωστόσο, σαφή δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε αυτή καθαυτή ρήξη της πλάκας. Αυτό που γνωρίζουμε είναι η αρνητική επίδραση αυτής στην αθηροσκλήρωση και την εξέλιξη του λιπώδους πυρήνα. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα για το ότι αθηρωματικές πλάκες με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για ρήξη που τις καθιστούν ευάλωτες, συνδέονται με υψηλή διαμητική τοιχωματική τάση(202).

Στη μελέτη μας γίνεται σαφής η συσχέτιση της επηρεασμένης ενδοθηλιακής λειτουργίας και της ΣΝ, ιδίως όταν πρόκειται για την ασταθή μορφή της. Πιο ενδιαφέρον, όμως, αποτελεί το εύρημα ότι σε ασθενείς με θωρακικό πόνο – χωρίς να καθορίζεται η αιτιολογία αυτού – η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να αποτελεί προάγγελο ή μια πρώτη ένδειξη στεφανιαίας νόσου. Μελλοντικά εμφανίζονται διαγνωστικές προεκτάσεις, καθώς η εκτέλεση FMD σε πάσχοντα από θωρακικό πόνο μπορεί να μας απομακρύνει ή να μας κατευθύνει από και προς τη ΣΝ. Ειδικότερα σε περιπτώσεις ασταθούς στηθάγχης, χωρίς ΗΚΓ αλλοιώσεις και χωρίς μυοκαρδιακή ενζυμική κίνηση, που η διάγνωση είναι αποκλειστικά κλινική, το FMD είναι ένα ακόμη όπλο στη φαρέτρα του καρδιολόγου. Τέλος, η ανάδειξη της εμπλοκής της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη ΣΝ την καθιστά ένα δελεαστικό θεραπευτικό στόχο, με το FMD να είναι ο δείκτης αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής

Πολλές έρευνες υποστηρίζουν τη στενή σχέση μεταξύ φλεγμονής και ΟΣΕ. Η σχέση αυτή είναι πιθανότατα αιτιολογική. Από μια προοπτική επιδημιολογική μελέτη σε πάσχοντες από λοιμώξεις της κοινότητας, φάνηκε μία

αύξηση της επίπτωσης των ΟΣΕ, η οποία πιθανότατα οφείλεται στην απευθείας επίδραση της αυξημένης κυκλοφορίας προφλεγμονωδών κυτοκινών και μορίων προσκόλλησης (πχ vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1, IL-6, TNF-α) στην ινώδη κάψα(203,204). Πρόσφατα καθιερώθηκε ως παράγοντας κινδύνου για ΟΣΕ η θερμική ετερογένεια της αθηρωματικής πλάκας(205). Στην προσπάθεια αποκάλυψης της ευάλωτης πλάκας, που έχει υψηλό κίνδυνο να δημιουργήσει ΟΣΕ, έχει εγκατασταθεί ως διαγνωστικό μέσο η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με υπολογιστική τομογραφία (PET-CT) και τη χρήση ειδικών δεικτών που στοχεύουν φλεγμαίνουσες εστίες(206). Η υπόθεση της φλεγμονής ενισχύθηκε, επίσης, από τη μελέτη CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study). Σε αυτή τη μελέτη αξιολογήθηκε το μονοκλωνικό αντί της IL-1 αντίσωμα canakinumab σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με εγκατεστημένη ΣΝ που έχουν επιβιώσει από ΕΜ. Αναδείχθηκε η φλεγμονή ως αιτιοπαθογενετικός παράγοντας ΣΝ, καθώς είναι η πρώτη μεγάλη μελέτη που στόχευσε θεραπευτικά στον καταρράκτη της φλεγμονής και παρουσίασε θετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό(92). Πράγματι, ίσως η προσθήκη αναστολέων της φλεγμονής (όπως το anti-IL-1) στην οξεία φάση του εμφράγματος, να αποτελεί ένα νέο θεραπευτικό όπλο, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία.

Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η συμμετοχή της φλεγμονής στη ΣΝ και τα ΟΣΕ. Καταδεικνύεται συγκεκριμένα, ότι παράλληλα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε ασθενείς με ΟΣΕ υπάρχουν και αυξημένα επίπεδα IL-6. Σε συνέχεια, λοιπόν, του ενθαρρυντικού canakinumab, η αναστολή της IL-6 θα μπορούσε να αποτελέσει ένα μελλοντικό θεραπευτικό στόχο σε οξεία συμβάματα.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης λόγω του μικρού δείγματος δεν μπορούν να γενικευθούν σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο ή θωρακικό πόνο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με θωρακικό πόνο και ΣΝ, η ενδοθηλιακή λειτουργία είναι επηρεασμένη, συγκρινόμενη με άγγος μη ισχαιμικής αρχής. Συγκεκριμένα σε ΟΣΕ, την ασταθή έκφανση της ΣΝ, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι μεγαλύτερη από τη σταθερή μορφή της. Ακόμη στα ΟΣΕ είναι αυξημένα τα κυκλοφορούντα στο αίμα επίπεδα της IL-6, σε σύγκριση με τη σταθερή ΣΝ και τον μη ισχαιμικό πόνο.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τη βιβλιογραφία και επιβεβαιώνουν τον κεντρικό ρόλο του ενδοθηλίου στη ΣΝ και την εξέλιξή της σε ΟΣΕ. Η εξέταση FMD, λοιπόν, και η IL-6 είναι δυνητικοί δείκτες ασθενούς με ασταθή πλάκα. Η πρώτη μεν είναι ένα εύκολο διαγνωστικό μέσο στη ΣΝ και στα ΟΣΕ όταν δεν έχουμε τελική διάγνωση, αλλά και στη σταδιοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για ΣΝ. Η δεύτερη είναι, επίσης, δυνητικά ένα διαγνωστικό μέσο για ΟΣΕ, αλλά και ένας ελκυστικός θεραπευτικός στόχος απευθείας στην αιτιοπαθογένεια της νόσου – την ενδοθηλιακή φλεγμονή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η χαμηλού βαθμού φλεγμονή σχετίζονται με την εξέλιξη της Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) και πιθανώς συμμετέχουν στην εξέλιξη από σταθερή ΣΝ σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΕ).

Σκοπός: Η συσχέτιση της στεφανιαίας νόσου με τη μεταβολή των επιπέδων της Ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στο πλάσμα και του FMD σε ασθενείς με οξύ θωρακικό άλγος.

Υλικά και Μέθοδοι: Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 864 άτομα. Από τους 663 που παρουσιάστηκαν με θωρακικό άλγος, η διάγνωση του ΟΣΕ αποδόθηκε στους 460. Οι υπόλοιποι χαρακτηρίστηκαν ως πάσχοντες από θωρακικό άλγος μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Επιπλέον 201 άτομα με σταθερή ΣΝ συμμετείχαν στη μελέτη. Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμήθηκε με τη διαστολή προκαλούμενη από τη ροή (FMD). Τα επίπεδα της IL-6 μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA. Οι ασθενείς με ΟΣΕ επανεξετάστηκαν για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Αποτελέσματα: Υπήρξε μια προοδευτική συσχέτιση του FMD και του \log IL-6 από ασθενείς με θωρακικό πόνο μη ισχαιμικής αιτιολογίας προς αυτούς με σταθερή ΣΝ και έπειτα σε ασθενείς με ΟΣΕ ($p < 0,001$ για FMD και \log IL-6). Η μελέτη παρουσίασε ότι οι ασθενείς που προσέρχονται αιτιώμενοι θωρακικό άλγος, έχουν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από ΟΣΕ/MSTEMI, όταν εμφανίζουν υψηλά επίπεδα IL-6 (OR: 3.10, 95% C.I.: 1.92 – 5.00, $p < 0.001$) και έχουν επηρεασμένες τιμές FMD (OR: 0.84, 95% C.I.: 0.74 – 0.93, $p = 0.005$).

Συμπεράσματα: Βρέθηκε ότι ασθενείς με ΟΣΕ έχουν επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία και αυξημένα επίπεδα IL-6. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν πιθανά αποδεικτικά στοιχεία για τις διεργασίες που προηγούνται της ρήξης της πλάκας και ίσως ένας νέος θεραπευτικός στόχος.

CORRELATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INTERLEUKIN -6 WITH THE PRESENCE OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH CHEST PAIN

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with advancement of coronary artery disease (CAD) and may be implicated in the progression from stable CAD to acute coronary syndrome (ACS).

Purpose: The correlation of the CAD with the variation of the Interleukin-6 (IL-6) serum levels and FMD in patients with acute chest pain.

