



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**  
**ΕΡΕΥΝΗΣ «Ν.Σ ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ**

**Νέοι παράγοντες οξειδωτικού στρες εκτίμησης της**  
**εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου**

**ΒΑΡΒΑΡΑ-ΜΑΡΙΑ ΧΑΛΙΩΤΗ**  
**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**  
**ΕΡΕΥΝΗΣ «Ν.Σ ΧΡΗΣΤΕΑΣ»**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ**

**Νέοι παράγοντες οξειδωτικού στρες εκτίμησης της**  
**εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου**

**ΒΑΡΒΑΡΑ-ΜΑΡΙΑ ΧΑΛΙΩΤΗ**  
**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2021**

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΡΟΥΣΣΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.( επιβλέπον μέλος )

ΠΕΡΡΕΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΠΑΘΟΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ,  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΡΟΥΣΣΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ  
ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α. ( ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ )

ΠΕΡΡΕΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΟΜΟΤΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΠΑΘΟΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ,  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

ΝΙΚΗΤΕΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ε.Κ.Π.Α.

ΤΣΟΥΡΟΥΦΛΗΣ ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ,

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ,  
Ε.Κ.Π.Α.

ΚΥΚΑΛΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ,  
Ε.Κ.Π.Α.

**Θέμα της διατριβής: Νέοι παράγοντες οξειδωτικού στρες  
εκτίμησης της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου**

**Ημερομηνία αίτησης: 11/07/2011**

**Ημερομηνία ορισμού τριμελούς**

**Συμβουλευτικής επιτροπής: 14/11/2011**

**Μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρούσσου Παρασκευή (επιβλέπουσα)**

**Ομότιμη Καθηγήτρια Περρέα Δέσποινα**

**Καθηγητής Τούτουζας Κωνσταντίνος**

**Ημερομηνία ορισμού του θέματος : 23/12/2011**

**Ημερομηνία κατάθεσης της διατριβής : 07/04/2021**

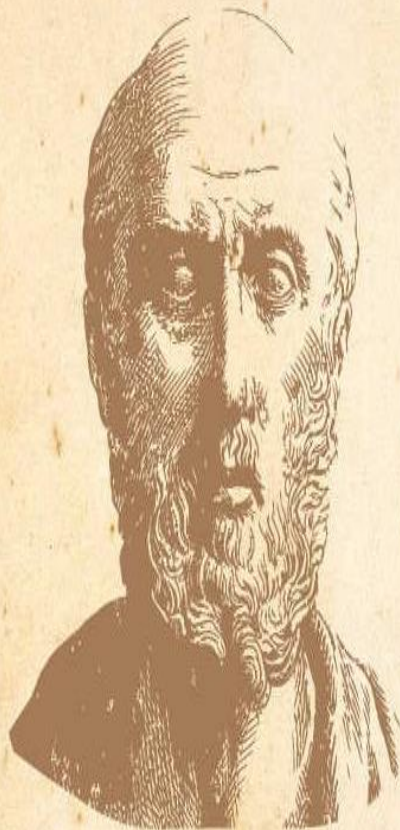
Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (Οργανισμός Πανεπιστημίου Αθηνών , άρθρο 202, παράγραφος 2 του νόμου 5343).

# ΙΜΜΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΘΛΛΑΡΝΑ ΙΗΤΡΘΝ  
ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΘΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ  
ΜΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΜΑΝΤΑΣ ΤΕ  
ΚΑΙ ΜΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΜΟΙ ΕΥΜΕΝΟΥΣ  
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΜΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ  
ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΘΝ ΤΘΝΔΕ ΚΑΙ  
ΦΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΘΝ ΔΙΔΑΦΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ  
ΕΜΟΙ ΣΙ ΚΑΕ ΒΙΘΥ ΚΘΙΝΡΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ  
ΧΡΕΡΝ ΧΡΗΙΣΘΝΤΙ ΜΕΤΑΔΘΣΙΝ ΜΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΘΣ ΤΘ ΕΦ  
ΡΥΤΕΘΥ ΑΔΕΛΦΘΙ ΣΙΣΘΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΦΕΙΝ  
ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΙΣΡΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ  
ΜΙΣΘΘΥ ΚΑΙ ΦΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΘΗΣΙΘΣ ΚΑΙ

# ΙΜΜΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

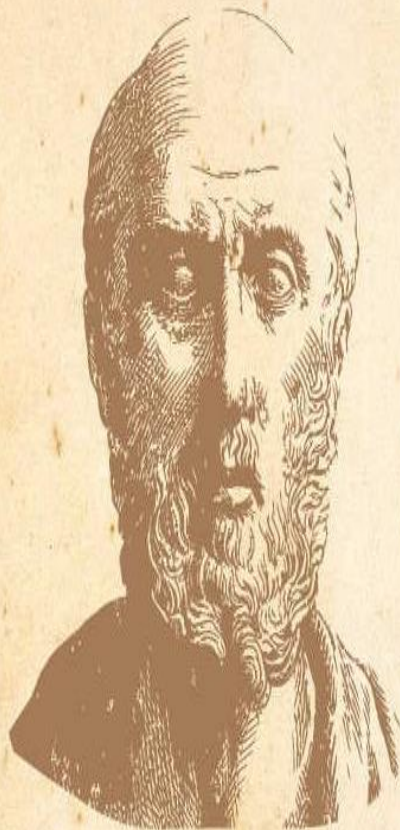


ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΑΜΑΝΑ ΙΗΤΡΟΝ  
ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΑΝ ΚΑΙ  
ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΜΑΝΤΑΣ ΤΕ  
ΚΑΙ ΜΑΣΑΣΙΣΤΟΡΑΣ ΜΟΙ ΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΜΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ  
ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ  
ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ  
ΕΜΟΙ ΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ

ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΜΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ Ξ  
ΣΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣΙ ΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ  
ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΣΙΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ  
ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ



# ΙΜΜΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΑΡΝΑ ΙΗΤΡΩΝ  
ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΩΝ ΚΑΙ ΥΓΙΑΝ ΚΑΙ  
ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΜΑΝΤΑΣ ΤΕ  
ΚΑΙ ΜΑΣΑΣΙΣΤΟΡΑΣ ΜΟΙ ΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΜΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ  
ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΩΝ ΤΩΝΔΕ ΚΑΙ  
ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΩΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ  
ΕΜΟΙ ΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ  
ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΜΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ Ξ  
ΣΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣΙ ΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ  
ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΣΙΣ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ  
ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ

*Αφιερώνεται με πολλή αγάπη στους ανθρώπους που έχω την τύχη και την ευλογία να αποκαλώ οικογένειά μου και στέκονται πάντα στο πλάι μου και με στηρίζουν*

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Χαλιώτη Βαρβάρα Μαρία

*Χημικός*

### *Εκπαίδευση*

---

- 2011-Σήμερα : **Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής**, Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης "Ν.Σ.Χρηστέας" Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Θέμα: **Νέοι παράγοντες οξειδωτικού στρες εκτίμησης της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου.**
- 2008-2011: **Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, «Κλινική Βιοχημεία & Μοριακή Διαγνωστική»**, Διατμηματικό Μεταπτυχιακό, Τμήματα Βιολογίας-Χημείας-Νοσηλευτικής, Σχολή Θετικών Επιστημών, Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.  
Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς
- 2001-2008: **Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας**, Σχολή Θετικών Επιστημών, Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Βαθμός πτυχίου: Καλώς.  
**Πτυχιακή εργασία με τίτλο:** «Αξιολόγηση του δείκτη sTfR-F στη διαφορική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου.»
- 1998-2001: **1<sup>ο</sup> Λύκειο Χαλκίδας**. Βαθμός Απολυτηρίου: Άριστα

### *Επαγγελματική Εμπειρία*

---

- 4/2020-Σήμερα  
Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας, Μικροβιολογικό εργαστήριο, Βιοχημικό τμήμα, περιοχή Βαθροβούνι, Χαλκίδα, ΤΚ 34100  
Θέση: **Χημικός** στο βιοχημικό τμήμα του μικροβιολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου
- 5/2018-3/2020  
Εταιρεία: Κωνσταντίνου Μαρία, Ιατρός Μικροβιολόγος, Χαινά 59, Χαλκίδα, ΤΚ.34100  
Θέση: **Υπεύθυνη Χημικός** στο μικροβιολογικό εργαστήριο
- 1/2014 – 2/2018  
Εταιρεία: **ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ Α.Ε.**, Ψαρρών 17 & Αιγίνης, Ίλιον, ΤΚ. 131 22

## Θέση: Υπεύθυνη Ποιοτικού Ελέγχου

Καθήκοντα :

- Οργάνωση της ομαλής λειτουργίας του εργαστηρίου σύμφωνα με τα πρότυπα **GMP**, ορθών πρακτικών παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου πρώτων υλών.
- Δειγματοληψία πρώτων υλών προς ανάλυση.
- Διεξαγωγή ελέγχων ταυτοποίησης και καθαρότητας πρώτων υλών: δραστικές ουσίες φαρμάκων, έκδοχα φαρμάκων, φαρμακευτικά έλαια, καλλυντικά έλαια, πρώτες ύλες καλλυντικής χρήσης, χημικά, αιθέρια έλαια κ.α.
- Εμπειρία σε χρήση Αέριου Χρωματογράφου, Ελέγχου Υγρασίας με τιτλοδότες KarlFisher, Φασματομέτρου Υπεριώδους-Ορατού (UV-VIS), Φασματομέτρου Υπερύθρου (FT-IR), Διαθλασιμέτρου, Πολωσιμέτρου, Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC) κ.α.
- Έκδοση Αναλυτικών Αναφορών και Πιστοποιητικών των πρώτων υλών που περνούν από έλεγχο.
- Επικοινωνία με πελάτες φαρμακοποιούς και ιδιώτες και διαχείριση παραπόνων.
- Επικοινωνία με πελάτες φαρμακοποιούς και ιδιώτες. Παροχή πληροφοριών σχετικών με τις πρώτες ύλες που εμπορεύεται η εταιρεία .
- Συνεργασία με τον Υπεύθυνο Διασφάλισης Ποιότητας και τον Υπεύθυνο Παραγωγής για την ομαλή λειτουργία του εργαστηρίου και την επίλυση διαφόρων θεμάτων.

• 10/2012 - 12/2013

Εταιρεία: **ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ Α.Ε.**, Ψαρρών 17 & Αιγίνης, Ύλιον, ΤΚ. 131 22 .

## Θέση: Χημικός - Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου

Καθήκοντα:

- Συμμετοχή στην οργάνωση της ομαλής λειτουργίας του εργαστηρίου σύμφωνα με τα πρότυπα **GMP**, ορθών πρακτικών παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου πρώτων υλών.
- Δειγματοληψία πρώτων υλών προς ανάλυση
- Διεξαγωγή ελέγχων ταυτοποίησης και καθαρότητας πρώτων υλών: δραστικές ουσίες φαρμάκων, έκδοχα φαρμάκων, φαρμακευτικά έλαια, καλλυντικά έλαια, πρώτες ύλες καλλυντικής χρήσης, χημικά, αιθέρια έλαια κ.α.
- Εμπειρία σε χρήση Αέριου Χρωματογράφου, Ελέγχου Υγρασίας με τιτλοδότες KarlFisher, Φασματομέτρου Υπεριώδους-Ορατού (UV-VIS), Φασματομέτρου Υπερύθρου (FT-IR), Διαθλασιμέτρου, Πολωσιμέτρου, Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC) κ.α.
- Έκδοση Αναλυτικών Αναφορών και Πιστοποιητικών των πρώτων υλών που περνούν από έλεγχο.
- Επικοινωνία με πελάτες φαρμακοποιούς και ιδιώτες και διαχείριση παραπόνων
- Επικοινωνία με πελάτες φαρμακοποιούς και ιδιώτες. Παροχή πληροφοριών σχετικών με τις πρώτες ύλες που εμπορεύεται η εταιρεία
- Συνεργασία με τον Υπεύθυνο Διασφάλισης Ποιότητας και τον Υπεύθυνο Παραγωγής για την ομαλή λειτουργία του εργαστηρίου και την επίλυση διαφόρων θεμάτων.

• 9/2009-2/2011

**Εκπόνηση και ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους της Διπλωματικής Εργασίας με θέμα:** «Νεογενικός έλεγχος συγγενούς υπερπλασίας επινεφριδίων με προσδιορισμό

στεροειδών ορμονών σε κηλίδες αίματος νεογνών με Υγροχρωματογραφία σε συνδυασμό με Φασματομετρία Μαζών σε Σειρά». Η διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στην Ιατρική Σχολή Αθηνών στο τμήμα Βιολογικής Χημείας σε συνεργασία με την Βιοϊατρική Α.Ε .

- 5/2007-8/2007

**Πρακτική άσκηση στο βιοχημικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδος στα πλαίσια εκπόνησης της Πτυχιακής Εργασίας με θέμα: «Αξιολόγηση του δείκτη sTfR-F στη διαφορική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου».**

- 6/2006-8/2006

**Βιοχημικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδος - Εθελοντική εργασία**

#### *Δημοσιεύσεις-Σεμινάρια-Συνεχής Κατάρτιση*

---

- 3/2021 Τίτλος: 35<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Διαδικτυακό σεμινάριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας “ Ο κεντρικός ρόλος του βιοπαθολόγου στην πανδημία COVID-19”,
- Dimethylarginines in acute myocardial infarction. Association with lifestyle, sociodemographic and somatometric factors. V.M. Chalioti, V.G. Giannakoulis, E. Papoutsis, A.Megalou, K.Kritikos, P.Konstantopoulos, P.Roussou, K.Toutouzas, D.N Perrea, J Family Med Prim Care, 2020
- Simultaneous quantification of 17 $\alpha$ -OH progesterone, 11-deoxycortisol,  $\Delta$ 4-androstenedione, cortisol and cortisone in newborn blood spots using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. P. Magnisali, M.-B. Chalioti, T. Livadara, M. Mataragas, S. Paliatsiou, A. Malamitsi-Puchner, P. Moutsatsou., J. Chromatogr. B, 2011.
- Προφορική ανακοίνωση της διπλωματικής εργασίας στο 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας & Μεταβολισμού με θέμα: Ταυτόχρονος ποσοτικός προσδιορισμός 17-OH ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ, 11-ΔΕΟΞΥΚΟΡΤΙΔΟΛΗΣ,  $\Delta$ 4-ΑΝΔΡΟΣΤΕΝΕΔΙΟΝΗΣ, ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΕ ΚΗΛΙΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΝΕΟΓΕΝΝΗΤΑ ΜΕ ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ-ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ (LC-MS/MS), Μαγνήσαλη Π., Χαλιώτη Β.Μ., Λιβαδάρα Θ., Ματαράγκας Μ., Παλάτσιου Σ., Μαλαμίτση-Πούχγερ Α., Μουτσάτσου Π.
- 11/2010 Τίτλος: 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας
- 4/2010 Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος, Τίτλος: 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας.
- 11/2009 Τίτλος: 1<sup>st</sup> International Conference on Molecular Cancer Research
- 9/2009 Τίτλος: 7th International Symposium Minimal Residual Cancer
- Μέλος του Συλλόγου Ελλήνων Χημικών από το 2008.
- 2/2008 Αστική εταιρεία βιοτεχνολογίας βιοεπιστημών κ πολιτισμού, Τίτλος: 4<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Βιοτεχνολογίας στην Ελλάδα.

- 18/9/2008-20/9/2008 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, Τίτλος: Το Πρότυπο ΕΛΟΤ EN ISO 15189:2007
- 11/2008 Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία, Τίτλος: 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο
- 11/2004 Τίτλος: 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας

#### *Άλλες Γνώσεις*

---

- **Βασικά Προγράμματα Υπολογιστών**

- Γνώση και χρήση Η/Υ σε περιβάλλον MS Windows ,  
Πιστοποίηση ECDL στα κάτωθι προγράμματα: Microsoft Office Word, Access, PowerPoint, Excel, Βασικές Έννοιες Πληροφορικής, Internet Explorer.

- Γνώση υπολογιστικού προγράμματος SPSS

- **Ξένες Γλώσσες:**

- **Αγγλικά:** Άριστη γνώση

Πτυχίο: Proficiency in English, University of Cambridge

- **Γαλλικά:** Άριστη γνώση

Πτυχίο: Diplome Approfondi de Langue Francaise (DALF2), L' institut Francais

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ.Χρηστέας», της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, με σκοπό τη διερεύνηση νέων παραγόντων οξειδωτικού στρες εκτίμησης της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Για την εκπόνηση της παρούσης έρευνας απαιτήθηκε η συνεργασία ενός σημαντικού αριθμού ανθρώπων χωρίς τη συμβολή των οποίων δε θα ήταν εφικτή η περαίωση αυτής. Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην κυρία Ρούσσου Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών για την τιμή να είναι Επιβλέπουσα Καθηγήτρια στην διδακτορική μου διατριβή και για την άψογη συνεργασία και καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος την κυρία Περρέα Δέσποινα, Ομότιμη Καθηγήτρια Πειραματικής Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής της διατριβής μου η οποία συνέλαβε την ερευνητική ιδέα και συνέβαλε τα μέγιστα για την υλοποίηση και για την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης. Την ευχαριστώ θερμά για όλη τη στήριξη, την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Την ευχαριστώ πολύ που με δέχθηκε στην ερευνητική της ομάδα στο εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ.Χρηστέας» και με έφερε σε επαφή με ένα δίκτυο αξιόλογων συνεργατών χωρίς τη συνεργασία των οποίων δε θα ήταν εφικτή η εκπόνηση της συγκεκριμένης μελέτης. Θεωρώ καθοριστική τη συμβολή της σε κάθε πτυχή της συγκεκριμένης διατριβής και την ευχαριστώ από καρδιάς

για την αμέριστη βοήθειά της σε όλη τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον κύριο Τούτουζα Κωνσταντίνο Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, για τη συμμετοχή του στην Τριμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος τον κύριο Κόντζογλου Κωνσταντίνο, Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και Διευθυντή του Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ ΧΡΗΣΤΕΑΣ», Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθηνών για τη συμμετοχή του στην Επταμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ ειλικρινά τον κύριο Νικητέα Νικόλαο, Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών και Διευθυντή της Β΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών, για τη συμμετοχή του στην Επταμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον κύριο Τσουρούφλη Γεράσιμο, Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών για τη συμμετοχή του στην Επταμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ ειλικρινά τον κύριο Κύκαλο Στυλιανό, Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών για την συμμετοχή του στην Επταμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον κύριο Μαντά Ιωάννη Συντονιστή Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου



Χαλκίδας που έδωσε την έγκριση προκειμένου να γίνει η συλλογή των δειγμάτων από καρδιολογικά περιστατικά της συγκεκριμένης κλινικής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος τον πατέρα μου Χαλιώτη Γεώργιο, Παθολόγο-Διαβητολόγο , Συντονιστή Διευθυντή της Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδας για όλη τη σημαντική βοήθειά του στη συλλογή και στην αρχική επεξεργασία των δειγμάτων που αποτέλεσαν στη συνέχεια το υλικό της παρούσας εργασίας. Ευχαριστώ επίσης την κυρία Μεγάλου Αικατερίνη Καρδιολόγο η οποία συνέβαλε επίσης στη συλλογή και την αρχική επεξεργασία των δειγμάτων της παρούσας έρευνας.

Ευχαριστώ επίσης τον κύριο Κωνσταντόπουλο Παναγιώτη, βιολόγο, για τη βοήθειά του στην προετοιμασία και στην ανάλυση των δειγμάτων.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος τούς τελειόφοιτους φοιτητές της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, κύριο Γιαννακούλη Βασίλειο και κυρία Παπουτσή Ελένη, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων και την εξαιρετική συνεργασία στην ολοκλήρωση του άρθρου που δημοσιεύτηκε με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Παναγιώτη και το γιο μου Οδυσσέα-Νεκτάριο για όλη την ηθική συμπαράσταση και εμπύχωση καθ'όλη τη διάρκεια συγγραφής της Διδακτορικής μου Διατριβής , τους γονείς μου Γιώργο και Λιάνα και τον αδερφό μου Ανάργυρο για όλη την ενθάρρυνση, την ηθική και την υλική συμπαράσταση καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Χαλιώτη Βαρβάρα Μαρία

Αθήνα, 2021

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>25</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>25</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....</b>	<b>28</b>
1.1 Παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης.....	28
1.2 Τραυματισμός του αγγείου -Φλεγμονή.....	30
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ2.....</b>	<b>33</b>
2.1Αθηρωμάτωση.....	33
2.1.1 Αποκατάσταση της βλάβης.....	33
2.1.2Νεοαγγειογένεση.....	33
2.1.3 Αιμορραγία αθηρωματικών πλακών.....	33
2.1.4 Αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος.....	34
2.1.5 Η ισχαιμική νόσος της καρδιάς.....	34
2.1.6 Ρύθμιση της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων.....	35
2.1.7 Η νευρική ρύθμιση της αιμάτωσης των στεφανιαίων.....	36
2.1.8 Τα νευρικά ερεθίσματα και η επίδρασή τους στα στεφανιαία αγγεία.....	37

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....</b>	<b>38</b>
3.1 Ισχαιμική νόσος της καρδιάς και αρτηριοσκλήρυνση.....	38
3.1.1 Οξεία απόφραξη των στεφανιαίων.....	38
3.1.2 Παράπλευρη κυκλοφορία της καρδιάς και σημασία αυτής για την ανθρώπινη ζωή.....	39
3.1.3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	40
3.1.4 Αιτίες θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	40
3.1.5 Στάδια ανάρρωσης από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	43
3.1.5.1 Ανάρρωση από έμφραγμα του μυοκαρδίου και λειτουργία της καρδιάς.....	43
3.1.6 Ο πόνος στη στεφανιαία νόσο.....	43
3.2 Στηθάγχη.....	44
3.2.1 Θεραπεία με φάρμακα.....	44
3.2.2 Αορτοστεφανιαία παράκαμψη-Χειρουργική θεραπεία της νόσου.....	45
3.2.3 Ανάρρωση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα.....	45
3.2.4 Πρόγνωση – Πρόληψη.....	46
3.2.4.1 Γενετικοί Πολυμορφισμοί.....	47

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b> .....	48
4.1 Καρδιαγγειακές Παθήσεις.....	48
4.1.1 Αθηρωμάτωση και θνησιμότητα.....	48
4.1.2 Στεφανιαία Νόσος και επιδημιολογικά.....	48
4.1.3 Έλλειψη μεθόδου ακριβούς διάγνωσης.....	49
4.1.4 Παράγοντες Κινδύνου .....	49
4.1.4.1 Φύλο.....	50
4.1.4.2 Υπέρταση.....	51
4.1.4.3 Δυσλιπιδαιμία.....	53
A. Μεταβολισμός των λιπιδίων.....	53
B. Δυσλιπιδαιμία και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος.....	54
B1) LDL Χοληστερόλη.....	54
B2) HDL Χοληστερόλη.....	55
4.1.4.4 Τριγλυκερίδια και επιδημιολογικά στοιχεία.....	56
4.1.4.5 Οικογενειακό Ιστορικό.....	57
4.1.4.6 Άσκηση.....	58
4.1.4.7 Στρες.....	60
4.1.4.8 Κάπνισμα.....	60
4.1.4.9 Μεταβολικό Σύνδρομο – Παχυσαρκία.....	61
4.2    Μεταβολικό Σύνδρομο - Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	62
 <b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</b> .....	 65
5.1 Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες.....	65
5.1.1 Ελεύθερες ρίζες-Ορισμός.....	65
5.1.2 Σχηματισμός ελευθέρων ριζών.....	66

5.1.3 Χημικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών.....	67
5.1.4 Δραστικές μορφές οξυγόνου.....	68
5.1.5 Μονοξείδιο του αζώτου.....	68
5.1.5.1 Βιοσύνθεση του NO·.....	70
5.2 Βιολογικές λειτουργίες του NO·.....	71
5.3 Οξειδωτικό στρες.....	72
5.3.1 Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακές παθήσεις.....	73
5.4 Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS).....	73
5.5 Οξειδωτικό stress & καταστροφή των κυττάρων.....	75
5.6 Εστίες οξειδωτικού stress στα μυοκαρδιακά κύτταρα.....	76
5.6.1 Επίδραση των ROS στα μυοκαρδιοκύτταρα.....	79
5.6.2 Οξειδωτικό stress και επίδραση στις μυοκαρδιακές παθήσεις...82	
5.6.3 Διεργασίες αναδόμησης του μυοκαρδίου έπειτα από οξειδωτικό στρες.....	83
5.7 Αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί.....	85
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....</b>	<b>86</b>
6.1 Αθηρωματική νόσος- ADMA-SDMA-Οξειδωτικό στρες.....	86
6.1.1 ADMA και έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	87
6.1.2 SDMA-Ενδογενής δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας.....	89
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>90</b>

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....90**

7.1 Συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων.....90

7.2 Μέθοδος προσδιορισμού της ADMA και της SDMA στον ορό..91

7.3 Στατιστική ανάλυση- κατεργασία των αποτελεσμάτων.....94

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....95**

8.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....95

8.1.1 Καταγραφή του δείγματος.....95

8.1.2 Προσωπικό ιστορικό.....98

8.2 Τρόπος ζωής – Χαρακτηριστικά ύπνου.....99

8.3 Δραστηριότητες.....102

8.3.1 Φυσική Κατάσταση.....102

8.3.2 Βάρος και διατροφικές συνήθειες στο παρελθόν.....103

8.3.3 Διατροφικές συνήθειες στο παρόν.....111

8.4 Επίπεδα των βιοχημικών δεικτών κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας  
.....113

8.5 Επίπεδα των βιοχημικών δεικτών κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα  
νοσηλείας.....117

8.6 Σύγκριση των βιοχημικών δεικτών μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας  
νοσηλείας.....121

8.7 1η ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο – Σύγκριση τιμών την ίδια χρονική στιγμή.....	130
8.8 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά και διατροφικές συνήθειες.....	136
8.8.1 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά-1 <sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο.....	136
8.8.2 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά – 3 <sup>η</sup> ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο.....	140
8.8.3 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με διατροφικά χαρακτηριστικά 1 <sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο.....	144
8.9 Μεταβολή -Μείωση ADMA&SDMA μεταξύ 1 <sup>ης</sup> και 3 <sup>ης</sup> ημέρας.....	149
8.9.1 Διαφορές στη μεταβολή ADMA&SDMA μεταξύ 1 <sup>ης</sup> και 3 <sup>ης</sup> ημέρας αναφορικά με το βραδινό ύπνο.....	151
8.10 Συσχετίσεις των δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά και ώρες βραδινού ύπνου.....	171
8.11 Μείωση / Αύξηση ADMA&SDMA – Διαχωρισμός σε ομάδες.....	177
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>190</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>191</b>

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>195</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>202</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>204</b>



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηρωματική νόσος, ευθύνεται τη σημερινή εποχή για μεγαλύτερο από το 50% των θανάτων στο Δυτικό κόσμο. Η συγκεκριμένη νόσος αποτελεί μία μεγάλη απειλή για τη ζωή και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητά της.

Η καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλική αγγειακή νόσο και την περιφερική αγγειακή νόσο. Η πάθηση αυτή αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο γενικότερο πληθυσμό και στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε αθηρωμάτωση των αγγείων. Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κύρια έκφραση της αθηρωμάτωσης και χαρακτηρίζεται από τη λειτουργική και μορφολογική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την μη ομαλή ροή του αίματος σε αυτά. Η έναρξη και η εξέλιξη της αθηρωμάτωσης δεν έχουν την ίδια πορεία σε όλα τα άτομα. Ένας αριθμός παραγόντων που συχνά δρουν συνεργικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου τόσο στα στεφανιαία αγγεία όσο και σε άλλα αγγειακά τμήματα. Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο στην παθογένεια της οποίας συμμετέχουν πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως είναι: το ενδοθήλιο, το γενετικό υπόστρωμα του κάθε ατόμου, οι λιποπρωτεΐνες του αίματος κ.α. Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο και οι γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα η έλλειψη σωματικής άσκησης, καθημερινές συνθήκες στρες της σύγχρονης ζωής, η υπέρταση, το κάπνισμα, η διαίτα η οποία έχει απομακρυνθεί πλέον αρκετά από το μεσογειακό πρότυπο διατροφής (παχυσαρκία), ο σακχαρώδης διαβήτης κ.α. Σύμφωνα με τελευταίες έρευνες υπάρχουν άμεσοι συσχετισμοί της εξέλιξης της αθηρωμάτωσης με την αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων και αγγειακού ενδοθηλίου. Το κάπνισμα για παράδειγμα προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου το οποίο αποτελεί το πλέον πρώιμο στάδιο της αθηρωμάτωσης (1,2,3)

Σε άτομα που έχουν στεφανιαία αθηρωμάτωση, η αθηρωματική πλάκα μπορεί να έχει εξέλιξη και να οδηγήσει σε στένωση και στην εμφάνιση καταρχάς της αθώας σταθερής στηθάγχης. Επόμενο βήμα είναι να υποστεί ρήξη η πλάκα να έχουμε σχηματισμό θρόμβου και την εκδήλωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων που είναι η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος θάνατος. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου σχετίζεται άμεσα επομένως με την αθηρωματική νόσο και αποτελεί

έκφραση της στεφανιαίας νόσου,. Είναι γεγονός ότι η εξάπλωση των περιστατικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου λαμβάνει στη σύγχρονη εποχή διαστάσεις επιδημίας και αφορά πλέον ολοένα και μικρότερες ηλικίες ανεξαρτήτως φύλου (1,2,3).

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται συνεχώς μέσα στα κύτταρα αλλά εξουδετερώνονται από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων και έτσι υπάρχει μία ισορροπία. Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχτεί σε βάρος των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, τότε προκαλείται το οξειδωτικό στρες, που έχει ως συνέπεια μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις. Διαταραχή της ισορροπίας μπορεί να προκύψει από εξωγενείς παράγοντες όπως είναι η υπεριώδης ακτινοβολία, οι τραυματισμοί, τα τοξικά φάρμακα κ.α. ή από ενδογενείς που συνδέονται με παθολογικές καταστάσεις. Μία τέτοια παθολογική κατάσταση είναι η αθηρωμάτωση και εφόσον η αθηρωμάτωση συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά συνέπεια και το τελευταίο συνδέεται άμεσα με το οξειδωτικό στρες. Ειδικότερα το οξειδωτικό στρες φαίνεται από πρόσφατες μελέτες ότι συσχετίζεται στενά με την έναρξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (3,4,5).

Διαφαίνεται κατά συνέπεια από τα παραπάνω η άμεση ανάγκη μελέτης νέων παραγόντων οξειδωτικού στρες οι οποίοι θα αφορούν την έγκυρη και έγκαιρη εκτίμηση της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ύπαρξη τέτοιων παραγόντων θα παρέχει τη δυνατότητα στον ιατρό να αντιμετωπίσει αποτελεσματικότερα ένα περιστατικό. Η γνώση αυτών των προγνωστικών δεικτών μπορεί να βελτιώσει και να τροποποιήσει πιθανά τη θεραπευτική αγωγή, γεγονός το οποίο μπορεί να αποβεί καταλυτικό για την έκβαση της θεραπείας του ασθενούς.

Για το σκοπό αυτό στην παρούσα διδακτορική διατριβή θα μελετηθεί η πιθανότητα ύπαρξης νέων παραγόντων οξειδωτικού στρες εκτίμησης της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Οι δύο συγκεκριμένοι παράγοντες που αποφασίστηκε να μελετηθούν στην παρούσα μελέτη είναι οι: α) Ασύμμετρη Διμεθυλοαργινίνη, ADMA (Asymmetric Dimethylarginine) και β) Συμμετρική Διμεθυλοαργινίνη, SDMA (Symmetric Dimethylarginine). Σύμφωνα με μελέτες, (5,6,7,8) έχουν παρατηρηθεί ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών, σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και επομένως υπάρχει κάποια άμεση συσχέτιση των δεικτών αυτών και με την πρόγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Με την ανάλυση των δειγμάτων προς έλεγχο θα συσχετιστούν τα επίπεδα των δύο αυτών δεικτών και η προγνωστική ικανότητα των δεικτών σε περίπτωση πιθανού εμφράγματος καθώς και κατά

πόσο η χρήση αυτών των δεικτών θα μπορεί να χρησιμεύσει σε επίπεδο έγκαιρης πρόγνωσης του εμφράγματος.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1.1 Παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης

Η αθηρωματική νόσος αποτελεί μία βαθμιαία και προοδευτική νόσο η οποία ξεκινά από νωρίς στη ζωή ενός ατόμου και οδηγεί σε μία αποφρακτική βλάβη των αγγείων. Η μακροχρόνια έκθεση των ασθενών στους συνήθεις προδιαθεσικούς παράγοντες όπως είναι, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, φαίνεται να προηγείται της ανάπτυξης μίας αναγνωρίσιμης βλάβης. Η αθηρωματική διαδικασία συνιστά μία χρόνια φλεγμονώδη και ινοβλαστική νόσο των μεγάλων και μεσαίων αρτηριών. Χαρακτηρίζεται από μία προοδευτική εναπόθεση ή εκφυλιστική συγκέντρωση των πλούσιων σε λιπίδια πλακών στο έσω τμήμα του αυλού των αρτηριών. Η συγκεκριμένη διαδικασία ξεκινά τα πρώτα κιόλας χρόνια ζωής ενός ατόμου και περιλαμβάνει μία πληθώρα μηχανισμών στους οποίους λαμβάνουν μέρος διάφοροι τύποι κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λευκοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα (2,10,11,12)

Εντός των πλακών έχουμε υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων σε διάφορες μορφές, όπως εξωκυτταρικά ή ενδοκυτταρικά λιπίδια, κολλαγόνο και άλλους συνδετικούς ιστούς οι οποίοι παράγονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα όταν βρεθούν με υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Οι πρώτες εναποθέσεις εμφανίζονται με τη μορφή λιπώδης γράμμωσης (fatty streaks).

Η διαδικασία της Αθηρωμάτωσης αρχίζει από τον πέμπτο χρόνο ζωής του ανθρώπου και εξελίσσεται βαθμιαία, αθόρυβα και χωρίς κανένα κλινικό σύμπτωμα. Η Αθηρωμάτωση εκφράζεται μέσω των καρδιαγγειακών παθήσεων, των οποίων αποτελεί και το κυριότερο αίτιο. Μπορεί ένα ισχαιμικό επεισόδιο ή ο αιφνίδιος θάνατος να αποτελούν την πρώτη και τελευταία εκδήλωση της νόσου.

Πληθώρα ερευνών καταλήγουν στο κοινό συμπέρασμα, ότι με έγκαιρη δράση, ο κίνδυνος εμφάνισης Καρδιαγγειακών Παθήσεων μπορεί να μειωθεί δραστικά. Όμως, ακόμη και στις ανεπτυγμένες χώρες, δεν γίνεται η απαραίτητη έρευνα για τη χρήση δεικτών στην καθημερινή ρουτίνα η οποίοι θα είχαν ως κύριο στόχο την έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη (10,11,12).

Η αθηρωμάτωση αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν τέσσερις διαφορετικοί τύποι κυττάρων: α) τα ενδοθηλιακά κύτταρα, β) τα αιμοπετάλια, γ) τα λεία μυϊκά κύτταρα και δ) τα μονοκύτταρα.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση χρόνιων παραγόντων, παράγουν ουσίες οι οποίες έχουν αγγειοσυσπαστικές και κυτταροτοξικές ιδιότητες καθώς επίσης και μιτογόνο δραστηριότητα. Τα αιμοπετάλια τα οποία από τη φύση τους είναι χημειοτακτικά παράγουν πολλούς μιτογόνους παράγοντες όπως PDGF (plateletderivedgrowthfactor), θρομβοσφαιρίνη, factor 4.

Το πρώτο στάδιο, κατά την έναρξη της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης είναι η προσέλευση των μονοκυττάρων και στη συνέχεια η προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Η διαδικασία της προσκόλλησης διευκολύνεται μέσω των VCAM-1 - ICAM-1. Στη συνέχεια τα μονοπύρρηνα μακροφάγα τα οποία προσκολλώνται στο ενδοθήλιο περνούν στον υπενδοθηλιακό χώρο, προσλαμβάνουν εστέρες χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foamcells). Τα αφρώδη κύτταρα, συνιστούν απαραίτητο συστατικό των λιπαρών γραμμώσεων. Σύμφωνα με έρευνες των Brown και Goldstein έχει φανεί ότι η αθηρογόνος δράση δεν προκαλείται αυτούσια από την LDL αλλά από την τροποποιημένη μορφή αυτής, η οποία συσσωρεύεται στα μακροφάγα κύτταρα. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του τροποποιημένου μορίου της LDL είναι η υπεροξειδωση των λιπαρών οξέων του μορίου της. Η oxLDL αναγνωρίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια από τα μακροφάγα και κατά συνέπεια προσλαμβάνεται ταχύτατα μέσω ενός υποδοχέα καθαριστή (SR). Είναι αξιοσημείωτη η δράση του υποδοχέα αυτού η οποία δεν αναστέλλεται ακόμα και όταν συσσωρεύονται μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης στο κύτταρο (11,13,14)

Η αθηρογόνος δράση της οξειδωμένης LDL πιθανολογείται ότι συμβαίνει σύμφωνα με τους παρακάτω μηχανισμούς:

α) Παρεμποδίζει την έξοδο των μακροφάγων κυττάρων προς των αυλό του αγγείου. Εξαιτίας της διαδικασίας αυτής τα μακροφάγα εγκλωβίζονται στο ενδοθήλιο και μετατρέπονται στη συνέχεια από την oxLDL σε αφρώδη κύτταρα.

β) αυξάνει την πρόσληψή της από τα μακροφάγα και συμμετέχει στη συγκέντρωση εστέρων χοληστερόλης

γ) ασκεί κυτταροτοξική δράση στα κύτταρα του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την τελική καταστροφή τους. Η καταστροφή αυτή, συντελεί αφενός στην αύξηση της συγκολλητικότητας και την προσκόλληση στο αγγειακό υπόστρωμα των αιμοπεταλίων και αφετέρου στη απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (PDGF) . Το γεγονός αυτό, έχει σαν συνέπεια την μετανάστευση και των πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

δ) ασκεί χημειοτακτική δράση έλκοντας τα μονοπύρρηνα της κυκλοφορίας προς το ενδοθήλιο και τον υπενδοθηλιακό χώρο.

Στη σύγχρονη εποχή και ύστερα από ένα αρκετά μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών και πειραματικών μελετών που έχουν διεξαχθεί, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι υπάρχει απόλυτη αιτιολογική σχέση μεταξύ της οξειδωμένης LDL και του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Το συμπέρασμα ότι η οξειδωμένη LDL παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης οδήγησε τα τελευταία χρόνια και σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου με τη χορήγηση στατίνων (15).

Διάφορες παθολογοανατομικές μελέτες περιγράφουν μία εσωτερική πύκνωση η οποία σταδιακά εξελίσσεται σε λιπώδη γράμμωση και η οποία στην πορεία γίνεται εμφανής στην αγγειακή επιφάνεια ως μία σχετικά επίπεδη έως ελαφρώς επηρμένη βλάβη. Η δεδομένη βλάβη μπορεί να αναγνωρισθεί μετά από χρώση Sudandyes, η οποία αντιδρά με τα λιπίδια μέσα στα αγγεία και προσδίδει στη βλάβη κόκκινη χροιά (16,17).

Στην πορεία η λιπώδης βλάβη εξελίσσεται σε μία βλάβη η οποία έχει μεταβληθεί τόσο γεωμετρικά όσο και από φυσικοχημικής σύνθεσης και αποκαλείται πλέον ινώδης πλάκα. Η αυλική εμφάνιση και η εξωτερική επέκταση της αθηρωσκληρωτικής διαδικασίας αναγνωρίζεται όταν υπάρχει απόφραξη του αυλού του αγγείου κατά 40 %.

Η ινώδης πλάκα η οποία χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων και αυξημένο κολλαγόνο, παλαιότερα αναφερόταν σαν ινωδοαθήρωμα. Το τελικό στάδιο της πολύπλοκης βλάβης έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική ελάττωση των διαστάσεων του αυλού και περιέχει ένα λιπιδαιμικό πυρήνα ποικίλου όγκου και φυσικοχημικής σύστασης, πέρα από την αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου και κολλαγόνου(11,16,17,18).

## **1.2 Τραυματισμός του αγγείου – Φλεγμονή**

Από τις αρχές του 20ού αιώνα έως και τη σημερινή εποχή έχουν προταθεί πολυάριθμες θεωρίες οι οποίες εξηγούν την δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης . Μεταξύ αυτών είναι και η εκφυλιστική θεωρία, η θρομβογεννητική θεωρία, η μονοκλωνική θεωρία του σιδήρου, της φλεγμονής, του οξειδωτικού stress και της απάντησης στον τραυματισμό.

Η θεωρία της «απάντησης στον τραυματισμό» του αγγείου, μία εκ των θεωριών που ανήκει στις επικρατούσες, προτείνει τη διαδικασία της φλεγμονής ως κεντρικό

μηχανισμό, για την έναρξη και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Θεμελιωτές της θεωρίας αυτής θεωρούνται οι Ross και Glomsset το 1973.

Ο τραυματισμός του αγγείου, ο οποίος συνδέεται με πληθώρα παραγόντων όπως η γήρανση, το κάπνισμα, το οξειδωτικό stress, η υπέρταση, δίνει το έναυσμα σε μία σειρά φλεγμονωδών διεργασιών-απαντήσεων που έχουν ως απώτερο στόχο την αποκατάσταση του αγγειακού τοιχώματος όμως παράλληλα συμβάλλουν και στην έναρξη της αθηρωμάτωσης(12,19).

Τα T-λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα είναι αυτά που επιστρατεύονται στο σημείο της βλάβης κατά την έναρξη αυτής, ενώ μόρια προσκόλλησης, σελεκτίνες και κυτταροκίνες επάγουν την προσκόλληση και την μετανάστευση των κυττάρων εντός του αγγειακού τοιχώματος. Μετά την είσοδό τους στο υπενδοθήλιο, συμμετέχουν σε ποικίλες τοπικές προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές απαντήσεις, που επιτείνουν την αθηρωματική διαδικασία. Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν μόρια προσκόλλησης και προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, επάγοντας περαιτέρω την επιστράτευση και είσοδο λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Τα μονοκύτταρα εντός του συγκεκριμένου περιβάλλοντος πολλαπλασιάζονται γρήγορα και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία στη συνέχεια προσλαμβάνουν υπερβάλλοντα ελεύθερα οξειδωμένα λιπίδια μετατρέποντάς τα σε αφρώδη κύτταρα. Ο θάνατος και η αποδόμηση των αφρωδών κυττάρων σε συνδυασμό με την παράλληλη απώλεια και ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία του πλούσιου σε λίπη πυρήνα της αθηρωματικής βλάβης.

Τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν επίσης στην αθηρωματική διαδικασία καθώς επίσης και σε κάθε στάδιο δημιουργίας και εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας. Οι κατηγορίες των λεμφοκυττάρων οι οποίες έχουν τη μεγαλύτερη συμβολή, περιλαμβάνουν τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα, τα CD4+ βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και τα CD8+ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα. Τα T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται κατόπιν αναγνώρισης αντιγόνων τα οποία εμφανίζονται από μακροφάγα ή δενδριτικά κύτταρα. Τέτοιου τύπου αντιγόνα, είναι για παράδειγμα οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες αλλά και τμήματα αποπτωτικών κυττάρων. Στη συνέχεια τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν με τη σειρά τους κυτταροκίνες, επάγοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή οξειδωτικών ριζών και κυτταροκινών από τα μακροφάγα καθώς και την έκφραση μορίων προσκόλλησης, αυξάνοντας περαιτέρω με αυτό τον τρόπο την αθηρωματική διεργασία(12,15,).

Στα πρώτα στάδια της αθηρωματικής διαδικασίας, οι βλάβες χαρακτηρίζονται από τη συγκέντρωση λιπιδίων, μακροφάγων, αφρωδών κυττάρων, αιμοπεταλίων και T-

λεμφοκυττάρων. Κατά την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από το μέσο χιτώνα στο ενδοθήλιο. Εκεί πολλαπλασιάζονται χάρις στο πλούσιο σε κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες περιβάλλον. Οι ίδιοι παράγοντες ευνοούν την παραγωγή ινωδών προϊόντων από τα λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτά τα ινώδη προϊόντα θα δημιουργήσουν στη συνέχεια τη χαρακτηριστική ινώδη κάψα των αθηρωματικών πλακών.

Είναι λοιπόν φανερό ότι η επαναλαμβανόμενη πρόκληση βλάβης από παράγοντες κινδύνου στο αγγειακό τοίχωμα οδηγεί τελικά σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και κατ' επέκταση σε δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Η φλεγμονή στο σημείο της βλάβης διαδραματίζει καίριο ρόλο και στην ευπάθεια της πλάκας προκαλώντας μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου και σε παράλληλο χρόνο αύξηση της απόπτωσης των λείων μυϊκών κυττάρων. Η ρήξη αυτής και η επαγόμενη θρόμβωση, μπορούν να οδηγήσουν σε απόφραξη του αγγείου. (12)

Είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη ότι η σύγχρονη εκδοχή της θεωρίας δεν εστιάζει μόνο στο ενδοθηλιακό τοίχωμα των αρτηριών αλλά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων (*vasavasorum*) (12,15,19).



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **2.1 ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ**

#### **2.1.1 Αποκατάσταση της βλάβης**

Ο οργανισμός αναπτύσσει ποικίλους μηχανισμούς προκειμένου να αποκαταστήσει την βλάβη όπως είναι η νεοαγγειογένεση, η εξαγωγή λιπιδίων καθώς επίσης και η αποκατάσταση του τραυματισμού μέσω της επιστράτευσης ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων στο σημείο της βλάβης. Η συνεχής έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, η απώλεια της ομοιόστασης και τα προβλήματα που προκύπτουν στο μηχανισμό αποκατάστασης του οργανισμού θεωρούνται ιδιαίτερα βασικοί λόγοι που οδηγούν στην απαρχή αλλά ακόμα και στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης (12).

#### **2.1.2 Νεοαγγειογένεση**

Αθηροσκληρωτική νεοαγγειογένεση ονομάζεται η διαδικασία δημιουργίας νέων αιμοφόρων αγγείων στην περιοχή όπου υφίσταται αθηρωματική βλάβη. Η συγκεκριμένη διαδικασία επάγεται από την υποξία των ιστών η οποία βρίσκει την εστία της στη βλάβη καθώς επίσης και από την σταδιακή εναπόθεση χοληστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα. Η νεοαγγειογένεση, πέρα από τα προφανή οφέλη της μεταφοράς οξυγόνου σε σημεία πέραν της βλάβης, μπορεί να βοηθήσει μερικώς στη διαδικασία απομάκρυνσης λιπιδίων από την αθηρωματική πλάκα, με επαγόμενη μείωση του πάχους αυτής (12).

#### **2.1.3 Αιμορραγία αθηρωματικών πλακών**

Η νεοαγγειογένεση παρατηρείται συχνά σε στάδια προχωρημένης αθηρωμάτωσης και μπορεί να επιφέρει και επίταση της αθηρωματικής βλάβης και δημιουργία αιμορραγικών αθηρωματικών πλακών. Η αιμορραγία εντός της πλάκας δύναται να προκαλέσει περαιτέρω επιστράτευση και ενεργοποίηση των μακροφάγων, με αποτέλεσμα

την αυξημένη παραγωγή πρωτεΐναισών οι οποίες μπορούν να λύσουν τελικά την αθηρωματική κάψα. Ο συνδυασμός φλεγμονής, νεοαγγειογένεσης και αιμορραγίας είναι χαρακτηριστικό των πλέον εύθρυπτων αθηρωματικών πλακών και παρατηρούνται ειδικότερα σε διαβητικούς ασθενείς (10,12,14)

#### **2.1.4 Αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος**

Η αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος είναι η απάντηση του αγγείου στη συνεχιζόμενη αύξηση της αθηρωματικής βλάβης. Η θετική αναδιαμόρφωση είναι ουσιαστικά η αύξηση της διατομής του αγγείου στο σημείο της βλάβης, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο το μέγεθος του αυλού του αγγείου. Η τοπική αύξηση της διατομής του αγγείου δεν επιτρέπει πολλές φορές την ακριβή εκτίμηση του σχετικού μεγέθους της στένωσης, εφόσον η διάμετρος του αυλού διατηρείται σχετικά σταθερή, παρά την ύπαρξη σημαντικής αθηρωματικής πλάκας. Η θετική αναδιαμόρφωση είναι χαρακτηριστικό νέων, ασταθών αλλοιώσεων και επιτρέπει την εναπόθεση εκτενών αθηρωματικών πλακών αίροντας έως ένα βαθμό τον περιορισμό των διαστάσεων του αυλού του αγγείου (20).

Στην αρνητική αναδιαμόρφωση παρατηρείται μείωση των διαστάσεων του αγγείου και πρόκληση στένωσης, η οποία σχετίζεται και με την εμφάνιση σταθερής στηθάγχης. Σημαντική στένωση μπορεί να έχει εγκατασταθεί χρόνια πριν την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Μέχρι σήμερα δεν έχει συσχετιστεί ο βαθμός της στένωσης και της βλάβης με το χρονικό σημείο της έναρξης των συμπτωμάτων. Η αρνητική αναδιαμόρφωση έχει συσχετιστεί με σταθερές αθηρωματικές αλλοιώσεις και η παρατήρηση του τύπου της αναδιαμόρφωσης μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την επικινδυνότητα της βλάβης(20).

#### **2.1.5 Η ισχαιμική νόσος της καρδιάς**

Η συχνότερη αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο είναι η ισχαιμική νόσος της καρδιάς η οποία και προκαλείται από ανεπάρκεια αιμάτωσης των στεφανιαίων. Περίπου το 35% των θανάτων στις ΗΠΑ οφείλονται στο συγκεκριμένο αίτιο. Σε κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις του αιφνίδιου θανάτου το αίτιο είναι η οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων ή μαρμαρυγή της καρδιάς, σε κάποιες άλλες όμως περιπτώσεις προηγείται μία μακρά περίοδος εβδομάδων είτε και μηνών μέσα στην οποία προκαλείται τελικά μία σταδιακή εξασθένηση της αντλητικής ικανότητας της καρδιάς(21,22,23).

### 2.1.6 Ρύθμιση της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων

Ο τοπικός μεταβολισμός αποτελεί τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων. Η αιμάτωση του συστήματος των στεφανιαίων αγγείων ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο με αγγειοδιαστολή των αρτηριών σε ανταπόκριση με τις εκάστοτε ανάγκες του μυοκαρδίου για τροφικά στοιχεία. Προκειμένου να υπάρχει σωστή λειτουργία της καρδιάς θα πρέπει τα νεύρα της καρδιάς να είναι άθικτα καθώς και τα αγγεία να έχουν τη σωστή διατομή. Σε περίπτωση που η συστολή των αγγείων αυξάνεται παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση και στην αιμάτωση των στεφανιαίων, κατά τον ίδιο τρόπο και σε οποιαδήποτε ελάττωση της συστολής, παρατηρείται μείωση στην αιμάτωση των στεφανιαίων. Ο μηχανισμός της αιμάτωσης της καρδιάς λειτουργεί σχεδόν με τον ίδιο τρόπο για όλους τους σκελετικούς μυς. Η ανάγκη του μυοκαρδίου για παροχή οξυγόνου είναι και αυτή που καθορίζει ουσιαστικά την αιμάτωση της καρδιάς. Ακόμα και σε καταστάσεις ηρεμίας περίπου τον 70% του οξυγόνου του αρτηριακού αίματος παραλαμβάνεται από το μυοκάρδιο κατά την είσοδο του αίματος από τα αγγεία αυτού. Σε οποιαδήποτε περίπτωση απαιτείται μεγαλύτερη παροχή οξυγόνου από τη συγκεκριμένη, αυτή μπορεί να καταστεί δυνατή μόνο με αύξηση της αιμάτωσης στο μυοκάρδιο (10,12).

Δεν έχει εξακριβωθεί μέχρι σήμερα ο ακριβής μηχανισμός, μέσω του οποίου προκαλείται διαστολή των στεφανιαίων αγγείων λόγω της αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου. Σύμφωνα με υπάρχουσες θεωρίες επικρατεί η άποψη ότι η ελάττωση της συγκέντρωσης του οξυγόνου στην καρδιά, προκαλεί την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών από τα μυϊκά κύτταρα και εξαιτίας αυτών προκαλείται διαστολή των αρτηριών. Μία τέτοια ουσία η οποία διαθέτει και την μεγαλύτερη αγγειοδιασταλτική ικανότητα είναι η αδενοσίνη. Όταν υπάρχουν ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου στις μυϊκές ίνες, ένα μεγάλο μέρος της τριφωσφορικής αδενοσίνης διασπάται σε μονοφωσφορική αδενοσίνη (ΑΜΠ). Κατόπιν ένα μέρος της ΑΜΠ διασπάται περαιτέρω και απελευθερώνεται τελικά αδενοσίνη στο υγρό των ιστών του μυοκαρδίου. Εφόσον προκληθεί αγγειοδιαστολή η αδενοσίνη σε ένα μεγάλο ποσοστό επαναπροσλαμβάνεται από τα κύτταρα του μυοκαρδίου και επαναχρησιμοποιείται (12)

Εκτός από την αδενοσίνη υπάρχουν και άλλες ουσίες οι οποίες έχουν αγγειοδιασταλτικό χαρακτήρα, όπως είναι για παράδειγμα κάποιες φωσφορικές ενώσεις της αδενοσίνης, ιόντα υδρογόνου, ιόντα καλίου και κάποιες προσταγλαδίνες. Βέβαια υπάρχουν και παράμετροι τους οποίους δεν μπορεί να εξηγήσει η θεωρία της

αγγειοδιαστολής. Ένας απ' αυτούς, είναι το γεγονός ότι υπάρχουν παράγοντες που ενώ αποκλείουν εξ' ολοκλήρου τη μερικώς την αγγειοδιασταλτική ικανότητα της αδενοσίνης, παρόλα ταύτα δεν εμποδίζουν την διαστολή των στεφανιαίων ως απάντηση σε αυξημένη δραστηριότητα του μυοκαρδίου. Έπειτα από μελέτες, έχει δειχθεί ότι η ικανότητα της αδενοσίνης να διευρύνει τα αγγεία ποικίλλει από μία έως τρεις ώρες, γεγονός το οποίο αντιπαρέρχεται το ότι η μυϊκή δραστηριότητα προκαλεί διαστολή των αγγείων ακόμα και όταν η δράση της αδενοσίνης δεν είναι πλέον δυνατή (12)

Εξαιτίας αυτών των θεμάτων, διατυπώθηκε και μία δεύτερη θεωρία σχετικά με τη διαστολή των στεφανιαίων. Σύμφωνα με αυτή, υπό συνθήκες ανεπάρκειας οξυγόνου υπάρχει έλλειψη οξυγόνου και στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αρτηριδίων. Αυτό το γεγονός μπορεί πολύ εύκολα να προκαλεί τοπική διαστολή των αγγείων, εξαιτίας της έλλειψης της απαιτούμενης ενέργειας, προκειμένου τα στεφανιαία αγγεία να διατηρηθούν σε κατάσταση συστολής έναντι της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Βέβαια στην συγκεκριμένη θεωρία, υπάρχουν σημεία υπό αμφισβήτηση, καθώς οι στεφανιαίες αρτηρίες χρειάζονται ελάχιστα ποσά οξυγόνου για να διατηρήσουν τη συστολή τους (12,15)

### **2.1.7 Η νευρική ρύθμιση της αιμάτωσης των στεφανιαίων**

Η διέγερση των αυτόνομων νεύρων της καρδιάς επηρεάζει την αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων, με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Άμεση επίδραση παρατηρείται λόγω της επίδρασης των νευρικών διαβιβαστικών ουσιών, της ακετυλοχολίνης από τα πνευμονογαστρικά υγρά και της νορεπινεφρίνης από τα συμπαθητικά νεύρα προς τα στεφανιαία αγγεία. Η έμμεση επίδραση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική αιμάτωση των στεφανιαίων αγγείων. Κατά τη διέγερση του συμπαθητικού προκαλείται απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, η οποία οδηγεί σε αύξηση του ρυθμού καρδιακής λειτουργίας, καθώς και του ρυθμού μεταβολισμού της. Παράλληλα η αυξημένη δραστηριότητα της καρδιάς κινητοποιεί ρυθμιστικούς μηχανισμούς για την τοπική αιμάτωση και την διεύρυνση των στεφανιαίων, με ταυτόχρονη αύξηση της καρδιακής παροχής ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου. Από την άλλη πλευρά η διέγερση του παρασυμπαθητικού, προκαλεί απελευθέρωση ακετυλοχολίνης και αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε επιβράδυνση της καρδιάς και επιφέρει κάποια μικρή καταστολή στη συσταλτικότητα της καρδιάς. Οι δύο αυτές διεργασίες περιορίζουν την κατανάλωση οξυγόνου από την καρδιά και γι' αυτό το λόγο προκαλούν έμμεσα αγγειοσυστολή στα στεφανιαία αγγεία (16,17).

### **2.1.8 Τα νευρικά ερεθίσματα και η επίδρασή τους στα στεφανιαία αγγεία**

Η διέγερση των παρασυμπαθητικών νευρικών ινών στα αγγεία του συστήματος των στεφανιαίων στις κοιλίες έχει σχεδόν αμελητέα επίδραση στη διαστολή καθώς η κατανομή αυτών στα αγγεία είναι ελάχιστη.

Σε αντίθεση, τα στεφανιαία αγγεία δέχονται εκτεταμένη συμπαθητική νεύρωση. Οι νευροδιαβιβαστές του συμπαθητικού, νοραδρεναλίνη και νορεπινεφρίνη ασκούν τόσο αγγειοδιασταλτική όσο και αγγειοσυσταλτική επίδραση, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ειδικών υποδοχέων στο αγγειακό τοίχωμα. Οι υποδοχείς της αγγειοδιαστολής ονομάζονται βήτα υποδοχείς, ενώ της αγγειοσυστολής άλφα υποδοχείς. Στα στεφανιαία αγγεία υπάρχουν και των δύο τύπων υποδοχείς.

Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι οι διάφοροι μεταβολικοί παράγοντες και κατά κύριο λόγο η κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο είναι αυτοί που ρυθμίζουν την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Επομένως σε πιθανή διέγερση του νευρικού συστήματος κατά την οποία μεταβάλλεται η αιμάτωση των στεφανιαίων οι μεταβολικοί παράγοντες είναι αυτοί που επαναφέρουν σε δευτερόλεπτα συνήθως την αιμάτωση σε φυσιολογικά επίπεδα (16,17)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 Ισχαιμική νόσος της καρδιάς και αρτηριοσκλήρυνση

Το κυριότερο αίτιο το οποίο οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση των στεφανιαίων είναι η αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι μία διεργασία κατά την οποία, σε άτομα τα οποία καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες τροφών πλούσιων σε λιπαρά και σε συνάφεια με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες (κάπνισμα, υπέρταση, διαβήτης, καθιστική ζωή, οικογενειακό ιστορικό) για αρτηριοσκλήρυνση, μια ικανή ποσότητα χοληστερόλης εναποτίθεται σταδιακά κάτω από το ενδοθήλιο σε διάφορα σημεία των αρτηριών σε ολόκληρο το σώμα. Εν συνεχεία στις περιοχές αυτές όπου έχει εναποτεθεί η χοληστερόλη, εισβάλλει συνδετικός ιστός και σε κάποιες περιπτώσεις εναποτίθενται και άλατα ασβεστίου. Όλη αυτή η διεργασία έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών οι οποίες βρίσκονται στον αυλό των αγγείων και προκαλούν πρόβλημα στη ροή του αίματος. Σε κάποιες περιπτώσεις εμποδίζουν ολοκληρωτικά τη ροή και σε κάποιες άλλες δημιουργούν μερικώς πρόβλημα σε αυτή. Μία πολύ χαρακτηριστική θέση στην οποία δημιουργούνται αθηρωματικές πλάκες είναι στο διχασμό των στεφανιαίων αρτηριών (16,17,24)

#### 3.1.1 Οξεία απόφραξη των στεφανιαίων

Η οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας παρατηρείται συχνά σε άτομα που ήδη πάσχουν από βαριά μορφή υποκείμενη αρτηριοσκληρωτική στεφανιαία καρδιακή νόσο όμως δε συμβαίνει σχεδόν ποτέ σε άτομα τα οποία έχουν φυσιολογική στεφανιαία κυκλοφορία. Το μείζον πρόβλημα στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας είναι, η δημιουργία τοπικά ενός θρόμβου, ο οποίος με τη σειρά του αποφράσσει την αρτηρία. Ο σχηματισμός του θρόμβου συνήθως δημιουργείται σε σημεία, όπου η πλάκα έχει αναπτυχθεί σε τέτοιο βαθμό ώστε έχει διαβρώσει το ενδοθήλιο του αγγείου, με αποτέλεσμα να έρχεται σε επαφή με το αίμα που ρέει μέσα από την αρτηρία. Καθώς η επιφάνεια της πλάκας δεν είναι λεία, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη προσκόλληση στην επιφάνειά της αιμοπεταλίων, το σχηματισμό και την εναπόθεση ινωδών και τον εγκλωβισμό έμμορφων συστατικών του αίματος. Όλη η παραπάνω διαδικασία έχει σαν

αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου, ο οποίος και σταδιακά μεγαλώνει μέχρις ότου υπάρξει πλήρης απόφραξη του αυλού του αγγείου. Υπάρχει περίπτωση να προκληθεί απόσπασση του θρόμβου από την αθηρωματική πλάκα και κατ' επέκταση μεταφορά του σε κάποιο περιφερικότερο αρτηριακό στεφανιαίο κλάδο. Έτσιαποφράσειτην αρτηρία στο συγκεκριμένο σημείο. Ο θρόμβος ο οποίος μεταφέρεται από το αίμα κατ' αυτό τον τρόπο κατά μήκος της αρτηρίας ονομάζεται έμβολο (16,17,24).

