
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»



Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Διευθυντής:

Καθηγητής Ιωάννης Λεκάκης (2014 - 2017)

Καθηγητής Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης (2017 - 2021)

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ
ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ:
ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΕΤΩΝ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Α. ΚΑΤΣΙΜΑΡΔΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

**Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ:
ΜΕΛΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΕΤΩΝ**

ΑΝΔΡΕΑΣ Α. ΚΑΤΣΙΜΑΡΔΟΣ

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 23/09/2016

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 29/11/2016

Ημερομηνία κατάθεσης θέματος διδακτορικής διατριβής: 21/06/2017

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 22/11/2017

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 21/11/2018

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 25/10/2019

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 02/11/2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ

Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λουκιανός Ραλλίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Επιβλέπων Διατριβής

Ιωάννης Λεκάκης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Λεκάκης, Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας

Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Δημήτριος Αλεξόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας

Λουκιανός Ραλλίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας

Σπυρίδων Δευτεραίος, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΑΡΙΣΤΑ

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

(αρχαία ελληνική γλώσσα)

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγείαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῃσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐξ οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωματῶν καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρῃητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιγοκῶντι, τάναντία τουτέων.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(νεοελληνική γλώσσα)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I) ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	Σελίδα 11
II) ΠΡΟΛΟΓΟΣ	Σελίδα 15
III) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελίδα 17
1. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	Σελίδα 19
1.A. ΘΕΣΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	Σελίδα 19
1.B. ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ.....	Σελίδα 20
1.Γ. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ.....	Σελίδα 25
2. ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ	Σελίδα 27
3. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ – ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ	Σελίδα 28
3.A. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ.....	Σελίδα 28
3.B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ.....	Σελίδα 28
3.Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.....	Σελίδα 30
3.Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ.....	Σελίδα 31
3.E. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ.....	Σελίδα 31
ΣΤ. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΑΠΟ ΟΡΜΟΝΕΣ, ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	Σελίδα 32
3.Z. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	Σελίδα 32
3.H. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΦΥΛΟ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ Η ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ.....	Σελίδα 35
4. ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ – ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ	Σελίδα 37
4.A. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ.....	Σελίδα 37
4.B. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΑΠΟ ΟΡΜΟΝΕΣ, ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	Σελίδα 38
4.Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ.....	Σελίδα 38
4.Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.....	Σελίδα 40
4.E. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ.....	Σελίδα 40
4.ΣΤ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	Σελίδα 41
IV) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελίδα 45

1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	Σελίδα 47
1.A. ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ.....	Σελίδα 47
1.B. ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ.....	Σελίδα 47
1.Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	Σελίδα 47
1.Δ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	Σελίδα 48
2. ΥΛΙΚΟ, ΜΕΘΟΔΟΙ, ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	Σελίδα 49
3. ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	Σελίδα 51
4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....	Σελίδα 53
5. ΕΝΤΥΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....	Σελίδα 53
6. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ.....	Σελίδα 55
7. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....	Σελίδα 56
8. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....	Σελίδα 57
9. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ.....	Σελίδα 59
10. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ- ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	Σελίδα 60
11. ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLO- UP).....	Σελίδα 60
12. ΕΝΤΥΠΟ FOLLOW- UP ΑΣΘΕΝΩΝ.....	Σελίδα 62
13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	Σελίδα 63
14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	Σελίδα 63
14.A. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ.....	Σελίδα 63
14.B. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	Σελίδα 65
14.Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΟΡΟΥ.....	Σελίδα 65
14.Δ.. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ.....	Σελίδα 66
15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	Σελίδα 68
15.A. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	Σελίδα 69
15.B. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ.....	Σελίδα 71
15.Γ. ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	Σελίδα 71
15. Δ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ.....	Σελίδα 73
16. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	Σελίδα 73

17. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	Σελίδα 74
18. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	Σελίδα 75
19. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	Σελίδα 76
20. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	Σελίδα 77
VI) ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	Σελίδα 79
VII) ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	Σελίδα 93

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑ: Ανδρέας
ΕΠΩΝΥΜΟ: Κατσιμάρδος
ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: Αθανάσιος
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 18/03/1985
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: Ελληνική

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Ιατρική Σ.Σ.Α.Σ. (2002 – 2008)
- Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ. (24/7/2008), Βαθμός Πτυχίου: 7,18/10
- Ονομασία σε Ανθυπολοχαγό Υγειονομικού Ιατρό στις 24/10/2008

ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΕΩΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ: 11/09/2008

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, 27/05/2012)

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Advanced Cardiac Life Support (ACLS) (Φεβρουάριος 2009)

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Καρδιολογίας (2018)
- Απόκτηση τίτλου ειδικότητας καρδιολογίας (28/01/2019)
- Πιστοποίηση από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιαγγειακής Απεικόνισης (EACVI) για το διαθωρακικό ηχωκαρδιογράφημα (European Certification in EACVI Adult Transthoracic Echocardiography) (Μάρτιος 2019)

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΘΕΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Καρδιολόγος στο 216 ΚΙΧΝΕ, Αλεξανδρούπολη

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:

- Εκπαιδευόμενος της Σχολής Εφαρμογής Υγειονομικού (ΣΕΥ), Αθήνα (Οκτώβριος 2008 – Αύγουστος 2009)
- Ιατρός ΣΤΕΠ, Διμοιρίτης Διμοιρίας Περισυλλογής και Αξιωματικός 2^{ου} και 3^{ου} Γραφείου του 79^{ου} Τάγματος Υγειονομικού (79 ΤΥΕΘ), Σάμος (Αύγουστος 2009 – Νοέμβριος 2010)
- Ιατρός Μονάδας του Τάγματος Ειδικής Σύνθεσης Αφγανιστάν (ΤΕΣΑΦ), Καμπούλ (Νοέμβριος 2010 – Απρίλιος 2011)
- Διμοιρίτης Διμοιρίας Υγειονομικού του 2/39 Συντάγματος Ευζώνων (2/39 ΣΕ), Μεσολόγγι (Μάιος 2011 – Οκτώβριος 2012)

- Ειδικευόμενος Παθολογίας στην 'Α Παθολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ (Οκτώβριος 2012 – Νοέμβριος 2014)
- Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στη Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» (Νοέμβριος 2014 – Οκτώβριος 2018)

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Ερευνητικός συνεργάτης στην πολυκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης EU-CERT-ICD (Comparative Effectiveness Research to Assess the Use of Primary ProphylacTic Implantable Cardioverter Defibrillators in Europe)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

(1) Rallidis LS, **Katsimardos A**, Kosmas N, Rallidi T, Kountouri A. Prognostic value of adiponectin in patients with stable coronary artery disease in the era of statins. Eur J Intern Med. 2020;79:118-119

(2) Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, Kotakos C, **Katsimardos A**, Drosatos A, Zolindaki M, Panagiotakos DB. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2018;269:29-34

(3) Rallidis LS, Kiouri E, **Katsimardos A**, Kotakos C. Extreme-risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LDL-cholesterol less than 55 mg/dL. Atherosclerosis. 2018;275:262-264

(4) Rallidis LS, Kotakos C, Tsalavoutas S, **Katsimardos A**, Drosatos A, Rallidi M, Moustaka E, Zolindaki M. Low Serum Free Testosterone Association With Cardiovascular Mortality in Men With Stable CAD. J Am Coll Cardiol. 2018;72(21):2674-2675

(5) Foscolou A, Rallidis LS, Tsirebolos G, Critselis E, **Katsimardos A**, Drosatos A, Chrysohoou C, Tousoulis D, Pitsavos C, Panagiotakos DB. The association between homocysteine levels, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study. Int J Food Sci Nutr. 2019;70(5):603-611

(6) Flevari P, Leftheriotis D, Repasos E, Katsaras D, **Katsimardos A**, Lekakis J. Fluoxetine vs. placebo for the treatment of recurrent vasovagal syncope with anxiety sensitivity. Europace 2017;19(1):127-131

(7) Zabel M, Schlögl S, Lubinski A, Svendsen JH, Bauer A, Arbelo E, Brusich S, Conen D, Cygankiewicz I, Dommasch M, Flevari P, Galuszka J, Hansen J, Hasenfuß G, Hatala R, Huikuri HV, Kenttä T, Kucejko T, Haarmann H, Harden M, Iovlev S, Kääh S, Kaliska G, **Katsimardos A**, Kasprzak JD, Qavooq D, Lüthje L, Malik M, Novotný T, Pavlović N, Perge P, Röver C, Schmidt G, Shalghanov T, Sritharan R, Svetlosak M,

Sallo Z, Szavits-Nossan J, Traykov V, Vandenberg B, Velchev V, Vos MA, Willich SN, Friede T, Willems R, Merkely B, Sticherling C; EU-CERT-ICD Study Investigators. Present criteria for prophylactic ICD implantation: Insights from the EU-CERT-ICD (Comparative Effectiveness Research to Assess the Use of Primary Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators in Europe) project. *J Electrocardiol.* 2019;57S:S34-S39

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

(1) L Rallidis, A Gialeraki, G Tsirebolos, A Drosatos, **A Katsimardos**, G Pavlakis, E Iliodromitis. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in patients with premature myocardial infarction. *ESC Congress 2017, European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 383

(2) L Rallidis, A Triantafyllis, A Drosatos, **A Katsimardos**, C Kotakos, M Zolindaki, P Moutsatsou, E Iliodromitis. Potential candidates for PCSK9 inhibitors among patients with stable coronary artery disease presumed to be on maximally tolerated hypolipidemic treatment. *ESC Congress 2017, European Heart Journal* (2017) 38 (Supplement), 120

(3) L. Rallidis, C. Kotakos, **A. Katsimardos**, A. Drosatos, M. Zolindaki, E. Iliodromitis. Adiponectin is an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease in the era of statins. *ESC Congress 2018, European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 542

(4) L. Rallidis, E. Kiouri, **A. Katsimardos**, C. Kotakos, A. Drosatos, M. Zolindaki, P. Moutsatsou, E. Iliodromitis. Prevalence of familial hypercholesterolaemia and familial combined hyperlipidaemia in very young survivors of myocardial infarction and association with the severity of atheromatous burden. *ESC Congress 2018, European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 1156

(5) L. Rallidis, **A. Katsimardos**, E. Kiouri, C. Kotakos, K. Papagelopoulou, E. Iliodromitis. Extreme risk category: prevalence among patients with stable coronary artery disease and treatment gap in achieving LDL-cholesterol <55 mg/dL. *ESC Congress 2018, European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 296

(6) P Flevari, **A Katsimardos**, D Katsaras, A Dunnink, D Leftheriotis, C Roever, A Tuinenburg, M Vos, M Zabel, T wave alternans in patients with an implanted cardioverter defibrillator: results of spectral and modified moving average method differ considerably. *EHRA Congress 2017, Europace* (2017) 19 (Supplement 3), iii346

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενή είναι μία από τις θεμελιώδεις αρχές της κλινικής καρδιολογίας, είτε αυτή εφαρμόζεται για πρωτογενή πρόληψη είτε για δευτερογενή πρόληψη μετά από ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα. Η προσπάθεια για τελειοποίηση των μέσων που διαθέτουμε για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει οδηγήσει τις τελευταίες δεκαετίες σε μία ατέρμονη έρευνα και αναζήτηση κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων που μπορούν να έχουν αξιόλογη προγνωστική αξία.

Στα πλαίσια αυτής της γενικότερης ερευνητικής δραστηριότητας, υπό το συντονισμό και την επίβλεψη του Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Λουκιανού Ραλλίδη, διεξάγεται για πάνω από δέκα έτη στη Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ» μία ερευνητική προσπάθεια έχοντας ως δεξαμενή ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο που στρατολογήθηκαν από τουλάχιστον τρία μεγάλα νοσοκομεία της Αττικής. Η παρούσα διατριβή αποτελεί μέρος αυτής της ερευνητικής προσπάθειας και στοχεύει στο να αναδείξει την προγνωστική αξία της ρεζιστίνης και της αδιπονεκτίνης (λιπονεκτίνης) σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, μετά από παρακολούθηση των ασθενών για τέσσερα έτη.

Η βοήθεια του κ. Ραλλίδη, ο οποίος υπήρξε και επιβλέπων αυτής της διατριβής, ήταν ανεκτίμητη και συνεχής σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της διατριβής και γι' αυτό τον ευχαριστώ θερμά.

Είμαι επίσης ευγνώμων στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Λεκάκη και τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Παρίση για τη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής, καθώς και στον Διευθυντή της Κλινικής, Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη, ο οποίος επιδεικνύει ακατάπαυστο ζήλο στην εκπαίδευση των νεότερων ιατρών.

Αθήνα, Ιανουάριος 2021
Ανδρέας Κατσιμάρδος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

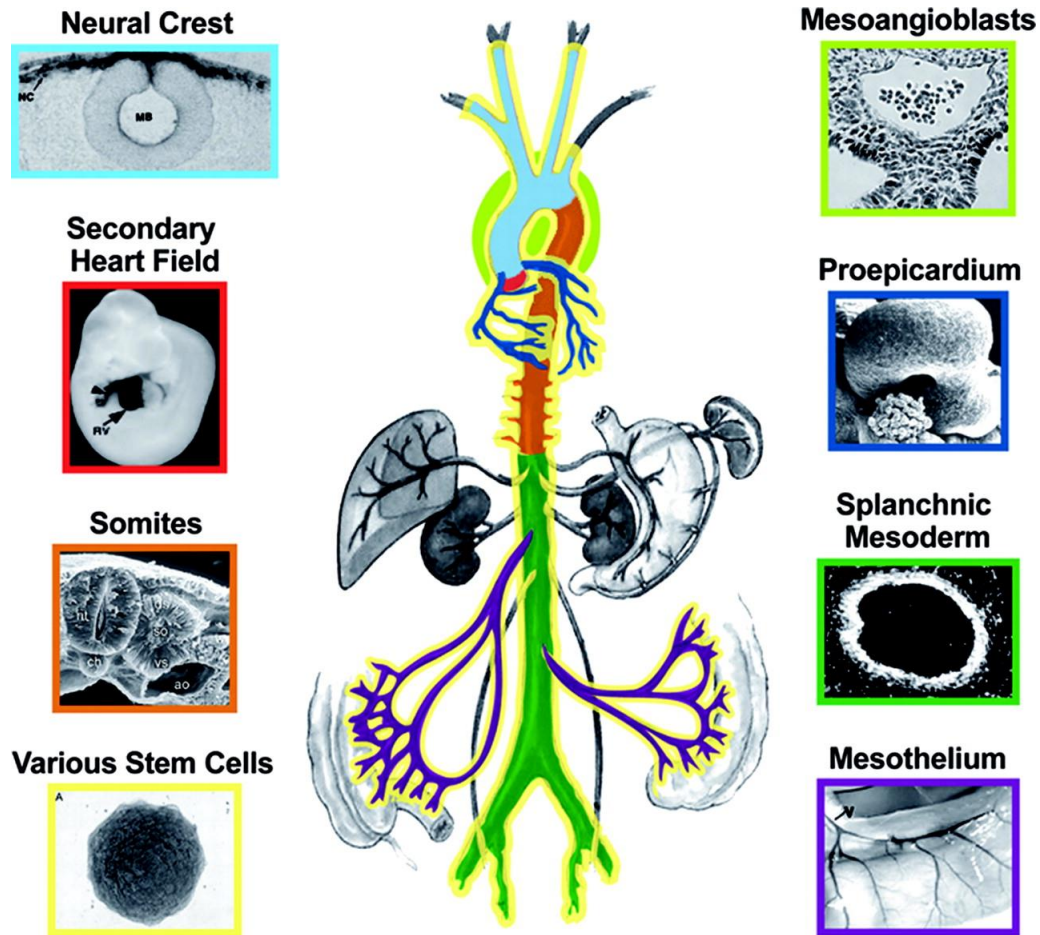
Στο κεφάλαιο αυτό εκτίθεται συνοπτικά η παθοφυσιολογία της αθηροσκληρωτικής νόσου ούτως ώστε να καθίσταται πιο ευχερής η κατανόηση των μηχανισμών δράσης της ρεζιστίνης και της αδιπνονεκτίνης οι οποίοι θα αναλυθούν παρακάτω, στα σχετικά κεφάλαια ^{1,2,3,4,5}.

1.Α. ΘΕΣΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι αθηρωματικές πλάκες δεν εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα σε όλα τα σημεία του αγγειακού δικτύου. Σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι παίζει η εμβρυολογική προέλευση καθώς και ο τρόπος διαφοροποίησης των κυττάρων που βρίσκονται φυσιολογικά στα τοιχώματα των αγγείων και κυρίως των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων. Έτσι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με πρόδρομη μορφή τους αγγειοβλάστες, αν και έχουν όλα κοινή εμβρυολογική προέλευση από τα αιμονησίδια, εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια σε όλη την επιφάνεια του αγγειακού δικτύου. Η αλληλεπίδραση με διαφορετικές κατά τόπους ομάδες κυττάρων φαίνεται να είναι υπεύθυνη για αυτή την ετερογένεια του φαινότυπου.

Η εμβρυολογική προέλευση των λείων μυϊκών κυττάρων δεν είναι ίδια σε όλο το αγγειακό δίκτυο (**Εικόνα 1**). Τα λεία μυϊκά κύτταρα του άπω τμήματος της αορτής και των κάτω άκρων προέρχονται από το μέσο βλαστικό δέρμα, ενώ τα λεία μυϊκά κύτταρα που βρίσκονται στο εγγύς τμήμα της αορτής και μεγάλων κλάδων της, όπως οι καρωτίδες, προέρχονται από το έξω βλαστικό δέρμα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα που βρίσκονται στα στεφανιαία αγγεία προέρχονται από μία ξεχωριστή πηγή, μία δομή του μέσου βλαστικού δέρματος που είναι γνωστή ως προεπικαρδιακό όργανο ⁶.

Σημαντικό ρόλο επίσης για την εντόπιση των αθηρωματικών βλαβών παίζουν και υδροδυναμικές παράμετροι. Οι αθηρωματικές πλάκες είναι πιο πιθανό να εμφανισθούν σε περιοχές με στροβιλώδη ροή παρά σε περιοχές με γραμμική ροή. Τέτοιες περιοχές με στροβιλώδη ροή είναι συνήθως οι διχασμοί των αγγείων. Στις περιοχές με γραμμική ροή παρατηρείται αυξημένη έκφραση γονιδίων που δρουν προστατευτικά έναντι της αθηροσκλήρωσης, όπως η συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου και η δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου. Το μονοξείδιο του αζώτου επάγει την αναστολή του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Ο ρυθμιστικός μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου του VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) καθώς και άλλων γονιδίων που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις.



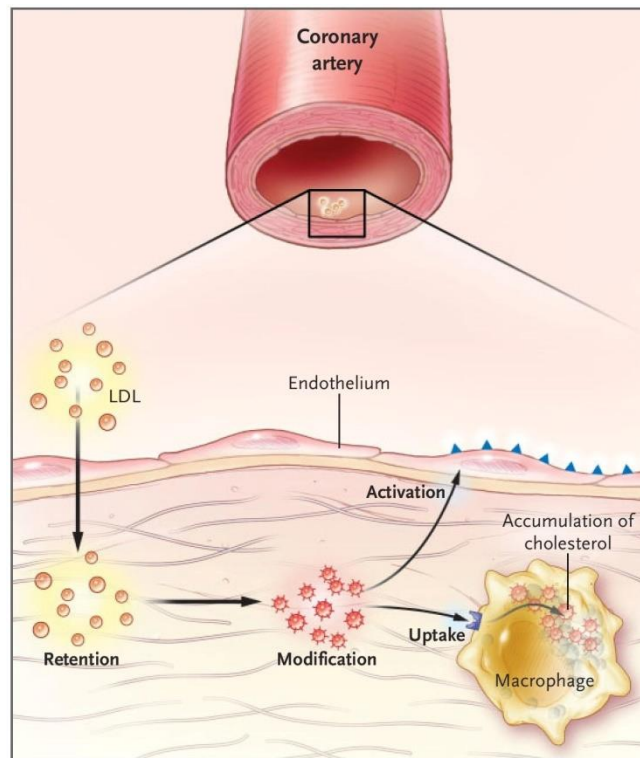
Εικόνα 1. Η ποικιλία στην εμβρυολογική προέλευση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού δικτύου. Το χρώμα του περιγράμματος της κάθε εικόνας στα πλάγια αντιστοιχεί στην περιοχή του αγγειακού δικτύου που έχει το ίδιο χρώμα⁶.

1.B. ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Η εξωκυττάρια συσσώρευση της LDL (low-density lipoprotein) είναι μία πρωταρχική αιτία βλάβης του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων. Όταν υπάρχει περίσσεια κυκλοφορούσας LDL στο αίμα, αυτή αρχίζει να διεισδύει στον έσω χιτώνα των αγγείων και να συσσωρεύεται κατά τόπους, δεσμευόμενη από τις πρωτεογλυκάνες. Τα συσσωρευμένα μόρια LDL στη συνέχεια υφίστανται τροποποίηση είτε με οξείδωση είτε με γλυκοζυλίωση (**Εικόνα 2**).

Άλλα ερεθίσματα του πυροδοτούν την έναρξη της αθηροσκλήρωσης είναι το κάπνισμα, οι αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης και η αρτηριακή υπέρταση. Το κάπνισμα ενισχύει την οξείδωση της LDL, ελαττώνει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο και έχει προθρομβωτική δράση. Οι αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης στο αίμα ασκούν τοξική επίδραση στο ενδοθήλιο, έχουν προθρομβωτική δράση, αυξάνουν τη σύνθεση κολλαγόνου και ελαττώνουν τη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Επίσης η αρτηριακή υπέρταση ευοδώνει την αθηρογένεση μέσω αύξησης της οξειδωτικής καταπόνησης, ελαττωμένης σύνθεσης μονοξειδίου του

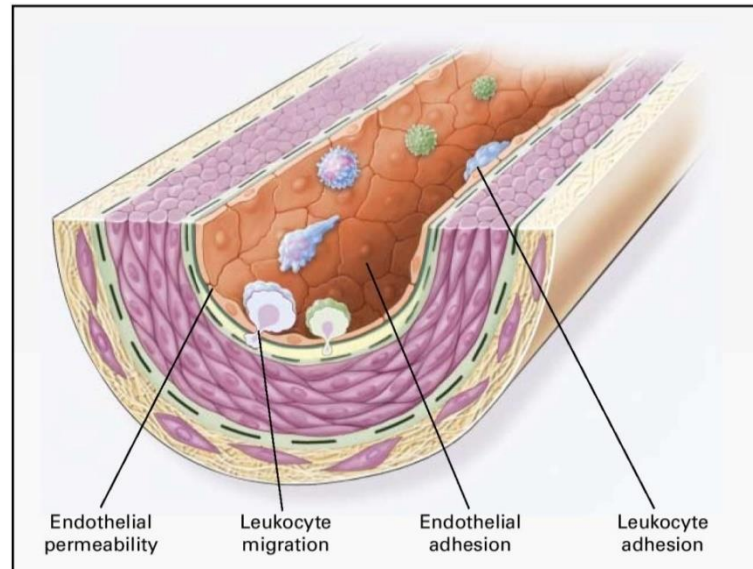
αξώτου και αυξημένης σύνθεσης αγγειοτασίνης II η οποία προάγει την αγγειοσύσπαση και την υπερτροφία του ενδοθηλίου.



Εικόνα 2. Η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας μέσω της διείσδυσης της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα. Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία η περίσσεια της κυκλοφορούσας LDL διεισδύει στο αρτηριακό τοίχωμα και συσσωρεύεται στον έσω χιτώνα των αγγείων, κυρίως σε σημεία που υφίστανται αιμοδυναμική καταπόνηση. Οξειδωτικές και ενζυματικές τροποποιήσεις οδηγούν στην απελευθέρωση λιπιδίων με προφλεγμονώδη δράση που διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα τροποποιημένα σωματίδια LDL φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα κύτταρα που μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα⁵.

Η οξείδωση της LDL προκαλεί την τοπική έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 β (ιντερλευκίνης 1- β) και TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) οι οποίες με τη σειρά τους διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (**Εικόνα 3**). Στα μόρια προσκόλλησης λευκοκυττάρων συγκαταλέγονται το VCAM-1, το ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) και η P-σελεκτίνη. Μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα από το αίμα συνδέονται με τα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Στη συνέχεια διεισδύουν στο τοίχωμα του αγγείου μέσω των συνδέσεων των ενδοθηλιακών κυττάρων. Για την μετακίνηση αυτή των μονοκυττάρων σημαντικό ρόλο παίζουν οι τοπικά παραγόμενοι χημειοτακτικοί παράγοντες όπως η IL-8 (ιντερλευκίνη 8) και ο MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) ο οποίος συνδέεται με τον CCR2 υποδοχέα (C-C chemokine receptor type 2) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων. Η ιντερφερόνη- γ (IFN γ) προάγει τη σύνθεση μίας τριάδας χημειοτακτικών παραγόντων, των IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10), Mig (Monokine induced by gamma interferon) και I-TAC (Interferon-inducible T-cell

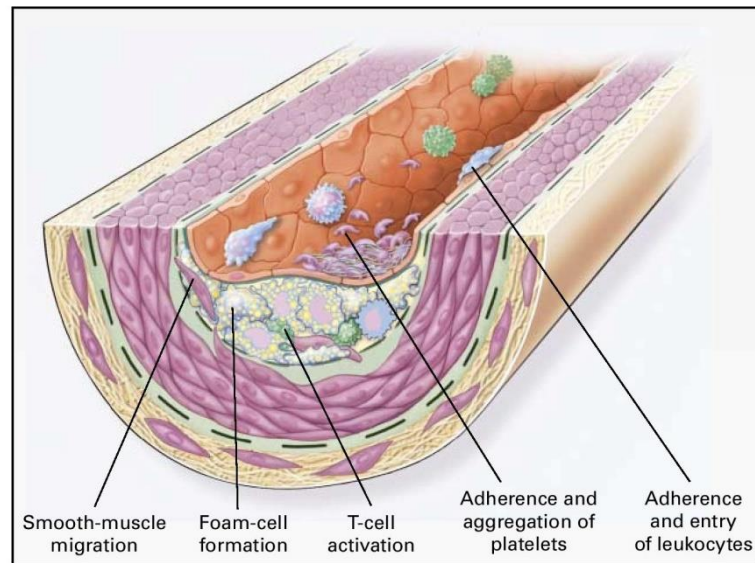
alpha chemoattractant) που συνδέονται με τον υποδοχέα CXCR3 (C-X-C chemokine receptor type 3) των Τ-λεμφοκυττάρων και επάγουν την είσοδό τους στο αγγειακό τοίχωμα. Τέλος, η εοταξίνη συνδέεται με τον υποδοχέα CCR3 (C-C chemokine receptor type 3) των μαστοκυττάρων και επάγει την είσοδό τους στο αγγειακό τοίχωμα.