Materials and Methods: The total study population consisted of 864 subjects. From 663 presented with chest pain a diagnosis of ACS was attributed in 460. The rest have been characterized as having chest pain of non-ischemic etiology. We additionally recruited 201 consecutive patients with stable CAD. Endothelial function was assessed by flow mediated dilatation (FMD). Interleukin-6 (IL-6) levels were measured with ELISA. ACS subjects were followed-up for major adverse cardiovascular events (MACE).

Results: There was a stepwise impairment in FMD and logIL-6 from patients with chest pain of non-ischemic etiology to stable CAD and to patients with ACS ($p < 0.001$ for FMD and logIL-6). Moreover, patients presented with chest pain have increased odds for ACS, when elevated IL-6 serum levels (OR: 3.10, 95% C.I.: 1.92 – 5.00, $p < 0.001$) and impaired FMD (OR: 0.84, 95% C.I.: 0.74 – 0.93, $p = 0.005$) are found.

Conclusion: Patients presented with ACS have endothelial function impairment and increased levels of IL-6. These findings provide possible evidence on the processes preceding plaque rupture and may implement new treatment targets.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cardiovascular diseases: WHO; 2017 [cited 2017 Nov 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>.
2. Lionis X. LI, Liotsi X., Papadaki M., Giannakopoulos G., Dimara A., Theodorakopoulou A., Kokkali S., Kontou B., Mavrogianni A., Peitsidou E., Spinthouri M., Toutouzas K., Xatzicharalampous E., Brotons C. Ανάπτυξη 13 κατευθυντηρίων οδηγιών Γενικής Ιατρικής για τη διαχείριση των πιο συχνών νοσημάτων και καταστάσεων υγείας στην ΠΦΥ. Crete, Greece 2014.
3. al RMe. ESC Guidelines for management of acute MI in patients without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of ACS in patients without persistent ST-segment elevation of the ESC 2016; 37:[267-315 pp.].
4. Mackay J. MG. The Atlas of Heart Disease and Stroke 2004.
5. Quarterly HS. National Statistics 2006.
6. Peterson S. PV, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2005.
7. Peterson S. PV, Scarborough P., Rayner M. Coronary Heart Disease Statistics 2005.
8. Collaborators GMaCoD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.
9. Roger VL, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Belau PG, Kottke TE, et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study. Am J Med. 2001;110(4):267-73.
10. Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, Clark LL, Otto JL. Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, 2001-2011. JAMA. 2012;308(24):2577-83.
11. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1978;89(2):157-61.
12. 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(2):383-90.

13. Economic Impacts[cited 2017 Dec 21]. Available from: <http://sites-google.com/a/cornell/edu/cardiovascular-disease-in-the-united-states/economic-impacts>.
14. Liu JL, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart*. 2002;88(6):597-603.
15. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610-9.
16. AHA. Facts bridging the gap CVD Health disparities.
17. Leigh JA, Alvarez M, Rodriguez CJ. Ethnic Minorities and Coronary Heart Disease: an Update and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(2):9.
18. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-8.
19. Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res*. 2014;164(4):336-44.
20. CAD: How your diet can help. *Am Fam Physician*. 2003;67(8):1769-70.
21. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*. 2013;5(9):3646-83.
22. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360(9344):1455-61.
23. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-211.
24. Myers J. Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health. *Circulation*. 2003;107(1):e2-5.
25. Wise FM. Coronary heart disease--the benefits of exercise. *Aust Fam Physician*. 2010;39(3):129-33.
26. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997;96(9):3243-7.

27. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731-7.
28. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).
29. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P, Feinstein RE. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry (Edgmont).* 2009;6(1):38-51.
30. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000;102(15):1773-9.
31. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):23-8.
32. Patsch W, Gotto AM, Jr. High-density lipoprotein cholesterol, plasma triglyceride, and coronary heart disease: pathophysiology and management. *Adv Pharmacol.* 1995;32:375-426.
33. Fan Y, Hu JS, Guo F, Lu ZB, Xia H. Lipoprotein(a) as a predictor of poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(8):e5979.
34. Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1294-311.
35. Weber MA. Role of hypertension in coronary artery disease. *Am J Nephrol.* 1996;16(3):210-6.
36. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin.* 2014;32(3):439-55.
37. Bosevski M, Georgievska-Ismail L. Ultrasound measurement of peripheral endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: correlation with risk factors. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(2):84-8.
38. Cooper S. CJ. Coronary Artery Disease in People With Diabetes: Diagnostic and Risk Factor Evaluation. *Clinical Diabetes.* 1999;17(2).
39. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9.

