



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ “Ν.Σ.ΧΡΗΣΤΕΑΣ”**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ

**Πρωτομική ανάλυση καρδιαγγειακών ασθενών σε σχέση με το
κλάσμα εξώθησης**

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΚΟΓΚΟΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021

Διδακτορική διατριβή

Θέμα: Πρωτεομική ανάλυση καρδιαγγειακών ασθενών σε σχέση με το κλάσμα εξώθησης

Αναστάσιος Γκόγκος, Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Ημερομηνία Αίτησης: 13/03/2013

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 24/4/2013

Ημερομηνία ορισμού του θέματος Διδακτορικής Διατριβής: 15/1/2014

1^η Έκθεση Προόδου: 13/01/2017

2^η Έκθεση Προόδου: 28/04/2017

Ημερομηνία κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 29/06/2021

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

1. **Δέσποινα Ν. Περρέα**, Ομότιμη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Επιβλέπουσα)

2. **Κωνσταντίνος Τούτουζας**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

3. **Αθανάσιος Μπενέτος**, Καθηγητής Παθολογίας και Γηριατρικής, University of Nancy, Γαλλία

Επταμελής Επιτροπή

1. Περρέα Δέσποινα

2. Νικητέας Νικόλαος

3. Μπενέτος Αθανάσιος

4. Τούτουζας Κωνσταντίνος

5. Ηλιόπουλος Δημήτριος

6. Κύκαλος Στυλιανός

7. Τσουρούφλης Γεράσιμος

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Βαθμός της Διδακτορικής Διατριβής:

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει ότι αποδέχεται τις γνώμες του συγγραφέα (Νόμος 5543/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΛ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΙΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΑ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΛΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στην οικογένεια μου

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα: Αναστάσιος

Επώνυμο: Γκόγκος

Email: agkogkos@gmail.com

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

Ιούλιος 2012: Άδεια Εξασκίσεως Επαγγέλματος, Πανεπιστήμιο της Φότζια, Ιταλία

Μάρτιος 2012: Πτυχίο Ιατρικής και Χειρουργικής Σχολής, Πανεπιστήμιο της Φότζια, Ιταλία

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

2017 –σήμερα: Ειδικευόμενος ιατρός Καρδιολογίας στο Γ.Ν. Αττικής ΚΑΤ

2017 –σήμερα: Ιατρός στο Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας (Ε.Κ.ΕΠ.Υ.)

2014-2017: Ειδικευόμενος ιατρός παθολογίας στο Γ.Ο.Ν.Κ «Άγιοι Ανάργυροι»

2012-2014: MEDNET ΕΛΛΑΣ, Παροχή ιατρικών υπηρεσιών

Ιούλιος 2012: Πρακτική άσκηση σε Ιατρείο Οικογενειακού Ιατρού, Dr. Morlino, Foggia IT: Κλινική εξέταση ασθενών, Αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων, Χειρισμός πληροφοριακού συστήματος διαχείρισης ασθενών

Ιούνιος 2012: Πρακτική άσκηση σε Πανεπιστημιακή Κλινική Γενικής Χειρουργικής Foggia IT: Κλινική εξέταση ασθενών και Μετεγχειρητική νοσηλεία

Μάιος 2012: Πρακτική άσκηση σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Foggia IT: Συμμετοχή στη διάγνωση και θεραπεία

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

2018 –σήμερα: ΠΜΣ «Κλινικές Μελέτες - Σχεδιασμός και Εκτέλεση», ΕΚΠΑ

2019: Εκπαιδευτής ξένων φοιτητών στο πλαίσιο του προγράμματος “Atlantis Clinical Observation Fellowship program”

Τίτλος Εκπαίδευσης	Οργανισμός	Ημερομηνία Εκπαίδευσης
GCP	ΕΟΦ	19 ΔΕΚ 2016
ICH GCP v2	TransCelerate BIOPHARMA INC.	11 ΔΕΚ 2015
InForm 5.5PI Data Entry and Signature	IOL – ORACLE	28 ΟΚΤ 2015
ICH GCP v1	TransCelerate BIOPHARMA INC.	13 ΟΚΤ 2015

PUBMED- ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Samanidis G, **Gkogkos A**, Bousounis S, Alexopoulos L, Perrea DN, Perreas K. Blood Plasma Resistin and Atrial Fibrillation in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiol Res.* 2020 Oct;11(5):286-293.
2. Doulamis IP, Samanidis G, Tzani A, Antoranz A, **Gkogkos A**, Konstantopoulos P, Pliaka V, Minia A, Alexopoulos LG, Perrea DN, Perreas K. Proteomic profile of patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Jan 1;28(1):94-101.
3. Benetos A, Toupance S, Gautier S, Labat C, Kimura M, Rossi PM, Settembre N, Hubert J, Frimat L, Bertrand B, Boufi M, Flecher X, Sadoul N, Eschwege P, Kessler M, Tzanetakou IP, Doulamis IP, Konstantopoulos P, Tzani A, Korou M, **Gkogkos A**, Perreas K, Menenakos E, Samanidis G, Vasiloglou-Gkanis M, Kark JD, Malikov S, Verhulst S, Aviv A. Short Leukocyte Telomere Length Precedes Clinical Expression of Atherosclerosis: The Blood-and-Muscle Model. *Circ Res.* 2018 Feb 16;122(4):616-623.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Κωδ. Όνομα	Θεραπευτική περιοχή	Φάση	Τρέχουσα κατάσταση	Ρόλος	Διάρκεια συμμετοχής
BAY948862/20103	Καρδιακή ανεπάρκεια	III	Σε εξέλιξη	SubI	2020-
BAY1753011/17909	Καρδιακή ανεπάρκεια	IIa	Σε εξέλιξη	SubI	2019-
BAY1021189/19334	Καρδιακή ανεπάρκεια	IIb	Περάτωση	SubI	2018 - 2019
2017-RSV-EL-78	Υπερλιπιδαιμία	IV	Περάτωση	SubI	2017- 2018
B7391003	Πνεύμονας	III	Περάτωση	SubI	2015-2017
MO29112	Κόλον	II	Περάτωση	SubI	2014-2017
20070622	Στομάχι	III	Περάτωση	SubI	2013-2015

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Πανελλήνια Σεμινάρια Ομάδων Εργασίας (ΕΚΕ), 20-22 Φεβρουαρίου 2020, Θεσσαλονίκη GR
- Heart Vessels and Stroke 2020, 24-26 Ιανουαρίου, Αθήνα GR
- ICE 2019, 29 Νοεμβρίου – 01 Δεκεμβρίου 2019, Ηράκλειο Κρήτης GR
- 3^ο Πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο ΚΑΤ, 28-30 Νοεμβρίου 2019, Αθήνα GR
- 1^η Καρδιολογική Ημερίδα Affidea, 4 Οκτωβρίου 2019, Αθήνα GR
- Ημερίδα Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης, 31 Μαΐου 2019, Αθήνα GR
- 4^η Διημερίδα Καρδιο-ογκολογίας / Καρδιακής Ανεπάρκειας, 10-11 Μαΐου 2019, Αθήνα GR
- Heart Vessels and Stroke 2019, 25-27 Ιανουαρίου 2019, Αθήνα GR
- 2^ο Πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο ΚΑΤ, 29 Νοεμβρίου – 01 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα GR
- Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, 18-20 Οκτωβρίου 2018, Αθήνα GR
- «Καρδιά, Αγεία, Τρέχουσες εξελίξεις», 1-2 Ιουνίου 2018, Αθήνα GR
- 1^ο Πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο ΚΑΤ, 1-3 Δεκεμβρίου 2017, Αθήνα GR
- 38^ο Πανελλήνιο επετειακό συνέδριο Καρδιολογίας, 19-21 Οκτωβρίου 2017, Αθήνα GR
- Θέματα Ψυχοογκολογίας στο σύγχρονο νοσοκομείο, 12 Νοεμβρίου 2016, Αθήνα GR
- 10^η Ετήσια ημερίδα μαστού, 28 Μαΐου 2016, Αθήνα GR
- 3^ο Ελληνικό συνέδριο ογκολογίας, 21-23 Απριλίου 2016, Ιωάννινα GR
- 21^ο Ελληνικό συνέδριο κλινικής ογκολογίας, 23-25 Απριλίου 2015, Αθήνα GR
- 3^η Συνάντηση ειδικών σε θέματα καρδιομεταβολικού κινδύνου: αμφιλεγόμενα θέματα αιχμής», 12-13 Δεκεμβρίου 2014, Αθήνα GR
- 6^ο Διεθνές Συμπόσιο «Καρδιαγγειακές παθήσεις και νεφρική δυσλειτουργία 2014», 18 Ιανουαρίου 2014, Αθήνα GR
- 24^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό συνέδριο, 14-16 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα GR
- 38^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Λιπίδια στην κλινική πράξη», 6 Ιουλίου 2013,

Αθήνα GR

- 37^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Λιπίδια στην κλινική πράξη», 9 Φεβρουαρίου 2013, Αθήνα GR
- Θερινή Ογκολογική Συνάντηση 2015, 12-13 Ιουνίου 2015, Ερέτρια GR
- 5ο Πανελλήνιο συνέδριο ιατρικής βιοχημείας – Συμπόσιο εργαστηριακής αιματολογίας – αιμοδοσίας, 17-19 Οκτωβρίου 2013, Αθήνα GR
- 8^ο Ετήσιο διεθνές συνέδριο «Εξελίξεις 2012 & προοπτικές 2013 στην Καρδιολογία», 14-15 Δεκεμβρίου 2012, Αθήνα GR
- 1^ο Convegno Nazionale Elisoccorso “Presente e futuro dell’elisoccorso, 9-10 Sett 2011, Lucera IT
- I Difetti Congeniti del Labbro e del Palato, Timing diagnostico-terapeutico e possibilita chirurgiche locali, 15-16 Apr 2011, Foggia IT
- IL Servizio Trasfusionale e le Patologie Ematologiche, 26 Feb 2002, Foggia IT

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Παρουσίαση περιστατικού – Καρκίνος ορθού, 3^ο Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας, Ιωάννινα 21-23 Απριλίου 2016

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Samanidis G, **Gkogkos A**, Doulamis I, Tzani A, Alexopoulos L, Perrea DN, Perreas K. Promising biomarkers in patients with advanced coronary artery disease. 88th EAS Virtual Congress, 4-7 October 2020
2. Samanidis G, **Anastasios Gkogkos**, Ilias Doulamis, Aspasia Tzani, Leonidas G Alexopoulos, Despina N Perrea, Konstantinos Perreas. Promising biomarkers in patients with low left ventricle ejection fraction. HFA Discoveries 2020. ESC365
3. A Tzani, I Doulamis, P Konstantopoulos, A Antoranz, V Pliaka, A Minia, **A Gkogkos**, G Samanidis, T Sakellaropoulos, L Alexopoulos, D Perrea, K Perreas. Proteomics discovery of biomarkers in statin-treated patients with advanced coronary artery disease. 85th EAS Congress, 23-26 April 2017, Prague, Czech Republic