### **3.1.2 Παράπλευρη κυκλοφορία της καρδιάς και σημασία αυτής για την ανθρώπινη ζωή**

Ο βαθμός της βλάβης που προκαλείται στην καρδιά, είτε από βραδέως αναπτυσσόμενη στένωση των στεφανιαίων αρτηριών είτε από αιφνίδια απόφραξη, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας η οποία σε κάποιες περιπτώσεις είναι ήδη ανεπτυγμένη και σε κάποιες άλλες περιπτώσεις αναπτύσσεται σε μία βραχεία χρονική περίοδο μετά την απόφραξη. Σε μία φυσιολογική καρδιά δεν υπάρχει επικοινωνία μεταξύ των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών. Υπάρχουν όμως αρκετές αναστομώσεις μεταξύ των μεγάλων στεφανιαίων αρτηριών.

Σε περίπτωση που προκύψει μία αιφνίδια απόφραξη, σε μία από τις στεφανιαίες αρτηρίες, οι συγκεκριμένες αναστομώσεις διευρύνονται σε ένα διάστημα μερικών δευτερολέπτων. Βέβαια η αιμάτωση που λαμβάνει χώρα διαμέσου αυτών των παράπλευρων αρτηριών είναι μικρότερη από την μισή, που απαιτείται για τη διατήρηση στη ζωή του τμήματος του μυοκαρδίου που τροφοδοτείται από αυτές. Στην αρχή η αιμάτωση διαμέσου αυτών των αγγείων είναι μικρή για τις πρώτες 8 έως 24 ώρες. Μετά όμως από αυτό το χρονικό διάστημα η αιμάτωση αυξάνει βαθμιαία και κατά τη δεύτερη έως και τρίτη ημέρα η αιμάτωση φτάνει σε φυσιολογικά επίπεδα ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα αιμάτωσης των στεφανιαίων.Σεισχαιμικό μυοκάρδιο συμβαίνει μέσα σεένα περίπου μήνα. Υπάρχει περίπτωση η αιμάτωση να αυξάνει ακόμα περισσότεροόταν έχουμε αυξημένη μεταβολική φόρτιση. Η ανάπτυξη των παράπλευρων αγγείων, είναι αυτή ακριβώς που οδηγεί σε κάποιες περιπτώσεις στην ανάνηψη ασθενών από διάφορες περιπτώσεις απόφραξης των στεφανιαίωνσε περίπτωση που η ισχαιμική μάζα του μυοκαρδίου δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλη(2,24).

Σε περιπτώσεις όπου η αρτηριοσκλήρωση δημιουργεί βραδεία στένωση των στεφανιαίων αρτηριώνσε διάστημα πολλών ετών παρά αιφνίδια, είναιιπιθανό παράλληλα με την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης να πραγματοποιείται και ανάπτυξη των παράπλευρων αγγείων. Κατά συνέπεια μπορεί το άτομο να μην εμφανίσει ποτέ οξύ επεισόδιο

δυσλειτουργίας της καρδιάς. Υπάρχει όμως περίπτωση αυτή η διαδικασία αρτηριοσκλήρωσης να αναπτυχθεί και να εξελιχθεί και πέρα από τα όρια της παράπλευρης κυκλοφορίας και είναι δυνατό να εμφανισθεί αθηροσκλήρωση και στα παράπλευρα αγγεία. Στην περίπτωση που συμβεί αυτό, δημιουργείται σοβαρό πρόβλημα στη λειτουργία του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα η καρδιά να μην είναι σε θέση να αντλεί ούτε την ελάχιστη ποσότητα αίματος που απαιτείται για τη φυσιολογική αιμάτωση του μυοκαρδίου. Η συγκεκριμένη κατάσταση αποτελεί την κυριότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας και παρατηρείται σε ένα πολύ μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων ατόμων (2,16,17)

### **3.1.3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Μετά την οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας ακολουθεί αναστολή της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία, πέρα από το σημείο απόφραξης εκτός από μία ελάχιστη ροή η οποία παρατηρείται σε γειτονικά αγγεία. Η περιοχή του μυοκαρδίου με μηδενική ή με ελάχιστη αιμάτωση, η οποία όμως δεν επαρκεί για τη συντήρηση της λειτουργίας του μυοκαρδίου καλείται ως περιοχή η οποία έχει υποστεί έμφραγμα. Το μυοκάρδιο χρειάζεται κατά προσέγγιση 1,3 ml οξυγόνου ανά 100 γραμμάρια μυϊκού ιστού/min, μόνο, για να διατηρείται στη ζωή. Σε κατάσταση ηρεμίας από το μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας καταναλίσκονται 8 ml οξυγόνου, ανά 100 ml γραμμάρια μυϊκού ιστού/min. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι εάν διατηρείται ακόμα και ποσοστό 15 έως 30 % της φυσιολογικής αιμάτωσης των στεφανιαίων σε ηρεμία του ατόμου, το μυοκάρδιο δεν υφίσταται νέκρωση. Σε περίπτωση όμως μεγάλου εμφράγματος η αιμάτωση είναι συνήθως μικρότερη από αυτό το ποσοστό, με αποτέλεσμα να υπάρχει νέκρωση αυτού του τμήματος του μυοκαρδίου(24,25).

### **3.1.4 Αιτίες θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Υπάρχουν τέσσερις μείζονες αιτίες θανάτου μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και είναι οι εξής:

α) στάση αίματος στις συστηματικές φλέβες με αίτιο θανάτου το οίδημα και πιο συγκεκριμένα το πνευμονικό οίδημα.

β) μείωση της καρδιακής παροχής

γ) μαρμαρυγή της καρδιάς και



δ) ρήξης της καρδιάς σε ορισμένες περιπτώσεις

α) στάση του αίματος στο φλεβικό σύστημα

Στην περίπτωση που το αίμα δεν αντλείται από την καρδιά προς τις αρτηρίες, το αίμα τελικά λιμνάζει είτε στη συστηματική κυκλοφορία είτε στα αγγεία των πνευμόνων. Είναι εμφανές ότι με αυτό τον τρόπο προκαλείται αύξηση της πίεσης τόσο στον αριστερό όσο και στο δεξιό κόλπο, καθώς επίσης προκαλείται και αύξηση στην ενδοτριχοειδική πίεση, ιδιαίτερα στους πνεύμονες. Είναι σύνηθες φαινόμενο σε ασθενείς οι οποίοι φαινομενικά παρουσιάζουν βελτίωση αιφνίδια, να αναπτύσσουν πνευμονικό οίδημα μερικές μόλις ημέρες μετά την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου και συχνά καταλήγουν λίγες ώρες μετά την εμφάνιση του οιδήματος.

β) Ελάττωση της καρδιακής παροχής- Καρδιακή καταπληξία

Στη περίπτωση όπου ένα ικανός αριθμός λείων μυϊκών ινών του μυοκαρδίου δεν λειτουργούν καθόλου, ενώ άλλες είναι τόσο εξασθενημένες με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσχέρεια στη συστολή με μεγάλη δύναμη, τότε αντλητική ικανότητα της προσβληθείσας κοιλίας μειώνεται αναλόγως.

Στην περίπτωση που η καρδιά δεν διαθέτει πλέον την ανάλογη δύναμη έτσι ώστε να αντλεί ικανοποιητική ποσότητα αίματος προς τις αρτηρίες, προκαλείται καρδιακή ανεπάρκεια και νέκρωση των περιφερικών ιστών, εξαιτίας της ισχαιμίας που υπάρχει στην περιφέρεια. Η συγκεκριμένη κατάσταση ονομάζεται στεφανιαία καταπληξία, ή διαφορετικά καρδιακή ή καρδιογενής καταπληξία. Η περίπτωση της καρδιακής καταπληξίας εμφανίζεται σε περιπτώσεις όπου το έμφραγμα καταλαμβάνει ποσοστό μεγαλύτερο από το 40% του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Ένα ποσοστό κοντά στο 85% από του ασθενείς που παθαίνουν καρδιακή καταπληξία καταλήγουν.

### γ) Μαρμαρυγή των κοιλιών έπειτα από έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου πεθαίνουν από μαρμαρυγή των κοιλιών. Υπάρχουν δύο περίοδοι οι οποίες είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για εμφάνιση μαρμαρυγής. Η πρώτη περίοδος, αφορά το πρώτο δεκάλεπτο μετά την πρόκληση του εμφράγματος. Στη συνέχεια υπάρχει μία περίοδος σχετικά ασφαλής, την οποία ακολουθεί μία δεύτερη περίοδος υπερδιεγερσιμότητας της καρδιάς, η οποία αρχίζει μία περίπου ώρα μετά την έναρξη του εμφράγματος και διαρκεί μερικές ώρες. Υπάρχει βέβαια περίπτωση η μαρμαρυγή να εμφανισθεί ακόμα και πολλές μέρες μετά το έμφραγμα, καθώς προκαλείται μία παθολογική επαναπόλωση του ισχαιμιου μυοκαρδίου το οποίο παραμένει αρνητικά πολωμένο, σε σχέση με τις πολωμένες μεμβράνες του φυσιολογικού μυοκαρδίου. Κατά συνέπεια από την ισχαιμική περιοχή της καρδιάς ρέει ηλεκτρικό ρεύμα προς τη φυσιολογική περιοχή έχοντας ως αποτέλεσμα την πρόκληση παθολογικών διεγέρσεων οι οποίες είναι δυνατό να προκαλέσουν μαρμαρυγή.

### δ) Ρήξη της περιοχής του εμφράγματος

Την πρώτη ημέρα του εμφράγματος ο κίνδυνος για ρήξη του εμφράγματος είναι αρκετά μικρός, λίγες ημέρες όμως μετά από ένα μεγάλο έμφραγμα αρχίζουν να εκφυλίζονται οι νεκρωμένες μυϊκές ίνες και το νεκρωμένο μυοκάρδιο μπορεί να καταστεί ιδιαίτερα λεπτό. Σε περίπτωση που συμβεί κάτι τέτοιο το νεκρωμένο μυοκάρδιο διογκώνεται υπερβολικά προς τα έξω σε κάθε συστολή της καρδιάς και δημιουργεί τη λεγόμενη συστολική διάταση, αυτή η διάταση αυξάνεται ολοένα και περισσότερο και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη ρήξη της καρδιάς. Για να εκτιμήσει κανείς την εξέλιξη ενός σοβαρού εμφράγματος του μυοκαρδίου ένας σύνηθες τρόπος είναι η ακτινολογική παρακολούθηση της συστολικής διάτασης από μέρα σε μέρα.

Εφόσον συμβεί ρήξη της κοιλίας της καρδιάς καθώς συμβαίνει έκχυση του αίματος προς τον περικαρδιακό χώρο, προκαλείται ανάπτυξη καρδιακής συμπίεσης δηλαδή συμπίεσης της καρδιάς απ' έξω από αίμα που αθροίζεται μέσα στην κοιλότητα του περικαρδίου. Εξαιτίας της δεδομένης συμπίεσης της καρδιάς δημιουργείται πρόβλημα στην εισροή του αίματος προς τον δεξιό κόλπο με αποτέλεσμα ο ασθενής να πεθαίνει εξαιτίας αιφνίδιας ελάττωσης στην καρδιακή παροχή (24,25)

### **3.1.5 Στάδια ανάρρωσης από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Στις περιπτώσεις όπου η ισχαιμική περιοχή είναι μικρή, συνήθως παρατηρείται καθόλου ή μικρής έκτασης νέκρωση του μυοκαρδίου. Ένα μέρος όμως του μυοκαρδίου σε κάποιες περιπτώσεις, είναι δυνατό να καταστεί προσωρινά μη λειτουργικό λόγω της μη ικανοποιητικής τροφοδοσίας του, για την επιτέλεση της μυϊκής συστολής.

Σε περιπτώσεις όμως που η ισχαιμική περιοχή είναι μεγάλη, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός από μυϊκές ίνες οι οποίες βρίσκονται στο κέντρο της περιοχής αυτής, υφίστανται ταχεία νέκρωση και μέσα σε μία έως τρεις ώρες, υπάρχει πλήρης καταστολή της αιμάτωσης των στεφανιαίων. Γύρω από αυτή τη νεκρωμένη περιοχή, υπάρχει μία μη λειτουργική περιοχή και γύρω από αυτή την περιοχή υπάρχει μία περιοχή η οποία συστέλλεται ελαφρώς, εξαιτίας μίας ήπιας ισχαιμίας(24,25).

#### **3.1.5.1 Ανάρρωση από έμφραγμα του μυοκαρδίου και λειτουργία της καρδιάς**

Υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες η καρδιά η οποία έχει αναρρώσει από ένα εκτεταμένο έμφραγμα, αποκαθίσταται σε πλήρη λειτουργική ικανότητα. Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων η αντλητική ικανότητα της καρδιάς, διατηρείται σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με την προηγούμενη. Βέβαια το γεγονός αυτό δεν σημαίνει ότι ο συγκεκριμένος άνθρωπος είναι ένας καρδιοπαθής ανάπηρος επειδή η καρδιά του αντλεί μικρότερη ποσότητα αίματος από την καρδιά ενός φυσιολογικού ατόμου σε ηρεμία (24,25).

### **3.1.6 Ο πόνος στη στεφανιαία νόσο**

Είναι γεγονός ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες το άτομο δεν είναι σε θέση να αισθάνεται την καρδιά του, όμως σε ένα ισχαιμικό μυοκάρδιο το αίσθημα πόνου είναι υπαρκτό. Η ακριβής αιτία της εμφανίσεως αυτού του πόνου είναι η εξής: Κατά την ισχαιμία προκαλείται απελευθέρωση από το μυοκάρδιο όξινων προϊόντων του μεταβολισμού, όπως το γαλακτικό οξύ, κάποιες αλγογόνες ουσίες, όπως η ισταμίνη ή κάποιες κινίνες, οι οποίες δεν έχουν τη δυνατότητα να μετακινηθούν πολύ γρήγορα, εξαιτίας της ελαττωμένης ροής

του αίματος. Αποτέλεσμα των υψηλών επιπέδων αυτών των παθογόνων ουσιών, είναι η ενεργοποίηση νευρικών απολήξεων του πόνου μέσα στο μυοκάρδιο,την αποστολή νευρικών ώσεων για τον πόνο, οι οποίες μέσω νευρικών ινών μεταφέρονται με τα συμπαθητικά νεύρα προς το κεντρικό νευρικό σύστημα.

### 3.2 Η στηθάγχη

Σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων τα οποία παρουσιάζουν προοδευτική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών ο πόνος ο οποίος προέρχεται από την καρδιά, ο οποίος καλείται στηθάγχη, αρχίζει να γίνεται ιδιαίτερα αισθητός σε περιπτώσεις όπου το φορτίο για την καρδιά αρχίζει να γίνεται ιδιαίτερα μεγάλο, συγκριτικά με την αιμάτωση των στεφανιαίων. Ο πόνος εμφανίζεται συνήθως πίσω από το άνω μέρος του στέρνου και σε αρκετές περιπτώσεις αναφέρεται και σε διάφορες περιοχές της επιφάνειας του σώματος συχνά εμφανίζεται και στον τράχηλο καθώς και στο ένα πλάγιο του προσώπου. Ο πόνος κατανέμεται κατ'αυτόν τον τρόπο καθώς η ανάπτυξη της καρδιάς συμβαίνει κατά την εμβρυική ζωή από την περιοχή του τραχήλου ως και τα άνω άκρα. Κατά συνέπεια και οι δύο αυτές δομές δέχονται νευρικές ίνες για τον πόνο από τις ίδιες περιοχές του νωτιαίου μυελού.

Τα άτομα τα οποία πάσχουν από χρόνια στηθάγχη, κατά κύριο λόγο αισθάνονται τον πόνο κατά τη διάρκεια της μυϊκής άσκησης και επίσης και σε περιπτώσεις έντονης συναισθηματικής φόρτισης προκαλείται αύξηση του μεταβολισμού της καρδιάς ή προσωρινή συστολή των στεφανιαίων αγγείων εξαιτίας της επίδρασης νευρικών αγγειοσυσταλτικών ώσεων του συμπαθητικού. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο πόνος συνήθως διαρκεί λίγα λεπτά. Σε κάποιους βέβαια ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σοβαρή ισχαιμία ο πόνος είναι συνεχής και διαρκεί περισσότερο. Η περιγραφή του πόνου συνήθως είναι πιεστικός, θερμός και συσφυκτικός. Η ποιότητα και ένταση του πόνου είναι τέτοια ώστε να αναγκάζει τον ασθενή να αναστέλλει κάθε του δραστηριότητα. Σε άτομα όπου παρουσιάζουν συχνά επεισόδια στηθάγχης είναι πολύ πιθανό να αναπτύξουν οξεία απόφραξη των στεφανιαίων (16,17, 24,25)

### **3.2.1 Θεραπεία με φάρμακα**

Η άμεση χορήγηση αγγειοδιασταλτικών κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου στηθαγχικής προσβολής συνήθως προκαλούν άμεση ανακούφιση από τον πόνο. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται είναι η νιτρογλυκερίνη καθώς και διάφορα άλλα νιτρικά άλατα.

Άλλη κατηγορία η οποία χρησιμοποιείται για μακροπρόθεσμη θεραπεία της στηθάγχης είναι τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τους βήτα αδρενεργικούς υποδοχείς, όπως είναι η προπανολόλη. Με τα συγκεκριμένα φάρμακα αποκλείεται η συμπαθητική διέγερση της συχνότητας και του μεταβολισμού της καρδιάς, κατά τη διάρκεια μυϊκής δραστηριότητας καθώς επίσης και συναισθηματικών επιβαρυντικών επεισοδίων. Ειδικότερα η θεραπεία με φάρμακα, τα οποία αποκλείουν τους βήτα υποδοχείς περιορίζει τις ανάγκες της καρδιάς για μεταβολικό οξυγόνο, κατά τη διάρκεια επιβαρυντικών και στρεσογόνων καταστάσεων. Χάρη στη χρήση αυτών των φαρμάκων, ο αριθμός και η βαρύτητα των προσβολών της στηθάγχης περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό (16,24,25).

### **3.2.2 Αορτοστεφανιαία παράκαμψη-Χειρουργική θεραπεία της νόσου**

Στην πλειονότητα των στεφανιαίων ασθενών τα στενωμένα τμήματα αυτών εντοπίζονται σε συγκεκριμένα μόνο σημεία, πέρα από τα οποία τα αγγεία έχουν σχετικά φυσιολογικό εύρος. Τα τελευταία 30 χρόνια αναπτύχθηκε μία χειρουργική τεχνική η οποία καλείται αορτοστεφανιαία παράκαμψη, με την οποία γίνεται αναστόμωση της αορτής με μικρά φλεβικά μοσχεύματα με περιφερικότερα τμήματα των στεφανιαίων αρτηριών. Συνήθως τοποθετούνται ένα έως πέντε τέτοια μοσχεύματα σε μία επέμβαση καθένα εκ των οποίων παρέχει αιμάτωση σε μία στεφανιαία αρτηρία σε κάποιο σημείο πέρα από απόφραξη.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο στηθαγχικός πόνος ελαττώνεται. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς όπου η καρδιά πριν την επέμβαση δεν έχει υποστεί σοβαρή βλάβη, η επέμβαση της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης συχνά παρέχει στον ασθενή φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης(12,24,25,26).

### 3.2.3 Ανάρρωση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα

Μετά από μία αιφνίδια βλάβη της καρδιάς λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου, οι φυσικές διεργασίες του σώματος κινητοποιούνται αμέσως για την αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας της καρδιάς. Κατά συνέπεια στα περιφερικά τμήματα της εμφραγματικής περιοχής ξεκινάει η διείσδυση παραπλεύρων αγγείων και σε αρκετές περιπτώσεις αποκαθίστανται κατ'αυτόν τον τρόπο η λειτουργία του μυοκαρδίου. Προκαλείται παράλληλα υπερτροφία του τμήματος του μυοκαρδίου και με αυτό τον τρόπο αποκαθίσταται ένα μεγάλο μέρος της καρδιακής βλάβης. Ο βαθμός της ανάρρωσης είναι λογικό να εξαρτάται από το είδος και τη σοβαρότητα της βλάβης της καρδιάς. Είναι σύνηθες φαινόμενο μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου η καρδιά να αναρρώνει με ταχύ ρυθμό τις πρώτες μέρες έως εβδομάδες και η ολοκληρωτική αποκατάσταση επιτελείται μέσα σε πέντε έως επτά εβδομάδες. Σε κάποιες περιπτώσεις η ανάρρωση συνεχίζεται μετά από μήνες (24,25,26).

### 3.2.4 Πρόγνωση – Πρόληψη

Θέτοντας κανείς ως στόχο την έγκαιρη πρόγνωση της Αθηρωμάτωσης έχει προταθεί ένας μεγάλος αριθμός μεθοδολογιών εκτίμησης του κινδύνου. Ο αριθμός των μετρήσιμων βιοχημικών δεικτών Αθηρωμάτωσης είναι εκτενής και αυξάνεται διαρκώς, παράλληλα βεβαίως με την συνεχή ανάπτυξη της Επιστήμης της Βιοτεχνολογίας. Η πολυπαραγοντική φύση όμως της νόσου δυσχεραίνει εξαιρετικά το έργο της πρόγνωσης, αφού έως τη δεδομένη στιγμή δεν υφίσταται κάποιο συγκεκριμένο μετρήσιμο χαρακτηριστικό (δείκτης), το οποίο να δύναται να διαχωρίσει με ακρίβεια τους ασθενείς οι οποίοι θα πρέπει να τεθούν σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Η πρόγνωση της νόσου καθώς και ο βαθμός κινδύνου είναι μία μη-γραμμική συνάρτηση πληθώρας παραγόντων και βιοχημικών δεικτών. Είναι γεγονός ότι η διαδικασία πρόγνωσης είναι εξαιρετικά δύσκολη για τον ειδικό, εξαιτίας του μεγάλου όγκου δεδομένων ο οποίο λαμβάνεται από το σύνολο των μετρήσεων. Όμως, παρά την έκταση της πληροφορίας, δεν περιέχεται σε αυτήν, η αναγκαία πληρότητα για μια πολύ συγκεκριμένη και απόλυτη πρόβλεψη. Απόλυτη διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο μέσω επίπλων, οικονομικά ασύμφορων επεμβατικών εξετάσεων, που εμπεριέχουν ένα βαθμό επικινδυνότητας για τον ασθενή. Εν συντομία, προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν κερδίσει την αποδοχή της ερευνητικής κοινότητας για την πιθανή συνεισφορά τους είναι:

Λιπίδια αίματος, υποκλάσματα αυτών και οξειδωμένα λιπίδια, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή, η σπλαχνική παχυσαρκία ,αδιποκίνες κ.α. (17,24,25).

#### **3.2.4.1 Γενετικοί Πολυμορφισμοί**

Ο υψηλός αριθμός των εμπλεκόμενων μεταβολικών μονοπατιών έχει οδηγήσει τους ερευνητές στην ανακάλυψη ενός μεγάλου αριθμού δεικτών οι οποίοι καταφέρνουν τελικά να αποτυπώνουν την κατάσταση αυτών των διεργασιών. Αρκετοί από τους δείκτες αυτούς έγιναν γνωστοί μόλις τα τελευταία χρόνια.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **4.1 Καρδιαγγειακές Παθήσεις**

#### **4.1.1 Αθηρωμάτωση και θνησιμότητα**

Πριν από εκατό χρόνια , μόλις 10% των θανάτων παγκοσμίως οφείλονταν σε καρδιαγγειακά αίτια. Είναι γεγονός ότι η μείωση των θανάτων από σεξουαλικά και μη, μεταδιδόμενα νοσήματα, η βελτίωση των συνθηκών ζωής του σύγχρονου ανθρώπου και η εξυγίανση των υπηρεσιών υγείας οδήγησαν σε αύξηση του προσδόκιμου ζωής. Παράλληλα έφεραν στο προσκήνιο τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στη σύγχρονη εποχή οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν πλέον την πρώτη αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο και σε ένα βαθμό στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Τα ποσοστά των θανάτων παγκοσμίως που οφείλονται στις καρδιαγγειακές παθήσεις παρουσιάζουν άνοδο κάθε χρόνο, ειδικότερα βέβαια στις αναπτυσσόμενες χώρες. Είναι αξιοσημείωτο ότι το 2030 εκτιμάται ότι το 33% των θανάτων στον κόσμο θα οφείλονται στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Η αθηρωμάτωση των αγγείων είναι υπεύθυνη για την πλειοψηφία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε αυτήν οφείλεται το μεγαλύτερο μέρος των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, ισχαιμίας των άκρων και σημαντικού μέρους των εγκεφαλικών επεισοδίων (24,25,26).

#### **4.1.2 Στεφανιαία Νόσος και επιδημιολογικά**

Η πρώτη περιγραφή της στεφανιαίας νόσου εμφανίζεται το 1575 από το Gabriello Fallopio, ο οποίος και περιέγραφε τον εκφυλισμό των αγγείων σε οστά. Η περιγραφή αυτή ήταν που οδήγησε το 19ο αιώνα το Lobstein στη δημιουργία του όρου «αρτηριοσκλήρωση». Ο όρος αυτός όμως αργότερα μετεβλήθη σε «αθηροσκλήρωση», εναλλάσσοντας το πρώτο συνθετικό, με τον όρο αθήρωμα. Η μεταβολή αυτή πραγματοποιήθηκε προκειμένου να εναρμονιστεί η περιγραφή της νόσου με την πειραματική ανακάλυψη που πραγματοποίησε ο Anitschow το 1914 και έδειξε ότι τα αγγεία όχι μόνο σκληραίνουν αλλά παράλληλα συγκεντρώνουν και χοληστερόλη (19)



Η στεφανιαία Νόσος αποτελεί το πρώτο αίτιο θανάτου μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και την πρώτη μεμονωμένη αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο, ενώ ευθύνεται για περίπου 1 στους 5 θανάτους σε άνδρες και γυναίκες στις Η.Π.Α. Η πιθανότητα προσβολής από στεφανιαία νόσο μετά την ηλικία των 40 ετών είναι 49% για τους άνδρες και 32%για τις γυναίκες. Μόνον φέτος υπολογίζεται ότι περίπου 700.000 πολίτες των Η.Π.Α. θα υποστούν το πρώτο τους έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ 500.000 θα έχουν κάποιο επόμενο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της χρονιάς. Το 2020 αναμένεται η στεφανιαία νόσος να καταστεί η πρώτη αιτία θανάτου και νοσηρότητας στον κόσμο, ξεπερνώντας ακόμα και τις μολυσματικές ασθένειες (25,26).

#### **4.1.3 Έλλειψη μεθόδου ακριβούς διάγνωσης**

Παρά τη σημαντική πρόοδο στις διαγνωστικές μεθόδους, στην εύρεση θεραπευτικών σχημάτων αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου ή και στη θεραπεία υπάρχοντων στεφανιαίων αλλοιώσεων, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ο αιφνίδιος θάνατος παραμένουν δυστυχώς σε πολλές περιπτώσεις οι πρώτες εκδηλώσεις της νόσου. Ένας αρκετά μεγάλος αριθμός των πασχόντων δεν έχει δεχτεί προηγουμένως κάποια προληπτική αγωγή ή κάποια άλλη αντιμετώπιση του νοσήματός τους,λόγω έλλειψης εμφανών συμπτωμάτων (ασυμπτωματική στεφανιαία νόσος).Κατά συνέπεια ηλανθασμένη εκτίμηση κινδύνου του ασθενούς με χρήση των υπάρχουσων διαγνωστικών μέσων,δεν επέτρεψε να δεχθεί ιατρική γνωμάτευση και θεραπείας αντίστοιχη της αθηρωματικής του βλάβης (24,25,26).

#### **4.1.4 Παράγοντες Κινδύνου**

Η σύγχρονη θεωρία στην αθηρωματική διαδικασία, μας έχει επιτρέψει να επεκτείνουμε το φάσμα των παραγόντων κινδύνου, να εντοπίσουμε νέους, αλλά και να κατανοήσουμε τη σημασία και το μηχανισμό πίσω από γνωστούς και καθιερωμένους. Η διαδικασία για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνει όλα τα στάδια της αθηρωμάτωσης: από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την εναπόθεση λιπιδίων, τις υποκείμενες φλεγμονώδεις διεργασίες,, την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων και όλες τις πολυάριθμες διαδικασίες και μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα έως τη δημιουργία του αθηρώματος.

Δυστυχώς, για κάθε επίπεδο ύπαρξης παραγόντων κινδύνου υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην έκταση και σοβαρότητα των υποκειμένων αθηρωματικών βλαβών μεταξύ των ανθρώπων. Ο μεγάλος βαθμός διακύμανσης, ο εκτενής αριθμός παραγόντων κινδύνου και η διαφορετική απάντηση των ανθρώπων σε αυτούς, καθιστά δυσχερή την εξατομικευμένη πρόγνωση και θεραπεία

Η ύπαρξη ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου (εκτός της ηλικίας) είναι πολύ υψηλή στους ασθενείς που εμφανίζουν στεφανιαία νόσο αλλά εξίσου υψηλή και σε εκείνους που δεν εμφανίζουν, δυσχεραίνοντας εξαιρετικά τη διαδικασία εκτίμησης κινδύνου (15,27)

#### **4.1.4.1 Φύλο**

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής από τους άνδρες και ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται με την ηλικία, περίπου το ίδιο ποσοστό γυναικών και ανδρών τελικά πεθαίνει από στεφανιαία νόσο.

Για πολλά χρόνια οι γυναίκες θεωρούνταν προστατευμένες από τις καρδιαγγειακές νόσους, όμως κάθε χρόνο πεθαίνουν περισσότερες γυναίκες από καρδιαγγειακά αίτια, σε σχέση με τους άνδρες. Παρά τον εξαιρετικά υψηλό αριθμό θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια και στα δύο φύλα, σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών σε μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αθηρωμάτωση. Η καλύτερη γνώση των διαφοροποιήσεων μεταξύ ανδρών και γυναικών, μπορεί να μας επιτρέψει να επιτύχουμε καλύτερα στοχευμένες θεραπείες αλλά και ακριβέστερη εκτίμηση κινδύνου (24,28).

Ιστορικά, η στεφανιαία νόσος εθεωρείτο ανδρική ασθένεια. Εδώ και 20 χρόνια σε πολλές χώρες οι θάνατοι των γυναικών από καρδιαγγειακό νόσημα είναι περισσότεροι από ότι των ανδρών, οι οποίοι και φαίνονται περισσότερο ωφελημένοι από την πρόοδο των τελευταίων ετών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων, σε σχέση με τις γυναίκες. Στις γυναίκες παρατηρείται καθυστερημένη παρουσίαση, πρόληψη και θεραπεία εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, με το σύστημα υγείας αλλά και τις ίδιες τις γυναίκες να εκτιμούν εσφαλμένα ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν τις αφορά άμεσα. Σε μελέτες έχει δείχθει ότι αντίθετα με τα στατιστικά στοιχεία, οι γυναίκες πιστεύουν σε υψηλά ποσοστά ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος υγείας που τις απειλεί είναι ο καρκίνος του μαστού και όχι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Υπάρχει συνεπώς ακόμη σημαντικό κενό στην εκτίμηση κινδύνου, την πρόληψη αλλά και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων στις γυναίκες (24,28).

Επίσης ακόμη και σήμερα, τα ποσοστά συμμετοχής των γυναικών σε προοπτικές μελέτες καρδιαγγειακών παθήσεων είναι σημαντικά μικρότερα από ότι των ανδρών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, πολλές από τις παρεμβάσεις που σχεδιάζονται και προτείνονται με βάση τις μελέτες αυτές να ταιριάζουν περισσότερο στην ανδρική βιολογία του εκάστοτε προβλήματος και να μην προκαλούν την ίδια ωφέλεια στις γυναίκες. Αξιοσημείωτο είναι, ότι οι πρώτες καρδιαγγειακές οδηγίες στοχευμένες σε γυναίκες, δημιουργήθηκαν μόλις το 2004.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι υπάρχουν διαφορές σε πληθώρα σημαντικών παραγόντων κινδύνου, μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις γυναίκες, έχουμε κατά μέσο όρο καθυστέρηση 10-15 ετών για την εγκατάσταση στεφανιαίας νόσου ή για την εμφάνιση κάποιου συμβάντος, δυστυχώς όμως με χειρότερη συνήθως έκβαση από ότι στους άνδρες. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες κατόπιν της εμμηνόπαυσης αυξάνει σημαντικά, αν και ακόμη και σήμερα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με ακρίβεια ο βαθμός επιβάρυνσης από την ορμονική αυτή μεταβολή, χωρίς την επιβάρυνση της γήρανσης (28).

Οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα στηθάγχη χωρίς την ύπαρξη απόφραξης ή στένωσης κάποιου αγγείου. Εξηγήσεις αυτού του φαινομένου περιλαμβάνουν πιθανό αγγειακό σπασμό, θρομβωτικά επεισόδια, μικροαγγειακή νόσο, αυτοάνοσα νοσήματα και ενδοθηλιακές δυσλειτουργίες που απαντώνται συχνότερα σε γυναίκες(28).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις γυναίκες, εξαλείφοντας στην πράξη τα προστατευτικά οφέλη του γυναικείου φύλου ακόμη και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η καρδιαγγειακή υγεία μεταβάλλεται δραματικά με την πάροδο των ετών, με σημαντικές αλλαγές στη δομή των αγγείων, στη λειτουργικότητα, στην έκφραση γονιδίων, στις συγκεντρώσεις πρωτεϊνών αλλά και σε πληθώρα μηχανισμών. Οι μεταβολές αυτές και η σημασία τους για τις πολυάριθμες καρδιαγγειακές παθήσεις που συνδέονται με την ηλικία, έχουν δημιουργήσει την ανάγκη της αποσαφήνισης αυτών των σχέσεων αλλά και της λεπτομερούς περιγραφής της διαδικασίας της αγγειακής γήρανσης.

#### **4.1.4.2 Υπέρταση**

Το κύριο χαρακτηριστικό της γήρανσης των αγγείων είναι η απώλεια της ελαστικότητάς τους, η οποία όμως δύναται να συμβεί και επί απουσίας υπερτάσεως και είναι στενά συνδεδεμένη με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Υπάρχει σαφής συσχέτιση του βαθμού σκλήρυνσης των αγγείων και της αύξησης της συστολικής πίεσης. Έχει παρατηρηθεί ότι σε πληθυσμούς στους οποίους δεν έχει καταγραφεί απώλεια της ελαστικότητας των αγγείων με την άνοδο της ηλικίας δεν παρατηρείται επίσης σημαντική

μεταβολή στη μέση συστολική πίεση. Η απώλεια της ελαστικότητας των αγγείων αναφορικά με το πέρας του χρόνου περιλαμβάνει διάφορες θεωρίες, όπως είναι η μεταβολή του πάχους του μέσου έσω χιτώνας αλλά και οι μεταβολές στη δομή των αγγείων (29).

Η αυξημένη συστολική και διαστολική πίεση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ο οποίος έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία, εγκεφαλική, περιφερική και αγγειακή νόσο. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει διαπιστωθεί γραμμική σχέση μεταξύ του βαθμού της υπέρτασης και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, αιφνιδίου θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας καθώς επίσης και θρομβωτικών και αιμορραγικών επεισοδίων. Είναι εξαιρετικά συχνή πάθηση, με περίπου 1 δισεκατομμύριο πάσχοντες στον κόσμο. Στις ανεπτυγμένες χώρες περισσότερο από το 60% των ενηλίκων παρουσιάζει αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Στη βιβλιογραφία διαφαίνεται μέσα από προοπτικές δοκιμές μία βαθμιαία και σταθερή σχέση μεταξύ αύξησης της αρτηριακής πίεσης με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι μέσα σε ένα μεγάλο αριθμό θεραπευτικών παρεμβάσεων έχει φανεί μείωση των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου μετά από ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Μεγάλες μελέτες αξιολόγησαν την επίπτωση της υπέρτασης στην στεφανιαία θνησιμότητα. Συγκεκριμένα μία μελέτη MRFIT που διεξήχθη έδειξε ότι περίπου το 32% της οξείας ισχαιμικής στεφανιαίας θνησιμότητας συσχετίζεται με αυξημένη διαστολική πίεση η οποία ξεπερνά τα 80 mmHg και το 42 % της θνησιμότητας σχετίζεται με συστολική υπέρταση και αύξηση της πίεσεως πάνω από 120 mmHg. Υπολογίζεται ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης στα 12-13 mmHg μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 21% και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια κατά 25%. Στις ανεπτυγμένες χώρες έχει παρατηρηθεί ότι σε ένα ποσοστό μεγαλύτερο της τάξεως του 60% των ενηλίκων παρουσιάζει αυξημένη αρτηριακή πίεση (Συνολική Αρτηριακή πίεση μεταξύ 120-139 mmHg και Διαστολική μεταξύ 80-89 mmHg ) (25,26).

Σε ποικίλες μελέτες έχει φανεί η άμεση συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Είναι ευρέως παραδεκτό ότι ένα ποσοστό της τάξεως του 49% των στεφανιαίων συνδρόμων και ένα ποσοστό της τάξεως του 62% των εγκεφαλικών επεισοδίων οφείλεται σε μη επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στα 12-13 mmHg θα μπορούσε να επιφέρει μείωση του ποσοστού των θανάτων από καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 25% και των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου κατά 21% (31).

Στους διαβητικούς ασθενείς, η υπέρταση είναι ένας εξαιρετικά σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς ένα αρκετά υψηλό ποσοστό αυτών παρουσιάζει ιδιαίτερα αυξημένες τιμές άνω του ορίου (32).

#### **4.1.4.3 Δυσλιπιδαιμία**

##### **A. Μεταβολισμός των λιπιδίων**

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο η οποία είναι αποτέλεσμα ποικίλων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η δυσλιπιδαιμία/κατέχειμία σημαντική θέση στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και κατ'επέκταση η ρύθμιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της αρτηριοσκλήρωσης.

Ο μεταβολισμός όλων των κύριων λιποπρωτεϊνών του αίματος παρουσιάζει αλληλοσυσχετίσεις και στηρίζεται στις αλληλεπιδράσεις λιπολυτικών ενζύμων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών, υποδοχέων και πρωτεϊνών-μεταφορέων. Ο μηχανισμός περιγράφεται συνοπτικά στη συνέχεια:

Ταχυλομικρά, τα οποία είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια, παράγονται από το λεπτό έντερο μεταγευματικά, με κύριο ρόλο τη μεταφορά των λιπιδίων του γεύματος σε περιφερικούς ιστούς και στο ήπαρ. Τα χυλομικρά υδρολύονται μέσω του ενζύμου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, και μετατρέπονται στη συνέχεια σε υπολείμματα χυλομικρών. Τα υπολείμματα αυτά απομακρύνονται από την κυκλοφορία αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς της LDL χοληστερόλης στο ήπαρ. Παράλληλα συμβαίνει και μία άλλη διαδικασία η σύνθεση λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ. Το ήπαρ συνθέτει και ακολούθως εκκρίνει λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDLs), τα τριγλυκερίδια των οποίων υποβάλλονται και αυτά σε υδρόλυση από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση. Μέσω αυτής της υδρόλυσης, οι VLDL λιποπρωτεΐνες σταδιακά χάνουν τα περιεχόμενα σε αυτές τριγλυκερίδια, μετατρέπόμενες διαδοχικά σε λιποπρωτεΐνες μέσης πυκνότητας (IDL) και εν συνεχεία σε χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL). Τα υπολείμματα αυτών των υδρόλυσεων (υπολείμματα VLDL, IDL και LDL) απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω αλληλεπιδράσεων με τους υποδοχείς της LDL στο ήπαρ (33).

Η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL), δημιουργείται από διαφορετικό μηχανισμό, σε σχέση με τις προαναφερθείσες λιποπρωτεΐνες. Για την ακρίβεια, μπορεί να συντεθεί από 4 διαφορετικά μονοπάτια. Το ήπαρ συνθέτει και εκκρίνει

απολιποπρωτεΐνεςA-1, οι οποίες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τους ABCA1 μεταφορείς στο ήπαρ ή το έντερο και να δημιουργήσουν πρόδρομα μόρια της HDL (preβ-HDL). Αντίστοιχα πρόδρομα μόρια μπορούν να δημιουργηθούν μέσω του ενδοαγγειακού μεταβολισμού και μετατροπών των VLDL και των χυλομικρών. Οι πρόδρομες αυτές HDL μπορούν να δεσμεύσουν ελεύθερη χοληστερόλη, η οποία και εστεροποιείται από το ένζυμο LCAT και να μετατραπούν στην ωριμότερη HDL3. Στη συνέχεια η HDL3, μετατρέπεται στη μορφή της HDL2, μέσω ενσωμάτωσης λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών, όπως η απολιποπρωτεΐνηC-III72 (33).

## **B.Δυσλιπιδαιμία και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος**

Ένας αρκετά μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών έχει καταδείξει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα και της στεφανιαίας νόσου, με σαφείς διαφοροποιήσεις μεταξύ των υποκατηγοριών των λιποπρωτεϊνών. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στις υπάρχουσες θεραπείες, περίπου 80% των ασθενών που πάσχουν από υπερχοληστερολαιμία δεν καταφέρνουν να επιτύχουν ένα ικανοποιητικό έλεγχο των επιπέδων των λιπιδίων ή της αρτηριακής τους πίεσης.

Υπολογίζεται ότι περίπου ένας στους δύο ανθρώπους, έχει ολική χοληστερόλη πάνω από τα φυσιολογικά όρια, ενώ μία μείωση της τάξεως του 10% των επιπέδων της μπορεί να επιφέρει μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο ακόμη και κατά 30% (34).

Είναι σημαντικό να υπάρχει σωστή ρύθμιση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα στους διαβητικούς ασθενείς. Στη μελέτη CollaborativeDiabetesStudy (n=2.838), διαβητικοί ασθενείς υπό αγωγή στατινών παρουσίασαν μείωση στους θανάτους, τα οξέα στεφανιαία επεισόδια και τα εγκεφαλικά, κατά 27%, 36% και 48%, αντίστοιχα, σε σχέση με τους διαβητικούς ασθενείς δενελάμβαναν αντίστοιχη θεραπεία (35).

### **B1) LDL Χοληστερόλη**

Η LDLχοληστερόλη είναι η βασική αθηρογόνοζλιποπρωτεΐνη και αποτελεί το 70% της ολικής χοληστερόλης της κυκλοφορίας. Η αθηρογόνος δράση της LDLχοληστερόλης έχει διαπιστωθεί από αρκετέςεπιδημιολογικές, γενετικές και παρεμβατικές μελέτες.Η LDL χοληστερόληαποτελεί ένα τελικό μεταβολικό προϊόν και παράγεται από την ενδογενή οδό μέσω του λιπολυτικού καταρράκτη.

Οι υψηλές συγκεντρώσεις LDLχοληστερόλης στο πλάσμα οδηγούν στην καθυστερημένη εκκαθάριση της LDL και την αύξηση της κατακράτησής της στο τοίχωμα των αγγείων, πιθανότατα μέσω προσκόλλησής της σε πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαρίνης

(heparan sulfateproteoglycans). Ένας συγκεκριμένο υποκλάσμα των LDL και συγκεκριμένα οι μικρές πυκνές LDL (sdLDL), θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνες. Οι sdLDL μπορούν να παγιδευτούν ευκολότερα στο ενδοθήλιο και να υποστούν οξειδωτικές μεταβολές. Το πρώτο στάδιο αυτής της διαδικασίας είναι η δημιουργία ελάχιστα τροποποιημένων LDL (minimallymodifiedLDL, mildly), οι οποίες και ενεργοποιούν την έκκριση του MCP-1 και μορίων προσκόλλησης επιτρέποντας τη συγκέντρωση μονοκυττάρων στο υπενδοθήλιο. Οι μετέπειτα αλληλεπιδράσεις της mmLDL με τα μακροφάγα εκκινούν το φαύλο κύκλο της οξείδωσης της LDL και της μετέπειτα μετατροπής των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (33,36).

Η υπόθεση της οξείδωσης της LDL θεωρεί ότι η LDL στη φυσιολογική της μορφή δε συμμετέχει στην αθηρωματική διαδικασία. Τα μόρια όμως της LDL χοληστερόλης που έχουν υποστεί οξειδωτικές μεταβολές αναγνωρίζονται από υποδοχείς εκκαθαριστές (scavengerreceptors), οδηγώντας στη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (33,36).

## **B2 ) HDL Χοληστερόλη**

Η HDLχοληστερόλη είναι η μόνη λιποπρωτεΐνη η οποία έχει εμφανώς συσχετισθεί με την προστασία έναντι της αθηροσκλήρωσης. Είναι η μικρότερη από τις λιποπρωτεΐνες της κυκλοφορίας και είναι πλούσια σε χοληστερόλη. Ο κύριος αντιθηροσκληρωτικός ρόλος της HDLχοληστερόλης αφορά την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Η HDLχοληστερόλη, προσλαμβάνει την περίσσεια της χοληστερόλης από τα κύτταρα με τη μορφή ελεύθερης χοληστερόλης, την εστεροποιεί με τη βοήθεια της ακετυλοτρανσφεράσης της χοληστερόλης (LCAT) και τη μεταφέρει με τη μορφή εστέρων στο ήπαρ. Πιο συγκεκριμένα ο βασικός μηχανισμός που προτείνεται για την προστατευτική δράση της, είναι αυτός της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, όπου η περίσσεια της χοληστερόλης όπως προαναφέρθηκε επιστρέφει στο ήπαρ. Η HDLχοληστερόλη είναι πολύ σημαντικό μόριο για τη συγκεκριμένη διαδικασία και πιο συγκεκριμένα αυξημένες ποσότητες HDL στο αίμα συνεπάγονται συνήθως και καλύτερη αποδοτικότητα του δεδομένου μηχανισμού.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου ακετυλοτρανσφεράσης της λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT), παρατηρούμε υψηλές συγκεντρώσεις HDLχοληστερόλης, οι οποίες δεν συμβάλλουν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (36).

Σε νεότερες έρευνες έχουν αποτυπωθεί και άλλοι μηχανισμοί που εξηγούν την ευεργετική δράση της HDL χοληστερόλης στην υγεία των αγγείων. Η HDLχοληστερόλη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ προστατεύει και την LDLχοληστερόλη από την οξείδωση (36).

Τα υψηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης έχουν συσχετιστεί με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, προστατεύοντας ακόμη και σε περιπτώσεις παθολογικών επιπέδων LDL χοληστερόλης. Μετά-ανάλυση των διαθέσιμων μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι για κάθε αύξηση των επιπέδων της HDLχοληστερόλης κατά 1% στο αίμα, έχουμε μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος κατά 2-3% (36).

#### **4.1.4.4 Τριγλυκερίδια και επιδημιολογικά στοιχεία**

Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο της αθηροσκλήρυνσης και με έναν αριθμό άλλων παραγόντων κινδύνου όπως της χαμηλής χοληστερόλης(LDL), του διαβήτη, του μεταβολικού συνδρόμου, της παχυσαρκίας της υπέρτασης και του καθιστικού τρόπου ζωής. Συσχετίζεται επίσης με διαταραχές της πήξης και μπορεί να προδιαθέτει για στεφανιαία απόφραξη είτε μέσω διάβρωσης της επιφάνειας της αθηρωματικής πλάκας, είτε ρήξης της πλάκας(33).

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν καταδείξει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του αίματος και τη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών παθήσεων. Παρόλα αυτά επειδή η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων συσχετίζεται και με διάφορες άλλες μετρήσεις του λιπιδαιμικού προφίλ, σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις όπου κανονικοποιείται η επίδραση αυτών των παραγόντων, η συσχέτιση των τριγλυκεριδίων με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου τελικά ελαχιστοποιείται. Βεβαίως θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψιν ότι η LDL χοληστερόλη δε υπάρχει πάντα η δυνατότητα να μετράται άμεσα και στον τύπο που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της, γίνεται χρήση της τιμής των τριγλυκεριδίων (33).

Στους άνδρες, για κάθε 100mg/dl αύξησης στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων στο αίμα, αναμένεται μία αύξηση του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου της τάξεως του 33% κατά μέσο όρο. Στις γυναίκες από την άλλη πλευρά η αύξηση του κινδύνου είναι 100% για την ίδια μεταβολή στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων (33)

Αυξημένη τιμήτων τριγλυκεριδίων στον ορό του αίματος είναι δυνατόν να οφείλονται σε μία πληθώρα αιτίων, όπως: γενετικοί παράγοντες, διατροφή, αλκοόλ,



σπλαγγική παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, νεφροπάθειες, υποθυρεοειδισμός, ουρική αρθρίτις και αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και από φαρμακευτικά σκευάσματα όπως οι β αναστολείς, οιστρογόνα, παράγωγα ρετινοϊκού οξέος και τα θειαζιδικά διουρητικά (33).

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων μπορούν να συσχετίζονται επίσης και με μία γενικότερη απορρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, όπως με αύξηση των LDL σωματιδίων και πιο συγκεκριμένα των μικρών πυκνών LDL, υπολειμμάτων των χυλομικρών, καθώς και με μείωση των συγκεντρώσεων απολιποπρωτεϊνών Α της HDL χοληστερόλης (33).

#### **4.1.4.5 Οικογενειακό Ιστορικό**

Το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε μικρή ηλικία, συσχετίστηκε από νωρίς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πληθώρα μελετών έχει αναδείξει το οικογενειακό ιστορικό, σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, με τις πρώτες να ξεκινούν από το 1979. Οι ασθενείς οι οποίοι είχαν θετικό ιστορικό εμφάνιζαν σημαντικά υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς όμως παράλληλα να παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Έως σήμερα το θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου έχει δειχθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πληθώρας σημαντικών παραμέτρων όπως: στεφανιαίας νόσου, πάχους ενδομεσοθηλίου των καρωτίδων, συγκεντρώσεων της CRP, ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος, αγγειακού ασβεστίου, ινωδογόνου, D-dimers, δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας κ.α (37,38).

Ένα βασικό μειονέκτημα του οικογενειακού ιστορικού σε ότι αφορά τη στεφανιαία νόσο είναι η πιθανή έλλειψη ορθότητας στην εκτίμηση των περιστατικών μιας και βασίζονται ως επί το πλείστον σε προφορικές πληροφορίες που εκτιμά και ανακαλεί ο ασθενής, για περιστατικά τα οποία έχουν αρκετές φορές συμβεί δεκαετίες πριν στο παρελθόν. Σε διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, οι ασθενείς κατάφεραν με ακρίβεια ~80% να αναφέρουν την ύπαρξη στεφανιαίου νοσήματος σε κάποιο συγγενικό τους πρόσωπο (1ου και 2ου βαθμού). Τα ποσοστά ακρίβειας ήταν ακόμα πιο χαμηλά στην αναφορά συσχετιζομένου νοσήματος, όπως διαβήτη και υπέρτασης(37).

#### 4.1.4.6 Άσκηση

Η έλλειψη φυσικής άσκησης θεωρείται ένας από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου σε ό,τι αφορά την καρδιαγγειακή κατάσταση του κάθε ατόμου. Η τακτική σωματική άσκηση συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και έχει επίσης συσχετισθεί με μειωμένη καρδιαγγειακήθνησιμότητα.

Ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει τη σημασία της σωματικής άσκησης καθώς επίσης και της καλής φυσικής κατάστασης με το μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, σχεδόν σε κάθε πιθανή κατηγορία ασθενών. Τα οφέλη της άσκησης εμφανίζονται στη βιβλιογραφία και παρουσιάζονται εξαιρετικά σταθερά, ανεξαρτήτως χώρας, φυλής, το φύλου ή της ηλικίας των συμμετεχόντων. Δυστυχώς σε χώρες με υψηλό μέσο βιοτικό επίπεδο, ο τρόπος ζωής περιλαμβάνει καθιστική ζωή και ελάχιστη άσκηση θέτοντας έτσι τον καθιστικό τρόπο ζωής ως μία από τις βασικές αιτίες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η έλλειψη φυσικής άσκησης παρατηρείται συχνά στις Η.Π.Α. και περίπου ένα 60% των ενηλίκων παραδέχεται ότι υπάρχει ελάχιστη έως μηδενική παρουσία άσκησης στην καθημερινότητά τους. Είναι γεγονός ότι στις χώρες με υψηλά μέσα εισοδήματα ο κυρίαρχος τρόπος ζωής περιλαμβάνει ελάχιστη ή καθόλου άσκηση καθιστώντας τον καθιστικό τρόπο ζωής βασικό αίτιο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου (39,40).

Στις υπάρχουσες μελέτες παρατηρείται μίαιδιαίτερα σημαντική συσχέτιση της άσκησης με την πιθανή μείωση έως εξάλειψη πληθώρας παραγόντων κινδύνου, όπως: της αρτηριακής πίεσης, του σακχαρώδους διαβήτη, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, πάχους και ρυθμού αύξησης του ενδομεσοθηλίου, του βαθμού αρτηριακής ασβέστωσης, δυσλιπιδαιμίας, της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών δεικτών, αύξηση της απώλειας βάρους κ.α. (40).

Η καθημερινή φυσική άσκηση έχει διαπιστωθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες ότι οδηγεί σε μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι οσχετικός κίνδυνος θανάτου σε καθιστικές εργασίες ήταν 1.9 μεγαλύτερος συγκριτικά με την ενεργητική εργασία. Η ένταση της φυσικής άσκησης είναι αυτή που διαμορφώνει και την κλινική επίπτωση αυτής στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η ένταση της φυσικής άσκησης συσχετίστηκε μεπτώση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, ελάττωση της αναλογίας ολικής προς HDL χοληστερόλης, μείωση της αρτηριακής πίεσης καθώς και του δείκτη μάζας σώματος. Παρατηρείται μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση της φυσικής άσκησης και της στεφανιαίας νόσου, είναι όμως γεγονός ότι είναι ιδιαίτερα δύσκολο να προσδιοριστεί με απόλυτο τρόπο αυτή η σχέση. Αυτό συμβαίνει καθώς το μεγαλύτερο

όφελος στην προκειμένη περίπτωση παρουσιάζεται όταν υπάρχει κάποια αλλαγή από την καθιστική ζωή σε ένα πιο ενεργητικό τρόπο ζωής ο οποίος περιλαμβάνει φυσική δραστηριότητα, όμως σε περίπτωση υπερβολής της φυσικής άσκησης είναι πιθανόν τα αποτελέσματα σε ότι αφορά την καρδιαγγειακή δραστηριότητα να μην είναι και τόσο θετικά(35).

Τα οφέλη της άσκησης είναι επίσης πολύ σημαντικά και σε διαβητικούς ασθενείς. Σε διαβητικές γυναίκες, η έλλειψη σωματικής άσκησης, έχει συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, σε σχέση με τις διαβητικές γυναίκες που ασκούνται μία ώρα ανά ημέρα. Αντίστοιχα είναι και τα στοιχεία για τους διαβητικούς άνδρες, όπου οι ασθενείς με τις χαμηλότερες καρδιοαναπνευστικές επιδόσεις έχουν 3 φορές μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σχέση με εκείνους που βρίσκονται σε μία μεσαία ή καλή φυσική κατάσταση. Η άσκηση παρουσιάζει επίσης πολύ θετικές επιδράσεις στο σακχαρώδη διαβήτη, μειώνοντας το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασκούμενων διαβητικών ασθενών. Έχει φανεί μέσα από πολυάριθμες μελέτες ότι βοηθά στην καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, βελτιώνει την αρτηριακή πίεση και μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα (35).

Σήμερα, η σύνδεση μεταξύ αεροβικής, σωματικής δραστηριότητας και καλής καρδιαγγειακής υγείας είναι πλέον άμεση και καθοριστική, ενώ ο καθιστικός τρόπος ζωής έχει χαρακτηριστεί πλέον ως βασικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Η άσκηση και η καλή φυσική κατάσταση παρουσιάζουν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση με τη μείωση θνησιμότητας από οποιοδήποτε άλλο αίτιο, ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου. Το κυριότερο ποσοστό που αφορά τη διαπίστωση αυτή φαίνεται να βασίζεται στη ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (35)

Η άσκηση και ειδικότερα η συχνή αεροβική άσκηση μπορεί να επιδράσει θετικά στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω διαφόρων μηχανισμών. Εν πρώτοις, βελτιώνει το καταμερισμό του οξυγόνου από τον οργανισμό για την παραγωγή έργου, προκαλώντας αύξηση σε δείκτες καρδιακής λειτουργίας και πρόσληψης οξυγόνου, ενώ παράλληλα μειώνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο που απαιτείται για το παραγόμενο έργο. Σε άτομα τα οποία ασκούνται αρκετά συχνά, τα στεφανιαία αγγεία παρουσιάζουν αύξηση της διαμέτρου τους, ενώ μπορούν να δημιουργηθούν νέα τριχοειδή αγγεία καθώς και αρτηρίδια, βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Στις θετικές επιδράσεις της άσκησης περιλαμβάνονται επίσης, η καθυστέρηση εμφάνισης υπέρτασης, η μείωση της διάθεσης δημιουργίας θρόμβων, η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και η μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον η άσκηση βοηθάει σημαντικά στη βελτίωση συγκεκριμένων ψυχοκοινωνικών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η κατάθλιψη και το stress (41).

#### 4.1.4.7 Stress

Ο ρόλος του στρες ως παράγοντας κινδύνου στη στεφανιαία νόσο είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Αυτό συμβαίνει καθώς οι ψυχοσωματικοί παράγοντες απαρτίζουν μία πολύ μεγάλη ομάδα καθώς διαφέρουν από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από μία πληθώρα συντεταγμένων. Αυτές αφορούν είτε συγκεκριμένες στρεσογόνες καταστάσεις που προκαλούνται από το περιβάλλον του εκάστοτε ασθενούς και επίσης αφορούν κάθε άνθρωπο προσωπικά και τον τρόπο που αυτός αντιδρά στις εκάστοτε καταστάσεις στρες που δύναται να υπεισέρθουν στην καθημερινότητά του. Έχει αποδειχθεί ότι το ψυχικό στρες προάγει την ισχαιμία του μυοκαρδίου και είναι γεγονός ότι μπορεί να προκαλέσει οξεία καρδιακά επεισόδια (10,41).

#### 4.1.4.8 Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει επιδημιολογικά συσχετισθεί με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, συμβάλλοντας σε περισσότερους από 170.000 καρδιαγγειακούς θανάτους στις Η.Π.Α.

Το κάπνισμα αποτελεί μία από τις πιο διαδεδομένες επιβλαβείς για την υγεία ανθρώπινες συνήθειες. Σήμερα εκτιμάται ότι περισσότεροι από 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι είναι καπνιστές παγκοσμίως, με χώρες όπως η Κίνα και η Ρωσία να καταλαμβάνουν τις πρώτες θέσεις. Στα διαθέσιμα διεθνή στατιστικά στοιχεία παρατηρείται μια εξαιρετικά μεγάλη ανομοιομορφία στα ποσοστά των καπνιστών μεταξύ διαφορετικών χωρών, οικονομικών καταστάσεων και επιπέδων μόρφωσης. Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση ακόμα και σε πληθυσμούς που έχουν χαμηλή επίπτωση στεφανιαίας νόσου όπως για παράδειγμα στην Κίνα όπου πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι σε καπνιστές υπάρχει αύξηση πάνω από τρεις φορές στο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου φαίνεται να είναι το αρχικό στάδιο της αθηροσκλήρωσης. Η εισπνοή του καπνού έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου το οποίο προκαλείται από την οξειδωση, τη νικοτίνη, είτε το μονοξείδιο του άνθρακα. Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο με την σειρά του χάνει σταδιακά την ικανότητά του να δρα ως φραγμός για τις λιποπρωτείνες και ως απόρροια αυτού αυξάνεται η διείσδυση της vLDLχοληστερόλης στον υπενδοθηλιακό χώρο (39).