Εικόνα 3. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην αθηροσκλήρωση. Οι πρωιμότερες αλλαγές που προηγούνται της δημιουργίας των αθηροσκληρωτικών βλαβών συμβαίνουν στο ενδοθήλιο. Αυτές οι αλλαγές συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου στις λιποπρωτεΐνες και σε άλλα συστατικά του πλάσματος, την αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων και την μετανάστευση των λευκοκυττάρων εντός του αρτηριακού τοιχώματος¹.

Τα μονοκύτταρα, αφού διεισδύσουν στον έσω χιτώνα του αγγείου αρχίζουν να φαγοκυτταρώνουν μόρια οξειδωμένης LDL μέσω των σχετικών υποδοχέων που αναγνωρίζουν προϊόντα απόπτωσης κυττάρων και μόρια οξειδωμένης LDL (scavenger receptors, CD36, μακροσιαλίνη). Με την έναρξη της φαγοκυττάρωσης τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα τα οποία με τη σειρά τους, μετά από την ενδοκυτάρια συσσώρευση οξειδωμένης LDL μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα μακροφάγα μπορούν να πολλαπλασιάζονται εντός του έσω χιτώνα του αγγείου μετά από τη διέγερσή τους από τους τοπικά παραγόμενους αυξητικούς παράγοντες M-CSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor), GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) και IL-3 (ιντερλευκίνη 3). Η κατά τόπους συσσώρευση αφρωδών κυττάρων προκαλεί μία πρώιμη μορφή αθηρώματος, τη λιπώδη γράμμωση (**Εικόνα 4**) που δεν εμφανίζει τα χαρακτηριστικά πιο προχωρημένων και επιπλεγμένων μορφών αθηρώματος όπως η ίνωση, η θρόμβωση και η ασβέστωση. Τα αφρώδη κύτταρα, με την απόπτωσή τους και την απελευθέρωση του πλούσιου σε λιπίδια ενδοκυττάρου περιεχομένου τους συμβάλλουν στη δημιουργία του νεκρωτικού πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας. Επίσης με την τοπική παραγωγή κυτταροκινών και προϊόντων οξείδωσης όπως το υποχλωριώδες οξύ, ενισχύουν τη φλεγμονώδη ανταπόκριση. Με την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών συμβάλλουν στην αποδόμηση

της εξωκυττάριας ουσίας και καθιστούν την ινώδη κάψα της αθηρωματικής πλάκας ευάλωτη σε ρήξη. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας εκθέτει τον ιστικό παράγοντα, ο οποίος παράγεται από τα αφρώδη κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, σε επαφή με την κυκλοφορία του αίματος. Ο ιστικός παράγοντας με τη σειρά του είναι ένα ισχυρό έναυσμα για την έναρξη της θρόμβωσης μέσω της εξωγενούς οδού πήξης. Συνδεόμενος ο ιστικός παράγοντας με τον παράγοντα VII τον ενεργοποιεί σε παράγοντα VIIa. Το σύμπλεγμα VIIa-ιστικού παράγοντα στη συνέχεια διεγείρει τον παράγοντα X σε Xa.



Εικόνα 4. Ο σχηματισμός της λιπώδους γράμμωσης. Οι λιπώδεις γραμμώσεις αποτελούνται κυρίως από αφρώδη κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα. Σε μεταγενέστερα στάδια αρχίζουν να συναθροίζονται και λεία μυϊκά κύτταρα¹.

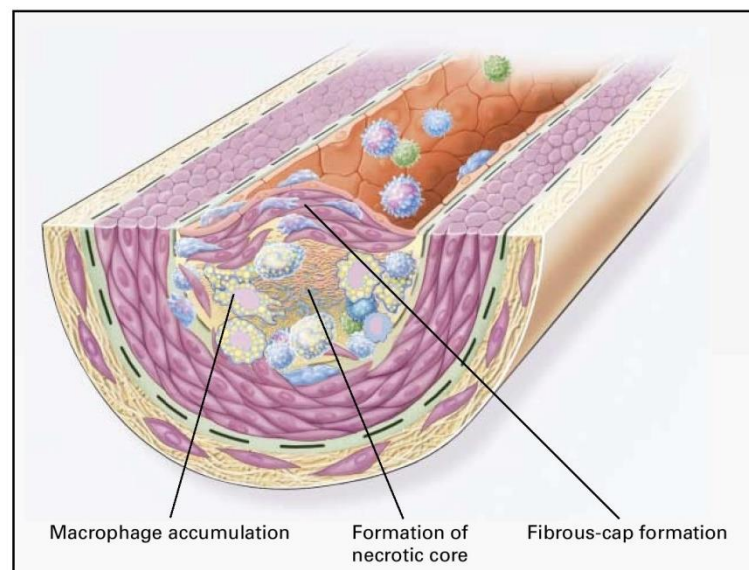
Τα T-λεμφοκύτταρα, αφού διεισδύσουν εντός της έσω στιβάδας του αγγείου έρχονται σε επαφή με αντιγόνα όπως οξειδωμένα μόρια λιποπρωτεϊνών, πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας, μικρόβια τα οποία τους τα παρουσιάζουν τα αφρώδη, τα δενδριτικά και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η επαφή των T-λεμφοκυττάρων τα ενεργοποιεί και αυτά με τη σειρά τους εκκρίνουν διάφορες κυτταροκίνες.

Τα βοηθητικά (CD4) T-λεμφοκύτταρα διαχωρίζονται σε δύο υποπληθυσμούς (Th1 και Th2 υποπληθυσμοί). Ο Th1 υποπληθυσμός εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IFN γ , η λεμφοτοξίνη και ο CD40 συνδέτης (CD40L ή CD154) οι οποίες μπορούν να προάγουν την αποσταθεροποίηση και τη θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας. Ο Th2 υποπληθυσμός εκκρίνει κυτταροκίνες όπως η IL-10 (ιντερλευκίνη 10) που δρουν ανασταλτικά στη φλεγμονώδη διεργασία. Στις αθηρωματικές πλάκες υπερισχύει ο Th1 υποπληθυσμός. Τα κυτταροτοξικά (CD8) T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν τον συνδέτη Fas και άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες και προάγουν την απόπτωση των λείων μυϊκών, των ενδοθηλιακών και των αφρωδών κυττάρων. Ένας τελευταίος υποπληθυσμός T-λεμφοκυττάρων είναι τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs) που εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα μόρια CD4 και CD25

και παράγουν τις IL-10 και TGF- β (Transforming growth factor beta) που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Τα μαστοκύτταρα, μόλις εισέλθουν στον έσω χιτώνα του αγγείου, αποκοκκιώνονται και απελευθερώνουν τον TNF- α , ηπαρίνη – η οποία εκτός από αντιπηκτική δράση έχει και ανασταλτική δράση στα λεία μυϊκά κύτταρα – και τις πρωτεάσες σερίνης τρυπτάση και χυμάση. Οι πρωτεάσες σερίνης ενεργοποιούν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες μετατρέποντας τις αδρανείς (ζυμογόνες) μορφές σε πρωτεολυτικές μορφές. Επιπλέον η χυμάση μπορεί να δημιουργήσει ενεργές μορφές αγγειοτασίνης από την πρόδρομη μορφή τους την αγγειοτασίνη I.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα στη συνέχεια μεταναστεύουν και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται στη θέση του αθηρώματος. Ένα μέρος αυτών στη συνέχεια υφίσταται απόπτωση ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε κυτταροκίνες και της αλληλεπίδρασης με T-λεμφοκύτταρα που συνθέτουν τον Fas συνδέτη. Είναι υπεύθυνα για την παραγωγή μορίων που συνθέτουν την εξωκυττάρια ουσία όπως το κολλαγόνο (τύποι I και III) και διάφορες πρωτεογλυκάνες. Τα ερεθίσματα για την αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου από τα λεία μυϊκά κύτταρα είναι ο PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) και ο TGF- β που εκκρίνονται από αιμοπετάλια και από ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (Tregs). Με την παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας, η λιπώδης γράμμωση μετατρέπεται σταδιακά σε ινολιπώδη βλάβη (**Εικόνα 5**).



Εικόνα 5. Ο σχηματισμός της ινολιπώδους βλάβης. Όσο προοδεύει η διεργασία της αθηροσκλήρωσης και η λιπώδης γράμμωση εξελίσσεται σε ινολιπώδη βλάβη, σχηματίζεται μία ινώδης κάψα που περιχαρακώνει τη βλάβη και εμποδίζει την επαφή της με τον αυλό του αγγείου. Η διαδικασία αυτή αντιπροσωπεύει μία διαδικασία επούλωσης. Η ινώδης κάψα καλύπτει τον νεκρωτικό πυρήνα που αποτελεί ένα μίγμα λευκοκυττάρων, λιπιδίων και προϊόντων της απόπτωσης και της αποδόμησης των κυττάρων¹.

Η αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας από μεταλλοπρωτεϊνάσες διευκολύνει την μετακίνηση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου. Επίσης διευκολύνει τη θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου στα αρχικά στάδια της

αθηρογένεσης. Ως θετική αναδιαμόρφωση του τοιχώματος του αγγείου ορίζεται η επέκταση του αθηρώματος προς τα έξω, έκκεντρα, ούτως ώστε να μην προκαλεί στένωση στον αυλό του αγγείου. Σε μεταγενέστερα στάδια, όταν ο μηχανισμός της θετικής αναδιαμόρφωσης δεν επαρκεί για να αντιροπήσει την επέκταση της αθηρωματικής πλάκας, αυτή αρχίζει να προβάλλει προς τον αυλό του αγγείου και να προκαλεί στένωση (αρνητική αναδιαμόρφωση).

Η σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας από τα λεία μυϊκά κύτταρα φαίνεται να γίνεται σε ώσεις. Επεισόδια ρήξης και θρόμβωσης της αθηρωματικής πλάκας εκθέτουν τα λεία μυϊκά κύτταρα σε μιτογόνους παράγοντες όπως η θρομβίνη που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό τους, ενώ μόρια όπως ο PDGF διεγείρουν την παραγωγή κολλαγόνου.

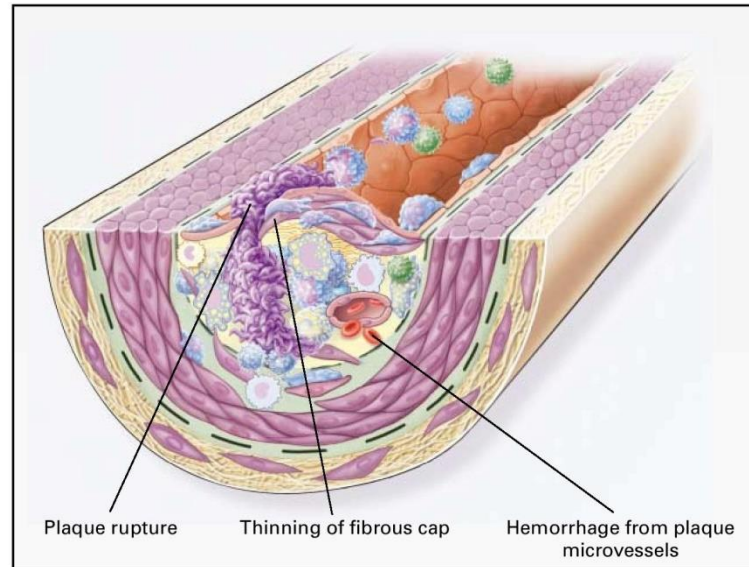
Εντός των αθηρωματικών πλακών παρατηρείται και αγγειογένεση που εξυπηρετεί τη μεταφορά θρεπτικών στοιχείων και οξυγόνου καθώς και τη διήθηση της αθηρωματικής πλάκας από λευκοκύτταρα. Ενδοθηλιακά κύτταρα που μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται εντός της αθηρωματικής πλάκας αποτελούν τα δομικά στοιχεία για την δημιουργία μικροκυκλοφορίας. Παράγοντες όπως ο VEGF (vascular endothelial growth factor), ο PlGF (placental growth factor) και η ογκοστατίνη M διεγείρουν και ευοδώνουν την αγγειογένεση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα δημιουργούμενα αγγεία εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης όπως το VCAM-1 που διευκολύνουν την προσκόλληση λευκοκυττάρων. Τα νεοσχηματισμένα αγγεία είναι εύθραπτα και επιρρεπή στη ρήξη, την αιμορραγία και τη θρόμβωση και μέσω αυτής της διαδικασίας μπορούν να προκαλέσουν νέο πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας.

Σε πιο προχωρημένα στάδια, η ινώδης κάψα που περιβάλλει τον λιπώδη πυρήνα αρχίζει να ασβεστοποιείται. Ενεργό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία έχουν υποληθυσμοί λείων μυϊκών κυττάρων που ενισχύουν την επασβέστωση μέσω της έκκρισης κυτταροκινών όπως οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs).

1.Γ. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Οι κυριότερες επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης είναι η στένωση του αυλού του αγγείου και η θρόμβωση. Η στένωση του αυλού του αγγείου μπορεί να προκαλέσει μέσω της παρεμπόδισης της ροής του αίματος ισχαιμία, ειδικά σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών παροχής αίματος. Χαρακτηρηστικά κλινικά σύνδρομα που οφείλονται σε ισχαιμία είναι η στηθάγχη στη χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο και η διαλείπουσα χωλότητα στην περιφερική αγγειοπάθεια. Όπως προαναφέρθηκε, η στένωση του αυλού του αγγείου είναι αποτέλεσμα της αρνητικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου με προβολή της αθηρωματικής πλάκας προς τα έξω όταν η επέκταση της πλάκας προς τα έξω δεν επαρκεί για τη διατήρηση της βατότητας του αυλού.

Η εμφάνιση θρόμβωσης μπορεί να οφείλεται σε τρεις ξεχωριστούς μηχανισμούς: την ρήξη της ινώδους κάψας, τη διάβρωση του ενδοθηλίου και την αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας (**Εικόνα 6**).



Εικόνα 6. Μηχανισμοί θρόμβωσης της αθηρωματικής πλάκας. Το έναυσμα για το σχηματισμό θρόμβου και την απόφραξη του αγγείου μπορεί να προέλθει από τη ρήξη της ινώδους κάψας, τη διάβρωση του ενδοθηλίου της ινώδους κάψας ή την αιμορραγία εντός της αθηρωματικής πλάκας¹.

Για τη ρήξη της ινώδους κάψας ευθύνεται αφ' ενός η μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου από τα λεία μυϊκά κύτταρα και αφ' ετέρου ο αυξημένος καταβολισμός του από μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-1, MMP-8, MMP-13) που εκκρίνονται από τα μακροφάγα. Η αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου από τα λεία μυϊκά κύτταρα επάγεται μέσω της IFN- γ που εκκρίνεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα επίσης προκαλούν την απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων, ελαττώνοντας έτσι ακόμη περισσότερο την παραγωγή κολλαγόνου στα σημεία της ινώδους κάψας που είναι ευάλωτα για ρήξη. Με αυτούς τους μηχανισμούς, η έκταση της υποκειμένης φλεγμονώδους διεργασίας συνδέεται στενά με τη ρήξη της ινώδους κάψας.

Η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου IV της υποκειμένης θεμέλιας ουσίας με τη βοήθεια μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-14 που με τη σειρά της ενεργοποιεί την MMP-2) συντελούν στην εμφάνιση διαβρώσεων του ενδοθηλίου. Στις περιοχές της διάβρωσης σχηματίζονται τοιχωματικοί θρόμβοι. Ο θρόμβος αυτοί μπορεί να είναι μη αποφρακτικοί και να μην προκαλούν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αιφνίδιο θάνατο. Ωστόσο, μέσω της απελευθέρωσης TGF- β και PDGF από τα αιμοπετάλια, διεγείρουν τα λεία μυϊκά κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται, αυξάνουν την παραγωγή κολλαγόνου και αυξάνουν έτσι το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα παλαιότερων νεκροτομικών μελετών και νεότερων μελετών που έκαναν χρήση της οπτικής συνεκτικής τομογραφίας (OCT), θεωρείται ότι η διάβρωση του ενδοθηλίου οφείλεται στις μέρες μας για το ένα τρίτο των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (κυρίως Non-STEMI), ποσοστό μεγαλύτερο από προγενέστερες καταγραφές. Αιτία για αυτή τη μεταβολή θεωρείται η καλύτερη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου όπως η ελάττωση της LDL χοληστερόλης με στατίνες, που με τη σειρά της έχει ελαττώσει τη συχνότητα ρήξης αθηρωματικών πλακών με πλούσιο λιπώδη πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα.

Όπως προαναφέρθηκε, η διαδικασία της αγγειογένεσης έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αγγείων εντός της αθηρωματικής πλάκας, με εύθρυπτο τοίχωμα και ευάλωτα σε ρήξη και θρόμβωση. Η αιμορραγία και η θρόμβωση εντός της πλάκας προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την αυξημένη συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας.

2. ΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Η αλληλουχία των μοριακών γεγονότων που λαμβάνουν χώρα στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης, μας παρέχει πολλούς φλεγμονώδεις δείκτες οι οποίοι μπορεί να έχουν συσχέτιση με καρδιαγγειακά νοσήματα. Ουσίες επίσης που εκδηλώνουν ενδοκρινική ή παρακρινική δράση και έχουν ρυθμιστικό ρόλο σε διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης μπορεί να έχουν προγνωστική αξία. Σε αυτές συγκαταλέγονται και αρκετές ουσίες από το λιπώδη ιστό, όπως η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η λεπτίνη, ο TNF-α και ο PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1).

Ωστόσο ο προσδιορισμός των επιπέδων αυτών των ουσιών σε κάθε ασθενή μπορεί να μην έχει αξιόλογη κλινική χρησιμότητα εάν αυτές δεν εμφανίζουν κάποια πρόσθετα χαρακτηριστικά. Στα χαρακτηριστικά αυτά συγκαταλέγονται:

- α. η ικανότητα τυποποίησης των αντιδραστηρίων και ελέγχου της μεταβλητότητας στις μετρήσεις.
- β. η ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε σχέση με κλασικούς και καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου.
- γ. η συσχέτιση με καταληκτικά σημεία της καρδιαγγειακής νόσου σε μελέτες παρατήρησης και σε κλινικές δοκιμές.
- δ. να υπάρχουν τιμές αναφοράς για τον γενικό πληθυσμό οι οποίες θα βοηθήσουν στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.
- ε. η ικανότητα για βελτίωση της πρόγνωσης και της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από αυτή που μας παρέχουν οι κλασικοί και καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου.
- στ. η δυνατότητα για γενίκευση της ερμηνείας των αποτελεσμάτων σε ποικίλες πληθυσμιακές ομάδες και
- ζ. το αποδεκτό κόστος των αντιδραστηρίων.

Η συσχέτιση των επιπέδων της ουσίας που προσδιορίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να ποικίλει και να είναι γραμμική ή μη γραμμική. Μπορεί επίσης τα επίπεδα της ουσίας να σχετίζονται απλά με την ύπαρξη ή όχι ενός καρδιαγγειακού νοσήματος, χωρίς να είναι σε θέση να προσδιορίσουν τη βαρύτητά του. Στην ερμηνεία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων οφείλουμε επίσης να λάβουμε υπόψη το αν η προσδιοριζόμενη ουσία αποτελεί ένα σημαντικό βήμα της αθηρωματικής διεργασίας ή απλά ένα έμμεσο δείκτη της υποκείμενης αθηροσκλήρωσης. Προσοχή χρειάζεται να δώσουμε επίσης στα καταληκτικά σημεία τα οποία έχουν αξιολογηθεί σε διάφορες μελέτες. Πρέπει να μπορούμε να διακρίνουμε αν η προσδιοριζόμενη ουσία σχετίζεται

με οξείες ή πιο χρόνιες εκφάνσεις της νόσου (π.χ. οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έναντι της σταθερής στεφανιαίας νόσου), αν η προγνωστική της αξία έχει διαπιστωθεί μέσα από βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών και αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα μπορούν να μας πληροφορήσουν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή για ενδεχόμενη τροποποίηση της πρόγνωσης του ασθενή μετά από κάποια θεραπευτική παρέμβαση ⁷.

3. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ – ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

3.A. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Στις αρχικές δημοσιεύσεις από διάφορες ομάδες ερευνητών που ταυτοποίησαν το μόριο της αδιπονεκτίνης (λιπονεκτίνης), αυτή περιγράφονταν με διάφορες ονομασίες όπως AdipoQ ⁸, Acrp30 (adipocyte complement – related protein of 30kDa) ⁹, GBP28 (gelatin binding protein 28) ¹⁰ και apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) ¹¹. Η αδιπονεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη που αποτελείται από 244 αμινοξέα και έχει παρόμοια δομή με τους τύπους VIII και X του κολλαγόνου καθώς και με τον παράγοντα C1q του συμπληρώματος. Το μοριακό της βάρος υπολογίζεται στα 30 kDa. Είναι η πρωτεΐνη που εκκρίνεται στις μεγαλύτερες ποσότητες από τον λιπώδη ιστό και σε αντίθεση με άλλες λιποκίνες (λεπτίνη, TNF-α, PAI-1) τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι αντιστρόφως ανάλογα με την ύπαρξη και το μέγεθος της παχυσαρκίας. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα που αναφέρθηκαν αρχικά σε υγιή, μη παχύσαρκα άτομα ήταν $8,9 \pm 5,4$ μg/mL (με εύρος από 1,9 έως 17 μg/mL) στον Ιαπωνικό πληθυσμό, με τα επίπεδα στο πλάσμα των ανδρών ($7,7 \pm 3,1$ μg/mL) να είναι σημαντικά χαμηλότερα απ' ό,τι αυτά των γυναικών ($10,6 \pm 7,3$ μg/mL) ¹².

Τα μόρια της αδιπονεκτίνης συνθέτουν τριμερή και εξαμερή που θεωρούνται ως οι μορφές χαμηλού μοριακού βάρους (LMW μορφές) ή δωδεκαμερή που θεωρούνται οι μοριακές μορφές υψηλού μοριακού βάρους (HMW μορφές) ¹³. Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η υψηλού βάρους μοριακή μορφή είναι αυτή που αλληλεπιδρά με πολλά υποστρώματα, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα οποία αναστέλλει το μηχανισμό της απόπτωσης μέσω της ενεργοποίησης της AMP κινάσης (AMPK) ¹⁴.

3.B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

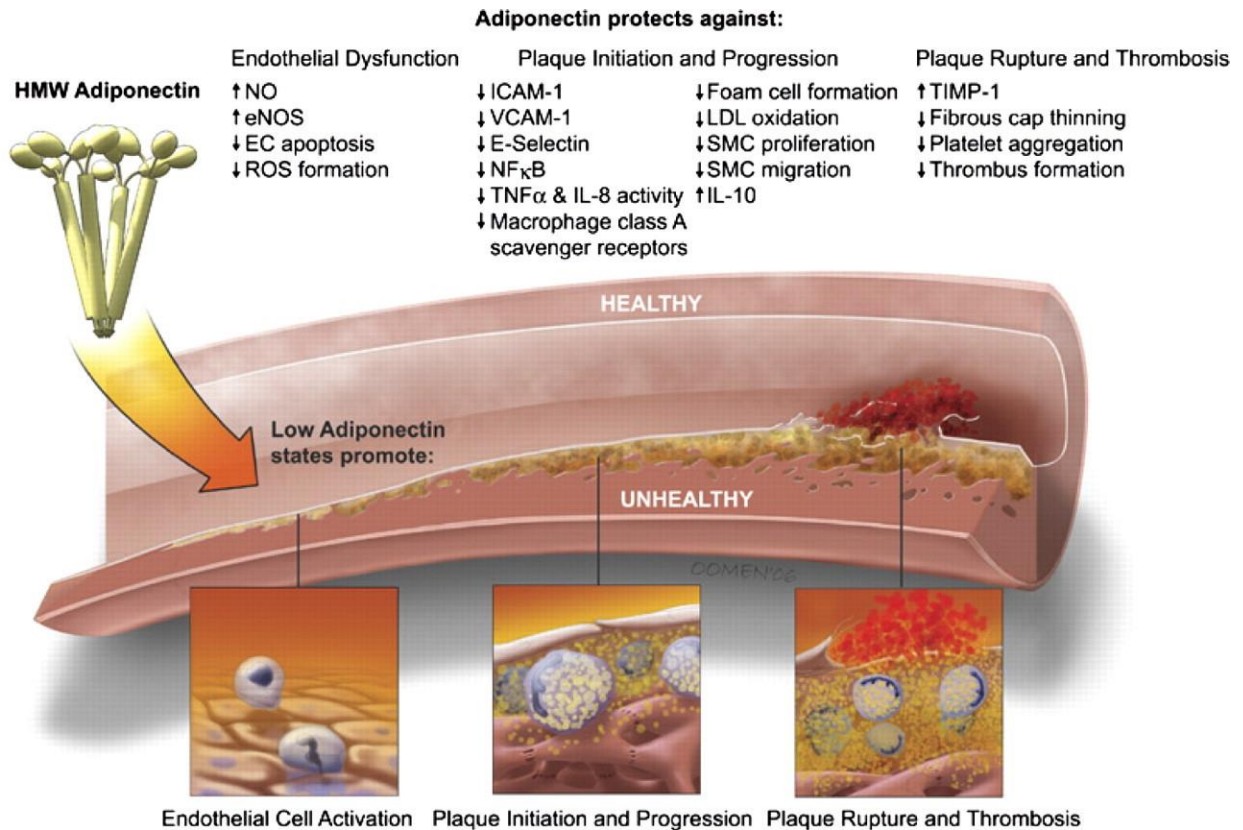
Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης αναστέλλουν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την προκαλούμενη από τον TNF-α έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) καθώς και την προσκόλληση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ¹⁵. Η τροποποιημένη ενδοθηλιακή λειτουργία λόγω φλεγμονώδους ανταπόκρισης σε διάφορες κυτοκίνες (TNF-α, IL-1β) θεωρείται ως ένα κρίσιμο βήμα στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης καθώς τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1 που εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων διευκολύνουν την προσκόλληση μονοκυττάρων. Στη συνέχεια

η μετανάστευση και η συσσώρευση των μονοκυττάρων στις αθηροσκληρωτικές βλάβες μεσολαβείται από χημειοτακτικές κυτοκίνες (χυμοκίνες) όπως η MCP-1 ².