4. Doulamis, A Tzani, P Konstantopoulos, A Antoranz, V Plakia, A Minia, A **Gkogkos**, G Samanidis, L Alexopoulos, K Perreas, D Perrea. Targeted proteomics identification of biomarkers for diabetes mellitus in patients with cardiovascular disease. 85th *EAS* Congress, 23-26 April 2017, Prague, Czech Republic
5. I Doulamis, A Tzani, P Konstantopoulos, A **Gkogkos**, G Samanidis, G Georgiopoulos, K Toutouzas, D Perrea, K Perreas. Sirtuin-1 and MMP-2 levels in patients with advanced coronary artery disease: a combined index for incidence of myocardial infarction. 85th *EAS* Congress, 23-26 April 2017, Prague, Czech Republic
6. A Tzani, I Doulamis, A Antoranz, G Samanidis, V Pliaka, A **Gkogkos**, P Konstantopoulos, T Sakellaropoulos, L Alexopoulos, K. Perreas, D. Perrea. PROTEOMICS DISCOVERY OF BIOMARKERS FOR ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE. American College of Cardiology. Annual Scientific Sessions. ACC.17. 17-19 March 2017, Washington DC, USA
7. Συμπληρωματική Χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος. Η εμπειρία μιας ογκολογικής κλινικής. 3^ο Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας, Ιωάννινα 21-23 Απριλίου 2016
8. Επίπτωση οστικών, εγκεφαλικών και ωθηθικών μεταστάσεων στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού. 3^ο Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας, Ιωάννινα 21-23 Απριλίου 2016

ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

ATHENS CMR LEVEL 1 (2019)

BLSD - Basic Life Support and Defibrillation

Γνώση και χρήση H/Y σε περιβάλλον MS, κάτοχος ECDL

Γνώση και χρήση διαδικτύου και ηλεκτρονικής αλληλογραφίας

ΓΛΩΣΣΕΣ

Ιταλικά: Άριστη γνώση, πτυχιούχος AEI Ιταλίας

Αγγλικά: FCE, First Certificate in English

Γερμανικά: Zertifikat Deutsch als Fremdsprache

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια κυρία Περρέα Δέσποινα, που μου ανέθεσε αυτό το θέμα για την εκπόνηση της διπλωματικής διατριβής. Νιώθω ευγνώμων, διότι αποτέλεσε συμπαραστάτη και συνοδοιπόρο όλα αυτά τα χρόνια, με τη συνεχή παρουσία της και παρότρυνση για την ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Μου δίδαξε τον σωστό τρόπο σκέψης στο κομμάτι της έρευνας καθώς επίσης και την ανάγκη ύπαρξης ανοιχτών οριζώντων στην προσπάθεια νέων ανακαλύψεων. Την ευχαριστώ θερμά λοιπόν για την επιμονή, την υπομονή της και τη συνεχή παρουσία μέχρι σήμερα για τη διεκπεραίωση της διδακτορικής διατριβής.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κύριο Τούτουζα Κωνσταντίνο διότι η συνδρομή του ήταν πάντοτε άμεση και καθοριστική στην ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καρδιοχειρουργό κύριο Περρέα Κωνσταντίνο για την πολύτιμη συμβολή του, καθώς επίσης τον καρδιοχειρουργό κύριο Σαμανίδη Γεώργιο για την αμέριστη βοήθεια και συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	6-10
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	14
1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	15
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου.....	15
1.2 Παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου.....	16
1.3 Κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου.....	18
1.4 Στεφανιαία νόσος και βιοδείκτες.....	21
2. ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ.....	24
3. INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1 (ICAM-1).....	28
3.1 ICAM-1 και καρδιαγγειακά νοσήματα.....	28
3.2 ICAM-1 και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλιάς.....	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	32
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	33
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	33
2.1 Δείγμα ασθενών.....	33
2.2 Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας.....	33
2.3 Καταγραφή των δεδομένων.....	33
2.4 Δείγματα αίματος.....	34
2.5 Μέτρηση των επιπέδων ICAM-1 στα δείγματα αίματος.....	34
2.6 Μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης.....	34
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	35
3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα επίπεδα της ICAM-1.....	35
3.2 Συσχέτιση της ICAM-1 με LVEF<50% και με LVEF.....	42
3.3 Πολυπαραγοντική γραμμική και λογιστική παλινδρόμηση.....	44
3.4 Διαγνωστική αξία της ICAM-1 για LVEF<50% με την μέθοδο receiver operating characteristics curve analysis.....	45
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	50
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	52
7. SUMMARY-ABSTRACT.....	54

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....55

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Σύμφωνα με σχετικά πρόσφατα στοιχεία της ελληνικής στατιστικής υπηρεσίας τα έτη 2015-2017 σχεδόν το 50% των θανάτων στην Ελλάδα οφείλονται σε νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος [1]. Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) με την σειρά της αποτελεί την πιο συχνή νόσο της καρδιάς στους ενήλικες.

Τα τελευταία χρόνια η μεγαλύτερη αύξηση του ρυθμού της εμφάνισης των ασθενών με την ΣΝ παγκοσμίως παρατηρείται στις χώρες τις Ανατολικής Ασίας και αυτό οφείλεται στην αλλαγή του τρόπου ζωής, την διατροφή και την μείωση της σωματικής άσκησης και δραστηριότητας σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια [2]. Ενώ στις χώρες όπως η ΗΠΑ, Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης παρατηρείται μικρή μείωση θανάτων των ασθενών από την ΣΝ, λόγω εκτεταμένης ενημέρωσης των πολιτών των χωρών αυτών [3-5]. Η προσβολή των στεφανιαίων αγγείων από την αθηρωματική νόσο έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της διαμέτρου του αυλού των στεφανιαίων αγγείων με συνέπεια τον περιορισμό της ροής του αίματος σε αυτά τα αγγεία. Η μειωμένη ροή του αίματος στα στεφανιαία αγγεία προκαλεί μειωμένη προσφορά του οξυγόνου στον καρδιακό μυ με αποτέλεσμα την πρόκληση παροδικής ή μόνιμης ισχαιμίας ή νέκρωσης του καρδιακού μυός. Η κλινική εκδήλωση και συμπτωματολογία της ΣΝ ποικίλει και το εύρος των εκδηλώσεων κυμαίνεται από την πλήρη απουσία συμπτωμάτων (ασυμπτωματικοί ασθενείς) έως και τον αιφνίδιο θάνατο [6].

Όπως αναφέρουν οι πρόσφατες μελέτες δεν παρατηρείται διαφορά στην εμφάνιση της ΣΝ μεταξύ των δύο φύλων (μεταξύ των ανδρών και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες). Επίσης οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν πιο συχνά ΣΝ από ότι οι ασθενείς χωρίς ΣΔ [7]. Το κληρονομικό ιστορικό παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΣΝ. Έτσι η πιθανότητα της εμφάνισης της ΣΝ αυξάνεται στους ασθενείς στους οποίους υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού ο οποίος εμφάνισε ΣΝ πριν από τα 50 έτη [6]. Η αρτηριακή υπέρταση (συστολική και διαστολική) θεωρείται ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που παίζει καθοριστικό ρόλο στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αθηρωμάτωσης και την εμφάνιση της ΣΝ [5]. Το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) συμβάλλουν επίσης στην δημιουργία των αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία λόγω της χρόνιας φλεγμονής του ενδοθηλίου και διαταραχών του ασβεστίου λόγω της χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας στους νεφροπαθείς ασθενείς [8-9]. Οι άνθρωποι μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν πιο συχνά την ΣΝ σε σύγκριση με ασθενείς νεότερης ηλικίας [10]. Επίσης, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τα τελευταία χρόνια των πολιτών σε πολλές χώρες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ασθενών που εμφανίζουν ΣΝ.

1.2 Παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου

Η αθηροσκλήρωση των αρτηριών είναι η πιο συχνή μορφή της αρτηριοσκλήρυνσης. Η αθηροσκλήρωση είναι χρόνια φλεγμονώδης και εκφυλιστική νόσος των αρτηριών μικρού, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους, συμπεριλαμβανομένου και των στεφανιαίων αγγείων [11-12]. Η ΣΝ νόσος είναι προοδευτικά επιδεινούμενη εκφυλιστική και αποφρακτική νόσος των επικαρδιακών στεφανιαίων αγγείων η οποία

οφείλεται στην εναπόθεση και συσσώρευση των λιπιδίων, κρυστάλλων χοληστερόλης, ασβεστίου, θρόμβων και προϊόντων αίματος (όπως μακροφάγα) στον μέσο χιτώνα των αγγείων μετά από την βλάβη και ρήξη του ενδοθηλίου λόγω του stress ή της χρόνιας φλεγμονής [13]. Οι δομικές μεταβολές που προκαλούνται στον μέσο χιτώνα των στεφανιαίων αγγείων από την μακροχρόνια έκθεση σε φλεγμονή ή διαταραχές του μεταβολισμού της χοληστερόλης προκαλούν την ίνωση και δημιουργία αθηρωματικών πλακών στον μέσο χιτώνα του στεφανιαίου αγγείου. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορούν να εμφανίσουν εκτός από τις βλάβες των επικαρδιακών αγγείων, βλάβες στα τελικά αρτηριόλια της μικροκυκλοφορίας της καρδιάς.