Υπολογίζεται ότι 5 εκατομμύρια άτομα ετησίως χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας του καπνίσματος, με την καρδιαγγειακή αιτιολογία να κατέχει την πρώτη θέση. Εκτιμάται ότι το 2030 ότι ο συγκεκριμένος αριθμός θα διπλασιαστεί φτάνοντας τα 10 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος. Εκτιμάται ότι 1 δισεκατομμύριο άτομα θα χάσουν τη ζωή τους τον 21<sup>ο</sup> αιώνα εξαιτίας του καπνίσματος (42).

Οι καπνιστές χάνουν 10 χρόνια από το προσδόκιμο ζωής τους κατά μέσο όρο και έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις ξεκινώντας από μικρές ηλικίες (42).

Στους διαβητικούς ασθενείς, το κάπνισμα προκαλεί την ίδια, αν όχι και αρκετά μεγαλύτερη επιβάρυνση στην καρδιαγγειακή υγεία και πιο συγκεκριμένα οι διαβητικοί καπνιστές διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου αλλά και πρόκλησης διαβητικής νεφροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας (35).

#### **4.1.4.9 Μεταβολικό Σύνδρομο – Παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία παρουσιάζει μία αξιοσημείωτη αύξηση σε παγκόσμιο επίπεδο, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, με ρυθμούς εξαιρετικά υψηλότερους από αυτούς που γνώρισαν ποτέ τα κράτη του ανεπτυγμένου κόσμου. Τη δεδομένη στιγμή υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 1.1 δισεκατομμύριο άνθρωποι είναι υπέρβαροι (δείκτης μάζας σώματος, BMI>25), ενώ το 10% των ενηλίκων άνω των 20 ετών είναι παχύσαρκοι (BMI>30). Περισσότερα από 110 εκατομμύρια άνθρωποι αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα υγείας λόγω του αυξημένου σωματικού τους βάρους (39).

Η παχυσαρκία έχει πλέον λάβει στην εποχή μας μορφή πανδημίας στον αναπτυσσόμενο και στον ανεπτυγμένο κόσμο. Έχει μέχρι σήμερα συσχετιστεί με μία πληθώρα παθολογικών καταστάσεων και συχνά καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η χολολιθίαση κ.α. Αυτό το δεδομένο συνηγορεί στην θεωρία ότι η αύξηση του σωματικού βάρους, αποτελεί δείκτη για την συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου. Το αυξημένο σωματικό βάρος συχνά συνυπάρχει με μία πληθώρα αιμοστατικών ανωμαλιών οι οποίες είναι δυνατόν να προδιαθέτουν για περιστατικά υπερπηκτικότητας. Η παχυσαρκία και ειδικότερα οι πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις της με μεταβολικούς παράγοντες και οι επιπτώσεις αυτών στην υγεία μελετώνται εντατικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η σύνδεση αυτών με γνωστούς παράγοντες κινδύνου οδήγησαν τελικά στο λεγόμενο «μεταβολικό σύνδρομο» στο οποίο η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα. Αυτή

σχετίζεται με την κατανομή του λίπους, η οποία με τη σειρά της παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η κοιλιακή παχυσαρκία είναι πιο συχνή στους άνδρες και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, καθώς και με αντίσταση στην ινσουλίνη και την ακόλουθη υπερινσουλιναίμια (43-45).

Η παχυσαρκία και πιο συγκεκριμένα οι ποικίλλες αλληλεπιδράσεις της με μεταβολικούς παράγοντες καθώς επίσης και οι επιπτώσεις αυτών στην υγεία μελετώνται σε μεγάλο βαθμό τις τελευταίες δεκαετίες. Η άρρηκτη σύνδεση αυτών με συγκεκριμένους γνωστούς μέχρι πρότινος παράγοντες κινδύνου οδήγησαν στη σύλληψη του μεταβολικού συνδρόμου, ως μία ενιαία οντότητα με δεδομένη βιολογική σημασία.

#### **4.2 Μεταβολικό σύνδρομο-Καρδιαγγειακές παθήσεις**

Το 1988 ο Reaven παρατήρησε ότι πολλοί έως τότε γνωστοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τείνουν να παρουσιάζονται ομαδοποιημένοι σε έναν πιθανό νέο σύνδρομο μεταβολικής απορρύθμισης(46). Σε αυτό το νέο σύνδρομο, το οποίο και ονομάστηκε «Σύνδρομο X», προτάθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη ως κεντρικό αίτιο της παθολογικής αυτής κατάστασης. Έκτοτε, το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναχθεί σε έναν τομέα εντατικής έρευνας σε ποικίλες ιατρικές πεδία, καθώς όπως έχει διαπιστωθεί στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρατηρούνται ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά παθήσεων όπως :

καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος, μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, διαταραχές ύπνου και άσθμα (47).

Πλέον το Μεταβολικό Σύνδρομο έχει διευρυνθεί και περιλαμβάνει ακόμη περισσότερες διαταραχές. Στον όρο «μεταβολικό σύνδρομο» ενσωματώνονται εντέλειξι παθολογίες και η μία από τις πιο περιεκτικές αντιμετωπίσεις απαντάται στα συμπεράσματα της ATP III, πιο συγκεκριμένα: αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη/μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, κοιλιακή παχυσαρκία, προφλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση (48). Τα οποία αναλύονται παρακάτω συνοπτικά:

**Κοιλιακή Παχυσαρκία:** είναι ο τύπος της παχυσαρκίας ο οποίος έχει συνδεθεί περισσότερο με τη μεταβολική απορρύθμιση. Η κλινική εκτίμηση πραγματοποιείται συνήθως με τη μέτρηση περιμέτρου οσφύς ή μέσω του λόγου περιμέτρων οσφύς/ισχύων. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο σωματικό βάρος και στην επίπτωση αυτού, στον κίνδυνο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται έτσι ώστε να υιοθετούν τη καθημερινή άσκηση, με μία ταυτόχρονη προσπάθεια ώστε να διατηρούν ένα ιδανικό σωματικό βάρος.

**Υπέρταση:** Η υπέρταση συνδέεται τόσο και με την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και με την παχυσαρκία, και αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τα μεταβολικά νοσήματα. Παρά το γεγονός ότι έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις στο κατά πόσον η υπέρταση αποτελεί μεταβολικό παράγοντα, η συμμετοχή της σε ένα μεγάλο αριθμό διαδικασιών την έχουν κατατάξει σε βασικό κομμάτι όλων των διαθέσιμων ορισμών του μεταβολικού συνδρόμου.

**Αντίσταση στην Ινσουλίνη:** Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει παρατηρηθεί στην πλειοψηφία των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, ενώ συγκεκριμένοι ορισμοί τη θέτουν ως βασική προϋπόθεση για τη διάγνωση αυτού. Συνήθως εκτιμάται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ελλειμματική ανοχή στη γλυκόζη ή τα παθολογικά επίπεδα σακχάρων στο αίμα.

**Προφλεγμονώδης Κατάσταση:** Στην κλινική πράξη αναγνωρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ή και άλλων δεικτών φλεγμονής. Η απορρύθμιση του λιπώδους ιστού αποτελεί το βασικό αίτιο της σύνδεσης του μεταβολικού συνδρόμου με τη συστηματική φλεγμονή.

**Προθρομβωτική Κατάσταση:** Η προθρομβωτική κατάσταση συνδέεται πιθανότατα με τη διαδικασία της φλεγμονής στο μεταβολικό σύνδρομο. Συνήθως ανιχνεύεται

μέσω της μέτρησης υψηλών επιπέδων σχετικών πρωτεϊνών είναι ο παράγοντας ενεργοποίησης του πλασμινογώνου-1 (PAI-1) και επίσης και το ινωδογόνο.

Στη σύγχρονη εποχή εκτιμάται ότι περισσότεροι από 250 εκατομμύρια άνθρωποι ανά τον κόσμο πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, ενώ το 2025 υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός θα φτάσει περί τα 400 εκατομμύρια. Οι ποικίλες επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου στον οργανισμό παράλληλα και ο ιδιαίτερα αυξημένος πληθυσμός ατόμων που αφορά, το έχουν κατατάξει έναν από τους μείζονες σημασίας στόχους για πολλές ερευνητικές ομάδες, παρά το γεγονός ότι δεν έχει μέχρι σήμερα ουσιαστικά απαντηθεί τελικά το ερώτημα της πραγματικής υπόστασής του. Εάν δηλαδή συνιστά στην ουσία μία πραγματική βιολογική οντότητα ή αποτελεί μία σειρά αλληλοεξαρτώμενων παραγόντων κινδύνου. Έως σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί οι απαραίτητες πολυετείς έρευνες οι οποίες και θα αποσαφηνίσουν οριστικά πλέον εάν το μεταβολικό σύνδρομο συνιστά παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή υγεία, ανεξάρτητα από τα μέρη που το αποτελούν. Παρά τις αντικρουόμενες θέσεις, η χρήση του ως ένα σημαντικό κλινικό εργαλείο πρόγνωσης και βελτιστοποίησης των εκάστοτε θεραπευτικών παρεμβάσεων, καθώς και η νέα οπτική που προσφέρει συνιστούν αναμφισβητούμενα σημαντικά εργαλεία στην προσπάθεια αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών παθήσεων(49).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### 5.1 Ελεύθερες ρίζες και οξειδωτικό στρες

Το στοιχειακό οξυγόνο (O) βρίσκεται στον αέρα που αναπνέουμε με τη μορφή διατομικού μορίου (O<sub>2</sub>) και αποτελεί το 21 % του ατμοσφαιρικού αέρα. Είναι γεγονός ότι όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί χρειάζονται το οξυγόνο για την παραγωγή ενέργειας. Παρόλο όμως ότι το οξυγόνο είναι απαραίτητο στοιχείο για τη ζωή, κάτω από πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις το οξυγόνο μπορεί να γίνει τοξικό. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ακόμα και σε ποσοστό 21 % μπορεί να αποβεί τοξικό στους ζωικούς οργανισμούς. Η επίδραση που μπορεί να έχει ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, τη διατροφή, τον εκάστοτε οργανισμό καθώς και τις διατροφικές συνήθειες. Το 1954 οι R. Gerhsmank και D. Gilebert στην προσπάθειά τους να εξηγήσουν την τοξικότητα του οξυγόνου πρότειναν την θεωρία των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Στα μετέπειτα χρόνια η θεωρία αυτή επιβεβαιώθηκε και αναπτύχθηκε περαιτέρω από τους J. McCord και I. Fridovich το 1969 όπου και ανακαλύφθηκε η ρίζα του σουπεροξειδίου (4).

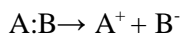
#### 5.1.1 Ελεύθερες ρίζες-Ορισμός

Σε ένα κανονικό ομοιοπολικό δεσμό τα δύο ηλεκτρόνια που συμμετέχουν σε ένα μοριακό τροχιακό είναι συζευγμένα και έχουν αντιπαράλληλο σπιν ( $\uparrow\downarrow$ ), σε αντίθεση με τις ελεύθερες ρίζες (freeradicals, FRs) όπου εκεί ένα ή περισσότερα ηλεκτρόνια σε ένα ή και περισσότερα ατομικά τροχιακά είναι ασύζευκτο ή ασύζευκτα και έχουν παράλληλο σπιν ( $\downarrow\downarrow$ ). Οι ελεύθερες ρίζες είναι λοιπόν άτομα ή μόρια τα οποία περιέχουν ένα ή και περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Ο συγκεκριμένος ορισμός περιλαμβάνει το άτομο του υδρογόνου (H) όπου έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, το μόριο του οξυγόνου (O<sub>2</sub>), που έχει δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια, το οξείδιο του αζώτου (NO) που έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο καθώς και τα περισσότερα μεταβατικά μέταλλα όπως είναι ο Fe<sup>2+</sup> και ο Fe<sup>3+</sup> που έχουν αντίστοιχα 4 και 5 ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια είναι αυτά τα οποία προσδίδουν στις ελεύθερες ρίζες μεγάλη χημική δραστηριότητα, η οποία και συμβολίζεται με μία τελεία στο επάνω δεξιό μέρος του χημικού τύπου (P<sup>•</sup>)(4).

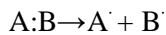
### 5.1.2 Σχηματισμός ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να σχηματισθούν με του εξής τρόπους:

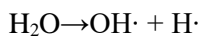
α) Με ομολυτική διάσπαση ομοιοπολικός δεσμός αποτελείται από ένα ζεύγος ηλεκτρονίων(·) ο οποίος βρίσκεται μεταξύ δύο ατόμων. Όταν γίνει η διάσπαση ενός τέτοιου δεσμού, το ζεύγος των ηλεκτρονίων μπορεί, είτε να παραμείνει στο ένα από τα δύο άτομα του αρχικού μορίου (ετερολυτική διάσπαση) με αποτέλεσμα το σχηματισμό ιόντων:



είτε να διαχωριστεί και κάθε άτομο να διατηρήσει ένα ηλεκτρόνιο από το ζεύγος (ομολυτική διάσπαση) με αποτέλεσμα να παραχθούν δύο ελεύθερες ρίζες:



Προκειμένου να συμβεί μία ομολυτική διάσπαση απαιτείται υψηλή ενέργεια όπως αυτή που περιέχεται σε ακτινοβολίες ιοντισμού, στις ακτινοβολίες UV και στη θερμότητα. Οι ακτινοβολίες ιοντισμού(ακτίνες x, ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, ακτίνες γ, ακτίνες υψηλής ενέργειας κ.α) όταν προσπέσουν σε υδατικά διαλύματα προκαλούν ομολυτική διάσπαση του H<sub>2</sub>O και παράγουν ελεύθερες ρίζες OH· + H·:



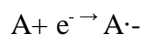
Οι ρίζες αυτές μπορούν να αντιδράσουν εύκολα με γειτονικά μόρια τα οποία βρίσκονται διαλυμένα στο νερό και προκαλούν με αυτό τον τρόπο το σχηματισμό νέων ριζών. Φαίνεται λοιπόν πως όταν, ιοντική ακτινοβολία προσπέσει σε βιολογικά υλικά μπορεί να προκαλέσει μία ποικιλία, ιδιαίτερα πολύπλοκη, ελευθέρων ριζών.

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) και αυτή με τη σειρά της όταν προσπέσει σε βιολογικά υγρά μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή ελευθέρων ριζών με ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού. Η διάσπαση δεσμού C-C απαιτεί ενέργεια περίπου 350 kJ/mol το οποίο αντιστοιχεί σε ακτινοβολία περίπου 300nm.

Η θερμότητα μπορεί επίσης να προκαλέσει ομολυτική διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού και επομένως να συμβάλει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών. Διάφορες οργανικές ενώσεις όταν εκτίθενται σε υψηλές θερμοκρασίες, όπως είναι για παράδειγμα κάποια φωτιά, είτε η άκρη του τσιγάρου που καίγεται, παράγουν ένα

πολύπλοκο μίγμα από ελεύθερες ρίζες. Ο καπνός ο οποίος παράγεται από το τσιγάρο που καίγεται διαθέτει ένα πάρα πολύ μεγάλο αριθμό ελευθέρων ριζών.

β) Με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, δηλαδή με την προσθήκη ενός ηλεκτρονίου σε ένα κανονικό μόριο (αναγωγή):

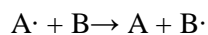


Καθώς επίσης και με την αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο (οξείδωση).

Η προσθήκη ή η αφαίρεση ενός ηλεκτρονίου σε ένα μόριο μπορεί να γίνει είτε με απλές οξειδοαναγωγές αντιδράσεις είτε και από οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις οι οποίες καταλύονται από μέταλλα. Συνήθως στα βιολογικά συστήματα η παραγωγή των ελευθέρων ριζών γίνεται με απλές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις καθώς αυτές δεν απαιτούν μεγάλη ενέργεια (4,50)

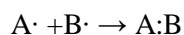
### 5.1.3 Χημικές ιδιότητες των ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες είναι συνήθως χημικά, πολύ δραστικές καθώς διακρίνονται από μία ισχυρή τάση να ζευγαρώσουν το ασύζευκτό τους ηλεκτρόνιο. Επομένως αν μία ένωση η οποία δεν είναι ελεύθερη ρίζα αντιδράσει με μία ελεύθερη ρίζα, τότε παράγεται μία νέα ρίζα:



Η χαρακτηριστική αυτή ιδιότητα των ελευθέρων ριζών εμπλέκει ένα μηχανισμό αλυσιδωτών αντιδράσεων στον οποίο η αρχική ελεύθερη ρίζα υφίσταται μία σειρά από αντιδράσεις διάδοσης, οι οποίες τελικά οδηγούν στο σχηματισμό αλυσιδωτών αντιδράσεων και εν τέλει την αναγέννηση της αρχικής ρίζας.

Υπάρχει όμως και η περίπτωση μία ελεύθερη ρίζα να ζευγαρώσει με μία άλλη ελεύθερη ρίζα και τότε, η ένωση που θα προκύψει δεν θα είναι πλέον ελεύθερη ρίζα:



Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να έχουν είτε αρνητικό, είτε θετικό, είτε ουδέτερο φορτίο και έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν διάφορες αντιδράσεις (4,50,51).

#### 5.1.4 Δραστικές μορφές οξυγόνου

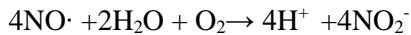
Μέσα από την πληθώρα των ελευθέρων ριζών αυτές που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον στα βιολογικά συστήματα είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (oxygen free radicals). Ο όρος δραστικές μορφές οξυγόνου, ή διαφορετικά δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου (reactive oxygen metabolites, ROM) αναφέρεται σε ενώσεις οι οποίες παράγονται από το οξυγόνο με αναγωγή ενός, δύο και τριών ηλεκτρονίων καθώς επίσης και σε ρίζες οξυγόνου ή οργανικές ρίζες και υπεροξειδία τα οποία παράγονται από ενώσεις οι οποίες έχουν προηγουμένως αντιδράσει με ρίζες οξυγόνου. Στα βιολογικά συστήματα εκτός από ρίζες οξυγόνου μπορούν να σχηματισθούν και πολλές άλλες ρίζες. Όπως για παράδειγμα ενώσεις που περιέχουν την σουλφυδρική ή θειολική ομάδα (-SH) οξειδώνονται κατά την παρουσία μεταβατικών μετάλλων και έχουν ως αποτέλεσμα τις θειλικές ρίζες ( $R-S\cdot$ ) που έχουν ως κέντρο το θείο:  $R-SH + Cu^{2+} \rightarrow RS\cdot + Cu^{2+} + H^+$ . Επίσης ρίζες με κέντρο τον άνθρακα ( $C\cdot$ ) είναι σημαντικές ενδιάμεσες ενώσεις της λιπιδικής υπεροξειδωσεις. Ελεύθερες ρίζες είναι και το  $NO\cdot$  και το  $NO_2\cdot$ . Οι συγκεκριμένες ενώσεις του αζώτου καθώς και ορισμένα παράγωγά τους σε αντιστοιχία με τις δραστικές μορφές του οξυγόνου ονομάζονται δραστικές μορφές του αζώτου (reactive nitrogen species, RNS) (4,50).

#### 5.1.5 Μονοξείδιο του αζώτου

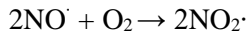
Το 1986 οι Furchgott και Ignatto συγκρίνοντας τον ενδοθηλιογενή αγγειοχαλαρωτικό παράγοντα (endothelium-derived relaxing factor), EDRF με το  $NO\cdot$ , παρατήρησαν ότι και στις δύο ενώσεις συμβαίνει εξουδετέρωση αυτών από την αιμοσφαιρίνη κατά τον ίδιο τρόπο, καθώς επίσης ότι τόσο ο EDRF όσο και το  $NO\cdot$ , προκαλούν χάλαση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (vascular smooth muscle cells). Έτσι λοιπόν κατέληξαν ότι ο EDRF είναι το μονοξείδιο του αζώτου (nitrogen monoxide,  $NO\cdot$ ). Η απελευθέρωση του παράγοντα αυτού διεγείρεται από την ενεργοποίηση ποικίλων υποδοχέων όπως είναι οι μουςκαρινικοί και οι ισταμινικοί υποδοχείς (4,52)

Το  $NO\cdot$  είναι άχρωμο αέριο, ελαφρώς διαλυτό στο νερό και περισσότερο διαλυτό σε οργανικούς διαλύτες. Επειδή δεν έχει φορτίο, έχει την ικανότητα να μετακινείται εύκολα μέσα στα κύτταρα και μεταξύ άλλων κυττάρων. Το  $NO\cdot$  έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στο  $\pi^*2p$  αντιδεσμικό τροχιακό και επομένως είναι ελεύθερη ρίζα. Σε

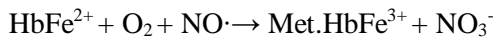
διαλύματα στα οποία περιέχεται οξυγόνο αντιδρά αυθόρμητα με αυτά και σχηματίζει  $\text{NO}_2^-$  :



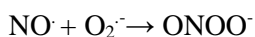
Στον αέρα το  $\text{NO}\cdot$  οξειδώνεται εύκολα από το οξυγόνο και σχηματίζει το διοξείδιο του αζώτου ( $\text{NO}_2$ ), το οποίο είναι αέριο καστανού χρώματος :



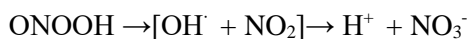
Το  $\text{NO}_2$  είναι ελεύθερη ρίζα και μάλιστα αρκετά πιο δραστική από το  $\text{NO}\cdot$ . Τόσο το  $\text{NO}\cdot$  όσο και το  $\text{NO}_2\cdot$  εύκολα αποβάλλουν το μονήρες ηλεκτρόνιό τους και σχηματίζουν το ιόν νιτροσόνιο  $\text{NO}^+$  και το ιόν νιτρόνιο  $\text{NO}^{2+}$  αντίστοιχα. Η βιοχημεία του  $\text{NO}\cdot$  είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη. Στα αγγεία το  $\text{NO}\cdot$  αντιδρά αμέσως με την οξυαιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων και σχηματίζει μεθαιμοσφαιρίνη και  $\text{NO}_3^-$  :



Με αυτό τον τρόπο η αιμοσφαιρίνη στα ερυθροκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό η μυοσφαιρίνη στο μυϊκό ιστό εξουδετερώνουν κατά κάποιο τρόπο το  $\text{NO}\cdot$  που παράγεται τοπικά. Το  $\text{NO}\cdot$  όταν παράγεται στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων σε σχετικά μεγάλες συγκεντρώσεις, όπως για παράδειγμα κατά τη διάρκεια φλεγμονής ή τραύματος, ενώνεται με το υπεροξειδικό ανιόν ( $\text{O}_2^-$ ), που ελευθερώνεται παράλληλα από τη δράση της βραδυκινίνης και σχηματίζει το υπεροξυνιτρώδες (peroxynitrate,  $\text{ONOO}^-$ ) που είναι ισχυρό αντιοξειδωτικό:



Το  $\text{NO}\cdot$  αδρανοποιείται με αυτό τον τρόπο ταχύτατα. Ο βαθμός αυτής της αδρανοποίησης είναι που καθορίζει τον τόνο σύσπασης των λείων μυϊκών ινών, των αιμοφόρων αγγείων. Το  $\text{ONOO}^-$  είναι αρκετά σταθερό, όταν όμως πρωτονιωθεί, σχηματίζει το υπεροξυνιτρώδες οξύ (peroxy nitrous acid,  $\text{ONOOH}$ ,  $\text{pK}_a=6.8$ ) το οποίο αποσυντίθεται γρήγορα και σε  $\text{pH}$  7.4 σχηματίζει ενδιάμεσα προϊόντα τα οποία και έχουν κυτταροτοξική δράση παρόμοια με την  $\text{OH}\cdot$  :



Την αντίδραση πρωτονίωσης του  $\text{ONOO}^-$  in vivo συνταγωνίζεται η γλουταθειόνη.

Το  $\text{NO}\cdot$  διαχέεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών με πολύ μεγαλύτερο ρυθμό συγκριτικά με το  $\text{O}_2$  χωρίς να καταναλώνεται από τα κύτταρα (4,53,54).

### 5.1.5.1 Βιοσύνθεση του NO•

Η βιοσύνθεση του NO• στα κύτταρα γίνεται με την αντίδραση μετατροπής της L-αργινίνης σε L-κιτρουλλίνη. Τα ένζυμα τα οποία καταλύουν την συγκεκριμένη αντίδραση είναι οι συνθάσες του οξειδίου του αζώτου (NOS). Τα ένζυμα αυτά καταλύουν την μετατροπή της L-αργινίνης σε L-κιτρουλλίνη με οξείδωση πέντε ηλεκτρονίων του ενός από δύο άτομα του αζώτου της γουανιδικής ομάδας της αργινίνης. Για την συγκεκριμένη αντίδραση καταναλώνονται, για κάθε μοριακή αργινίνης 1,5 mol NADPH, 2 mol O<sub>2</sub> και παράγεται 1 mol NO•. Η κατάλυση της οξείδωσης πραγματοποιείται με δύο διαδοχικές αντιδράσεις:

Οι NOS αποτελούν μία οικογένεια ισοενζύμων τα οποία εκφράζονται από τρία ξεχωριστά γονίδια. Τα συγκεκριμένα ισοένζυμα έχουν διαφορετική κατανομή στους ιστούς των θηλαστικών. Τα δύο ισοένζυμα των οποίων η βιοσύνθεση είναι συνεχής, χαρακτηρίζονται ως Npos και Epos μορφές, ενώ το τρίτο ισοένζυμο του οποίου η βιοσύνθεση είναι επαγόμενη, πραγματοποιείται στα μακροφάγα και χαρακτηρίζεται ως iNOS μορφή. Κάθε ισοένζυμο από τα παραπάνω αποτελείται από δύο περιοχές: α) μία περιοχή προς το καρβοξυτελικό άκρο, με δράση αναγωγής στην οποία συνδέονται οι προσθετικές ομάδες FAD και FMN, καθώς επίσης και το συνένζυμο NADPH και β) μία περιοχή προς το αμινο τελικό άκρο η οποία έχει δράση οξυγονάσης (H<sub>4</sub> βιοπτερίνη). Οι δύο αυτές περιοχές χωρίζονται από μία μικρή περιοχή στην οποία συνδέεται η καλμοδουλίνη (CaM). Τα ένζυμα αυτά για να μπορέσουν να καταλύσουν την παραπάνω αντίδραση χρειάζονται τέσσερις προσθετικές ομάδες (FAD, FMN, αίμη, (6R)-5,6,7 τετραϋδρο-L-βιοπτερίνη), το συνένζυμο NADPH, το οποίο δίνει ηλεκτρόνια καθώς επίσης και το συμπάραγοντα Ca<sup>2+</sup>/CaM. Η ενζυμική δράση των ισοενζύμων εξαρτάται από την ενεργότητα της CaM η οποία και διευκολύνει την μεταφορά ηλεκτρονίων από την περιοχή της οξυγονάσης προς την περιοχή της αναγωγής (4,55,56)

Υπάρχει μία σημαντική διαφορά μεταξύ των ισοενζύμων NOS και είναι η εξής : στα ισοένζυμα nNOS και eNOS η ενεργοποίηση της CaM ανταποκρίνεται στις φυσιολογικές μεταβολές του Ca<sup>2+</sup>, ενώ στο ισοένζυμο iNOS, επειδή η CaM ενεργοποιείται πλήρως σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις ασβεστίου, η ενεργότητα της iNOS δεν εξαρτάται ουσιαστικά από τις μεταβολές του Ca<sup>2+</sup>.

## 5.2 Βιολογικές λειτουργίες του NO·

Το NO· λαμβάνει μέρος σε πολλούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι ζωτικής σημασίας για την καλή λειτουργία του κυττάρου, όπως είναι η χάλαση, η νευροδιαβίβαση, η φλεγμονή και ο κυτταρικός θάνατος. Οι διαφορετικές αυτές λειτουργίες ρυθμίζονται με διάφορες μετά-μεταφραστικές μετατροπές που προκαλεί το NO· σε ορισμένες πρωτεΐνες. Το NO έχει την ικανότητα να οξειδώσει, να νιτρώσει ή και να νιτροσιλιώσει τις πρωτεΐνες. Ως νίτρωση (nitration) καλείται η συγκράτηση της ομάδας NO<sub>2</sub> σε ένα υπόλειμμα τυροσίνης ή σπανιότερα σε κάποιες περιπτώσεις σε ένα υπόλειμμα τρυπτοφάνης. Η νιτροσιλίωση (nitrosilation) είναι η συγκράτηση της ομάδας NO· σε ένα μεταβατικό μέταλλο (νιτροσιλίωση μετάλλων) ή στην -SH ομάδα ενός υπολείμματος κυστεΐνης (S-νιτροσιλίωση). Η νίτρωση είναι μία μη αντιστρεπτή μετατροπή και μπορεί να είναι υπεύθυνη για ορισμένες τοξικές επιδράσεις του NO, ενώ στην περίπτωση της νιτροσιλίωσης έχουμε μία αντιστρεπτή μετατροπή η οποία και εμπλέκεται στα κυτταρικά μηνύματα (cell signaling). Η ρύθμιση της δράσης των πρωτεϊνών με νιτροσιλίωση αποτελεί μία μορφή μεταγωγής σήματος (signal transduction) παρόμοια με τη φωσφορυλίωση (4,55,57)

Ένα παράδειγμα πρωτεΐνης της οποίας η λειτουργία ρυθμίζεται με νιτροσιλίωση είναι η γουανυλικήκυκλάση (GC). Η ακετυλοχολίνη η οποία απελευθερώνεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και νευρώνει τα αιμοφόρα αγγεία, δεσμεύεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων. Η συγκεκριμένη διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των κυτταροπλασματικών ιόντων ασβεστίου, τα οποία ενεργοποιούν την συνθάση του NO. Το NO· που ελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, συνδέεται στο σίδηρο της αίμης της γουανυλικήςκυκλάσης (NO-GC). Με τη δεδομένη σύνδεση ενεργοποιείται η γουανυλική κυκλάση και προκαλείται μετατροπή του GTP σε κυκλικό GMP (cGMP).

(NO-GC)

GTP →cGMP→ χάλαση

Το cGMP στη συνέχεια δρα σε ειδικούς στόχους και προκαλεί τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Οι προαναφερθείσες διαδικασίες έχουν ως αποτέλεσμα την διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και την ελάττωση της πίεσης του αίματος. Τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί και αρκετές άλλες πρωτεΐνες των οποίων η λειτουργία ρυθμίζεται μέσω ενδοκυτταρικής νιτροσιλίωσης, όπως και το κυτόχρωμα c στο οποίο το NO· συνδέεται στο σίδηρο της αίμης κατά την απόπτωση και διεγείρει την αποπτωτική δράση του κυτοχρώματος c. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω παραδείγματα στα οποία και

παρατηρείται ενεργοποίηση της δράσης των πρωτεϊνών, η δράση της οξειδάσης του κυτοχρώματος αναστέλλεται με νιτροσιλίωση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το NO<sup>•</sup> συνδέεται στην οξειδάση του κυτοχρώματος συναγωνιστικά στις θέσεις που συνδέεται το O<sub>2</sub> με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η κατανάλωση οξυγόνου από το ένζυμο αυτό (4,55,57).

Όπως ακριβώς συμβαίνει και με την νιτροσιλίωση των μετάλλων, κατά τον ίδιο τρόπο και η S-Νιτροσιλίωση έχει την δυνατότητα, είτε να ενεργοποιεί είτε να αναστέλλει την λειτουργία των πρωτεϊνών. Η δράση των κασπασών (caspase), οι οποίες είναι κυστείνοπρωτεϊνάσες, αναστέλλεται με ενδοκυτταρική νιτροσιλίωση μιας κυστεΐνης η οποία βρίσκεται στην ενεργή της περιοχή. Επιπροσθέτως η δράση της S-αδενοσυλομεθειονίνης, που είναι δότης της μεθυλομάδας σε πολλά βιομόρια, αναστέλλεται με S-νιτροσιλίωση της κυστεΐνης. Αντίθετα η δράση των G-πρωτεϊνών και της θειορεδοξίνης ενεργοποιούνται με S-νιτροσιλίωση (4,55,58)

Παρόλο που η πλειονότητα των μετά-μεταφραστικών τροποποιήσεων καταλύονται από ένζυμα, όπως είναι η φωσφορυλίωση, η νιτροσιλίωση δεν καταλύεται από ένζυμα, αλλά εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική ενδοκυτταρική κατάσταση. Το NO συνδέεται στα μεταβατικά μέταλλα ή στις θειυλικές ρίζες (-S<sup>•</sup>), ενώ το NO<sup>•</sup> ή ένα ισοδύναμό του όπως το NO<sub>2</sub> ή N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> συνδέεται στις σουλφυδρυλικές ομάδες (-SH).

Κατά τον ίδιο τρόπο που η φωσφορυλίωση συνδέεται με αποφωσφορυλίωση έτσι και η νιτροσιλίωση συνοδεύεται από την απονιτροσιλίωση (denitrosylation). Η απονιτροσιλίωση όμως δεν καταλύεται από ένζυμα αλλά εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική ευαισθησία των δεσμών S-NO και μέταλλο-NO (4,56,58).

### 5.3 Οξειδωτικό στρες

Το **οξειδωτικό στρες** αντιπροσωπεύει μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA.



### 5.3.1 Οξειδωτικό στρες και καρδιαγγειακές παθήσεις

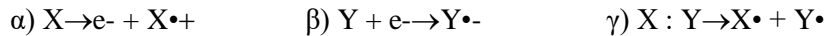
Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν μείζονες αιτίες θανάτου και νοσηρότητας παγκοσμίως. Η ισχαιμική βλάβη και η μυοκαρδιακή ανεπάρκεια συνιστούν δύο πολύ σημαντικούς παράγοντες οι οποίοι και επηρεάζουν τη δημόσια υγεία και αποτελούν κατ'επέκταση αντικείμενο έντονης έρευνας. Το οξειδωτικό stress ουσιαστικά συνιστά την ανατροπή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου ή αζώτου και αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Η διάφορες βλάβες που προκαλούνται από αυτή την διαταραχή επηρεάζουν την λειτουργικότητα πολλών κυτταρικών ομοιοστατικών συστημάτων. Στη συγκεκριμένη κατάσταση πιο ευπαθείς είναι οι ιστοί με μικρό βαθμό κυτταρικής διαίρεσης, όπως είναι και ο καρδιακός μύς, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση των βλαβών που προέρχονται από αυτή την οξειδωτική διαταραχή. Επιπροσθέτως ο καρδιακός ιστός, υποβάλλεται σε έντονη οξειδωτική καταπόνηση, καθώς λειτουργεί έντονα και αδιάκοπα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού. Μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί η συμμετοχή του οξειδωτικού stress σε μια πληθώρα ασθενειών, όπως είναι η αθηροσκλήρωση, η μυοκαρδιακή ισχαιμία και η καρδιακή ανεπάρκεια (4, 51).

### 5.4 Δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS)

Σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι στην πλειονότητά τους οι επιβλαβείς επιδράσεις του οξυγόνου οφείλονται στη δημιουργία ελεύθερων ριζών (freeradicals) καθώς επίσης και άλλων δραστικών μορφών οξυγόνου (reactiveoxygenspecies, ROS), στα οποία περιλαμβάνονται τα πρωτογενή δραστικά παράγωγα του οξυγόνου αλλά και όλα εκείνα (ρίζες ή μη), τα οποία προκύπτουν δευτερογενώς κατά τη διάρκεια χημικών αλληλεπιδράσεων με στοιχεία του κυτταρικού περιβάλλοντος (π.χ. ελεύθερες υπεροξυλ-ρίζες  $R-C-O-O\bullet$ , ενδιάμεσα προϊόντα της υπεροξειδωσης λιπιδίων). Οι ROS σχηματίζονται κατά στον αερόβιο μεταβολισμό και αποτελούν την κύρια αιτία εκδήλωσης του οξειδωτικού stress στα κύτταρα. Ο σχηματισμός μια ελεύθερης ρίζας μπορεί να προκύψει από:

α) μία μη ρίζα η οποία χάνει ένα ηλεκτρόνιο, (β) μία μη ρίζα η οποία δέχεται ένα ηλεκτρόνιο ή (γ) συμβαίνει ομολυτική διάσπαση (homolyticfission) ενός ομοιοπολικού δεσμού (κατά τηνομολυτική διάσπαση τα 2 ηλεκτρόνια του ομοιοπολικού δεσμού δεν μένουν με το ηλεκτραρνητικότερο άτομο αλλά μοιράζονται μεταξύ των δύο

αποχωρισμένων ατόμων):



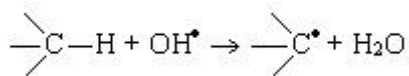
Υπάρχει και το αντίστροφο φαινόμενο από την ομολυτική διάσπαση κατά το οποίο δύο ελεύθερες ρίζες μπορούν να αντιδράσουν μεταξύ τους και να συνδεθούν με ομοιοπολικό δεσμό και σε αυτή την περίπτωση προκύπτει μια μη-ρίζα ( $X^{\bullet} + Y^{\bullet} \rightarrow X-Y$ ), αυτό όμως είναι πολύ σπάνιο, καθώς η συγκέντρωση των ελευθέρων ριζών διατηρείται σε πολύ χαμηλά επίπεδα ακόμη και σε καταστάσεις έντονου οξειδωτικού stress (4,51).

Αυτό που συμβαίνει συνήθως είναι η αντίδραση μιας ελεύθερης ρίζας με μια μη-ρίζα (τα περισσότερα βιολογικά μόρια άλλωστε δεν είναι ελεύθερες ρίζες). Αυτό μπορεί να συμβεί με τους παρακάτω τρόπους: α) προσθετικά, δηλαδή όταν η ελεύθερη ρίζα συνδέεται με τη μη-ρίζα (π.χ. προσθήκη του  $OH^{\bullet}$  στην γουανίνη του DNA):  $X^{\bullet} + Y \rightarrow [X-Y]^{\bullet}$

β) αναγωγικά, όταν η ελεύθερη ρίζα δρα ως αναγωγικός παράγοντας, παραχωρώντας στη δεδομένη περίπτωση το ασύζευκτό της ηλεκτρόνιο στη μη-ρίζα:  $X^{\bullet} + Y \rightarrow X + Y^{\bullet-}$

γ) οξειδωτικά, όταν η ελεύθερη ρίζα δρα ως οξειδωτικός παράγοντας, δηλαδή δεχόμενη σε αυτή την περίπτωση ένα ηλεκτρόνιο από τη μη-ρίζα:  $X^{\bullet} + Y \rightarrow X^- + Y^{\bullet+}$

δ) αφαιρετικά, όταν η ελεύθερη ρίζα αποσπά ένα άτομο υδρογόνου από τον ανθρακικό σκελετό μιας οργανικής ένωσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας τέτοιας αντίδρασης είναι η προσβολή των πλευρικών αλυσίδων λιπαρών οξέων από την ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου και κατ' αυτό τον τρόπο ξεκινούν οι αλυσωτές αντιδράσεις υπεροξειδωσής των λιπιδίων:



Έτσι προκύπτει μια καινούρια ελεύθερη ρίζα, η οποία εφόσον είναι επίσης δραστική θα αντιδράσει εκ νέου με ένα άλλο μόριο κ.ο.κ. Ένα παράδειγμα τέτοιων αλυσιδωτών αντιδράσεων δημιουργίας ελευθέρων ριζών είναι και η υπεροξειδωσής των λιπιδίων η οποία και αποτελεί τον κύριο μηχανισμό πρόκλησης οξειδωτικής βλάβης σε βιολογικές μεμβράνες.

Πέρα όμως από τις ROS πολύ σημαντικό ρόλο στο οξειδωτικό stress κατέχουν επίσης και οι δραστικές μορφές (ρίζες ή μη) άλλων χημικών στοιχείων και μορίων, οι οποίες και διαχωρίζονται ανάλογα με την προέλευσή τους σε εκείνες που υπάρχουν στο περιβάλλον

των κυττάρων και σε εκείνες που δημιουργούνται από τη δράση των ROS επί των διαφόρων συστατικών του κυττάρου. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν τα ιόντα Fe, Cu καθώς επίσης και άλλων μετάλλων μετάπτωσης τα οποία καταλύουν αντιδράσεις του οξειδωτικού stress και προάγουν στη συνέχεια οξειδωτικές βλάβες στο κύτταρο, τα ιόντα Cl και το NO• (το οποίο παράγεται από την L-αργινίνη με τη δράση του ενζύμου συνθετάση του NO και έχει οξειδωτική και παράλληλα αντιοξειδωτική δράση). Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν οι ελεύθερες ρίζες θείου RS• (αποτελούν προϊόντα της οξειδωτικής βλάβης ή αντιοξειδωτικής δράσης των διαφόρωνθειολών), οι ελεύθερες ρίζες άνθρακα R-C• (αποτελούν ενδιάμεσα προϊόντα της υπεροξείδωσης λιπιδίων), ο υπεροξυνιτρίτης ONOO- (συνιστά προϊόν της αντίδρασης O<sub>2</sub>•- και NO•), το υποχλωριώδες οξύHOCl(είναι προϊόν της αντίδρασης H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και Cl-) κ.α (4,59).

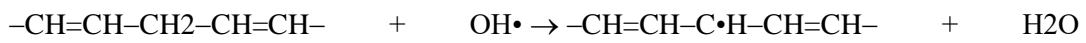
## 5.5 Οξειδωτικό stress και καταστροφή στη δομή των κυττάρων

Το οξειδωτικό stress φέρει ευθύνη για την πρόκληση μιας πληθώρας βλαβών στα κύτταρα, οι οποίες προκαλούνται εξαιτίας αλλαγών που συμβαίνουν στα δομικά στοιχεία του κυττάρου. Η ρίζα OH• έχει τη μεγαλύτερη δραστηριότητα από όλες τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αποτελεί έναν ιδιαίτερα ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα ο οποίος και αντιδρά σχεδόν άμεσα με τον εκάστοτε τύπο βιομορίου ο οποίος θα βρεθεί πλησίον της θέσης του σχηματισμού της. Ένα από τα σημαντικά δομικά συστατικά του κυττάρου είναι τα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA), τα οποία μπορεί να υποστούν αλλαγές σε κάποιες βάσεις (π.χ. προσθήκη του OH•, απομάκρυνση του H) καθώς επίσης και δημιουργία σπασιμάτων κατά μήκος των αλυσίδων πολυνουκλεοτιδίων του DNA (DNA-protein crosslinks)(4,60).

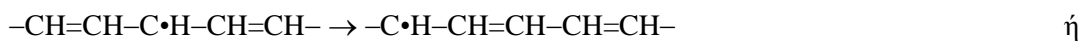
Πέρα όμως από τα νουκλεϊκά οξέα, πολύ σημαντικές είναι και οι βλάβες που συμβαίνουν στις πρωτεΐνες, όπως είναι για παράδειγμα η δημιουργία υπεροξειδίων στον πεπτιδικό κορμό είτε στις πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων, η οξείδωση ομάδων του S, τα πρωτεϊνικά καρβονύλια καθώς επίσης και οι απαμινώσεις. Όλα τα παραπάνω επιφέρουν αλλαγές αρχικά στη δομή και μετέπειτα στη λειτουργία των πρωτεϊνών. Τέλος, ένας από τους πλέον σημαντικούς στόχους των δραστικών μορφών οξυγόνου είναι τα λιπίδια των κυττάρων.

Η υπεροξείδωση των λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) περιλαμβάνει δύο στάδια: α) Το στάδιο έναρξης (initiation) το οποίο αρχίζει όταν κάποιο μόριο ROS υψηλής δραστηριότητας (π.χ. OH•) αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου από μια ομάδα μεθυλενίου

(CH<sub>2</sub>), με περισσότερο ευάλωτες τις θέσεις της ανθρακικής αλυσίδας οι οποίες γειτονεύουν με διπλό δεσμό (καθώς με αυτό τον τρόπο εξασθενεί το δεσμό C-H των μεθυλενικών ομάδων :



Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται μια ελεύθερη ρίζα άνθρακα (carbon-centered radical) η οποία και έχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, όμως επειδή η παραπάνω διάταξη είναι ασταθής, συνήθως υφίσταται μια ενδομοριακή αναδιάταξη και μεταπίπτει στη συνέχεια σε συζυγές διένιο (αλληλουχία διπλού - μονού - διπλού δεσμού, προκύπτοντας δύο ισομερή συζυγή διένια):



β) Το στάδιο διάδοσης (propagation stage) κατά το οποίο η νεοσχηματισθείσα ρίζα άνθρακα (R•) αντιδρά με ένα μόριο O<sub>2</sub> (το οποίο αντιδρά ιδιαίτερα εύκολα με ελεύθερες ρίζες και συνηθίζει να συσσωρεύεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο εσωτερικό των μεμβρανών εξαιτίας της υδροφοβικότητάς του) και το τελικό προϊόν είναι μία ρίζα υπεροξυλίου:



Η ελεύθερη ρίζα υπεροξυλίου είναι ιδιαίτερα δραστική και μπορεί με τη σειρά της να αποσπάσει ένα άτομο υδρογόνου από κάποιο γειτονικό μόριο πολυακόρεστου λιπαρού οξέος, μετατρέπόμενη στη συνέχεια στο αντίστοιχο υδροϋπεροξειδίο (R-O-O-H): R-O-O• + -CH<sub>2</sub>- → R-O-O-H + -C•H-

Κατ' αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται μία νέα ελεύθερη ρίζα άνθρακα, η οποία μπορεί να αντιδράσει με O<sub>2</sub> και να δώσει εκ νέου μία ρίζα υπεροξυλίου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να αποσπάσει ένα υδρογόνο από άλλο μόριο λιπαρού οξέος κ.ο.κ., συνεχίζοντας έτσι την αλυσίδα αντιδράσεων που ξεκίνησε από την προσβολή ενός αρχικού μορίου πολυακόρεστου λιπαρού οξέος από μια ρίζα OH• (4,51).

## 5.6 Εστίες οξειδωτικού stress στα μυοκαρδιακά κύτταρα

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν μία από τις σημαντικότερες πηγές ελευθέρων ριζών για το κύτταρο. Περίπου το 0,15% του μοριακού οξυγόνου το οποίο φυσιολογικά ανάγεται στο σύμπλοκο IV για τη δημιουργία νερού μετατρέπεται σε υδροξυλική ρίζα. Συνολικά, περίπου το 1-2% του οξυγόνου το οποίο εισέρχεται στο μιτοχόνδριο ανάγεται ατελώς και οδηγεί τελικά στην παραγωγή O<sub>2</sub>•-. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι σε συνθήκες

αύξησης του αριθμού των μιτοχονδρίων, όπως συμβαίνει σε διάφορες καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας, αυξάνεται ταυτόχρονα και η παραγωγή ROS. Τα μιτοχόνδρια συνιστούν την μείζονα πηγή ROS στην καρδιακή ανεπάρκεια συνηγορώντας με αυτό τον τρόπο αυτό σε μία παθοφυσιολογική σχέση ανάμεσα στην παρατηρούμενη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και στην δημιουργία κατ' επέκταση του οξειδωτικού stress. Η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια αλλά και στα υπεροξειδωμάτα, οδηγεί στην παραγωγή ROS που προκύπτουν ως παραπροϊόντα της αναπνοής. Στη δεδομένη αντίδραση τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται κατευθείαν στο οξυγόνο με αποτέλεσμα την παραγωγή  $H_2O_2$ . Έχει παρατηρηθεί αλλοίωση της ενδοκυτταρικής κατανομής των μιτοχονδρίων σε πολλές παθήσεις. Οι αλλοιώσεις αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών, οι οποίες σχετίζονται με την κατανομή και τη μεταφορά των μιτοχονδρίων. Η προβληματική μεταφορά και τοποθέτησή τους είναι αναπόφευκτο να έχει επιπτώσεις στην καρδιακή λειτουργία, καταλήγοντας στην εκδήλωση παθοφυσιολογικής λειτουργίας της καρδιάς. Η οξειδάση της ξανθίνης ανιχνεύεται στους περισσότερους ιστούς και κατέχει καταλυτικό ρόλο σε μια σειρά αντιδράσεων μετατροπής της υποξανθίνης σε ουρικό οξύ. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 80%-90% του μορίου υφίσταται με τη μορφή της δεϋδρογονάσης και χρησιμοποιεί το NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) ως δέκτη ηλεκτρονίων. Είναι γεγονός ότι σε παθολογικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα σε τελικά στάδια καρδιακής ανεπάρκειας, μετατρέπεται στην οξειδωμένη της μορφή (οξειδάση της ξανθίνης) και χρησιμοποιεί σε αυτή την περίπτωση το οξυγόνο ως δέκτη ηλεκτρονίων, μετατρέποντάς το τελικά σε υπεροξειδικό ανιόν. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία η οξειδάση της ξανθίνης υποδεικνύεται ως μία σημαντική πηγή ROS τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε περιστατικά ανθρώπινης καρδιακής ανεπάρκειας. Η μετατροπή δεϋδρογονάσης της ξανθίνης προς οξειδάση της ξανθίνης συντελείται πιθανότατα υπό συνθήκες stress, σε διαταραχές του ενδοκυτταρικού ασβεστίου καθώς επίσης και οξείδωσης θειολικών ομάδων. Στη συνέχεια τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και μακροφάγα ενεργοποιούνται σε παθολογικές καταστάσεις και χρησιμοποιούν τις ROS για την καταστολή διαφόρων μολυσματικών καταστάσεων. Η συγκεκριμένη φλεγμονώδη αντίδραση λαμβάνει χώρα και στις καρδιαγγειακές παθήσεις και αφορά τον κυτταρικό θάνατο και την απομάκρυνση στη συνέχεια των νεκρών κυττάρων από τον οργανισμό. Η δραστηριότητα των ROS η οποία προέρχεται από τα φλεγμονώδη κύτταρα εξαρτάται από την έκκριση διαφόρων ορμονών και κυτοκινών οι οποίες εκκρίνονται σε τέτοιου τύπου μολυσματικές καταστάσεις του οργανισμού. Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα του μηχανισμού πολλαπλασιασμού, ο οποίος προκαλεί βλάβες ενδομυοκαρδιοκυτταρικά. Έχει διαπιστωθεί ότι αυξημένες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυτοκινών είναι κυτταροτοξικές

για τα μυοκαρδιοκύτταρα. Η συμμετοχή των ROS οι οποίες προέρχονται από φλεγμονώδη κύτταρα έχει μελετηθεί σε μία πληθώρα πειραματικών μοντέλων. Ο μηχανισμός που έχει καταγραφεί στους μετά-ισχαιμικούς ιστούς περιλαμβάνει α) αρχική παραγωγή ROS από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, β) δημιουργία φλεγμονωδών ενδιαμέσων και γ) τη στρατολόγηση ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων, τα οποία τελικά καταλήγουν σε αύξηση της παραγωγής ROS. Έχει φανεί ότι τα ουδετερόφιλα ουσιαστικά προκαλούν βλάβη στη λειτουργία του καρδιακού σαρκοπλασματικού δικτύου μέσω των ROS. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν βρεθεί ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως είναι ο TNFα, η ιντερλευκίνη 1β (Interleukin, IL) , καθώς και διαφόρων χυμοκινών, όπως είναι η φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων 1α (Macrophage Inflammatory Protein 1α, MIP-1α) και η ιντερλευκίνη 8 (IL- 8). Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων πιθανότατα μπορεί να προέρχεται από το ίδιο το μυοκάρδιο. Η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να προκύπτει είτε λόγω μηχανικής καταπόνησης είτε λόγω οξειδωτικού στρες. Η ενεργοποίηση αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως είναι η θειοαναγωγάσηθειρορεδοξίνη 1 (Trx1), η οποία εκκρίνεται και κατόπιν κυκλοφορεί στο κυκλοφορικό σύστημα, προστατεύει από το μυοκαρδιακό κυτταρικό θάνατο εμποδίζοντας τη χημειοταξία στα ουδετερόφιλα κύτταρα. Οι θειοαναγωγάσες TRX συνιστούν δότες ηλεκτρονίων για ποικίλλες υπεροξειδοαναγωγάσες και είναι πολύ σημαντικές για την αναγωγή των υπεροξειδίων. Αυτές είναι μικρές πρωτεΐνες οι οποίες έχουν την ικανότητα να ανάγουν δραστικές ρίζες οξυγόνου καθώς επίσης και να οδηγήσουν σε αναδίπλωση οξειδωμένων πρωτεϊνών. Έχουν επίσης την ικανότητα να επάγουν δράσεις ταυτόσημες με αυτές των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων. (50,60).

Οι NAD(P)H οξειδάσες φαγοκυτταρικού τύπου είναι μεμβρανικά συνδεδεμένα μόρια, τα οποία έχουν καταλυτικό ρόλο στην αναγωγή του οξυγόνου με χρήση του NADPH ή NADH και αποτελούν πηγή υπεροξειδικού ανιόντος . Αρχικά παρατηρήθηκαν στα ουδετερόφιλα, τα οποία συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού. Λόγω του τρόπου δράσης τους, αποτελούν σημαντική πηγή ROS στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Κάποιες κυτοκίνες και ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες, όπως είναι η αγγειοτασίνη II, οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές και ο TNFα έχουν την ικανότητα να επάγουν την παραγωγή H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και υπεροξειδικού ανιόντος μέσω της ενεργοποίησης των NAD(P)H οξειδασών. Το συγκεκριμένο NAD(P)H- εξαρτώμενο μονοπάτι έχει περιγραφεί πολύ καλά στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, καθώς επίσης και σε άλλους κυτταρικούς τύπους, όπως τα μυοκαρδιοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες.

Οι καρδιαγγειακές NAD(P)H οξειδάσες (Nox2 και Nox4) παράγουν χαμηλά επίπεδα υπεροξειδικού ανιόντος, όμως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν περαιτέρω τη

δραστηριότητά τους, υπό την επίδραση φυσιολογικών ή παθολογικών ερεθισμάτων. Οι ROS οι οποίες προέρχονται από τις καρδιαγγειακές NAD(P)H οξειδάσες συμμετέχουν στην αγγειακή υπερτροφία, την περιαγγειακή ίνωση, την επαγόμενη από αγγειοτασίνη II υπέρταση, την αγγειογένεση καθώς και σε οδούς μεταβίβασης σήματος των MAPK27. Επιπροσθέτως, η NADPH οξειδάση έχει φανεί ότι συμμετέχει στην ενεργοποίηση των MMPs στο αγγειακό σύστημα έπειτα από μηχανική τάση ή επίδραση με αγγειοτασίνη. Τέλος, ROS οι οποίες προέρχονται από τις οξειδάσες επάγουν την αποσύζευξη της eNOS (endothelialNitricOxideSynthase).

Σε πρόσφατες μελέτες προτείνεται η συμμετοχή της αποσύζευξης της eNOS στην παθολογική αναδόμηση. Η eNOS υπό φυσιολογικές καταστάσεις ευθύνεται για την παραγωγή NO προκειμένου να ενεργοποιήσει τα μόρια cGMP (cyclic Guanine MonoPhosphate) και cGK-1 (cyclic Guanylate Cyclase), τα οποία αναστέλλουν την καρδιακή υπερτροφία και ίνωση μέσω διαφόρων μεταγραφικών παρεμβολών. Οι ROS αλληλεπιδρούν με το NO οδηγώντας τελικά στην παραγωγή υπεροξυνιτρίτη, με αποτέλεσμα τόσο τη δημιουργία νιτρώδους stress, όσο και την δυσχέρεια στη βιολογική λειτουργία του NO (4,59,61).

### **5.6.1 Επίδραση των ROS στα μυοκαρδιοκύτταρα**

Στο μεταβολικά ενεργό μυοκαρδιοκύτταρο τα μιτοχόνδρια αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή ROS, κατά συνέπεια αποτελούν και το σημαντικότερο στόχο τους. Τα μιτοχόνδρια περιέχουν μη κορεσμένα λιπίδια και γι' αυτό το λόγο υφίστανται ευκολότερα οξειδωτική τροποποίηση. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία έχειδειχθεί ότι οι πρωτεΐνες οι οποίες βρίσκονται πλησίον της μιτοχονδριακής μήτρας υπόκειται σε υψηλότερο βαθμό οξειδωτικής τροποποίησης, (π.χ., καρβονυλίωση ή νιτροσυλίωση). Η ANT (AdenineNucleotideTransferase) αποτελεί σημαντικό στόχο των ROS, καθώς και το μιτοχονδριακό DNA, καθώς δεν έχει την πολύπλοκη οργάνωση μα και τη δυνατότητα επιδιόρθωσης, όπως το γονιδιωματικό πυρηνικό DNA, ώστε να υπάρχει δυνατότητα να προστατευθεί. Επίσης ένα σημαντικό μέρος του υπεροξειδικού ανιόντος που σχηματίζεται δεν καταφέρνει να διαπεράσει τις μεμβράνες και κατά συνέπεια, αν δε διασπαστεί από την υπεροξειδικήδυσμουτάση, τελικά κατορθώνει και οδηγεί σε μετατροπή του DNA. Όταν παρατηρείται μία χρόνια αύξηση των επιπέδων ROS αυτή σχετίζεται με μιτοχονδριακή βλάβη και δυσλειτουργία, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αλυσιδωτές αντιδράσεις περιορισμού της μιτοχονδριακής λειτουργίας, δημιουργίας ROS και κατ' επέκταση κυτταρικής βλάβης. Η συνεχής και παρατεταμένη έκθεση σε ελεύθερες ρίζες και στη συνέχεια η αλλαγή της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του μιτοχονδρίου

μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών από το μιτοχόνδριο, με τελική απόρροια τη δημιουργία ενός ασταθούς συστήματος, το οποίο ουσιαστικά «αντό-τροφοδοτείται» μεταδίδοντας τις διαταραχές στα γειτονικά μιτοχόνδρια. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι μία τοπική αλλοίωση είναι δυνατό να πολλαπλασιαστεί και να επεκταθεί σε όλο το κύτταρο αλλά και σε κάποιες περιπτώσεις και σε γειτονικά κύτταρα. Το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι γνωστό ως ευαισθησία στις ελεύθερες ρίζες, ή ROS-Induced ROS Release (RIRR). Οι αλλαγές αυτές στα επίπεδα ελευθέρων ριζών είναι αντιστρόφως ανάλογες των εναλλαγών που συμβαίνουν στο μιτοχονδριακό μεμβρανικό δυναμικό. Ένας τέτοιος συνδυασμός διακυμάνσεων στην οξειδοαναγωγική κατάσταση και παράλληλα στο μιτοχονδριακό μεμβρανικό δυναμικό, έχει περιγραφεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η ισχαιμία/ επαναιμάτωση, και είναι πολύ πιθανό να έχει αρνητικές συνέπειες στην ακεραιότητα των μιτοχονδρίων και τελικά στην επιβίωση του κυττάρου. Η μιτοχονδριακή βλάβη και στη συνέχεια δυσλειτουργία είναι βασικό χαρακτηριστικό του κυτταρικού θανάτου και έχει άμεση συσχέτιση με την επίδραση των ROS. Τα μιτοχόνδρια κατέχουν ιδιαίτερα ρόλο στην εξέλιξη του κυτταρικού θανάτου μέσω τριών κυρίως μηχανισμών: α) Διακοπή της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της παραγωγής ATP, β) Απελευθέρωση πρωτεϊνών οι οποίες ενεργοποιούν τις κασπάσες και 3) διατάραξη του οξειδοαναγωγικού δυναμικού, το οποίο καταλήγει στην παραγωγή ROS. Η παραγωγή O<sub>2</sub><sup>•-</sup> και η λιπιδική υπεροξείδωση αυξάνονται κατά τη διαδικασία της απόπτωσης η οποία προκαλείται από χιλιάδες ερεθίσματα, αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι οδηγούν άμεσα σε απόπτωση.