Περαιτέρω έρευνα οδήγησε στη διαπίστωση ότι η αδιπνονεκτίνη αναστέλλει μέσω ενός cAMP-εξαρτώμενου μηχανισμού τη διέγερση του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ από τον TNF-α στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η αναστολή αυτή διαμεσολαβείται μέσω της αναστολής της φωσφορυλίωσης του IκΒ-α κυτταροπλασματικού αναστολέα (kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha) από τον TNF-α ¹⁶. Ο NF-κΒ παράγοντας εμπλέκεται στη μεταγραφική ρύθμιση των γονιδίων των μορίων προσκόλλησης όπως τα ICAM-1, VCAM-1 και η E-σελεκτίνη. Πειράματα σε ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν δείξει ότι η αδιπνονεκτίνη αναστέλλει την επαγόμενη από τον TNF-α παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-8, η οποία διαμεσολαβείται από τον NF-κΒ. Και στην περίπτωση αυτή η αναστολή της φωσφορυλίωσης του IκΒ-α κυτταροπλασματικού αναστολέα από τον TNF-α φαίνεται να εμπλέκεται στην αναστολή της δράσης του NF-κΒ ¹⁷.

Η κατασταλτική επίδραση της αδιπνονεκτίνης στα μακροφάγα αναδείχθηκε μέσω της ανασταλτικής ρύθμισης στην ανάπτυξη των μυελομονοκυτταρικών προγεννητόρων και της αναστολής της φαγοκυττάρωσης και της έκφρασης του TNF-α από τα ώριμα μακροφάγα ¹⁸. Η αδιπνονεκτίνη επίσης μετριάζει τη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα καταστέλλοντας την έκφραση επιφανειακών υποδοχέων κλάσης A (class A macrophage scavenger receptors - MSR) και με αυτό τον τρόπο παρεμποδίζει την ενδοκυττάρια συσσώρευση οξειδωμένης LDL. Η βλάβη του ενδοθηλίου προάγει τη συσσώρευση της αδιπνονεκτίνης στον υπενδοθηλιακό χώρο και ευοδώνει τη δράση της στα μακροφάγα ¹⁹. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της αδιπνονεκτίνης επίσης εκφράζονται μέσω της διέγερσης της παραγωγής IL-10 από τα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Η IL-10 είναι ικανή να αναστείλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IFN-γ και να προάγει την παραγωγή μίας άλλης αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης, του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA) ²⁰. Η επαγόμενη από την αδιπνονεκτίνη αύξηση της παραγωγής της IL-10 από τα μακροφάγα, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του TIMP-1 (ιστικός αναστολέας των μεταλλοπρωτεϊνών). Οι ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) αναστέλλουν την αποδόμηση των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs). Αυτή η αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας είναι κριτικής σημασίας για τις αθηροσκληρωτικές πλάκες καθώς τις καθιστά ευάλωτες και επιρρεπείς για ρήξη ²¹.

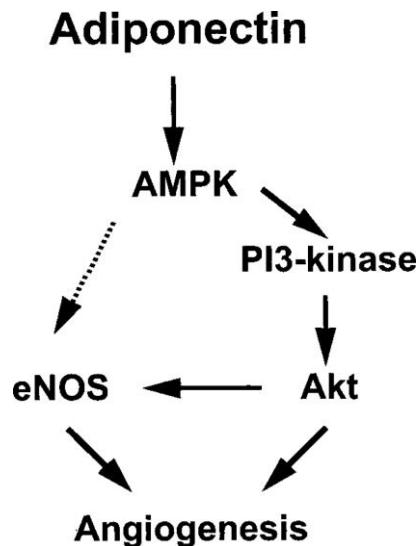
Τα αφρώδη κύτταρα και τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες όπως ο PDGF-BB (Platelet-Derived Growth Factor – BB) οι οποίοι διεγείρουν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων εντός της αθηρωματικής πλάκας. Η αδιπνονεκτίνη καταστέλλει την επίδραση του PDGF-BB στα λεία μυϊκά κύτταρα, αναστέλλοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό τους και πιθανώς επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο και την αναδιαμόρφωση του αγγείου ²² **(Εικόνα 7)**.



Εικόνα 7. Συνοπτική απεικόνιση των δράσεων της αδιπονεκτίνης. Η αδιπονεκτίνη φαίνεται να ασκεί προστατευτικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης. NO: nitric oxide, eNOS: endothelial NO synthase, EC: endothelial cell, ROS: reactive oxygen species, TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin, SMC: smooth muscle cell, HMW: high-molecular weight, TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinase-1²³.

3.Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Πειραματικά δεδομένα από *in vivo* και *in vitro* μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι η αδιπονεκτίνη προάγει την αγγειογένεση μέσω της μετανάστευσης ενδοθηλιακών κυττάρων και του σχηματισμού του αυλού των νέων αγγείων. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης ξεκινά με την ενεργοποίηση μέσω φωσφορυλίωσης της AMPK (AMP-activated protein kinase) από την αδιπονεκτίνη (**Εικόνα 8**). Η AMPK μέσω της PI3-κινάσης (Phosphatidylinositol 3-kinase) ενεργοποιεί μέσω φωσφορυλίωσης την πρωτεϊνική κινάση Akt (γνωστή και ως πρωτεϊνική κινάση B). Η Akt με τη σειρά της επάγει τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της eNOS (συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου). Η AMPK φαίνεται επίσης ότι προκαλεί και απευθείας φωσφορυλίωση της eNOS, αν και η απευθείας ενεργοποίηση της eNOS φαίνεται να είναι ήσσονος σημασίας²⁴. Ο μηχανισμός αυτός της αγγειογένεσης ενδέχεται να διαδραματίζει ρόλο στη δημιουργία παράπλευρης κυκλοφορίας σε ισχαιμικές περιοχές του μυοκαρδίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι η AMPK φαίνεται να έχει αυξημένη δραστηριότητα και συμμετοχή στην αγγειογένεση σε συνθήκες υποξίας²⁵.



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού με τον οποίο η αδιπονεκτίνη επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγει την αγγειογένεση ²⁴.

3.Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. *In vivo* και *in vitro* πειράματα έχουν δείξει ότι η αδιπονεκτίνη αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την πρόσληψη γλυκόζης και ελαττώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μύες, αυξάνοντας την έκφραση μορίων όπως το CD36, η acyl-CoA οξειδάση (ACO) και η UP2 (uncoupling protein 2) μέσω αυξημένης δραστηριότητας του PPAR- α συνδέτη (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha). Στο ήπαρ, η έκφραση μορίων όπως το CD36, αντί να αυξηθεί, ελαττώνεται και ως εκ τούτου ελαττώνεται η πρόσληψη λιπαρών οξέων από τα ηπατοκύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ελαττωμένα ενδοκυττάρια επίπεδα τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα. Επίσης, η γλυκονεογένεση στο ήπαρ ελαττώνεται ^{26,27,28}. Σε όλες τις προαναφερθείσες δράσεις της αδιπονεκτίνης το κοινό μονοπάτι κυτταρικής σηματοδότησης εμπλέκει την ενεργοποίηση της 5'-AMP- ενεργοποιημένης κινάσης (AMPK) ²⁹. Τα ιστικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων τα οποία ελαττώνονται από τις δράσεις της αδιπονεκτίνης είναι ο συνδετικός κρίκος με την αντίσταση στην ινσουλίνη. ³⁰. Τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μύες οδηγούν στη φωσφορυλίωση σερίνης και θρεονίνης των υποδοχέων ινσουλίνης, σε ελαττωμένη ενεργοποίηση της κινάσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3, σε ελαττωμένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης μεταφοράς γλυκόζης 4 (GLUT-4) και σε ελαττωμένη εισροή γλυκόζης στα κύτταρα ³¹.

3.Ε. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης διακρίνονται στους AdipoR1 και στους AdipoR2 υποδοχείς. Οι AdipoR1 υποδοχείς βρίσκονται σε πολλούς ιστούς και ειδικά στους σκελετικούς μύες βρίσκονται σε μεγάλη αφθονία. Οι AdipoR2 υποδοχείς εντοπίζονται

κυρίως στο ήπαρ. Η έκφραση και των δύο υποδοχέων ελαττώνεται μετά από επίδραση της ινσουλίνης και σε παχύσαρκα άτομα. Οι AdipoR1 υποδοχείς εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της AMPK ενώ οι AdipoR2 υποδοχείς εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και στην αύξηση έκφρασης του PPAR- α συνδέτη ^{32,33}.

3.ΣΤ. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΑΠΟ ΟΡΜΟΝΕΣ, ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αδιπονεκτίνης υπόκεινται σε ρύθμιση από αρκετές ορμόνες, κυτοκίνες και φάρμακα. Η ινσουλίνη ελαττώνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Ανασταλτική επίδραση στη ρύθμιση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης έχουν επίσης οι κατεχολαμίνες, τα γλυκοκορτικοειδή, ορισμένες κυτοκίνες (TNF α , IL-6), η προλακτίνη, η αυξητική ορμόνη και τα ανδρογόνα ³⁴. Αντίθετα, οι θειαζολιδινεδιόνες (PPAR α αγωνιστές) ³⁵ και η φαινοφιμπράτη (PPAR γ αγωνιστής) ³⁶ αυξάνουν την έκφραση της αδιπονεκτίνης. Επίσης η λοσαρτάνη ³⁷, η ραμιπρίλη ³⁸ και νεότεροι β -αναστολείς όπως η νεμπιβολόλη ³⁹ συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης.

3.Ζ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η σχέση της αδιπονεκτίνης με τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει μελετηθεί σε ένα ευρύ φάσμα πληθυσμών που καλύπτουν όλη τη φυσική πορεία της αθηροσκλήρωσης, από τον ασυμπτωματικό υγιή πληθυσμό έως και τους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικής αιτιολογίας. Αδρά οι κλινικές μελέτες μπορούν να διακριθούν σε μελέτες που αφορούν το γενικό πληθυσμό, σε μελέτες όπου η στρατολόγηση των ασθενών έγινε στην οξεία φάση ενός καρδιαγγειακού συμβάματος (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου) ή ταυτόχρονα με τη διενέργεια κάποιας επεμβατικής πράξης (π.χ. στεφανιογραφία) και σε μελέτες που αφορούν χρονίως πάσχοντες ασθενείς με τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μία προοπτική μελέτη που αφορούσε υγιείς άνδρες ηλικίας 40 – 75 ετών, με μία περίοδο παρακολούθησης 6 ετών, έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου. Επίσης παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση με τη CRP (C-reactive protein), τα τριγλυκερίδια, τα επίπεδα HbA1c (hemoglobin A1c) και το δείκτη μάζας σώματος και μία θετική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη και τη σωματική δραστηριότητα ⁴⁰.

Σε μία ομάδα ασθενών που παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία και πληρούσαν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου αλλά είχαν ελεύθερο ιστορικό για σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού στεφανιαία νόσο ⁴¹. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία λόγω σταθερής στηθάγχης σε συνδυασμό με απεικόνιση με ενδοστεφανιαίο υπέρηχο (IVUS) και οπτική συνεκτική τομογραφία (OCT), τα αθηρώματα με λεπτή ινώδη κάψα ήταν περισσότερα σε ασθενείς με χαμηλές τιμές αδιπονεκτίνης. Επιπλέον, οι ασθενείς που παρουσίαζαν αθηρώματα με

λεπτή ινώδη κάψα σε περισσότερα από ένα αγγεία είχαν ακόμα πιο χαμηλά επίπεδα αδιπνονεκτίνης συγκριτικά με τους ασθενείς που τα παρουσίαζαν σε ένα μόνο αγγείο ⁴².

Ο Nakamura και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά οι αιμοληψίες διενεργήθηκαν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο για το αρχικό σύμβαμα. Τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και με και με ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ⁴³. Ο Otsuka και οι συνεργάτες του επίσης μελέτησαν ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο ή με σταθερή στηθάγχη με διενέργεια της αιμοληψίας μόλις πριν την επείγουσα στεφανιογραφία ή νωρίς το πρωί εάν η στεφανιογραφία ήταν προγραμματισμένη. Τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης ήταν αντιστρόφως ανάλογα με την ευαλωτότητα της αθηρωματικής πλάκας ⁴⁴. Ο Kojima και οι συνεργάτες του συνέκριναν τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης σε άνδρες και σε γυναίκες με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αμέσως μετά την εισαγωγή και πριν την έξοδο από το νοσοκομείο και μελέτησαν τη συσχέτιση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης και των μεταβολών στη συγκέντρωση της στο πλάσμα με μελλοντικά μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα ελαττωμένα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης στους άνδρες και η προοδευτική μείωση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης στις γυναίκες μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου συσχετιζόνταν με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά την περαιτέρω παρακολούθηση. Επίσης διαπιστώθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις αδιπνονεκτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών, με τα χαμηλότερα επίπεδα να παρατηρούνται στους άνδρες ⁴⁵.

Η προγνωστική αξία της αδιπνονεκτίνης έχει μελετηθεί και σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Σε μία προοπτική μελέτη ασθενών οι οποίοι παραπέμφθηκαν για στεφανιογραφία και με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 5,45 έτη, τα υψηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης συσχετιζόνταν με υψηλότερη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα. Η θνητότητα ήταν αυξημένη τόσο στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο όσο και σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Υψηλή ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα επίσης αναφέρθηκε σε ασθενείς με το συνδυασμό υψηλών τιμών αδιπνονεκτίνης με υψηλά επίπεδα NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) ή με σοβαρά επηρεασμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας ⁴⁶. Ο Cavusoglu και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν σε μία προοπτική μελέτη με διάρκεια παρακολούθησης 24 μηνών, άνδρες ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή NSTEMI-ACS (Non-ST segment elevation acute coronary syndrome). Η αιμοληψία για τη μέτρηση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης διενεργούνταν πριν τη στεφανιογραφία. Τα υψηλά επίπεδα αδιπνονεκτίνης συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή και για ολική θνητότητα στον πληθυσμό με NSTEMI-ACS. Τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με κλινική εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας κατά την προσέλευσή τους. Η αδιπνονεκτίνη δεν ήταν ικανή να προβλέψει την καρδιακή και την ολική θνητότητα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ⁴⁷. Σε αντίθεση με την επαρκώς τεκμηριωμένη προγνωστική αξία της υψηλής LDL χοληστερόλης, των υψηλών τιμών τριγλυκεριδίων και της χαμηλής HDL χοληστερόλης, τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης δεν είχαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μία ομάδα ασθενών με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο ⁴⁸.

Τα υψηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης έχουν επίσης συσχετισθεί με υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα σε μία μελέτη ασθενών με στεφανιαία νόσο που είχαν παραπεμφθεί για στεφανιογραφία ⁴⁹. Η προγνωστική αξία της αδιπνονεκτίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και διατηρημένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας έχει μελετηθεί στη μελέτη AtheroGene ⁵⁰. Τα αυξημένα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης είχαν προγνωστική αξία όσον αφορά τη θνητότητα και τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η προγνωστική αξία της αδιπνονεκτίνης ήταν λιγότερο ισχυρή. Τα επίπεδα του NT-proBNP εξασθένησαν την προγνωστική αξία της αδιπνονεκτίνης όταν συνυπολογίσθηκαν στη στατιστική επεξεργασία. Αντιθέτως, σε μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων που συμπεριέλαβε ασθενείς με προηγούμενο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και με την αιμοληψία να διενεργείται 4 – 6 έτη μετά το αρχικό συμβάν, η αδιπνονεκτίνη δεν ήταν σε θέση να προβλέψει νέα καρδιαγγειακά συμβάματα όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ⁵¹.

Η μελέτη Heart and Soul στρατολόγησε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο με την προϋπόθεση ότι δεν είχαν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τους τελευταίους έξι μήνες. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης είχαν υψηλότερη θνητότητα και αυξημένες πιθανότητες για νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Η πιθανότητα για νέο έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν ίση για τους ασθενείς με υψηλές και με χαμηλές τιμές αδιπνονεκτίνης. Η προκλητή ισχαιμία όπως εκτιμήθηκε με ηχωκαρδιογραφία φόρτισης, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, η διαστολική δυσλειτουργία, τα υψηλά επίπεδα NT-proBNP και ο χαμηλός ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν πιο συχνά σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αδιπνονεκτίνης ⁵². Σε μία προοπτική μελέτη ασθενών – μαρτύρων, ο Hascoet και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης, είτε έπασχαν από στεφανιαία νόσο είτε δεν είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο, παρουσίαζαν υψηλότερη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα. Τα υψηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης προσδιορίσθηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο η αδιπνονεκτίνη συνδεόταν με τη θνητότητα ακόμα και μετά από προσαρμογή ως προς το κλάσμα εξώθησης ⁵³. Η Pratesi και οι συνεργάτες της δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη με ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, εκ των οποίων αρκετοί είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή επηρεασμένη συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας, ενώ ορισμένοι ήταν άνω των 75 ετών. Η ολική θνητότητα ήταν 6 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με επίπεδα αδιπνονεκτίνης πάνω από 13,2 ng/mL. Αυτοί οι ασθενείς ήταν πιο ηλικιωμένοι, με μικρότερο δείκτη μάζας σώματος, με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης, υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP, χειρότερη λειτουργική κατάσταση (υψηλότερη κλάση κατά NYHA), περισσότερες συννοσηρότητες (χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη και eGFR) και ήταν πιο συχνά γυναίκες ⁵⁴.

Τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης στο πλάσμα έχουν μετρηθεί σε διαδοχικά δείγματα αίματος που λήφθηκαν τον πρώτο, τον τέταρτο και το δωδέκατο μήνα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη PROVE IT-TIMI 22. Παρατηρήθηκε μία συνεχής αύξηση της αδιπνονεκτίνης η οποία ήταν άσχετη με το σκέλος της μελέτης στο οποίο είχαν κατανεμηθεί οι ασθενείς (μέτρια υπολιπιδαιμική

αγωγή με πραβαστατίνη ή εντατική υπολιπιδαιμική αγωγή με ατορβαστατίνη). Επίπεδα αδιπνεκτίνης πάνω από το μέσο όρο συσχείζονταν με υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο, έμφραγμα ή καρδιακή ανεπάρκεια ⁵⁵. Σε μία άλλη μελέτη, τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης και του BNP προσδιορίστηκαν κατά τη διάρκεια του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και μετά από επτά εβδομάδες. Οι τιμές της αδιπνεκτίνης και του BNP παρουσίαζαν θετική συσχέτιση τόσο στις αρχικές μετρήσεις όσο και στις μετρήσεις μετά από επτά εβδομάδες. Η αύξηση των επιπέδων της αδιπνεκτίνης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενές σύμβαμα (θάνατος, επανεισαγωγή για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή καρδιακή ανεπάρκεια), αν και η στατιστική σημασία των διακυμάνσεων της αδιπνεκτίνης εξασθένησε όταν λήφθηκαν υπόψη οι τιμές του BNP ⁵⁶.

3.Η. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ, ΦΥΛΟ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΚΑΙ Η ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥΣ

Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας αδιπνεκτίνης είναι μεγαλύτερα στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες. Αυτή η διαφορά αποδίδεται στην αναστολή που προκαλεί η τεστοστερόνη στην έκκριση αδιπνεκτίνης από τα λιποκύτταρα ⁵⁷. Σταθερό εύρημα ήταν επίσης από αρκετούς ερευνητές η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της αδιπνεκτίνης με το σωματικό βάρος, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την περιφέρεια μέσης, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), την ευαισθησία στην ινσουλίνη (HOMA-IR), τη γλυκόζη νηστείας, την ινσουλίνη, τα τριγλυκερίδια, την κρεατινίνη, την κάθαρση κρεατινίνης, το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) και το κλάσμα εξώθησης.

Αντίθετα, τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με τη λευκή φυλή, την ηλικία, την HDL χοληστερόλη, τα επίπεδα NT-proBNP και τη συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας. Διφορούμενα ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορά τη συσχέτιση της αδιπνεκτίνης με την ολική χοληστερόλη, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP), την LDL χοληστερόλη και τη λιποπρωτεΐνη α [Lp(a)] ^{12,43,46,47,48,49,52,53,54,55,58,59}.

Η αδιπνεκτίνη επίσης εμφανίζει θετική συσχέτιση με την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ⁶⁰. Έχει διαπιστωθεί ότι η αδιπνεκτίνη προάγει την παραγωγή IL-6 μέσω του STAT3 μεταγραφικού παράγοντα (Signal transducer and activator of transcription 3) σε καρδιακούς ινοβλάστες ενήλικων ποντικών ⁶¹. Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα δεικνύουν ότι χαμηλά επίπεδα αδιπνεκτίνης έως και 1 μg/mL είναι ικανά να προάγουν την παραγωγή TNF-α και IL-6 από ανθρώπινα και ζωικά μακροφάγα. Επακόλουθη έκθεση των μακροφάγων σε υψηλότερη συγκέντρωση αδιπνεκτίνης (10 μg/mL) μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη παραγωγή TNF-α και IL-6. Επανειλημμένη έκθεση των μακροφάγων σε υψηλή συγκέντρωση αδιπνεκτίνης μπορεί να προκαλέσει ανοχή στην αδιπνεκτίνη και σε άλλα προφλεγμονώδη ερεθίσματα και έτσι να εξασθενίσει τυχόν προφλεγμονώδη δράση της αδιπνεκτίνης. Αυτά τα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι διακυμάνσεις στα επίπεδα της αδιπνεκτίνης μπορούν να

διαταράζουν την ανοχή των μακροφάγων στην αδιπονεκτίνη και να ευοδώσουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις της αδιπονεκτίνης⁶².

Η νεφρική λειτουργία εκπίπτει προοδευτικά με την πρόοδο της ηλικίας ενώ τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης έχουν ανάστροφη συσχέτιση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το άζωτο ουρίας αίματος (Blood Urea Nitrogen – BUN) και η αδιπονεκτίνη αυξάνουν με την ηλικία και το BUN έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι αυτή η συσχέτιση αντανακλά αλλαγές στην κάθαρση και το μεταβολισμό της αδιπονεκτίνης, αν και αναγνωρίσθηκε ότι οι παρατηρούμενες συσχετίσεις μπορεί να έχουν ένα πιο σύνθετο υπόστρωμα⁶³.

Τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετισθεί και με κλινικά σημεία καχεξίας (χαμηλός ΔΜΣ, ακούσια απώλεια βάρους, χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, χαμηλός FEV1) τόσο σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια όσο και σε άτομα χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και έχουν συσχετισθεί με αυξημένη ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα⁶⁴.

Από τη στιγμή που τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης έχουν συσχετισθεί με τα επίπεδα του BNP (B-type natriuretic peptide) στο πλάσμα υγιών ατόμων χωρίς κλινικές ενδείξεις που να υποδηλώνουν καρδιακή ανεπάρκεια, υποτέθηκε ότι η καχεξία δεν είναι η αιτία της αυξημένης σύνθεσης αδιπονεκτίνης⁶⁵. Επίσης, ενώ η αδιπονεκτίνη παρουσίαζε μέτρια συσχέτιση με την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου σε μία ομάδα ανδρών με ηλικία μεταξύ 40 και 59 ετών⁶⁶, η συσχέτιση γίνονταν πιο εμφανής και θετική με τη στεφανιαία νόσο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την ολική θνητότητα όταν μελετήθηκε μετά από 20 έτη παρακολούθησης σε άτομα από την ίδια ομάδα που η ηλικία τους πλέον κυμαίνονταν μεταξύ 60 και 79 ετών. Σημειωτέον ότι στον πιο ηλικιωμένο πληθυσμό η αδιπονεκτίνη παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα NT-proBNP⁶⁷. Αυτά τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η υποκείμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, ακόμα και στην υποκλινική της μορφή, μπορεί να εμπλέκεται στην αύξηση της έκκρισης της αδιπονεκτίνης.

Η σχέση μεταξύ των νατριουρητικών πεπτιδίων και της έκκρισης της αδιπονεκτίνης διαφωτίσθηκε ακόμα παραπάνω με *in vitro* μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις. Τα νατριουρητικά πεπτίδια (ANP και BNP) αύξησαν την παραγωγή αδιπονεκτίνης από ανθρώπινα λιποκύτταρα μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) ως ενδιάμεσου αγγελιαφόρου *in vitro*. Επίσης η ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδρασμένου ANP σε ασθενείς που είχαν εισαχθεί στον νοσοκομείο λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αύξησε τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα⁶⁸. Έχει προταθεί ότι η μεσολαβούμενη από τα νατριουρητικά πεπτίδια αύξηση της έκκρισης αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, αντανακλά μία προσπάθεια να αναχαιτισθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η ελαττωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων.

Η συστηματική και χαμηλού βαθμού φλεγμονή, όπως αυτή εκφράζεται από τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα hs-CRP και IL-6, ελαττώνει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σε κλινικά υγιή άτομα. Αυτή η σχέση μπορεί ενδεχομένως να εξηγήσει τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων της αδιπονεκτίνης με την υποκείμενη διεργασία της αθηρωμάτωσης πριν την κλινική εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο ρυθμιστικός ρόλος της χαμηλού βαθμού φλεγμονής στην σύνθεση και

την έκκριση αδιπονεκτίνης από το λιπώδη ιστό χάνει τη σημασία του σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Σε αυτή την περίπτωση, τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι ο κύριος ρυθμιστής των επιπέδων της αδιπονεκτίνης ακόμα και σε απουσία καρδιακής ανεπάρκειας ⁶⁹.

Βιοψίες σε σκελετικούς μύες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξαν πενταπλάσια έκφραση του mRNA της αδιπονεκτίνης και ελαττωμένη έκφραση των AdipoR1 υποδοχέων συγκριτικά με τους σκελετικούς μύες υγιών ατόμων. Η ελάττωση αυτή της έκφρασης των AdipoR1 υποδοχέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προτάθηκε ότι υποδηλώνει αντίσταση στη δράση της αδιπονεκτίνης. Η ελαττωμένη δραστηριότητα του PPARα συνδέτη και της AMPK κίνησης που πιθανώς προκαλείται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες φαίνεται να εμπλέκεται στην ελάττωση των AdipoR1 υποδοχέων ⁷⁰.

4. ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ – ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

4.A. ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ

Η αναζήτηση των πιθανών μηχανισμών με τους οποίους η παχυσαρκία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, οδήγησε στην ανακάλυψη της ρεζιστίνης. Οι αρχικές μελέτες έγιναν σε ποντικούς όπου η ρεζιστίνη ανακαλύφθηκε μετά από εντοπισμό των γονιδίων που εκφράζονται κατά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Τα πειράματα που ακολούθησαν σε ποντικούς, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η ρεζιστίνη επηρεάζει την ανοχή στη γλυκόζη και ότι τα επίπεδά της στον ορό αυξάνονται σε παχύσαρκους ποντικούς με διατροφή πλούσια σε λίπη. Επιπλέον, οι PPAR-γ αγωνιστές (ροζιγλιταζόνη, πιογλιταζόνη, τρογλιταζόνη) ελαττώνουν την έκφραση του γονιδίου της ρεζιστίνης ⁷¹. Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι η ρεζιστίνη ενδεχομένως εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η ρεζιστίνη, γνωστή και ως FIZZ3 ή ADSF (Adipocyte Secreted Factor) ανήκει σε μία οικογένεια πρωτεϊνών πλούσιων σε κυστεΐνη οι οποίες είναι γνωστές ως RELMs (Resistin-Like Molecules) ή οικογένεια FIZZ (Found In Inflammatory Zone) ⁷². Τα πολυπεπτίδια της ρεζιστίνης ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό σε διμερή. Κρίσιμο ρόλο για τη δημιουργία αυτού του είδους ομοιοπολικού δεσμού διαδραματίζει μία κυστεΐνη στο αμινοτελικό άκρο του μορίου (Cys²⁶) ^{73,74}. Ωστόσο, η δημιουργία διμερών δεν φαίνεται να είναι αναγκαία για τη βιολογική της δράση της ρεζιστίνης στους ποντικούς ⁷⁵. Αντίθετα, στους ανθρώπους τα ολιγομερή της ρεζιστίνης είναι πιο δραστικά από τα μονομερή ^{76,77}. Έχοντας ως πυρήνα τα διμερή, η ρεζιστίνη μπορεί στη συνέχεια να συγκροτεί πολυμερή (π.χ. τετραμερή, εξαμερή, οκταμερή) με μη δισουλφιδικούς δεσμούς ^{78,79}.

Στο ανθρώπινο γονιδίωμα, το γονίδιο της ρεζιστίνης εδράζεται στο χρωμόσωμα 19⁷¹. Η ανθρώπινη ρεζιστίνη αποτελείται από 108 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 12,5 kDa. Το γονιδίωμά της (DNA) έχει ομοιότητα κατά 46,7 % και το mRNA ομοιότητα κατά 64,4 % με αυτό του ποντικού, ενώ το τελικό πολυπεπτίδιο που προκύπτει μετά την ολοκλήρωση της πρωτεϊνοσύνθεσης έχει ομοιότητα κατά 59 %. Οι μοριακές

διαφορές που εντοπίζονται στις θέσεις προαγωγέων των γονιδίων πιθανώς ευθύνονται για διαφορές στη βιολογική τους δράση καθώς στο ανθρώπινο γονιδίωμα απουσιάζει η περιοχή σύνδεσης του PPAR γ ^{80,81}. Αξίζει να αναφερθεί ότι ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν ελαττωμένα επίπεδα του mRNA της ρεζιστίνης στο λιπώδη ιστό και αυξημένα επίπεδα του mRNA σε κύτταρα της μονοκυτταρικής σειράς. Η έρευνα για την επίδραση των PPAR- γ αγωνιστών για την έκφραση ρεζιστίνης από τα μονοκύτταρα οδήγησε σε διφορούμενα αποτελέσματα ^{82,84}. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα ρεζιστίνης στους ανθρώπους υπολογίζονται σε 14,3 ng/mL (7,3 – 21,3 ng/mL) ⁸⁵.

4.B. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΑΠΟ ΟΡΜΟΝΕΣ, ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η αυξητική ορμόνη, η υπεργλυκαιμία, η δεξαμεθαζόνη και τα ανδρογόνα αυξάνουν την έκφραση και τα κυκλοφορούντα επίπεδα ρεζιστίνης. Η αύξηση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης συμβαδίζει με την ηλικία. Η ινσουλίνη, η νηστεία, οι θυρεοειδικές ορμόνες, η ενδοθηλίνη-1 και κατεχολαμίνες όπως η επινεφρίνη και η ισοπρωτερενόλη ελαττώνουν τα επίπεδα της ρεζιστίνης ⁸⁵.

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι TNF- α , IL-1, IL-6 καθώς και λιποπολυσακχαρίτες μέσω της δράσης του TNF- α , επάγουν τη σύνθεση ρεζιστίνης από τα ανθρώπινα μακροφάγα ^{86,87}.

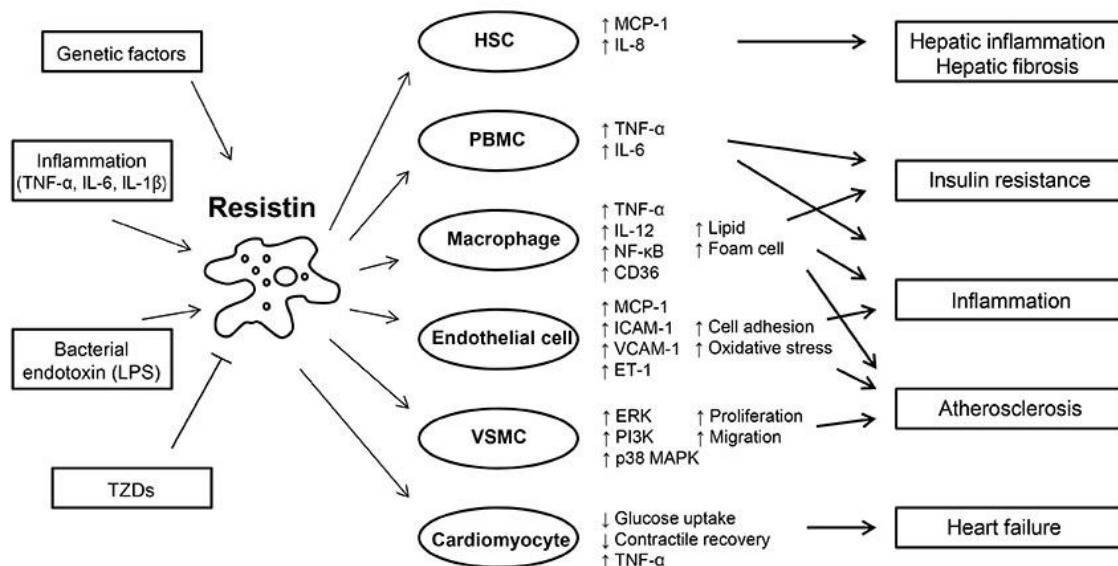
4.Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, κυτοκίνες όπως οι TNF- α , IL-1, IL-6 καθώς και λιποπολυσακχαρίτες, επάγουν τη σύνθεση ρεζιστίνης από τα ανθρώπινα μακροφάγα. Η ρεζιστίνη με τη σειρά της, είναι σε θέση να προάγει τη σύνθεση TNF- α και IL-12 από τα μακροφάγα καθώς και των MCP-1 και IL-8 από τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα μέσω ενεργοποίησης του NF- κ B μεταγραφικού παράγοντα ^{88,89}. Η έκθεση των μακροφάγων σε οξειδωμένη LDL χοληστερόλη επίσης αυξάνει την έκφραση της ρεζιστίνης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την έκφραση του CD36 και του SR-A (scavenger receptor A). Ο υποδοχέας CD36 συμβάλλει στην περαιτέρω συσσώρευση οξειδωμένης LDL χοληστερόλης και στην μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα ^{90,91}.

Η παρουσία μακροφάγων κυττάρων σε αθηροσκληρωτικές βλάβες συμβαδίζει με την αυξημένη τοπική παραγωγή ρεζιστίνης. Η εκκρινόμενη από τα μακροφάγα ρεζιστίνη, προάγει τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων και διεγείρει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (ET-1), αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), VCAM-1 και MCP-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Παράλληλα ελαττώνει τη σύνθεση του TRAF-3 (tumor necrosis factor receptor – associated factor - 3), ο οποίος αναστέλλει τη δράση του CD-40 συνδέτη ^{92,93}. Εκτός από το VCAM-1, η ρεζιστίνη αυξάνει τη σύνθεση του ICAM-1 και της πεντραξίνης-3 (PTX3) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ⁹⁴. Επίσης, αυξάνει τη διαπερατότητα της ενδοθηλιακής στιβάδας,

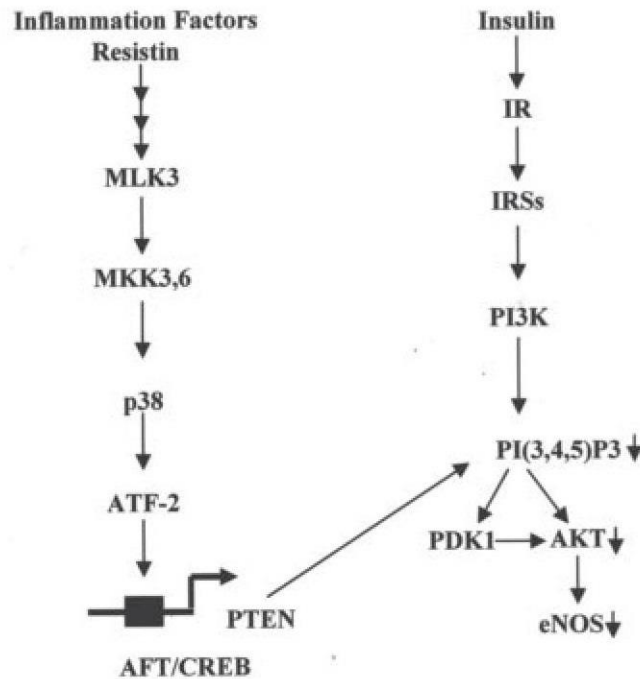
προάγοντας έτσι την αθηρογένεση ⁹⁵ και αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων ⁹⁶.

Η ρεζιστίνη φαίνεται να συνδέεται στην επιφάνεια των κυττάρων με τους TLR4 (toll-like receptor 4) υποδοχείς, με τους οποίους συνδέονται και οι πολυσακχαρίτες. Μέσω του NF-κΒ και των MAPK κινασών (mitogen-activated protein kinases) διαμεσολαβείται η έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών ⁹⁸. Επιπλέον, μέσω της ενεργοποίησης από τη ρεζιστίνη της p38 MAPK κινάσης αυξάνεται η έκφραση του αναστολέα PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) της PI3-κινάσης (κινάση της φωσφατιδυλινοσιτόλης-3). Μέσω αυτής της αναστολής, μπορεί να προκαλείται αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ενεργοποίηση των κινασών Akt (protein kinase B) και PDK1 (Pyruvate dehydrogenase liproamide kinase isozyme 1) από την PI3-κινάση, μειωμένη δραστηριότητα της eNOS συνθάσης, μειωμένη παραγωγή NO και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ⁹⁹ (**Εικόνα 10**).



Εικόνα 9. Συνοπτική απεικόνιση των δράσεων της ρεζιστίνης στη φλεγμονή, την ομοίωση της γλυκόζης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. HSC: hepatic stellate cell, MCP: monocyte chemoattractant protein, IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor, PBMC: peripheral blood mononuclear cell, ICAM: intercellular adhesion molecule, VCAM: vascular cell adhesion molecule, ET: endothelin, VSMC: vascular smooth muscle cell, ERK: extracellular signal-regulated kinase, PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase, MAPK: mitogen-activated protein kinase, TZD: thiazolidinedione ⁹⁷.

Η ρεζιστίνη συνεισφέρει και στη δημιουργία μίας προθρομβωτικής κατάστασης μέσω της αύξησης της σύνθεσης ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το οξειδωτικό stress που προκύπτει μέσω της μειωμένης δραστηριότητας της e-NOS συνθάσης και της αύξησης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, προάγει μέσω του NF-κΒ μεταγραφικού παράγοντα την αύξηση της σύνθεσης του ιστικού παράγοντα ¹⁰⁰.



Εικόνα 10. Μηχανισμός επίδρασης της ρεζιστίνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

4.Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

In vitro μελέτες σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα στεφανιαίων αρτηριών (HCAECs) έδειξαν ότι η ρεζιστίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων και αυξάνει τη σύνθεση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αυξητικών παραγόντων VEGF-1 και VEGF-2 και των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-1 και MMP-2. Η ενεργοποίηση μέσω φωσφορύλιωσης των p38 και ERK1/2 κινασών φαίνεται να εμπλέκεται στη διεκπεραίωση αυτών των δράσεων της ρεζιστίνης ¹⁰¹. Σε κύτταρα ανθρώπινου χοριοκαρκινώματος (BeWo κυτταρική σειρά) η ρεζιστίνη αύξησε την έκφραση της μεταλλοπρωτεϊνών MMP-2 και ελάττωσε την έκφραση των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών TIMP-1 και TIMP-2. Επιπλέον, η επίδραση της ρεζιστίνης σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφαλικής φλέβας (HUVECs) οδήγησε σε αυξημένη έκφραση του αυξητικού παράγοντα VEGF και στη δημιουργία αυλών από ενδοθηλιακά κύτταρα ¹⁰². Όλα αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ενεργό ρόλο της ρεζιστίνης στη διαδικασία της αγγειογένεσης.

4.Ε. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Η ρεζιστίνη είναι σε θέση να ελαττώσει την έκφραση των LDL υποδοχέων (LDLR) στα ηπατοκύτταρα. Έτσι ελαττώνεται η πρόσληψη της LDL χοληστερόλης η οποία είναι από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς ρύθμισης των επιπέδων της στο αίμα. Η ρεζιστίνη επιδρά στα ηπατοκύτταρα αυξάνοντας την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα SREBP2 (Sterol regulatory element-binding protein 2) και κατ' επέκταση αυξάνει την έκφραση των

γονιδίων που ρυθμίζονται από τον SREBP2, δηλαδή των γονιδίων της HMG-CoA αναγωγάσης, του LDLR και της PCSK9.

Η PCSK9 συνδέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του LDLR πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Η σύζευξη του LDLR με την PCSK9 αναστέλλει την ανακύκλωση και την επιστροφή του στην κυτταρική μεμβράνη και ευοδώνει την αποσύνθεσή του στα λυσοσώματα¹⁰³.

Αυτός ο μηχανισμός δράσης της ρεζιστίνης ερμηνεύει ενδεχομένως ως ένα βαθμό την αυξημένη επίπτωση της δυσλιπιδαιμίας σε παχύσαρκα άτομα. Επιπλέον μπορεί να σχετίζεται με την αντίσταση στην υπολιπιδαιμική δράση των στατινών σε αρκετούς παχύσαρκους ασθενείς.

Επίσης, η ρεζιστίνη διεγείρει την παραγωγή της VLDL – χοληστερόλης από τα ηπατοκύτταρα, μέσω της αύξησης της σύνθεσης της λιποπρωτεΐνης ApoB-100, των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης. Ακόμη, η ρεζιστίνη αυξάνει τη σταθερότητα του μορίου της ApoB100 και εμποδίζει την αποδόμησή του, αφενός μέσω της αύξησης της δραστηριότητας της μικροσωμιακής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP) και αφετέρου ελαττώνοντας την επίδραση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της ApoB-100¹⁰⁴.

4.ΣΤ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Από τη μελέτη EPIC-Potsdam που συμπεριέλαβε άτομα από το γενικό πληθυσμό και τα παρακολούθησε κατά μέσο όρο για 6 έτη, αντλήθηκαν 156 άτομα με εκδήλωση εμφράγματος μυοκαρδίου και 132 άτομα με εκδήλωση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συγκρίθηκαν με 851 άτομα που δεν υπέστησαν καρδιαγγειακό σύμβαμα. Μετά από προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου και τη CRP, τα άτομα με υψηλότερες τιμές ρεζιστίνης είχαν υψηλότερο κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου αλλά όχι για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁰⁵. Σε μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων που συνέκρινε γυναίκες με νεοδιαγνωσθείσα στεφανιαία νόσο (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή στηθάγχη) με γυναίκες από το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης πλάσματος συγκριτικά με τις μάρτυρες (μέση τιμή 4,1 ng/mL έναντι 3,47 ng/mL). Η συσχέτιση της ρεζιστίνης με τη στεφανιαία νόσο ήταν ανεξάρτητη από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου ενώ έχανε τη στατιστική της σημαντικότητα κατόπιν προσαρμογής ως προς τις τιμές της CRP. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η συσχέτιση της ρεζιστίνης με τη στεφανιαία νόσο οφείλεται με μεγάλο βαθμό στις συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις διεργασίες¹⁰⁶. Σε 1913 άτομα από το γενικό πληθυσμό, χωρίς προηγούμενο καρδιαγγειακό σύμβαμα, που συμμετείχαν στη μελέτη MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) και με μέση ηλικία τα 64,5 έτη, έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της ρεζιστίνης (μέση τιμή ρεζιστίνης 15,1 ng/mL). Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν $7,2 \pm 1,8$ έτη. Μετά από προσαρμογή ως προς τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους, τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, τους δείκτες φλεγμονής και άλλες αδιποκίνες, παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις της ρεζιστίνης με την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιαγγειακού θανάτου, καρδιαγγειακών συμβαμάτων γενικότερα και στεφανιαίας νόσου αλλά όχι με την επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής και την ολική θνητότητα¹⁰⁷.

Η μελέτη “Health ABC Study” συμπεριέλαβε άτομα ηλικίας 70 – 79 ετών από το γενικό πληθυσμό τα οποία παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 10,1 έτη. Η μέση τιμή ρεζιστίνης ήταν 18,1 ng/mL. Η ρεζιστίνη συσχετιζονταν με την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου και με τους κλινικοεργαστηριακούς δείκτες διαταραχής του μεταβολισμού (BMI, γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη, λεπτίνη, αδιπνονεκτίνη, σπλαγχνικό και υποδόριο λίπος όπως αυτό ποσοτικοποιήθηκε με αξονική τομογραφία). Ωστόσο αυτές οι συσχετίσεις εξασθενούσαν σημαντικά μετά από προσαρμογή ως προς τους φλεγμονώδεις δείκτες (CRP, TNF- α , IL-6) ¹⁰⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι τιμές της ρεζιστίνης που αναφέρονται στις δύο τελευταίες μελέτες ^{107,108} ήταν αρκετά πιο αυξημένες από αυτές που προσδιορίστηκαν σε άλλες μελέτες όπως θα δούμε και παρακάτω.

Σε αντίθεση με τα ανωτέρω αποτελέσματα, σε μία προοπτική μελέτη διαβητικών ασθενών η ρεζιστίνη δεν ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ¹⁰⁹. Επίσης τα επίπεδα της ρεζιστίνης δεν είχαν ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε μάρτυρες σε μία άλλη μελέτη ¹¹⁰. Σε μελέτη ασθενών – μαρτύρων που αντλήθηκαν από μέσης ηλικίας υγιείς άνδρες που συμπεριλήφθηκαν στην πολυκεντρική προοπτική μελέτη PRIME και παρακολουθήθηκαν για δέκα έτη, η ρεζιστίνη δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, σταθερή ή ασταθής στηθάγχη) ¹¹¹.

Ο Young Keun Oh και οι συνεργάτες του ¹¹² συνέκριναν τα επίπεδα της ρεζιστίνης ανάμεσα σε διαβητικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική με μη επικαλυμμένη ενδοπρόθεση (BMS) και σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα της ρεζιστίνης ήταν υψηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, ανάμεσα στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αυτοί που εμφάνισαν επαναστένωση σε stent κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν υψηλότερες τιμές ρεζιστίνης. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι σε έξι μήνες από την αγγειοπλαστική, οι διαφορές των τιμών της ρεζιστίνης ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν επαναστένωση και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν, δεν ήταν σημαντικές. Οι αυξημένες τιμές της ρεζιστίνης σε ασθενείς με επαναστένωση ενδεχομένως συσχετίζονται με την παρατήρηση ότι η ρεζιστίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων ⁹⁶.

Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τη συσχέτιση της ρεζιστίνης με καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, ενώ ορισμένοι έχουν συμπεριλάβει στους υπό μελέτη ασθενείς και μία υποομάδα ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Στη μελέτη Atherogene, ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, με ασταθή στηθάγχη, με Non-STEMI και με STEMI παρακολουθήθηκαν για 2,6 έτη. Οι τιμές της ρεζιστίνης προσδιορίστηκαν κατά την προσέλευση των ασθενών. Συγκριτικά με τους ασθενείς με σταθερή στηθάγχη όπου η μέση τιμή ρεζιστίνης ήταν 5,1 ng/mL, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ήταν αυξημένα σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη (5,89 ng/mL), σε ασθενείς με Non-STEMI (6 ng/mL) και σε ασθενείς με STEMI (5,98 ng/mL). Κατόπιν προσαρμογής ως προς τους παράγοντες κινδύνου και άλλες κλινικές και θεραπευτικές

παραμέτρους, η ρεζιστίνη είχε μία μέτρια συσχέτιση με μελλοντικά καρδιακά συμβάματα ¹¹³.

Ο Qiao και οι συνεργάτες του συνέκριναν τα επίπεδα της ρεζιστίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με ασταθή στηθάγχη, με σταθερή στηθάγχη και σε υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της ρεζιστίνης αύξαναν με τη βαρύτητα της εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον είχαν θετική συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, hs-CRP) και με δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης (CKmax, CK-MBmax, cTnlmax) ¹¹⁴. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιεύσει ο Chu και οι συνεργάτες του, με τα επίπεδα της ρεζιστίνης να αυξάνουν σημαντικά αμέσως μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και να παραμένουν αυξημένα για μία εβδομάδα. Επιπλέον, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου συγκριτικά με ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, είχαν θετική συσχέτιση με τους δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης και αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η ταχύτητα της επαναιμάτωσης, η έκταση της παράπλευρης κυκλοφορίας ή η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου δεν επηρέασαν τις τιμές της ρεζιστίνης. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και η διασπορά του αθηρωματικού υλικού στην κυκλοφορία καθώς και οι φλεγμονώδεις διεργασίες που πυροδοτούνται από τη μυοκαρδιακή βλάβη ενδέχεται να είναι οι κυριότερες πηγές της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου ¹⁵⁵.

Παρεμφερείς δημοσιεύσεις με παρόμοια συμπεράσματα ως προς τα επίπεδα της ρεζιστίνης σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και ως προς την προγνωστική τους αξία, έχουν γίνει και από άλλους ερευνητές ^{116,117,118}. Αντίθετα, σε μία υποομάδα ασθενών από τη μελέτη LURIC, οι οποίοι έπασχαν από σταθερή στηθάγχη ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και η στεφανιαία νόσος τεκμηριώθηκε αγγειογραφικά, η ρεζιστίνη μετά από προσαρμογή ως διάφορες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους διατηρούσε μια σημαντική συσχέτιση με την μη καρδιαγγειακή θνητότητα αλλά όχι με την καρδιαγγειακή θνητότητα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στις συσχετίσεις της ρεζιστίνης με τη φλεγμονή, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ¹¹⁹.

Σε μία από τις πρώτες μελέτες όπου μελετήθηκε η συσχέτιση της ρεζιστίνης με τη στεφανιαία νόσο, ο Ohmori και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία και δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή επέμβασης σε στεφανιαία αγγεία. Οι ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο είχαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους δεν διαπιστώθηκε η παρουσία στεφανιαίας νόσου (4,3 ng/mL έναντι 3,8 ng/mL). Επίσης τα επίπεδα της ρεζιστίνης αύξαναν όσο αύξανε ο αριθμός των αγγείων με στένωση > 50 % ¹²⁰. Αντίθετα, ο Hoefle και οι συνεργάτες του, μελετώντας έναν παρόμοιο πληθυσμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία για αξιολόγηση σταθερής στεφανιαίας νόσου και στη συνέχεια παρακολούθησαν για τέσσερα έτη, δεν διαπίστωσαν ανεξάρτητη συσχέτιση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης ορού με την παρουσία αγγειογραφικά διαγνωσμένης στεφανιαίας νόσου ή με την επίπτωση μελλοντικών συμβαμάτων στους στεφανιαίους ασθενείς. Οι τιμές της ρεζιστίνης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες

(4,5 ng/mL σε στεφανιαίους ασθενείς έναντι 4,3 ng/mL σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο) ¹²¹.

Η προγνωστική αξία της ρεζιστίνης μελετήθηκε και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Ο Momiyama και οι συνεργάτες του προσδιόρισαν τα επίπεδα της ρεζιστίνης ορού σε 140 ασθενείς πριν αυτοί υποβληθούν σε στεφανιογραφία. Ενενήντα επτά ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για τρία έτη. Η ρεζιστίνη δεν συσχετιζόταν με την εμφάνιση επαναστένωσης στην επαναληπτική στεφανιογραφία που διενεργήθηκε σε όσους υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική. Οι ασθενείς που εκδήλωσαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης ($5,4 \pm 2,4$ έναντι $4,3 \pm 2,5$ ng/mL) ¹²². Επίσης, σε ασθενείς με σταθερή πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο που παρακολουθήθηκαν για ένα έτος, η ρεζιστίνη είχε ανεξάρτητη προγνωστική αξία όσον αφορά την εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ¹²³. Τέλος, σε μία ομάδα ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη Heart and Soul και παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 6,1 έτη, η ρεζιστίνη συσχετιζόταν με την ολική θνητότητα και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια αλλά όχι με τα μη θανατηφόρα εμφράγματα μυοκαρδίου. Η συσχέτιση αυτή εξασθένησε κατόπιν προσαρμογής ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου και τη νεφρική δυσλειτουργία και ήταν πλέον στατιστικά μη σημαντική μετά από πρόσθετη προσαρμογή ως προς τους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, TNF- α), γεγονός που υποδηλώνει ότι η προσθήκη της στα ήδη υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει ιδιαίτερη αξία ¹²⁴.

Στη σύγχρονη εποχή η χρήση των στατινών είναι αναπόσπαστο μέρος της δευτερογενούς πρόληψης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο καθώς ελαττώνουν σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η αναζήτηση βιοδεικτών που μπορούν να συμβάλλουν στον προσδιορισμό του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ιδιαίτερα σημαντική υπό τις παρούσες συνθήκες. Σε μία υποομάδα ασθενών από τη μελέτη PROVE IT-TIMI 22 έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της ρεζιστίνης 4 μήνες μετά την εκδήλωση του αρχικού οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε αγωγή με στατίνες (εντατική αγωγή με ατορβαστατίνη 80 mg ή μέτρια αγωγή με πραβαστατίνη 40 mg). Η ρεζιστίνη συσχετιζόταν με την εκδήλωση νέων συμβαμάτων από τα στεφανιαία αγγεία, με τους ασθενείς που είχαν τιμές ρεζιστίνης στο ανώτερο τριτημόριο να έχουν διπλάσιο περίπου κίνδυνο από αυτούς που οι τιμές ρεζιστίνης ήταν στο κατώτερο τριτημόριο (OR 2,08). Το είδος της υπολιπιδαιμικής αγωγής (εντατική ή μέτρια) δεν επηρέαζε τα ανωτέρω ευρήματα ¹²⁵.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1.A. ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Ο προγνωστικός ρόλος της λιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο: Μελέτη παρακολούθησης τεσσάρων ετών

1.B. ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

Το σπλαχνικό λίπος αποτελεί ένα μεταβολικά ενεργό ιστό ¹²⁶. Παρουσιάζει έντονη λιπολυτική δραστηριότητα και έντονη εκκριτική δράση φλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη 6, παράγοντας νέκρωσης του όγκου – α κλπ), προθρομβωτικών παραγόντων (αναστολέας του ενεργοποιητού του πλασμινογόνου-1) και λιποκινών. Οι κυριότερες από τις λιποκίνες είναι η λεπτίνη, η λιποσίνη, η λιπονεκτίνη (αδιπονεκτίνη) και η ρεζιστίνη. Ο ακριβής ρόλος των κυτοκινών δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα. Φαίνεται ότι επηρεάζουν την ινσουλινοευαισθησία και συμμετέχουν στη φλεγμονή κατέχοντας πρωταρχικό ρόλο στο σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης και στα συνοδά του νοσήματα ^{127,128}.