40. Durante A, Bronzato S. The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. *J Clin Med Res.* 2015;7(6):379-84.
41. Zellweger MJ, Maraun M, Osterhues HH, Keller U, Muller-Brand J, Jeger R, et al. Progression to overt or silent CAD in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high coronary risk: main findings of the prospective multicenter BARDOT trial with a pilot randomized treatment substudy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(10):1001-10.
42. Στεφανιαία νόσος: Ένας κατά συρροή δολοφόνος ζει δίπλα(;) μας. Available from: <http://www.hcs.gr/stefaniaia-nosos.aspx>.
43. Patel CN. The signs and symptoms of coronary heart disease. *East Afr Med J.* 1963;40:319-21.
44. Lewis T. Remarks on EARLY SIGNS OF CARDIAC FAILURE OF THE CONGESTIVE TYPE. *Br Med J.* 1930;1(3618):849-52.
45. Mody VH, Faxon DP. Management of unstable angina: integrating the new approaches. *Rev Cardiovasc Med.* 2000;1(2):104-19.
46. Pessey JJ. [Angina. Etiology, diagnosis, course, treatment]. *Rev Prat.* 2000;50(3):329-33.
47. Caldwell MA, Miaskowski C. The symptom experience of angina in women. *Pain Manag Nurs.* 2000;1(3):69-78.
48. Herlitz J, Brandrup-Wogensen G, Karlson BW, Sjoland H, Karlsson T, Hartford M, et al. Limitation of physical activity, dyspnoea and chest pain before and two years after coronary artery bypass grafting in relation to preoperative ejection fraction. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34(1):65-72.
49. Short D, Stowers M. Earliest symptoms of coronary heart disease and their recognition. *Br Med J.* 1972;2(5810):387-91.
50. Vaccarino V. The association between depression and coronary heart disease incidence. *Drugs Today (Barc).* 2000;36(10):715-24.
51. Yeagley JD, Cayer D, Mc MR. A clinical evaluation of gastrointestinal signs and symptoms in patients with coronary heart disease and recent myocardial infarction. *N C Med J.* 1949;10(1):22-6.
52. Oram S, Kidner P, Livesley B. Early symptoms of coronary heart disease. *Br Med J.* 1972;2(5816):767.

53. Punsar S, Karvonen MJ. Angina pectoris and ECG abnormalities in relation to prognosis of coronary heart disease in population studies in Finland. *Adv Cardiol.* 1973;8:148-61.
54. Zilcher H, Probst P, Koller H, Pachinger O. [Proceedings: Correlation of ECG, coronary angiography and ventriculography in coronary heart disease]. *Z Kardiol.* 1974;0(Suppl 1):12.
55. Reunanen A, Pyorala K, Punsar S, Aromaa A. Predictive value of ECG findings with respect to coronary heart disease mortality. *Adv Cardiol.* 1978;21:310-2.
56. Adams A, Bojara W, Schunk K. Early Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Symptomatic Subjects With Advanced Vascular Atherosclerosis of the Carotid Artery (Type III and IV b Findings Using Ultrasound). *Cardiol Res.* 2017;8(1):7-12.
57. Peter RH, Conley MJ, Harris PJ, McNeer JF, Rosati RA. The diagnostic and prognostic value of the exercise stress test in patients with ischemic heart disease. *Adv Cardiol.* 1980;27:170-80.
58. Hoberg E, Schwarz F, Voggenreiter U, Kuebler W. Holter monitoring before, during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty for evaluation of high-resolution trend recordings of leads CM5 and CC5 for ST-segment analysis. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):796-800.
59. Koenig W, Schinz A, Bungeroth KA, Halhuber MJ, Hofmann H, Kollmann G. [Ventricular arrhythmias and left ventricular function in coronary artery disease. A study by M-mode echocardiography and 24-hour Holter-monitoring (author's transl)]. *Z Kardiol.* 1981;70(3):158-62.
60. Buslenko NS, Komarova VA. [Smoking and coronary arteriosclerosis in ischemic heart disease (clinical coronary x-ray studies)]. *Kardiologija.* 1980;20(12):68-71.
61. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3).
62. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4(4):416-24.
63. Thompson GR, Forbat S, Underwood R. Electron-beam CT scanning for detection of coronary calcification and prediction of coronary heart disease. *QJM.* 1996;89(8):565-70.