Έτσι φαίνεται πως η πρώτος φραγμός για την αποτροπή της δημιουργίας και επέκτασης της αθηρωματικής πλάκας είναι το ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων. Δύο κύριοι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας: η βλάβη του ενδοθηλίου και η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου λόγω φλεγμονής [14]. Το μηχανικό stress που ασκείται στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων λόγω της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης, η αύξηση της LDL, η ανοσολογική αντίδραση από ελεύθερες ρίζες λόγω του καπνίσματος, οι χρόνιες λοιμώξεις και πιθανότατα η γενετική προδιάθεση συμβάλουν αρχικά στην βλάβη (κάκωση) του ενδοθηλίου η οποία με την σειρά της προκαλεί trigger mechanism της αθηρογένεσης [15]. Το νοσούν ενδοθήλιο αποτελεί σημείο εισόδου των οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών και των μακροφάγων στο τοίχωμα του αγγείου και την περαιτέρω επιδείνωση της τοπικής φλεγμονής. Η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου αυξάνεται μέσω της έκκρισης των φλεγμονωδών κυτοκινών όπως transformed growth factor- β (TGF- β), IL-6,8,10 και αλλά από τα μονοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα [12]. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί την

μετανάστευση και πολλαπλασιασμό των μακροφάγων και των λείων μυϊκών κυττάρων στο μέσο χιτώνα. Η συσσώρευση των λείων μυϊκών κυττάρων που καλύπτουν την εναπόθεση εξωκυτταρικών λιπιδίων προκαλεί σταδιακή παραγωγή κολλαγόνου λόγω της φλεγμονής και δημιουργία πάχυνσης του τοιχώματος του ενδοθηλίου και του τοιχώματος του στεφανιαίου αγγείου στο σύνολο του [16-17]. Η ‘‘ινολιπόδης πλάκα’’ η οποία σχηματίζεται μπορεί να αυξηθεί σταδιακά σε μέγεθος, να γίνεται ασταθής, να προκαλέσει θρόμβωση και να αποφράξει τον αυλό του στεφανιαίου αγγείου. Η μείωση της διαμέτρου του στεφανιαίου αγγείου κατά 50% προκαλεί περιορισμό στο εμβαδόν του αυλού του αγγείου περίπου στο 70% [18]. Οι στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων οι οποίες είναι >70% του εμβαδού του αυλού του αγγείου θεωρούνται αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις και είναι αυτές που κυρίως προκαλούν συμπτώματα στους ασθενείς με ΣΝ.

Τα συμπτώματα της ΣΝ είναι αποτέλεσμα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου που οφείλεται στην διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της απαιτούμενης προσφοράς οξυγόνου και ποσότητας αίματος προς το μυοκάρδιο μέσω των στενεμένων ή αποφραγμένων αθηρωματικών στεφανιαίων αγγείων σε σχέση με την κατανάλωση του οξυγόνου και των μεταβολικών αναγκών του μυοκαρδίου είτε σε κατάσταση ηρεμίας είτε σε stress [3, 6, 19].

1.3 Κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου

Η κλινική εικόνα της ΣΝ διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και αυτό εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό της στένωσης των στεφανιαίων αγγείων αλλά και από άλλους παράγοντες όπως ηλικία, συνυπάρχοντα νοσήματα και από το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας.

Η πιο συχνή εκδήλωση της ΣΝ είναι η στηθάγχη. Η στηθάγχη είναι σύμπτωμα το οποίο εκδηλώνεται με δυσφορία στο θώρακα ή προκάρδιο άλγος και οφείλεται στην ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω της μειωμένης ροής αίματος δια των στενευμένων στεφανιαίων αγγείων [4]. Η σοβαρότητα ή ο βαθμός του στηθαγγικού πόνου ταξινομείται σύμφωνα με την Canadian Cardiovascular Society (CCS) classification με βαθμονόμηση από το 1 έως το 4 [20]. Η ταξινόμηση περιλαμβάνει την εμφάνιση του στηθαγγικού πόνου ανάλογα με την ένταση της σωματικής δραστηριότητας. Η στηθάγχη class 4 χαρακτηρίζεται ως ασταθής στηθάγχη και εμφανίζεται στους ασθενείς σε ηρεμία και χωρίς καμία σωματική άσκηση. Παρακάτω στην **Εικόνα 1** [20] παρουσιάζεται η ταξινόμηση κατά CCS:

Εικόνα 1

Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris

Grade	Description
Grade I	Ordinary physical activity does not cause angina, such as walking and climbing stairs. Angina with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation
Grade II	Slight limitation of ordinary activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, or in cold, or in wind, or under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions
Grade III	Marked limitation of ordinary physical activity. Walking one or two blocks on the level and climbing one flight of stairs in normal conditions and at normal pace
Grade IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort, anginal syndrome may be present at rest

Η δύσπνοια αποτελεί ένα ακόμη σύμπτωμα της ΣΝ. Η δύσπνοια είναι υποκείμενο αίσθημα που οφείλεται στην δυσκολία στην αναπνοή είτε στην ηρεμία είτε στην μικρή, μέτρια και έντονη άσκηση. Συνήθως η δύσπνοια εμφανίζεται στους ασθενείς με ΣΝ στους οποίους συνυπάρχει και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η επηρεασμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας λόγω της οξείας ή

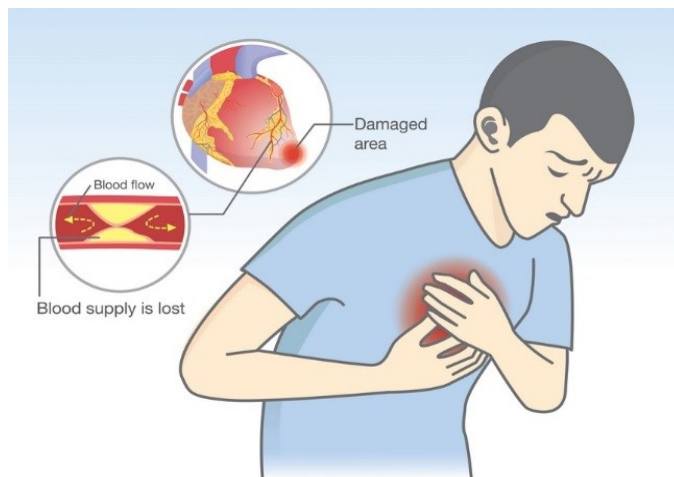
χρόνιας ισχαιμίας του μυοκαρδίου συμβάλει αρνητικά στην πρόγνωση των ασθενών με την ΣΝ. Η οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί με οξύ πνευμονικό οίδημα. Η ταξινόμηση των συμπτωμάτων με τα οποία εκδηλώνεται η καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με ΣΝ είναι βασισμένη στην ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) class [21]. Το εύρος του σταδίου της δύσπνοιας κυμαίνεται από το I έως το IV. Το στάδιο της δύσπνοιας-class I ερμηνεύεται πρακτικά πως ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, ενώ το class IV είναι το πιο προχωρημένο στάδιο και αφορά τους ασθενείς που εμφανίζουν δύσπνοια στην ελάχιστη κόπωση έως και πνευμονικό οίδημα. Παρακάτω παρουσιάζεται η ταξινόμηση της δύσπνοιας κατά NYHA στους ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας **Εικόνα 2** [21]:

Εικόνα 2

Class	Description
I	Patient with cardiac disease, but no limitation on ordinary physical activity
II	Comfortable at rest, ordinary activity results in symptoms (slight limitation)
III	Comfortable at rest, less than ordinary activity results in symptoms (marked limitation)
IV	Symptomatic at rest, increased discomfort with any physical activity

Μια από τις πιο θορυβώδεις εκδηλώσεις της ΣΝ είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) ή το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Το κλασικό σύμπτωμα του OEM είναι το έντονο και συσφυκτικό προκάρδιο άλγος με έντονο αίσθημα δυσφορίας με επέκταση προς το αριστερό άνω άκρο και με αντανάκλαση προς την αριστερή ωμοπλάτη ή την τραχηλική χώρα. Οι ασθενείς που έχουν βιώσει το OEM αναφέρουν

πως η συμπτωματολογία του οξέως καρδιακού ισχαιμικού επεισοδίου δεν μοιάζει με καμία άλλη προηγούμενη εμπειρία της ζωής τους.



Από την άλλη, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών βιώνει το OEM χωρίς κανένα σύμπτωμα και αυτό παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η πιο συνηθισμένη αιτία του OEM είναι η οξεία απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου από το θρόμβο που σχηματίζεται στο αγγείο ή η οξεία αποκόλληση της αθηρωματικής πλάκας από το τοίχωμα του στεφανιαίου αγγείου η οποία με την σειρά της προκαλεί και αυτή οξεία απόφραξη του στεφανιαίου αγγείου περιορίζοντας τη ροή στα στεφανιαία αγγεία.

Η περισσότερο αναπάντεχη και δυσάρεστη εκδήλωση της ΣΝ είναι ο αιφνίδιος θάνατος ο οποίος συνήθως οφείλεται στην κοιλιακή μαρμαρυγή ή ταχυκαρδία συνέπεια της οξείας απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων από τον θρόμβο ή ρήξη της αθηρωματικής πλάκας [22]. Ο αιφνίδιος θάνατος δυστυχώς μπορεί να εμφανιστεί ως η πρώτη εκδήλωση της ΣΝ χωρίς να προϋπάρχει οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα όπως στηθάγχη, δυσφορία ή δύσπνοια.

1.4 Στεφανιαία νόσος και βιοδείκτες

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφοροι βιοδείκτες για την ανίχνευση, παρακολούθηση και πρόγνωση των ασθενών με ΣΝ. Οι μεταβολικές διαταραχές του ανθρώπινου οργανισμού (σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, και υπερκορτιζολαιμία) στα πλαίσια της μεταβολικού συνδρόμου έχουν συσχετιστεί με την ΣΝ.

Τα αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και της οξειδωμένης LDL (oxLDL) και μειωμένα επίπεδα HDL στο αίμα των ασθενών έχουν συνδυαστεί με την εμφάνιση της ΣΝ. Η οξειδωμένη oxLDL παίζει καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας λόγω της πρόσληψης της oxLDL από τα αφρώδη κύτταρα του ενδοθηλίου [23-24]. Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) και οι τρανσαμινάσες (AST) συνδυάζονται με την εκτεταμένη νέκρωση του μυοκαρδίου. Η κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) είναι ακόμη ένας δείκτης της μυοκαρδιακής βλάβης στους ασθενείς με ΣΝ. Τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάση-MB (CK-MB) που είναι το ισοένζυμο της CPK έχει μεγάλη διαγνωστική αξία σε οξείες βλάβες του μυοκαρδίου (έμφραγμα μυοκαρδίου) και αυξάνεται 4 με 6 ώρες μετά την νέκρωση και φτάνει στην ανώτερη τιμή 12 με 24 ώρες μετά το επεισόδιο. Επίσης οι μεταλλανοπρωτεΐνασες MMP-2, MMP-8 και MMP-9 έχουν αναγνωριστεί ως πρωτεάσες που συμβάλλουν στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας σε κλινικά συμβάματα μέσω του εκφυλισμού της αθηρωματικής πλάκας [24].