Ο πόρος μετάπτωσης της μιτοχονδριακής διαπερατότητας, (mitochondria Permeability Transition Pore, mPTP) είναι ένα μη ειδικό πρωτεϊνικό κανάλι διαπερατό σε πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους (μεγέθους μέχρι 1500Da) αλλά και σε ιόντα. Αποτελείται από τις πρωτεΐνες: VDAC (Voltage Dependent Anion Channel), ANT (Adenine Nucleotide Translocator) και κυκλοφιλίνη D (Cyc-D, cyclophilin D). Το οξειδωτικό stress ή η κυτταροπλασματική υπερφόρτωση σε ιόντα ασβεστίου είναι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία του πόρου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια του μιτοχονδριακού μεμβρανικού δυναμικού. Το όριο των επιπέδων οξειδωτικού stress που απαιτούνται προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτή η ενεργοποίηση φαίνεται να είναι χαμηλότερο στα καταπονημένα μιτοχόνδρια. Η ενεργοποίηση του πόρου οδηγεί στη συνέχεια σε διόγκωση της μιτοχονδριακής θεμέλιας ουσίας (matrix) και την απελευθέρωση κυτοχρώματος c και άλλων παραγόντων που ενεργοποιούν διαδικασίες, καταλήγοντας τελικά στην απόπτωση των κυττάρων. Τα μιτοχόνδρια παίζουν σημαντικό ρόλο και στην ομοίωση του ασβεστίου, καθώς συμμετέχουν στην ταχεία απορρόφησή του από το κυτταρόπλασμα. Κατά τη διάρκεια της



ισχαιμίας τα υψηλά επίπεδα κυτταροπλασματικού ασβεστίου, οι μιτοχονδριακές βλάβες και η μειωμένη διαθεσιμότητα ενεργειακού υποστρώματος συμβάλλουν στο άνοιγμα του συγκεκριμένου πόρου μετάπτωσης της μιτοχονδριακής διαπερατότητας (mPTP). Η απώλεια παραγωγής ενέργειας από το μιτοχόνδριο έχει συσχετιστεί με τις καρδιακές παθήσεις. Η διατήρηση της μιτοχονδριακής βιοενεργειακής ομοιόστασης υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι απαραίτητη, καθώς με αυτό τον τρόπο θα αντιμετωπιστούν οι ενεργειακές ανάγκες και πραγματοποιούνται μέσω πολύπλοκων διαδικασιών επικοινωνίας μεταξύ του μιτοχονδριακού και του πυρηνικού γενετικού υλικού. Η επικοινωνία αυτή έχει σημαντικές εκφάνσεις στη βιογένεση των μιτοχονδρίων, δηλαδή στον έλεγχο του μιτοχονδριακού κύκλου, του περιεχομένου και του αριθμού τους, ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιόσταση του κυττάρου. Τα μόρια που ελέγχουν τη διαδικασία αυτή είναι οι NRF1 και NRF2 (Nuclear Respiratory Factors), η CREB (cAMPResponse Element Binding protein) και ο μεταγραφικός παράγοντας μιτοχονδρίων A (TFAM – TranscriptionalFactorAofMitochondria). Τα ρυθμιστικά αυτά μόρια ελέγχονται από τους παράγοντες PGC1α (transcriptional coactivator peroxisome-proliferator activated receptor coactivator1α) και PRC1 (PGC-1-Related Coactivator). Οι παράγοντες αυτοί ελέγχουν γονίδια τα οποία αφορούν γονίδια τη ζοξειδωτικής φωσφορυλίωσης και ρύθμισης των ROS.

Η ρύθμιση της βιογένεσης των μιτοχονδρίων φαίνεται να σχετίζεται με την απόκριση στο μηχανικό και οξειδωτικό στρες. Η βιογένεση μιτοχονδρίων φαίνεται ότι αποτελεί προστατευτικό μέσο ενάντια στη βλάβη η οποία προκαλείται από την ισχαιμία/επαναιμάτωση, καθώς συσχετίζεται με την υπερέκφραση αντιοξειδωτικών γονιδίων, τα οποία υπόκεινται σε κοινό ρυθμιστικό έλεγχο με τα γονίδια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης καθώς επίσης και με αυτά του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Οι ROS μπορεί να έχουν άμεση επίδραση και σε πρωτεΐνες της συσταλτικής συσκευής του μυοκαρδιοκυττάρου. Έχει δειχθεί ότι τα υπεροξειδικά ανιόντα και το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> μειώνουν την Ca<sup>++</sup>-εξαρτώμενη ενεργότητα της ATPάσης των καναλιών ασβεστίου και ανάγουν της θειολικές πλάγιες ομάδες οι οποίες υπάρχουν στα μυοϊνίδια. Η ορθή ομοιόσταση των ιόντων είναι πολύ σημαντική για τη σωστή λειτουργία του μυοκαρδιοκυττάρου. Μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία έχει δειχθεί ότι οι ROS επηρεάζουν τη λειτουργία διαύλων ιόντων. Οι ROS έχουν την ικανότητα να προκαλούν αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου μέσω της διττής επιβλαβούς δράσης τους στις αντλίες οι οποίες και καθορίζουν την ομοιόστασή του. Η τροποποίηση των καναλιών αυτών έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου από τις αποθήκες του και στη συνέχεια την αδυναμία επαναρρόφησής του. Η ύπαρξη υψηλών επιπέδων κυτταροπλασματικού ασβεστίου και οι αλλοιώσεις στη διακίνησή του μεταξύ των

κυτταροπλασματικών διαμερισμάτων κατά τη διάρκεια της συστολής συνδέεται στενά με διάφορες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, όπως είναι η ισχαιμία/επαναιμάτωση.

Έχει παρατηρηθεί σε μυοκαρδιοκύτταρα ότι μικρά επίπεδα ROS συνήθως δρουν καρδιοπροστατευτικά, όμως υψηλά επίπεδα ROS οδηγούν σε οξειδωτικό stress προκαλώντας τελικά κυτταρικό θάνατο, είτε μέσω της απόπτωσης είτε μέσω της νέκρωσης. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι οι ROS ασκούν επίδραση στην κυτταρική λειτουργία, η οποία και εξαρτάται άμεσα από τη συγκέντρωσή τους. Οι ROS σε φυσιολογικά είτε χαμηλά επίπεδα, τέτοια ώστε να μην υφίσταται οξειδωτική καταπόνηση, ελέγχουν την κυτταρική επιβίωση μέσω διαφόρων οδών. Υπάρχουν διάφορα μονοπάτια μεταγωγής σήματος τα οποία παρουσιάζουν συσχέτιση με την κυτταρική υπερτροφία και το θάνατο. Κύριο ρόλο διαδραματίζουν οι MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) μέσω τριών μονοπατιών: 1) ERKs (Extracellular signal-regulated kinases), 2) JNKs (c-Jun N Terminal Kinases) και 3) p38-MAPKs. Το μονοπάτι των ERKs έχει συσχετισθεί εκτός από την υπερτροφία και με την επιβίωση, ενώ τα μονοπάτια JNK και p38-MAPK και με κυτταρικό θάνατο. Τέλος, οι ROS εμπλέκονται και στο μηχανισμό της απόπτωσης που εξαρτάται από την ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων(61,62).

### 5.6.2 Οξειδωτικό στρες και επίδραση στις μυοκαρδιακές παθήσεις

Οι ROS επιβαρύνουν την λειτουργία της καρδιάς όπως έχει φανεί σε πειράματα *in vivo* και *in vitro*. Έκθεση του φυσιολογικού μυοκαρδίου σε ROS οδηγεί: α) σε απώλεια του κυτταρικού καλίου, β) ελάττωση των πηγών ενέργειας, γ) απώλεια συστολικής λειτουργίας, δ) υψηλή κυτταροπλασματική συγκέντρωση ασβεστίου και ε) μειωμένη μεταβολική λειτουργία. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος προκύπτει ως απόρροια πολλών καρδιακών διαταραχών και χαρακτηρίζεται κυρίως από διατάραξη της ισορροπίας στην παροχή και στη ζήτηση οξυγόνου, εξαιτίας της μειωμένης παροχής αίματος. Η επαναιμάτωση με οξυγονωμένο αίμα μπορεί να αποβεί σωτήρια, είναι όμως πιθανό να έχει επιβλαβείς συνέπειες, οι οποίες συνοψίζονται με τον όρο τραύμα επαναιμάτωσης. Οι ROS και ειδικότερα το υπεροξειδικό ανιόν φαίνεται να σχετίζονται αναλογικά με το τραύμα επαναιμάτωσης, όπως επίσης και οι δείκτες λιπιδικής υπεροξειδωσης καθώς και το μέγεθος του εμφράγματος όπως φαίνεται παίζουν σημαντικό ρόλο.

Ο ρόλος των ROS στην πρόοδο της ισχαιμικής νόσου φαίνεται επίσης και από το ρόλο των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών ενάντια στο τραύμα. Η μυοκαρδιακή υπερτροφία αποτελεί κοινή απόκριση σε μια πληθώρα στρεσογόνων

παραγόντων, όπως είναι για παράδειγμα η υπέρταση ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου και αποτελεί στην ουσία ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη νοσηρότητας και θνησιμότητας για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε περίπτωση υπερτροφίας της καρδιάς παρατηρείται πάχυνση των τοιχωμάτων και παράλληλα μείωση της διαμέτρου των καρδιακών κοιλοτήτων. Η αγγειοτασίνη II φαίνεται ότι είναι αυτή που ενεργοποιεί τα σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στην υπερτροφία κατά την καρδιακή αναδόμηση. Μέσα από τη διεθνή βιβλιογραφία διαφαίνεται όλα και πιο έντονα τα τελευταία χρόνια ότι οι ROS κατέχουν ρόλο διαμεσολαβητή στη συγκεκριμένη ενεργοποίηση. Οι ROS φαίνεται ότι δρουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως MAPK, JNK και Ras. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μέσα από πειραματικά μοντέλα αλλά και από κλινικές μελέτες ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάβαση από την υπερτροφία στην ανεπάρκεια. Τέλος, στην περίπτωση της υπερτροφικής καρδιάς παρατηρείται ελάττωση της κατανάλωσης λιπαρών οξέων και αντικατάστασή τους από γλυκόζη. Η μεταβολική αυτή αλλαγή συνοδεύεται παράλληλα από διαταραχή της ισορροπίας των ROS καθώς και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα την οξειδωτική καταπόνηση του οργανισμού(74). Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει το 2% του σύγχρονου δυτικού κόσμου και παρουσιάζει μία συνεχή αυξανόμενη επίπτωση. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα υπεροξειδικού ανιόντος και χαμηλότερα επίπεδα υδροξυλικής ρίζας. Επίσης, έχει αναφερθεί συσχέτιση της αύξησης της τιμής δεικτών οξειδωτικού stress και της σοβαρότητας της καρδιακής ανεπάρκειας η οποία πιθανώς σχετίζεται με την ελάττωση της άμυνας των αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Παράλληλα, έχει αναφερθεί αύξηση προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσίας και μείωση των αντιγράφων του μιτοχονδριακού DNA σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες οι οποίοι παρατηρούνται στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται με τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση, επάγουν επιπλέον το οξειδωτικό stress μέσω μηχανισμών, όπως είναι το σύστημα της αγγειοτασίνης II, ο TNF $\alpha$  και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (63,64).

### **5.6.3 Διεργασίες αναδόμησης του μυοκαρδίου έπειτα από οξειδωτικό στρες**

Δομική αναδόμηση του μυοκαρδίου : Όταν συμβεί μία μυοκαρδιακή καταστροφή (π.χ. έμφρακτο) ακολουθείται συνήθως από διάφορες διαδικασίες αναδόμησης του μυοκαρδίου. Χαρακτηρίζεται κυρίως από αλλαγές στον όγκο, τη σύσταση, και την οργάνωση της εξωκυττάριας ύλης και έχει ως απώτερο σκοπό την ομαλοποίηση της πίεσης των τοιχωμάτων. Παρόλα αυτά, η αύξηση της ενδιάμεσης ίνωσης, η προοδευτική απώλεια του συνδετικού κολλαγόνου καθώς επίσης και η διολίσθηση μεταξύ μυϊκών

κυττάρων οδηγεί σε προοδευτική κοιλιακή διάταση, αρρυθμίες, μείωση του κλάσματος εξώθησης και τέλος σε καρδιακή ανεπάρκεια. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι ROS παίζουν ρόλο στις διεργασίες αναδόμησης του μυοκαρδίου μέσω διαφόρων οδών. Οι ROS συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και της δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεϊνών (Matrix Metallo Proteinases, MMPs), επάγοντας έτσι την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ύλης. Παράλληλα, οι ROS δρουν ως σηματοδοτικά μόρια στην ανάπτυξη της αντισταθμιστικής υπερτροφίας. Συμμετέχουν επίσης στην απώλεια μυοκαρδιοκυττάρων μέσω του κυτταρικού θανάτου. Εκτός από την ενεργοποίηση των MMPs, οι ROS συμμετέχουν και στον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των ινοβλαστών, για την παραγωγή κολλαγόνου. Επίσης πέρα από την ενεργοποίηση των MMPs, συμμετέχουν και στην καταστολή των αναστολέων των MMPs (TIMPs).

Μεταβολική αναδόμηση του μυοκαρδίου: Οι ενεργειακές πηγές του μυοκαρδίου φυσιολογικά είναι η γλυκόζη κατά 30% και τα λιπαρά οξέα κατά 65%. Ένα φυσιολογικό μυοκάρδιο παράγει πάνω από 90% του ATP μέσω της διαδικασίας της μιτοχονδριακής οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και κατά 10% μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης. Το 60% της ενέργειας χρησιμοποιείται για τη συσταλτική λειτουργία και το 15% για το μεταβολισμό του ασβεστίου. Στην καρδιακή υπερτροφία παρατηρείται στροφή στη χρήση υδατανθράκων-γλυκόζης από τα λιπαρά οξέα για την παροχή ακέτυλο-συνενζύμου A, γεγονός που συμβαίνει φυσιολογικά στην εμβρυϊκή ηλικία και υποδηλώνει έκφραση εμβρυϊκών γονιδίων. Η μεταστροφή στη χρήση υποστρώματος σχετίζεται με τα επίπεδα οξειδωτικού stress. Σε μοντέλα διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας παρατηρούνται υψηλά επίπεδα β-οξείδωσης λιπαρών οξέων, γεγονός που συνδέεται με το παρατηρούμενο οξειδωτικό stress. Άλλωστε υψηλά επίπεδα παθολογικού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, οδηγούν τελικά όπως έχει αναφερθεί στη δημιουργία των ROS. Μοριακή αναδόμηση σε περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας παρατηρείται και σε μοριακά μονοπάτια που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του ασβεστίου, γεγονός που συνδέεται στενά με την ύπαρξη οξειδωτικού stress. Συγκεκριμένα, οι ROS έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τη συσταλτική λειτουργία του μυοκαρδίου με τους εξής τρόπους: 1) προκαλώντας βλάβη σε ιοντικούς διαύλους, όπως η οξειδωτική τροποποίηση της SERCA που έχει ως αποτέλεσμα να καταστέλλεται η είσοδος ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο μεταβάλλοντας την ευαισθησία των μυοϊνιδίων στο ασβέστιο, ίσως μέσω της σχετιζόμενης με τις ROS κινάσηςASK-1, η οποία συνδέεται και φωσφορυλιώνει την τροπονίνη T in vitro και in vivo είτε 3) αλλοιώνοντας τις λιπιδικές μεμβράνες (63,64,65).

## 5.7 Αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί

Οι αερόβιοι οργανισμοί έχουν αναπτύξει ποικίλους αμυντικούς μηχανισμούς έτσι ώστε να μπορούν να επιβιώσουν σε ισχυρά οξειδωτικές συνθήκες. Είναι πολύ σημαντικό για τους αερόβιους οργανισμούς να κατορθώνουν να διατηρούν την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του  $O_2$  σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά της ατμόσφαιρας (21%) και είναι επίσης σημαντικό να υπάρχει αποτελεσματική λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας σε αυτά τα χαμηλά επίπεδα  $O_2$ . Το οξειδωτικό φορτίο (δηλαδή οι ROS και τα προϊόντα δράσης αυτών) που δημιουργείται σε αυτές τις συνθήκες αντιμετωπίζεται από την αντιοξειδωτική άμυνα των οργανισμών το οποίο συνίσταται σε ένα πολύπλοκο σύστημα με συνεργικά δρώντα επιμέρους στοιχεία. Οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες : σε ενζυμικούς και μη ενζυμικούς αμυντικούς μηχανισμούς..

Στους ενζυμικούς αμυντικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται 1) οι υπεροξειδικέςδυσμουτάσες (Superoxide Dismutase, SOD) οι οποίες διασπών το υπεροξειδικό ανιόν, η καταλάση (οξειρεδοκτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου) που καταλύει την αποικοδόμηση του  $H_2O_2$  σε νερό και οξυγόνο, 3) η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase,GP) η οποία είναι αντιοξειδωτικό ένζυμο, το οποίο αποτοξινώνει το κύτταρο από λιπιδικά και μη υδροξυπεροξειδία, καθώς και από το  $H_2O_2$ , 4) η υπεροξειρεδοξίνη (Prx) και το αναγεννητικό της σύστημα, η θειορεδοξίνη (Trx), η οποία από μόνη της έχει αντιοξειδωτική δράση, και η ρεδοκτάση της θειορεδοξίνης (TrcR) αποτελούν ένα επιπλέον αντιοξειδωτικό και οξειδοαναγωγικό ρυθμιστικό σύστημα, το οποίο έχει βρεθεί ότι συμμετέχει σε πληθώρα διεργασιών, που σχετίζονται με ROS. Καταλύουν την αναγέννηση πολλών αντιοξειδωτικών μορίων.

Η έκφραση όλων των παραπάνω επάγεται και από το οξειδωτικό stress με εξαίρεση την TrxR. Στους μη ενζυμικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά μόρια όπως είναι οι βιταμίνες E, C και β-καροτένιο και πρωτεΐνες όπως η μεταλλοθειονίνη. Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) αποτελεί το πιο μελετημένο μη ενζυμικό αντιοξειδωτικό μόριο. Εντοπίζεται στο πλάσμα του αίματος, στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDLs -Low Density Lipoproteins) και στις κυτταρικές μεμβράνες. Δρα κυρίως δεσμεύοντας υπεροξείδιο, διακόπτοντας με αυτό τον τρόπο ουσιαστικά την αλυσιδωτή αντίδραση της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Η μεταλλοθειονίνη, τέλος, είναι πρωτεΐνη η οποία προσδένει μέταλλα μετάπτωσης. Στα θηλαστικά δεσμεύει κυρίως τον ψευδάργυρο. Μέσα από τη μελέτες φαίνεται πλέον ότι η μεταλλοθειονίνη δρα αντιοξειδωτικά. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι δεσμεύει τις ROS και ειδικότερα τη ρίζα υδροξυλίου (64,65).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### 6.1 Αθηρωματική νόσος-ADMA-SDMA-Οξειδωτικό στρες

Η καρδιαγγειακή νόσος όπως έχει προαναφερθεί περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλική αγγειακή νόσο και την περιφερική αγγειακή νόσο. Η πάθηση αυτή αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο γενικότερο πληθυσμό και στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε αθηρωμάτωση των αγγείων. Η έναρξη και η εξέλιξη της αθηρωμάτωσης δεν έχουν την ίδια εξέλιξη σε όλα τα άτομα. Ένας αριθμός παραγόντων που συχνά δρουν συνεργικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου τόσο στα στεφανιαία αγγεία όσο και σε άλλα αγγειακά τμήματα. Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο και οι γνωστοί περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα η υπέρταση, το κάπνισμα, η δίαιτα η οποία έχει απομακρυνθεί πλέον αρκετά από το μεσογειακό πρότυπο διατροφής (παχυσαρκία), ο σακχαρώδης διαβήτης κ.α. Σε άτομα που έχουν στεφανιαία αθηρωμάτωση, η ώριμη αθηρωματώδης πλάκα μπορεί να έχει βραδεία εξέλιξη και να οδηγήσει σε στένωση και στην εμφάνιση της αθώας σταθερής στηθάγχης ή να υποστεί ρήξη και σχηματισμό μεγάλου θρόμβου και να οδηγήσει στην εκδήλωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων που είναι η ασταθής στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο αιφνίδιος θάνατος.

Συνοψίζοντας το έμφραγμα του μυοκαρδίου το οποίο σχετίζεται άμεσα με βάση όλα τα προηγούμενα με την αθηρωματική νόσο και αποτελεί έκφραση της στεφανιαίας νόσου, ευθύνεται για περισσότερο από το 50% των θανάτων στις σύγχρονες ανεπτυγμένες χώρες. Είναι γεγονός ότι η εξάπλωση των περιστατικών με έμφραγμα του μυοκαρδίου λαμβάνει στη σύγχρονη εποχή διαστάσεις επιδημίας και αφορά πλέον ολόένα και μικρότερες ηλικίες ανεξαρτήτως φύλου.

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται συνεχώς μέσα στα κύτταρα αλλά εξουδετερώνονται από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς των κυττάρων και έτσι υπάρχει μία ισορροπία. Όταν η ισορροπία αυτή διαταραχτεί σε βάρος των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, τότε προκαλείται το οξειδωτικό στρες, που έχει ως συνέπεια μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις. Διαταραχή της ισορροπίας μπορεί να προκύψει από εξωγενείς παράγοντες όπως είναι η υπεριώδης ακτινοβολία, οι

τραυματισμοί τα τοξικά φάρμακα κ.α. ή από ενδογενείς που συνδέονται ε παθολογικές καταστάσεις Μία τέτοια παθολογική κατάσταση είναι η αθηρωμάτωση και εφόσον η αθηρωμάτωση συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά συνέπεια και το τελευταίο συνδέεται άμεσα με το οξειδωτικό στρες. Ειδικότερα το οξειδωτικό στρες φαίνεται από πρόσφατες μελέτες ότι συσχετίζεται στενά με την έναρξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου (65,66).

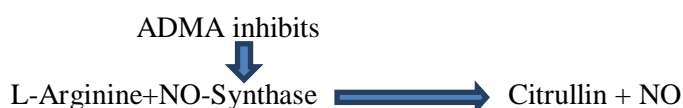
Διαφαίνεται κατά συνέπεια από τα παραπάνω η άμεση ανάγκη μελέτης νέων παραγόντων οξειδωτικού στρες οι οποίοι θα αφορούν την έγκυρη και έγκαιρη εκτίμηση της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η ύπαρξη τέτοιων παραγόντων θα παρέχει τη δυνατότητα στον ιατρό να αντιμετωπίσει αποτελεσματικότερα ένα περιστατικό, καθώς με τη γνώση αυτών των προγνωστικών δεικτών μπορεί να βελτιώσει και να τροποποιήσει πιθανά τη θεραπευτική αγωγή γεγονός το οποίο μπορεί να αποβεί καταλυτικό για την έκβαση της θεραπείας του ασθενούς.

Για το σκοπό αυτό στην παρούσα διδακτορική διατριβή θα μελετηθεί η πιθανότητα ύπαρξης νέων παραγόντων οξειδωτικού στρες εκτίμησης της εξέλιξης του εμφράγματος του μυοκαρδίου όπως είναι η Ασύμμετρη Διμέθυλοαργινίνη (Asymmetric dimethylarginine, ADMA) και η Συμμετρική Διμέθυλοαργινίνη (Symmetric dimethylarginine, SDMA)

### **6.1.1 ADMA και έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Η Ασύμμετρη διμέθυλοαργινίνη (Asymmetric dimethylarginine, ADMA) είναι ένας ενδογενής αναστολέας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), ένα ένζυμο το οποίο είναι υπεύθυνο για την κατάλυση της παραγωγής του NO από το αμινοξύ Αργινίνη. Η ADMA δημιουργείται κατά την πρωτεόλυση των μεθυλιωμένων πρωτεϊνών και αποβάλλεται μέσω της νεφρικής απέκκρισης ή διαφορετικά καταβολίζεται μέσω ενός ενζύμου, της διμέθυλοαργινίνης-διμέθυλο-υδρολάσης (DDAH). Ορισμένοι τύποι κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων είναι ικανά να συνθέσουν και να μεταβολίσουν την ADMA. Τα αυξημένα επίπεδα ADMA στο αίμα ασθενών με αιμόλυση φαίνεται ότι παρουσιάζουν άμεση συνάφεια με το βαθμό της αρτηριοσκλήρυνσης και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπροσθέτως τα αυξημένα επίπεδα ADMA σχετίζονται με ασθενείς με υπέρταση, αρτηριοσκλήρυνση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται επίσης με περιορισμό στην ενδοθηλιακή

αγγειοδιαστολή. Το NO αποτελεί ένα αγγειοδιασταλτικό μέσο προερχόμενο από το ενδοθηλίο το οποίο εμπλέκεται στη ρύθμιση της αιματικής ροής και της αρτηριακής πίεσης. Η αναστολή της παραγωγής του NO οδηγεί σε δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και άρα του τόνου των αγγείων και της αγγειακής δομής. Λόγω των ιδιοτήτων του αυτών περιγράφεται και ως ένα ενδογενές αντιαρτηριοσκληρωτικό μόριο. Τα αυξημένα επίπεδα ADMA στο αίμα προκαλούν ανεπάρκεια του εκ του ενδοθηλίου παραγόμενου NO και οδηγεί σε δυσλειτουργία του αγγειακού συστήματος.



Οι δυσλειτουργίες του ενδοθηλίου οι οποίες προέρχονται από την ADMA αποτελούν έναν μείζονα παράγοντα ανάπτυξης της αρτηριοσκλήρυνσης (σε ασθενείς με αιμόλυση ο βαθμός αρτηριοσκλήρυνσης σχετίζεται σημαντικά με αυξημένα επίπεδα ADMA στο αίμα) (70,72,73).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών σημαντικές κλινικές μελέτες αποκαλύπτουν τη σπουδαιότητα του μονοξειδίου του αζώτου στη ρύθμιση της δομής και του τόνου των αγγείων (67,72,73). Επιπλέον υπάρχουν αναφορές ότι τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ADMA αλλά και NO που σημαίνει ότι υπάρχει μία ενδογενής ενδοθηλιακή ρύθμιση του NO από το ADMA. Υπάρχουν υποθέσεις ότι η υπέρταση, η αρτηριοσκλήρυνση και διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σχετίζονται με δυσλειτουργία στο μεταβολισμό της L-Αργινίνης/NO και τη συσσώρευση της ADMA. Οι λόγοι για τους οποίους λαμβάνει χώρα αυτή η απορρύθμιση του ως άνω μεταβολισμού εξηγείται μερικώς. Ωστόσο υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην ρύθμιση του μεταβολισμού της L-Αργινίνης/NO όπως η συσσώρευση ADMA, η ελαττωμένη δράση της σύνθεσης του NO και των ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) (72,73).

Ως εκ τούτου το ADMA αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, για ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση, στεφανιαία νόσο, περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσο, υπέρταση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία (69,71, 74,75,76,77).

Το ADMA φαίνεται ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη σε ότι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και κατ' επέκταση αποτελεί ένα καινοτόμο προγνωστικό παράγοντα.



### 6.1.2 SDMA-Ενδογενής δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας

Η δοσολογία των περισσότερων φαρμάκων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, κάνοντας της ακριβή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ένα σημαντικόπροδιαθεσικό παράγοντα. Ακόμα και μία ήπια πτώση της νεφρικής λειτουργίας αναγνωρίζεται σαν ένας καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου.

Στην κλινική πράξη η κρεατινίνη του ορού αποτελεί τον τυπικό δείκτη αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας, αλλά δεν αυξάνεται σε ήπια πτώση της νεφρικής λειτουργίας. Ως εκ τούτου υπάρχει μία συνεχόμενη έρευνα αναφορικά με τους κατάλληλους ενδογενείς παράγοντες νεφρικής λειτουργίας.

Το SDMA αποτελεί το μεθυλιωμένο παράγωγο της L-αργινίνης, το οποίοκαθαίρεται από την νεφρική λειτουργία. Για το λόγο αυτό τα επίπεδα SDMAστο πλάσμα καταδεικνύουν σημαντικά τη νεφρική λειτουργία. Σε 18 μελέτες με περισσότερους από 2136 ασθενείς, οι συστηματικές συγκεντρώσεις SDMAφαίνεται να σχετίζονται σημαντικά με την κάθαρση της ινσουλίνης,με τα επίπεδα κρεατινίνης ορού καθώς και με διάφορες παραμέτρους πειραματικής διήθησης (75,76).

Σύμφωνα με τα παραπάνω επιβεβαιώνεται ότι το SDMA αποτελεί ένα ευαίσθητο και αξιόπιστο δείκτη νεφρικής λειτουργίας. Αυξημένα επίπεδα SDMA σχετίζονται με ανεπάρκεια ήπατος και νεφρών και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα αυξημένα επίπεδα SDMAσε διαβητικούς ασθενείς αποτελούν ένα παράγοντα κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Τα επίπεδα του SDMA σχετίζονται σημαντικά με τη βαρύτητα της σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επίσης αυξημένα επίπεδα SDMA ανευρίσκονται σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο και μεταμοσχεύσεις νεφρών (75,76,77).

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### 7.1 Συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων

Για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα πραγματοποιήθηκε συλλογή ορού αίματος σε ένα σύνολο 66 ασθενών οι οποίοι πληρούσαν συγκεκριμένες προϋποθέσεις όπως : α) εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου, β) βρίσκονταν σε ένα συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος (30-75 ετών), β) δεν έπασχαν από άλλα υποκείμενα νοσήματα όπως για παράδειγμα κάποια φλεγμονώδη νόσο, από κάποια μορφή καρκίνου, από ρευματοειδή αρθρίτιδα και οποιαδήποτε άλλη σοβαρή νόσο θα μπορούσε επηρεάσει πιθανόν τον ακριβή προσδιορισμό των συγκεκριμένων παραμέτρων προς μελέτη. Παράλληλα έγινε καταγραφή του τρόπου ζωής των ασθενών η οποία και αφορά : α) επιδημιολογικά στοιχεία των ασθενών β) διατροφικές συνήθειες αυτών γ) αν είναι καπνιστές δ) αν λαμβάνουν κάποια θεραπευτική αγωγή ε) αν αθλούνται κ.α. με σκοπό να υπάρξει μία συσχέτιση όλων αυτών των στοιχείων με τους παράγοντες προς μελέτη και κατά συνέπεια την καλύτερη έρευνα και αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των συγκεκριμένων δεικτών.

Η συλλογή των δειγμάτων ορού πραγματοποιήθηκε στη Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδας. Η συλλογή των δειγμάτων ορού των ασθενών έγινε με έγγραφη συγκατάθεση αυτών, τα δείγματαφυγοκεντρήθηκαν και στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν στην κατάψυξη στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρι την ημέρα της ανάλυσής τους. Διεξήχθησαν δύο αιμοληψίες. Η πρώτη αιμοληψία έγινε κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στην κλινική με υποψία εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η δεύτερη αιμοληψία διεξήχθη κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας των ασθενών στην κλινική. Ταυτόχρονα καταγράφηκαν οι τιμές της CRP και την τροπονίνη των ασθενών κατά την 1<sup>η</sup> και την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας αυτών, μέσα από τις εξετάσεις ρουτίνας που διεξήχθησαν στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Μετά το πέρας της συλλογής των δειγμάτων προς ανάλυση και εν συνεχεία του προσδιορισμού των επιπέδων των συγκεκριμένων δεικτών, ακολούθησε στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα και θα εξαχθούν τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

## 7.2 ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ADMA ΚΑΙ ΤΗΣ SDMA στον ορό

### A) Μέθοδος προσδιορισμού της SDMA

Η συγκεκριμένη εξέταση η οποία έχει σχεδιαστεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ADMA, βασίζεται στη μέθοδο των ανταγωνιστικών ενζυμικών ανοσοανάλυσεων (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Είναι η μέθοδος κατά την οποία αντιγόνο ή αντίσωμα ανιχνεύονται σε κατάλληλο υπόστρωμα χρησιμοποιώντας αντίσωμα σημασμένο με κατάλληλο ένζυμο. Στις ανταγωνιστικές μεθόδους το αντιγόνο βρίσκεται σε έλλειψη και καταλαμβάνει μόνο ένα μέρος από τις διαθέσιμες θέσεις σύνδεσης των αντισωμάτων. Επίσης στις ανταγωνιστικές μεθόδους το αντιγόνο έχει ένα μόνο επίτοπο δηλαδή μία μόνο θέση σύνδεσης με το αντίσωμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το αντιγόνο του ασθενούς ανταγωνίζεται ένα άλλο αντιγόνο το οποίο φέρει σήμανση. Το παραγόμενο σήμα είναι αντιστρόφως ανάλογο της συγκέντρωσης του αντιγόνου δηλαδή αυξάνεται καθώς μειώνεται το παραγόμενο σήμα. Η επεξεργασία του δείγματος ξεκινά με την πρόσδεση του δείγματος ελέγχου, για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του ADMA των ασθενών, στα ακινητοποιημένα πολυκλωνικά αντισώματα καθώς επίσης και προσθήκη του κατάλληλα σημασμένου αντιγόνου (ιχνηθέτης) για το ADMA. Τα πολυκλωνικά αντισώματα είναι προσκολλημένα πάνω σε στερεή επιφάνεια. Τέτοιες συνηθισμένες επιφάνειες είναι ο πλαστικός πυθμένας των πηγαδιών (wells) μιας πλάκας μικροτιτλοδότησης. Κατά το στάδιο της επώασης το ελεύθερο αντιγόνο το οποίο προέρχεται από τον ασθενή, δεσμεύει θέσεις σύνδεσης του σημασμένου αντιγόνου με τον κατάλληλο ιχνηθέτη, στα πολυκλωνικά αντισώματα που είναι ακινητοποιημένα στο τοίχωμα των φρεατίων μικροτιτλοδότησης. Κατά το δεύτερο στάδιο επώασης προστίθεται ένα σύζευγμα του ένζυμου (συνδέτης), εδώ είναι η υπεροξειδάση, τοποθετείται σε κάθε φρεάτιο μικροτιτλοδότησης για την ανίχνευση του ιχνηθέτη. Μετά την πλύση των μη δεσμευμένων συστατικών, προστίθεται τετραμεθυλοβενζιδίνη (TMB) ως υπόστρωμα της υπεροξειδάσης. Τέλος, η ενζυματική αντίδραση τερματίζεται με ένα όξινο διάλυμα τερματισμού. Τα χρωμογόνα υποστρώματα οδηγούν στη παραγωγή έγχρωμου διαφανούς διαλύματος, το οποίο μπορεί να απορροφήσει φως συγκεκριμένου μήκους κύματος. Ό,τι ακριβώς γίνεται δηλαδή, και στις φωτομετρικές μεθόδους, όπου η μετατροπή της απορρόφησης σε συγκέντρωση βασίζεται στον γνωστό νόμο του Lambert-Beer:  $A = \epsilon \cdot d \cdot c$ . Η απορρόφηση του φωτός μετράται σε κατάλληλο φωτόμετρο

που μετατρέπει την απορρόφηση σε συγκέντρωση χρησιμοποιώντας συγκεκριμένη καμπύλη αναφοράς

Το χρώμα αλλάζει από μπλε σε κίτρινο και η απορρόφηση μετράται σε ένα φωτομέτρο στα 450 nm. Η ένταση του κίτρινου χρώματος είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση της ADMA στο δείγμα. Αυτό σημαίνει ότι, η υψηλή συγκέντρωση ADMA στο δείγμα μειώνει τη συγκέντρωση του ιχνηθέτη συνδεδεμένου με αντισώματα και μειώνει το φωτομετρικό σήμα. Δημιουργείται μια καμπύλη απόκρισης δόσης της μονάδας απορρόφησης (οπτική πυκνότητα, OD στα 450 nm) έναντι της συγκέντρωσης, χρησιμοποιώντας τις τιμές που λαμβάνονται από τα πρότυπα. Το ADMA, που υπάρχει στα δείγματα ασθενών, προσδιορίζεται απευθείας από αυτήν την καμπύλη. Οι ανοσοχημικοί αναλυτές μετρούν με ειδικό ανιχνευτή το σήμα το οποίο παράγεται από μία χημική αντίδραση. Αυτή η χημική αντίδραση ουσιαστικά πυροδοτείται από την ένωση μίας πρωτεΐνης με ένα αντίσωμα και της δημιουργίας ενός ανοσοσυμπλέγματος .

Οι ανοσοχημικοί προσδιορισμοί, όπως υποδηλώνει και η ονομασία τους, αναφέρονται σε εκείνη την κατηγορία των αναλυτικών μεθόδων οι οποίοι συνδυάζουν την τεχνολογία της χημείας και της ανοσολογίας. Αναφέρονται κυρίως στις μεθόδους που χρησιμοποιούν τουλάχιστον μία φορά αντισώματα. Είναι η μέθοδος κατά την οποία αντιγόνο ή αντίσωμα ανιχνεύονται σε κατάλληλο υπόστρωμα χρησιμοποιώντας αντίσωμα σημασμένο με κατάλληλο ένζυμο.

## **B) Μέθοδος προσδιορισμού της SDMA**

Η συγκεκριμένη εξέταση η οποία έχει σχεδιαστεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό της SDMA, βασίζεται στη μέθοδο ανταγωνιστικών ενζυμικών ανοσοαναλύσεων (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) . Είναι η μέθοδος κατά την οποία ένα αντιγόνο ή ένα αντίσωμα ανιχνεύονται σε κατάλληλο υπόστρωμα χρησιμοποιώντας αντίσωμα σημασμένο με ένα κατάλληλο ένζυμο . Στις ανταγωνιστικές μεθόδους το αντιγόνο βρίσκεται σε έλλειψη και καταλαμβάνει μόνο ένα μέρος από τις διαθέσιμες θέσεις σύνδεσης των αντισωμάτων. Επίσης στις ανταγωνιστικές μεθόδους το αντιγόνο έχει ένα μόνο επίτοπο, δηλαδή μία μόνο θέση σύνδεσης για το αντίσωμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το αντιγόνο του ασθενούς ανταγωνίζεται ένα άλλο αντιγόνο το οποίο φέρει σήμανση. Κατά συνέπεια το παραγόμενο σήμα είναι αντιστρόφως ανάλογο της

συγκέντρωσης του αντιγόνου του ασθενούς, δηλαδή αυξάνεται, καθώς μειώνεται το παραγόμενο σήμα. Η επεξεργασία του δείγματος, για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της SDMA των ασθενών, ξεκινά με την πρόσδεση του δείγματος στα ακινητοποιημένα πολυκλωνικά αντισώματα καθώς επίσης στη συνέχεια με την προσθήκη του κατάλληλα σημασμένου αντιγόνου (ιχνηθέτης) για το SDMA. Τα πολυκλωνικά αντισώματα είναι προσκολλημένα πάνω σε στερεή επιφάνεια. Τέτοιες συνηθισμένες επιφάνειες είναι ο πλαστικός πυθμένας των πηγαδιών (wells) μιας πλάκας μικροτιτλοδότησης. Ακολουθεί το στάδιο της επώασης. Κατά το στάδιο της επώασης το ελεύθερο αντιγόνο το οποίο προέρχεται από τον ασθενή, δεσμεύει θέσεις σύνδεσης του σημασμένου αντιγόνου με τον κατάλληλο ιχνηθέτη, στα πολυκλωνικά αντισώματα που είναι ακινητοποιημένα στο τοίχωμα των φρεατίων μικροτιτλοδότησης.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου επώασης, ένα συζευγμένο με υπεροξειδάση αντίσωμα προστίθεται για την ανίχνευση των αντι-SDMA αντισωμάτων. Μετά την πλύση των μη δεσμευμένων συστατικών, προστίθεται τετραμεθυλοβενζιδίνη (TMB) ως υπόστρωμα για την υπεροξειδάση. Τέλος, η ενζυματική αντίδραση τερματίζεται με ένα όξινο διάλυμα διακοπής. Τα χρωμογόνα υποστρώματα οδηγούν στη παραγωγή έγχρωμου διαφανούς διαλύματος, το οποίο μπορεί να απορροφήσει φως συγκεκριμένου μήκους κύματος. Ό,τι ακριβώς γίνεται δηλαδή, και στις φωτομετρικές μεθόδους, όπου η μετατροπή της απορρόφησης σε συγκέντρωση βασίζεται στον γνωστό νόμο του Lambert-Beer:  $A = \epsilon bc$ . Η απορρόφηση του φωτός μετράται σε κατάλληλο φωτόμετρο που μετατρέπει την απορρόφηση σε συγκέντρωση χρησιμοποιώντας συγκεκριμένη καμπύλη αναφοράς

Το χρώμα αλλάζει από μπλε σε κίτρινο και η απορρόφηση μετράται σε φωτόμετρο στα 450 nm. Η ένταση του κίτρινου χρώματος είναι αντίστροφως ανάλογη με τη συγκέντρωση SDMA στο δείγμα. Αυτό σημαίνει ότι η υψηλή συγκέντρωση SDMA στο δείγμα μειώνει τη συγκέντρωση αντισωμάτων συνδεδεμένων με ιχνηθέτη και μειώνει το φωτομετρικό σήμα. Μια καμπύλη απόκρισης δόσης της μονάδας απορρόφησης (οπτική πυκνότητα, OD στα 450 nm) έναντι της συγκέντρωσης δημιουργείται χρησιμοποιώντας τις τιμές που λαμβάνονται από τα πρότυπα. Το SDMA, που υπάρχει στα δείγματα ασθενών, προσδιορίζεται απευθείας από αυτήν την καμπύλη. Οι ανοσοχημικοί αναλυτές μετρούν με ειδικό ανιχνευτή το σήμα που παράγεται από μία χημική αντίδραση. Αυτή η χημική αντίδραση πυροδοτείται από την ένωση μίας πρωτεΐνης με ένα αντίσωμα και την δημιουργία ενός ανοσοσυμπλέγματος.

### 7.3 Στατιστική ανάλυση- κατεργασία των αποτελεσμάτων

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του εργαλείου SPSS 23.0. Οι ονομαστικές μεταβλητές περιγράφονται με βάση τις συχνότητες και τα αντίστοιχα ποσοστά, καθώς και με τη βοήθεια διαγραμμάτων συχνότητας.

Για τις συνεχείς μεταβλητές καταγράφονται οι διάμεσοι και οι μέσες τιμές, ενώ παρουσιάζονται επίσης τα αντίστοιχα ραβδογράμματα και θηκογράμματα.

Για τη σύγκριση των ονομαστικών μεταβλητών και των αντίστοιχων κατηγοριών χρησιμοποιήθηκε το PearsonChi-Square ( $\chi^2$ ) test και το Fisher'sExacttest (για πίνακες 2x2, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος).

Προκειμένου να συγκριθούν οι συνεχείς μεταβλητές για διάφορες υποομάδες του δείγματος, χρησιμοποιήθηκε το T-test Ανεξάρτητων Δειγμάτων (IndependentSamplesT-test) και το αντίστοιχο μη παραμετρικό Mann-WhitneyUtest, ανάλογα με την περίπτωση. Για τις περιπτώσεις που οι συγκρινόμενες ομάδες ήταν περισσότερες από 2, χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ ANOVA και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικό) ανάλογα με την περίπτωση.

Για τη σύγκριση των 4 παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών, ανάμεσα στις δύο χρονικές στιγμές (1<sup>η</sup> & 3<sup>η</sup> ημέρα), το μη παραμετρικό WilcoxonSignedRanktest, όπου οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή αλλά και το PairedSamplesT-test όπου η κατανομή ήταν κανονική.

Για να ανιχνευτούν συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ Phi και Cramer'sV για ονομαστικές μεταβλητές. Επιπλέον, για συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκε ο μη παραμετρικός συντελεστής Spearman, καθώς οι μεταβλητές δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις του αντίστοιχου παραμετρικού Pearson.

Σε όλες τις περιπτώσεις, υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά ή συσχέτιση, όταν η τιμή της πιθανότητας p είναι μικρότερη από 0,05. Τέλος, η ισχύς των συσχετίσεων προσδιορίζεται από την τιμή του εκάστοτε συντελεστή.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### 8.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 8.1.1 Καταγραφή του δείγματος

Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν τα 62,5 έτη, με το νεότερο ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη να είναι 41 ετών και το μεγαλύτερο να είναι 70 ετών. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν κατά μέσο όρο 1,75μ ύψος και βάρος 81,5 κιλά.

Με βάση το βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI), με μέσο όρο ήταν 26,6.

**Πίνακας 1** Περιγραφή του δείγματος

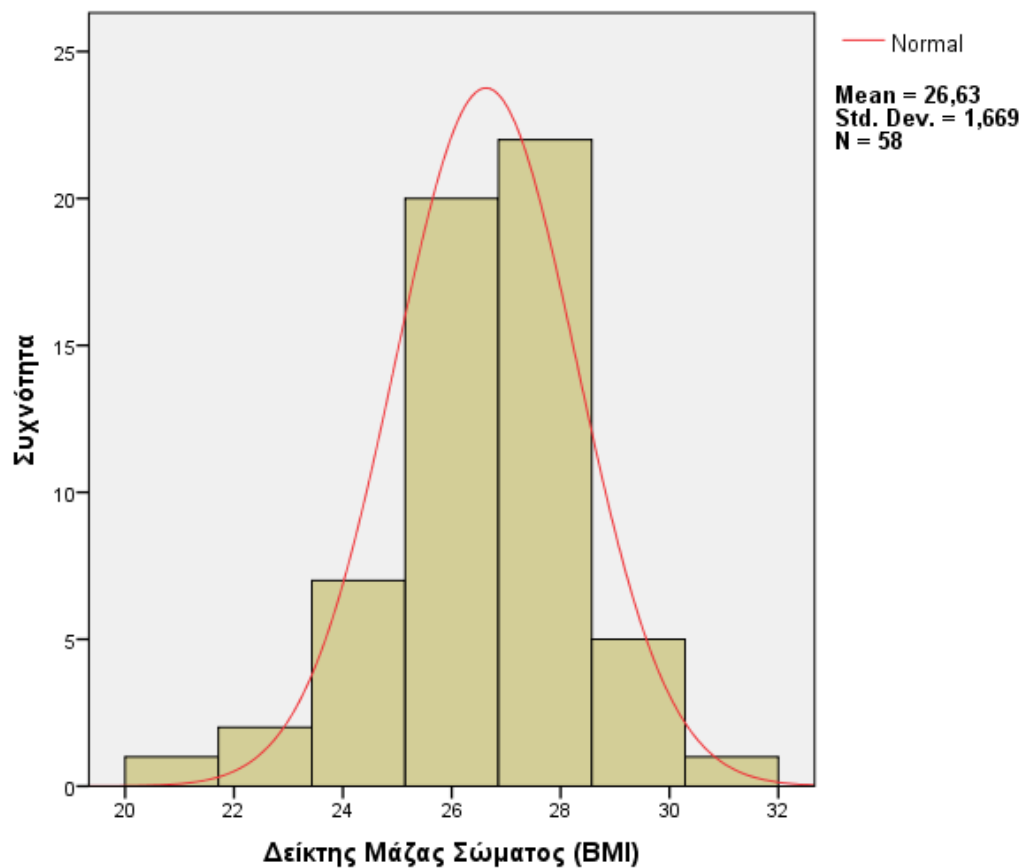
	Φύλο	
	Συχνότητα	Ποσοστό
Άνδρες	48	72,7
Γυναίκες	18	27,3
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

**Πίνακας 2** Καταγραφή σωματομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος

	Ηλικία – Ύψος – Βάρος				
	N	Ε. Τιμή	Μ. Τιμή	Διάμεσος	M.O ± T. A.
<b>Ηλικία</b>	65	41	70	64	62,48 ± 6,796
<b>Ύψος</b>	59	1,60	1,90	1,75	1,75 ± 0,062
<b>Βάρος</b>	58	65	98	84	81,52 ± 7,728
<b>BMI</b>	58	21,7	30,9	26,83	26,63 ± 1,669

Στα παρακάτω γραφήματα (ιστογράμματα συχνοτήτων και θηκογράμματα) παρουσιάζονται η κατανομή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος των τιμών για τις παραπάνω μεταβλητές.

**Γράφημα 1** Ιστογράμμα συχνοτήτων του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI)





**Πίνακας 3** Καταγραφή του βάρους του συνόλου του δείγματος

**Κατηγορίες ΔΜΣ - τάση για παχυσαρκία**

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Κανονικό βάρος</b>	9	15,5
<b>Βάρος &gt; κανονικό</b>	48	82,8
<b>Παχυσαρκία</b>	1	1,7
<b>Σύνολο</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>

Στον πίνακα 3 φαίνεται ότι η συντριπτική πλειοψηφία (82,8%) των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη είναι υπέρβαροι, ενώ μόλις το 15,5% έχει κανονικό βάρος. Υπάρχει όμως και ένας ασθενής που είναι παχύσαρκος.

**Πίνακας 4** Πίνακας καταγραφής καπνιζόντων ασθενών

**Κάπνισμα**

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Όχι</b>	25	38,46
<b>Ναι</b>	38	58,46
<b>Πρώην</b>	2	3,08
<b>Σύνολο</b>	<b>65</b>	<b>100,0</b>

Στον πίνακα 4 φαίνεται ότι η συντριπτική πλειοψηφία (58,46%) του πληθυσμού της μελέτης είναι καπνιστές, ενώ το 38,46% των συμμετεχόντων δεν καπνίζει και το 3,08% είναι πρώην καπνιστές.

### 8.1.2 Προσωπικό ιστορικό

**Πίνακας 5** Καταγραφή προσωπικού ιστορικού υπέρτασης

<b>Υπέρταση</b>		
	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Άγνωστο</b>	12	18,2
<b>Όχι</b>	10	15,2
<b>Ναι</b>	44	66,7
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Η συντριπτική πλειοψηφία του δείγματος (66,7%) όπως καταγράφεται στον πίνακα 5 δήλωσε ατομικό ιστορικό υπέρτασης, ενώ το 15,2% δήλωσε απουσία ιστορικού. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών (18,2%) δήλωσε ότι δεν γνώριζε αν είχε ιστορικό υπέρτασης.

**Πίνακας 6** Καταγραφή ατομικού ιστορικού δυσλιπιδαιμίας

<b>Δυσλιπιδαιμία</b>		
	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Άγνωστο</b>	14	21,2
<b>Όχι</b>	25	37,9
<b>Ναι</b>	27	40,9
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Το 40,9% του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με τον πίνακα 6 δήλωσε ατομικό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, ενώ το 37,9% δεν είχε ιστορικό δυσλιπιδαιμίας. Επίσης,

ένα σημαντικό ποσοστό (21,2%) των ασθενών δήλωσε ότι δεν γνώριζε αν είχε ιστορικό δυσλιπιδαιμίας.

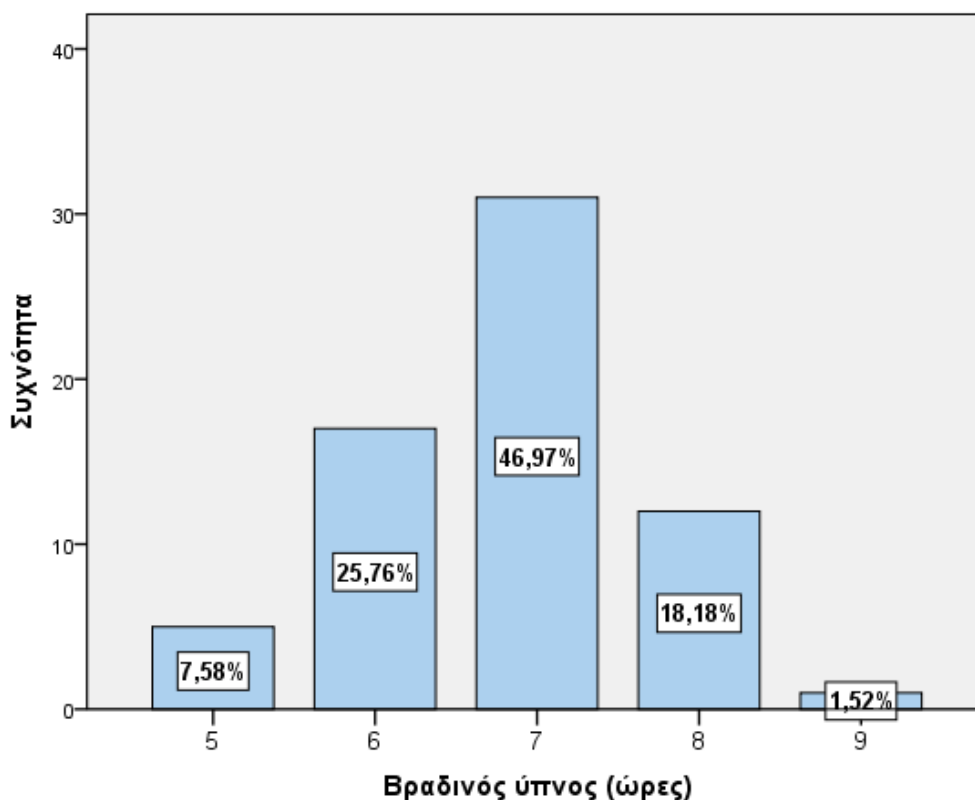
## 8.2 Τρόπος ζωής – Χαρακτηριστικά ύπνου

**Πίνακας 7** Καταγραφή ωρών βραδινού ύπνου

<b>Βραδινός ύπνος (ώρες)</b>		
	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>5</b>	5	7,6
<b>6</b>	17	25,8
<b>7</b>	31	47,0
<b>8</b>	12	18,2
<b>9</b>	1	1,5
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Σύμφωνα με τον πίνακα 7 σχεδόν οι μισοί ασθενείς (47%) δήλωσαν ότι κοιμούνται καθημερινά 7 ώρες. Το 25,8% δήλωσε ότι κοιμάται 6 ώρες και το 18,2% 8 ώρες. Μικρότερο ήταν το ποσοστό (7,6%) όσων δήλωσαν ότι κοιμούνται μόνο 5 ώρες καθημερινά. Τέλος ένας μόνο ασθενής δήλωσε ότι κοιμάται 9 ώρες κάθε βράδυ.

**Γράφημα 2** Ιστόγραμμα συχνοτήτων βραδινού ύπνου

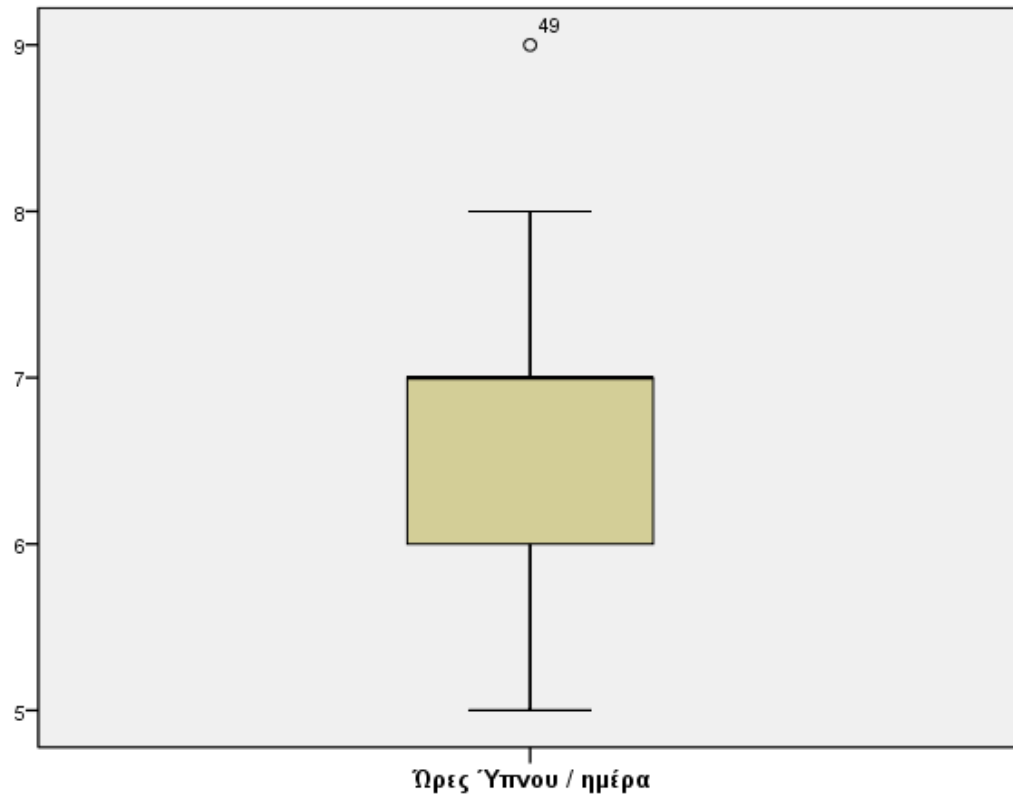


**Πίνακας 8** Καταγραφή Ε.Τιμής, Μ.Τιμής, Διαμέσου και Μ.Ο ωρών βραδινού ύπνου

	N	Ε. Τιμή	Μ. Τιμή	Διάμεσος	Μ.Ο ± Τ.Α
<b>Βραδινός ύπνος (ώρες)</b>	65	5	9	7	6,8 ± 0,89

Όπως φαίνεται στον πίνακα 8 οι ασθενείς κοιμούνται κατά μέσο όρο 6,8 ώρες, ενώ η αντίστοιχη διάμεσος των ωρών ύπνου είναι 7. Το επόμενο γράφημα περιγράφει τον τρόπο που κατανέμονται οι ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών.

**Γράφημα 3** Θηκόγραμμα κατανομής ωρών βραδινού ύπνου ανά ημέρα



### 8.3 Δραστηριότητες

#### 8.3.1 Φυσική Κατάσταση

Πίνακας 9 Καταγραφή φυσικής κατάστασης (προσωπική εντύπωση)

Φυσική Κατάσταση (προσωπική εντύπωση)

	Συχνότητα	Ποσοστό
<b>Κακή</b>	5	7,6
<b>Μειωμένη</b>	18	27,3
<b>Μέτρια</b>	41	62,1
<b>Καλή (αυξημένη)</b>	2	3,0
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Σύμφωνα με τον πίνακα 9 το 62,1% των ασθενών θεωρεί ότι η φυσική του κατάσταση είναι "Μέτρια", ενώ το 27,3% πιστεύει ότι έχει "Μειωμένη" φυσική κατάσταση. Μικρά είναι τα ποσοστά όσων θεωρούν ότι έχουν "Κακή" ή "Καλή" φυσική κατάσταση (7,6% και 3% αντίστοιχα).

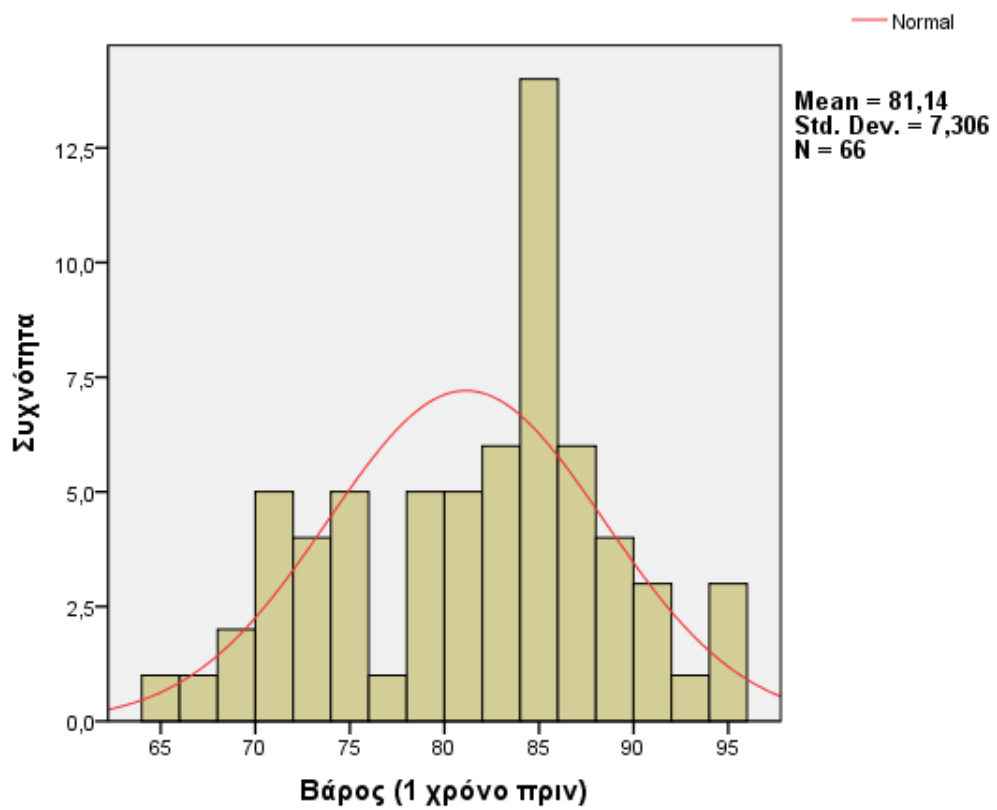
### 8.3.2 Βάρος και διατροφικές συνήθειες στο παρελθόν

**Πίνακας 10** Καταγραφή βάρους (1 χρόνο πριν - μέγιστο - ελάχιστο)

<b>Βάρος (1 χρόνο πριν - μέγιστο - ελάχιστο)</b>					
	<b>N</b>	<b>Ε. Τιμή</b>	<b>Μ. Τιμή</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>Μ.Ο ± Τ. Α.</b>
<b>Βάρος - 1 έτος πριν</b>	66	65	95	82,5	81,14± 7,306
<b>Βάρος –μέγιστο</b>	66	65	102	85	84,74 ± 7,835
<b>Βάρος–ελάχιστο</b>	66	56	92	77	75,56 ± 7,983

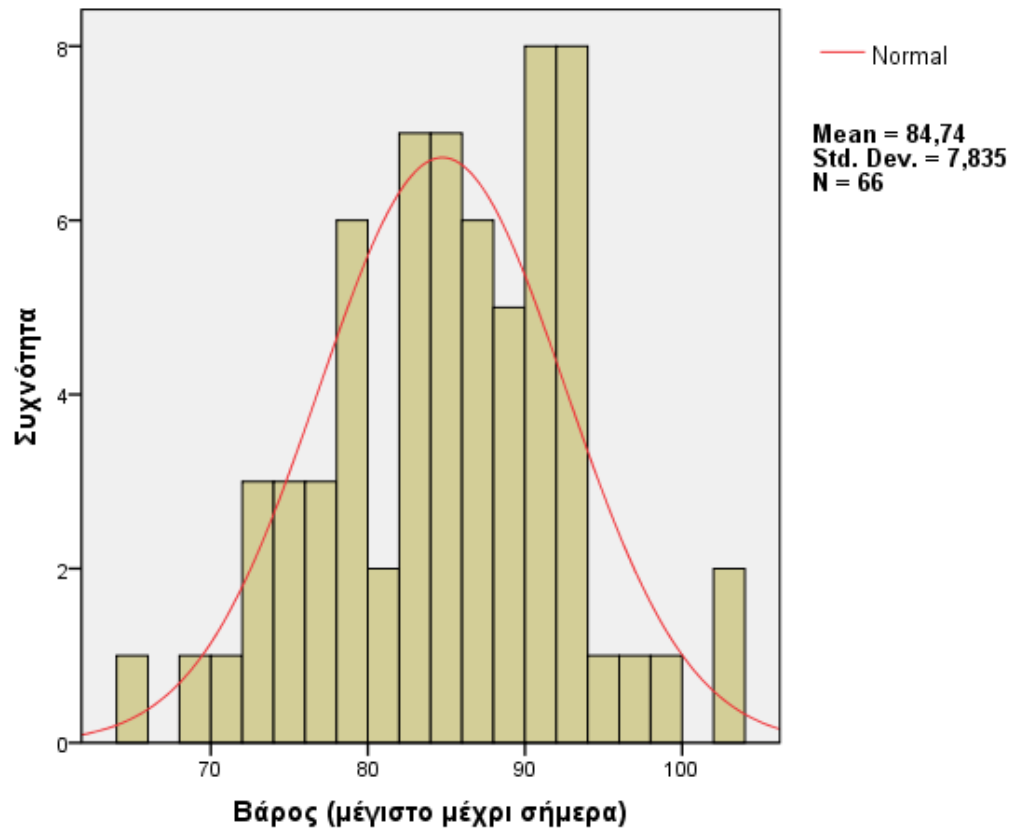
Σύμφωνα με τις μαρτυρίες των ασθενών το βάρος τους πριν ένα έτος ήταν κατά μέσο όρο 81,14 κιλά. Επίσης, το μέγιστο βάρος που έφτασαν ποτέ ήταν τα 84,74 κιλά, ενώ το ελάχιστο τα 75,56 κιλά.