64. Behrenbeck T, Gerber TC, Rumberger JA. [Electron beam tomography in cost effective diagnosis of coronary heart disease]. *Radiologe*. 1996;36(4):327-36.
65. Heussel CP, Voigtlaender T, Kauczor H, Braun M, Meyer J, Thelen M. Detection of coronary artery calcifications predicting coronary heart disease: comparison of fluoroscopy and spiral CT. *Eur Radiol*. 1998;8(6):1016-24.
66. Toyoshima T, Nomura M, Nishikado A, Harada M, Nakaya Y, Ito S. Magnetic resonance coronary angiography in patients with ischemic heart disease: analysis of coronary arterial blood flow velocity pattern. *Jpn Heart J*. 2000;41(2):153-64.
67. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60.
68. [PET and SPECT in the diagnosis of coronary heart disease, brain diseases and malignant tumors. Symposium. 21 October 1989, Aachen]. *Nuklearmedizin*. 1990;29(2):71-84.
69. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1100-7.
70. Schmitz H, Parker K, Oxenham R. [Ultrasonic diagnosis, a rational step in the diagnosis of coronary heart disease]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1978(84):633-6.
71. Nieminen MS. Echoventriculography in chronic coronary heart disease. Correlation with single-plane cineangiography of the left ventricle. *Eur J Cardiol*. 1977;5(4):343-56.
72. Esmailzadeh M, Parsaee M, Maleki M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent*. 2013;8(1):1-13.
73. Jiang L, Yao H, Sun JH, Shen JX, Tian Y, Liang ZG. Value of Low-Dose Dobutamine Stress Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. *Am J Ther*. 2017;24(3):e270-e7.
74. Thomas D, Meyer C, Strach K, Naehle CP, Mazraeh J, Gampert T, et al. Dobutamine stress tagging and gradient-echo imaging for detection of coronary heart disease at 3 T. *Br J Radiol*. 2011;84(997):44-50.

75. Wankmuller H, Becker K, Bernea LG, Seitz K. [Hemodynamic and left ventricular parameters in dobutamine stress echocardiography in diagnosis of coronary heart disease]. *Ultraschall Med.* 1998;19(4):174-80.
76. Ling Y, Jiang J, Wu B, Gao X. Serum triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and coronary heart disease in a Chinese population undergoing coronary angiography. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):646-56.
77. Zhu CG, Zhang Y, Xu RX, Li S, Wu NQ, Guo YL, et al. Circulating non-HDL-C levels were more relevant to atherogenic lipoprotein subfractions compared with LDL-C in patients with stable coronary artery disease. *J Clin Lipidol.* 2015;9(6):794-800.
78. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G, Giorgi M, Huerin M. Association between LDL-C, Non HDL-C, and Apolipoprotein B Levels with Coronary Plaque Regression. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(1):11-9.
79. Song Y, Yang Y, Zhang J, Wang Y, He W, Zhang X, et al. The apoB100/apoA1 ratio is independently associated with the severity of coronary heart disease: a cross sectional study in patients undergoing coronary angiography. *Lipids Health Dis.* 2015;14:150.
80. Mazdorova EV, Nikolaev KY, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Ivanoshchuk DE, Orlov PS, et al. [Valuing the Lipid Marker of Lipoprotein (a) in the Diagnosis of Patients With Coronary Heart Disease]. *Kardiologija.* 2015;55(8):49.
81. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10).
82. Jin DY, Liu CL, Tang JN, Zhu ZZ, Xuan XX, Zhu XD, et al. Interleukin-18, matrix metalloproteinase-22 and -29 are independent risk factors of human coronary heart disease. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(8):685-95.
83. Bashour L, Khattab R, Harfoush E. The Role of Interleukin-1 Genotype in the Association between Coronary Heart Disease and Periodontitis in a Syrian Population. *ISRN Dent.* 2013;2013:195678.
84. Jefferis BJ, Papacosta O, Owen CG, Wannamethee SG, Humphries SE, Woodward M, et al. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):227-33.

85. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910-23.
86. Lakoski SG, Liu Y, Brosnihan KB, Herrington DM. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):443-7.
87. Wang YY, Yu XJ, Wang PL, Bao ZM. [Interleukin 10 gene -627 polymorphisms in Chinese patients with early-onset coronary heart disease]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005;22(6):679-81.
88. Liu CL, Shen DL, Zhu K, Tang JN, Wang XF, Zhang L, et al. Characterization of interleukin-33 and matrix metalloproteinase-28 in serum and their association with disease severity in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2014;25(6):498-504.
89. Maekawa S, Sakamoto M, Miura M, Kadokura M, Sueki R, Komase K, et al. Comprehensive analysis for viral elements and interleukin-28B polymorphisms in response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in hepatitis C virus 1B infection. *Hepatology*. 2012;56(5):1611-21.
90. Mao L, Geng GY, Han WJ, Zhao MH, Wu L, Liu HL. Interleukin-6 (IL-6) -174G/C genomic polymorphism contribution to the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016;15(2).
91. Ridker PM. Canakinumab for Residual Inflammatory Risk. *Eur Heart J*. 2017;38(48):3545-8.
92. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
93. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis & rheumatology*. 2017;69(6):1154-64.
94. Koshimura K, Miwa S, Lee K, Hayashi Y, Hasegawa H, Hamahata K, et al. Effects of choline administration on in vivo release and biosynthesis of acetylcholine in the rat striatum as studied by in vivo brain microdialysis. *Journal of neurochemistry*. 1990;54(2):533-9.

95. Yamanishi K, Fujita M, Miwa K, Igawa A. Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary collateral circulation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1993;28(2):114-8.
96. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, de Boer S, Ligthart J, Gomez-Lara J, et al. NIRS and IVUS for characterization of atherosclerosis in patients undergoing coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):647-55.
97. Kornowski R, Vaknin-Assa H. Case Report of First Angiography-Based On-Line FFR Assessment during Coronary Catheterization. *Case reports in cardiology.* 2017;2017:6107327.
98. Tousoulis D. Καρδιολογία. Nicosia, Cyprus: Broken Hill Publishers LTD; 2016.
99. Crowther MA. Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2005:436-41.
100. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods in molecular biology.* 2010;610:403-17.
101. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handbook of experimental pharmacology.* 2005(170):3-70.
102. De Backer J, Mak R, De Bacquer D, Van Renterghem L, Verbraekel E, Kornitzer M, et al. Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2002;160(2):457-63.
103. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Experimental and clinical cardiology.* 2002;7(1):40-53.
104. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annual review of immunology.* 2003;21:713-58.
105. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in coronary artery disease. *Cardiol Rev.* 2014;22(6):279-88.
106. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(9):3893-7.
107. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001;89(7):E41-5.
108. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(5):437-45.

109. Hezard N, Metz D, Garnotel R, Droulle C, Potron G, Nguyen P. [Platelet-leukocyte interactions in coronary heart disease: pathophysiology, clinical relevance, pharmacological modulation]. *J Mal Vasc*. 2000;25(5):343-8.
110. Handin RI. Platelets and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1126-7.
111. Ohman MK, Wright AP, Wickenheiser KJ, Luo W, Russo HM, Eitzman DT. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency protects against visceral fat-induced atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1151-8.
112. Coll B, Alonso-Villaverde C, Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007;383(1-2):21-9.
113. Eder L, Joshi AA, Dey AK, Cook R, Siegel EL, Gladman DD, et al. TNF-alpha inhibitors are associated with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arthritis & rheumatology*. 2017.
114. Mizia-Stec K, Zahorska-Markiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Jastrzebska-Maj E, Szymanski L. [The selected pro- and anti-inflammatory cytokines in the patients with coronary heart disease: preliminary communication]. *Pol Arch Med Wewn*. 1999;102(2):677-84.
115. Nicaud V, Raoux S, Poirier O, Cambien F, O'Reilly DS, Tiret L. The TNF alpha/G-308A polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease: the European Atherosclerosis Research Study II. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):317-25.
116. Welsh P, Woodward M, Rumley A, MacMahon S, Lowe GD. Does interleukin-18 or tumour necrosis factor-alpha have an independent association with the risk of coronary heart disease? Results from a prospective study in New Zealand. *Cytokine*. 2010;50(1):94-8.
117. van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *The Journal of infectious diseases*. 1997;176(2):439-44.
118. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(9):1271-6.

119. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(19):6843-8.
120. Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, Uchida T, Kariyone S, Hirano T, et al. Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood*. 1989;74(4):1241-4.
121. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014;6(10):a016295.
122. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45(2):183-93.
123. Galimudi RK, Spurthi MK, Padala C, Kumar KG, Mudigonda S, Reddy SG, et al. Interleukin 6(-174G/C) variant and its circulating levels in coronary artery disease patients and their first degree relatives. *Inflammation*. 2014;37(2):314-21.
124. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:726178.
125. Jin SG, Chen GL, Yang SL, Zhao MY. Gene-gene interactions among CX3CL1, LEPR and IL-6 related to coronary artery disease in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5968-73.
126. Li L, Li E, Zhang LH, Jian LG, Liu HP, Wang T. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8451-7.
127. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*. 2001;103(7):947-53.
128. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD, Fink NE, Tracy RP, Klag MJ, et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardiovascular disease in a multiethnic dialysis cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):863-70.
129. Mugge A. The role of reactive oxygen species in atherosclerosis. *Z Kardiol*. 1998;87(11):851-64.
130. Faria A, Persaud SJ. Cardiac oxidative stress in diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2017;172:50-62.

131. Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(3):264-76.
132. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(3):291-308.
133. Vane JR, Botting RM. Secretory functions of the vascular endothelium. *J Physiol Pharmacol.* 1992;43(3):195-207.
134. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(2):197-206.
135. Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. [Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors]. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(4):333-41.
136. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252-9.
137. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB Life.* 2001;52(3-5):189-95.
138. Guan Y, Zhang M, Yuan H, Yang J, Wang J. [Effect on endothelin and cytokines on the pathogenesis of coronary heart disease]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1998;23(6):569-71.
139. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitis GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:302-12.
140. Bunting S, Moncada S, Vane JR. The prostacyclin--thromboxane A₂ balance: pathophysiological and therapeutic implications. *Br Med Bull.* 1983;39(3):271-6.
141. Luksha L, Agewall S, Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):330-44.
142. Heusch G, Thamer V. [Significance of the sympathetic nervous system for the coronary circulation]. *Z Kardiol.* 1984;73(9):543-51.
143. el-Tamimi H, Davies GJ, Crea F, Maseri A. Response of human coronary arteries to acetylcholine after injury by coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(5):1152-7.
144. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51.
145. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, Vekshtein VI, Fantasia GM, Fish RD, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by

- acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation*. 1992;85(4):1390-7.
146. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183-98.
 147. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222-31.
 148. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
 149. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R634-43.
 150. Dalli E, Segarra L, Ruvira J, Esteban E, Cabrera A, Lliso R, et al. [Brachial artery flow-mediated dilation in healthy men, men with risk factors, and men with acute myocardial infarction. Importance of occlusion-cuff position]. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(9):928-35.
 151. Ding YY, Ren Y, Feng X, Xu QQ, Sun L, Zhang JM, et al. Correlation between brachial artery flow-mediated dilation and endothelial microparticle levels for identifying endothelial dysfunction in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2014;75(3):453-8.
 152. Manganaro A, Ciraci L, Andre L, Trio O, Manganaro R, Saporito F, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: insights from a flow-mediated dilation study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(6):583-8.
 153. Harrison M, Parkhurst K, Tarumi T, Lin HF, Tanaka H. Low flow-mediated constriction: prevalence, impact and physiological determinant. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(5):394-8.
 154. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *J Vis Exp*. 2016(114).
 155. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1747-55.
 156. Csonka C, Pali T, Bencsik P, Gorbe A, Ferdinandy P, Csont T. Measurement of NO in biological samples. *Br J Pharmacol*. 2015;172(6):1620-32.
 157. Southam E. Measurement of cGMP and soluble guanylyl cyclase activity. *Curr Protoc Toxicol*. 2001;Chapter 10:Unit 10 5.

158. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, 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(38):2949-3003.
159. Scirica BM. Chronic angina: definition, prevalence, and implications for quality of life. *Rev Cardiovasc Med*. 2009;10 Suppl 1:S3-10.
160. Cequier A, Sole M, Saura E, Esplugas E. [Exercise-induced angina and coronary vasospasm]. *Med Clin (Barc)*. 1985;85(10):432-3.
161. Drinkwater CK. Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet*. 1977;1(8017):901-2.
162. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*. 2014;72(12):1253-379.
163. Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS, Zhao XQ, Snapinn SM, DiBattiste PM, et al. Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. *Am Heart J*. 2005;149(5):846-50.
164. Rossi L, Rosa EM, Guerra MB. GRACE risk score vs TIMI risk score. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):257; author reply -8.
165. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):443-9.
166. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10):939.
167. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):e123-210.

168. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-41.
169. Endo M. [The history and evolution of coronary artery bypass grafting]. *Nihon Geka Gakkai zasshi*. 2000;101(12):827-32.
170. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ*. 2003;326(7398):1080-2.
171. Cram P, House JA, Messenger JC, Piana RN, Horwitz PA, Spertus JA. Indications for percutaneous coronary interventions performed in US hospitals: a report from the NCDR(R). *Am Heart J*. 2012;163(2):214-21 e1.
172. Gupta N, Giri S, Rathi V, Ranga GS. Flow Mediated Dilatation, Carotid Intima Media Thickness, Ankle Brachial Pressure Index and Pulse Pressure in Young Male Post Myocardial Infarction Patients in India. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):OC35-OC9.
173. Beyer AM, Zinkevich N, Miller B, Liu Y, Wittenburg AL, Mitchell M, et al. Transition in the mechanism of flow-mediated dilation with aging and development of coronary artery disease. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(1):5.
174. Sepehri Z, Masoumi M, Ebrahimi N, Kiani Z, Nasiri AA, Kohan F, et al. Atorvastatin, Losartan and Captopril Lead to Upregulation of TGF-beta, and Downregulation of IL-6 in Coronary Artery Disease and Hypertension. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168312.
175. Anderson DR, Poterucha JT, Mikuls TR, Duryee MJ, Garvin RP, Klassen LW, et al. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Cytokine*. 2013;62(3):395-400.
176. Basso F, Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Humphries SE. Interleukin-6 -174G>C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(4):599-604.

177. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, Liu HL, Wang Q, Zeng YH, et al. Association between interleukin-6 gene -174 G/C polymorphism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of 20 studies including 9619 cases and 10,919 controls. *Gene*. 2012;503(1):25-30.
178. Cotie LM, Currie KD, McGill GM, Cameron AJ, McFadden AS, Phillips SM, et al. Associations between measures of vascular structure and function and systemic circulating blood markers in humans. *Physiol Rep*. 2016;4(18).
179. Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 2011;57(3):363-9.
180. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):344-51.
181. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-8.
182. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfrikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):734-6.
183. Furumoto T, Fujii S, Saito N, Mikami T, Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002;43(2):117-25.
184. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
185. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology,

- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1759-92.
186. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
 187. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure*. 2013;22(4):193-278.
 188. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018.
 189. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
 190. Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(Supplement):S26-S34.
 191. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
 192. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.
 193. Calderon-Gerstein WS, Lopez-Pena A, Macha-Ramirez R, Bruno-Huaman A, Espejo-Ramos R, Vilchez-Bravo S, et al. Endothelial dysfunction assessment by flow-mediated dilation in a high-altitude population. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:421-6.

194. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18.
195. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2007;115(21):2722-30.
196. Siasos G, Sara JD, Zaromytidou M, Park KH, Coskun AU, Lerman LO, et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2092-102.
197. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart*. 2006;92(4):441-4.
198. Sigala F, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Galyfos G, Tousoulis D. Coronary versus carotid artery plaques. Similarities and differences regarding biomarkers morphology and prognosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;39:9-18.
199. Cheng X, He Y, Fan H, Liu T, Pan W, Wang K, et al. Endothelial function as predictor in patients with coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. *Biosci Rep*. 2018;38(5).
200. Abbasi SH, Kassaian SE, Sadeghian S, Karimi A, Saadat S, Peyvandi F, et al. Factors Associated with Depressive Symptoms in Young Adults with Coronary Artery Disease: Tehran Heart Center's Premature Coronary Atherosclerosis Cohort (THC-PAC) Study. *Iran J Psychiatry*. 2016;11(4):214-23.
201. Stefanadi E, Tousoulis D, Antoniadis C, Katsi V, Bosinakou E, Vavuranakis E, et al. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation. *Int J Cardiol*. 2009;133(2):266-8.
202. Eshtehardi P, Brown AJ, Bhargava A, Costopoulos C, Hung OY, Corban MT, et al. High wall shear stress and high-risk plaque: an emerging concept. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(7):1089-99.
203. Nikolopoulou A, Tousoulis D, Antoniadis C, Petroheilou K, Vasiliadou C, Papageorgiou N, et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic over-expression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. *Int J Cardiol*. 2008;130(2):246-50.

204. Tousoulis D, Antoniades C, Nikolopoulou A, Koniari K, Vasiliadou C, Marinou K, et al. Interaction between cytokines and sCD40L in patients with stable and unstable coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(8):623-8.
205. Toutouzas K, Synetos A, Stefanadi E, Vaina S, Markou V, Vavuranakis M, et al. Correlation between morphologic characteristics and local temperature differences in culprit lesions of patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(23):2264-71.
206. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2014;383(9918):705-13.