Η τροπονίνη θεωρείται ένας από τους πιο αξιόπιστους δείκτες της μυοκαρδιακής βλάβης. Τα επίπεδα της τροπονίνης έχουν συνδυαστεί με την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η ανίχνευση των αυξημένων επιπέδων της τροπονίνης στο αίμα μέχρι και 14 ημέρες μετά το έμφραγμα μπορεί να διαγνώσει το υποξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Η καρδιακή

τροπονίνη I (cTnI) και τροπονίνη T(cTnT) είναι μοναδικές όσον αναφορά το μυοκάρδιο και έχουν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για την μυοκαρδιακή βλάβη [25].

Η καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την επιβίωση. Τα νατριουρητικά πεπτίδια όπως τα brain natriuretic peptide (BNP) και N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με στεφανιαία νόσο που εμφανίζουν οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια [25]. Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας λόγω της ισχαιμίας έχει ως αποτέλεσμα την συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με συνέπεια αύξηση των επιπέδων των BNP και NT-pro BNP. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζουν αύξηση του BNP και τα επίπεδα του έχουν προγνωστική αξία για την επιβίωση των ασθενών μετά από έμφραγμα [25]. Η χρόνια ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συνδυάζεται με την αυξημένη θνητότητα. Η οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην ΣΝ συνήθως εμφανίζεται είτε μετά από το OEM λόγω της νέκρωσης του μυοκαρδίου σε περίπτωση εκτεταμένης και σοβαρής ΣΝ είτε λόγω της μη έγκαιρης επανεαγγείωσης (πρωτογενή αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση ή στεφανιαία παράκαμψη). Η χρόνια φλεγμονή του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων λόγω της αθηροσκληρωτικής νόσου έχει ως συνέπεια την αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών πρωτεϊνών στο αίμα όπως η high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Τα επίπεδα της hs-CRP έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνονται και στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [25].

Η πρωτεΐνη growth differentiation factor 15 (GDF-15) θεωρείται σήμερα ένας από τους πιο υποσχόμενους βιοδείκτες για την ανίχνευση των ασθενών με ΚΑΝ. Το

GDF-15 παράγεται από τα μακροφάγα στις προ-φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως αθηροσκλήρωση, βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων, υπέρταση και το οξειδωτικό stress στο ενδοθήλιο των αγγείων [25-27]. Αν και ο ακριβής ρόλος και ο μηχανισμός της δράσης της GDF-15 δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως φαίνεται πως η συμμετοχή της GDF-15 στην φλεγμονή, απόπτωση των κυττάρων και την νέο-αγγειογένεση κατέχει καθοριστικό ρόλο στο μηχανισμό της προσβολής των αρτηριών καθώς και των στεφανιαίων αγγείων. Οι μελέτες δείχνουν πως η GDF-15 συνδυάζεται με την ΣΝ και το OEM. Η αύξηση των επιπέδων της GDF-15 με non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) έχει παρουσιαστεί από τις μελέτες GUSTO-IV (Global Utilisation of Strategies to Open Occluded Arteries IV) και FRISC II (Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease II) [28-29].

2. Κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας

Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (ΚΕ) αποτελεί το μέτρο εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας [30]. Το ΚΕ της αριστερής κοιλίας υπολογίζεται ως παρακάτω:

$$\frac{(\text{τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας}) - (\text{τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας})}{(\text{τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας})} \times 100$$

και υπολογίζεται σε ποσοστιαίες μονάδες (%). Όπου (τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας) - (τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας) αποτελεί και τον όγκο παλμού της καρδιάς.

Συνεπώς το ΚΕ εξαρτάται από το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας και τον όγκο του αίματος που παραμένει στην αριστερή κοιλία μετά την συστολή της. Όπως φαίνεται από την εξίσωση οι ασθενείς με την συστολική δυσλειτουργία της αριστερής

κοιλίας εκτός από την αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου (διάταση της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας) παρουσιάζουν λόγω της αδυναμίας του μυοκαρδίου να εξωθήσει την ποσότητα αίματος και αυξημένο υπολειπόμενο τελοσυστολικό όγκο αίματος στην αριστερή κοιλία. Έτσι η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας παρατηρείται κυρίως στους ασθενείς με οξεία ή χρόνια ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και την ιογενή μυοκαρδίτιδα. Το επηρεασμένο ΚΕ της αριστερής κοιλίας έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς με την πάροδο του χρόνου να αναπτύσσουν καρδιακή ανεπάρκεια η οποία επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση και την ποιότητα των ασθενών με ΚΑΝ όπως είναι και η ΣΝ. Η οξεία ή χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου λόγω της αθηροσκληρωτικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες (όπως νέκρωση) στο μυοκάρδιο με συνέπεια την έκπτωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας η οποία επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με ΣΝ και άλλες μυοκαρδιοπάθειες. Οι βλάβες στο μυοκάρδιο μπορούν να προκαλέσουν αρχικά τμηματική διαταραχή της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και αργότερα ολική δυσλειτουργία και αυτό παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς με ΣΝ και εξαρτάται από τον αριθμό και την έκταση των βλαβών ή στενώσεων στα στεφανιαία αγγεία, ενώ οι μυοκαρδίτιδες και η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια προκαλούν συνήθως σφαιρική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Συμφώνα με το American College of Cardiology το ΚΕ της αριστερής κοιλίας ταξινομείται στις παρακάτω κατηγορίες (όπου το φυσιολογικό ΚΕ είναι αυτό που είναι $\geq 50\%$ και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας χαρακτηρίζεται όταν το ΚΕ $< 50\%$) [31]:

Hyperdynamic = LVEF greater than 70%

Normal = LVEF 50% to 70% (midpoint 60%)

Mild dysfunction = LVEF 40% to 49% (midpoint 45%)

Moderate dysfunction = LVEF 30% to 39% (midpoint 35%)

Severe dysfunction = LVEF less than 30%

(LVEF=left ventricle ejection fraction-κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας)

Οι μέθοδοι της εκτίμησης του ΚΕ της αριστερής κοιλίας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: επεμβατικές και μη επεμβατικές.

Οι μη επεμβατικοί μέθοδοι είναι:

α) Το διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς. Είναι η πιο απλή μέθοδος εκτίμησης της μορφολογίας και της λειτουργίας της καρδιάς. Το υπερηχογράφημα δίνει την δυνατότητα εκτίμησης της λειτουργίας και των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς (κόλποι και κοιλίες) [32]. Επίσης δίνει την δυνατότητα αξιολόγησης της δομής και της λειτουργίας των καρδιακών βαλβίδων και των αγγείων που εκφύονται και εκβάλλουν στις καρδιακές κοιλότητες (ρίζα και ανιούσα αορτή, πνευμονική αρτηρία και πνευμονικές φλέβες). Η πρόσφατη εξέλιξη στην υπερηχοκαρδιογραφία είναι το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα καρδιάς το οποίο δίνει την δυνατότητα τρισδιάστατης απεικόνισης της καρδιάς σε πραγματικό χρόνο (real time). Η χρησιμότητα του 3D υπερηχογραφήματος δεν περιορίζεται μόνο ως διαγνωστικό μέσο για την εκτίμηση του ΚΕ αλλά και συνεπικουρεί στην εκτέλεση των διαδερμικών μεθόδων αποκατάστασης των δομικών παθήσεων της καρδιάς όπως η διαδερμική εμφύτευση της αορτικής βαλβίδας (TAVI), διαδερμική διόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με τεχνική Mitral Clip και διαδερμική διόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με δακτύλιο [33].

β) Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Magnetic Resonance Imaging-MRI). Η MRI καρδιάς δίνει την δυνατότητα της εκτίμησης της ανατομίας της καρδιάς και της λειτουργίας της καρδιάς [32]. Οι μετρήσεις των όγκων στις κοιλότητες της καρδιάς με μαγνητική τομογραφία διευκολύνουν στην εκτίμηση της συστολικής απόδοσης της καρδιάς. Επιπλέον είναι δυνατόν η ακριβής εκτίμηση της κινητικότητας (υποκινησία, ακινησία και φυσιολογική) των τοιχωμάτων των κοιλιών της καρδιάς.

γ) Αξονική τομογραφία καρδιάς (computed tomography -CT). Η αξονική τομογραφία καρδιάς θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος της αξιολόγησης των όγκων στις κοιλότητες της καρδιάς (κόλποι και κοιλίες) και κατά συνέπεια του ΚΕ της αριστερής κοιλίας αλλά επίσης μπορεί και να υπολογίσει τον ακριβή πάχος των τοιχωμάτων της καρδιάς μιας και το σκιαγραφικό παραμένει ενδοκοιλοτικά [34-35]. Άλλο ένα πλεονέκτημα της CT είναι η εκτίμηση της εντόπισης, του αριθμού και του βαθμού της στένωσης των βλαβών στα στεφανιαία αγγεία. Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η έκθεση του ασθενούς σε ιονίζουσα ακτινοβολία.

δ) Single photon emission computed tomography (SPECT) είναι η μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται στην εκτίμηση του κινδύνου και στην απόφαση της θεραπευτικής στρατηγικής στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΝ [36-38]. Η μειωμένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου από το μυοκάρδιο δίνει στοιχεία της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και την δυνατότητα αποτύπωσης της έκτασης της μυοκαρδιακής βλάβης λόγω ισχαιμίας ή OEM. Τα ευρήματα του SPECT καρδιάς θεωρούνται ως προγνωστικά στοιχεία για την εκτίμηση της επιβίωσης των ασθενών με ΣΝ

ε) Positron emission tomography (PET scan). Το PET scan θεωρείται μη επεμβατική μέθοδος μελέτης της λειτουργικότητας της καρδιάς. Δίνεται η δυνατότητα της εκτίμησης της προσβολής του μυοκαρδίου από την στεφανιαία νόσο [39-40]. Η

διάκριση του υγιούς μυοκαρδίου από το παθολογικό σε τρισδιάστατη απεικόνιση βοηθάει στο να εντοπιστούν οι παθολογικές και ισχαιμικές βλάβες στο μυοκάρδιο.

Η επεμβατική μέθοδος της εκτίμησης του ΚΕ της αριστερής κοιλίας είναι η κοιλιογραφία με την χρήση του σκιαγραφικού η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια του αριστερού ή δεξιού καθετηριασμού [41-42]. Στην καθημερινή κλινική πράξη, συνήθως ο ασθενής υποβάλλεται σε κοιλιογραφία μόνο όταν πραγματοποιείται ο αριστερός ή δεξιός καθετηριασμός για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς λόγους.

3. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)

3.1 ICAM-1 και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) είναι πρωτεΐνη του ανθρώπινου οργανισμού που ανήκει στην ομάδα των ανοσοσφαιρινών που συμμετέχει στην προσκόλληση των κυττάρων και η παραγωγή της καθορίζεται από το γονίδιο *ICAM-1* και παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανοσολογική αντίδραση, φλεγμονή και αλληλεπίδραση των κυττάρων [43]. Η ICAM-1 παράγεται από το ενδοθήλιο των αγγείων, λευκά αιμοσφαίρια (μακροφάγα και λεμφοκύτταρα). Η έκκριση της ICAM-1 ενεργοποιείται από την IL-1 και tumor necrosis factor (TNF) που εκκρίνονται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου και τα μακροφάγα.

Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της ICAM-1 είναι αυξημένα σε πολλά νοσήματα όπως σε καρκίνο του πνεύμονος, σε ελκώδη κολίτιδα, σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (άσθμα και ρινίτιδα), σε ενδομητρίωση και βεβαίως και σε καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλαμβανομένου και την ΣΝ [44-52].

Η ICAM-1 παίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της αθηρωγένεσης και τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος. Όπως προαναφέρθηκε, η ΣΝ είναι χρόνια εκφυλιστική και φλεγμονώδης πάθηση των στεφανιαίων αγγείων η οποία συμπεριλαμβάνει και την χυμική και την κυτταρική φλεγμονώδη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην βλάβη του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων λόγω της εναπόθεσης των κρύσταλλων χοληστερόλης και oxLDL στον μέσο χιτώνα με αποτέλεσμα την δημιουργία των αθηρωματικών πλακών, τη μείωση της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία και την περαιτέρω επιβάρυνση του ενδοθηλίου με τα προϊόντα του οξειδωτικού stress και αύξησης της διαπερατότητας του ενδοθηλίου. Η παραγωγή της ICAM-1 από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, τα λευκά αιμοσφαίρια (μακροφάγα και μονοκύτταρα) και τους ινοβλάστες ενεργοποιείται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες [49-51]. Η ICAM-1 παίζει καθοριστικό ρόλο στην μετάδοση του σήματος μεταξύ των κυττάρων και προάγει την συγκόλληση των κυττάρων και δημιουργία θρόμβων στα σημεία ρήξης του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων και άλλων αρτηριών με αποτέλεσμα την προσκόλληση αιμοπεταλίων και σχηματισμό θρόμβων και την επιδείνωση της μικροκυκλοφορίας στο ενδοθήλιο και κατά συνεπεία και στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου και δημιουργία ισχαιμικών τμημάτων στο μυοκάρδιο της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας. Οι συνέπειες της τοπικής ή σφαιρικής ισχαιμίας του μυοκαρδίου είναι η μείωση του ΚΕ της δεξιάς ή αριστερής κοιλίας και την έκπτωση (δυσλειτουργία) της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα εγκατάσταση αρχόμενης ή εγκατεστημένης ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας.

3.2 ICAM-1 και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν αυξημένα επίπεδα ICAM-1 στο αίμα από ότι οι ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ. Η αυξημένη υπερπαραγωγή της ICAM-1 στο μυϊκά κύτταρα του μυοκαρδίου ενεργοποιείται από τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNF-α και IL-1 και 6 [49-50, 53-55]. Ο κυτταρικός θάνατος των μυοκαρδιακών κυττάρων ενεργοποιεί με την σειρά του τα κύτταρα της λευκής σειράς όπως τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Η πρωτεΐνη CAM-1 παίζει καθοριστικό ρόλο και στον μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης των αρτηριών όπως και των στεφανιαίων αγγείων [56-57]. Η έκκριση της ICAM-1 από τα μονοκύτταρα, τα αφρώδη κύτταρα και τα κύτταρα του ενδοθηλίου είναι αποτέλεσμα της εναπόθεσης της oxLDL στο τοίχωμα των στεφανιαίων αγγείων που είναι συνέπεια της χρόνιας φλεγμονώδους βλάβης του ενδοθηλίου που οφείλεται στην κληρονομική ή επίκτητη διαταραχή του μεταβολισμού της χοληστερόλης και της έκθεσης του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων σε τοξικούς και μηχανικούς βλαπτικούς παράγοντες (όπως π.χ. το κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση) [57]. Οι χρόνιες βλάβες του ενδοθηλίου των στεφανιαίων αγγείων προκαλούν την αυξημένη φλεγμονώδη και ανοσολογική αντίδραση στο τοίχωμα του αγγείου με συνέπεια την αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου με την συμμετοχή των μακροφάγων μέσω της έκκρισης της ICAM-1 και στον σχηματισμό των θρόμβων μετά από την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και της συνέπειας της μειωμένης ροής στα στεφανιαία αγγεία λόγω της στένωσης του αυλού του στεφανιαίου αγγείου που προκαλεί η σχηματιζόμενη αθηρωματική πλάκα.

Το τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω μηχανισμών είναι η πρόκληση ισχαιμικών βλαβών (προσωρινές ή μόνιμες) στο μυοκαρδίο λόγω μειωμένης προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα λόγω της παροδικής ή μόνιμης ισχαιμίας ακολουθούν την οδό της πρώιμης νέκρωσης (κυτταρικό θάνατο) ή απόπτωσης. Η μείωση του “μυϊκού” φορτίου στα τοιχώματα των κοιλιών της καρδιάς (αριστερή και δεξιά) και η αντικατάσταση του από ινώδη ιστό οδηγεί στην έκπτωση της συστολικής απόδοσης της καρδιακής λειτουργίας, δηλαδή του ΚΕ [58-64]. Η επηρεασμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση επιπλέον παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος άλλα και του ανοσολογικού συστήματος (φλεγμονώδης αντίδραση) του ανοσοποιητικού συστήματος σε κυτταρικό επίπεδο [65]. Η υπερπαραγωγή και υπερλειτουργία των ινοβλαστών λόγω της δυσλειτουργίας και νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων συμβάλει στην αντικατάσταση του μυϊκού στοιχείου του μυοκαρδίου από των ινώδη ιστό, δημιουργώντας ίνωση στο μυοκάρδιο. Η προοδευτική ίνωση του μυοκαρδίου λόγω της έντονης φλεγμονής και του οξειδωτικού stress από τον αναερόβιο μεταβολισμό και από το τοξικό περιβάλλον λόγω της οξείας ή χρόνιας νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την μείωση του ΚΕ της αριστερής κοιλίας [66-67]. Η ίνωση του μυοκαρδίου ενεργοποιεί και επιδεινώνει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και κατά συνέπεια αυξάνονται και τα επίπεδα των προ-φλεγμονοδών κυτταροκινών, όπως IL-1 και 6, TNF, transforming growth factor- β (TGF- β) που με την σειρά τους αυξάνουν και την έκφραση της έκκρισης της ICAM-1 από τα μονοκύτταρα και το ενδοθήλιο [68].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε την πιθανή σχέση της πρωτεΐνης ICAM-1 με την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (μη φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης) left ventricle ejection fraction (LVEF)<50% στους καρδιαγγειακούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Δείγμα ασθενών

Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν εθελοντικά 89 ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Για τους σκοπούς της μελέτης οι ασθενείς μοιράστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Έτσι οι δύο ομάδες που σχηματίστηκαν είναι η πρώτη ομάδα με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως LVEF \geq 50% και η δεύτερη ομάδα με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και με κλάσμα εξωθήσεως LVEF<50%. Ασθενείς με πρόσφατα οξεία καρδιακά συμβάματα όπως το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οξύ πνευμονικό οίδημα και οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό κακοηθείας δεν συμπεριλήφθησαν στην μελέτη.

2.2 Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μιου Αθηνών

2.3 Καταγραφή των δεδομένων

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε αναλυτική καταγραφή όλων των δημογραφικών στοιχείων, ατομικού και κληρονομικού ιατρικού ιστορικού στο ερωτηματολόγιο της μελέτης. Για την καταγραφή των στοιχείων των ασθενών και

άλλων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Excel 10.

2.4 Δείγματα αίματος

Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη έγινε λήψη ενός δείγματος αίματος από το περιφερικό φλεβικό αίμα (περίπου 5 ml) και μετά την φυγοκέντρωση του αίματος έγινε η απομόνωση του πλάσματος του αίματος (200μl) και τα δείγματα μεταφέρθηκαν στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν.Σ. Χρηστέας», Ιατρικής Σχολής του Παν/μιου Αθηνών για φύλαξη στους -80°C και επεξεργασία. Επιπλέον όλοι οι ασθενείς είχαν ενημερωθεί και υπογράψει την συγκατάθεση για την εθελοντική συμμετοχή τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

2.5 Μέτρηση των επιπέδων ICAM-1 στα δείγματα αίματος.

Η επεξεργασία των δειγμάτων αίματος των ασθενών για την ανίχνευση της ICAM-1 πραγματοποιήθηκε στο μηχάνημα Luminex 200. Η μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης της ICAM-1 στα δείγματα αίματος των ασθενών καταγράφηκε με την διάμεση ένταση φθορισμού-median fluorescence intensity (MFI).

2.6 Μέθοδος της στατιστικής ανάλυσης

Τα δεδομένα της ανάλυσης παρουσιάστηκαν με μέσο όρο \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation (SD)) ή με ενδιάμεση τιμή (median). Η κανονικότητα ή μη της κατανομής των παραμέτρων και δεδομένων εξετάστηκε με τα Kolmogorov-Smirnov test και Q-Q plot. Η μετατροπή των τιμών της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης ICAM-1 από MFI σε λογάριθμο (log) χρησιμοποιήθηκε για την στατιστική ανάλυση και την ομαλοποίηση της κατανομής των τιμών της MFI. Οι διαφορές μεταξύ των

ασθενών και η συσχέτιση της ICAM-1 με παρουσία ή όχι της δυσλειτουργίας LV εξετάστηκε με parametric (Student t-test) και non-parametric test (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test) και Chi-square test και Fisher's exact test. Επίσης η ισχύς της συσχέτισης (correlation) της ICAM-1 με δυσλειτουργία LVEF<50% και άλλες μεταβλητές που συμπεριληφθήκαν στην ανάλυση εκφράστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman (r_s) ή Pearson (r) ή συντελεστή Eta (η) ανάλογα με το είδος των μεταβλητών. Η receiving operating characteristics (ROC) curve ανάλυση εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό της διαγνωστικής αξίας της ICAM-1 για την δυσλειτουργία της LV και εκφράστηκε με AUC (area under curve), p, sensitivity (ευαισθησία) και την specificity (ειδικότητα). Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστική ή γραμμική παλινδρόμηση για την ανάλυση της προγνωστικής δυνατότητας των μεταβλητών και ICAM-1 σε σχέση με την δυσλειτουργία ή όχι της αριστερής κοιλίας (LVEF<50%). Ανάλογα με το μοντέλο παλινδρόμησης η προγνωστική αξία εκφράστηκε με OR (odds ratio) και συντελεστή γραμμικής παλινδρόμησης (b). Σε όλα τα tests ο βαθμός εμπιστοσύνης ορίστηκε σε 95% (95% confidence interval). Η στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε αν το $p < 0.05$.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα IBM SPSS Statistics for Windows, version 25 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA)

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και τα επίπεδα της ICAM-1.