**Γράφημα 4** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων του βάρους (1 χρόνο πριν)

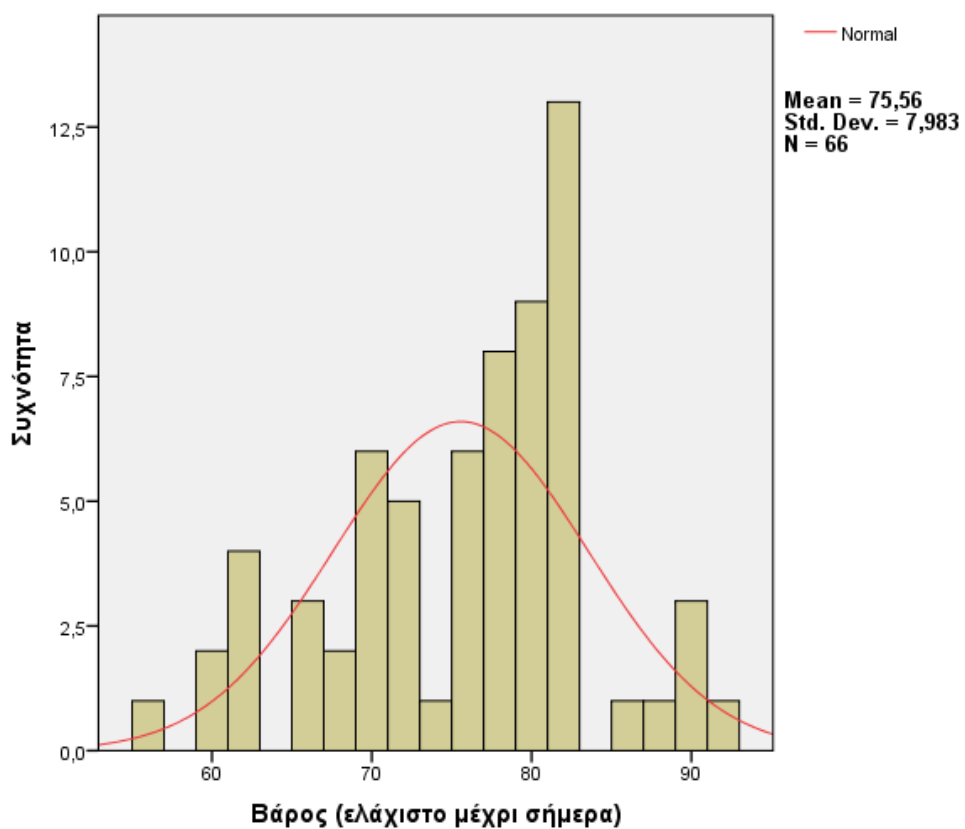




**Γράφημα 5** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων του βάρους (μέγιστο μέχρι σήμερα)



**Γράφημα 6** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων του βάρους (ελάχιστο μέχρι σήμερα)



Με βάση τις παραπάνω μετρήσεις βάρους, υπολογίσαμε τους αντίστοιχους Δείκτες Μάζας Σώματος (ΒΜΙ). Ο μέσος όρος του ΔΜΣ των ασθενών πριν ένα έτος είναι 26,75, ενώ ο μέγιστος ΔΜΣ που είχαν ποτέ είναι 27,9 και ο ελάχιστος 24,84.

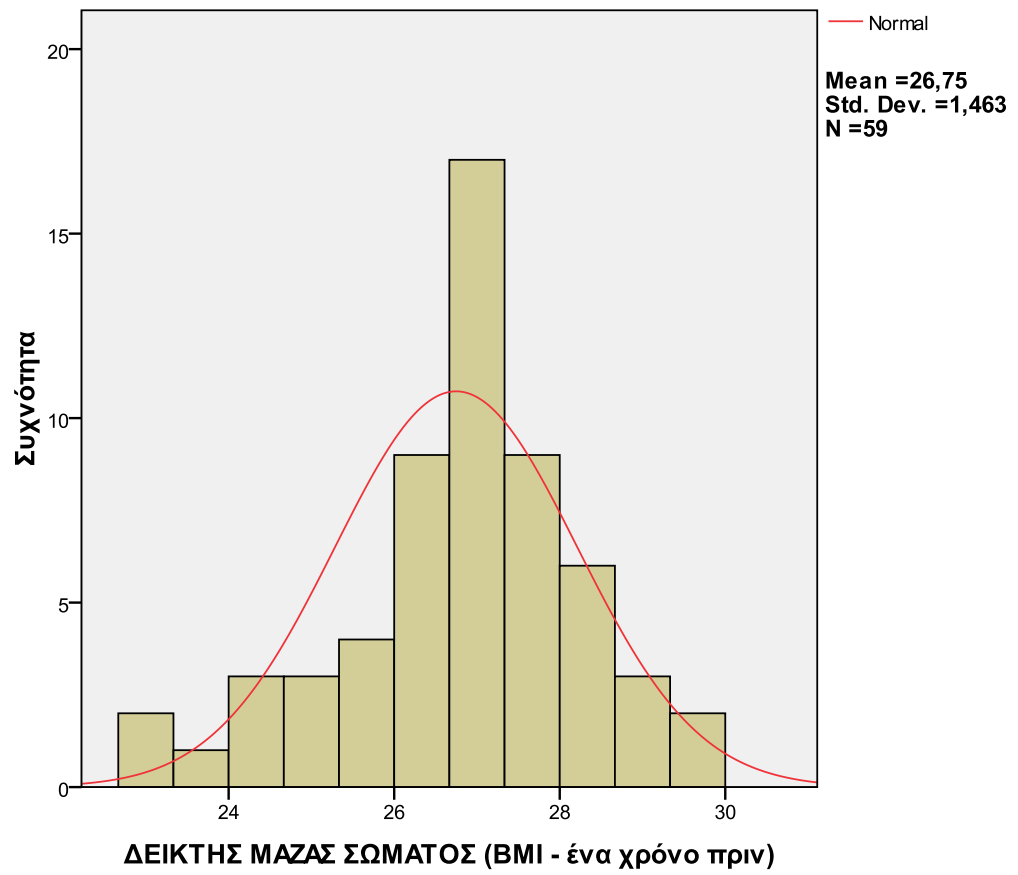
**Πίνακας 8.11** Υπολογισμός Δείκτη Μάζας Σώματος

(1 χρόνο πριν - μέγιστο - ελάχιστο)

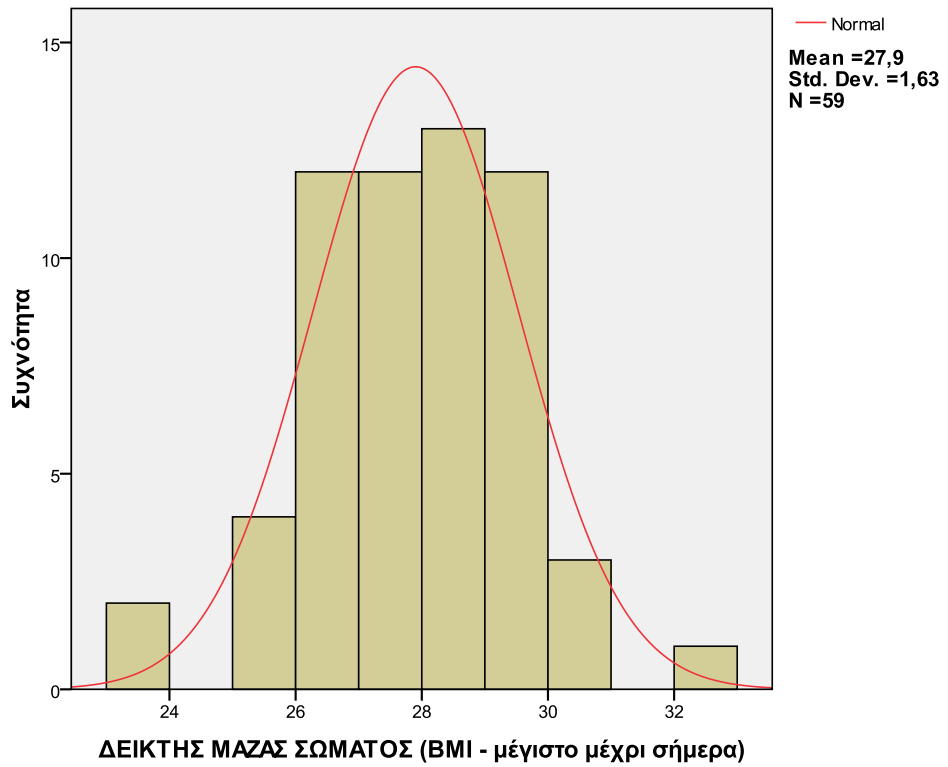
**Δείκτης Μάζας Σώματος (1 χρόνο πριν - μέγιστο - ελάχιστο)**

	<b>N</b>	<b>Ε. Τιμή</b>	<b>Μ. Τιμή</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>Μ.Ο ± Τ. Α.</b>
<b>ΔΜΣ- 1 έτος πριν</b>	59	22,91	29,98	26,86	26,75 ± 1,463
<b>ΔΜΣ - μέγιστο</b>	59	23	32,2	27,78	27,90 ± 1,630
<b>ΔΜΣ - ελάχιστο</b>	59	20,08	29,39	25,14	24,84 ± 1,767

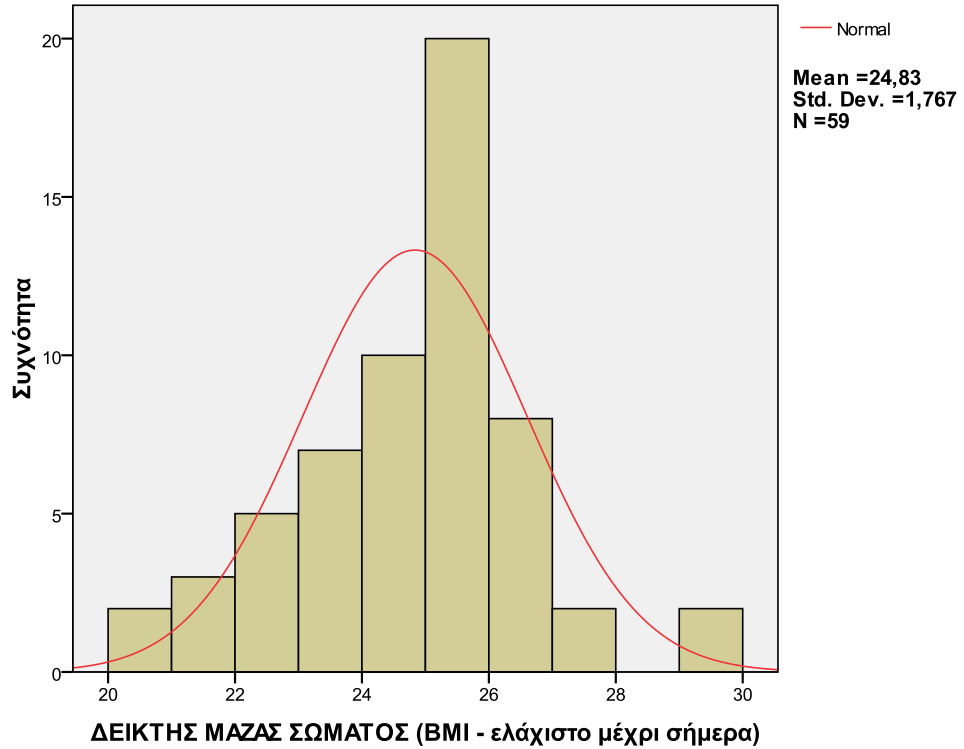
**Γράφημα 7** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων Δείκτη Μάζας Σώματος (ΒΜΙ-ένα χρόνο πριν)



**Γράφημα 8** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων Δείκτη Μάζας Σώματος (ΒΜΙ-μέγιστο μέχρι σήμερα)



**Γράφημα 9** Ραβδόγραμμα συχνοτήτων Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI- ελάχιστο μέχρι σήμερα)



**Πίνακας 8.12** Καταγραφή Δείκτη Μάζας Σώματος (μέγιστο μέχρι σήμερα)

<b>Κατηγορία BMI (μέγιστο μέχρι σήμερα)</b>		
	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Κανονικό βάρος</b>	2	3,4
<b>Βάρος &gt; κανονικό</b>	53	89,8
<b>Παχυσαρκία</b>	4	6,8
<b>Σύνολο</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>

Με βάση τα στοιχεία για το μέγιστο ΔΜΣ τον οποίο είχαν κάποια στιγμή οι ασθενείς, το 89,8% ήταν υπέρβαροι, το 6,8% παχύσαρκοι και μόλις το 3,4 είχε κανονικό βάρος.

**Πίνακας 8.13** Καταγραφή Δείκτη Μάζας Σώματος (ελάχιστο μέχρι σήμερα)

**Κατηγορία BMI (ελάχιστο μέχρι σήμερα)**

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Κανονικό βάρος</b>	27	45,8
<b>Βάρος &gt; κανονικό</b>	32	54,2
<b>Σύνολο</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>

Με βάση τα στοιχεία για τον ελάχιστο ΔΜΣ τον οποίο είχαν κάποια στιγμή οι ασθενείς, το 54,2% είχε βάρος μεγαλύτερο από το κανονικό ενώ το 45,8% είχε κανονικό βάρος.

**8.3.3 Διατροφικές συνήθειες στο παρόν**

**Πίνακας 14** Καταγραφή κατανάλωσης φαγητού απ'έξω

**Κατανάλωση φαγητού απ' έξω (delivery) ή φαγητό σε εστιατόριο**

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Ποτέ</b>	22	33,3
<b>1-3 φορές/το μήνα</b>	26	39,4
<b>1 φορά / εβδομάδα</b>	14	21,2
<b>2-4 φορές / εβδομάδα</b>	4	6,1
<b>Σύνολο</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Το 39,4% των ασθενών δήλωσε ότι παραγγέλνει φαγητό ή τρώει σε εστιατόρια 1-3 φορές το μήνα. Παρόμοιο ποσοστό (33,3%) δήλωσε ότι δεν παραγγέλνει ποτέ απ'

έξω, ούτε τρώει σε εστιατόρια. Επίσης το 21,2% τρώει 1 φορά την εβδομάδα έξω ή παραγγέλνει φαγητό. Τέλος μικρό ποσοστό (6,1%) τρώει 2-4 φορές την εβδομάδα σε εστιατόρια ή παραγγέλνει απ' έξω, όπως δήλωσε.

#### **Πίνακας 15** Καταγραφή κατανάλωσης ζάχαρης

##### **Ζάχαρη στα ροφήματα (κουταλάκια γλυκού)**

	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Ποτέ</b>	17	25,8
<b>1 κουτ/κι</b>	14	21,2
<b>2 κουτ/ια</b>	27	40,9
<b>3 κουτ/ια</b>	8	12,1
<b>Σύνολο</b>	66	100,0

Το 40,9% των ερωτηθέντων, δήλωσε ότι βάζει στον καφέ ή τα ροφήματά του 2 κουταλάκια (του γλυκού) ζάχαρη, ενώ το 25,8% δεν βάζει ποτέ ζάχαρη στα ροφήματα που καταναλώνει. Το 21,2% βάζει 1 κουταλάκι ζάχαρη στον καφέ/ρόφημα και το 12,1% θα βάλει αρκετή ζάχαρη στα ροφήματα, δηλαδή 3 κουταλάκια του γλυκού.



#### 8.4 Επίπεδα των βιοχημικών δεικτών κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας

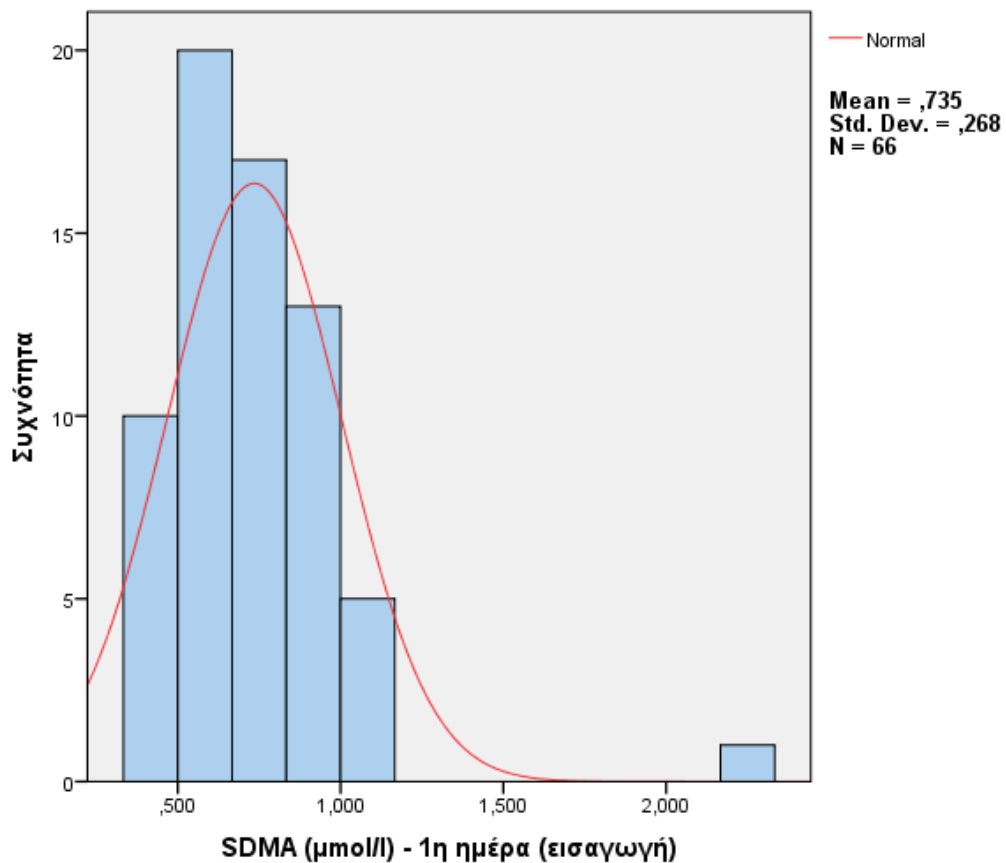
Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα βασικά περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τους τέσσερις βιοχημικούς δείκτες, κατά την 1η αιμοληψία την ημέρα εισαγωγής των ασθενών στο νοσοκομείο.

Επίσης παρουσιάζονται τα ιστογράμματα συχνοτήτων με την κατανομή των τιμών των τεσσάρων δεικτών αλλά και απόκλιση από την κανονική κατανομή.

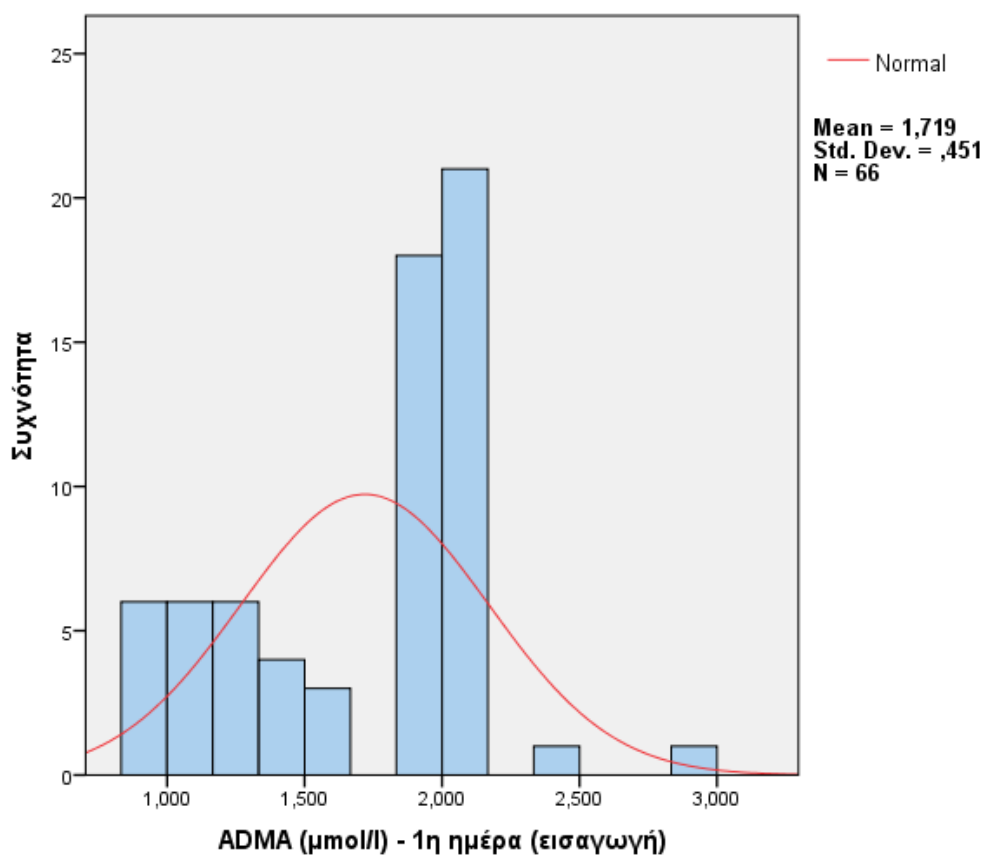
**Πίνακας 16** Καταγραφή επιπέδων βιοχημικών δεικτών κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας

1η Ημέρα - Εισαγωγή στο Νοσοκομείο						
	N	M.O	T.A	Διάμεσος	Ε. Τιμή	M. Τιμή
<b>SDMA</b>	66	0,735	0,268	0,694	0,389	2,270
<b>ADMA</b>	66	1,719	0,451	1,957	0,847	2,933
<b>Τροπονίνη</b>	66	1,203	1,421	0,755	0,111	8,820
<b>CRP</b>	66	47,359	10,571	45,895	25,26	68,46

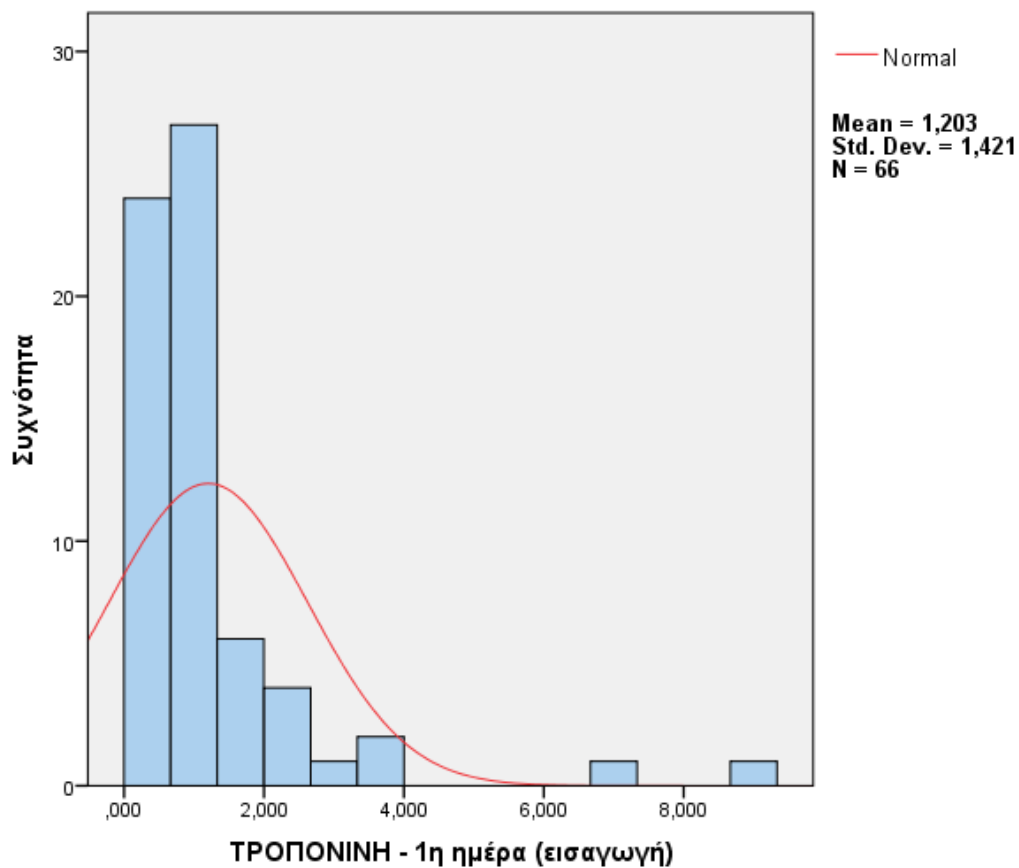
**Γράφημα 10** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων SDMA κατά της 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής



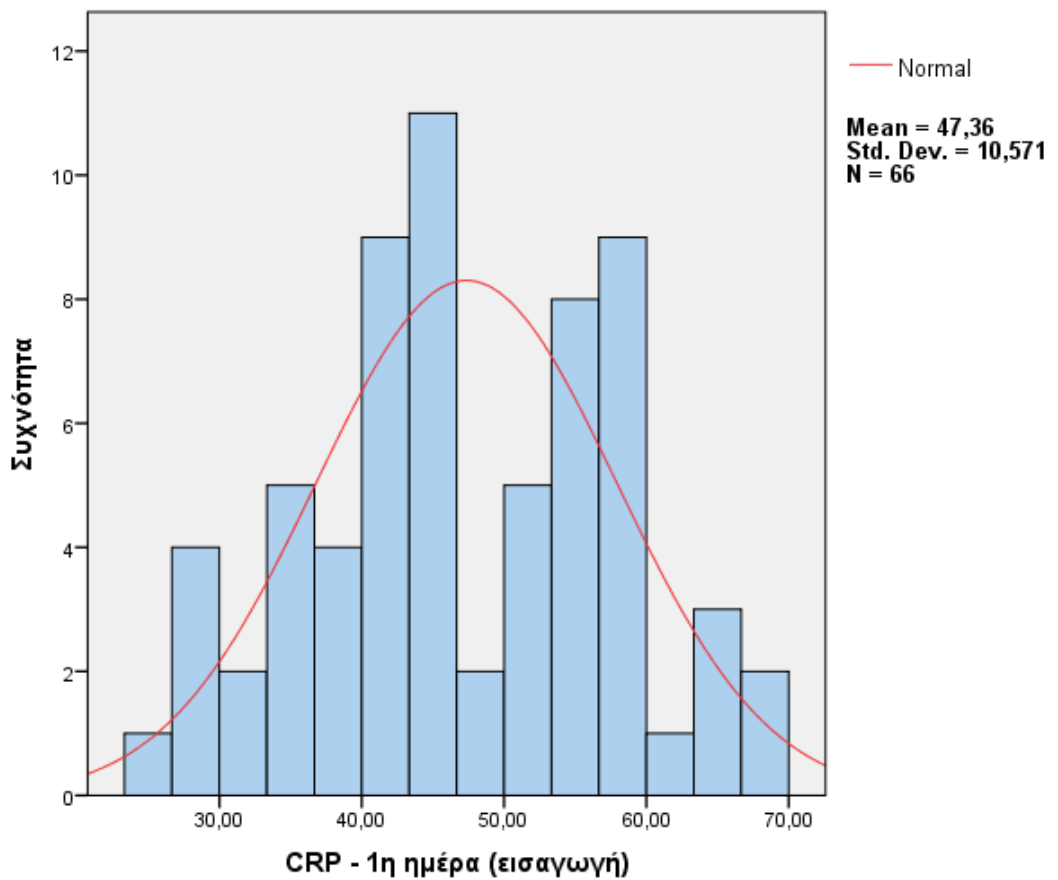
**Γράφημα 11** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων ADMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 12** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων Τροπονίνης κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής



**Γράφημα 13** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων CRP κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



### 8.5 Επίπεδα των βιοχημικών δεικτών κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας

Ο επόμενος πίνακας περιλαμβάνει τα βασικά περιγραφικά στοιχεία για τους τέσσερις βιοχημικούς δείκτες, κατά την 2η αιμοληψία που πραγματοποιήθηκε την 3η ημέρα παραμονής των ασθενών στο νοσοκομείο.

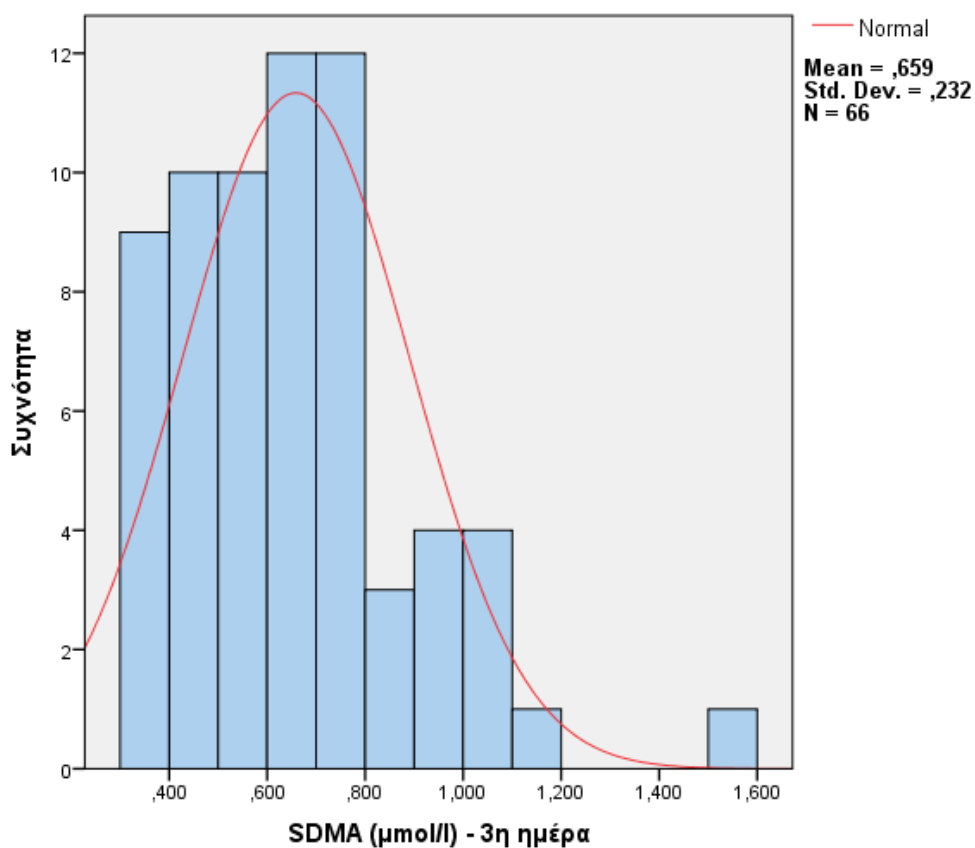
Ακολουθούν τα ιστογράμματα συχνοτήτων με την κατανομή των τιμών των τεσσάρων δεικτών, την 3η ημέρα, αλλά η απόκλιση από την κανονική κατανομή.

**Πίνακας 17** Καταγραφή επιπέδων των βιοχημικών δεικτών κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας

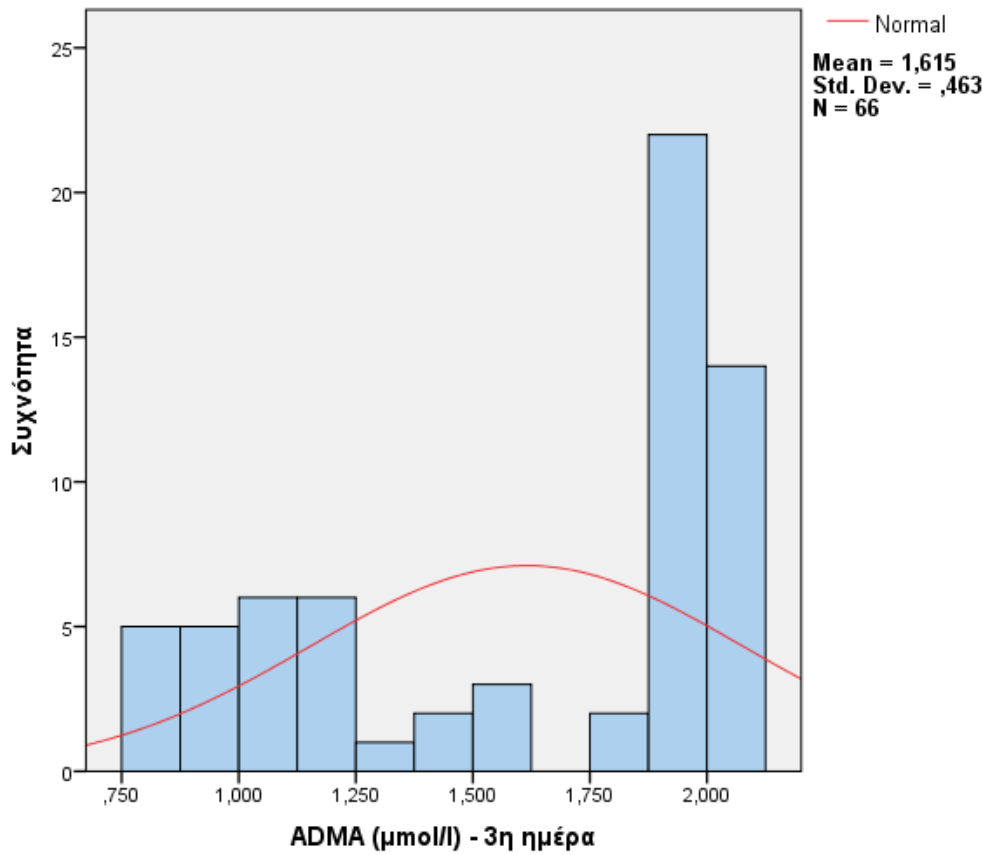
**3η Ημέρα παραμονής στο Νοσοκομείο**

	<b>N</b>	<b>M.O</b>	<b>T.A</b>	<b>Διάμεσος</b>	<b>Ε. Τιμή</b>	<b>Μ. Τιμή</b>
<b>SDMA</b>	66	0,659	0,232	0,625	0,327	1,526
<b>ADMA</b>	66	1,615	0,463	1,889	0,788	2,123
<b>Τροπονίνη</b>	66	0,878	1,153	0,529	0,078	7,100
<b>CRP</b>	66	37,902	9,219	38,41	21,12	54,65

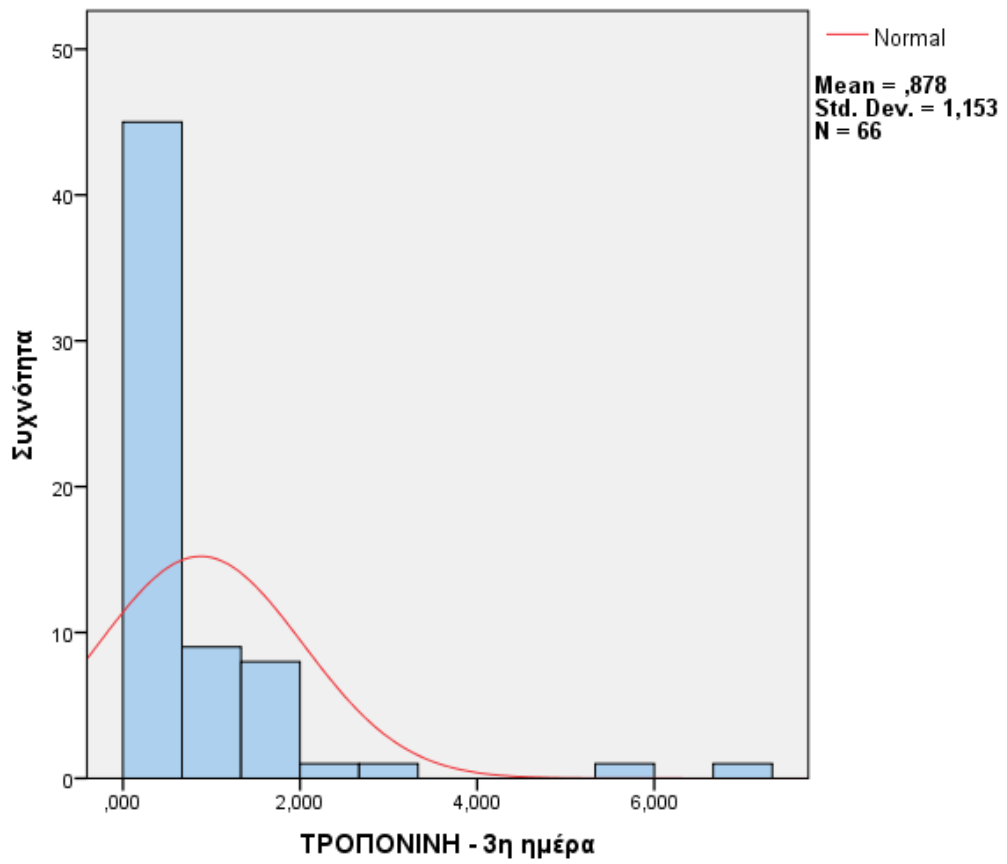
**Γράφημα 14** Ιστόγραμμα συχνοτήτων SDMA κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 15** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων ADMA κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας

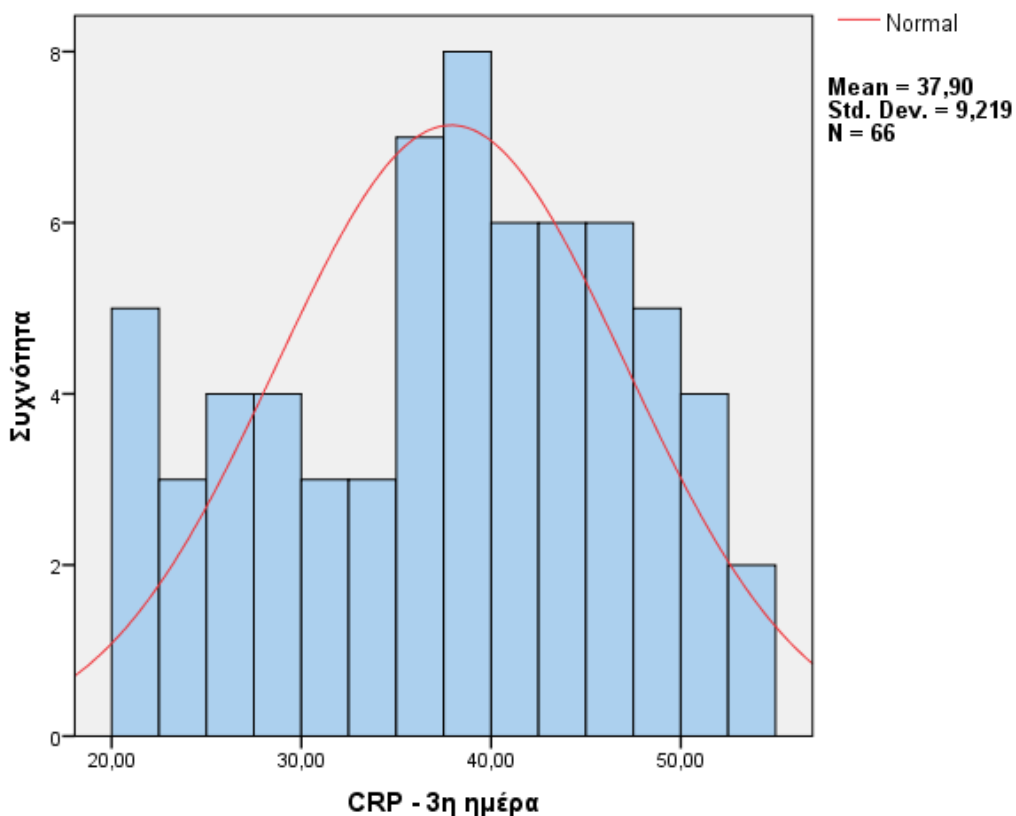


**Γράφημα 16** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων Τροπονίνης κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας





**Γράφημα 17** Ιστόγραμμα συχνοτήτων επιπέδων CRP κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



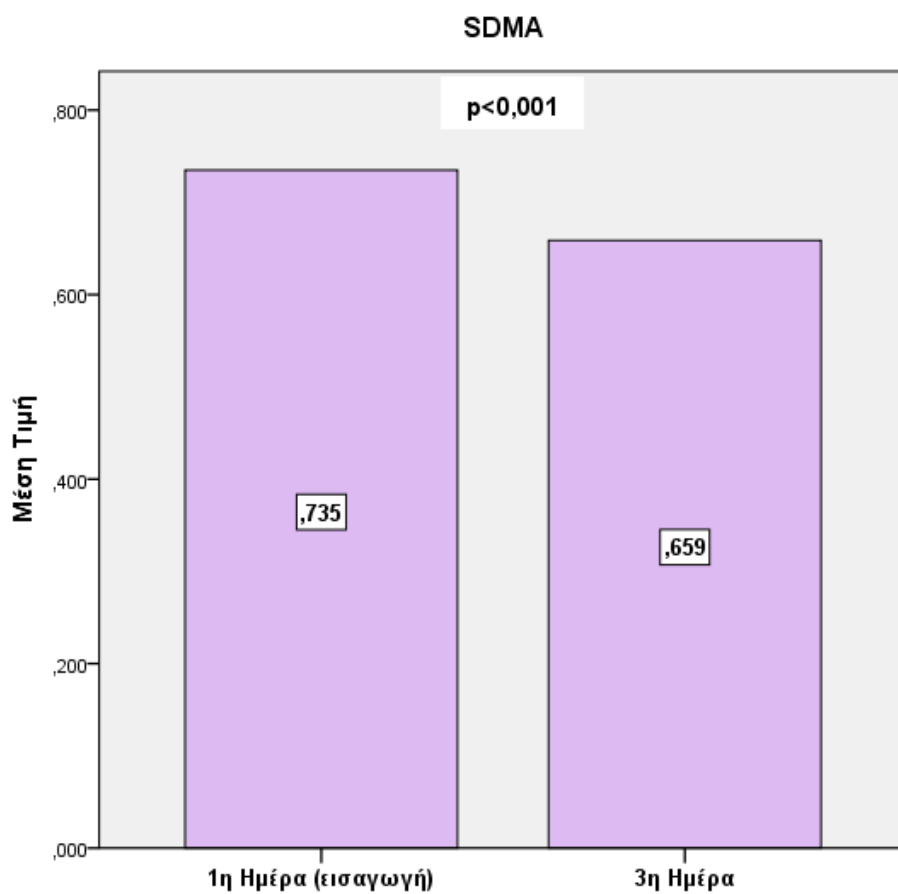
### 8.6 Σύγκριση των βιοχημικών δεικτών μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας νοσηλείας

**Πίνακας 18** Σύγκριση βιοχημικών δεικτών μεταξύ 1ης και 3ης ημέρας

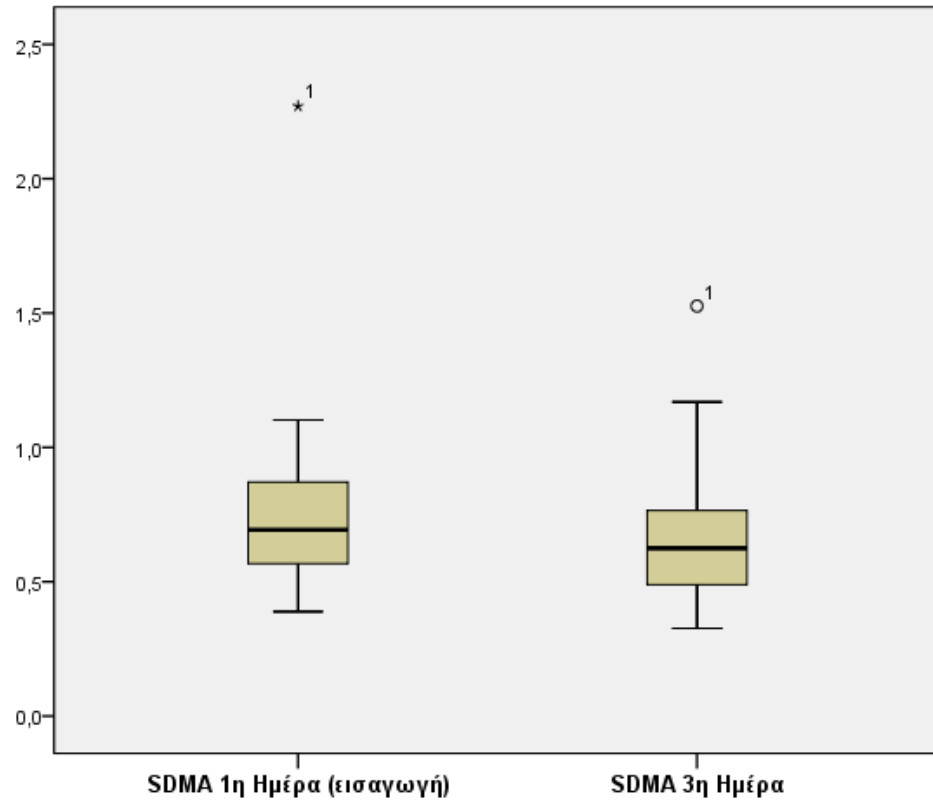
ΣΥΝΟΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ			
	1η Ημέρα (εισαγωγή)	3η Ημέρα	P
<b>SDMA</b>	0,735 ± 0,268	0,659 ± 0,232	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA</b>	1,719 ± 0,451	1,615 ± 0,463	<b>&lt;0,001</b>
<b>Τροπονίνη</b>	1,203 ± 1,421	0,878 ± 1,153	<b>&lt;0,001</b>
<b>CRP</b>	47,359 ± 10,571	37,902 ± 9,219	<b>&lt;0,001</b>

Όπως προκύπτει, από την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, οι διαφορές στους μέσους όρους των τεσσάρων βιοχημικών δεικτών, που παρατηρούνται, μεταξύ 1ης και 3ης ημέρας, είναι στατιστικώς σημαντικές με  $p < 0,001$  σε όλες τις περιπτώσεις. Οι συγκεκριμένες διαφορές απεικονίζονται και στα ακόλουθα γραφήματα.

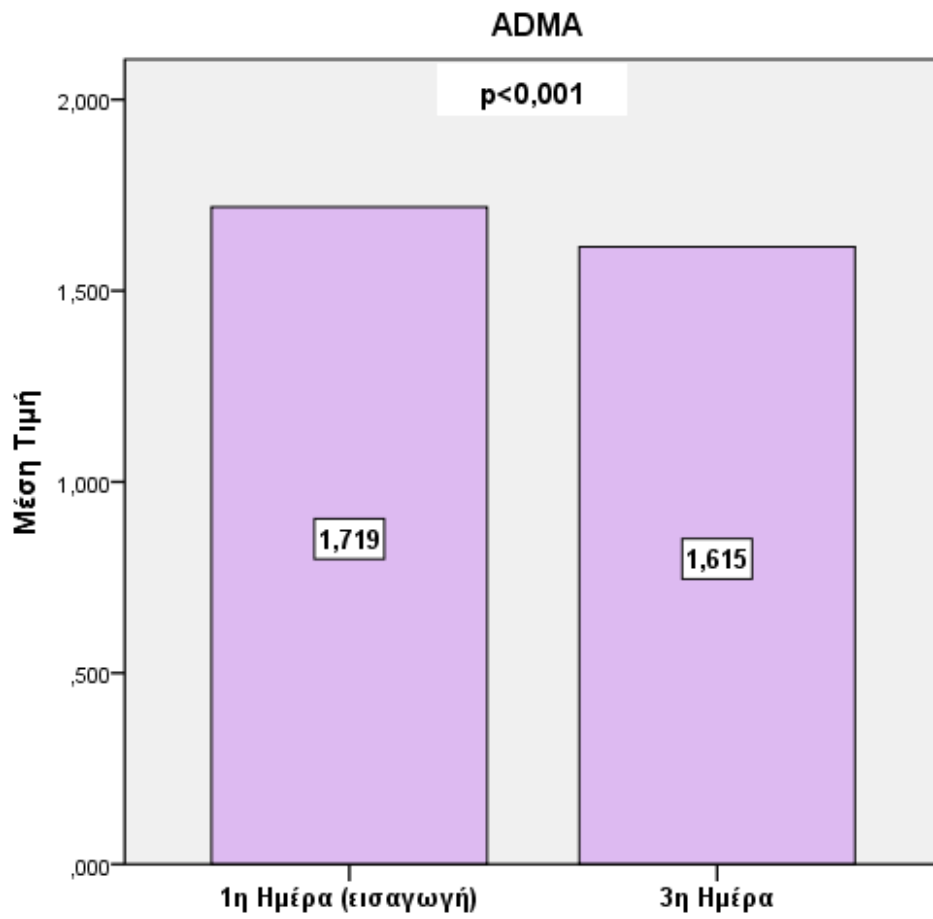
**Γράφημα 18** Μεταβολή στο μέσο όρο της SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> μέρας



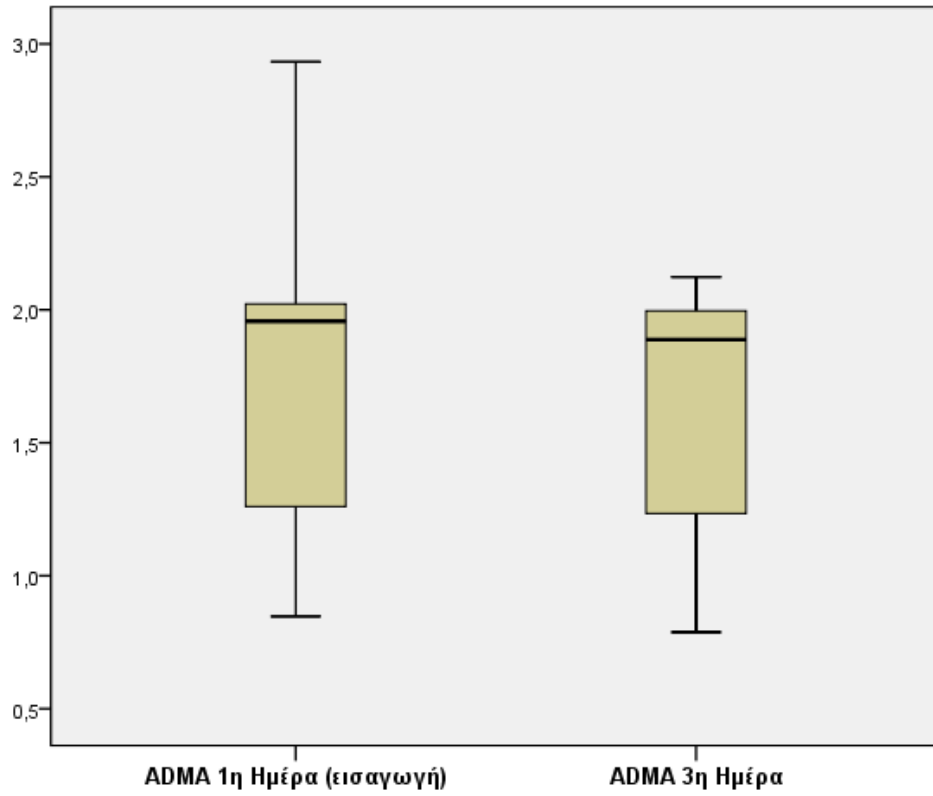
**Γράφημα 19** Θηκόγραμμα μεταβολής SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



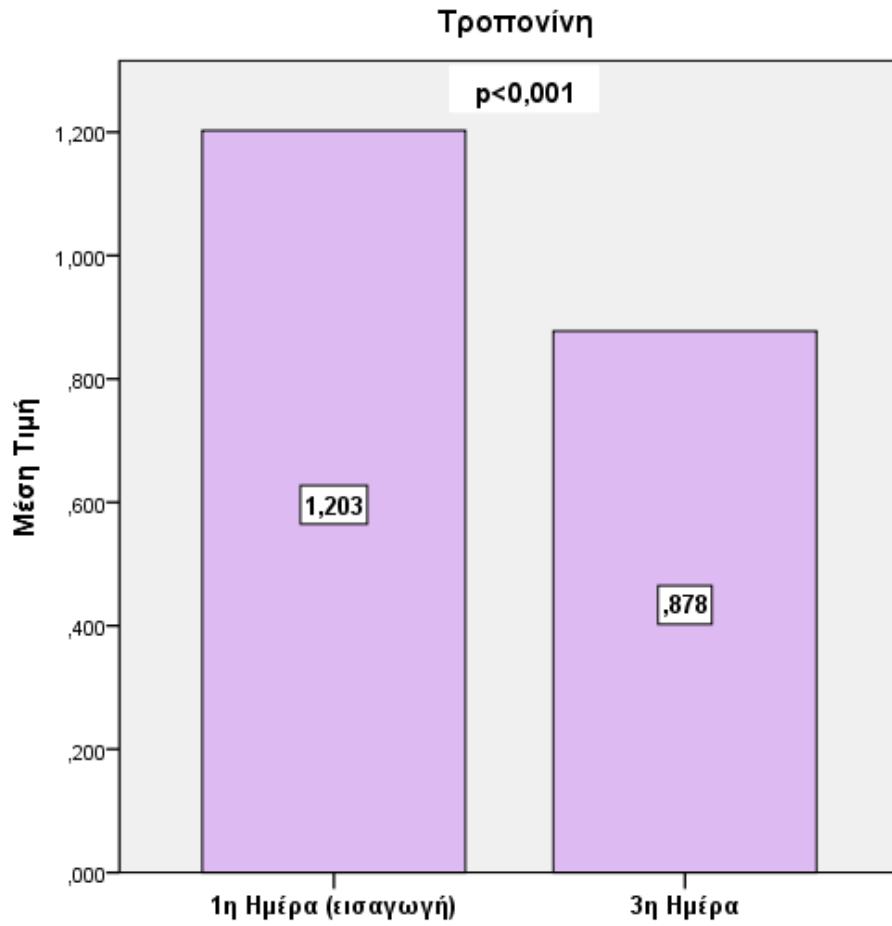
**Γράφημα 20** Ραβδόγραμμα μεταβολής μέσης τιμής ADMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



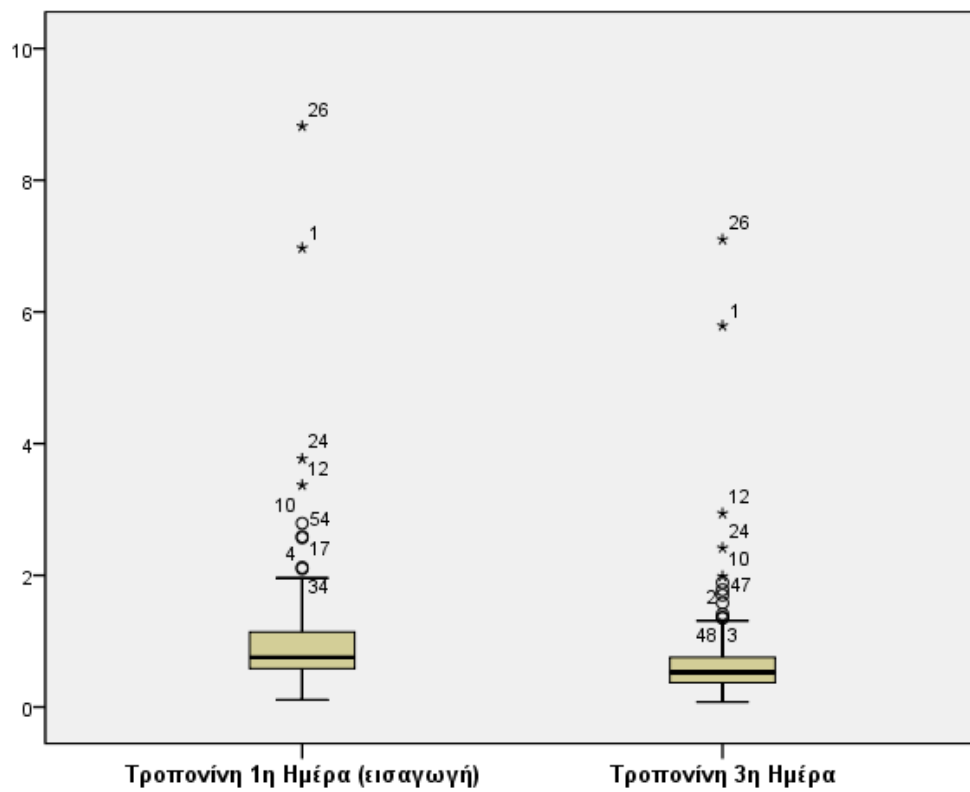
**Γράφημα 21** Θηκόγραμμα μεταβολής ADMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



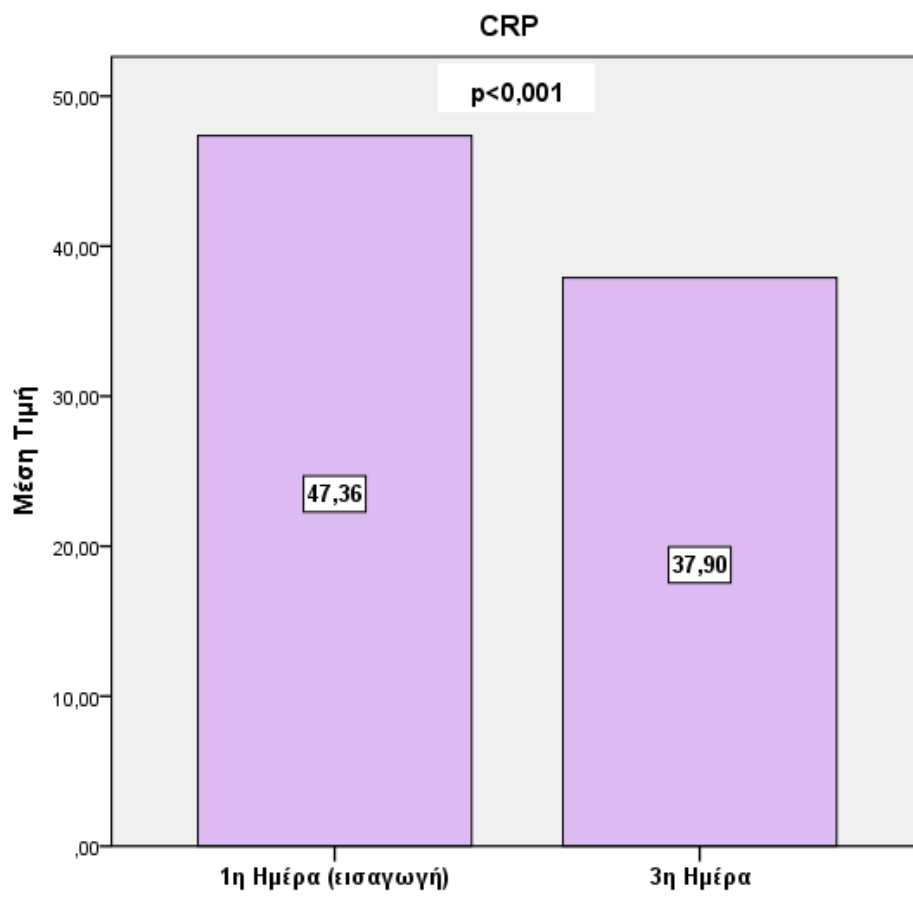
**Γράφημα 22** Ραβδόγραμμα μεταβολής Τροπονίνης μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



**Γράφημα 23** Θηκόγραμμα μεταβολής Τροπονίνης μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας

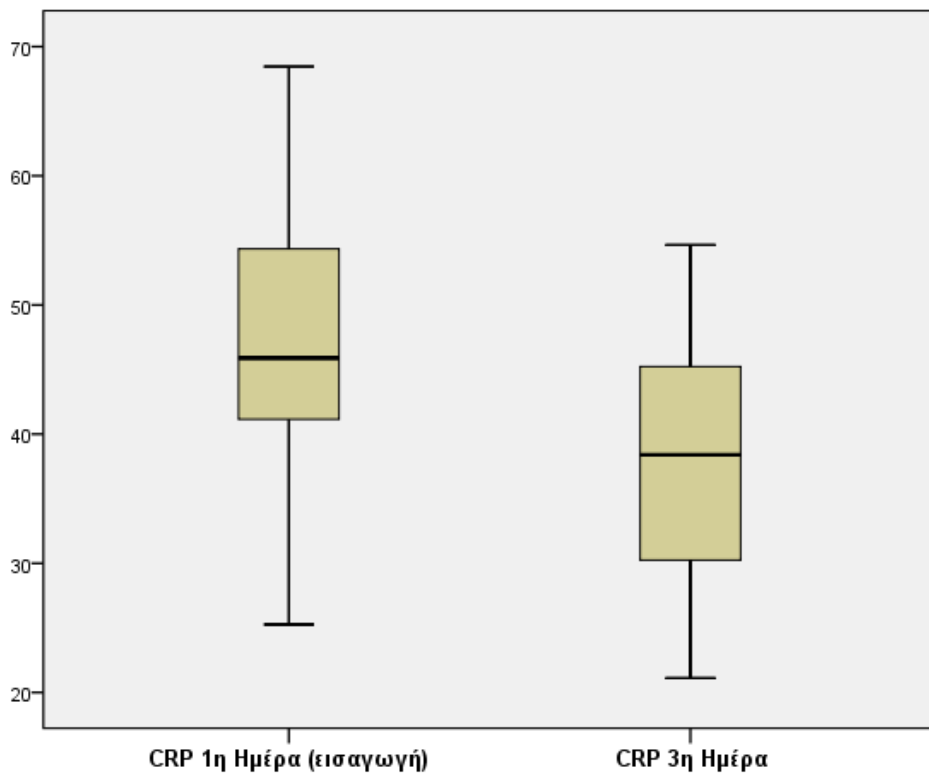


**Γράφημα 24** Ραβδόγραμμα μεταβολής μέσης τιμής CRP μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας





**Γράφημα 25** Θηκόγραμμα μεταβολής CRP μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



### 8.7 1η ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο – Σύγκριση τιμών την ίδια χρονική στιγμή

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών των τεσσάρων βιοχημικών δεικτών, την ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο, για τις διάφορες ομάδες ασθενών.