Υπάρχει η γενική πεποίθηση ότι η λιπονεκτίνη είναι προστατευτική (αντιαθηρογόνος) για το καρδιαγγειακό σύστημα ^{128,129,130}, ενώ η ρεζιστίνη προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και διαταραχή της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων ^{131,132}. Στην πραγματικότητα όμως, δεν υπάρχουν ουσιαστικές αποδείξεις για τον τρόπο που αλληλεπιδρούν.

Χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης στο πλάσμα καθώς και μικρού βαθμού έκφραση των υποδοχέων της στα περιφερικά μονοκύτταρα συσχετίζονται με την παχυσαρκία, τα στεφανιαία συμβάματα, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την προθρομβωτική κατάσταση ^{41,133}. Αντιθέτως έχει βρεθεί πως τα αυξημένα επίπεδα της ρεζιστίνης συσχετίζονται με την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ¹²⁸.

Η λιπονεκτίνη αποτελεί ενεργό αγγειοδιασταλτική ουσία πιθανόν μέσω απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου ¹³⁴. Χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων ^{43,48,49,130}. Ο προγνωστικός ρόλος της ρεζιστίνης στη σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) δεν έχει μελετηθεί καθώς και οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης στον ορό.

1.Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της μελέτης είναι να αναζητηθούν πιθανές συσχετίσεις των επιπέδων λιπονεκτίνης και ρεζιστίνης ορού σε στεφανιαίους ασθενείς με:

- 1) καθιερωμένους κλινικούς και βιοχημικούς προγνωστικούς δείκτες της στεφανιαίας νόσου και
- 2) την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [ΟΣΣ], αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κακοήθεις αρρυθμίες, καρδιακός θάνατος) και

τη συνολική θνητότητα κατά την παρακολούθηση, τουλάχιστον τετραετή, των ασθενών αυτών.

1.Δ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Θα μελετηθούν 600 περίπου ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Σταθερή στεφανιαία νόσο θεωρούμε ότι έχουν ασθενείς με τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο (νοσηλεία για ΟΣΣ στο παρελθόν [> 6 μηνών] ή αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο [στενώσεις $\geq 50\%$]).

Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν:

- 1) ηλικία > 75 ετών
- 2) πρόσφατο ΟΣΣ (< 6 μηνών)
- 3) πρόσφατη αορτοστεφανιαία παράκαμψη (< 6 μηνών)
- 4) μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 2 mg/dL)
- 5) κακοήθεια
- 6) οξεία λοίμωξη ή χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα και
- 7) καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικού σταδίου III και IV κατά NYHA.

Οι ασθενείς αυτοί θα παρακολουθηθούν για τουλάχιστον 4 έτη.

Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης θα είναι ο καρδιακός θάνατος και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία η εμφάνιση ΟΣΣ, αρρυθμιολογικής επιπλοκής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η διενέργεια επέμβασης επαναιμάτωσης λόγω επιδείνωσης της κλινικής τους κατάστασης και το σύνολο των θανάτων.

Στους ασθενείς αυτούς θα γίνει λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση και αιμοληψία μετά από δωδεκάωρη νηστεία. Στο αίμα θα προσδιορισθούν:

- 1) ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, Lp(a) και η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
- 2) η λιπονεκτίνη ορού
- 3) η ρεζιστίνη ορού

Πρέπει να επισημάνουμε ότι η στρατολόγηση σταθερών στεφανιαίων ασθενών που θα αξιοποιηθούν στην παρούσα μελέτη έχει ήδη αρχίσει από επταετίας (και συνεχίζεται) στα πλαίσια της μελέτης «Επιπολασμός και αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε σταθερούς στεφανιαίους ασθενείς». Σε όλους τους ασθενείς που έχουν ενταχθεί ως τώρα στη μελέτη αυτή διατηρείται ορός και πλάσμα σε βαθιά κατάψυξη (-80°C).

2. ΥΛΙΚΟ, ΜΕΘΟΔΟΙ, ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Συνολικά 776 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο στρατολογήθηκαν διαδοχικά από τρία μεγάλα γενικά νοσοκομεία της Αττικής, δηλαδή το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο «Αττικό», το Γενικό Κρατικό νοσοκομείο Νίκαιας και το Γενικό Κρατικό νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς». Όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη **LAERTES** (Lipoprotein-Assosiated phospholipase A2 in stable coronary aRTEry diSease). Η παραπάνω μελέτη αποτελεί μια συνεχιζόμενη προοπτική νοσοκομειακή καταγραφή και διερεύνηση των αλληλοεμπλεκόμενων παραγόντων κινδύνου και της πρόγνωσης ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο ¹³⁵. Για τη διενέργεια της παραπάνω μελέτης αρχικό όνομα της οποίας ήταν «Επιπολασμός και αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε στεφανιαίους ασθενείς» δόθηκε η έγκριση από την επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας και το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου «Αττικό» στις 20 Ιουνίου 2006.

Η δεξαμενή των παραπάνω ασθενών προήλθε από όλους εκείνους που είτε νοσηλεύθηκαν σε παρελθόντα χρόνο στα εν λόγω νοσοκομεία και εκλήθησαν κατόπιν να συμμετέχουν είτε προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία για επανεκτίμηση της κλινικής τους κατάστασης ή την υποβολή τους σε διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα και τη διενέργεια δοκιμασιών ισχαιμίας (δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, stress echo), ή και την υποβολή τους σε αρρυθμιολογικές επεμβάσεις (προγραμματισμένη ηλεκτρική ανάταξη εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής, ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδιστή) οπότε και τους ζητήθηκε να συμμετάσχουν στην προοπτική αυτή μελέτη.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη εφόσον είχαν προηγουμένως νοσηλευθεί για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, είχαν υποβληθεί σε χειρουργική (CABG) ή διαδερμική (PCI) επέμβαση μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης, ή είχαν υποβληθεί σε διαγνωστική στεφανιογραφία λόγω στηθαγχικής συνδρομής και υπήρχε αγγειογραφική τεκμηρίωση στεφανιαίας νόσου. Η στένωση των στεφανιαίων αγγείων προσδιορίσθηκε ως ίση ή μεγαλύτερη του 50% ελάττωση της διαμέτρου του αυλού σε ένα τουλάχιστον από τα τρία κύρια στεφανιαία αγγεία ή τους πρωτεύοντές τους κλάδους.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη ήταν η ηλικία του ασθενή >75 έτη κατά την αρχική ένταξη, καταγεγραμμένη νοσηλεία για ΟΣΣ ή διενέργεια PCI ή CABG τους προηγούμενους έξι μήνες, κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας λειτουργικού σταδίου III– IV κατά NYHA, χρόνια νεφρική νόσος με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (επίπεδα κρεατινίνης ορού > 2 mg/dL), συνυπάρχουσα νεοπλασματική νόσος, οξεία και χρόνια φλεγμονώδης πάθηση (οξεία λοίμωξη ή χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα).

Οι επιλεγθέντες ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση με τη ταυτόχρονη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος και τους έγινε και διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα στο οποίο και προσδιορίσθηκε το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας με τη χρήση της τροποποιημένης μεθόδου των δίσκων σε δύο προβολές κατά Simpson. Κατόπιν, κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα προκαθορισμένο ερωτηματολόγιο (το οποίο και παρατίθεται στις επόμενες σελίδες), αφού υπέγραψαν λεπτομερές έντυπο συγκατάθεσης τους για την ένταξη τους στη μελέτη. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη

λήψη του ατομικού ιστορικού και την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου της ΣΝ και της φαρμακευτικής τους αγωγής.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ): αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg άνευ αγωγής ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής ανεξάρτητα της επίτευξης του παραπάνω στόχου.
- 2) Υπερχοληστερολαιμία: ολική χοληστερόλη >200 mg/dL (5,2 mmol/L).
- 3) Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ): τιμή γλυκόζης νηστείας >125 mg/dL (6,94 mmol/L) άνευ αγωγής ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.
- 4) Κάπνισμα: κατανάλωση ενός τουλάχιστον τσιγάρου ημερησίως
- 5) Θετικό κληρονομικό ιστορικό: συγγενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού με εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος ή καρδιακού θανάτου.
- 6) ΔΜΣ: Σωματικό βάρος σε κιλά διαιρούμενο με τη τετραγωνική δύναμη του ύψους σε όρθια θέση σε μέτρα, δηλαδή $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{B}/\text{Υ}^2$.
- 7) Περιφέρεια μέσης (WC): μετρούμενη με τον ασθενή σε όρθια θέση, μετά από κανονική εκπνοή, στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στο κατώτερο πλευρό και την ηβική σύμφυση.

3. ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Code:

Όνομα= _____ **τηλ=** _____ **ημερ/νία=** _____
Ηλικία= _____ **Ηλικία στο OEM=** _____
B= _____ **Ύψος=** _____ **ΔΜΣ=** _____ **μέση=** _____

Έμφραγμα μυοκαρδίου

- 1) πότε: _____ 2) τύπος: _____
 3) εκλυτικός παράγων:
 4) τυπική ή άτυπη κλινική εικόνα ΕΜ:
 5) χαρακτηήρες πόνου:
 6) προηγήθηκε προεμφραγματική στηθάγχη (χρονική διάρκεια) ή επήλθε εν αιθρία?

Αιτία προσέλευσης:

Αποκλεισμός: ηλικία >75 ετών
 οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή CABG ή PCI (<6 μηνών)
 ΧΝΝ (cr >2 mg/dl), κακοήθεια ή φλεγμονώδης νόσος
 καρδιακή ανεπάρκεια (class III, IV), λήψη οιστρογόνων

Ατομικό αναμνηστικό:

Επέμβαση επαναιμάτωσης (date): **PCI**

CABG

Παράγοντες κινδύνου:

- 1) ΥΠΕΡΤΑΣΗ Ναι ή όχι Μέτρηση ΑΠ (μέσος όρος 2 μετρήσεων)=
 2) ΣΔ Ναι ή όχι
 3) ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ Ναι ή όχι
 4) ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ Ναι ή όχι

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

- 1) εξακολουθεί να καπνίζει? ΝΑΙ ή ΟΧΙ 2) πόσα σιγ/ημέρα=
 3) πόσα έτη καπνίζει= 4) ηλικία έναρξης=
 5) πακέτα-έτη=
 6) αν το διέκοψε **μόνιμα** πότε το διέκοψε (δηλ το διέκοψε >ΕΜ ή επέμβαση?)
 7) αν το διέκοψε **παροδικά** πότε και για πόσο διάστημα?
 8) αν καπνίζει, επιθυμεί να το κόψει?
 9) το κάπνισμα κατά τη γνώμη του βλάπτει την υγεία?
 10) καπνίζει εντός 30 min από την πρωινή αφύπνιση?

Επί μη καπνιστών ώρες έκθεσης σε **παθητικό κάπνισμα** την ημέρα:

Ο (η) σύζυγος καπνίζει? Ναι ή όχι

Παρούσα αγωγή

- | | | |
|--------------------|-----------|----------------------------|
| 1) ASA? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 2) α-MEA? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 3) b-blockers? | Ναι ή όχι | Αν όχι υπάρχει αντένδειξη? |
| 4) υπολιπιδαιμικό? | Ναι ή όχι | Ποιο υπολιπιδαιμικό? |
| 5) AT1 αποκλειστής | Ναι ή όχι | |
| 6) λοιπή αγωγή: | | |

Πόρισμα

στεφανιογραφίας:

ΚΕ:

ΗΚΓ:

Μορφωτικό επίπεδο:

Έτη φοίτησης:

1) Παντρεμένος

2) Ανύπανδρος

3) Διαζευγμένος

Επίπεδα χοληστερόλης που θεωρεί φυσιολογικά

1) <200 mg/dl

2) 200-250 mg/dl

3) >250 mg/dl

4) άγνοια

Chol=

LDL_χ=

ινσουλίνη=

Trigl=

HDL_χ=

σάκχαρο=

CRP=

ινωδογόνο=

ομοκυστεΐνη=

gl Hb (μόνο στους διαβητικούς)=

Όνομα ιατρού που έλαβε το ιστορικό:

4. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

Οι διαιτητικές εβδομαδιαίες συνήθειες εκτιμήθηκαν μέσω ενός σταθμισμένου ερωτηματολογίου το οποίο μελέτησε την προσκόλληση των συμμετεχόντων ασθενών στο Μεσογειακό τρόπο διατροφής, όπως αυτό αναπτύχθηκε και προτάθηκε από τον Παναγιωτάκο¹³⁶ και τους συνεργάτες του την προηγούμενη δεκαετία.

Το βαθμονομημένο αυτό ερωτηματολόγιο πραγματοποιήθηκε την κατανάλωση 11 διαφορετικών χαρακτηριστικών διατροφικών στοιχείων και χρησιμοποίησε την κλίμακα 0-55 με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα.

Το περιγραφέν ερωτηματολόγιο καθώς και ο τρόπος υπολογισμού της συνολικής βαθμολογίας (Mediterranean diet score) παρουσιάζονται στις επόμενες σελίδες. Για τη μέτρηση της κατανάλωσης καθενός διατροφικού στοιχείου χρησιμοποιήθηκαν επιμέρους κλίμακες 0-5 και κατόπιν έγινε η άρθρωση αυτών για την ανάδειξη της συνολικής βαθμολογίας 0-55.

5. ΕΝΤΥΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

Περιγράψτε τις εβδομαδιαίες διατροφικές σας συνήθειες

Όνοματεπώνυμο:

Βασικές τροφές	
Πόσες μερίδες την εβδομάδα τρώτε	
Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως), ζυμαρικά, ρύζι, κ.λπ.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Πατάτες	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Φρούτα	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Λαχανικά (ωμά ή βραστά, δηλαδή σαλάτες, λάχανο, κουνουπίδι, χόρτα, μπρόκολο, κολοκυθάκια, παντζάρια, φασολάκια, αγκινάρες, κ.λπ)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα, κ.λπ)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Ψάρι	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Κόκκινο κρέας και προϊόντα αυτού (μοσχάρι, αρνάκι, χοιρινό, λουκάνικο, κ.λπ)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Πουλερικά (κοτόπουλο, γαλοπούλα)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά
Αλκοολούχα ποτά (αριθμός ποτηριών κρασιού ή μύρας που πίνετε την εβδομάδα)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά

Πίνετε αναψυκτικά ...		Coca-cola <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Sprite <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Ανθρακούχοι χυμοί <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Χωρίς ζάχαρη; <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Πόσα ποτήρια αναψυκτικού την ημέρα (250 ml)		
Πόσα φορές τρώτε έτοιμο φαγητό την εβδομάδα, είτε ως πρόγευμα, είτε ως γεύμα ή ως δείπνο (π.χ. από fast food)		
Καταναλώνετε στο καθημερινό φαγητό σας...	Ελαιόλαδο	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
	Σπορέλαιο	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
	Βούτυρο	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
	Μαργαρίνη	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Το γάλα ή το γιαούρτι προτιμάτε να είναι:	<input type="checkbox"/> Πλήρες <input type="checkbox"/> Χαμηλά λιπαρά <input type="checkbox"/> Χωρίς λιπαρά	
Το τυρί που προτιμάτε είναι:	Άσπρο: <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Κίτρινο: <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Χαμηλά λιπαρά: <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	
Τρώτε ψωμί;	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	
Αν απαντήσατε ΝΑΙ στο προηγούμενο ερώτημα τότε...:	Λευκό <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ Ολικής αλέσεως <input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ	

Πίνετε συστηματικά οиноπνευματώδη ποτά;	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
---	---

Πίνετε <u>καθημερινά</u> καφέ;	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Τύπος καφέ:	<input type="checkbox"/> Ελληνικός <input type="checkbox"/> Νες / cappuccino <input type="checkbox"/> Φίλτρου
Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τότε πόσα φλιτζάνια πίνετε την ημέρα;	<input type="checkbox"/> 0-1(60 gr καφεΐνης) <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5+
Πίνετε <u>καθημερινά</u> τσάι;	<input type="checkbox"/> ΝΑΙ <input type="checkbox"/> ΟΧΙ
Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τότε πόσα φλιτζάνια πίνετε την ημέρα;	<input type="checkbox"/> 0-1(60 gr τεινής) <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> 5+

6. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΗΜΕΡ/ΝΙΑ:

<i>Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ψωμί ολικής αλέσεως), ζυμαρικά, ρύζι, κ.λπ)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Πατάτες</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Φρούτα</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Λαχανικά (ωμά ή βραστά, δηλαδή σαλάτες, λάχανο, κουνουπίδι, χόρτα, μπρόκολο, κολοκυθάκια, παντζάρια, φασολάκια, αγκινάρες, κ.λπ)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα, κ.λπ)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Ψάρι</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 0 1 2 3 4 5
<i>Κόκκινο κρέας και προϊόντα (μοσχάρι, αρνάκι, χοιρινό, λουκάνικο, κ.λπ)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Πουλερικά (κοτόπουλο, γαλοπούλα)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 4-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 5 4 3 2 1 0
<i>Αλκοολούχα ποτά (αριθμός ποτηριών κρασιού ή μπύρας την εβδομάδα)</i>	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0-1 <input type="checkbox"/> 1-2 <input type="checkbox"/> 2-3 <input type="checkbox"/> 3-5 <input type="checkbox"/> καθημερινά 5 4 3 2 1 0

Συνολική βαθμολογία =

7. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η σωματική δραστηριότητα εκτιμήθηκε με τη χρήση μιας μεταφρασμένης και κατάλληλα επεξεργασμένης και σύντομης μορφής (short form) του διεθνώς χρησιμοποιημένου και καθιερωμένου ερωτηματολογίου καταγραφής της φυσικής δραστηριότητας IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Το IPAQ αναπτύχθηκε προ 20 ετών από τον Craig και τους συνεργάτες του και επιχείρησε να αποτελέσει ένα αναγνωρισμένο εργαλείο για τη μέτρηση του βαθμού φυσικής άσκησης των ανθρώπων ηλικίας 18-65 ετών ανεξάρτητα από τη χώρα στην οποία ζουν¹³⁷. Αξιολογήθηκε η εγκυρότητα και επαναληψιμότητα των επιμέρους μακρών και συντόμων μορφών του (long - short forms) από πλήθος διαφορετικών κέντρων σε 12 χώρες για την αντικειμενικό προσδιορισμό του βαθμού της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων ενηλίκων.

Το IPAQ θεωρείται ότι παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα ως ερωτηματολόγιο το οποίο συμπληρώνεται από τον ίδιο τον συμμετέχοντα και καταγράφει στοιχεία της σωματικής του δραστηριότητας τις τελευταίες 7 ημέρες προ της ένταξης του στη μελέτη. Αποτελεί αντικειμενικό δείκτη της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ενέργειας μέσω της συχνότητας (φορές ανά εβδομάδα), της διάρκειας (λεπτών ανά φορά) και της έντασης της σωματικής δραστηριότητας. Οι μετρήσεις του IPAQ εκφράστηκαν σε μεταβολικά ισοδύναμα (MET/λεπτά/εβδομάδα). Το ερωτηματολόγιο αυτό που χρησιμοποιήθηκε καθώς και ο αλγόριθμος του υπολογισμού της δαπανώμενης ενέργειας παρατίθενται στις επόμενες σελίδες.

8. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Όνοματεπώνυμο:

Θυμήσου όλες τις **έντονες δραστηριότητες** που έκανες τις τελευταίες 7 ημέρες. Έντονες δραστηριότητες θεωρούνται εκείνες που χρειάζονται μεγάλη φυσική προσπάθεια και σε κάνουν να αναπνέεις πολύ δυσκολότερα/γρηγορότερα απ' ό,τι φυσιολογικά. Σκέψου μόνο τις φυσικές εκείνες δραστηριότητες που διήρκησαν πάνω από 10 λεπτά.

1. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες ασχολήθηκες με έντονες φυσικές δραστηριότητες όπως άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική ή ποδηλασία με γρήγορο ρυθμό?

_____ **ημέρες ανά εβδομάδα**

Όχι έντονες φυσικές δραστηριότητες \Rightarrow **Πήγαινε στην ερώτηση 3**

2. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις συνήθως στις **έντονες** φυσικές δραστηριότητες τις ημέρες που ασχολείσαι με αυτές?

_____ **ώρες ανά ημέρα**

_____ **λεπτά ανά ημέρα**

Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου όλες τις δραστηριότητες **μέτριας έντασης** που έκανες τις τελευταίες 7 ημέρες. Μέτριας έντασης δραστηριότητες θεωρούνται εκείνες που χρειάζονται μέτρια φυσική προσπάθεια και σε κάνουν να αναπνέεις λίγο δυσκολότερα απ' ό,τι φυσιολογικά. Σκέψου μόνο τις φυσικές εκείνες δραστηριότητες που διήρκησαν πάνω από 10 λεπτά.

3. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες ασχολήθηκες με φυσικές δραστηριότητες **μέτριας έντασης** όπως μεταφορά ελαφρών φορτίων ή ποδηλασία με κανονικό ρυθμό?

_____ **ημέρες ανά εβδομάδα**

Όχι μέτριας έντασης φυσικές δραστηριότητες \Rightarrow **Πήγαινε στην ερώτηση 5**

4. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις σε δραστηριότητες **μέτριας έντασης** τις ημέρες που ασχολείσαι με αυτές?

_____ **ώρες ανά ημέρα**

_____ **λεπτά ανά μέρα**

Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου την ώρα που κατανάλωσες στο περπάτημα τις **τελευταίες 7 ημέρες**, πηγαίνοντας για παράδειγμα στη δουλειά, ή το σπίτι, ή από ένα μέρος στο άλλο, ή περπατώντας για διασκέδαση, άσκηση, αθλητισμό.

5. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**, πόσες ημέρες περπάτησες για τουλάχιστον 10 λεπτά?

_____ **ημέρες ανά εβδομάδα**

Όχι περπάτημα ⇒ **Πήγαινε στην ερώτηση 7**

6. Πόσο περίπου χρόνο καταναλώνεις στο περπάτημα τις ημέρες αυτές?

_____ **ώρες ανά ημέρα**

_____ **λεπτά ανά ημέρα**

Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Θυμήσου το χρόνο που κάθεσαι κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών**. Περιλαμβάνεται η ώρα στη δουλειά, στο σπίτι και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου. Μπορεί να αφορά το χρόνο που κάθεσαι σε ένα γραφείο, επισκέπτεσαι φίλους, διαβάζεις, ή παρακολουθείς τηλεόραση.

7. Κατά τη διάρκεια των **τελευταίων 7 ημερών** πόση ώρα κατανάλωσες στο να **κάθεσαι** κάθε ημέρα?

_____ **ώρες ανά ημέρα**

_____ **λεπτά ανά ημέρα**

Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος

Αυτό είναι το τέλος του ερωτηματολογίου. Ευχαριστώ για τη συμμετοχή σου.

9. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (IPAQ).

Το έντυπο καταγραφής του επιπέδου δραστηριότητας διακρίνει τις εξής κατηγορίες δραστηριότητας:

- 1) έντονη δραστηριότητα (που απαιτεί μεγάλη φυσική προσπάθεια και αναγκάζει τον εξεταζόμενο σε εργώδη αναπνοή π.χ. άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική, ποδήλατο με γρήγορο ρυθμό),
- 2) δραστηριότητα μέτριας έντασης (που απαιτεί μέτρια φυσική προσπάθεια και αναγκάζει τον εξεταζόμενο σε λίγο δυσκολότερη αναπνοή από το φυσιολογικό π.χ. μεταφορά ελαφρών φορτίων ή ποδηλασία με κανονικό ρυθμό),
- 3) δραστηριότητα χαμηλής έντασης (που απαιτεί χαμηλής έντασης φυσική προσπάθεια π.χ. περπάτημα)
- 4) καθιστικός τρόπος ζωής (π.χ. καθιστική εργασία ή καθιστική συνήθεια στον ελεύθερο χρόνο)

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΠΟΣΟΥ ΔΑΠΑΝΩΜΕΝΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (IPAQ).

Το ποσό της δαπανώμενης ενέργειας για την εκτέλεση άσκησης, όπως αποτιμάται με βάση το ερωτηματολόγιο εκφράζεται σε MET-min/week. Η μονάδα μέτρησης MET αντιστοιχεί στο πηλίκο του ποσού της δαπανώμενης ενέργειας για την εκτέλεση άσκησης προς το ποσό ενέργειας που δαπανάται σε κατάσταση ηρεμίας. Το 1 MET (μεταβολικό ισοδύναμο) αποτελεί τη μονάδα μέτρησης της ενέργειας που δαπανάται στην ηρεμία και αντιστοιχεί στην κατανάλωση 3,5 ml O₂/Kg/min ή 1 kcal/kg θερμίδων, για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του ατόμου.

Ο υπολογισμός του δαπανώμενου ποσού ενέργειας για την εκτέλεση της άσκησης ανάλογα με την ένταση της άσκησης έχει ως εξής:

Χαμηλής έντασης άσκηση MET-min/week = 3.3 X ώρες χαμηλής έντασης άσκηση X ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Μέτριας έντασης άσκηση MET-min/week = 4.0 X ώρες μέτριας έντασης άσκηση X ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Υψηλής έντασης άσκηση MET-min/week = 8.0 X ώρες υψηλής έντασης άσκηση X ημέρες άσκησης την εβδομάδα

Για παράδειγμα εξεταζόμενος που εκτελεί 3 ώρες (60X3=180 min) βάρδιας εβδομαδιαίως, 2 ώρες (60X2=120 min) μέτριας άσκησης εβδομαδιαίως και 1 ώρα (60X1=60 min) έντονης άσκησης εβδομαδιαίως, δαπανά συνολικό ποσό ενέργειας ίσο με : (3.3X60X3)+(4X60X2)+(8X60X1)=1554 MET-min/week.