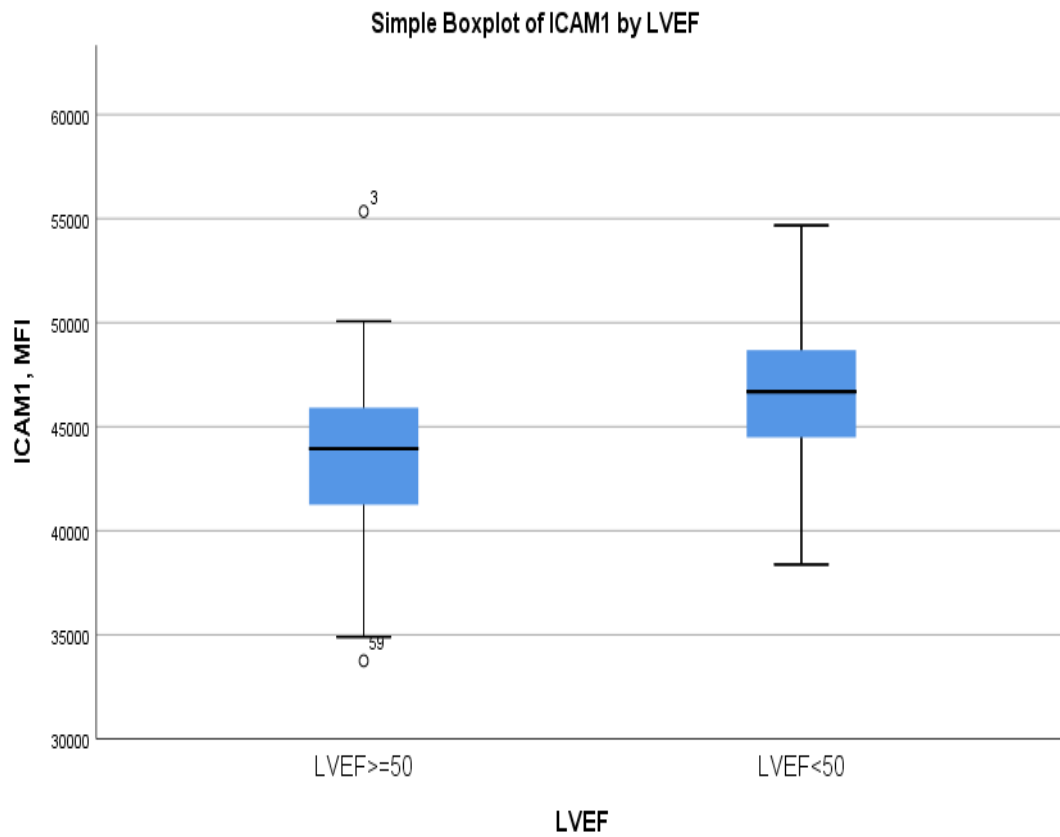
Οι 89 ασθενείς της μελέτης με στεφανιαία νόσο χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η ομάδα

χωρίς τη δυσλειτουργία της LV και φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως ορίστηκε ως LVEF \geq 50% με 68 ασθενείς, ενώ η ομάδα με δυσλειτουργία της LV ορίστηκε ως LVEF $<$ 50% με 21 ασθενείς. Δεν υπήρχε διαφορά στα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών των δύο ομάδων, ωστόσο παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών με LVEF $<$ 50% οι ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν περισσότεροι σε σχέση με την ομάδα με LVEF \geq 50% (p=0.01). Το median κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF) διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων (60% versus 45%, p $<$ 0.001). Τα υψηλότερα επίπεδα MFI της ICAM-1 παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της ομάδα LVEF $<$ 50% σε σχέση με την ομάδα LVEF \geq 50% (p=0.004) **(Εικόνα 3)**. Τα δημογραφικά και τα υπόλοιπα στοιχεία αναλυτικά παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων και τα επίπεδα της ICAM-1. IQR=interquartile range, N και n=αριθμός, LVEF=κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

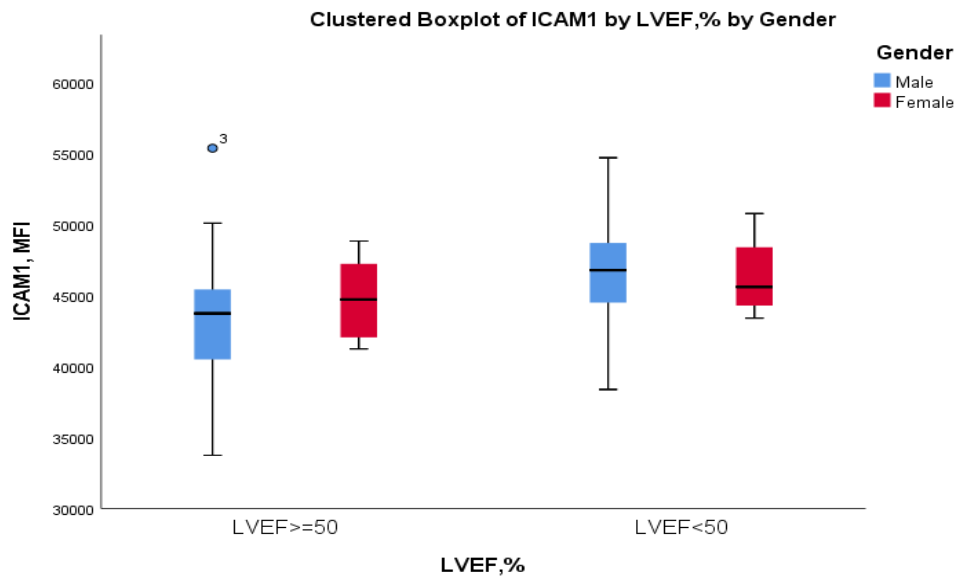
Variables	Ομάδα	Ομάδα	p
	LVEF \geq 50%	LVEF<50%	
	N=68	N=21	
Ηλικία, έτη, median (IQR)	71(60-78)	68.5(57-77)	0.64
Φύλο, γυναίκες, n (%)	8(19)	4(15.4)	0.70
Body mass index, kg/m ² , median (IQR)	27.8(23.7-30.3)	28.0(26.1-29.4)	0.75
Αρτηριακή υπέρταση, n (%)	26(38.2)	18(85.6)	0.53
Υπερχοληστερολαιμία, n (%)	26(38.2)	19(90.5)	0.43
Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)			0.31
Τύπου I	1(1.5)	0(0)	
Τύπου II	14(20.6)	13(61.9)	
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, n (%)	11(16.1)	6(28.6)	0.77
Ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (>90ημερες), n (%)	12(17.6)	16(76.2)	0.01*
Χρόνια κολπική μαρμαρυγή, n (%)	5 (7.4)	4 (19)	0.68
Κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (LVEF), %, median (IQR)	60(55-61)	40(35-45)	<0.001*
Κρεατινίνη αίματος, mg/dl, median (IQR)	1.0(0.8-1.2)	0.9(0.8-1.1)	0.43
Επίπεδα ICAM-1 στο αίμα, MFI, median (IQR)	43810(41387-45753)	46682(44490-48678)	0.004*

Εικόνα 3. Boxplot graph για τα επίπεδα της ICAM-1 στο αίμα των ασθενών με και χωρίς δυσλειτουργία της LV.



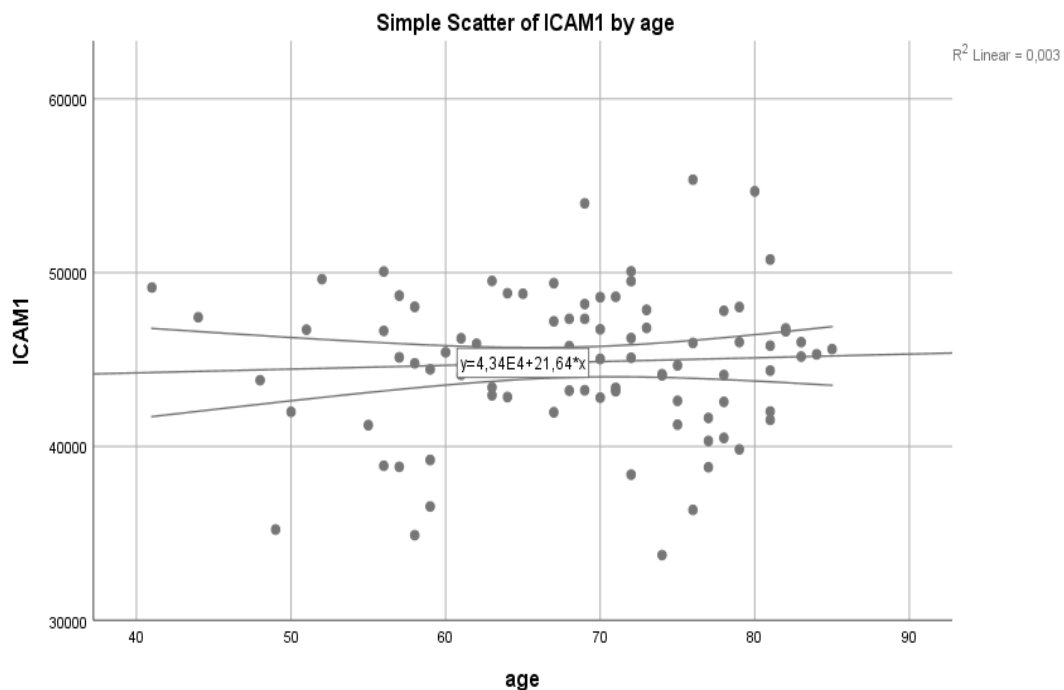
Ένα ακόμη στοιχείο που παρατηρήθηκε από την ανάλυση των δεδομένων είναι ότι και στα δύο φύλα τα επίπεδα της ICAM-1 ήταν υψηλότερα στο γκρούπ των ασθενών με LVEF<50%, αν και στους άνδρες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διαφορά των τιμών της ICAM-1 από ότι στις γυναίκες. Το παραπάνω αποτέλεσμα φαίνεται στην παρακάτω **Εικόνα 4**.