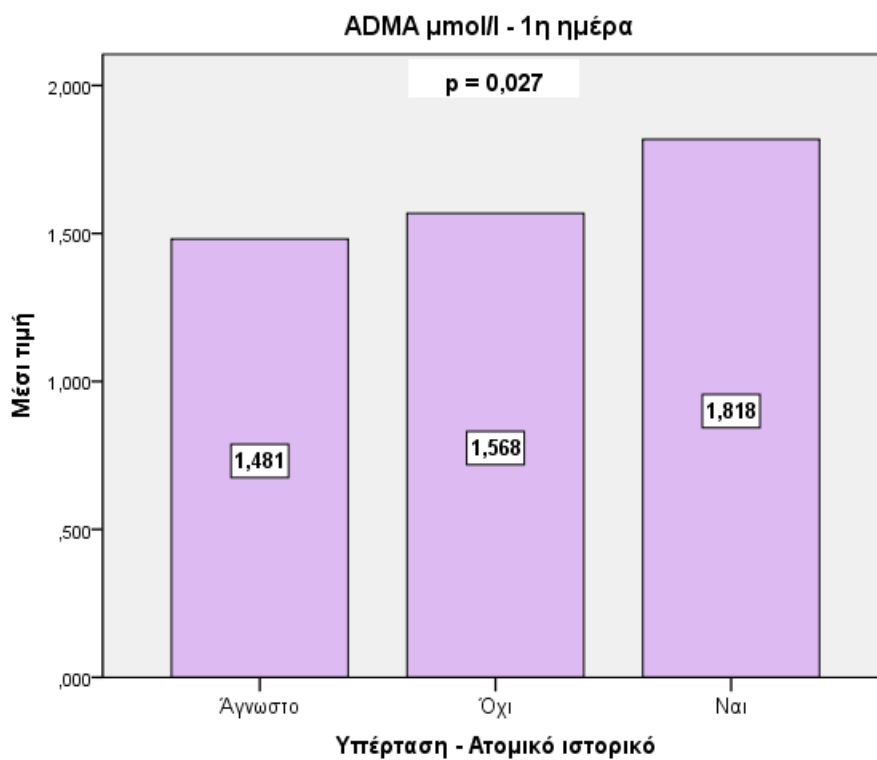
**Πίνακας 19** Καταγραφή ατομικού ιστορικού υπέρτασης

#### Ατομικό Ιστορικό Υπέρτασης

	<b>P</b>
<b>SDMA</b>	N.S.
<b>ADMA</b>	<b>0,027</b>
<b>Τροπονίνη</b>	N.S.
<b>CRP</b>	N.S.

Όπως προκύπτει από την ανάλυση, οι τιμές του ADMA κατά την ημέρα εισαγωγής, διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά, ανάλογα με το αν οι ασθενείς έχουν ατομικό ιστορικό Υπέρτασης ή όχι, αλλά και από αυτούς με άγνωστο ιστορικό ( $p = 0,027$ ).

**Γραφημα 26** Ραβδόγραμμα συσχέτισης ADMA και ιστορικού υπέρτασης των ασθενών



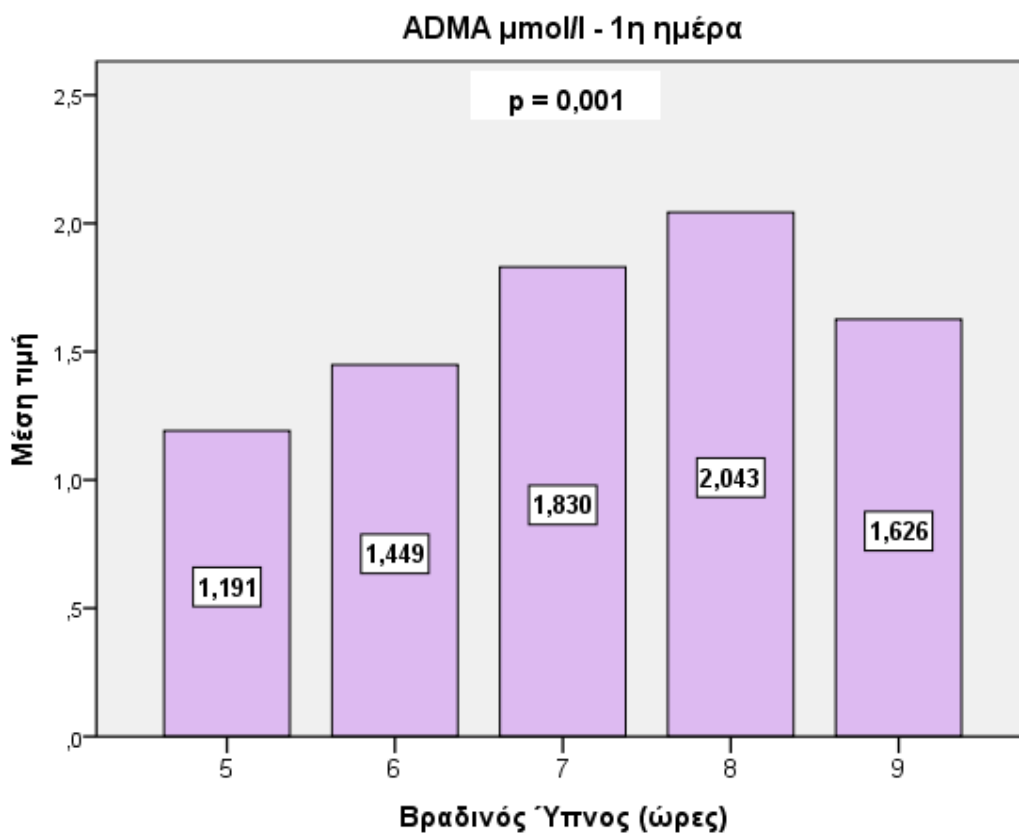
**Πίνακας 20** Συσχέτιση βραδινού ύπνου με τις τιμές του ADMA

**Βραδινός Ύπνος**

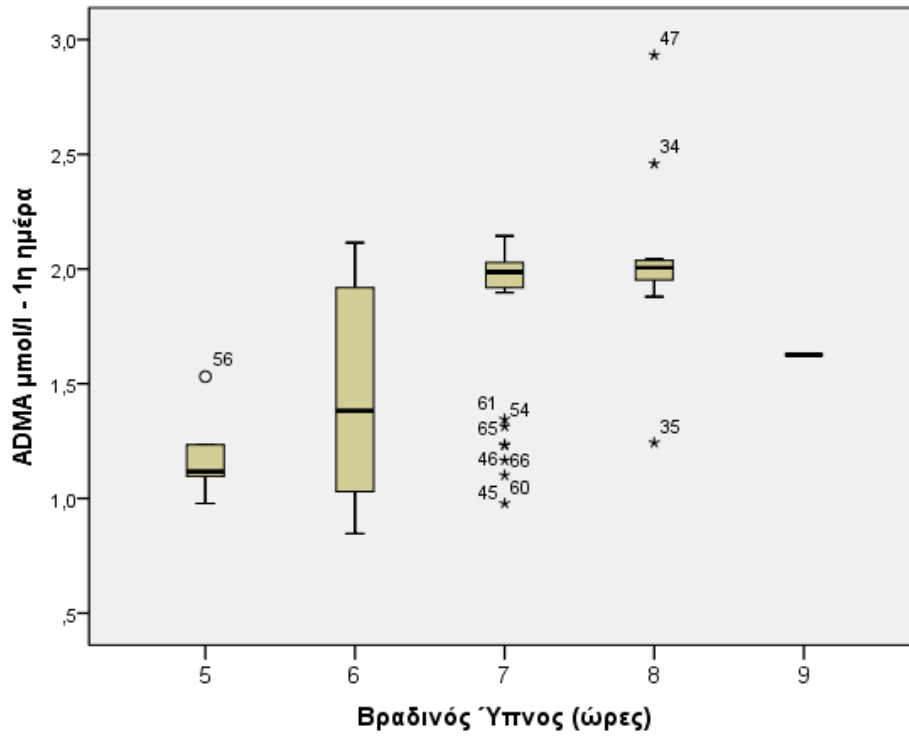
	<b>p</b>
<b>SDMA</b>	N.S.
<b>ADMA</b>	<b>0,001</b>
<b>Τροπονίνη</b>	N.S.
<b>CRP</b>	N.S.

Οι τιμές του ADMA κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά ανάλογα με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών ( $p = 0,001$ ).

**Γράφημα 28** Ραβδόγραμμα συσχέτισης των επιπέδων ADMA με τις ώρες βραδινού ύπνου

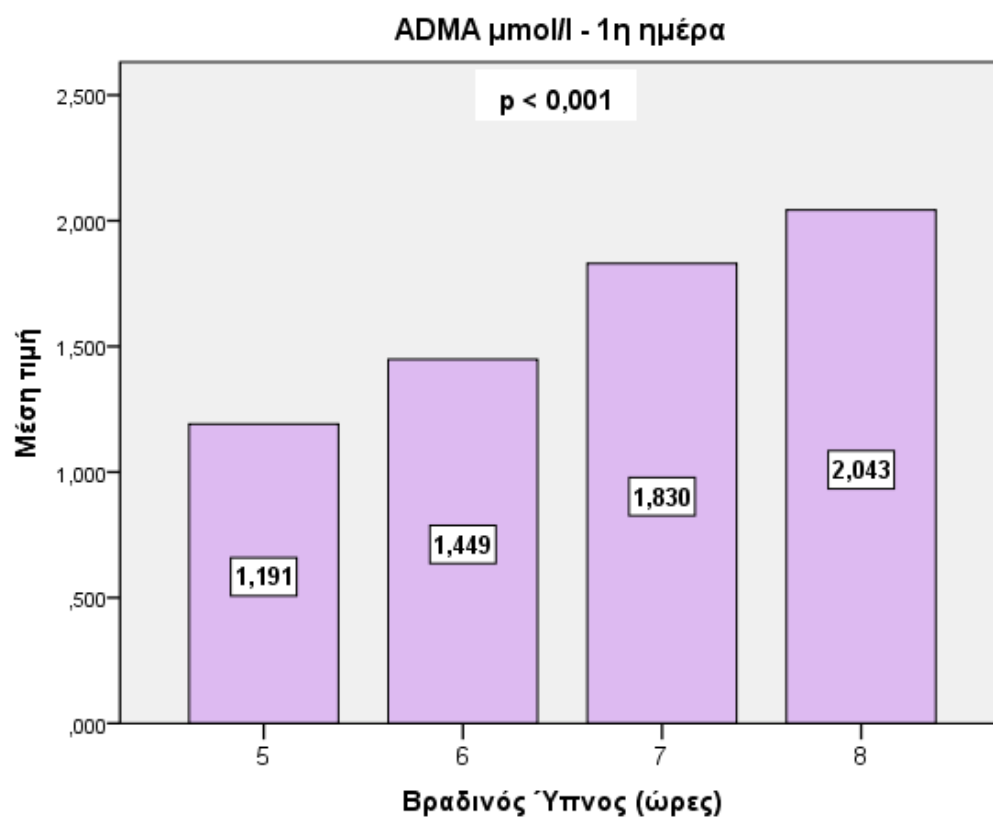


**Γράφημα 29** Θηκόγραμμα συσχέτισης επιπέδων ADMA με τις ώρες βραδινού ύπνου

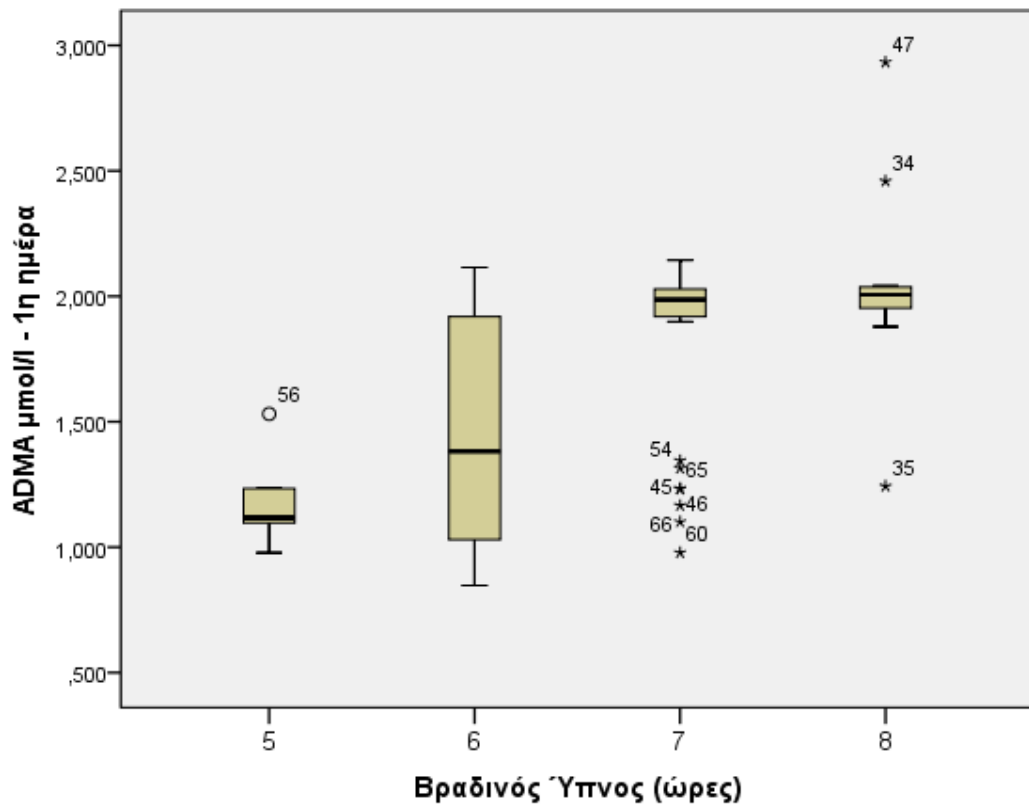


Συγκεκριμένα, οι διαφορές στις τιμές του ADMA παρατηρούνται ανάμεσα στους ασθενείς που κοιμούνται 5 ώρες και σε αυτούς που κοιμούνται 7 ώρες ( $p = 0,002$ ) αλλά και ανάμεσα σε αυτούς που κοιμούνται 5 ώρες και σε όσους κοιμούνται 8 ώρες ( $p = 0,001$ ). Επίσης, στατιστικώς σημαντικές είναι οι διαφορές του ADMA ανάμεσα στους ασθενείς που κοιμούνται 6 και σε αυτούς που κοιμούνται 7 ώρες ( $p = 0,003$ ) αλλά και ανάμεσα σε όσους κοιμούνται 6 ώρες και 8 ώρες ( $p = 0,001$ ).

**Γράφημα 30** Ραβδόγραμμα συσχέτισης επιπέδων ADMA και ωρών βραδινού ύπνου



**Γράφημα 31**Θηκόγραμμα καταγραφής επιπέδων ADMA και ωρών βραδινού ύπνου



## 8.8 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά και διατροφικές συνήθειες

### 8.8.1 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά-1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο

**Πίνακας 21** Συσχέτιση βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά

<b>Βιοχημικοί δείκτες - Βιομετρικά χαρακτηριστικά (1η ημέρα, εισαγωγή στο νοσοκομείο)</b>		
	<b>Ηλικία</b>	<b>Μέγιστος ΔΜΣ(maxBMIever)</b>
<b>ADMA</b>	-	+0,280 ( <b>p = 0,032</b> )
<b>SDMA</b>	+0,320 ( <b>p = 0,009</b> )	-
<b>Τροπονίνη</b>	+0,274 ( <b>p = 0,027</b> )	-
<b>CRP</b>	-	-

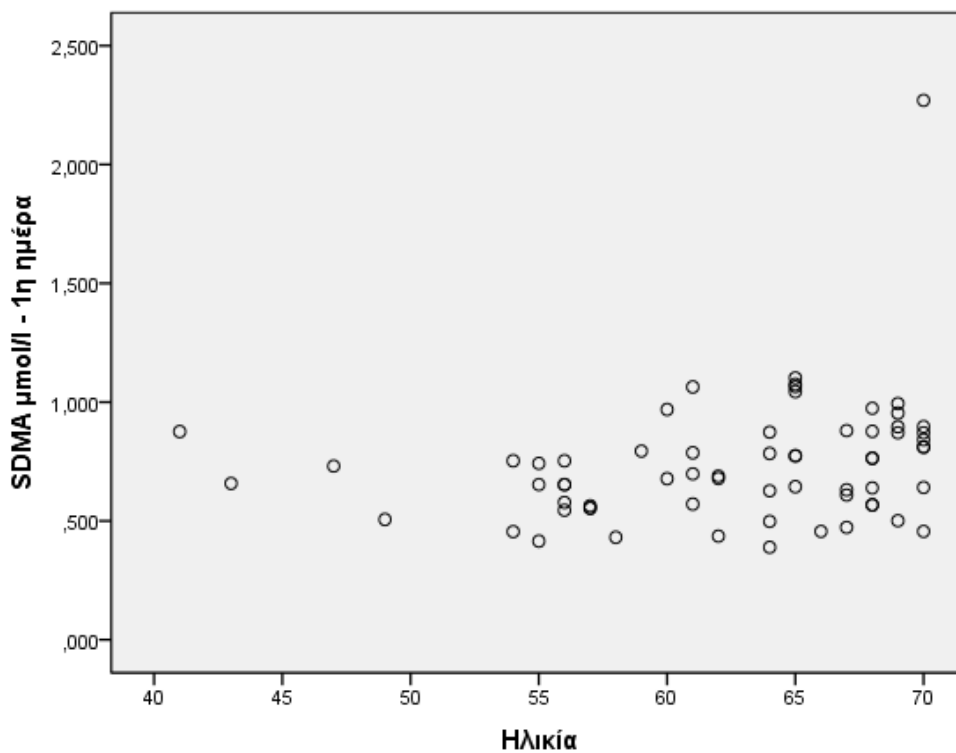
Όπως προκύπτει από την ανάλυση, οι τιμές του ADMA των ασθενών κατά την εισαγωγή, συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά, με θετική συσχέτιση ( $r = +0,280$ ,  $p = 0,032$ ) με το μεγαλύτερο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) που δηλώσαν οι ασθενείς ότι είχαν ποτέ. Αυτό σημαίνει ότι παρατηρούνται μεγαλύτερες τιμές ADMA όσο μεγαλύτερος είναι ο μέγιστος ΔΜΣ των ασθενών. Η ισχύς της συσχέτισης είναι ασθενής.

Επίσης η τιμές του SDMA, κατά την εισαγωγή, συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά, με θετική συσχέτιση, μέτριας ισχύος, με την ηλικία ( $r = +0,320$ ,  $p =$

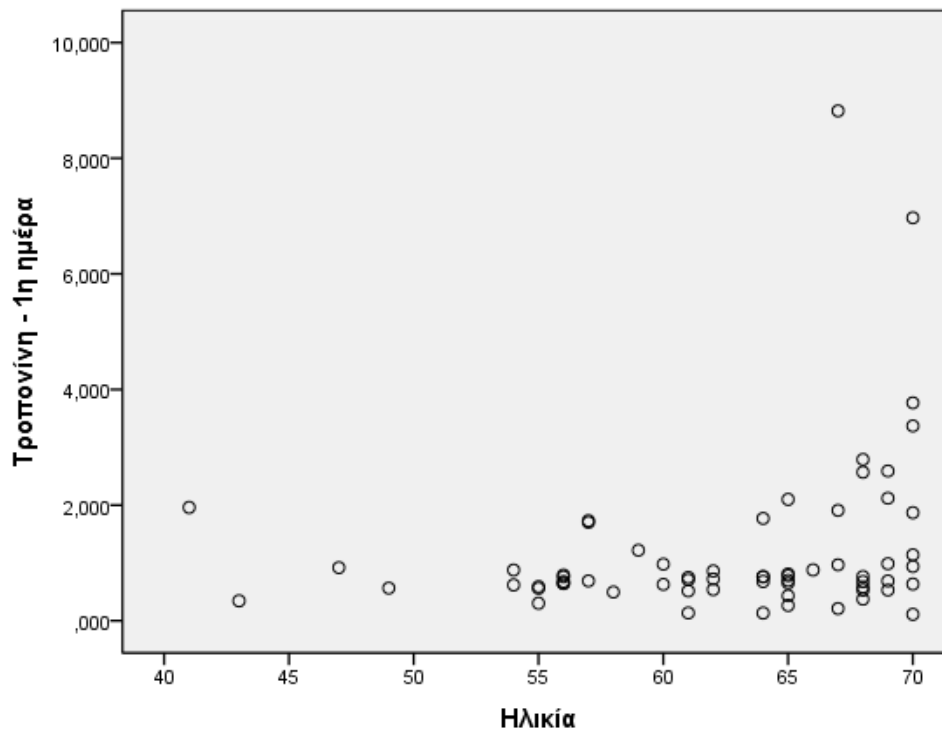


0,009). Το ίδιο ισχύει και για τις τιμές της Τροπονίνης κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, με τη μόνη διαφορά ότι η συσχέτιση είναι ασθενέστερη σε ισχύ ( $r = +0,274$ ,  $p = 0,027$ ). Δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία των ασθενών, τόσο υψηλότερες τιμές SDMA και Τροπονίνης καταγράφονται κατά την ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο.

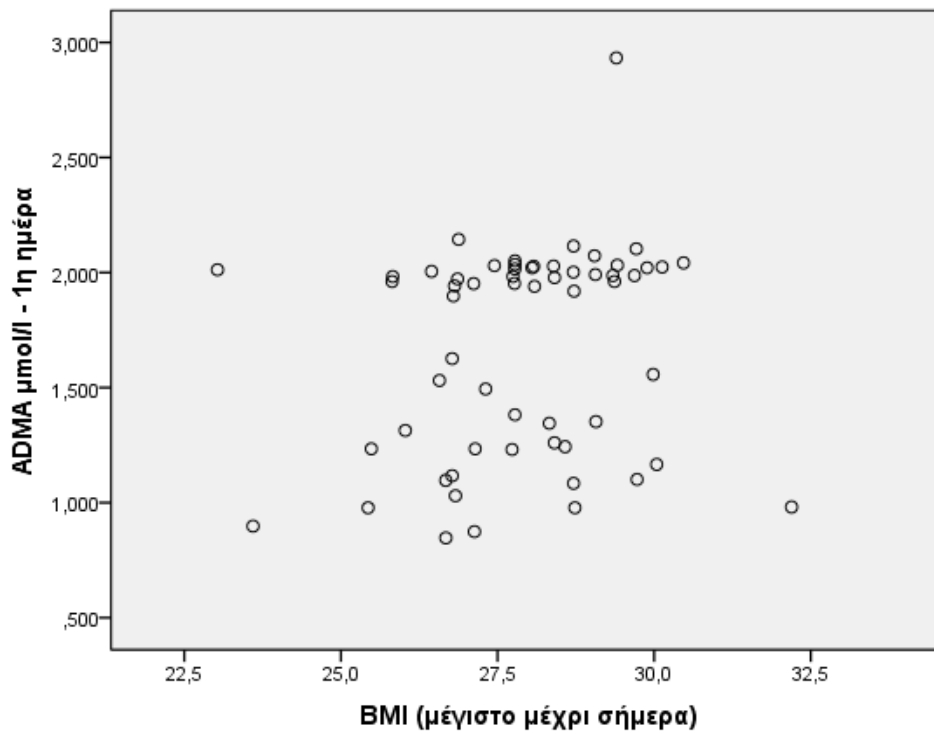
**Γράφημα 32** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων ADMA και ηλικίας κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 33** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων Τροπονίνης και ηλικίας κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 34** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων ADMA και BMI κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



### 8.8.2 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά – 3<sup>η</sup> ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο

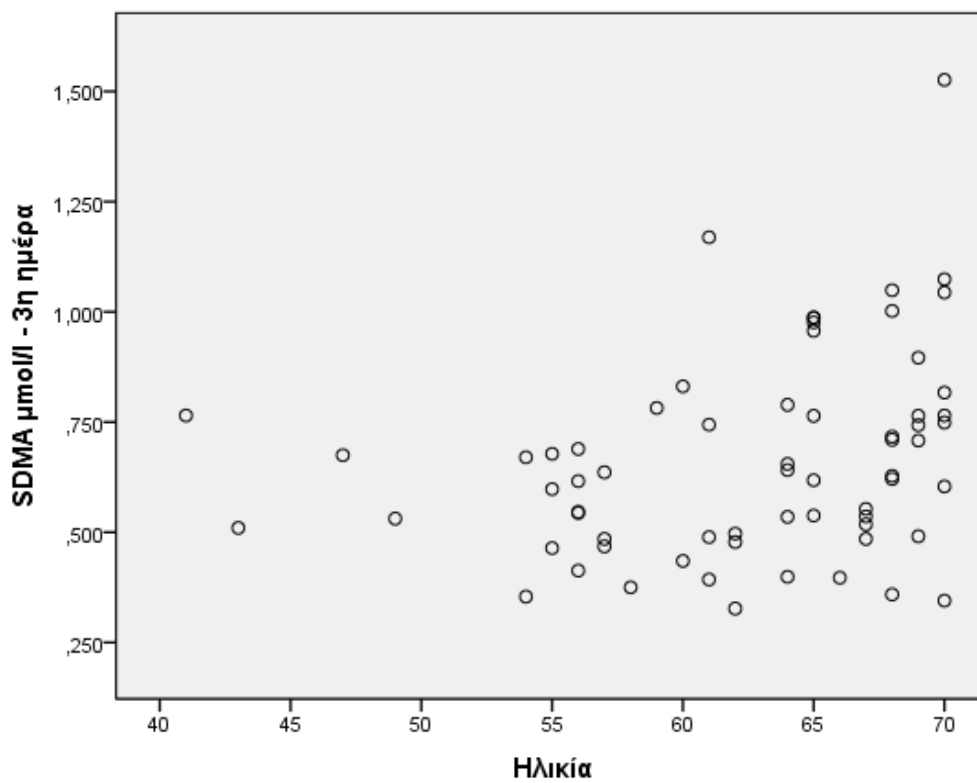
Πίνακας 22 Συσχέτιση βιοχημικών δεικτών και βιομετρικών χαρακτηριστικών κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο

<b>Βιοχημικοί δείκτες - Βιομετρικά χαρακτηριστικά (3η ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο)</b>			
	<b>Ηλικία</b>	<b>Βάρος</b>	<b>Κατηγορία ΔΜΣ</b>
<b>SDMA</b>	+0,334 ( <b>p = 0,006</b> )	-	-
<b>Τροπονίνη</b>	+0,254 ( <b>p = 0,041</b> )	+0,269 ( <b>p = 0,041</b> )	-

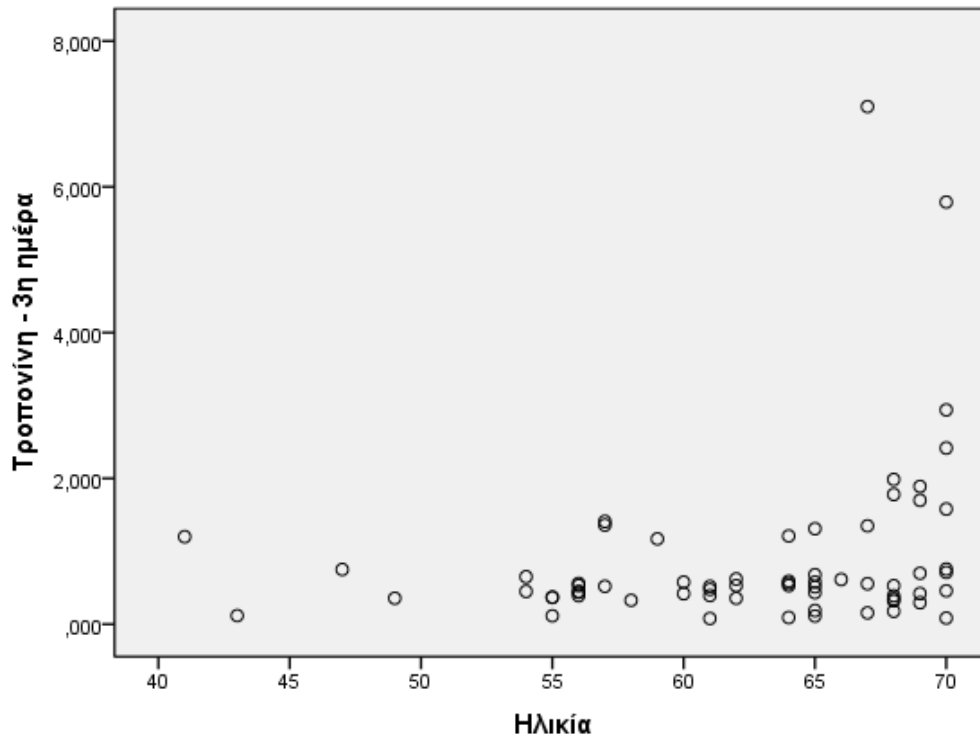
Όσον αφορά την 3η ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο, οι τιμές του SDMA και της Τροπονίνης, εμφανίζουν και πάλι στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία ( $r = +0,334$ ,  $p = 0,006$  και  $r = +0,254$ ,  $p = 0,041$  αντίστοιχα). Στην πρώτη περίπτωση η συσχέτιση έχει μέτρια ισχύ ενώ στη δεύτερη είναι ασθενής.

Επίσης οι τιμές της Τροπονίνης παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με το Βάρος των ασθενών ( $r = +0,269$ ,  $p = 0,041$ ). Η συσχέτιση είναι ασθενής.

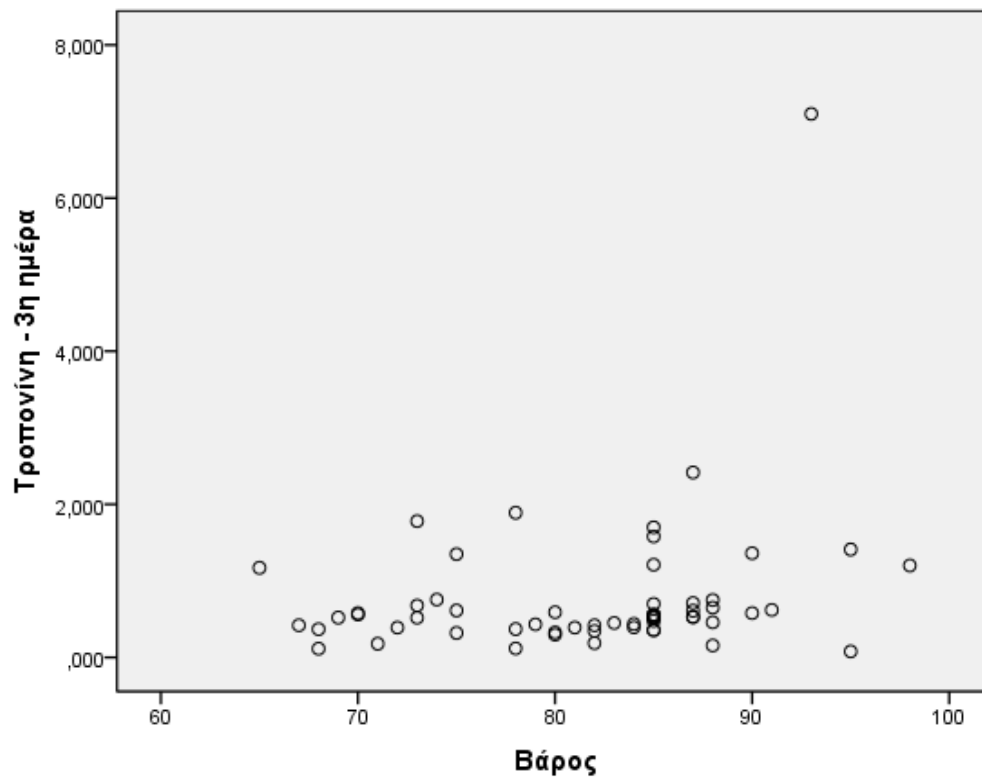
**Γράφημα 35** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων SDMA και ηλικίας κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 36** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων Τροπονίνης και ηλικίας κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



**Γράφημα 36** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων Τροπονίνης και βάρους κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας



### 8.8.3 Συσχετίσεις των βιοχημικών δεικτών με διατροφικά χαρακτηριστικά 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο

**Πίνακας 23** Συσχετίσεις βιοχημικών δεικτών με διατροφικά χαρακτηριστικά κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής

#### Βιοχημικοί δείκτες (1η ημέρα, εισαγωγή) - Διατροφή, Συνήθειες

	Βραδινός ύπνος	Συχνότητα Delivery / φαγητό σε εστιατόριο	Φυσική κατάσταση	Ζάχαρη στα ροφήματα
<b>ADMA</b>	+0,497 (p < 0,001)	+0,285 (p = 0,02)	-0,304 (p = 0,013)	-
<b>CRP</b>	-	-	-	+0,257 (p = 0,037)

Οι τιμές του ADMA, κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών ( $r = +0,497$ ,  $p < 0,001$ ) αλλά και την συχνότητα με την οποία παραγγέλνουν φαγητό απ' έξω ή τρώνε σε εστιατόρια κτλ ( $r = +0,285$ ,  $p = 0,02$ ). Συγκεκριμένα, όσο περισσότερες ώρες κοιμούνται το βράδυ οι ασθενείς αλλά και όσο πιο συχνά τρώνε εκτός σπιτιού ή παραγγέλνουν, τόσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης ADMA. Η συσχέτιση έχει μέτρια ισχύ στην πρώτη περίπτωση, ενώ είναι ασθενής στη δεύτερη.

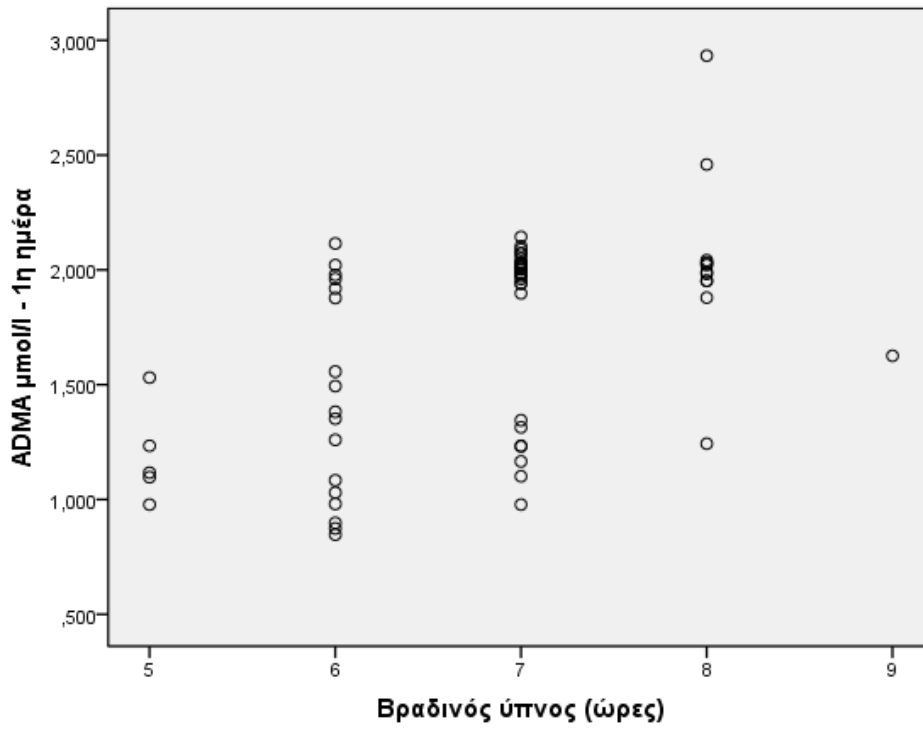
Επίσης ο δείκτης ADMA συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά, με μέτριας ισχύος αρνητική συσχέτιση με την φυσική κατάσταση ( $r = -0,304$ ,  $p = 0,013$ ). Αυτό σημαίνει ότι ο δείκτης ADMA είναι χαμηλότερος όσο καλύτερη είναι η φυσική κατάσταση των ασθενών.

Τέλος ο δείκτης CRP εμφανίζει στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με την ποσότητα ζάχαρης που καταναλώνουν οι ασθενείς με τα διάφορα ροφήματα. Συγκριμένα όσο περισσότερα κουταλάκια ζάχαρης δήλωσαν ότι καταναλώνουν οι

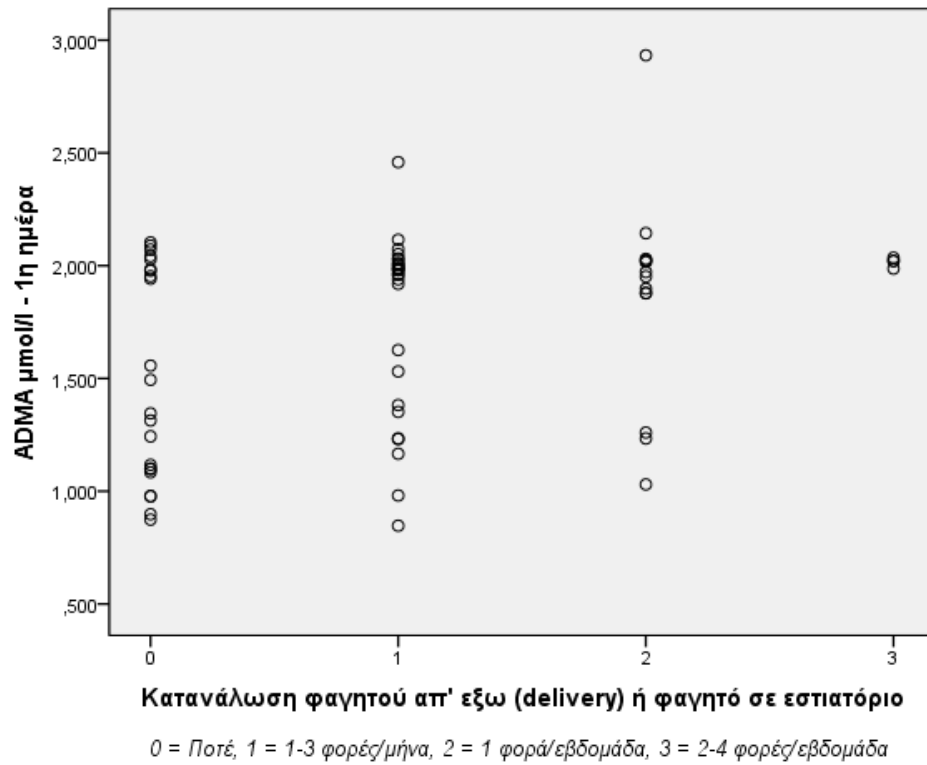


ασθενείς, τόσο υψηλότερος είναι ο δείκτης CRP ( $r = +0,257$ ,  $p = 0,037$ ). Η συγκεκριμένη συσχέτιση είναι ασθενής σε ισχύ.

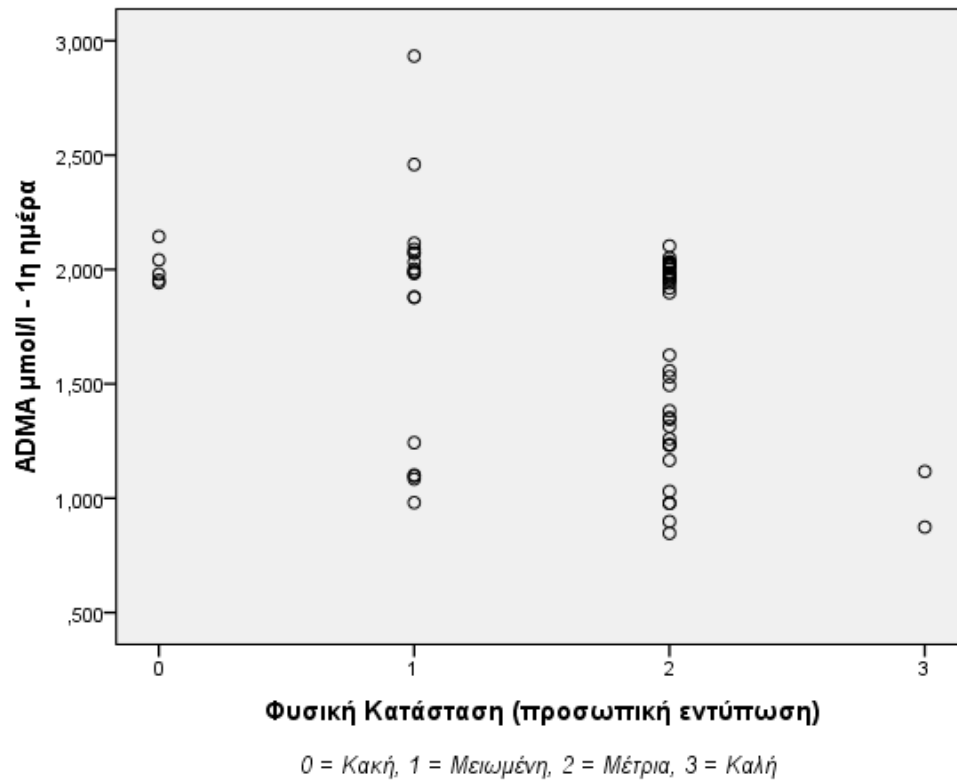
**Γράφημα 37** Διάγραμμα διασποράς συσχέτισης επιπέδων ADMA και βραδινού ύπνου κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής



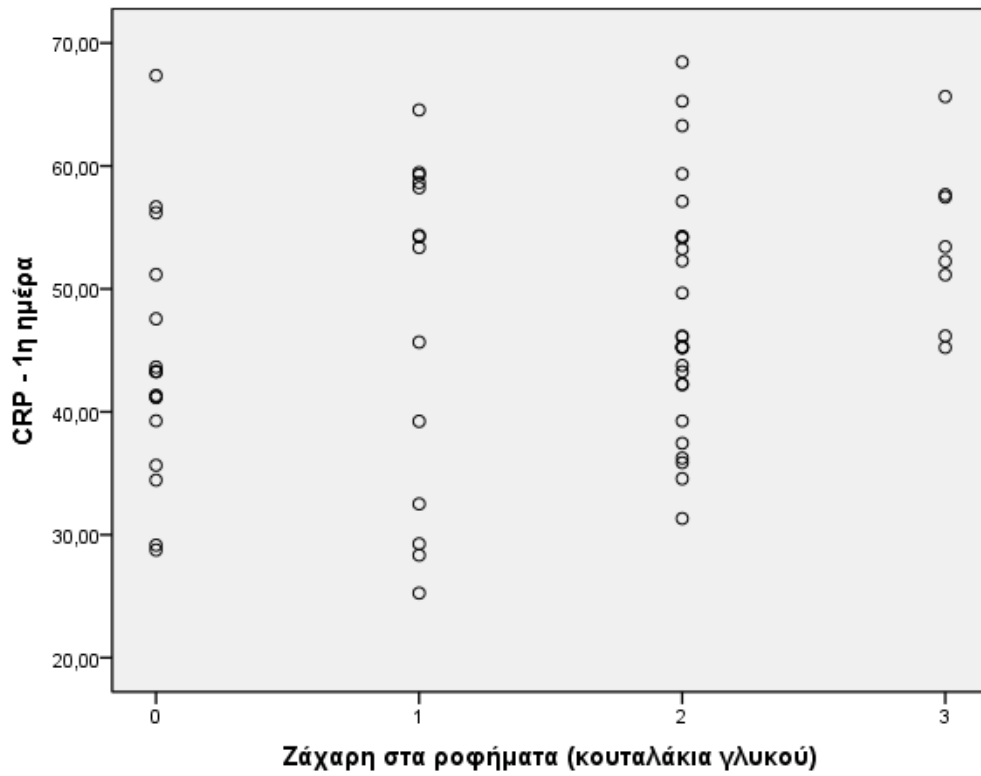
**Γράφημα 38** Διάγραμμα διασποράς επιπέδων ADMA και κατανάλωσης φαγητού εκτός σπιτιού κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής



**Γράφημα 39** Διάγραμμα διασποράς συσχέτισης επιπέδων ADMA και φυσικής κατάστασης κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής



**Γράφημα 40** Διάγραμμα διασποράς συσχέτισης επιπέδων CRP και κατανάλωσης ζάχαρης

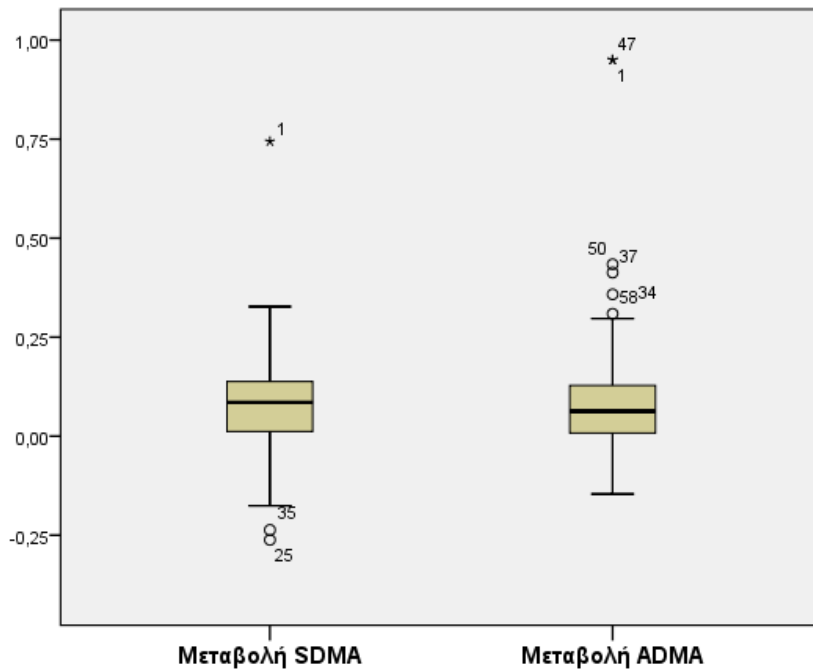


### 8.9 Μεταβολή -Μείωση ADMA&SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας

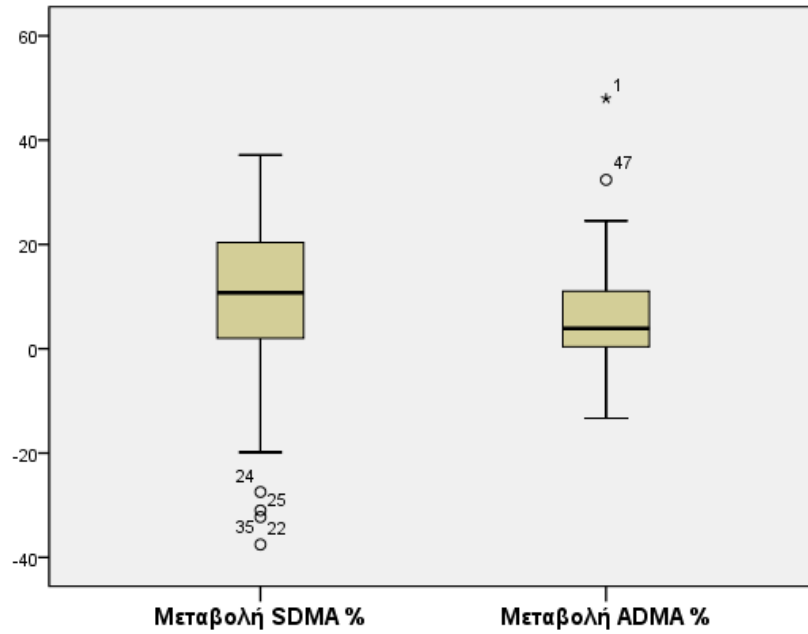
Οι ασθενείς, παρουσιάζουν διαφορές στη μεταβολή-μείωση τόσο του ADMA όσο και του SDMA.

Αρχικά εκφράσαμε αυτή τη μεταβολή-μείωση είτε ως απόλυτο αριθμό (δηλαδή ADMA 1ης ημέρας – ADMA 3ης ημέρας) είτε ως ποσοστιαία μεταβολή [δηλαδή  $100\% \times (\text{ADMA } 1\text{ης } \eta\mu\acute{\epsilon}\rho\alpha\varsigma - \text{ADMA } 3\text{ης } \eta\mu\acute{\epsilon}\rho\alpha\varsigma) / \text{ADMA } 1\text{ης } \eta\mu\acute{\epsilon}\rho\alpha\varsigma$ ].

**Γράφημα 41** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων ADMA και SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας



**Γράφημα 42** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ADMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας (ποσοστιαία μεταβολή)



### 8.9.1 Διαφορές στη μεταβολή ADMA&SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας αναφορικά με το βραδινό ύπνο

Ακολούθως εξετάσαμε τους διάφορους παράγοντες του ερωτηματολογίου σε σχέση με την παρατηρούμενη μεταβολή-μείωση των SDMA και ADMA.

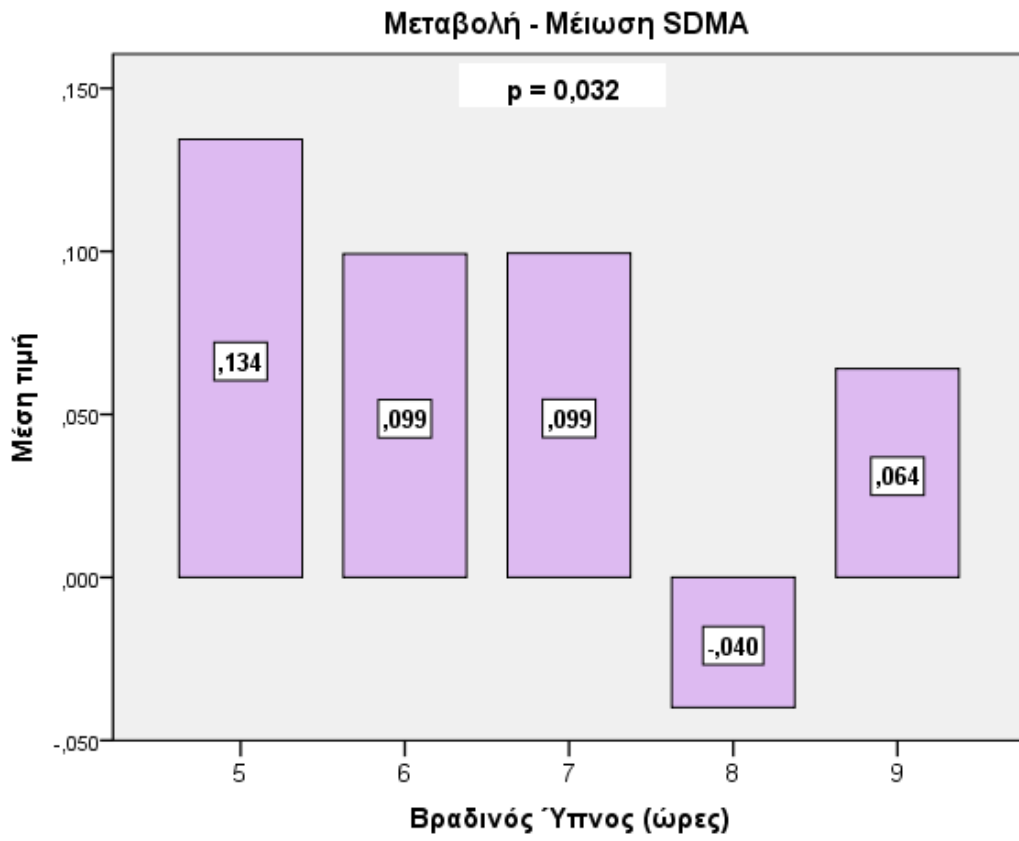
Έτσι, στο σύνολο των ασθενών δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά τόσο στη μεταβολή του SDMA όσο και του ADMA, ανάλογα με τις ώρες βραδινού ύπνου.

Αν όμως παραλείψουμε από την ανάλυση τον μοναδικό ασθενή που δήλωσε ότι κοιμάται 9 ώρες το βράδυ, οι 65 στους 66 ασθενείς κοιμούνται 5-8 ώρες. Σε αυτή την περίπτωση η μεταβολή της τιμής του SDMA, διαφέρει στατιστικώς σημαντικά ανάλογα με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών ( $p = 0,032$ ). Το ίδιο παρατηρείται και για την ποσοστιαία μεταβολή του SDMA ( $p = 0,009$ ).

**Πίνακας 24** Συσχέτιση επιπέδων ADMA- SDMA και ωρών βραδινού ύπνου

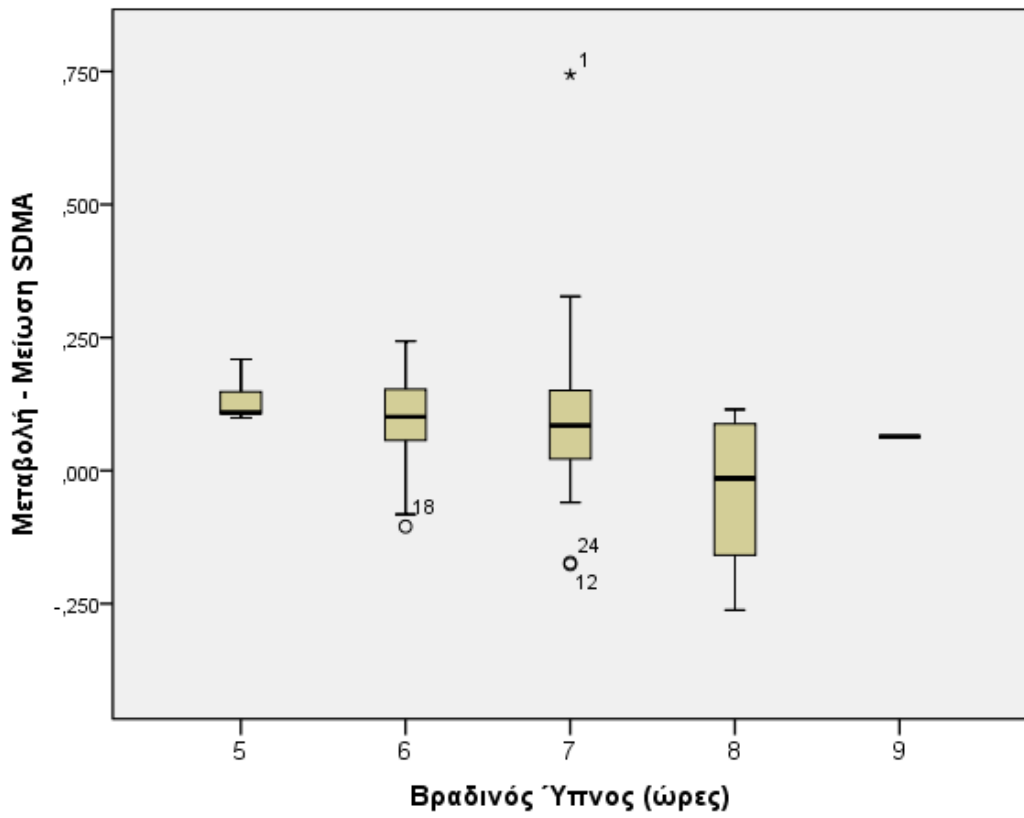
<b>Ώρες Ύπνου</b>	
	<b>p</b>
<b>Μεταβολή SDMA</b>	<b>0,032</b>
<b>Μεταβολή ADMA</b>	N.S.
<b>Μεταβολή SDMA %</b>	<b>0,009</b>
<b>Μεταβολή ADMA %</b>	N.S.