Όπου 3.3 συντελεστής για εκτέλεση άσκησης χαμηλής έντασης, 4 συντελεστής για εκτέλεση άσκησης μέτριας έντασης και 8 συντελεστής για εκτέλεση άσκησης υψηλής έντασης.

10. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ-ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΙ

Μετά τη συμπλήρωση του προαναφερθέντος ερωτηματολογίου, έγινε αιμοληψία στους επιλεχθέντες στεφανιαίους ασθενείς με τη συλλογή δειγμάτων φλεβικού αίματος τις πρωινές ώρες μεταξύ 08:00 και 09:00 π.μ. και προσδιορίστηκαν την ίδια μέρα τα επίπεδα των λιπιδίων ορού και της hs-CRP ενώ ο υπόλοιπος ορός αποθηκεύθηκε σε φιαλίδια (cryovials) και διατηρήθηκε για έτη στη βαθιά κατάψυξη στους -80°C έως την ανάκτηση και τη χρήση του. Τα επίπεδα στον ορό της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης (HDL-C) και των τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν με ενζυμική μέθοδο προσδιορισμού σε έναν αυτόματο αναλυτή (Dimension RXL, Dade Behring, Marburg, Germany). Η LDL χοληστερόλη (LDL-C) υπολογίστηκε εμμέσως με τη χρήση της φόρμουλας Friedewald (εφόσον τριγλυκερίδια ορού $<400\text{ mg/dl}$) ως εξής:

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{χοληστ. (mg/dL)} - [(\text{HDL-C(mg/dL)} + \text{τριγλυκερίδια(mg/dL)/5})]$$

Τα επίπεδα στον ορό της απολιποπρωτεΐνης A-1 και της απολιποπρωτεΐνης B μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρία χρησιμοποιώντας αναλυτή BN ProSpec (Dade Behring). Η Lp(a) προσδιορίστηκε με υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρική μέθοδο στον αναλυτή BN ProSpec της Siemens. Το ανοσοαντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό της Lp(a) ήταν ένα ισομορφικό, μη ευαίσθητο αντιδραστήριο. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης πλάσματος έγινε χρησιμοποιώντας μία μέθοδο ανοσολογικής μικροσωματικής χημειοφωταύγειας (CMIA) με το σύστημα ARCHITECT της Abbott. Η hs-CRP μετρήθηκε με τη χρήση υψηλής ευαισθησίας ανοσονεφελομετρικής μεθόδου (N Latex, Dade Behring). Η IL-6 προσδιορίστηκε με τη χρήση μιας υψηλής ευαισθησίας ποσοτικής κατατμηματικής ραδιοανοσομετρικής μεθόδου (ELISA, R&D Systems). Η ολική αδιπνονεκτίνη προσδιορίστηκε με μία ποσοτική κατατμηματική ραδιοανοσομετρική μέθοδο (R&D Systems Europe, Ltd). Ο συντελεστής διακύμανσης ανάμεσα στο ίδιο ή στα διαφορετικά δείγματα για την αδιπνονεκτίνη ήταν $<10\%$. Τα επίπεδα της ρεζιστίνης προσδιορίστηκαν με μία ανοσοχημική μέθοδο για ανθρώπινη ρεζιστίνη (Quantikine ELISA, Minneapolis, USA), στην οποία η ελάχιστη ανιχνεύσιμη περιεκτικότητα σε ρεζιστίνη ήταν $0,026\text{ ng/mL}$ και οι διακυμάνσεις ανάμεσα στο ίδιο και σε διαφορετικά δείγματα ήταν $<5,3\%$ και $<9,2\%$ αντίστοιχα.

11. ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ (FOLLOW-UP)

Μετά την αρχική τους επαφή με την συνάντηση σε νοσοκομειακό περιβάλλον και την ένταξή τους στην μελέτη, οι λεπτομέρειες των οποίων παρατέθηκαν στις προηγούμενες σελίδες, όλοι οι επιλεχθέντες ασθενείς αναζητήθηκαν τηλεφωνικά ανά εξάμηνα διαστήματα. Σε όλους τους παραπάνω ασθενείς οι οποίοι δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, είχε τονισθεί από την αρχή ότι θα υπήρχε στο μέλλον αυτή η τηλεφωνική επικοινωνία και από όλους είχαν ζητηθεί περισσότεροι του ενός προσωπικοί τηλεφωνικοί αριθμοί καθώς και τηλεφωνικοί αριθμοί μελών της οικογένειάς τους ή και φιλικών τους προσώπων. Επιπρόσθετα στο διάστημα ανάμεσα

στο Μάιο και τον Ιούλιο του 2017 έγινε επαφή με όλους τους ασθενείς για να επιβεβαιώσουν την τρέχουσα κατάσταση της υγείας τους. Όταν δεν ήταν δυνατή η εύρεση των ασθενών, γινόταν η συλλογή πληροφοριών από την τηλεφωνική συνέντευξη μελών της οικογένειας τους ή και σε ελάχιστες περιπτώσεις από τους θεράποντες ιατρούς.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η καρδιαγγειακή θνητότητα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν οι επανεισαγωγές για ΟΣΣ, αρρυθμολογικά συμβάντα (απειλητικές για τη ζωή, δηλαδή δυνητικά θανατηφόρες, κοιλιακές αρρυθμίες) ή ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Όλες οι επεμβάσεις μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης, δηλαδή οι διαδερμικές αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αγγείων (PCI) και οι χειρουργικές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), οι οποίες και πραγματοποιήθηκαν λόγω της επιδείνωσης της κλινικής τους κατάστασης δεν αναφέρθηκαν ως ξεχωριστές οντότητες αλλά ενσωματώθηκαν στην ομάδα των ΟΣΣ. Οι μη καρδιαγγειακοί θάνατοι δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Στη περίπτωση θανάτου, έγινε προσπάθεια για εύρεση των αποβιωτηρίων και όπου αυτό ήταν ανέφικτο, η αιτία θανάτου πιστοποιήθηκε από προφορική ή και γραπτή επαφή με τον θεράποντα ιατρό.

Στην τηλεφωνική παρακολούθηση με τους ασθενείς της μελέτης δόθηκε μεγάλη σημασία στην καταγραφή του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε ανάμεσα στην αρχική ένταξη και την εμφάνιση του καρδιαγγειακού συμβάματος ενώ ζητήθηκε από όλους τους παραπάνω να αναφέρουν την παρούσα φαρμακευτική τους αγωγή ονομαστικά και ιδίως το σκεύασμα και τη δόση της στατίνης που ελάμβαναν, την σχέση τους με το κάπνισμα και την σωματική άσκηση (διάρκεια και ένταση) στο μεσοδιάστημα από την αρχική τους ένταξη έως τη στιγμή της τηλεφωνικής τους συνέντευξης.

Η τηλεφωνική επαφή με τους ασθενείς έλαβε χώρα σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά την αρχική τους ένταξη στη μελέτη χρησιμοποιώντας τους τηλεφωνικούς αριθμούς (κινητά και σταθερά τηλέφωνα) που είχαν αρχικώς δοθεί από τους συμμετέχοντες. Σε ορισμένες περιπτώσεις αφού διαπιστώθηκε ότι οι δοθέντες τηλεφωνικοί αριθμοί δεν ήταν πια σε ισχύ ή είχαν αρχικώς συμπληρωθεί λανθασμένα από τους ασθενείς, έγινε προσπάθεια για εύρεση αυτών μέσω μηχανών αναζήτησης τηλεφωνικών αριθμών στο διαδίκτυο και κυρίως μέσω των λευκών σελίδων του ΟΤΕ, διαδικασία που είχε σποραδικά ως αποτέλεσμα την ανεύρεση και την τηλεφωνική συνέντευξη κάποιων από τους ασθενείς αυτούς. Κατά την επαφή με τους συμμετέχοντες τους ζητήθηκε εκ νέου η παράθεση των ίδιων ή και επιπλέον τηλεφωνικών αριθμών που χρησιμοποιούσαν οι ίδιοι για τη μελλοντική μας επικοινωνία μαζί τους. Το έντυπο της τηλεφωνικής παρακολούθησης (follow-up) παρατίθεται στην επόμενη σελίδα.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (FU) ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όνοματεπώνυμο: **Πατρώνυμο:** **Code:**
Ημερομηνία επικοινωνίας: **Άτομο επικοινωνίας:**
Ηλικία κατά την αρχική ένταξη (χρόνος 0): **Τηλ:**
Ηλικία κατά το τωρινό F/U: **B=** **Y=**
Ηλικία κατά την υποτροπή της νόσου (μετά την αρχική ένταξη):
Τωρινή κατάσταση:

Καρδιαγγειακά συμβάματα μετά αρχική ένταξη (χρόνος 0): **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

1) Καρδιολογική επέμβαση >1° OEM: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

Ημερομηνία επέμβασης: Τύπος επέμβασης:

Λόγος επέμβασης:

2) Επανεισαγωγή για καρδιαγγειακό σύμψαμα >αρχική ένταξη: ΝΑΙ ή ΟΧΙ

(OEM, ασταθής στηθάγχη, αρρυθμιολογικό πρόβλημα, AEE)

Ημερομηνία επανεισαγωγής:

Αιτία επανεισαγωγής:

3) Καρδιαγγειακός θάνατος: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

Διάστημα μεταξύ αρχικής ένταξης (χρόνος 0) και επακόλουθης υποτροπής:

Καπνίζει τώρα? ΝΑΙ ή ΟΧΙ

Αν ναι: πόσα τσιγάρα/ημέρα?

Πακέτα έτη:

Αν το διέκοψε προσωρινά για πόσο χρονικό διάστημα?

Αν υπέστη καρδιακό σύμψαμα (>την αρχική ένταξη) τουλάχιστον το διέκοψε μετά?

Παρούσα αγωγή: **αντιαμοπεταλιακό** **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

στατίνη **ΝΑΙ ή ΟΧΙ** Ποια και δόση:

ACE-inhibitors ή AT1 απόκλ. **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

β-blockers **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

Λοιπά (άλλα υπολιπιδαιμικά?)

Άσκηση >αρχική ένταξη: 1) καθόλου 2) <30 min/ημέρα 3) >30 min/ημέρα

Κατά προσέγγιση εκτίμηση βαθμού άσκησης (κλίμακα 1-10):

Παντρεμένος?: **ΝΑΙ ή ΟΧΙ**

Γενικά σχόλια:

Όνομα ιατρού:

13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως οι μέσες τιμές αυτών \pm την τυπική απόκλιση (SD-Standard Deviation), ενώ οι μεταβλητές της μη κανονικής κατανομής παρουσιάζονται ως οι μέσες τιμές και το εύρος διακύμανσης αυτών. Για τις μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε το t test για τα ανεξάρτητα δείγματα για τη σύγκριση των μέσων τιμών τους και η δοκιμασία Mann-Whitney για τις ασύμμετρες μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Για τον έλεγχο της υπόθεσης ύπαρξης κανονικότητας για την πραγματοποίηση του t test, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Shapiro – Wilk.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες και οι σχέσεις ανάμεσα στις παραπάνω μεταβλητές ελέγχθηκαν μέσω της δοκιμασίας chi-square. Για την μελέτη των διδιάστατων συσχετίσεων ανάμεσα στην αδιπνονεκτίνη, τη ρεζιστίνη και τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman. Επιπλέον, για τη μελέτη της σχέσης μεταξύ της εξαρτημένης και των ανεξάρτητων μεταβλητών εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση (linear regression) με χρήση του συντελεστή βήτα και του αντίστοιχου τυπικού σφάλματος (SE – Standard Error).

Οι λόγοι κινδύνου (HR- Hazard Ratio) και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης κατά 95% (CIs- Confidence Intervals) υπολογίστηκαν με την εφαρμογή των μοντέλων Cox αναλογικού κινδύνου. Οι μη προσαρμοσμένες καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier απεικόνισαν τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης και της ρεζιστίνης με το γεγονός του καρδιαγγειακού θανάτου στο χρόνο και η στατιστική σημαντικότητα εκτιμήθηκε με τη χρήση του ελέγχου με λογαριθμικές βαθμίδες (log – rank test). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) $<0,05$ θεωρήθηκε ως αξιόπιστο. Χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση το στατιστικό πακέτο SPSS έκδοση 25 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

14.A. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Στην ερευνητική εργασία συμπεριλήφθηκαν αρχικά 776 διαδοχικοί ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Σε 33 ασθενείς δεν κατέστη εφικτό να συλλεχθούν στοιχεία από την τηλεφωνική παρακολούθηση για διάφορους λόγους, όπως η άρνησή τους να συμμετάσχουν στην τηλεφωνική παρακολούθηση, η αρχική καταγραφή λανθασμένων τηλεφωνικών αριθμών ή και διευθύνσεων της οικίας τους καθώς και η παρέλευση σχετικά μακρού χρονικού διαστήματος από την αρχική τους ένταξη έως την τηλεφωνική τους παρακολούθηση, κατά τη διάρκεια του οποίου κάποιοι τηλεφωνικοί αριθμοί είχαν καταργηθεί. Επιπρόσθετα, αποκλείσθηκαν από την περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων 16 ασθενείς των οποίων ο θάνατος θεωρήθηκε ότι δεν ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας και 14 ασθενείς με επίπεδα CRP > 10 mg/L. Έτσι απέμειναν 713 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε η τελική στατιστική

επεξεργασία. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφοράς σε σχέση με την εκδήλωση ή όχι του καρδιαγγειακού θανάτου εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα και φαρμακευτική αγωγή κατά την αρχική ένταξη του μελετώμενου πληθυσμού σε σχέση με την εκδήλωση ή όχι του καρδιαγγειακού θανάτου

Κλινικοεργαστηριακές παράμετροι	Ασθενείς με καρδιαγγειακό θάνατο (n=79)	Ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακό θάνατο (n=634)	p
Ηλικία (έτη)	66,4 ± 8,2	61,2 ± 9,2	<0,001
Άνδρες, n (%)	68 (88,1%)	543 (85,6%)	0,918
Ενεργοί καπνιστές, n (%)	20 (25,3%)	183 (28,9%)	0,351
Αρτηριακή υπέρταση, n (%)	58 (73,4%)	414 (65,3%)	0,128
Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)	33 (41,8%)	210 (33,1%)	0,089
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, n (%)	25 (31,6%)	238 (37,5%)	0,464
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (%)	41,8±13,8	51,9±10,1	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,5±4,9	28,8±4,7	0,554
Περιφέρεια μέσης (cm)	103,6±14,7	102,5±12,7	0,495
Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	6,8±0,77	3,6±0,14	<0,001
Ρεζιστίνη (ng/mL)	8,8 ± 5,1	8,1 ± 3,9	0,152
Διατροφικό βαθμολόγιο (score)	31,5±4,9	32,1±5,0	0,351
Σωματική άσκηση (METs-min.week ⁻¹)	2432±5589	3494±6239	0,163
Ολική χοληστερόλη (mg/dL / mmol/L)	163,4±50,4 / 2,7±1,1	167,4±38,7 / 2,7± 0,8	0,419
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	114 (86-167,5)	125 (90-174)	0,127
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	1,29 (0,97-1,89)	1,41 (1,02-1,96)	
LDL χοληστερόλη (mg/dL/mmol/L)	103,6±41,7 / 2,7±1,1	100,4±31,5 / 2,6±0,8	0,419
HDL χοληστερόλη (mg/dL/mmol/L)	40,3±11 / 1,04±0,28	42,7±10,4 / 1,10±0,27	0,049
hsCRP (mg/L)	3,5 (1,2-7,8)	2,1 (1,0-4,8)	0,041
IL-6 (pg/mL)	7,3±6,7	4,4±4,7	0,015
Φαρμακευτική αγωγή, n (%)			
Ανταιμοπεταλιακά	63 (79,7%)	562 (88,6%)	0,08
Στατίνες	68 (86,0%)	530 (83,6%)	0,142
β-αναστολείς	61 (77,2%)	534 (84,2%)	0,275
α-MEA ή ανταγωνιστές YAT1	47 (59,5%)	381 (60,1%)	0,931

α-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, YAT1: Υποδοχείς Αγγειοτασίνης II – τύπου 1, HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL: Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, hsCRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6: Ιντερλευκίνη-6

Οι ασθενείς που εκδήλωσαν καρδιαγγειακό θάνατο ήταν πιο ηλικιωμένοι, είχαν χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και επίπεδα HDL-χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης, CRP και IL-6. Πεντακόσιοι ενενήντα οκτώ ασθενείς (83,9 %) ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με στατίνες.

14.B. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ (FOLLOW-UP)

Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 5 έτη (ενδοτεταρτημοριακό εύρος 3,3 – 6,1 έτη). Διακόσιοι σαράντα τρεις ασθενείς (39,7%) εμφάνισαν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Από αυτούς, 79 ασθενείς (11,1%) υπέστησαν καρδιαγγειακό θάνατο, 167 (23,4%) εκδήλωσαν ΟΣΣ, 28 (3,9%) είχαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα και 10 (1,4%) εκδήλωσαν ισχαιμικό ΑΕΕ. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μη προγραμματισμένες επεμβάσεις επαναιμάτωσης, ενσωματώθηκαν στην ομάδα των ασθενών που εκδήλωσαν ΟΣΣ.

14.Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ

Ο Πίνακας 2 απεικονίζει τις συσχετίσεις της αδιπονεκτίνης με την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την περιφέρεια μέσης, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης ή μεταβολικού συνδρόμου και με βιοχημικές παραμέτρους, ενώ ο Πίνακας 3 τις αντίστοιχες συσχετίσεις της ρεζιστίνης.

Πίνακας 2. Συσχετίσεις της αδιπονεκτίνης με άλλες μεταβλητές

Μεταβλητή	R	p
Ηλικία	0,210	<0,001
ΔΜΣ	-0,131	<0,001
Περιφέρεια μέσης	-0,133	<0,001
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	-0,081	0,034
Αρτηριακή υπέρταση	0,052	0,136
Σακχαρώδης διαβήτης	0,007	0,836
Μεταβολικό σύνδρομο	-0,067	0,078
Ομοκυστεΐνη	0,177	<0,001
Διαιτητικό score	0,004	0,905
Φυσική δραστηριότητα	-0,026	0,471
Ολική χοληστερόλη	-0,013	0,703
Τριγλυκερίδια	0,158	<0,001
LDL χοληστερόλη	-0,021	0,555
HDL χοληστερόλη	0,138	<0,001
Lp(a)	0,008	0,824
Απολιποπρωτεΐνη A-1	0,088	0,026
Απολιποπρωτεΐνη B	0,079	0,045
Γλυκόζη	0,036	0,302
CRP	0,089	0,041
IL-6	0,107	0,018

Η αδιπονεκτίνη παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία, τα τριγλυκερίδια, την HDL χοληστερόλη, τη hs-CRP, την IL-6, την απολιποπρωτεΐνη A-1,

την απολιποπρωτεΐνη Β και την ομοκυστεΐνη ενώ παρουσίαζε αρνητική συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης, το ΔΜΣ και το κλάσμα εξώθησης. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το κάπνισμα, το σακχαρώδη διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο και την αρτηριακή υπέρταση.

Η ρεζιστίνη παρουσίαζε σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία, την αρτηριακή υπέρταση, την hs-CRP, την IL-6, τα τριγλυκερίδια και την ομοκυστεΐνη ενώ παρουσίαζε αρνητική συσχέτιση με τη φυσική άσκηση, την HDL χοληστερόλη και την απολιποπρωτεΐνη Α-1. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη.

Πίνακας 3. Συσχετίσεις της ρεζιστίνης με άλλες μεταβλητές

Μεταβλητή	R	p
Ηλικία	0,091	0,013
ΔΜΣ	0,002	0,952
Περιφέρεια μέσης	0,013	0,748
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας	-0,039	0,344
Κάπνισμα	0,014	0,71
Αρτηριακή υπέρταση	0,156	<0,001
Σακχαρώδης διαβήτης	0,005	0,887
Ομοκυστεΐνη	0,212	<0,001
Διαιτητικό score	0,049	0,191
Φυσική δραστηριότητα	-0,093	0,013
Ολική χοληστερόλη	-0,014	0,711
Τριγλυκερίδια	0,095	0,011
LDL χοληστερόλη	-0,044	0,241
HDL χοληστερόλη	-0,175	<0,001
Lp(a)	0,033	0,406
Απολιποπρωτεΐνη Α-1	-0,147	<0,001
Απολιποπρωτεΐνη Β	-0,01	0,821
Γλυκόζη	-0,16	0,667
CRP	0,167	<0,001
IL-6	0,161	0,002

14.Δ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

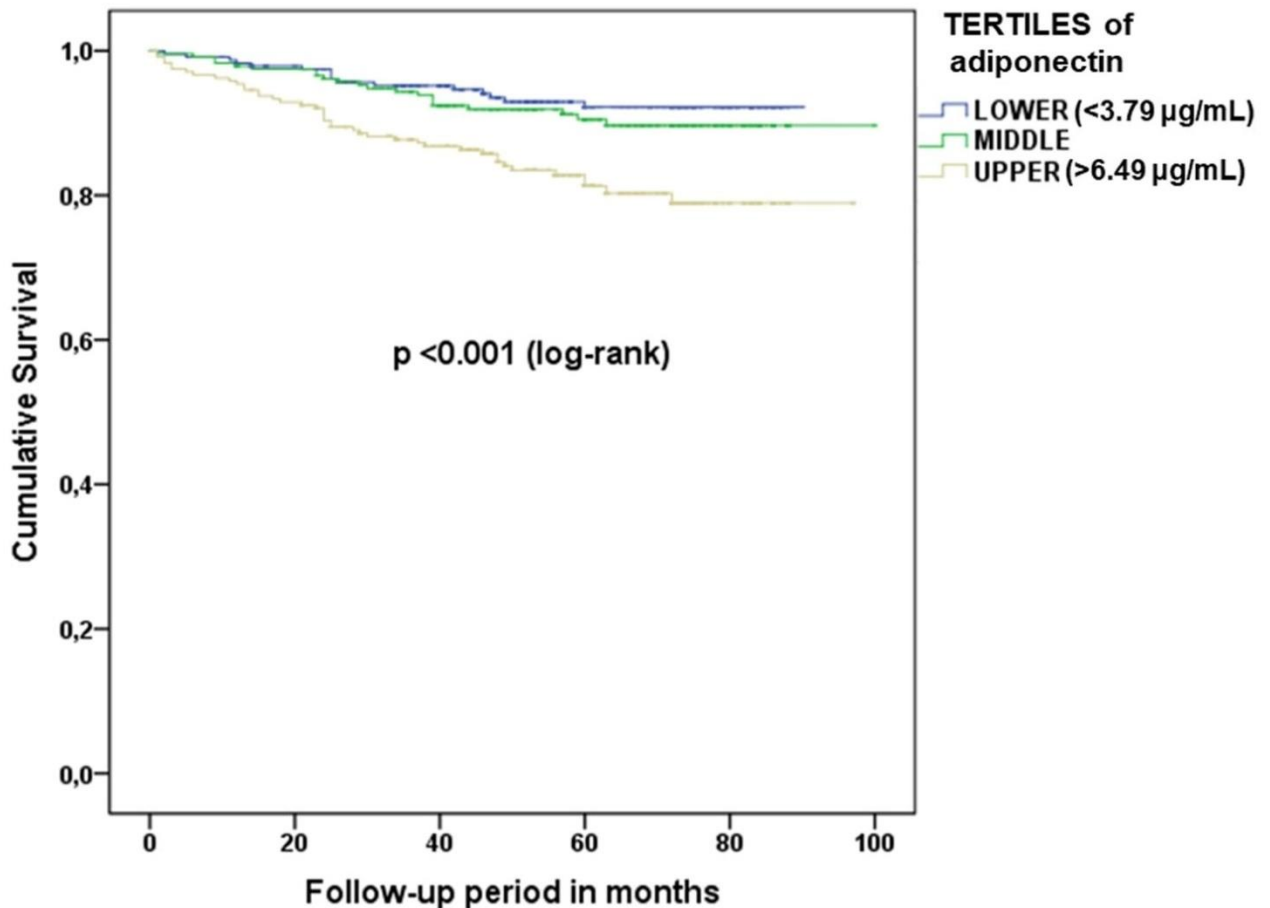
Η εφαρμογή της μονοπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης κατά Cox έδειξε ότι τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης είχαν θετική προγνωστική αξία για την εκδήλωση καρδιαγγειακού θανάτου (HR: 1,083; 95% CI: 1,056 – 1,111; $p < 0,001$) αλλά όχι για την εκδήλωση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (HR: 1,027; 95% CI: 0,985 – 1,070; $p = 0,214$). Η εφαρμογή της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης κατά Cox έδειξε ότι η αδιπνονεκτίνη είχε ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εκδήλωση

καρδιαγγειακού θανάτου μετά από την προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου (ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, ολική χοληστερόλη, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου) (HR: 1,071; 95% CI: 1,041 – 1,102; $p < 0,001$). Η περαιτέρω προσαρμογή ως προς το κλάσμα εξώθησης και την hs-CRP δεν άλλαξε τη συσχέτιση της αδιπνονεκτίνης με τον καρδιαγγειακό θάνατο (HR: 1,089; 95% CI: 1,051 – 1,128; $p < 0,001$). Η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και όταν σε όλες τις ανωτέρω μεταβλητές προστέθηκε και η φαρμακευτική αγωγή με στατίνες (HR: 1,087; 95% CI: 1,050 – 1,125; $p < 0,001$).

Αντίστοιχα, τα επίπεδα της ρεζιστίνης δεν είχαν προγνωστική αξία για την εκδήλωση του καρδιαγγειακού θανάτου (HR: 1,044; 95% CI: 0,994 – 1,096; $p = 0,087$). Ως προς τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, τα επίπεδα της ρεζιστίνης επίσης δεν είχαν προγνωστική αξία. Αναλυτικότερα, τα επίπεδα της ρεζιστίνης δεν είχαν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για νέες νοσηλείες λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR: 1,025; 95% CI: 0,983 – 1,068; $p = 0,25$), για επεμβάσεις επαναιμάτωσης (HR: 1,010; 95% CI: 0,969 – 1,052; $p = 0,65$), για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (HR: 0,885; 95% CI: 0,75 – 1,043; $p = 0,145$), για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR: 1,001; 95% CI: 0,774 – 1,296; $p = 0,992$) ή για αρρυθμολογικά συμβάματα (HR: 0,986; 95% CI: 0,835 – 1,163; $p = 0,866$).