Εικόνα 4. Boxplot graph για τα επίπεδα της ICAM-1 στο αίμα των ασθενών με και χωρίς δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ανάλογα με το φύλο.



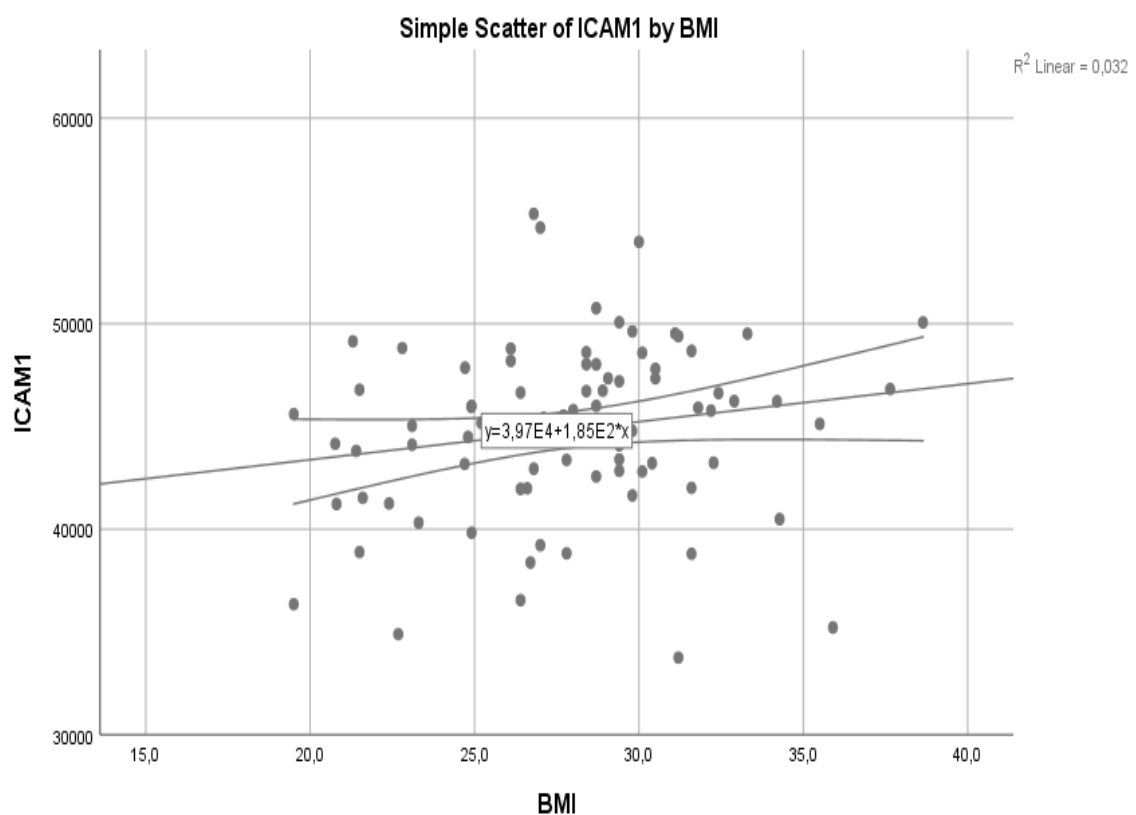
Επίσης εξετάστηκε η πιθανή σχέση της ICAM-1 με την ηλικία. Η σχέση εκφράστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman και το αποτέλεσμα ήταν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της ICAM-1 με την ηλικία ($r_s=0.007$, $p=0.94$). Το οποίο φαίνεται και στην παρακάτω **Εικόνα 5**.

Εικόνα 5. Simple scatter of ICAM-1 and age with 95% Confidence Interval



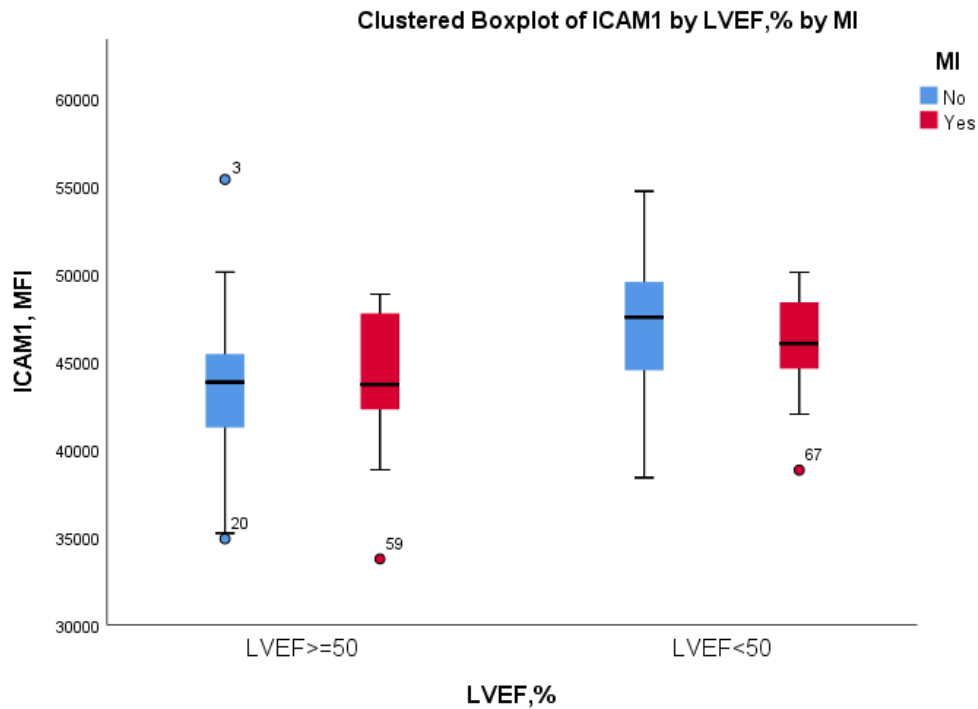
Η πιθανή συσχέτιση της ICAM-1 και του BMI εξετάστηκε και αυτή με την εφαρμογή του συντελεστή συσχέτισης Spearman και το αποτέλεσμα ήταν ότι το BMI οριακά δεν σχετίζεται με την ICAM-1 ($r_s=0.21$, $p=0.05$) (Εικόνα 6).

Εικόνα 6. Simple scatter of ICAM-1 and BMI with 95% Confidence Interval



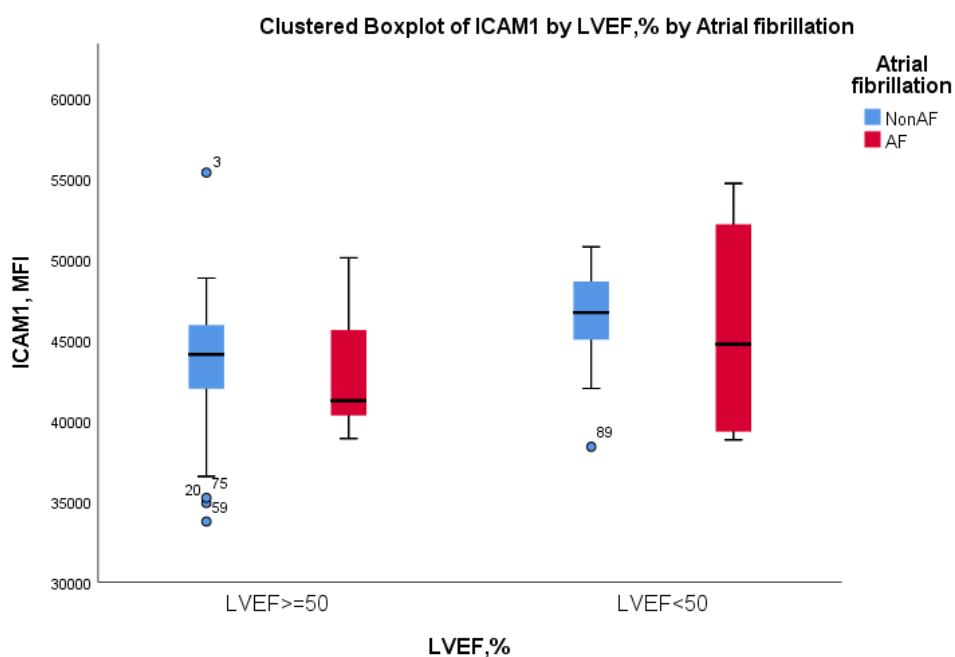
Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο προέκυψε από την ανάλυση της σχέσης της ICAM-1 με την δυσλειτουργία της αριστερής και το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Φάνηκε πως τα επίπεδα της πρωτεϊνής ICAM-1 ήταν αυξημένα στους ασθενείς με $LVEF < 50\%$ σε σχέση με ασθενείς με $LVEF \geq 50\%$ ανεξαρτήτως αν υπήρχε ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (Εικόνα 7)

Εικόνα 7. Boxplot graph για τα επίπεδα της ICAM-1 στο αίμα των ασθενών με και χωρίς την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και προηγηθέν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.



Η χρόνια κολπική μαρμαρυγή συχνά συνδυάζεται με την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έτσι και στην δικιά μας μελέτη αναλύσαμε τα επίπεδα της ICAM-1 σε σχέση με το LVEF και παρουσία της χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής. Όπως φαίνεται από την **Εικόνα 8** τα επίπεδα της ICAM-1 είναι χαμηλότερα και στα δύο γκρουπ των ασθενών (LVEF<50% και LVEF≥50%) με την χρόνια κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς την χρόνια κολπική μαρμαρυγή.