**Γράφημα 43** Ραβδόγραμμα μεταβολής ADMA και ωρών βραδινού ύπνου

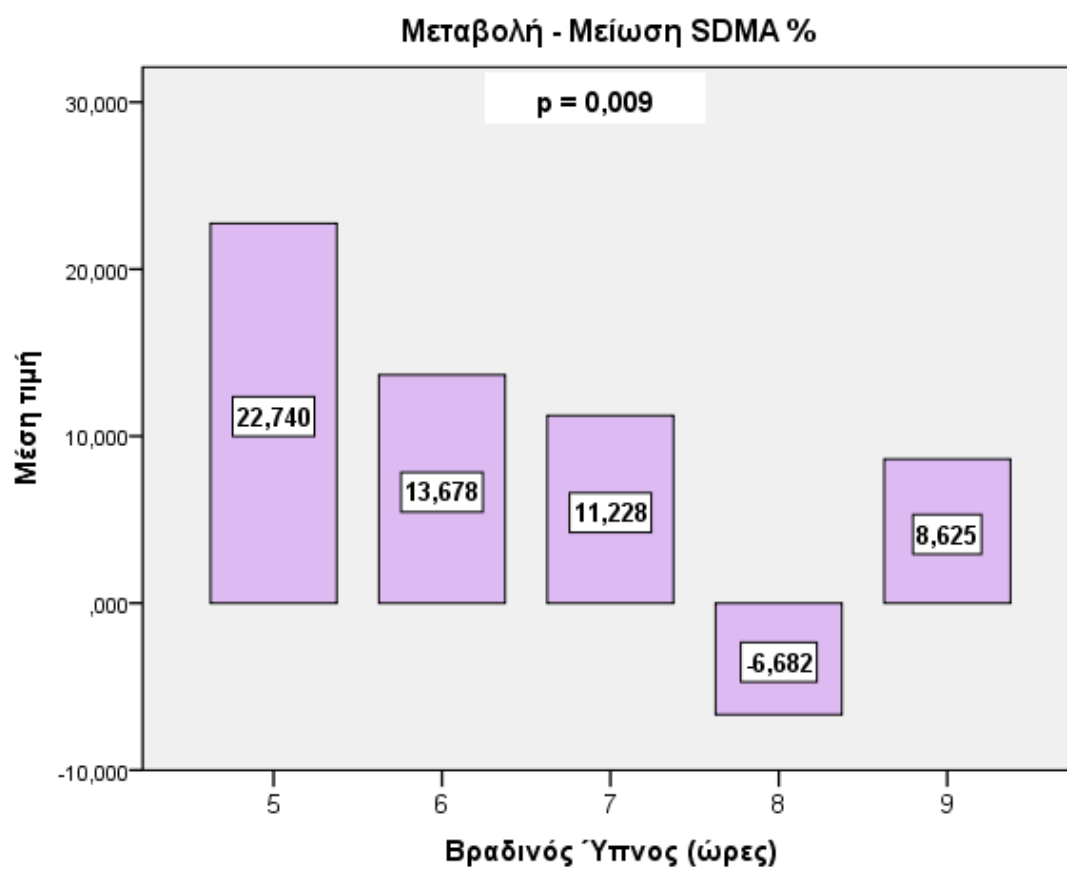




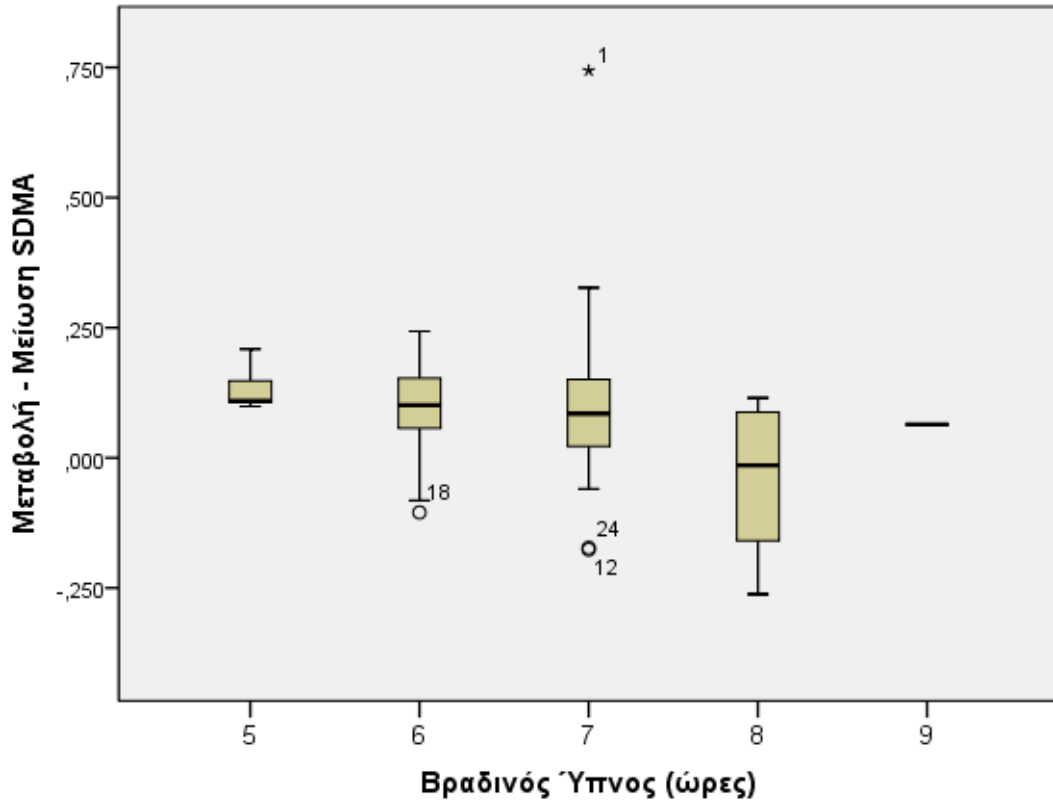
**Γράφημα 44** Θηκόγραμμα μεταβολής ADMA και ωρών βραδινού ύπνου



**Γράφημα 45** Ραβδόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου

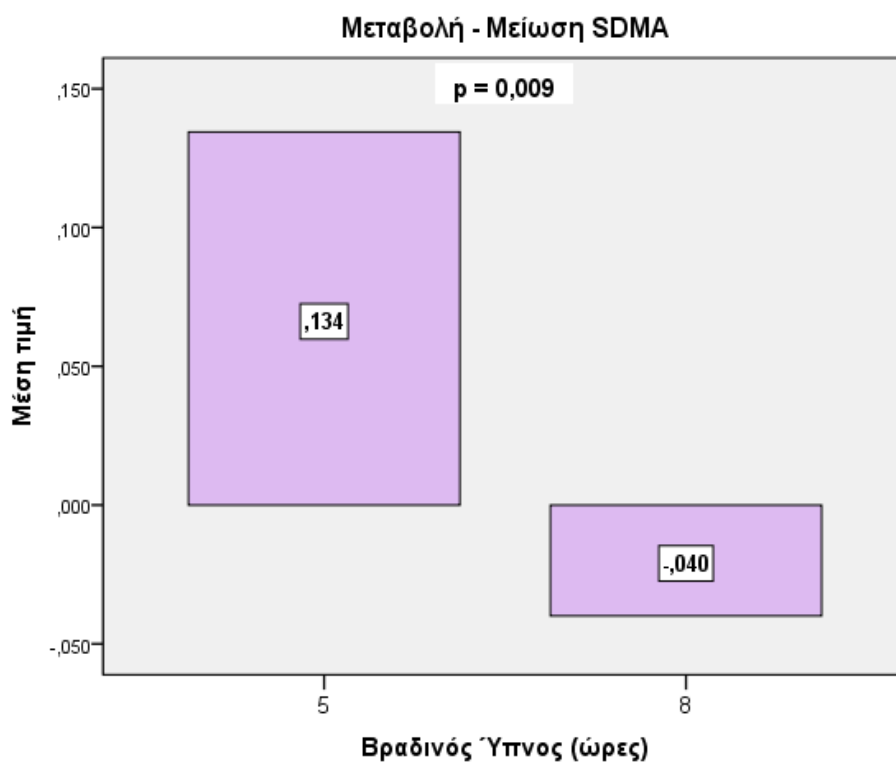


**Γράφημα 46** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου

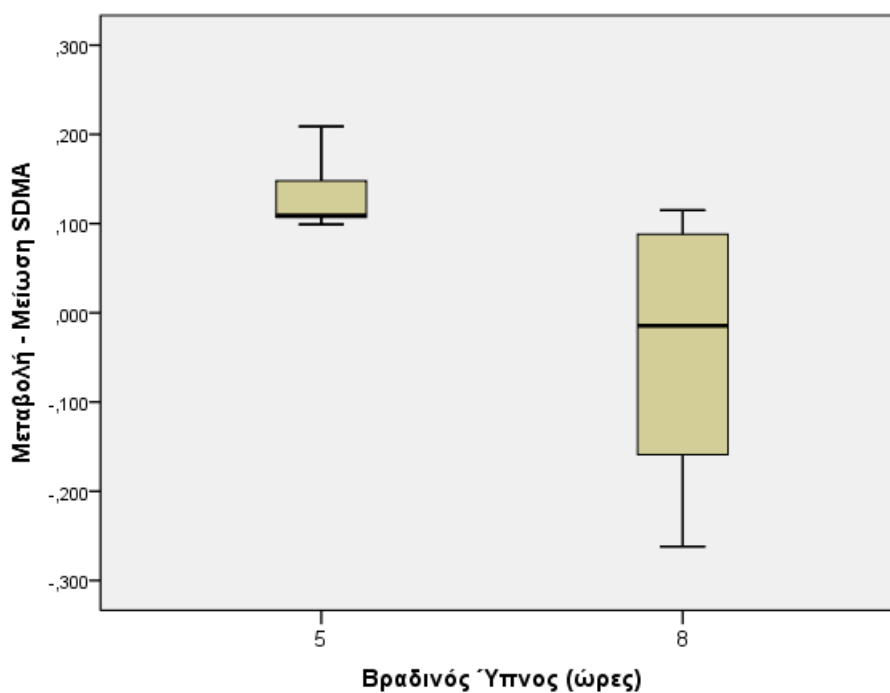


Η διαφορά στην μεταβολή - μείωση του SDMA, παρατηρείται μεταξύ των ασθενών που κοιμούνται 5 ώρες το βράδυ και αυτών που κοιμούνται 8 ώρες το βράδυ, όπου και παρατηρείται αύξηση του SDMA ( $p = 0,009$ ). Επίσης διαφορά στη μεταβολή - μείωση του SDMA παρατηρείται ανάμεσα στους ασθενείς που κοιμούνται 6 και 8 ώρες ( $p = 0,006$ ), αλλά και μεταξύ αυτών που κοιμούνται 7 και 8 ώρες ( $p = 0,014$ ).

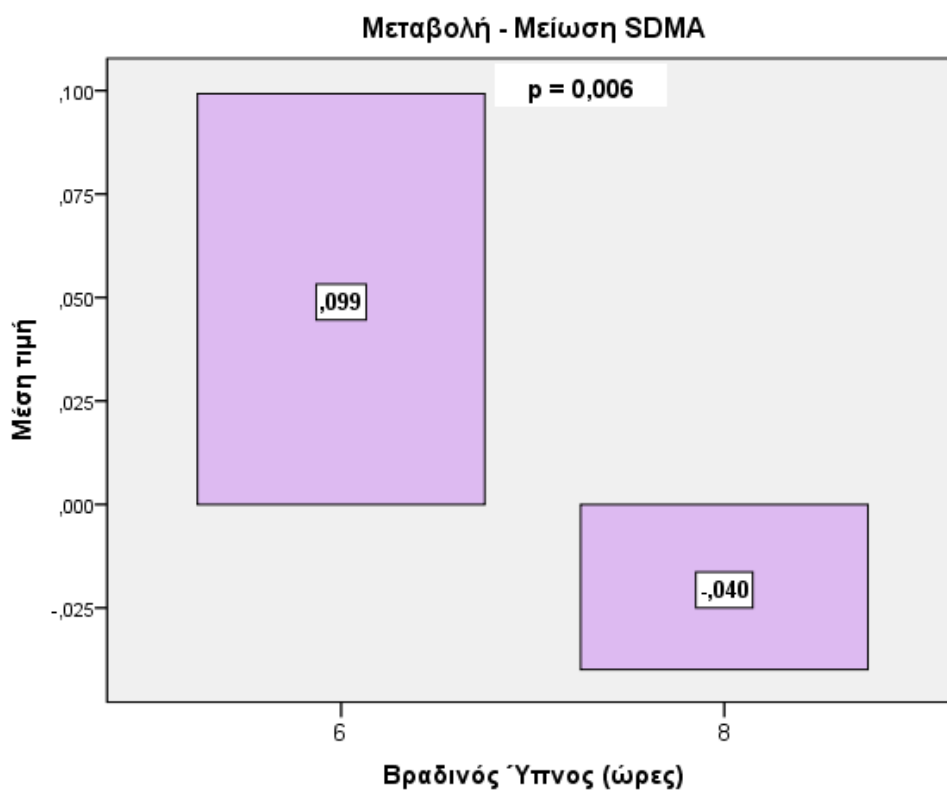
**Γράφημα 47** Ραβδόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



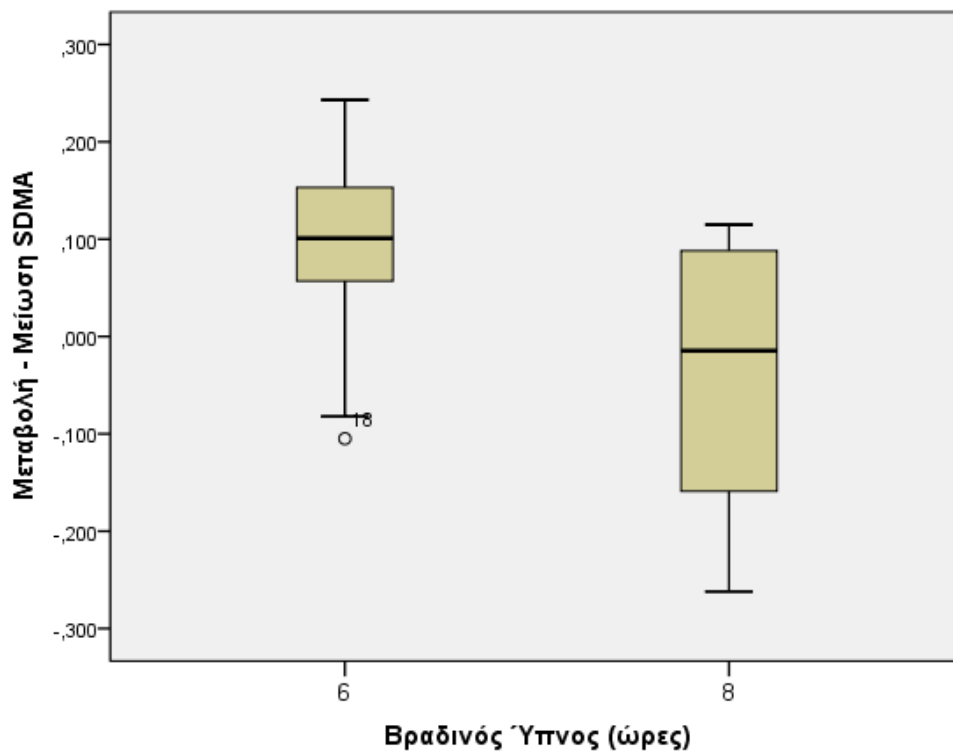
**Γράφημα 48** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



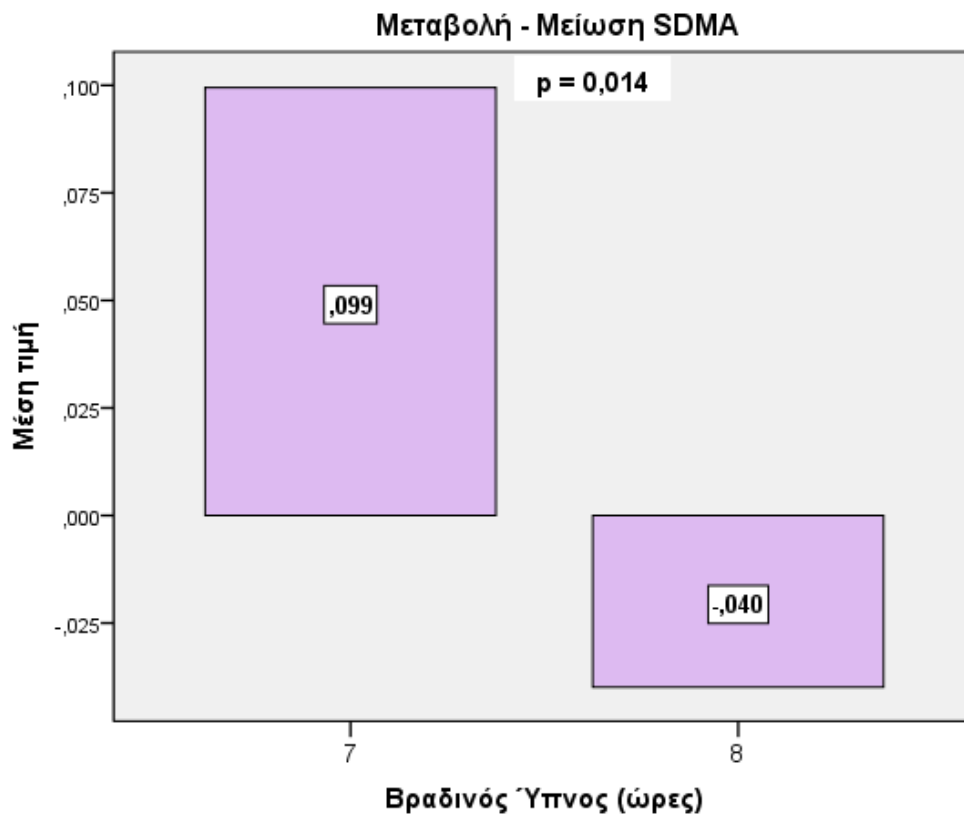
**Γράφημα 49** Ραβδόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



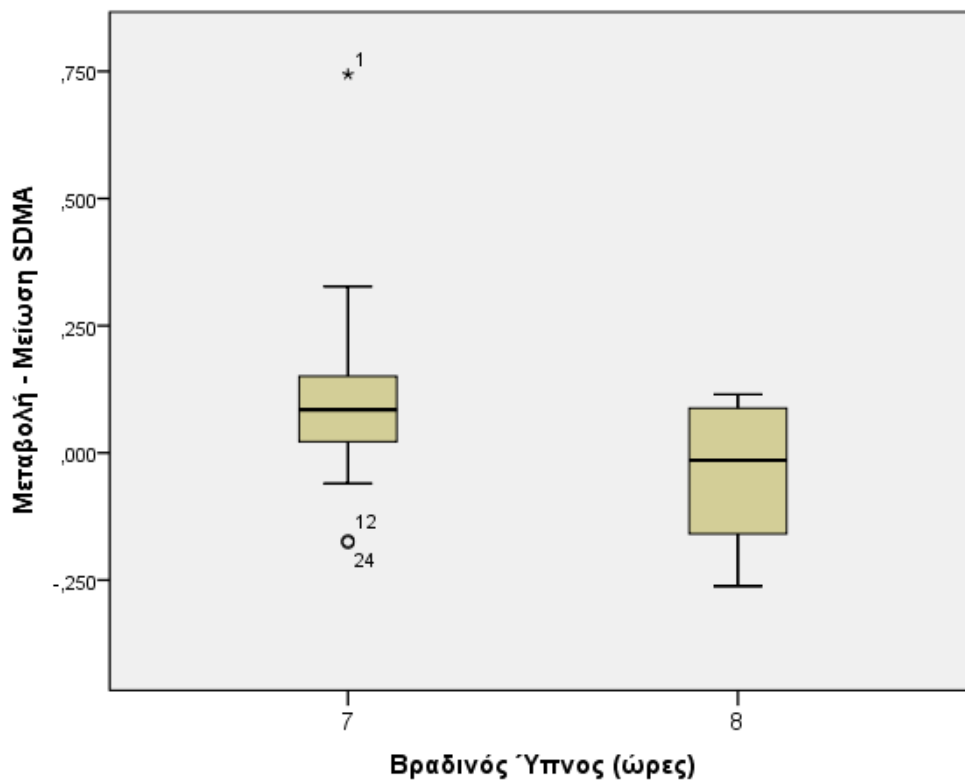
**Γράφημα 50** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και βραδινού ύπνου



**Γράφημα 51** Ραβδόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



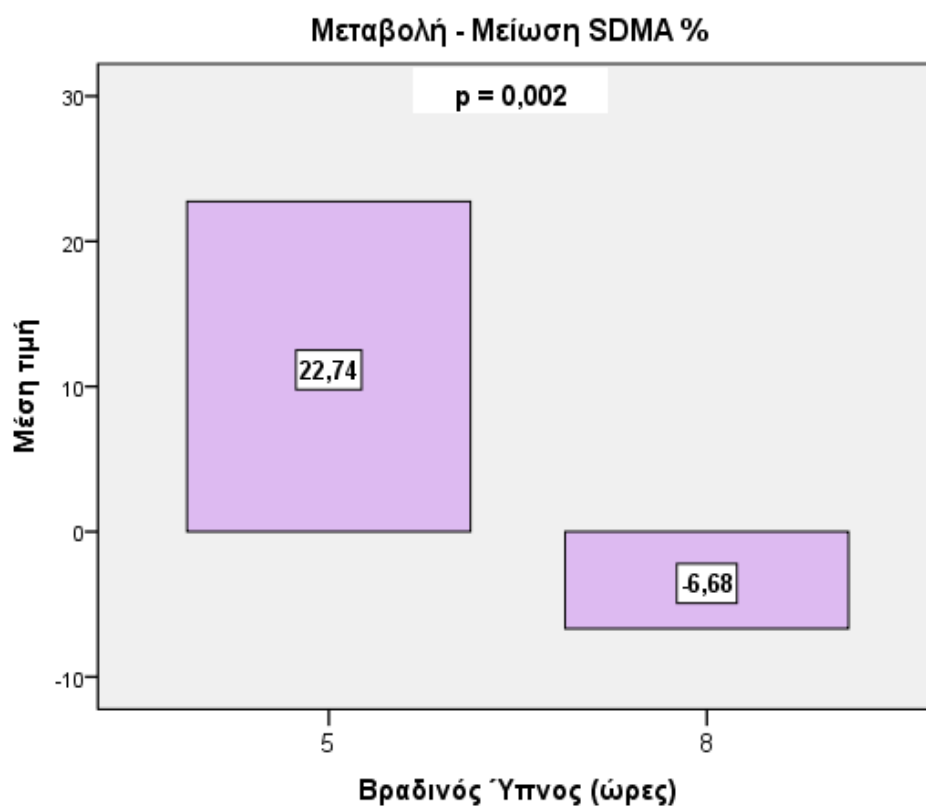
**Γράφημα 52**Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



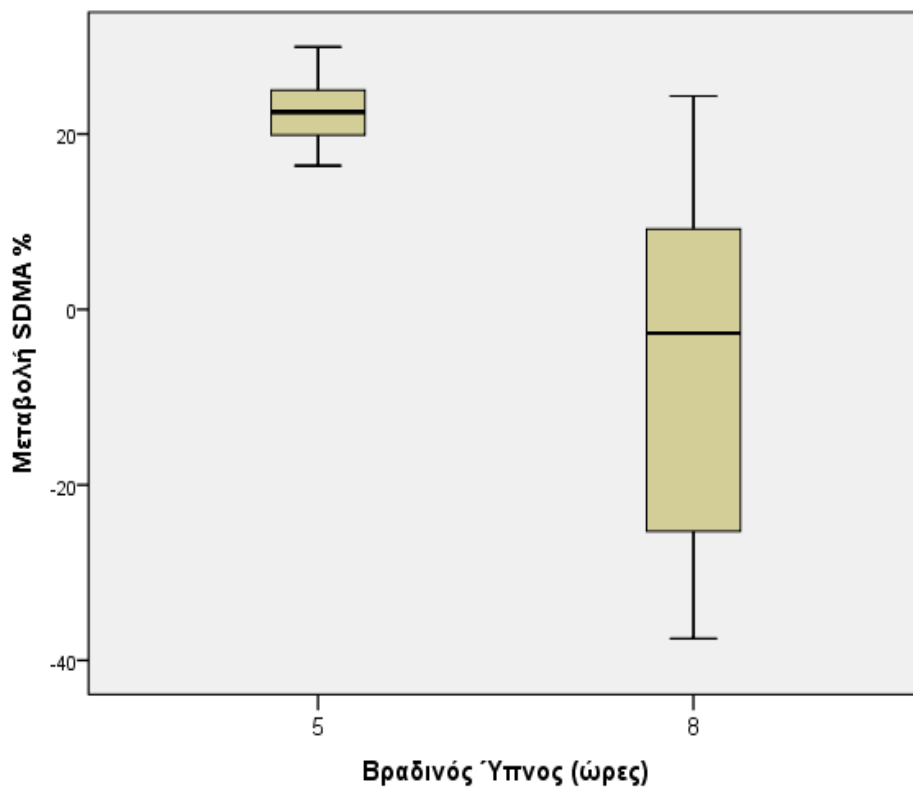
Αντίστοιχες διαφορές σημειώνονται και όσον αφορά την ποσοστιαία μεταβολή - μείωση του SDMA, ανάλογα με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών.



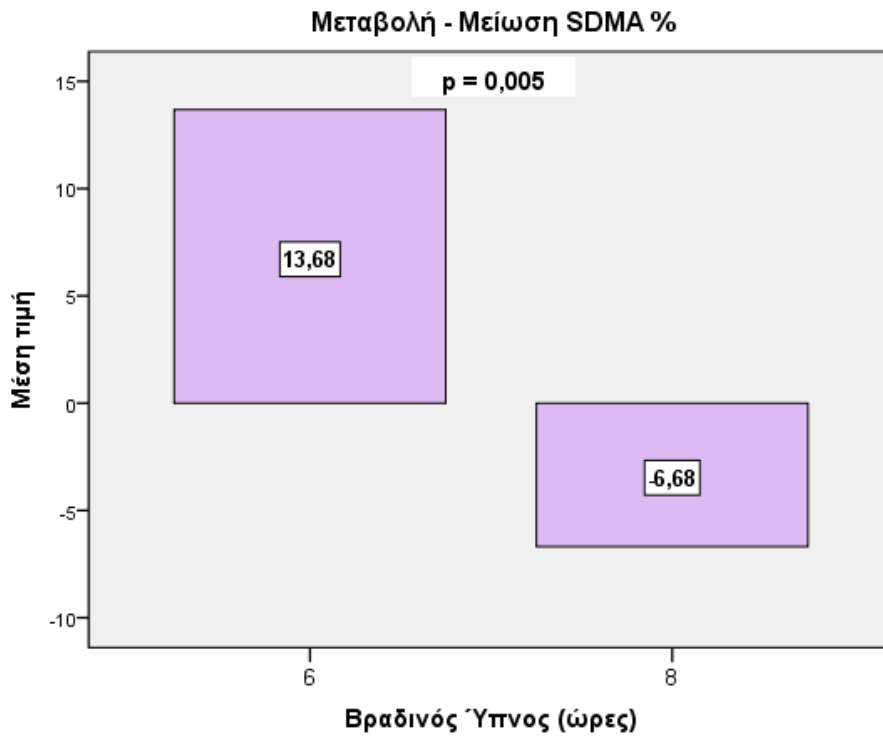
**Γράφημα 53** Ραβδόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)



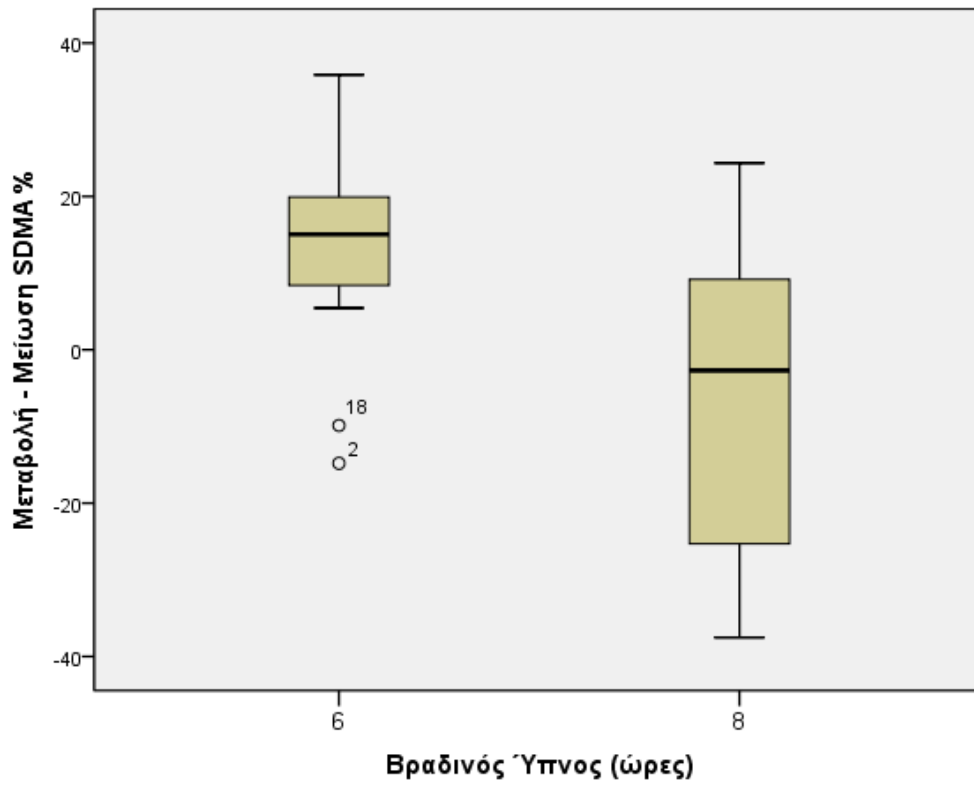
**Γράφημα 54** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)



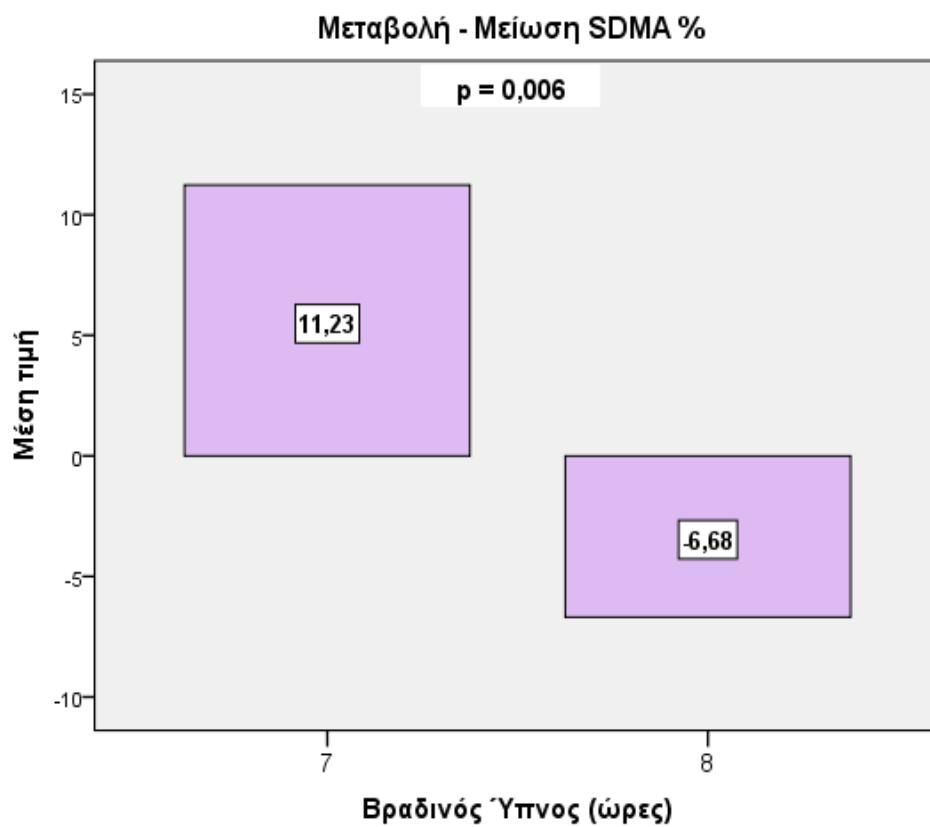
**Γράφημα 55** Ραβδόγραμμα μεταβολής SDMA και ωρών βραδινού ύπνου  
(ποσοστιαία μεταβολή)



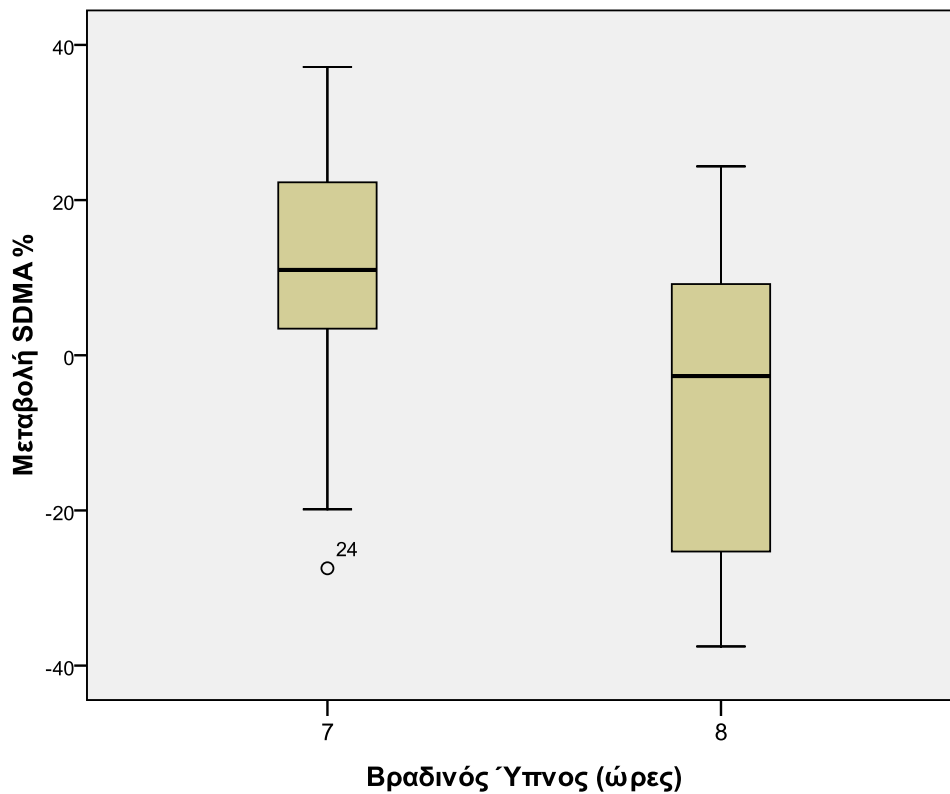
**Γράφημα 56** Θηκόγραμμα μεταβολής SDMA και ωρών βραδινού ύπνου  
(ποσοστιαία μεταβολή)



**Γράφημα 57** Ραβδόγραμμα μεταβολής SDMA και βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)

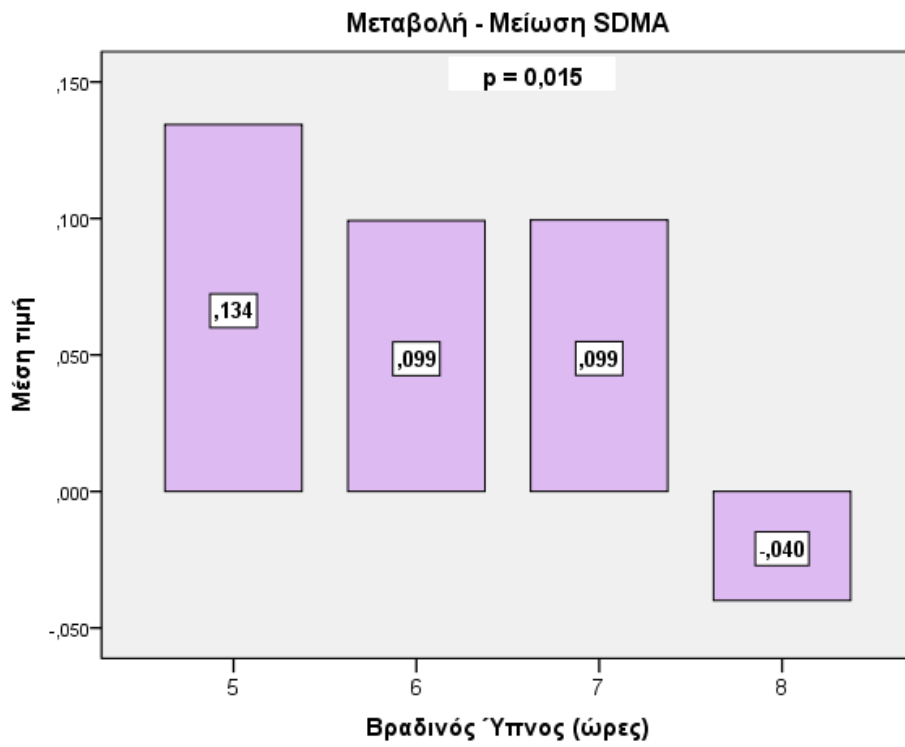


**Γράφημα 58** Θηκόγραμμα μεταβολής SDMA και βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)

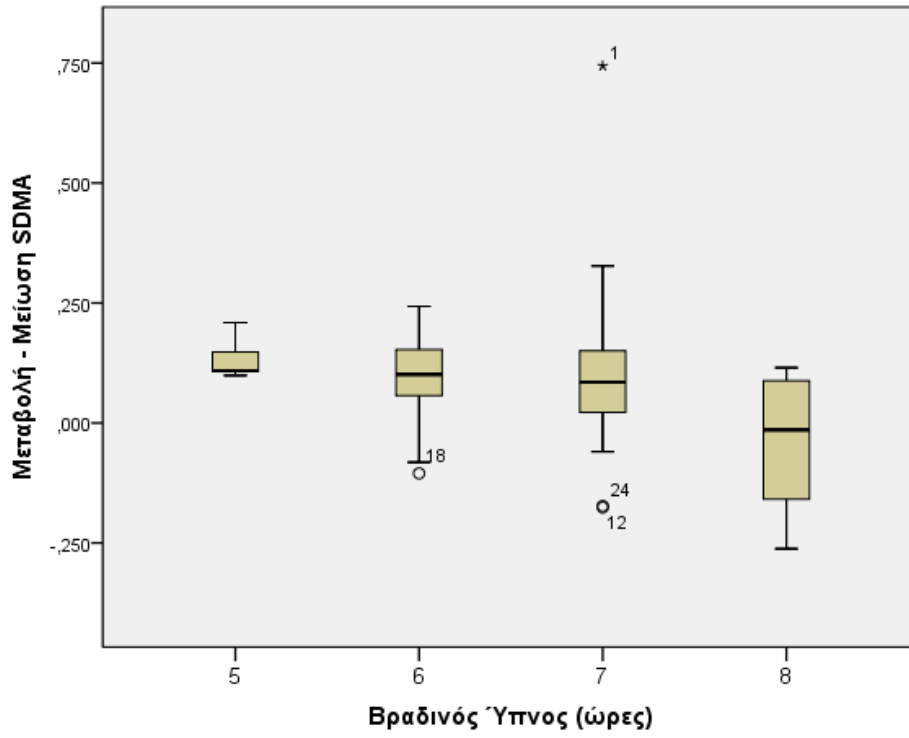


Τέλος, αν παραλείψουμε τον μοναδικό ασθενή που δήλωσε ότι κοιμάται 9 ώρες κάθε βράδυ, η μεταβολή - μείωση του SDMA διαφέρει στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα ανάλογα με τις ώρες ύπνου των ασθενών ( $p = 0,015$ ). Η αντίστοιχη τιμή για την ποσοστιαία μεταβολή είναι  $p = 0,001$ .

**Γράφημα 59** Ραβδόγραμμα μεταβολής SDMA και ωρών βραδινού ύπνου

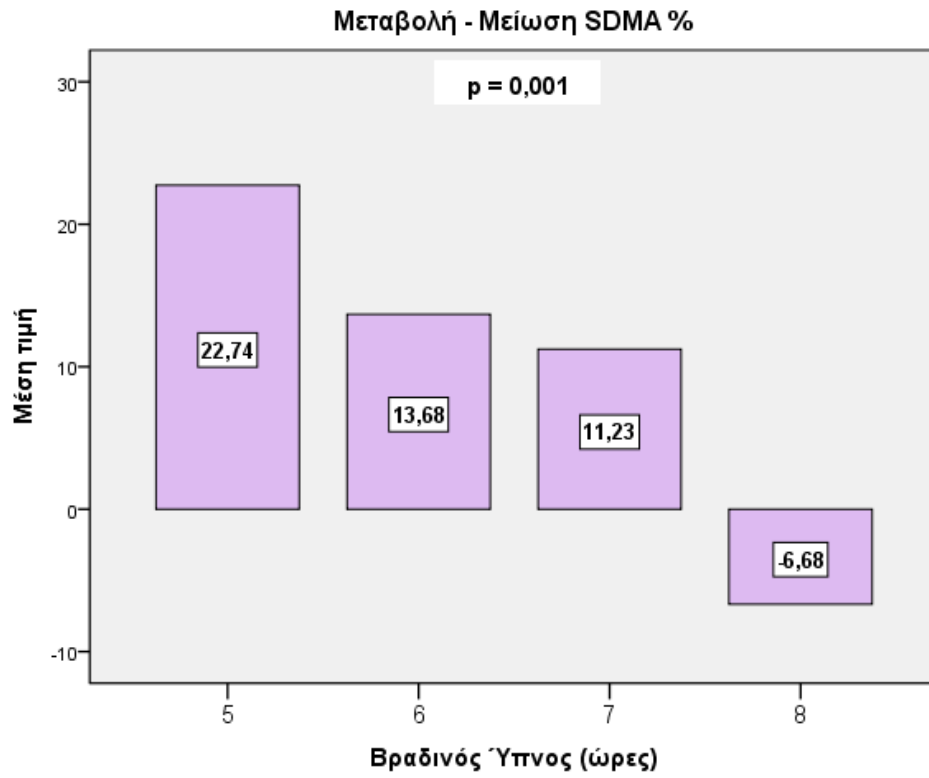


**Γράφημα 60** Θηκόγραμμα μεταβολής ωρών SDMA και βραδινού ύπνου

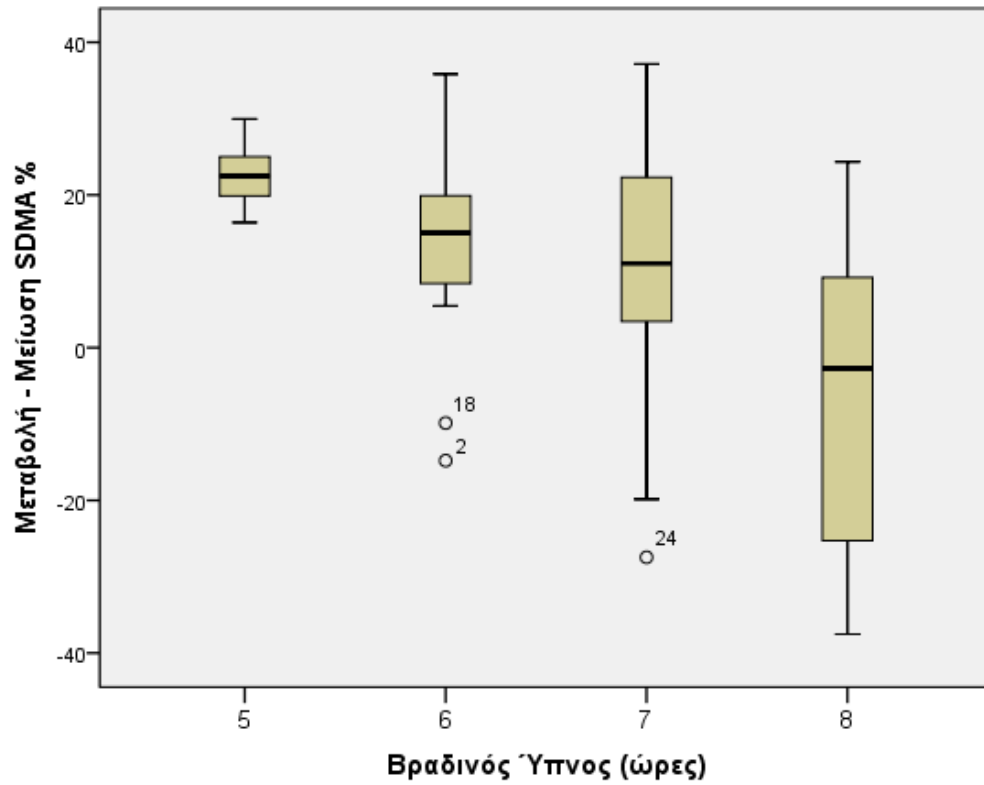




**Γράφημα 61** Ραβδόγραμμα μεταβολής SDMA και ωρών βραδινού ύπνου  
(ποσοστιαία μεταβολή)



**Γράφημα 62** Θηκόγραμμα μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)



## 8.10 Συσχετίσεις των δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά και ώρες βραδινού ύπνου

Πίνακας 25 Συσχετίσεις δεικτών με βιομετρικά χαρακτηριστικά και συνήθειες

### Μεταβολή - Μείωση Δεικτών & Βιομετρικά χαρακτηριστικά, Συνήθειες

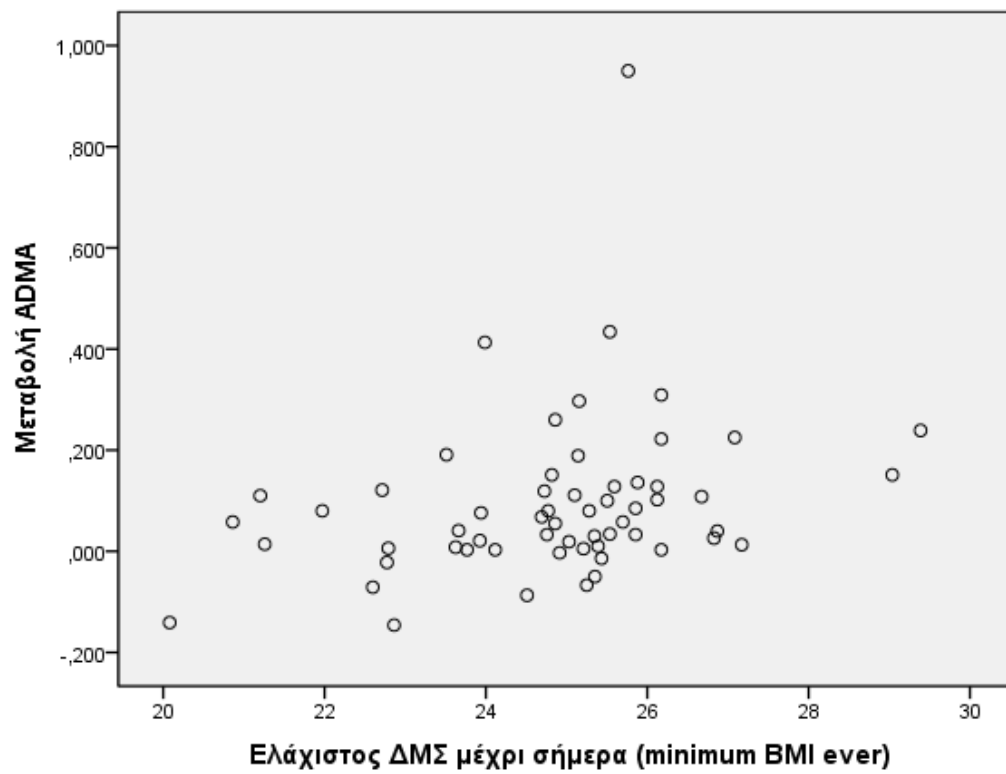
	Ελάχιστος ΔΜΣ	Ώρες Ύπνου
<b>ADMA μεταβολή</b>	+0,336 ( <b>p = 0,009</b> )	-
<b>SDMA μεταβολή</b>	-	-0,368 ( <b>p = 0,002</b> )
<b>ADMA ποσοστιαία μεταβολή</b>	+0,262 ( <b>p = 0,045</b> )	-
<b>SDMA ποσοστιαία μεταβολή</b>	-	-0,407 ( <b>p = 0,001</b> )

Όπως προκύπτει από την ανάλυση, η μεταβολή-μείωση ADMA συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με θετική συσχέτιση με το ελάχιστο, κατά δήλωση των ασθενών ΔΜΣ ( $r = +0,366$ ,  $p = 0,009$ ). Το ίδιο συμβαίνει και με την ποσοστιαία μεταβολή του ADMA ( $r = +0,262$ ,  $p = 0,045$ ). Στην πρώτη περίπτωση η συσχέτιση έχει μέτρια ισχύ ενώ στη δεύτερη η ισχύς είναι ασθενής.

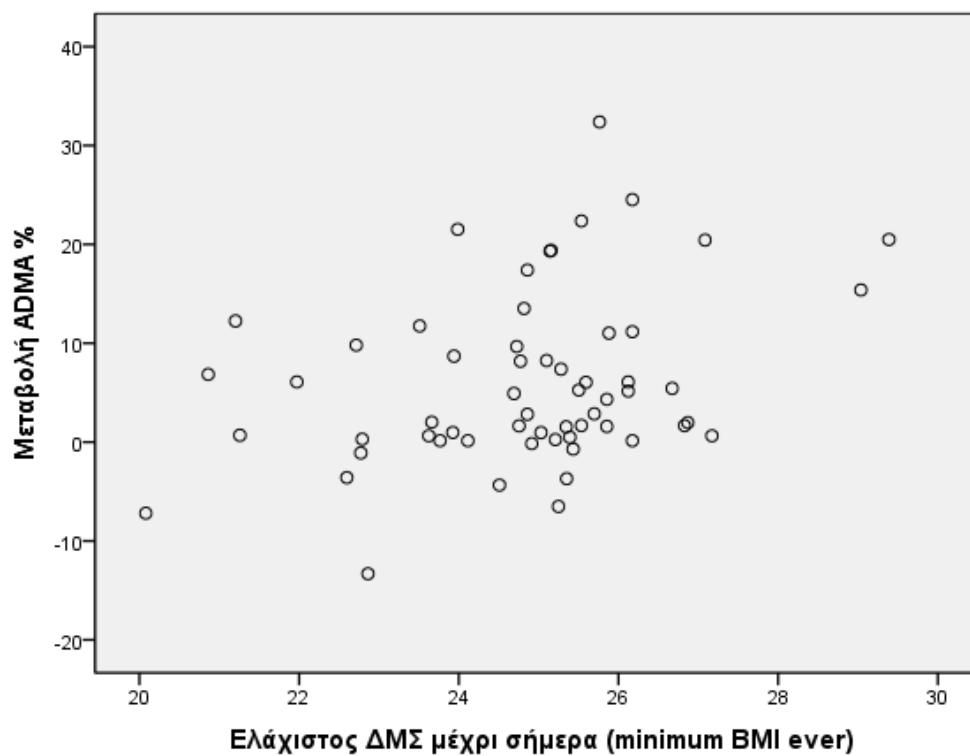
Όσον αφορά το SDMA, μεταβολή-μείωσή του συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά, με αρνητική συσχέτιση, με τις ώρες βραδινού ύπνο των ασθενών ( $r = -0,368$ ,  $p = 0,002$ ). Στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση με τις ώρες ύπνου των ασθενών, εμφανίζει και η ποσοστιαία μεταβολή του SDMA ( $r = -0,407$ ,  $p = 0,001$ ).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι ασθενείς με υψηλότερο ελάχιστο ΔΜΣ εμφανίζουν μεγαλύτερη μεταβολή-μείωση ADMA, ενώ όσοι κοιμούνται λιγότερες ώρες το βράδυ έχουν μεγαλύτερη μεταβολή-μείωση του SDMA.

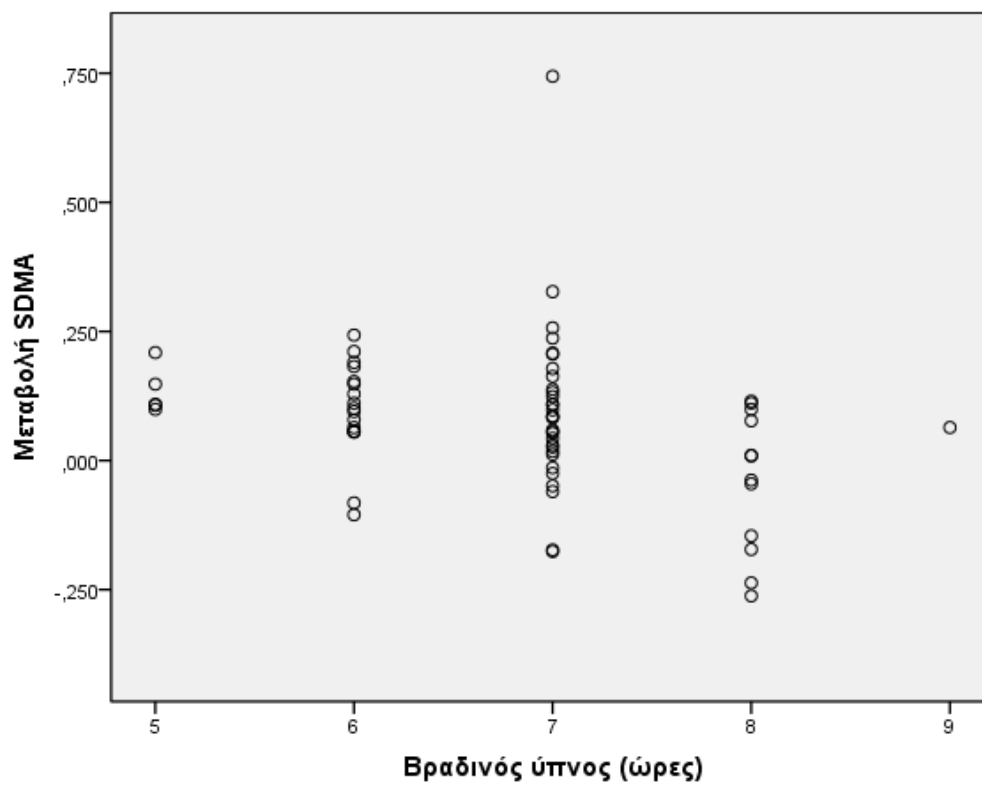
**Γράφημα 63** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων ADMA και ελάχιστο ΔΜΣ



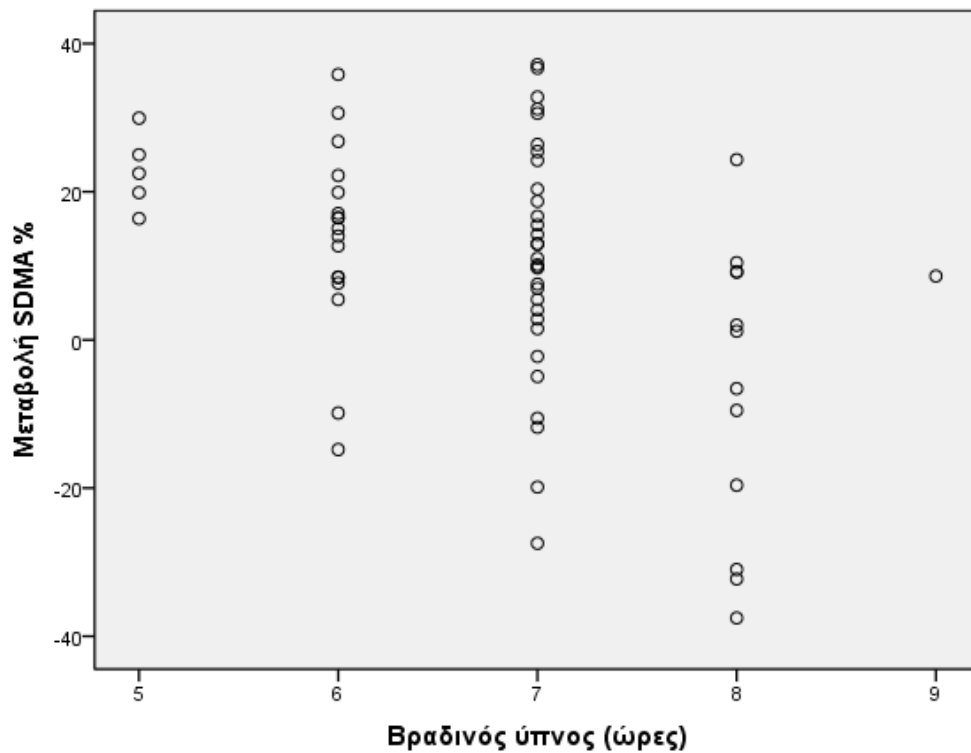
**Γράφημα 64** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων ADMA και ελάχιστο ΔΜΣ (ποσοστιαία μεταβολή)



**Γράφημα 65** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου

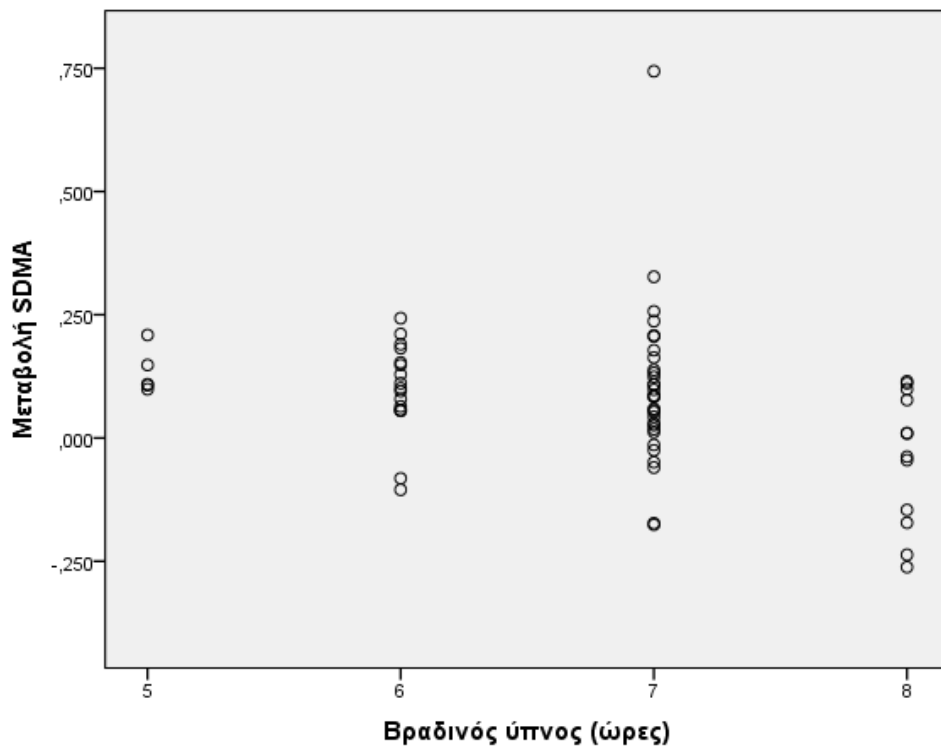


**Γράφημα 66** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου (ποσοστιαία μεταβολή)



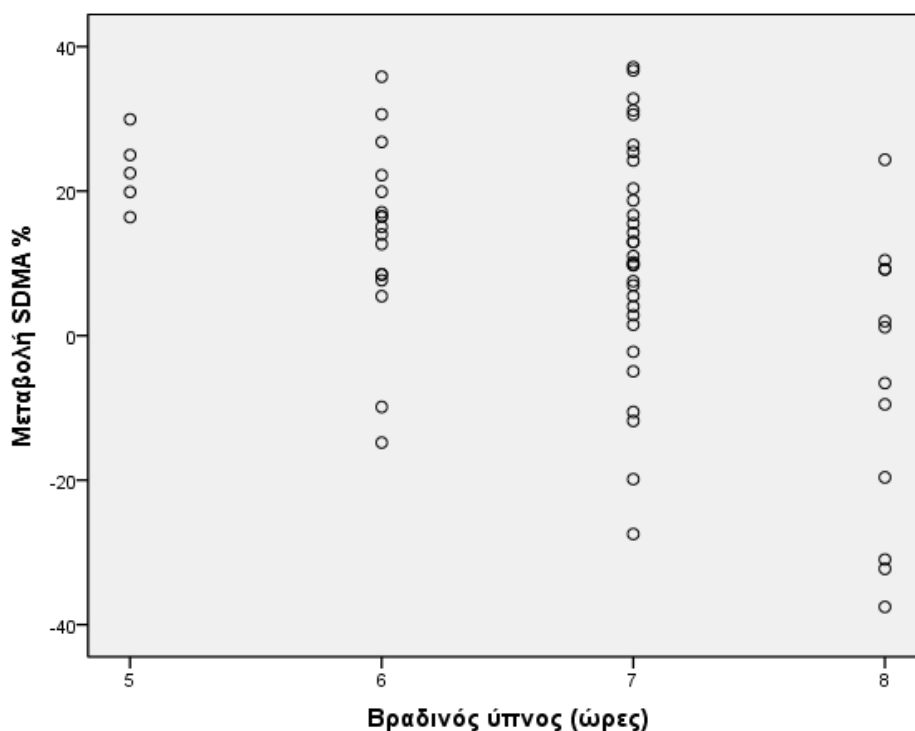
Παραλείποντας από την ανάλυση, τον μοναδικό ασθενή που δήλωσε 9 ώρες βραδινού ύπνου, προκύπτει και πάλι στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στις ώρες ύπνου των ασθενών και τη μεταβολή-μείωση του SDMA ( $r = -0,369$ ,  $p = 0,002$ ) αλλά την ποσοστιαία μεταβολή SDMA ( $r = -0,410$ ,  $p = 0,001$ ).

**Γράφημα 67** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου





**Γράφημα 68** Διάγραμμα διασποράς μεταβολής επιπέδων SDMA και ωρών βραδινού ύπνου



### 8.11 Μείωση / Αύξηση ADMA&SDMA – Διαχωρισμός σε ομάδες

Όπως περιγράψαμε προτύτερα, και οι 4 βιοχημικοί δείκτες εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική μείωση ( $p < 0,001$ ) ανάμεσα στην 1η ημέρα (εισαγωγή) και την 3η ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο.

Παρόλα αυτά, παρατηρούμε ότι η τιμή του SDMA, κατά την 3η ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο, αντί να παρουσιάσει μείωση, αυξήθηκε σε 14 από τους ασθενείς. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τις τιμές του ADMA σε 10 από τους 66 ασθενείς.

Με γνώμονα τα παραπάνω, αποφασίσαμε να χωρίσουμε τους ασθενείς σε 2 ομάδες, σε μια προσπάθεια να ανιχνεύσουμε τους παράγοντες που συμβάλουν στην αύξηση των συγκεκριμένων βιομετρικών δεικτών.