Ανάλογα με τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τρία τριτημόρια. Στο χαμηλότερο τριτημόριο συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με επίπεδα αδιπνονεκτίνης $< 3,79$ $\mu\text{g/mL}$, στο μεσαίο τριτημόριο με επίπεδα μεταξύ $3,79$ $\mu\text{g/mL}$ και $6,49$ $\mu\text{g/mL}$ και στο υψηλότερο τριτημόριο οι ασθενείς με επίπεδα $> 6,49$ $\mu\text{g/mL}$. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μοντέλα Cox αναλογικού κινδύνου για την εκτίμηση της συχνότητας του καρδιαγγειακού θανάτου σε συνάρτηση με τα τριτημόρια των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης. Οι ασθενείς στο υψηλότερο τριτημόριο των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης ($> 6,49$ $\mu\text{g/mL}$) είχαν 2,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκριτικά με τους ασθενείς στο χαμηλότερο τριτημόριο ($< 3,79$ $\mu\text{g/mL}$) μετά από προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (HR: 2,744; 95 % CI: 1,542 – 4,882; $p = 0,001$). Στην **Εικόνα 11** απεικονίζονται οι καμπύλες Kaplan – Meier όπως αυτές διαμορφώνονται σε συνάρτηση με τα τριτημόρια των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης.

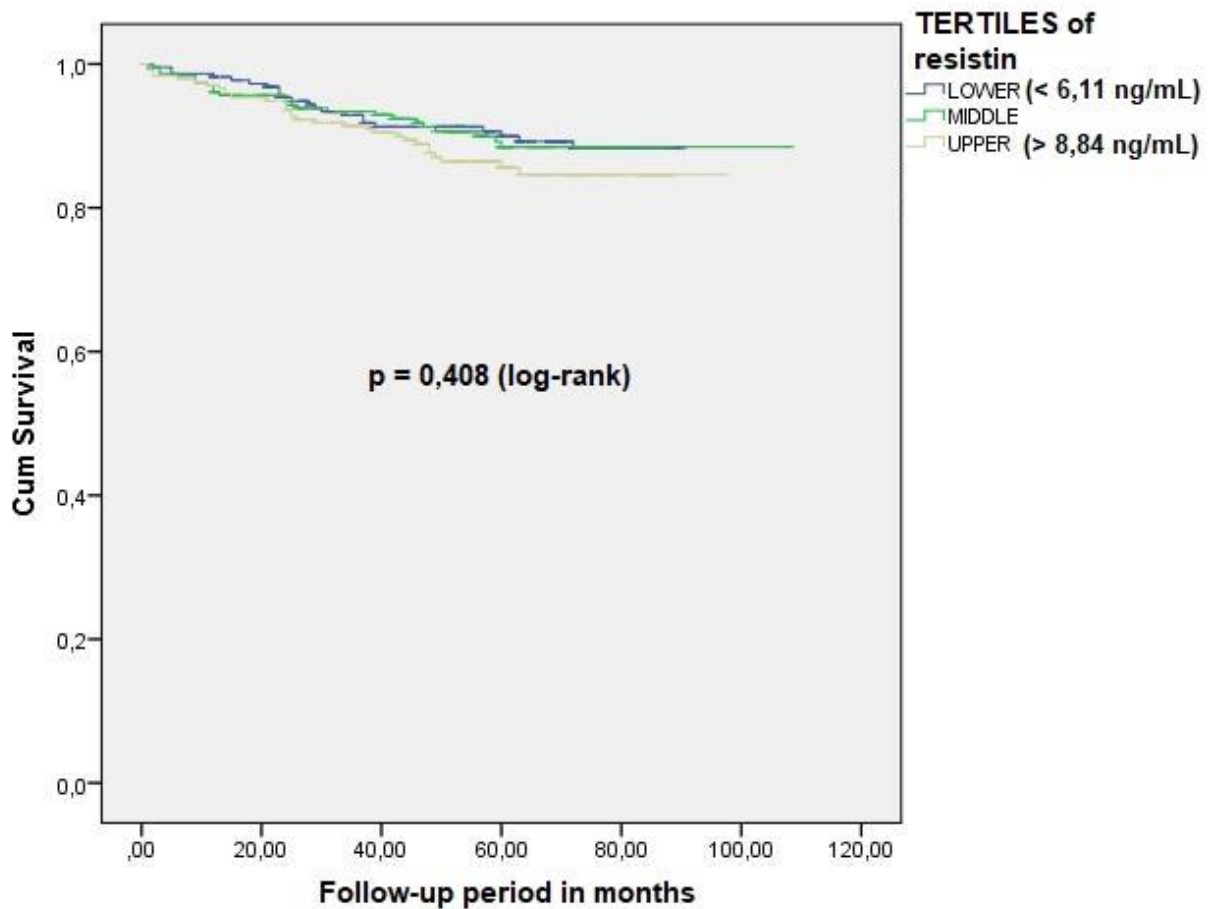
Οι ασθενείς επίσης διαχωρίστηκαν σε τρία τριτημόρια και με βάση τα επίπεδα της ρεζιστίνης και στη συνέχεια εφαρμόστηκαν μοντέλα Cox αναλογικού κινδύνου για την εκτίμηση της συχνότητας του καρδιαγγειακού θανάτου σε συνάρτηση με τα τριτημόρια των επιπέδων της ρεζιστίνης. Στο χαμηλότερο τριτημόριο συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με επίπεδα ρεζιστίνης $< 6,11$ ng/mL , στο μεσαίο τριτημόριο με επίπεδα μεταξύ $6,11$ ng/mL και $8,84$ ng/mL και στο υψηλότερο τριτημόριο οι ασθενείς με επίπεδα $> 8,84$ ng/mL . Οι διαφορές ως προς την καρδιαγγειακή θνητότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των τριών τριτημορίων των επιπέδων της ρεζιστίνης. Στην **Εικόνα 12** απεικονίζονται οι καμπύλες Kaplan – Meier όπως αυτές διαμορφώνονται σε συνάρτηση με τα τριτημόρια των επιπέδων της ρεζιστίνης.



Εικόνα 11. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης από καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο σε συνάρτηση με τα τριτημόρια κατανομής των επιπέδων της αδιπονεκτίνης. Υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα παρατηρείται στο υψηλότερο τριτημόριο των επιπέδων της αδιπονεκτίνης. Υψηλότερο τριτημόριο: επίπεδα αδιπονεκτίνης $\geq 6,49$ µg/mL (γκρι γραμμή), μεσαίο τριτημόριο: επίπεδα αδιπονεκτίνης $>3,79$ και $<6,49$ µg/mL (πράσινη γραμμή), χαμηλότερο τριτημόριο: επίπεδα αδιπονεκτίνης $\leq 3,79$ µg/mL (μπλε γραμμή)¹³⁸

15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή την προοπτική μελέτη ασθενών, στην οποία ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για πέντε έτη, τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ορού συσχετίστηκαν με την καρδιαγγειακή θνητότητα. Αντίθετα, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ορού δεν παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνητότητα. Αυτή η συσχέτιση της αδιπονεκτίνης παρέμεινε και μετά την προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, την hs-CRP και το κλάσμα εξώθησης. Επιπλέον, η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική και μετά την προσαρμογή ως προς τη φαρμακευτική αγωγή με στατίνες, οι οποίες αποτελούν τις τελευταίες δεκαετίες ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας και έχουν συμβάλει εντυπωσιακά στη βελτίωση της φυσικής πορείας της στεφανιαίας νόσου.



Εικόνα 12. Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης από καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο σε συνάρτηση με τα τριτημόρια κατανομής των επιπέδων της ρεζιστίνης. Οι διαφορές ως προς την καρδιαγγειακή θνητότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των τριών τριτημορίων των επιπέδων της ρεζιστίνης. Υψηλότερο τριτημόριο: επίπεδα ρεζιστίνης $\geq 8,84$ ng/mL (γκρι γραμμή), μεσαίο τριτημόριο: επίπεδα ρεζιστίνης $>6,11$ και $<8,84$ ng/mL (πράσινη γραμμή), χαμηλότερο τριτημόριο: επίπεδα ρεζιστίνης $\leq 6,11$ ng/mL (μπλε γραμμή)

15.A. ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αδιπονεκτίνη είναι μία κυτταροκίνη η οποία αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαθηρογόνες και καρδιοπροστατευτικές δράσεις^{139,140,141,142}. Παρά τις προσδοκίες για μια αρνητική συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, στην πλειοψηφία των μελετών διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και της καρδιαγγειακής ή της ολικής θνητότητας¹⁴³. Ο όρος «παράδοξο της αδιπονεκτίνης» χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει αυτή την παρατήρηση που προήλθε από τη συσσώρευση δεδομένων από προοπτικές μελέτες, τα οποία υποδείκνυαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Οι συσχετίσεις της αδιπνονεκτίνης ποικίλουν ιδιαίτερα, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του μελετώμενου πληθυσμού. Στους ασθενείς με ΟΣΣ τα υψηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης συνδέονται σταθερά με την υποτροπή των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ^{47,49,54,55} ενώ σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο τα δημοσιευμένα αποτελέσματα αποκλίνουν μεταξύ τους ^{47,48,49,50,51,52,144}.

Αρκετές μελέτες δεν βρήκαν καμία ή βρήκαν αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο ^{47,48,50,144}. Ο von Eynatten και οι συνεργάτες του δεν βρήκαν κάποια συσχέτιση της αδιπνονεκτίνης με καρδιαγγειακά συμβάματα, ούτε για την ολική αδιπνονεκτίνη ούτε για την υψηλού μοριακού βάρους μορφή, σε 1051 στεφανιαίους ασθενείς κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 56,6 μηνών ⁴⁸. Σε μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων που συμπεριέλαβε άνδρες με προηγούμενο ΟΣΣ και με την αιμοληψία να διενεργείται 4 – 6 έτη μετά το αρχικό συμβάν, η αδιπνονεκτίνη δεν ήταν σε θέση να προβλέψει νέα καρδιαγγειακά συμβάματα όπως ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή το ισχαιμικό ΑΕΕ ⁵⁰. Ο Li και οι συνεργάτες του ¹⁴⁴ ανέφεραν ότι ανάμεσα σε 449 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα αδιπνονεκτίνης είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, στη μελέτη AtheroGene ⁴⁹, όπου 1130 ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και διατηρημένη συστολική απόδοση παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 2,5 ετών, τα αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης προέβλεπαν μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε συμφωνία με αυτά τα δεδομένα, στη μελέτη Heart and Soul αναφέρθηκε συσχέτιση των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης με την καρδιακή ανεπάρκεια και τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 981 ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο για ένα μέσο χρονικό διάστημα 7,1 ετών ⁵¹. Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων ⁵² αναφέρθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα αδιπνονεκτίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν προγνωστικά της ολικής και της καρδιαγγειακής θνητότητας.

Η παρούσα ερευνητική εργασία παρέχει νέα δεδομένα στο αμφιλεγόμενο πεδίο της συσχέτισης των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης με την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Είναι μία από τις λίγες ερευνητικές εργασίες που αναφέρουν συσχέτιση της αδιπνονεκτίνης με την καρδιαγγειακή θνητότητα σε έναν ομοιόμορφο πληθυσμό ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο, η πλειονότητα των οποίων (85%) ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με στατίνες. Οι προηγούμενες μελέτες, είτε δεν αναφέρουν πληροφορίες όσον αφορά την υπολιπιδαιμική αγωγή είτε αναφέρουν ανεπαρκή χρήση των στατινών ^{49,51,52,54}. Στην παρούσα ερευνητική εργασία διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που συγκαταλέγονται στο υψηλότερο τριτημόριο των επιπέδων της αδιπνονεκτίνης (> 6,49 μg/mL) είχαν σχεδόν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκριτικά με τους ασθενείς στο χαμηλότερο τριτημόριο (< 3,79 μg/mL).

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο επί αυξημένων επιπέδων της αδιπνονεκτίνης αυξάνεται η καρδιαγγειακή θνητότητα είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος. Η οποιαδήποτε ερμηνεία περιπλέκεται ακόμα παραπάνω από τις αντιαθηρογόνες ιδιότητές της. Έχει προταθεί ⁴⁹ ότι τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης ενδέχεται να αυξάνονται στα πλαίσια ενός αντιρροπιστικού μηχανισμού, ως απάντηση στις

εκσεσημασμένες διεργασίες της αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Επομένως, είναι πιθανό οι ωφέλιμες δράσεις της αδιπονεκτίνης να αντισταθμίζονται ή και να εξουδετερώνονται από την υπερβολική επίδραση αθηρογόνων παραγόντων, όπως η φλεγμονώδης διεργασία, το οξειδωτικό stress, οι δυσλιπιδαιμία κλπ ¹⁴⁵. Έχει επίσης προταθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της αδιπονεκτίνης μπορεί να είναι συνέπεια της αντίστασης στο επίπεδο των υποδοχέων της αδιπονεκτίνης ^{47,52}. Υπέρ αυτής της υπόθεσης συνηγορούν και δύο μελέτες μεντελικής τυχαιοποίησης οι οποίες δεν υποστηρίζουν την αιτιολογική σχέση της αδιπονεκτίνης με την παθογένεση της στεφανιαίας νόσου ^{146,147}.

Η σχέση μεταξύ των νατριουρητικών πεπτιδίων και της έκκρισης της αδιπονεκτίνης έχει διαπιστωθεί σε *in vitro* μελέτες και κλινικές παρατηρήσεις ⁶⁸. Έχει προταθεί ότι η μεσολαβούμενη από τα νατριουρητικά πεπτίδια αύξηση της έκκρισης αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, αντανακλά μία προσπάθεια να αναχαιτισθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η ελαττωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων.

15.B. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία η αδιπονεκτίνη είχε θετική συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής όπως η hs-CRP και η IL-6. Αυτό το εύρημα ενισχύει την υπόθεση ότι τα υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης μπορεί να είναι ένας δείκτης της υποκείμενης εκσεσημασμένης φλεγμονώδους διεργασίας. Η συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με τη φλεγμονή ενδέχεται να έχει παθοφυσιολογική βάση, δεδομένου ότι υπάρχουν πειραματικά δεδομένα ότι η αδιπονεκτίνη προάγει την παραγωγή IL-6 ^{148,149}. Επιπρόσθετα, η αδιπονεκτίνη είχε αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η συσχέτιση της αδιπονεκτίνης με τη συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχει ήδη αναφερθεί ⁵². Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είχαν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Με βάση τα όσα γνωρίζουμε, αυτή η συσχέτιση δεν έχει αναφερθεί ξανά στο παρελθόν.

15.Γ. ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αυξημένη σύνθεση της ρεζιστίνης από τα μακροφάγα κύτταρα των αθηρωματικών πλακών, ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίζει σε διάφορα στάδια της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης και η συσχέτισή της με διάφορους φλεγμονώδεις δείκτες, δημιούργησαν προσδοκίες ότι η ρεζιστίνη ενδέχεται να συσχετίζεται κλινικά με την εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου και να έχει αξιόλογη προγνωστική αξία. Έτσι η προγνωστική αξία της ρεζιστίνης μελετήθηκε σε ποικίλες κατηγορίες πληθυσμών. Ομάδες κλινικά υγιών ατόμων από το γενικό πληθυσμό, ασθενείς που παραπέμπονταν για στεφανιογραφία λόγω σταθερής στηθάγχης, ασθενείς με ΟΣΣ και ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο και ιστορικό ΟΣΣ στο απώτερο παρελθόν αποτέλεσαν κάποιες από τις κατηγορίες πληθυσμών στις οποίες μελετήθηκε η προγνωστική αξία της ρεζιστίνης, συχνά με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ενώ σε κάποιες μελέτες που αφορούσαν το γενικό πληθυσμό διαπιστώθηκε θετική προγνωστική αξία της ρεζιστίνης ως προς την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ^{105,107}, σε μελέτες άλλων ερευνητών η συσχέτιση της ρεζιστίνης με τη στεφανιαία νόσο ¹⁰⁶ ή με την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ¹⁰⁸ δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή ως προς τις τιμές των δεικτών φλεγμονής.

Στην οξεία φάση των στεφανιαίων συνδρόμων, τα επίπεδα της ρεζιστίνης παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, τους δείκτες φλεγμονής και τους δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης ^{113,114,115}. Αντιφατικά ήταν τα αποτελέσματα των προοπτικών μελετών ως προς την προγνωστική αξία της ρεζιστίνης σε ασθενείς με ΟΣΣ. Κάποιοι ερευνητές να διαπίστωσαν θετική προγνωστική αξία ^{116,118} ενώ άλλοι μέτρια προγνωστική αξία ¹¹³ ως προς την εκδήλωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αντίθετα, ο Pilz και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν μια σημαντική συσχέτιση με την μη καρδιαγγειακή θνητότητα αλλά όχι με την καρδιαγγειακή θνητότητα ¹¹⁹.

Αντικρουόμενα ήταν και τα αποτελέσματα και κατά τη μελέτη ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο. Ο Hoefle και οι συνεργάτες του, μελετώντας έναν πληθυσμό ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία για αξιολόγηση σταθερής στεφανιαίας νόσου και στη συνέχεια παρακολουθήθηκαν για τέσσερα έτη, δεν διαπίστωσαν ανεξάρτητη συσχέτιση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης ορού με την παρουσία αγγειογραφικά διαγνωσμένης στεφανιαίας νόσου ή με την επίπτωση μελλοντικών συμβαμάτων στους στεφανιαίους ασθενείς. Οι τιμές της ρεζιστίνης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (4,5 ng/mL σε στεφανιαίους ασθενείς έναντι 4,3 ng/mL σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο) ¹²¹.

Αντιθέτως, στη μελέτη του Momiyama και των συνεργατών του, οι ασθενείς που εκδήλωσαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν υψηλότερα επίπεδα ρεζιστίνης ($5,4 \pm 2,4$ έναντι $4,3 \pm 2,5$ ng/mL) ¹²². Επίσης, σε ασθενείς με σταθερή πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο που παρακολουθήθηκαν για ένα έτος, η ρεζιστίνη είχε ανεξάρτητη προγνωστική αξία όσον αφορά την εκδήλωση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ¹²³. Σε μία υποομάδα ασθενών από τη μελέτη PROVE IT-TIMI 22 έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της ρεζιστίνης 4 μήνες μετά την εκδήλωση του αρχικού ΟΣΣ. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε αγωγή με στατίνες (εντατική αγωγή με ατορβαστατίνη 80 mg ή μέτρια αγωγή με πραβαστατίνη 40 mg). Η ρεζιστίνη συσχετιζόταν με την εκδήλωση νέων συμβαμάτων από τα στεφανιαία αγγεία, με τους ασθενείς που είχαν τιμές ρεζιστίνης στο ανώτερο τριτημόριο να έχουν διπλάσιο περίπου κίνδυνο από αυτούς που οι τιμές ρεζιστίνης ήταν στο κατώτερο τριτημόριο (OR 2,08) ¹²⁵. Τέλος, σε μία ομάδα ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη Heart and Soul και παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 6,1 έτη, η θετική προγνωστική αξία της ρεζιστίνης για την ολική θνητότητα και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια γινόταν στατιστικά μη σημαντική μετά από προσαρμογή ως προς τους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, TNF-a) ¹²⁴.

Με την παρούσα ερευνητική εργασία, νέα δεδομένα έρχονται να προστεθούν στην υπάρχουσα ερευνητική δραστηριότητα σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων της ρεζιστίνης με την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η πλειονότητα των ασθενών (85%) ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με

στατίνες. Στην παρούσα ερευνητική εργασία διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της ρεζιστίνης δεν είχαν προγνωστική αξία για την εκδήλωση του καρδιαγγειακού θανάτου ή των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων. Επίσης, διαφορές ως προς την καρδιαγγειακή θνητότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των τριών τριτημορίων των επιπέδων της ρεζιστίνης (< 6,11 ng/mL, 6,11 ng/mL - 8,84 ng/mL και > 8,84 ng/mL).

Η παρέλευση σχετικά μεγάλου χρονικού διαστήματος από το αρχικό ΟΣΣ ή την επέμβαση επαναιμάτωσης μέχρι τη στιγμή της αιμοληψίας ενδέχεται να ερμηνεύει ως ένα βαθμό την έλλειψη προγνωστικής αξίας της ρεζιστίνης. Ενώ είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της ρεζιστίνης παραμένουν αυξημένα για μία εβδομάδα μετά το ΟΣΣ ¹¹⁵, ενδέχεται η κυκλοφορούσα ρεζιστίνη να ελαττώνεται όταν αποδράμει η φλεγμονώδης διεργασία που πυροδοτείται από τη μυοκαρδιακή βλάβη. Επιπλέον το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών ήταν σε αγωγή με στατίνες δεν αποκλείεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ερμηνεία των ευρημάτων, αφενός λόγω της πλειοτρόπου δράσης των στατινών στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και αφετέρου λόγω της βελτίωσης που επιφέρει η χορήγησή τους στην πρόγνωση των ασθενών.

15.Δ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΖΙΣΤΙΝΗΣ

Η θετική συσχέτιση της ρεζιστίνης με την ηλικία ήταν σταθερό εύρημα αρκετών ερευνητών ^{119,121,122,124}, ενώ η θετική συσχέτισή της με την hs-CRP και την IL-6 ερμηνεύεται από τη σχέση της ρεζιστίνης με την υποκείμενη φλεγμονώδη διεργασία. Η θετική συσχέτιση της ρεζιστίνης με την αρτηριακή υπέρταση έχει επιβεβαιωθεί και από μία μετα-ανάλυση μελετών ασθενών μαρτύρων και έχει αποδοθεί στη μειωμένη έκφραση της eNOS συνθάσης και την αυξημένη έκφραση της ενδοθηλίνης-1 ¹⁵⁰. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει και η θετική συσχέτιση της ρεζιστίνης με την ομοκυστεΐνη, εύρημα το οποίο με βάση τα όσα γνωρίζουμε δεν έχει δημοσιευθεί στο παρελθόν από άλλους συγγραφείς.

Η αρνητική συσχέτιση της ρεζιστίνης με, την HDL χοληστερόλη έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές ^{105,106,119} ενώ η αρνητική συσχέτιση της ρεζιστίνης με την απολιποπρωτεΐνη A-1 προφανώς αντανάκλα την προαναφερθείσα αρνητική συσχέτισή της με την HDL χοληστερόλη, δεδομένου ότι η απολιποπρωτεΐνη A-1 αποτελεί δομικό συστατικό της HDL χοληστερόλης. Τέλος, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη.

16.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας περιορισμός της παρούσας ερευνητική εργασία είναι ότι δεν έγινε προσδιορισμός των επιπέδων του BNP ή του NT-proBNP ούτως ώστε να υπάρξει ένας αντικειμενικός βιοδείκτης της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και της επίδρασής της στα επίπεδα της αδιπνεκτίνης. Επιπλέον, το αντιδραστήριο που χρησιμοποιήθηκε στην ερευνητική εργασία ήταν κατάλληλο για τον προσδιορισμό της ολικής αδιπνεκτίνης και όχι της υψηλού μοριακού βάρους αδιπνεκτίνης η οποία έχει

δειχθεί ότι έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία για τα καρδιαγγειακά συμβάματα ⁴⁸. Δυσχέρειες προέκυψαν επίσης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών ως προς τον ακριβή προσδιορισμό της αιτίας του θανάτου.

17. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία τα επίπεδα της αδιπνεκτίνης είχαν θετική προγνωστική αξία όσον αφορά την εκδήλωση καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Όσον αφορά το αν η αδιπνεκτίνη εμπλέκεται ενεργά στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου ή αν απλά αντανακλά μία μάταια προσπάθεια του οργανισμού να αντισταθμίσει μία συστηματική φλεγμονώδη διεργασία, αυτό δεν μπορεί να απαντηθεί επαρκώς με τα υπάρχοντα δεδομένα. Χρειάζονται περισσότερες πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες για να διαφωτισθεί περαιτέρω ο σύνθετος ρόλος της αδιπνεκτίνης στην αθηροσκλήρωση.

Αντιθέτως, η ρεζιστίνη δεν είχε προγνωστική αξία όσον αφορά την επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου στον υπό μελέτη πληθυσμό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχουσα γνώση και αντικειμενικός σκοπός: Η αδιπονεκτίνη θεωρείται ότι έχει αντιαθηρογόνες ιδιότητες ενώ η ρεζιστίνη ότι προάγει την αθηροσκλήρωση. Ωστόσο, οι μελέτες στις οποίες έχει ερευνηθεί ο ρόλος της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης ως προς τα κλινικά συμβάματα έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Με την παρούσα προοπτική μελέτη, ερευνήσαμε την μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία της αδιπονεκτίνης και της ρεζιστίνης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο σε μία εποχή που η φαρμακευτική αγωγή με στατίνες είναι πλέον ευρέως διαδεδομένη.

Μέθοδοι: Συνολικά 776 διαδοχικοί ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο στρατολογήθηκαν και παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 5 ετών. Αναλύθηκαν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ορού, της ρεζιστίνης ορού, των λιπιδίων, της hs-CRP, της IL-6 και της ομοκυστεΐνης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η καρδιαγγειακή θνητότητα και τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν οι νοσηλείες για ΟΣΣ, αρρυθμολογικό σύμβαμα ή ισχαιμικό ΑΕΕ.

Αποτελέσματα: Κατά την παρακολούθηση των ασθενών συλλέχθηκαν δεδομένα από 713 ασθενείς από τους οποίους οι 79 υπέστησαν καρδιαγγειακό θάνατο (11,1%) ενώ 205 ασθενείς (28,8%) εκδήλωσαν δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Πεντακόσιοι ενενήντα οκτώ ασθενείς (83,9%) ήταν σε φαρμακευτική αγωγή με στατίνες. Η αδιπονεκτίνη είχε σημαντική θετική συσχέτιση με την hsCRP ($r=0,075$, $p=0,037$), την IL-6 ($r=0,107$, $p=0,018$), και την ομοκυστεΐνη ($r=0,177$, $p < 0,001$) ενώ η ρεζιστίνη είχε σημαντική θετική συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση ($r=0,156$, $p < 0,001$) την hs-CRP ($r=0,167$, $p < 0,001$), την IL-6 ($r=0,161$, $p=0,002$) και την ομοκυστεΐνη ($r=0,212$, $p < 0,001$). Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του καρδιαγγειακού θανάτου μετά από προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (HR: 1,071; 95% CI: 1,040 – 1,104; $p < 0,001$). Περαιτέρω προσαρμογή ως προς το κλάσμα εξώθησης, την hs-CRP και την αγωγή με στατίνες δεν τροποποίησε τη συσχέτιση (HR: 1,092; 95% CI: 1,053 – 1,133; $p < 0,001$). Οι ασθενείς με τιμές αδιπονεκτίνης στο ανώτερο τριτημόριο ($\geq 6,49$ $\mu\text{g/mL}$) είχαν 2,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου συγκριτικά με τους ασθενείς με τιμές αδιπονεκτίνης στο κατώτερο τριτημόριο ($\leq 3,79$ $\mu\text{g/mL}$) μετά από προσαρμογή ως προς τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (HR: 2,744; 95% CI: 1,542 – 4,882; $p=0,001$). Τα επίπεδα της ρεζιστίνης δεν είχαν προγνωστική αξία για την εκδήλωση του καρδιαγγειακού θανάτου (HR: 1,044; 95% CI: 0,994 – 1,096; $p=0,087$).

Συμπεράσματα: Η αδιπονεκτίνη είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο στη σύγχρονη εποχή της διαδεδομένης χορήγησης στατινών ενώ η ρεζιστίνη δεν έχει προγνωστική αξία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Background and aims: Adiponectin has anti-atherogenic properties while resistin may promote atherosclerosis. However, studies investigating the role of adiponectin and resistin on clinical outcomes has led to conflicting results. We prospectively investigated the long-term prognostic value of adiponectin and resistin in patients with stable coronary artery disease (CAD) in the era of statins.

Methods: A total of 776 consecutive patients with stable CAD were recruited and followed for a median of 5 years. Serum adiponectin, resistin, lipids, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and homocysteine levels were measured. Primary endpoints were cardiovascular (CV) deaths and secondary endpoints hospitalizations for acute coronary syndrome (ACS), arrhythmic event or stroke.

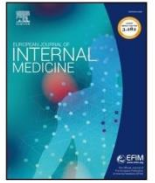
Results: Follow-up data were obtained from 713 patients of whom 79 had a CV death (11.1%) while 205 (28.8%) met the secondary endpoints. Five-hundred ninety-eight (83.9%) were on statins. Adiponectin was significantly positively correlated with hsCRP ($r=0.075$, $p=0.037$), IL-6 ($r=0.107$, $p=0.018$), and homocysteine ($r=0.177$, $p<0.001$). Resistin was significantly positively correlated with arterial hypertension ($r=0.156$, $p<0.001$), hs-CRP ($r=0.167$, $p<0.001$), IL-6 ($r=0.161$, $p=0.002$) and homocysteine ($r=0.212$, $p<0.001$). Adiponectin levels were independent predictors of CV death after adjustment for conventional risk factors for CAD (HR: 1.071; 95% CI: 1.040 - 1.104; $p<0.001$). Further adjustment for ejection fraction, hsCRP and statin treatment did not change the association (HR: 1.092; 95% CI: 1.053 - 1.133; $p<0.001$). Patients in the upper tertile of adiponectin (≥ 6.49 $\mu\text{g/mL}$) had 2.7 times higher risk of CV death compared to patients in the lower tertile (≤ 3.79 $\mu\text{g/mL}$) after adjustment for traditional risk factors for CAD (HR: 2.744; 95% CI: 1.542 - 4.882; $p=0.001$). The prognostic significance of resistin was not statistically significant for the occurrence of CV death (HR: 1.044; 95% CI: 0.994 – 1.096; $p=0.087$).

Conclusions: Adiponectin but not resistin is an independent predictor of CV death in patients with stable CAD in the era of statins.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Letter to the Editor

Prognostic value of adiponectin in patients with stable coronary artery disease in the era of statins



ARTICLE INFO

Keywords:

Adiponectin
Prognosis
Stable coronary artery disease
Cardiovascular death

Adiponectin is a circulating cytokine produced by the adipose tissue. Experimental data suggest that adiponectin exerts beneficial effects on insulin sensitivity, chronic low-grade inflammation, oxidative stress and atherosclerotic process [1]. Paradoxically, the majority of studies that addressed the association of circulating adiponectin levels with cardiovascular (CV) or total mortality, have found a positive, rather than the expected negative, relationship between adiponectin and mortality [2].

There is a plethora of studies correlating adiponectin with total or CV mortality in a population basis [3], but few, with contradictory results, have assessed its association with CV outcomes in patients with stable coronary artery disease (CAD) [1,4–7]. We explored adiponectin's long-term prognostic value in patients with stable CAD in the era of statins, which are the main driver for the improved survival of these patients the last two decades.

Serum adiponectin, lipids, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin-6 (IL-6) levels were measured in 776 patients with stable CAD from venous fasting samples. Total serum adiponectin was determined by quantitative sandwich immunoassay (R&D Systems Europe, Ltd). The intra-assay and inter-assay coefficient of variation was <6%.

All patients were participants of the Lipoprotein-Associated phospholipase A₂ in stable coronary aRTERy diSease (LAERTES) Study which is an ongoing prospective, hospital-based registry investigating risk factors and prognosis in patients with stable CAD as previously described [8]. The primary endpoint was CV mortality, and the secondary endpoint was readmission for acute coronary syndrome (ACS), arrhythmic event, or ischaemic stroke.

Analysis was performed in 713 patients (follow-up data were not obtained in 33 patients while 16 patients with non-CV death and 14 patients with hsCRP levels >10 mg/L were excluded). Six-hundred five (84.9%) patients were on statins.

During a median follow-up of 5 years, 284 patients (39.8%) experienced a CV event. Of these, 79 died from CV causes (11.1%), 167 developed ACS (23.4%), 28 (3.9%) had arrhythmic event and 10 (1.4%) suffered ischaemic stroke. Patients who underwent revascularization procedures during ACS were assigned once in the group with ACS.

Adiponectin was an independent predictor of CV death after adjustment for traditional CV risk factors, that is, age, diabetes mellitus, hypertension, cholesterol, smoking and family history for premature

CAD (hazard ratio [HR]: 1.071; 95% confidence interval [CI]: 1.041 to 1.102; $p < 0.001$). Further adjustment for left ventricular ejection fraction (LVEF) and hsCRP did not change the association (HR: 1.089; 95% CI: 1.051 to 1.128; $p < 0.001$). The association remained when in all previous covariates statin treatment was also added (HR: 1.087; 95% CI: 1.050 to 1.125; $p < 0.001$). Patients in the upper tertile of adiponectin levels (>6.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$) had 2.7 times higher risk of CV death compared to patients in the lower tertile (<3.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$) after adjustment for CV risk factors (HR: 2.744; 95% CI: 1.542 to 4.882; $p = 0.001$). Fig. 1 shows unadjusted Kaplan-Meier survival curves stratified according to tertiles of adiponectin levels. Adiponectin levels did not predict secondary endpoints. Finally, adiponectin levels were significantly positively correlated with age, triglycerides, high-density lipoprotein-cholesterol, hsCRP, IL-6 and inversely correlated with waist circumference, body mass index, and LVEF.

Our results demonstrated that serum adiponectin levels were associated with 5-year CV mortality in patients with stable CAD independently of traditional CV risk factors, hsCRP, LVEF and statins. The latter is of particular interest since statins not only have a significant impact on the natural history of CAD but also act as significant confounders by increasing adiponectin concentrations [9].

Several studies found no association [5,6] or negative association [7] of adiponectin levels with CV events in the setting of stable CAD. Our study comes to provide additional evidence to the controversial area of the association of adiponectin levels with CV events in patients with stable CAD. It is one of the very few studies to report association of adiponectin with CV mortality in a homogeneous population with stable CAD the majority of whom (~85%) were on statins. Previous studies, either do not report information on hypolipidaemic treatment or report suboptimal statin use [1,4].

The exact mechanism by which elevated adiponectin levels increase CV mortality is largely unknown. It has been proposed [1,4] that adiponectin levels might be elevated in a counter-regulatory protective fashion as a response to the underlying excessive atherosclerotic processes in the setting of CAD. Therefore, it is likely that the beneficial effect of adiponectin is offset or overwhelmed by the excess of adverse impact of underlying atherogenic factors, such as the inflammatory assault, the oxidative stress, etc.

Adiponectin was positively associated with hsCRP and IL-6 supporting the hypothesis that higher adiponectin levels may be a marker

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.005>

Received 1 March 2020; Accepted 3 April 2020

Available online 30 April 2020

0953-6205/© 2020 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

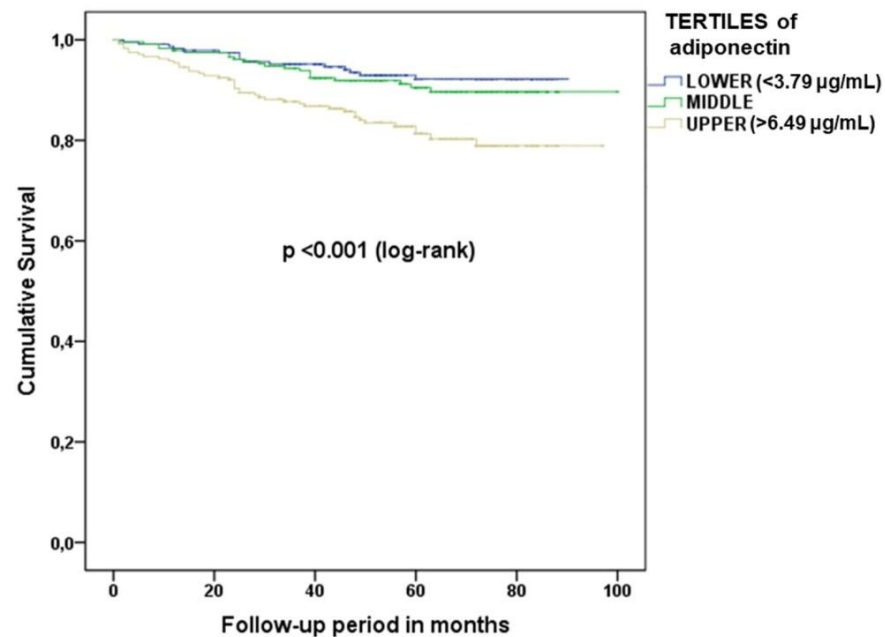


Fig. 1. Event-free Kaplan–Meier survival curves in patients with stable coronary artery disease according to tertiles of adiponectin levels.

of underlying excess inflammatory status. The association of adiponectin with inflammation may have a pathophysiological origin since experimental data have shown that adiponectin promotes IL-6 production [10].

In conclusion, serum adiponectin levels predict the occurrence of CV death in patients with stable CAD, in the era of statins, independently from traditional CV risk factors. There is need for more experimental and epidemiological studies to further elucidate the complex role of adiponectin in atherosclerosis.

Declaration of Competing Interest

Authors have nothing to disclose regarding to the content of this scientific research.

Acknowledgements

This study was supported by a research grant from the Hellenic Society of Lipidology, Atherosclerosis and Vascular Disease.

References

- [1] Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2008;29:649–57.
- [2] Scarale MG, Fontana A, Trischitta V, et al. Circulating adiponectin levels are paradoxically associated with mortality rate: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1357–68.

- [3] Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci* 2013;345:455–61.
- [4] Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, et al. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul study. *Atherosclerosis* 2012;220:587–92.
- [5] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J* 2006;27:2300–9.
- [6] von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2008;29:1307–15.
- [7] Li Q, Lu Y, Sun L, et al. Plasma adiponectin levels in relation to prognosis in patients with angiographic coronary artery disease. *Metabolism* 2012;61:1803–8.
- [8] Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound on high density lipoprotein is associated with lower risk of cardiac death in stable coronary artery disease patients: a three year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2053–60.
- [9] Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Lipid and blood pressure meta-analysis collaboration (LBPMC) group. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis* 2016;253:194–208.
- [10] Liao W, Yu C, Wen J, et al. Adiponectin induces interleukin-6 production and activates STAT3 in adult mouse cardiac fibroblasts. *Biol Cell* 2009;101:263–72.

Loukianos S Rallidis^{1,*}, Andreas Katsimardos¹, Nikolaos Kosmas¹, Taxiarchoula Rallidi², Antonia Kountouri³
¹ Second Department of Cardiology, University General Hospital, “Attikon”, 1 Rimini Street, Chaidari 12462, Athens, Greece
² School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
³ Biochemistry Laboratory, General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece
 E-mail address: lrallidis@gmail.com (L.S. Rallidis).

* Corresponding author.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ross R; Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26
2. Libby P; Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74
3. Hansson G; Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95
4. Libby P; Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(21):2004-13
5. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al.; Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res.* 2019;124(1):150-160
6. Majesky MW. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1248-58
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499-511
8. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697-703
9. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-9
10. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803-12
11. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286-9
12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83

13. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9073-85
14. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ Res*. 2004;94:e27-e31
15. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.
16. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296-301
17. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res*. 2005;97(12):1245-52
18. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96(5):1723-32
19. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63
20. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630-5
21. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004;109(17):2046-9
22. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002;105(24):2893-8
23. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, et al. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1655-63

24. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(2):1304-9
25. Nagata D, Mogi M, Walsh K. AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling in endothelial cells is essential for angiogenesis in response to hypoxic stress. *J Biol Chem*. 2003;278(33):31000-6
26. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(4):2005-10
27. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53
28. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2461-8
29. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002;8(11):1288-95
30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
31. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6
32. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51
33. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):15-23
34. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin - the classical, resistin - the controversial, adiponectin - the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):525-46
35. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001;50(9):2094-9
36. Koh KK, Han SH, Quon MJ, et al. Beneficial Effects of Fenofibrate to Improve Endothelial Dysfunction and Raise Adiponectin Levels in Patients With Primary Hypertriglyceridemia. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1419-24

37. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation*. 2004;110(24):3687-92
38. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2005;45(6):1088-93
39. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24(3):591-6
40. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-7
41. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis*. 2008;19(2):79-84
42. Sawada T, Shite J, Shinke T, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with presence of thin-cap fibroatheroma in men with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):250-6
43. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(5):528-33
44. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1155-62
45. Kojima S, Funahashi T, Otsuka F, et al. Future adverse cardiac events can be predicted by persistently low plasma adiponectin concentrations in men and marked reductions of adiponectin in women after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2007;194(1):204-13
46. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, et al. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4277-86
47. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2300-9
48. von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1307-15

49. Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, et al. Plasma adiponectin for prediction of cardiovascular events and mortality in high-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3333-40
50. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2008;29(5):649-57
51. Söderberg S, Colquhoun D, Keech A, et al.; LIPID Study Investigators. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(1):123-30
52. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, et al. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):587-92
53. Hascoet S, Elbaz M, Bongard V, et al. Adiponectin and long-term mortality in coronary artery disease participants and controls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Jan;33(1):e19-29
54. Pratesi A, Di Serio C, Orso F, et al. Prognostic value of adiponectin in coronary artery disease: Role of diabetes and left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:58-66
55. Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, et al. ; TIMI Study Group. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *Am Heart J.* 2011;161(6):1147-55.e1
56. Ang DS, Welsh P, Watt P, et al. Serial changes in adiponectin and BNP in ACS patients: paradoxical associations with each other and with prognosis. *Clin Sci (Lond).* 2009;117(1):41-8
57. Xu A, Chan KW, Hoo RL, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18073-80
58. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1595-9
59. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(3):e15-6

60. McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007;28(7):829-35
61. Liao W, Yu C, Wen J, et al. Adiponectin induces interleukin-6 production and activates STAT3 in adult mouse cardiac fibroblasts. *Biol Cell*. 2009;101(5):263-72
62. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335(4):1254-63
63. Isobe T, Saitoh S, Takagi S, et al. Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):91-8
64. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1510-7
65. Ohara T, Kim J, Asakura M, et al. Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. *Hypertens Res*. 2008;31(5):825-31
66. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623-9
67. Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, et al. High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):65-71
68. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2070-7
69. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, et al. Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):2151-9
70. Van Berendoncks AM, Garnier A, Beckers P, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(2):185-94
71. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12

72. Stepan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):502-6
73. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem*. 2001;276(28):25970-3
74. Aruna B, Ghosh S, Singh AK, et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochemistry*. 2003;42(36):10554-9
75. Juan CC, Kan LS, Huang CC, et al. Production and characterization of bioactive recombinant resistin in *Escherichia coli*. *J Biotechnol*. 2003;103(2):113-7
76. Aruna B, Islam A, Ghosh S, et al. Biophysical analyses of human resistin: oligomer formation suggests novel biological function. *Biochemistry*. 2008;47(47):12457-66
77. Filková M, Haluzík M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157-70
78. Chen J, Wang L, Boeg YS, et al. Differential dimerization and association among resistin family proteins with implications for functional specificity. *J Endocrinol*. 2002;175(2):499-504.
79. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4503-9
80. Ghosh S, Singh AK, Aruna B, et al. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene*. 2003;305(1):27-34.
81. Tomaru T, Steger DJ, Lefterova MI, et al. Adipocyte-specific expression of murine resistin is mediated by synergism between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and CCAAT/enhancer-binding proteins. *J Biol Chem*. 2009;284(10):6116-25
82. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin - Fizz3 Expression in Relation to Obesity and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Action in Humans. *Diabetes*. 2001;50(10):2199-202
83. Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(3):927-35
84. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472-6

85. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(19-20):2485-96
86. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(2):286-90
87. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 2004;1(2):e45
88. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1092-101
89. Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, et al. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol.* 2006;169(6):2042-53
90. Xu W, Yu L, Zhou W, et al. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351(2):376-82
91. Lee TS, Lin CY, Tsai JY, et al. Resistin increases lipid accumulation by affecting class A scavenger receptor, CD36 and ATP-binding cassette transporter-A1 in macrophages. *Life Sci.* 2009;84(3-4):97-104
92. Jung HS, Park KH, Cho YM, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006;69(1):76-85
93. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003;108(6):736-40
94. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(2):415-9
95. Langheim S, Dreas L, Veschini L, et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(3):H746-53
96. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation.* 2004;110(21):3335-40
97. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J.* 2013;37(6):404-14

98. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, et al. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(6B):1419-31
99. Shen YH, Zhang L, Gan Y, et al. Up – regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) mediates p38 MAPK stress signal-induced inhibition of insulin signaling. A cross-talk between stress signaling and insulin signaling in resistin-treated human endothelial cells. *J Biol Chem.* 2006;281(12):7727-36
100. Calabrò P, Cirillo P, Limongelli G, et al. Tissue factor is induced by resistin in human coronary artery endothelial cells by the NF- κ B-dependent pathway. *J Vasc Res.* 2011;48(1):59-66
101. Mu H, Ohashi R, Yan S, et al. Adipokine resistin promotes in vitro angiogenesis of human endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2006;70(1):146-57
102. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, et al. Resistin regulates human choriocarcinoma cell invasive behaviour and endothelial cell angiogenic processes. *J Endocrinol.* 2006;189(3):691-9
103. Melone M, Wilsie L, Palyha O, et al. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(19):1697-705
104. Rashid S., Kastelein JJ. PCSK9 and resistin at the crossroads of the atherogenic dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11(11):1567-77
105. Weikert C, Westphal S, Berger K, et al. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2647-53
106. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, et al. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res.* 2005;13(10):1764-71
107. Muse ED, Feldman DI, Blaha MJ, et al. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;239(1):101-8
108. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. *Atherosclerosis.* 2016;245:181-6
109. Lim S, Koo BK, Cho SW, et al. Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):398-404

110. Yaturu S, Daberry RP, Rains J, et al. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*. 2006;34(3-4):219-223.
111. Luc G, Empana JP, Morange P, et al. Adipocytokines and the risk of coronary heart disease in healthy middle aged men: the PRIME Study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(1):118-26
112. On YK, Park HK, Hyon MS, et al. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ J*. 2007;71(6):868-873.
113. Lubos E, Messow CM, Schnabel R, et al. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*. 2007;193(1):121-8.
114. Qiao XZ, Yang YM, Xu ZR, et al. Relationship between resistin level in serum and acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8(12):875-880.
115. Chu S, Ding W, Li K, et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2008;72(8):1249-1253.
116. Lee SH, Ha JW, Kim JS, et al. Plasma adiponectin and resistin levels as predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction: data from infarction prognosis study registry. *Coron Artery Dis*. 2009;20(1):33-9.
117. Wang H, Chen DY, Cao J, et al. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J*. 2009;24(3):161-166.
118. Erer HB, Sayar N, Guvenc TS, et al. Prognostic value of serum resistin levels in patients with acute myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2014;72(2):181-6.
119. Pilz S, Weihrauch G, Seelhorst U, et al. Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Mar;66(3):380-6.
120. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):379-80.
121. Hoefle G, Saely CH, Risch L, et al. Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2007;386(1-2):1-6.
122. Momiyama Y, Ohmori R, Uto-Kondo H, et al. Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):108-14.

123. Krećki R, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med Sci Monit.* 2011;17(1):CR26-32..
124. Zhang MH, Na B, Schiller NB, et al. Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *J Card Fail.* 2011;17(1):24-30.
125. Khera AV, Qamar A, Murphy SA, et al. On-Statins Resistin, Leptin, and Risk of Recurrent Coronary Events After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome (from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Study). *Am J Cardiol.* 2015;116(5):694-698
126. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144:2195-200
127. Xia K, Guo L, Li F, et al. Plasma level of adiponectin in coronary heart disease patients combined with abnormal glucose metabolism. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban (Journal of Central South University)* 2012;37:179-84
128. Luo R, Li X, Jiang R, et al. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. *J Int Med Res.* 2012;40(2):621-30.
129. Hall JI, Vora N, Langworthy R, et al. Leptin/adiponectin ratio in patients with coronary heart disease: comparing subjects with and without metabolic syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 4):327-31.
130. Lisowska A, Tycinska A, Knapp M, et al. Adiponectin--an independent marker of coronary artery disease occurrence rather than a degree of its advancement in comparison to the IMT values in peripheral arteries. *Clin Chim Acta.* 2012;413(7-8):749-52.
131. Yaseen F, Jaleel A, Aftab J, et al. Circulating levels of resistin, IL-6 and lipid profile in elderly patients with ischemic heart disease with and without diabetes. *Biomark Med.* 2012;6(1):97-102.
132. Ding Q, White SP, Ling C, et al. Resistin and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2011;21(1):20-7.
133. Kougias P, Chai H, Lin PH, et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* 2005; 41(4):691-8.
134. Tao L, Gao E, Jiao X, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation.* 2007;115(11):1408-16.

135. Rallidis LS, Tellis CC, Lekakis J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) bound on high-density lipoprotein is associated with lower risk for cardiac death in stable coronary artery disease patients: a 3-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2053-60.
136. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-68
137. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1381-95.
138. Rallidis LS, Katsimardos A, Kosmas N, Rallidi T, Kountouri A. Prognostic value of adiponectin in patients with stable coronary artery disease in the era of statins. *Eur J Intern Med.* 2020;79:118-119
139. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia.* 2012;55:2319–2326.
140. Menzaghi C, Trischitta V. The Adiponectin Paradox for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Diabetes* 2018;67:12-22.
141. Woodward L, Akoumianakis I, Antoniadou C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174:4007-4020.
142. Scherer PE. The multifaceted roles of adipose tissue-therapeutic targets for diabetes and beyond: the 2015 Banting Lecture. *Diabetes* 2016;65:1452–1461.
143. Scarale MG, Fontana A, Trischitta V, et al. Circulating adiponectin levels are paradoxically associated with mortality rate. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1357-1368.
144. Li Q, Lu Y, Sun L, et al. Plasma adiponectin levels in relation to prognosis in patients with angiographic coronary artery disease. *Metabolism.* 2012; 61(12):1803-8.
145. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for 'reverse epidemiology'. *Horm Metab Res* 2007;39:1-2.
146. Borges MC, Lawlor DA, de Oliveira C, et al. Role of Adiponectin in Coronary Heart Disease Risk: A Mendelian Randomization Study. *Circ Res.* 2016;119:491-9.
147. Au Yeung SL, Schooling CM. Adiponectin and coronary artery disease risk: A bi-directional Mendelian randomization study. *Int J Cardiol.* 2018;268:222-226.
148. Liao W, Yu C, Wen J, et al. Adiponectin induces interleukin-6 production and activates STAT3 in adult mouse cardiac fibroblasts. *Biol Cell.* 2009;101(5):263-72.

149. Lee YA, Ji HI, Lee SH, et al. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med*. 2014;46(1):e72.
150. Zhang Y, Li Y, Yu L, et al. Association between serum resistin concentration and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(25):41529-41537.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A	
Acrp30	Adipocyte complement – related protein of 30kDa
ADSF	Adipocyte Secreted Factor
AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
apM1	Adipose most abundant gene transcript 1
B	
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMS	Bare Metal Stent
BNP	B-type Natriuretic Peptide
BUN	Blood Urea Nitrogen
C	
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CCR2	C-C chemokine receptor type 2
CCR3	C-C chemokine receptor type 3
CD	Cluster of differentiation
CD40L	CD40 ligand (CD154)
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
CMIA	Chemiluminescent Microparticle Immunoassay technology
CRP	C-reactive protein
CXCR3	C-X-C chemokine receptor type 3
Cys	Cysteine
D	
DNA	Deoxyribonucleic Acid
E	
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
ET-1	Endothelin 1
F	
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second
FIZZ	Found In Inflammatory Zone
G	
GBP28	Gelatin Binding Protein 28)
GLUT-4	Glucose transporter type 4
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
H	
HbA1c	hemoglobin A1c (Glycated hemoglobin)
HCAECs	Human coronary artery endothelial cells
HDL	High-density lipoprotein
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HMW	High molecular weight
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HR	Hazard Ratio

hs-CRP	High sensitivity C-reactive protein
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
I	
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN γ	Interferon gamma
I κ B- α	kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
IL	Interleukin
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10 (CXCL10)
I-TAC	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
IVUS	Intravascular Ultrasound
K	
kDa	Kilodalton
L	
LDL	Low-density lipoprotein
LDLR	Low-density lipoprotein receptor
LMW	Low molecular weight
Lp(a)	Lipoprotein(a)
M	
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
Mig	Monokine induced by gamma interferon
MMP	Matrix metalloproteinase (Matrix metalloproteinase)
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
MTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein
N	
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO	Nitric Oxide
Non-STEMI	Non-ST elevation myocardial infarction
NOS	Nitric Oxide Synthase
NSTE-ACS	Non-ST segment elevation acute coronary syndrome
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
O	
OCT	Optical Coherence Tomography
OR	Odds Ratio
P	
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PDGF-BB	Platelet-Derived Growth Factor – BB (Dimer of the B chain of PDGF)
PDK1	Pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 1
PIGF	Placental Growth Factor
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase (Phosphoinositide 3-kinase)
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PTEN	Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten
R	

RELMs	Resistin-Like Molecules
S	
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SR-A	Scavenger Receptor -A
SREBP2	Sterol regulatory element-binding protein 2
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
T	
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TGF- β	Transforming growth factor beta
Th cells	T helper cells
TLR4	Toll-Like Receptor 4
TNF-a	Tumor necrosis factor alpha
TRAF-3	Tumor necrosis factor receptor – associated factor -3
Tregs	Regulatory T cells
U	
UP2	Uncoupling Protein 2
V	
VCAM - 1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
W	
WC	Waist Circumference