**Πίνακας 26** Καταγραφή Μείωσης και Αύξησης επιπέδων ADMA και SDMA-Συσχετίσεις

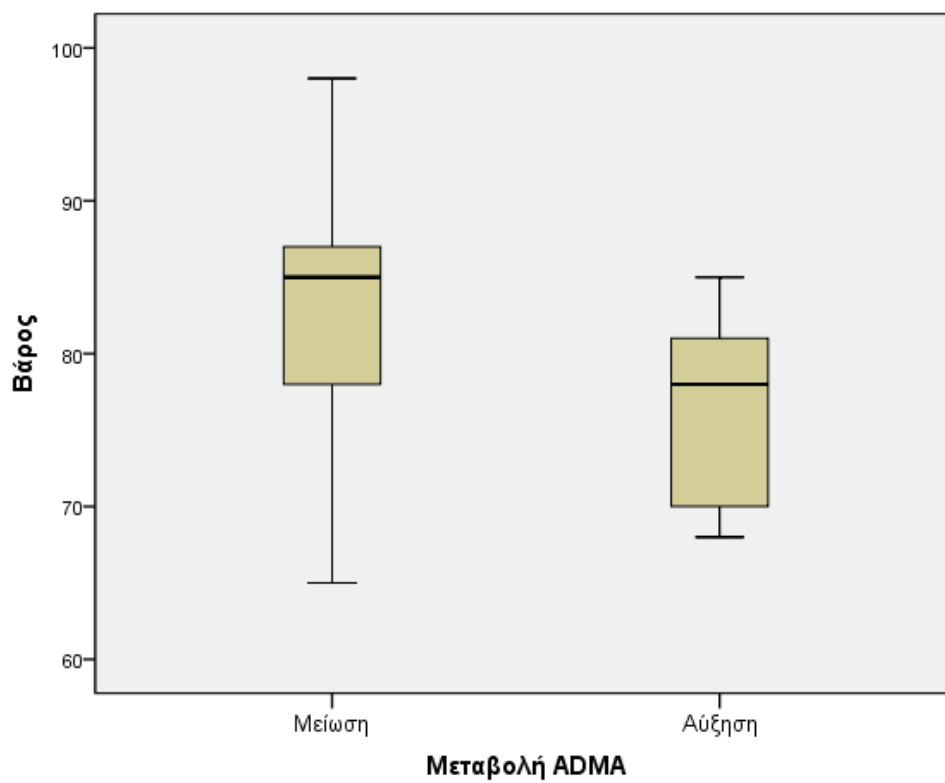
	<b>Μείωση ADMA</b>	<b>Αύξηση ADMA</b>	<b>p</b>
Βάρος (kg)	82,45 ± 7,654	76,44 ± 6,307	<b>0,025</b>
ΜέγιστοΒάρος (kg)	84,16 ± 7,885	79,56 ± 6,444	<b>0,030</b>
ΕλάχιστοΒάρος (kg)	77,27 ± 7,634	69,11 ± 8,146	<b>0,015</b>
Ύψος (m)	1,757 ± 0,058	1,703 ± 0,052	<b>0,022</b>
	<b>ΜείωσηSDMA</b>	<b>ΑύξησηSDMA</b>	
Βραδινός ύπνος (ώρες)	6,67 ± 0,879	7.29 ± 0,726	<b>0,016</b>

Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή τόσο του τρέχοντος Βάρους, όσο και του μέγιστου και ελάχιστου Βάρους στο οποίο έφτασαν ποτέ οι ασθενείς κατά δήλωσή τους, διαφέρει στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με μείωση του ADMA και σε αυτούς με αύξηση της τιμής του συγκεκριμένου δείκτη, την 3η ημέρα ( $p = 0,025$ ,  $p = 0,030$  και  $p = 0,015$  αντιστοίχως).

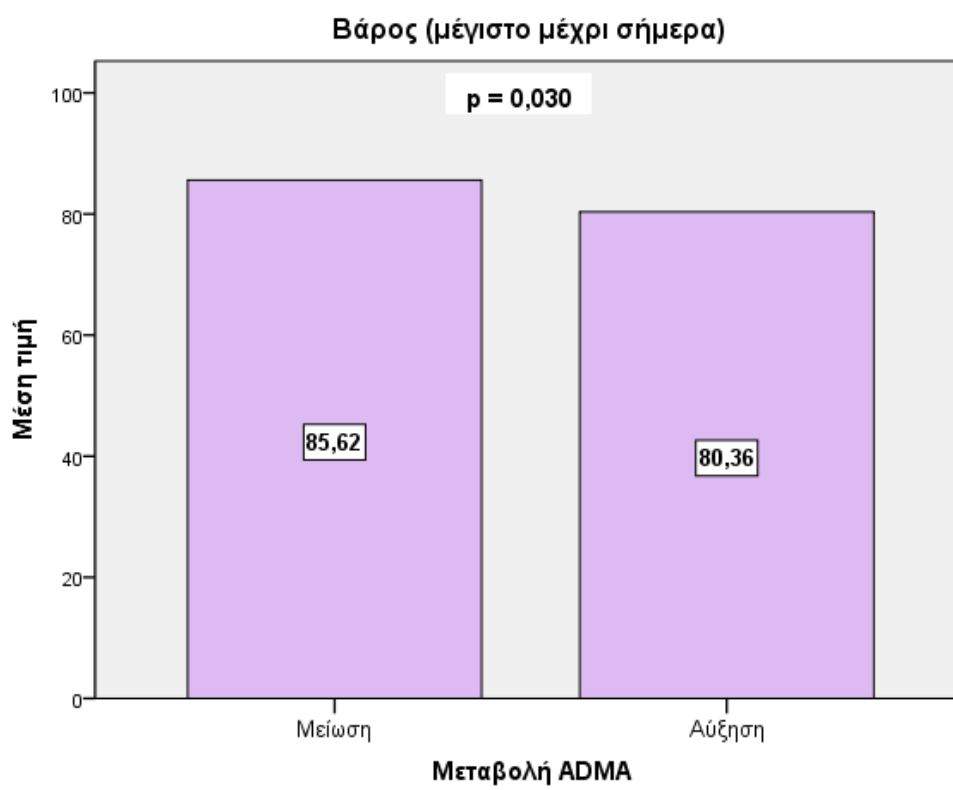
Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που παρουσίασαν αύξηση του ADMA, είχαν μικρότερο τρέχον, μέγιστο και ελάχιστο Βάρος σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους η τιμή του ADMA μειώθηκε. Επίσης οι ασθενείς με αύξηση του ADMA, ήταν κατά μέσο όρο κοντότεροι από τους ασθενείς με μείωση του ADMA ( $p = 0,022$ ).

Όσον αφορά το SDMA, οι ασθενείς στους οποίους η τιμή του αυξήθηκε την τρίτη ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο, κοιμούνται κατά μέσο όρο περισσότερο σε σχέση με όσους η τιμή του δείκτη μειώθηκε.

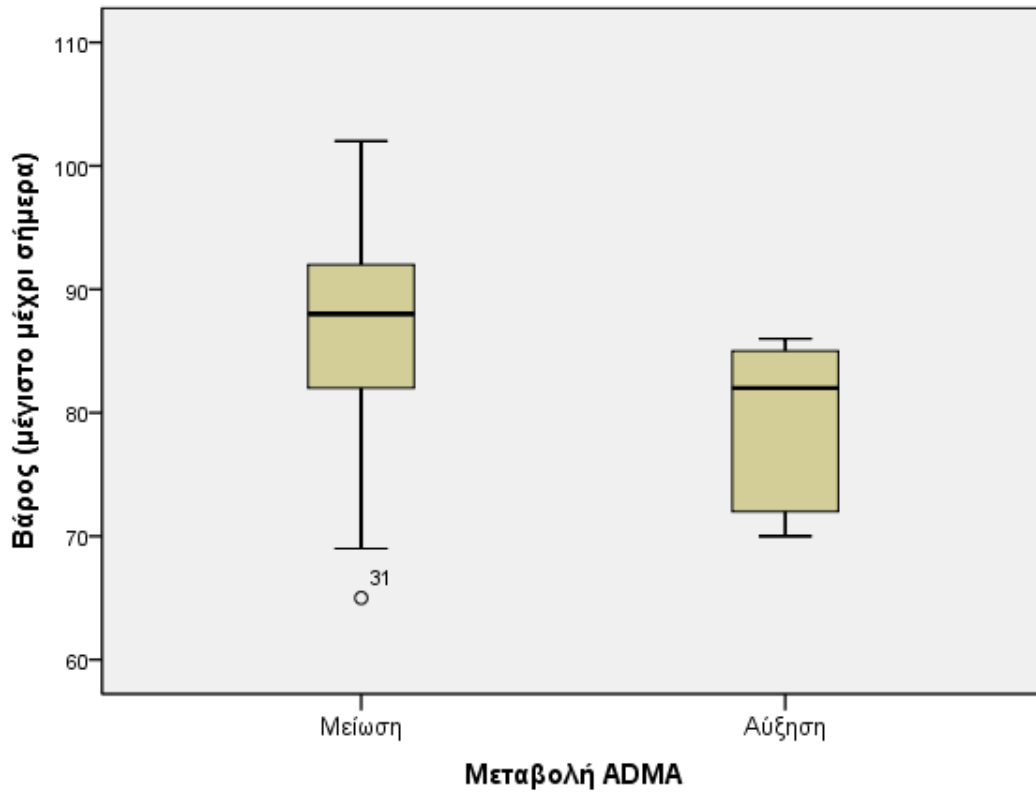
**Γράφημα 69** Θηκόγραμμα μείωσης αύξησης επιπέδωνADMA και βάρους



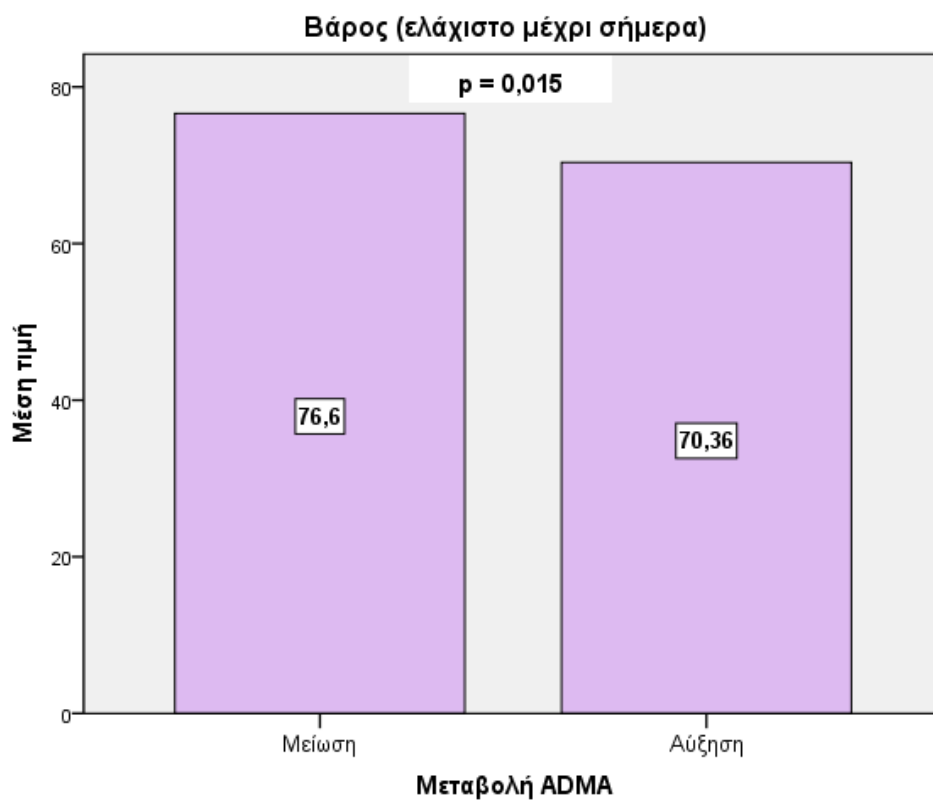
**Γράφημα 70** Ραβδόγραμμα μείωσης αύξησης επιπέδων ADMA και βάρους



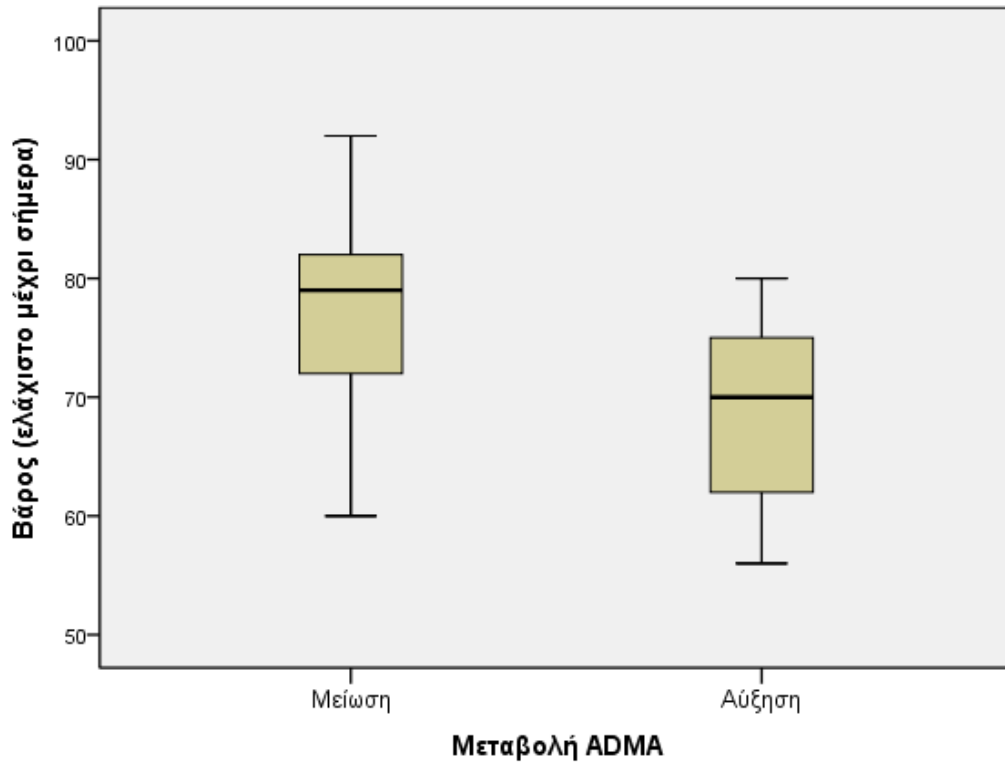
**Γράφημα 71**Θηκόγραμμα συσχετισμού βάρους και μείωσης αύξησης επιπέδων ADMA



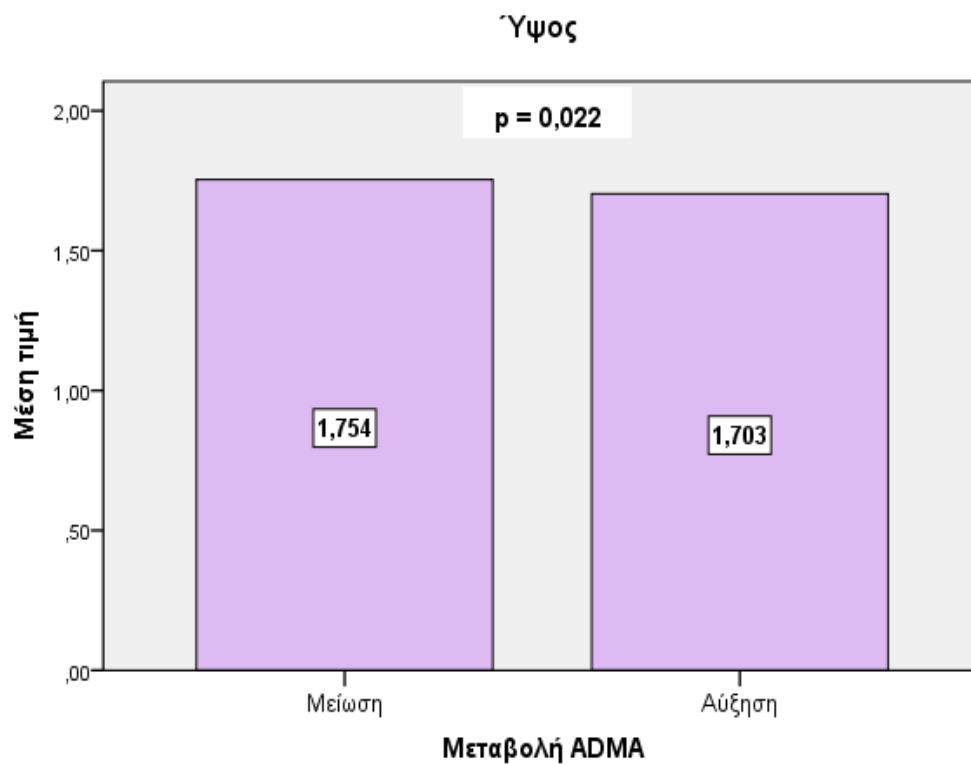
**Γράφημα 72** Ραβδόγραμμα συσχέτισμού βάρους και μείωσης-αύξησης ADMA



**Γράφημα 73** Θηκόγραμμα συσχετισμού βάρους και μείωσης-αύξησης επιπέδων ADMA

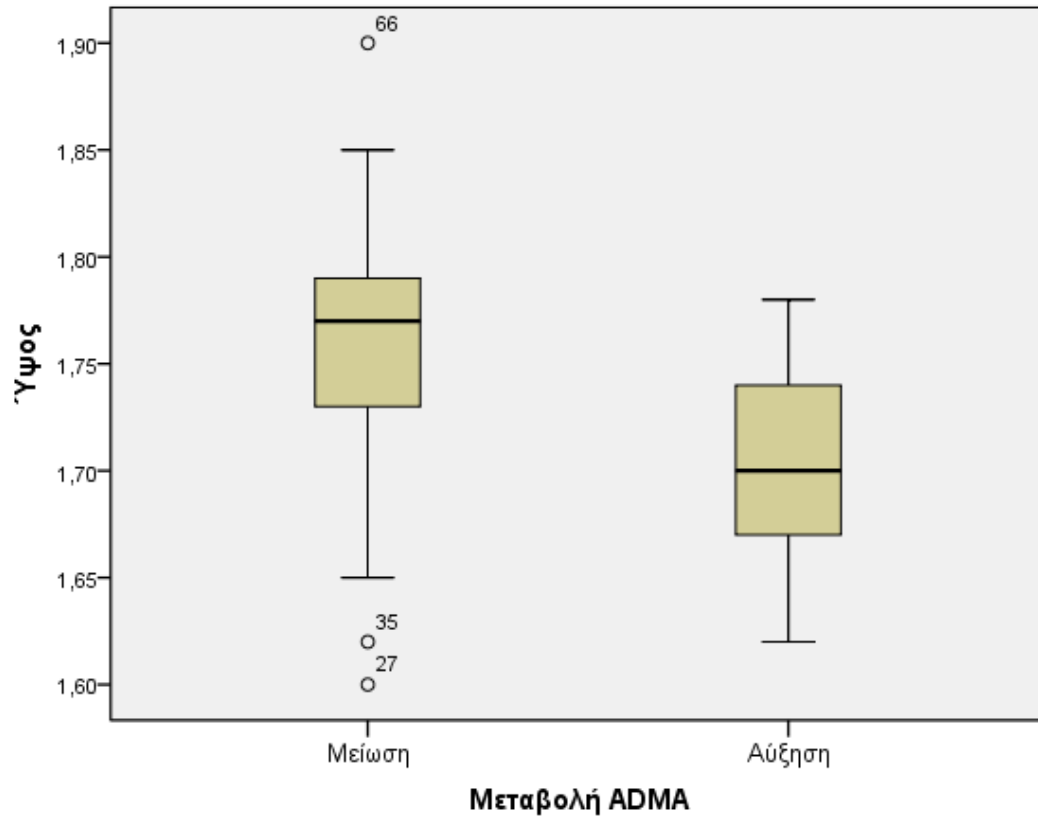


**Γράφημα 74** Ραβδόγραμμα συσχετισμού ύψους και μείωσης αύξησης ADMA

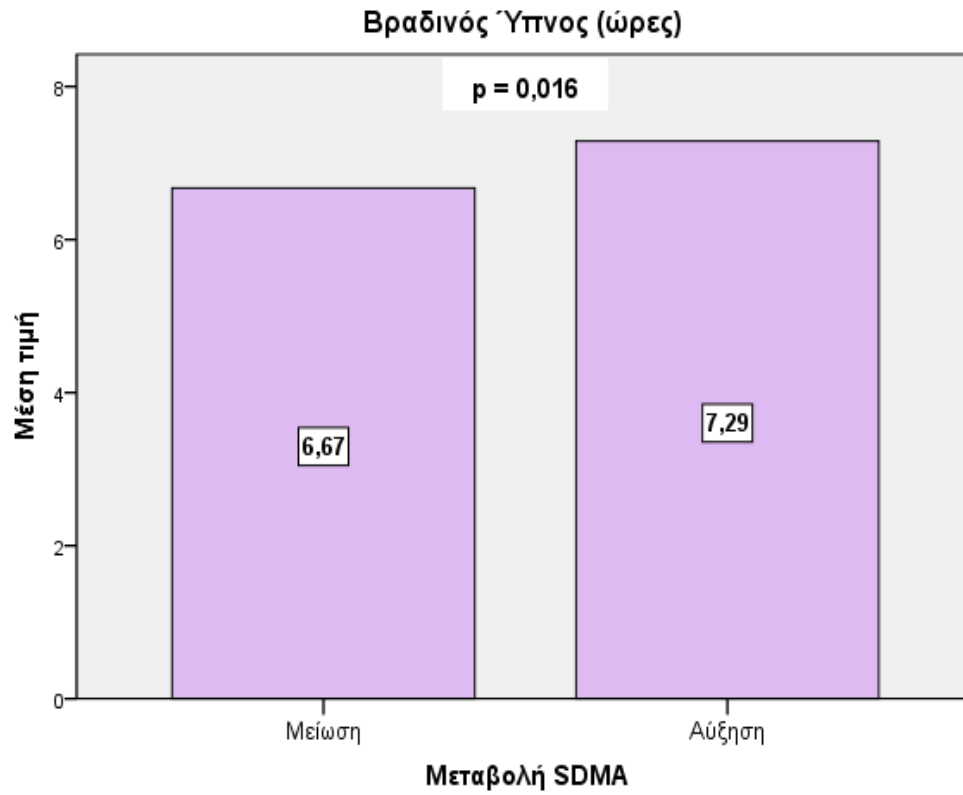




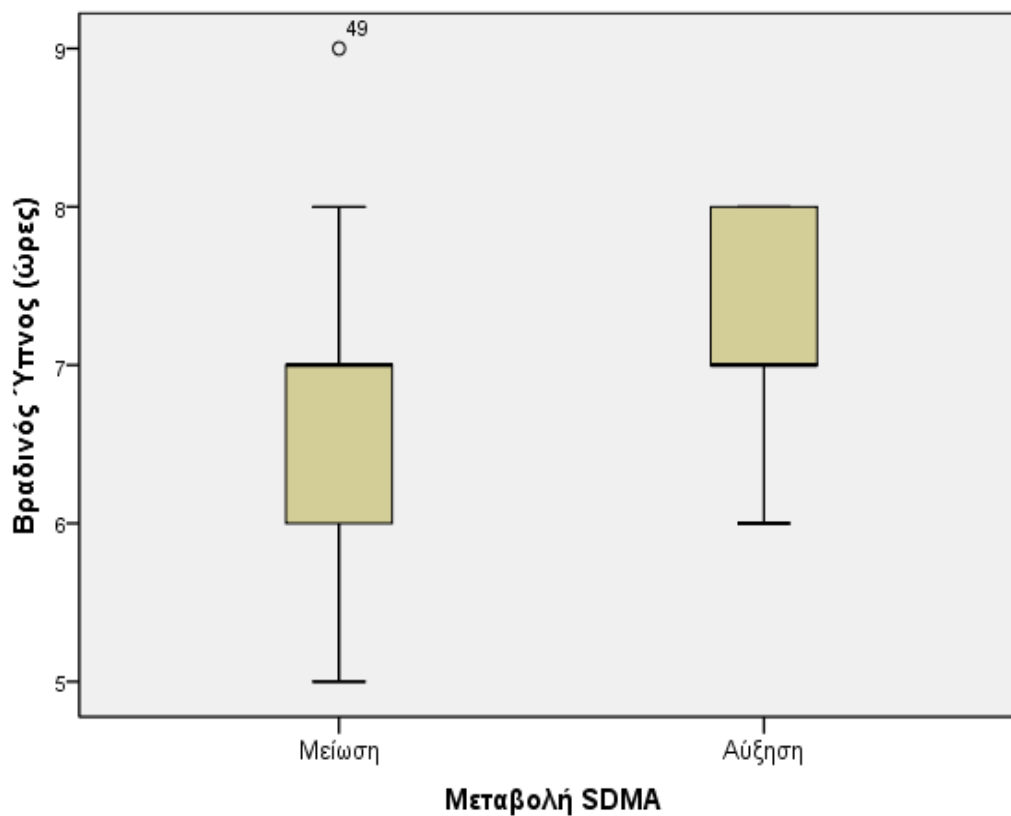
**Γράφημα 75**Θηκόγραμμα συσχετισμού ύψους και μείωσης-αύξησης ADMA



**Γράφημα 76** Ραβδόγραμμα συσχέτισης βραδινού ύπνου και μείωσης-αύξησης SDMA



**Γράφημα 77** Θηκόγραμμα συσχέτισης βραδινού ύπνου και μείωσης αύξησης SDMA

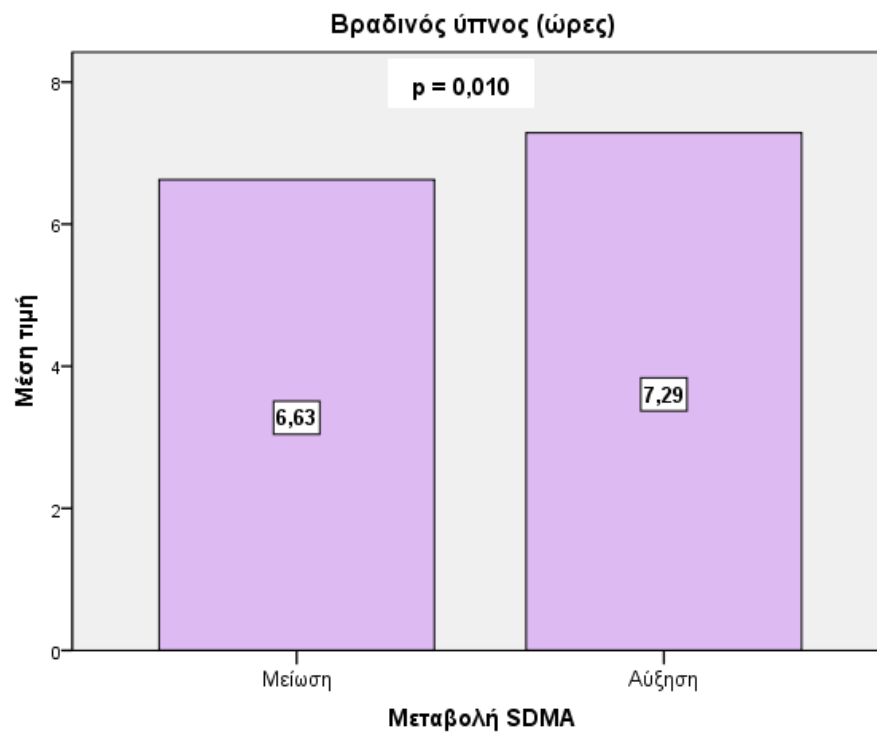


Αν παραλείψουμε τον μοναδικό ασθενή με τις 9 ώρες βραδινού ύπνου, τότε η διαφορά εξακολουθεί να είναι στατιστικώς σημαντική ( $p = 0,010$ ).

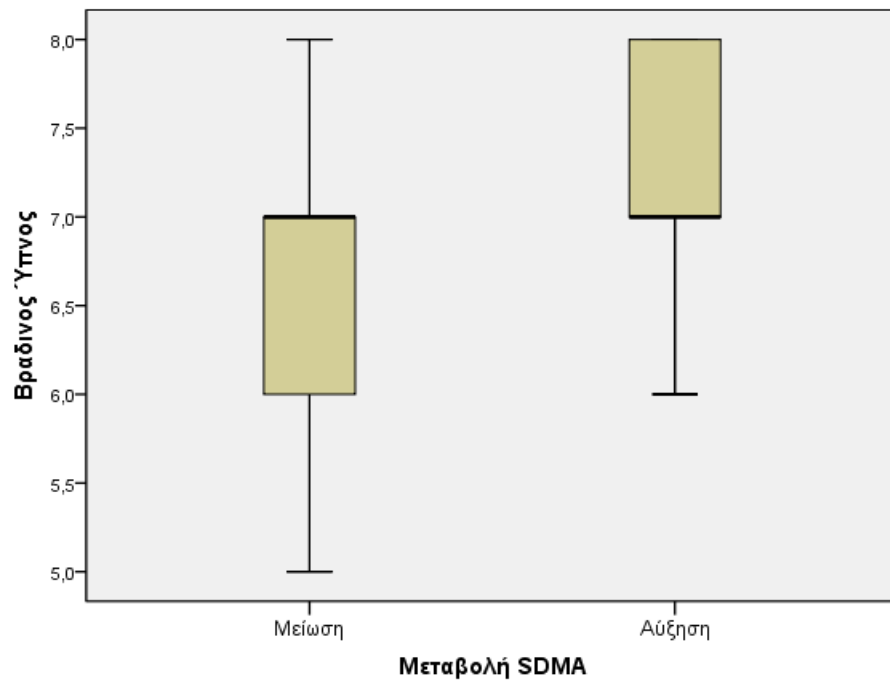
**Πίνακας 27** Μείωση- Αύξηση ADMA και ώρες βραδινού ύπνου

	<b>ΜείωσηSDMA</b>	<b>ΑύξησηSDMA</b>	<b>p</b>
Βραδινός ύπνος (ώρες)	$6,63 \pm 0,824$	$7,29 \pm 0,726$	<b>0,010</b>

**Γράφημα 78** Ραβδόγραμμα συσχέτισης βραδινού ύπνου και μείωσης-αύξησης επιπέδων SDMA



**Γράφημα 79** Θηκόγραμμα συσχέτισης ωρών βραδινού ύπνου και μείωση-αύξηση επιπέδων SDMA



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι τα επίπεδα της ADMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα παρουσιάζουν θετική συσχέτιση ( $r=+0.497$ ,  $p<0.001$ ) με τον αριθμό των ωρών βραδινού ύπνου των ασθενών καθώς επίσης και με τη συχνότητα που καταναλώνουν φαγητό απ' έξω (μη υγιεινή διατροφή) ( $r=+0.285$ ,  $p=0.02$ ), ενώ παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση ( $r=-0.304$ ,  $p=0.013$ ) με την ποιότητα της φυσικής τους κατάστασης.

Επίσης σύμφωνα με το προσωπικό ιστορικό υπέρτασης των ασθενών φάνηκε ότι σε αυτούς του ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης οι τιμές της ADMA ήταν συγκριτικά μεγαλύτερες κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο (1.818 vs 1.568,  $p=0.042$ ).

Θετική συσχέτιση αναφέρθηκε αναφορικά με την ηλικία και τα επίπεδα της SDMA ( $r=+0.320$ ,  $p=0.009$ ). Σε μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς αναφέρθηκαν υψηλότερα επίπεδα SDMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα.

Κατά την 3<sup>η</sup> μέρα νοσηλείας και οι τέσσερις βιοδείκτες (ADMA, SDMA, CRP και Τροπονίνη) παρουσίασαν μείωση στα επίπεδα των συγκεντρώσεών τους, το οποίο συμφωνεί με το γεγονός ότι είναι δείχνει τη συνολική κλινική ύφεση της κατάστασης των ασθενών.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αναφορικά με την ελάττωση των επιπέδων του ADMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση με το ΔΜΣ ( $+0.262$ ,  $p=0.045$ ). Επίσης σε ό,τι αφορά τη μείωση των επιπέδων SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση αναφορικά με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών ( $r=-0.410$ ,  $p=0.001$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη η οποία συγκρίνει τις συγκεντρώσεις της Ασύμμετρης Διμέθυλοαργινίνης (Asymmetric Dimethylarginine, ADMA) και της Συμμετρικής Διμέθυλοαργινίνης (Symmetrical Dimethylarginine, SDMA) σε σχέση με διάφορα δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ασθενών που παρουσίασαν OEM, κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο και κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα της νοσηλείας τους. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων των ADMA και SDMA κατά την 1<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> ημέρα μετά την εισαγωγή για OEM, εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση και στα δύο τοξικά αμινοξέα, ADMA και SDMA. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το ίδιο παρατηρήθηκε σε ό,τι αφορά τα επίπεδα συγκέντρωσης της τροπονίνης (TNT) και της οξείας φάσεως αντιδρώσα πρωτεΐνης (CRP), θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η μείωση τους αναμενόταν ως μέρος της κλινικής ύφεσης των ασθενών.

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι προοπτικές κλινικές μελέτες μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ασθενών έχουν αποδείξει μια σταθερή σχέση μεταξύ ADMA και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κυρίαρχος μηχανισμός δράσης είναι μέσω της αναστολής της σύνθεσης NO και της εξασθένισης με αυτό τον τρόπο της ευεργετικής, αγγειοδιασταλτικής επίδρασης του NO σε φυσιολογικό αγγειακό τόνο. Σύμφωνα με τα αναφερόμενα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας, παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς με θετικό ιατρικό ιστορικό υπέρτασης είχαν υψηλότερα επίπεδα

ADMA κατά την εισαγωγή (78). Ανιχνεύθηκαν ανάλογες παρατηρήσεις μεταξύ ασθενών με κακές διατροφικές συνήθειες, πιθανώς λόγω ταυτόχρονης, υποκείμενης συνοσηρότητας η οποία σχετίζεται με διαταραγμένα επίπεδα λιπιδίων και με το οξειδωτικό στρες.

Επιπλέον, προέκυψε μία αρνητική συσχέτιση του ADMA αναφορικά με την κατάσταση της φυσικής κατάστασης μεταξύ ασθενών, επισημαίνοντας την πιθανή προστατευτική επίδραση ενός ενεργού τρόπου ζωής.

Το SDMA δεν συσχετίστηκε με κανέναν από τους παράγοντες του τρόπου ζωής που εξετάστηκαν στο ερωτηματολόγιο. Ωστόσο, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων του SDMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα και της ηλικίας. Το SDMA είναι ένας ενδογενής δείκτης νεφρικής λειτουργίας και συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), εξηγώντας έτσι τη συσσώρευση σε ηλικιωμένους

ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (79). Παρόμοια θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε σχετικά με τα επίπεδα της τροπονίνης και της ηλικίας κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα, πιθανώς εξηγώντας γιατί η συμβατική τιμή αποκοπής της τροπονίνης για τη διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου παρέχει χαμηλή ειδικότητα στους ηλικιωμένους. Συγκεκριμένα, η μείωση SDMA συσχετίστηκε αντίστροφα με τη συνολική ημερήσια διάρκεια ύπνου. Στο εύρος των 5-8 ωρών ύπνου που μπορέσαμε να μελετήσουμε, οι ασθενείς που κοιμούνται περισσότερο είχαν χαμηλότερη μείωση SDMA. Επιπλέον, οι ασθενείς με αύξηση της SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας κοιμόντουσαν περισσότερο κατά μέσο όρο (7,29 έναντι 6,67 ώρες την ημέρα). Για να ερμηνεύσουμε αυτά τα ευρήματα, πρέπει να λάβουμε υπόψη 3 γεγονότα:

- Η κύρια αρχή απέκκρισης του SDMA διενεργείται μέσω των νεφρών και μπορεί ακόμη να ληφθεί υπόψη σαν δείκτης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (79,80).

- Προηγούμενα ερευνητικά ευρήματα αναφέρουν ότι η λειτουργία των νεφρών παραλληλίζεται με σχήμα U όταν αναφέρεται σε φυσιολογικές ώρες ύπνου. Σε ακραίες ώρες ύπνου (<6 ή > 9) τα νεφρά τενεφράτουν να υπερδιηθούν (81-84). Συγκεκριμένα, αυτό το σχήμα U είναι πιο εμφανές σε ηλικιωμένα άτομα (> 65 ετών) και επιπλέον, μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι για κάθε 1 ώρα μείωσης της διάρκειας του ύπνου αυξάνεται κατά 1,5 mL/min / 1,73 m<sup>2</sup> ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης σε μία δεκαετία (εκτιμάται από την κάθαρση κρεατινίνης) (82,83).

- Είχαμε μόνο έναν ασθενή που ανέφερε καθημερινό ύπνο 9 ωρών, επομένως μπορούσαμε να αναφέρουμε αποτελέσματα μόνο στο εύρος των 5-8 ωρών.

Ως εκ τούτου, δεδομένου ότι το SDMA απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών και ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αυξάνεται με λιγότερο ύπνο, τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά, δεν μπορούσαμε να δείξουμε ή να εξετάσουμε τον προαναφερθέντα συσχετισμό σε σχήμα U, λόγω της έλλειψης ασθενών που κοιμούνται 9 ώρες ή περισσότερο.

Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας αποκάλυψαν θετική συσχέτιση των συγκεντρώσεων ADMA της 1<sup>ης</sup> ημέρας με τις αναφερόμενες συνολικές καθημερινές ώρες ύπνου. Υπάρχουν ευρήματα που συνδέουν την ADMA και το αποικοδομητικό ένζυμο της, τη Διμεθυλαργινίνη Διμεθυλαμινοϋδρολάση (DDAH), με παραμέτρους ύπνου/διαταραχές. Ωστόσο, δεν μπορέσαμε να εντοπίσουμε έναν πιθανό υποκείμενο μηχανισμό για να εξηγήσουμε και να μελετήσουμε αυτόν τον συγκεκριμένο συσχετισμό. Πρέπει επίσης να σημειώσουμε ότι τα δεδομένα που αναλύθηκαν σχετικά με τον ύπνο ήταν αυτοαναφερόμενα και συνεπώς δεν μπορούσαμε να αξιολογήσουμε την ποιότητα του ύπνου. Η συσχέτιση του ύπνου και καθώς επίσης και των βιοδεικτών είναι περίπλοκη και



δύσκολο να διερευνηθεί, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με πιο σχολαστικές ώρες ύπνου και εκτίμηση ποιότητας για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και τη διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών.

Σε ό,τι αφορά τη θνησιμότητα αναφορικά με την ADMA κατά τη διάρκεια του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, όπως αναφέρθηκε, τα επίπεδα συγκέντρωσης του ADMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής θεωρούνται ως προγνωστικός παράγοντας(85). Επιπλέον, μεταξύ ατόμων με υψηλότερο ΔΜΣ παρατηρείται το παράδοξο της παχυσαρκίας, δηλαδή ένα άτομο με υψηλότερο ΔΜΣ φαίνεται να συσχετίζεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (86). Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την παρατήρησή μας ότι τα άτομα που διατηρούν ένα ΔΜΣ στο υψηλότερο ελάχιστο επιτρεπόμενο όριο παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση στο ADMA. Δεδομένου ότι το ADMA αποτελεί ένα τοξικό αμινοξύ, μια ταχύτερη αποβολή θα μπορούσε ενδεχομένως να υποδηλώνει μια κλινική ύφεση του OEM. Επιπλέον, η μοναδική σχετική μελέτη που εξέτασε το ADMA, το ΔΜΣ και τη θνησιμότητα, συμπεριέλαβε συνολικά 4164 ασθενείς με υποψία στηθάγχης και αν έφερε ότι το ADMA σχετίζεται με θνησιμότητα αναφορικά με το OEM μόνο σε άτομα με χαμηλότερο ΔΜΣ ( $\leq 26,3$  kg/m<sup>2</sup>). Αυτό δείχνει μια αποσύνδεση του ADMA και της θνησιμότητας σε ασθενείς με υψηλότερο ΔΜΣ (87). Επιπλέον, τα μετρημένα επίπεδα ADMA αυξήθηκαν απροσδόκητα κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα μετά την εισαγωγή σε μόνο 10/66 ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς είχαν χαμηλότερο βάρος και μικρότερο ύψος, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν παρατηρήσεις σχετικά με τον ΔΜΣ. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα επισημαίνουν και πάλι μια επίπτωση σωματομετρικών χαρακτηριστικών στα επίπεδα συγκέντρωσης του ADMA κατά τη διάρκεια του OEM.

Τέλος, η μελέτη μας αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της CRP κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα και της ημερήσιας κατανάλωσης ζάχαρης στον καφέ. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως αναμενόμενο αποτέλεσμα, λαμβάνοντας υπόψη ότι η κατανάλωση ζάχαρης στα ποτά έχει αποδειχθεί ότι προάγει τη φλεγμονή (88).

Η σχετικά μικρή βάση δεδομένων ασθενών ήταν ένας περιορισμός για τη μελέτη μας καθώς επίσης το γεγονός ότι τα ερωτηματολόγια των ασθενών ήταν αυτοαναφερόμενα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σε αυτή τη μελέτη καταφέραμε να ερευνήσουμε και να μελετήσουμε μια μεγάλη ποικιλία κοινωνικο-δημογραφικών και σωματομετρικών παραγόντων καθώς και τρόπου ζωής.

Συνολικά, όλες οι συγκεντρώσεις των δεικτών που εξετάστηκαν φαίνεται να μειώνονται την 3<sup>η</sup> ημέρα μετά την εισαγωγή, πιθανώς ως αποτέλεσμα της κλινικής ύφεσης των ασθενών. Γενικά, τα επίπεδα του ADMA και SDMA φαίνεται ότι επηρεάζουν την πρόγνωση του OEM. Είναι ενδιαφέρον ότι οι παρεμβατικοί παράγοντες όπως η διάρκεια

του ύπνου, ο ΔΜΣ, οι εκάστοτε διατροφικές συνήθειες, η φυσική κατάσταση φαίνεται να μεταβάλλουν τα επίπεδα συγκέντρωσής τους κατά τη διάρκεια του ΟΕΜ και επομένως, πιθανώς επηρεάζουν την πρόγνωση μέσω της μεταβολής των επιπέδων διμεθυλαργινίνης.

Μεγαλύτερες επιβεβαιωτικές μελέτες και μελλοντική έρευνα θα μπορούσαν αναμφισβήτητα να παρέχουν περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτά τα πολύ σημαντικά ευρήματα και αποτελέσματα.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1) Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106
- 2) Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-2748
- 3) Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European cardiovascular disease statistics: European Heart Network London; 2008.
- 4) ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ε. ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ ,ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ , 2005 , 1:13-17;2:19-34
- 5) Ulrich Forstermann, Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Eur J Physiol*, 2010, 459, 923-939
- 6) Latika Siball, Sharad C Agarwall, Philip D Home1 and Rainer H2, *Cur Cardiol Rev* 2010;6:82-90. The role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease
- 7) Andrew M Wilson, David S Shin, Carlton Weantherby, Randall K Harada, Martin K Ng, Nabdini Nair, Jan Kielstein and John P Cooke, *Vasc Med*, 2010, 15, 267-274. Asymmetric dimethylarginine Correlates with Measures of Disease Severity, Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease
- 8) Shruti Sharma, Anita Smitha, Sanjiv Kumara, Saurabh Aggarwala, Imran Rehmania, Connie Sneada, Cynthia Harmond, Jeffery Finemanb, David Fultona, John D. Catravasaanh Stephen M. Blanka, *Vasc Pharmacol*, 2010, 52, 182-190. Mechanisms of nitric oxide synthase uncoupling in endotoxin-induced acute lung injury: Role of asymmetric dimethylarginine
- 9) Arthur J. Pope, Kanchana Karuppiyah and Arturo J. Cardounel, *Pharmacol Res*, 2009;60:461-465. Role of PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of Endothelial Nitric Oxide Production.
- 10) American Stroke Association/ American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2003 update;25-27.
- 11) Zipes DP. A textbook of cardiovascular medicine: Washington University; 2004.
- 12) Michaud K. Ischemic Heart Disease. In: Suvarna SK, editor. *Cardiac Pathology*: Springer London; 2013. p. 117-31.
- 13) Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Shih-Jen Hwang PhD, Christie M Ballantyne, MD, A Richey Sharrett MD, Louis C Smith, PhD, Clarence E, Davis, PhD, Antonio M, Gotto, Jr, MD, Eric Boerwinkle PhD, *Circulation* 1997;96:4219-4225.

- 14) Bossowska A, KiernowskaRogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P. Assessment of serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *Przegl Lek.* 2003;60(7):445-500. Polish
- 15) Steptoe A. Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. In: Hjelm Dahl P, Steptoe A, Rosengren A, editors. *Stress and Cardiovascular Disease*: Springer London; 2012. p. 111-28.
- 16) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-809
- 17) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488-500.
- 18) Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European cardiovascular disease statistics: European Heart Network* London; 2008
- 19) Herrmann J, Lerman A. Coronary Artery Disease: Development and Progression. In: Barsness GW, Holmes DR, editors. *Coronary Artery Disease*: Springer London; 2012. p. 21-8.
- 20) Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2001; **38**(2): 297-306
- 21) Lavi S, Kandzari D, Barsness G. Epidemiology of Cardiovascular Disease and Refractory Angina. In: Barsness GW, Holmes DR, editors. *Coronary Artery Disease*: Springer London; 2012. p. 1-10.
- 22) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2012; **125**(1): e2-e220.
- 23) Naghavi M, Falk E, Nasir K, Hecht H, Budoff M, Fayad Z, et al. Approach to Atherosclerosis as a Disease: Primary Prevention Based on the Detection and Treatment of Asymptomatic Atherosclerosis. In: Naghavi M, editor. *Asymptomatic Atherosclerosis*: Humana Press; 2011. p. 77-85.
- 24) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2012; **125**(1): e2-e220.
- 25) Naghavi M, Falk E, Nasir K, Hecht H, Budoff M, Fayad Z, et al. Approach to Atherosclerosis as a Disease: Primary Prevention Based on the Detection and Treatment of Asymptomatic Atherosclerosis. In: Naghavi M, editor. *Asymptomatic Atherosclerosis*: Humana Press; 2011. p. 77-85.
- 26) Lavi S, Kandzari D, Barsness G. Epidemiology of Cardiovascular Disease and Refractory Angina. In: Barsness GW, Holmes DR, editors. *Coronary Artery Disease*: Springer London; 2012. p. 1-10.
- 27) Naghavi M. Preventive Cardiology: the SHAPE of the future. A Synopsis from the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Herz.* 2007; **32**(5): 356-61.

- 28) Tolins-Mejia M. Cardiovascular Disease in Women. In: Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ, editors. *CoronaryHeartDisease*: Springer US; 2012. p. 485-96.
- 29) Najjar S, Gerstenblith G, Lakatta E. Aging and the Cardiovascular System. In: Willerson J, Wellens HJ, Cohn J, Holmes D, Jr., editors. *CardiovascularMedicine*: SpringerLondon; 2007. p. 2439-51.
- 30) ΠΑΠΤΗΣ Σ.Α., ΚΟΚΚΙΝΟΣ Δ.Φ , ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ, ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ. ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, 11: 663-675
- 31) Gaziano T, Gaziano J. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Bonow, RO, DL Mann, DP Zipes and P Libby (Eds) 9th Edn, Elsevier Saunders, Boston. 2011: 1-20.
- 32) Duprez D. Prevention of Coronary Artery Disease. In: Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ, editors. *CoronaryHeartDisease*: Springer US; 2012. p. 497-508.
- 33) Rocha VZ, Libby P. The Metabolic Syndrome and Atherogenesis. In: Grundy SM, editor. *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome*: Springer New York; 2011. p. 45-58.
- 34) Lavi S, Kandzari D, Barsness G. Epidemiology of Cardiovascular Disease and Refractory Angina. In: Barsness GW, Holmes DR, editors. *Coronary Artery Disease*: Springer London; 2012. p. 1-10.
- 35) McMahon G. Diabetes and Coronary Heart Disease. In: Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ, editors. *CoronaryHeartDisease*: Springer US; 2012. p. 471-84.
- 36) Brewer HB, Jr. High-Density Lipoprotein Metabolism. In: Grundy SM, editor. *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome*: Springer New York; 2011. p. 93-111.
- 37) Hall J, Palacio R, Meslin E. Genetics and Coronary Heart Disease. In: Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ, editors. *Coronary Heart Disease*: Springer US; 2012. p. 199-217
- 38) Pandey S, Nasir K. Family History: An Index of Genetic and Environmental Predisposition to Coronary Artery Disease. *AsymptomaticAtherosclerosis*: Springer; 2010. p. 169-78.
- 39) Gaziano T, Gaziano J. Global Burden of Cardiovascular Disease. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Bonow, RO, DL Mann, DP Zipes and P Libby (Eds) 9th Edn, Elsevier Saunders, Boston. 2011: 1-20.
- 40) Jae S. Management of Preconditioning Physical Activity in a Vulnerable Patient: Getting in SHAPE. In: Naghavi M, editor. *AsymptomaticAtherosclerosis*: HumanaPress; 2011. p. 699-705.
- 41) Saner H, Burell G. Exercise to Reduce Distress and Improve Cardiac Function: Moving on and Finding the Pace. In: Hjemdahl P, Steptoe A, Rosengren A, editors. *Stress and Cardiovascular Disease*: Springer London; 2012. p. 317-32

- 42) Barnoya J, Glantz S. Smoking, Secondhand Smoke, and Cardiovascular Disease. In: Willerson J, Wellens HJ, Cohn J, Holmes D, Jr., editors. *Cardiovascular Medicine: Springer London*; 2007. p. 2649-65.
- 43) Gorstein J, Grosse RN. The indirect costs of obesity to society. *Pharmacoeconomics*. 1994; **5**(Suppl 1): 58-61.
- 44) Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am*. 1989; **73**(1): 111-38.
- 45) Burton BT, Foster WR, Hirsch J, Van Itallie TB. Health implications of obesity: an NIH Consensus Development Conference. *Int J Obes*. 1985; **9**(3): 155-70.
- 46) Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; **37**(12): 1595-607.
- 47) Grundy S. The Metabolic Syndrome. In: Grundy SM, editor. *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome: Springer New York*; 2011. p. 1-26.
- 48) Pontiroli AE, Pizzocri P, Giacomelli M, Marchi M, Vedani P, Cucchi E, et al. Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements. *Obes Surg*. 2002; **12**(5): 648-51.
- 49) Cameron A, Shaw J. Epidemiology of the Metabolic Syndrome and Risk for Cardiovascular Disease and Diabetes. In: Grundy SM, editor. *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome: Springer New York*; 2011. p. 27-44.
- 50) Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. In: Cheesman KH, Slater TF eds. *Free Radicals in Medicine, British Medical Bulletin, Vol 49:481-93, Longman Singapore Publishers 1993*.
- 51) Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. In: Parker L, Glazer AN, eds. *Methods in Enzymology, Vol 186:1-85, Academic Press 1990*.
- 52) Gross SS, Wolin MS. Nitric oxide: pathophysiological mechanisms. *Ann Rev Physiol*, 1995; **57**:737-69
- 53) Beckman JS, Koppenol WH. NO<sub>2</sub><sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>•-</sup> and ONOO<sup>-</sup>: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol, Cell Physiol*, 1996; **40**:C1424-C1437.
- 54) Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: A product from reaction of NO with O<sub>2</sub><sup>•-</sup>. *Am J Physiol*, 1995; **268**:L699-L772.
- 55) Mayer B, Hemmens B. Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *TIBS*, 1997; **22**:477-81
- 56) Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: Properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol*, 1995; **57**:703-36
- 57) Lane P, Gross SS. Cell signaling by nitric oxide. *Semin Nephrol*, 1999; **19**:215-229
- 58) Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3',5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977; **74**:3203-7

- 59) Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford: Oxford University Press 1990
- 60) Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989;58:79-110
- 61) Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*, 1973;134:707-16
- 62) Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Lab Invest*, 1982;47:412-26
- 63) Gino A, Kurian,1 Rashmi Rajagopal,1 Srinivasan Vedantham,1 and Mohanraj Rajesh2. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited, Hindawi Publishing Corporation, Oxidative Medicine and cellular longevity, 2016
- 64) Grunder DN, Hoellworth ME, Park DA. Ischaemia reperfusion injury: Role of oxygen derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986;268:6995-7010.
- 65) Mithilesh K. Misra1, Maryam Sarwat2, Pushpa Bhakuni1, Renu Tuteja2, Narendra Tuteja2. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes, *Med Sci Monit*, 2009; 15(10): RA209-219
- 66) Boger RH, The emerging role of dimethylarginine arginine a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res*, 2003, 59:824-833
- 67) Flieser D, Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an “uraemic toxin” to a global cardiovascular risk molecule. *Eur J Clinical Invest* 35:71-79.
- 68) Kielstein JT, AsyKielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, Hoepfer MM. Asymmetric Dimethylarginine in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2005, 25:1-5
- 69) Kielstein JT et Joccali C, Asymmetric Dimethylarginine: A cardiovascular Risk Factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* , 2005, 46: 186-202
- 70) Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, Menne J, Kielstein A, Martens-Lobenhoffer J, Scalera F, Cooke JP, Fliser D, Bode-Böger SM. ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke*, 2006, 37(8):2024-9
- 71) Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. , Asymmetric Dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30(7):1834-9
- 72) Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm B, Winkelmann BR, März W, Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem*, 2007, 53:273-83
- 73) Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *ArteriosclerThrombVasc Biol*, 2004 , 24:1023-30

- 74) Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich J, Böger R. , Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study, *Lancet*, 2001,358:2113-7
- 75) Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G, Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases, *Clin Chim Acta*. 2003, 336:1-12
- 76) Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-BoegerSM, Cooke JP, Fliser D, Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 :2446-51
- 77) Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, Reinecke H. Symmetrical dimethylarginine: a new combined parameter for renal function and extent of coronary artery disease , *J Am Soc Nephrol* . , 2006 ,17:1128-34
- 78) Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, Tripepi G, Sesti G, Zoccali C.J . Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* , 2005 , 46:518–523
- 79) Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, FliserD . Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* , 2006, 21:2446–2451.
- 80) Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM, Kliem V. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26:324–8.
- 81) Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H,Shinzawa M, Obi Y, Teranishi J, Ishigami T, Yamauchi-Takahara K, Nishida M, Rakugi H, Isaka Y, Moriyama T. Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: A retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59:343–355.
- 82) Petrov ME, Kim Y, Lauderdale DS, Lewis CE, Reis JP, Carnethon MR, Knutson KL, Glasser SP. Objective sleep, a novel risk factor for alterations in kidney function: The CARDIA study. *Sleep Med* , 2014 , 15:1140–1146.
- 83) Yu JH, Han K, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Kim NH. U-shaped association between sleep duration and urinary albumin excretion in Korean adults: 2011-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 2018, 13:e0192980
- 84) Ye Y, Zhang L, Yan W, Wang A, Wang W, Gao Z, Tang X, Yan L, Wan Q, Luo Z, Qin G, Chen L, Wang S, Wang Y, Mu Y. Self-reported sleep duration and daytime napping are associated with renal hyperfiltration and microalbuminuria in an apparently healthy Chinese population. *PLoS One*, 2019 , 14:e0214776.
- 85) Zeller M, Korandji C, Guillard J-C, Sicard P, Vergely C, Lorgis L, Beer JC, Duvillard L, Lagrost AC, Moreau D, Gambert P, Cottin Y, Rochette L. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction. *ArteriosclerThrombVascBiol* , 2008 , 28:954–60.



- 86) Wang L, Liu W, He X, Chen Y, Lu J, Liu K, Cao K, Yin P. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes*, 2016 , 40:220–228.
- 87) Borgeraas H, Hertel JK, Svingen GFT, Pedersen ER, Seifert R, Nygård O, Hjeltnes J. Association between body mass index, asymmetric dimethylarginine and risk of cardiovascular events and mortality in norwegian patients with suspected stable angina pectoris. 2016, *PLoS One* 11.
- 88) Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Spinass GA, Berneis K. Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2011 , 94:479–485

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στο γενικό πληθυσμό και σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό οφείλεται σε αθηρωμάτωση των αγγείων. Σκοπός της συγκεκριμένης διατριβής είναι η μελέτη δύο συγκεκριμένων δεικτών :

α) της Ασύμμετρης Διμεθυλοαργινίνης (ADMA, AsymmetricDimethylarginine) και β) της Συμμετρικής Διμέθυλοαργινίνης (SDMA ,SymmetricDimethylarginine) και ο συσχετισμός αυτών με την εμφάνιση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, (5-8) έχουν παρατηρηθεί ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και φαίνεται να υπάρχει άμεση συσχέτιση των δεικτών αυτών με την πρόγνωση και την εξέλιξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Με την ανάλυση των δειγμάτων προς έλεγχο θα συσχετιστούν τα επίπεδα των δύο αυτών δεικτών με κοινωνικο-δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών τα οποία ενδεχομένως να επηρεάζουν την εξέλιξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Μελετήθηκε ένα σύνολο 66 ασθενών (18 γυναίκες, 48 άντρες) στους οποίους μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις των εξής δεικτών : ADMA, SDMA, CRP (οξεία αντιδρώσα πρωτεΐνη), TroponinT, κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής τους στο νοσοκομείο και κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας τους στο νοσοκομείο, όπου μεταφέρθηκαν με υποψία οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επίσης με έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε τα κοινωνικο-δημογραφικά , σωματομετρικά χαρακτηριστικά και συνήθειες τρόπου ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του εργαλείου SPSS 23.0.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης , οι συγκεντρώσεις της ADMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο :

α) παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τις ώρες βραδινού ύπνου των ασθενών (+0.497 ,  $p < 0.001$ ) , β) παρουσίασαν θετική συσχέτιση και με τη συχνότητα που έτρωγαν εκτός σπιτιού ή παρήγγελλαν φαγητό από έξω, γ) παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση αναφορικά με την καταγραφόμενη φυσική κατάσταση των ασθενών (-0.304 ,  $p = 0.013$ ), δ) ένα προσωπικό ιστορικό υπέρτασης των ασθενών που καταγράφηκε εμφάνισε υψηλότερη συγκέντρωση για το ADMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο (1.818 vs 1.568 ,  $p = 0.042$ ) , ε) αυτοαναφερόμενες πληροφορίες των ασθενών σχετικά με το

ελάχιστο του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) εμφάνισαν θετική συσχέτιση αναφορικά με τη μείωση του ADMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> ημέρας, (+0.366 , p=0.009)

Οι συγκεντρώσεις της SDMA κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο : α) αναφορικά με την ηλικία παρουσίασαν θετική συσχέτιση (+0.320 , p=0.009), β) ο αριθμός ωρών βραδινού ύπνου σε ένα εύρος 5-8 ωρών, παρουσίασε μία αρνητική συσχέτιση αναφορικά με τη μείωση του SDMA μεταξύ 1<sup>ης</sup> την 3<sup>ης</sup> ημέρας ( - 0.369 , p =0.002).

Επίσης θα έπρεπε να αναφερθεί ότι οι συγκεντρώσεις και των τεσσάρων βιοδεικτών που καταμετρήθηκαν ADMA, SDMA, CRP και TroponinT, παρουσίασαν στην πλειονότητά τους μείωση κατά την 3<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας των ασθενών (p<0.001). Συνοψίζοντας διαφαίνεται από τα ανωτέρω ότι κάποιοι παράγοντες όπως είναι οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών, ο ΔΜΣ, η φυσική κατάσταση αυτών και οι ώρες βραδινού ύπνου επηρεάζουν τα επίπεδα των ADMA και SDMA και κατά συνέπεια τροποποίηση αυτών των παραγόντων αυτών θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την εξέλιξη του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

## ABSTRACT

Cardiovascular disease is the most common cause of morbidity and mortality in the general population and in a fairly large percentage is due to atherosclerosis of blood vessels. The purpose of this dissertation is to study two specific indicators: a) Asymmetric Dimethylarginine (ADMA, Asymmetric Dimethylarginine) and b) Symmetric Dimethylarginine (SDMA, Symmetric Dimethylarginine) and their association with the occurrence of myocardial infarction. According to international literature (5-8), particularly elevated levels of these markers have been observed in patients with acute myocardial infarction and there seems to be a direct correlation of these markers with the prognosis and progression of myocardial infarction. The analysis of the samples to be tested will correlate the levels of these two indicators with socio-demographic and somatometric characteristics of patients which may affect the development of myocardial infarction.

A total of 66 patients (18 women, 48 men) were studied in whom the concentrations of the following indicators were measured: ADMA, SDMA, CRP (c- reactive protein), Troponin T, on the 1st day of their hospital admission and on the 3rd day of their hospitalization. to the hospital, where they were transported on suspicion of acute myocardial infarction. Furthermore, with the written consent of the patients, a questionnaire was completed regarding the socio-demographic, somatometric characteristics and lifestyle habits of the specific patients. Statistical analysis was performed using the SPSS 23.0 tool.

According to the results of this study, ADMA concentrations on the 1st day of hospitalization: a) showed a positive correlation with patients' nighttime sleep patterns (+0.497,  $p < 0.001$ ), b) showed a positive correlation with the frequency with which they ate out of the house or ordered food from outside, c) showed a negative correlation regarding the recorded physical patient status (-0.304,  $p = 0.013$ ), d) a personal medical history of hypertension in patients reported a higher concentration of ADMA on the first day of hospitalization (1,818 vs 1,568,  $p = 0.042$ ).

Also , SDMA concentrations on the 1st day of hospitalization:a) in terms of age showed a positive correlation (+0.320,  $p = 0.009$ ), b) the daily number of hours of sleep in a range of 5-8 hours, showed a negative correlation regarding the reduction of SDMA between 1st to 3rd day.

It should also be noted that the concentrations of all four biomarkers measured ADMA, SDMA, CRP and Troponin T, were mostly reduced on the 3rd day of hospitalization of patients ( $p < 0.001$ ). In summary, it can be seen from the above that some factors such as patients' eating habits, BMI, fitness and nighttime sleep affect ADMA and SDMA levels and therefore modification of these factors could potentially affect the progression of myocardial infarction