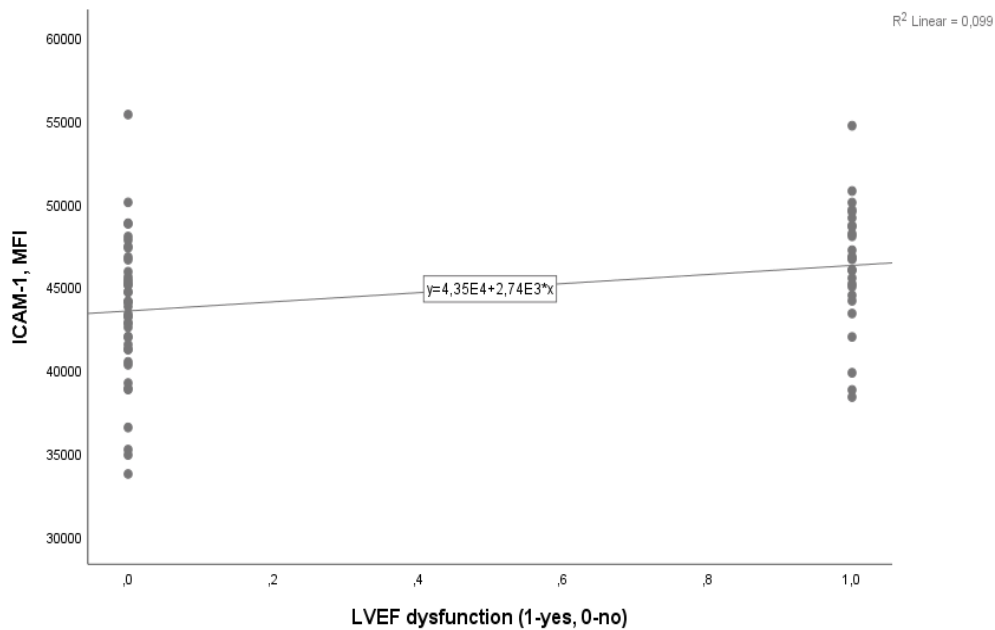
Εικόνα 8. Boxplot graph για τα επίπεδα της ICAM-1 στο αίμα των ασθενών με και χωρίς την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και χρόνια κολπική μαρμαρυγή



3.2 Συσχέτιση της ICAM-1 με LVEF<50% και με LVEF.

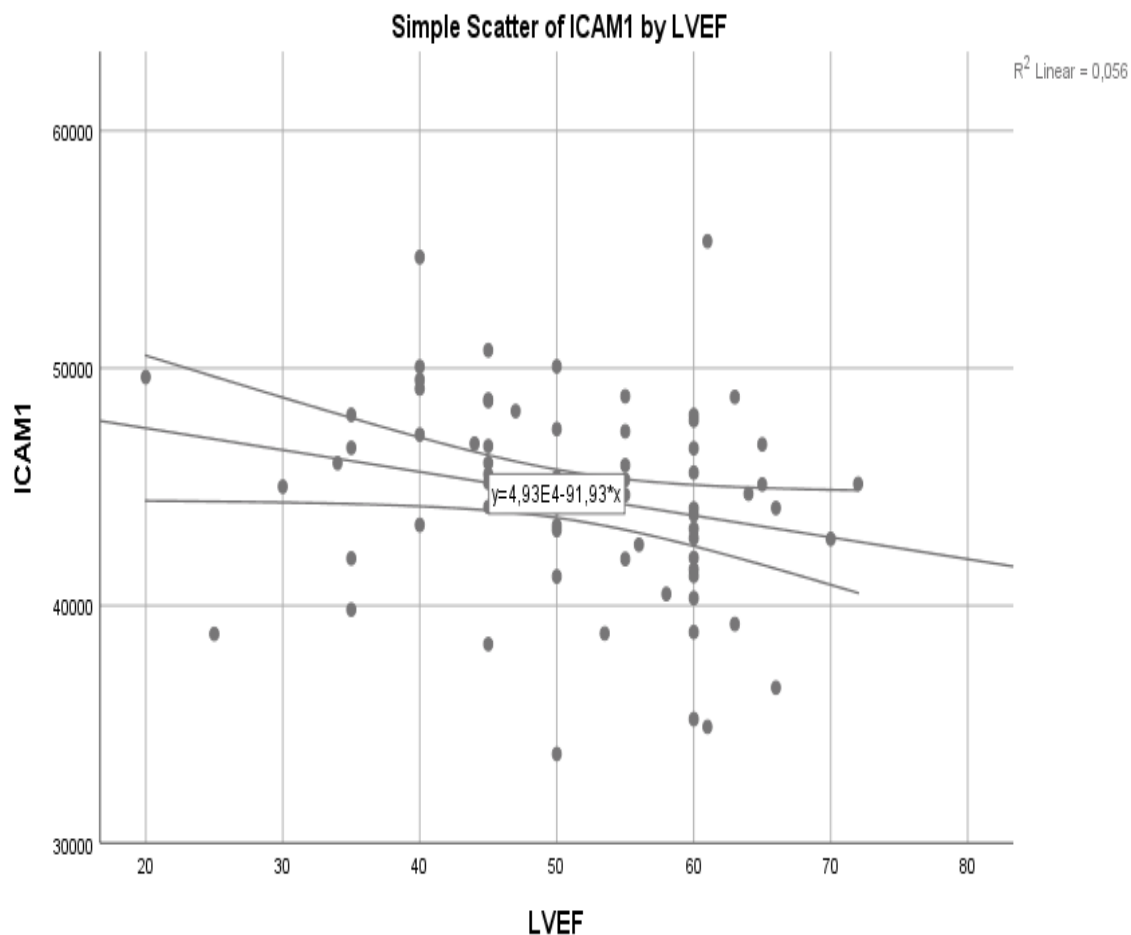
Η συσχέτιση της ICAM-1 με LVEF<50% ήταν $\eta=0.31$ και όπως φαίνεται από την **Εικόνα 9** και οι ασθενείς με LVEF<50% έχουν υψηλότερη συγκέντρωση της ICAM-1 στο αίμα από ότι οι ασθενείς με φυσιολογικό LVEF.

Εικόνα 9. Συσχέτιση της δυσλειτουργίας της LV (LVEF<50%) με ICAM-1.



Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώθηκε και μετά την ανάλυση της σχέσης μεταξύ ICAM-1 και LVEF, το αποτέλεσμα της ανάλυσης εκφράστηκε με $r_s=-0.29$ και $p=0.01$. Στην παρακάτω γραφική παράσταση φαίνεται αυτή η αρνητική συσχέτιση, όσο μικρότερο είναι το LVEF τόσο υψηλότερες είναι οι τιμές της ICAM-1 (**Εικόνα 10**).

Εικόνα 10. Συσχέτιση της ICAM-1 με LVEF



3.3 Πολυπαραγοντική γραμμική και λογιστική παλινδρόμηση.

Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση προσαρμοζόμενη στους παράγοντες κινδύνου, έδειξε ότι η $LVEF < 50\%$ σχετίζεται με την \log ICAM-1 του αίματος ($\beta = 0.06$, 95% CI: 0.005-0.122, $p = 0.03$) Πίνακας 2.

Πίνακας 2. Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση της \log ICAM-1 με $LVEF < 50\%$. BMI=body mass index, CI=confidence interval, συντελεστής

γραμμικής παλινδρόμησης, LVEF=κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Το $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

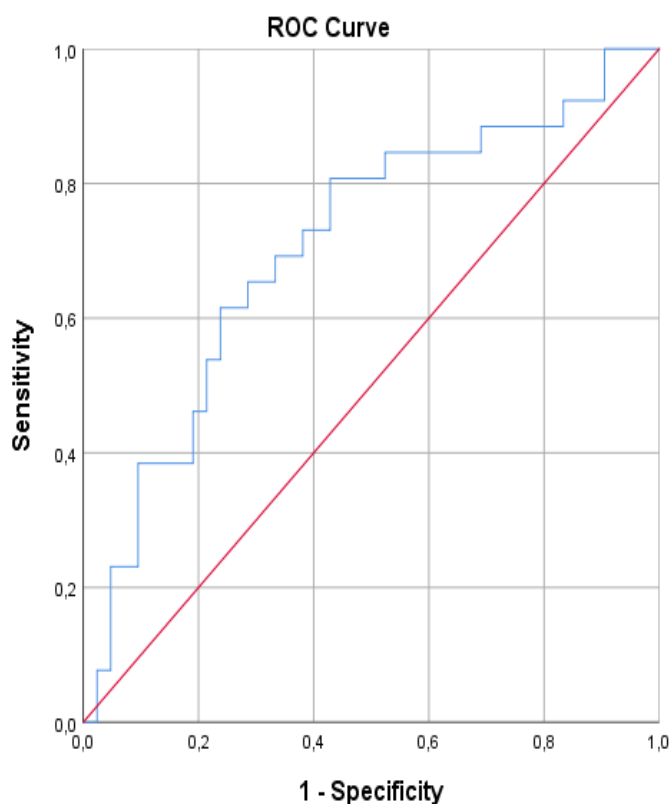
Variables	p	β	95% confidence interval	
			Lower	Upper
Φύλο	0,41	0,02	-0,04	0,10
Ηλικία	0,18	0,002	-0,001	0,005
Body mass index	0,58	0,002	-0,005	0,008
Αρτηριακή υπέρταση	0,47	0,02	-0,03	0,08
Υπερχοληστερολαιμία	0,17	-0,03	-0,09	0,02
Σακχαρώδης διαβήτης	0,56	-0,01	-0,07	0,04
Παλαιό έμφραγμα μυοκαρδίου	0,82	0,007	-0,05	0,07
Χρόνια κολπική μαρμαρυγή	0,44	-0,03	-0,12	0,06
LVEF<50%	0,03	0,06	0,005	0,12

Επιπλέον αξιολογήθηκε η προγνωστική αξία της ICAM-1 ως βιοδείκτη για τους ασθενείς με LVEF<50%. Η λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η προγνωστική αξία της ICAM-1 για τους ασθενείς με LVEF<50% είναι OR=1.1, 95% CI: 1.0-1.2, $p=0.01$

3.4 Διαγνωστική αξία της ICAM-1 για το LFEF<50% με την μέθοδο receiver operating characteristics curve analysis

Η ROC curve ανάλυση ανέδειξε την διαγνωστική αξία της ICAM-1 για την δυσλειτουργία της LVEF<50% (AUC=0.70, 95%CI: 0.57-0.83, $p=0.004$, ευαισθησία=69.2%, ειδικότητα=38%, cut-off=45056MFI) **Εικόνα 11.**

Εικόνα 11. Η διαγνωστική αξία της ICAM-1 για το ΚΕ<50% με την μέθοδο της ROC curve analysis



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η στεφανιαία νόσος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος με την συμμετοχή μεταβολικών, ανοσοποιητικών και φλεγμονωδών μηχανισμών του ανθρώπινου οργανισμού και με την συμμετοχή διαφόρων συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού όπως καρδιαγγειακό σύστημα, ενδοκρινολογικό σύστημα, αιματολογικό σύστημα, νευρολογικό σύστημα (κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα) και άλλα συστήματα, αλλά επιπλέον έχει και ως αποτέλεσμα την προσβολή ζωτικής

σημασίας για την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού, τα όργανα στόχους, όπως καρδιά, εγκέφαλος και νεφρά που συμμετέχουν στην διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού [4-5]. Η καρδιακή δυσλειτουργία λόγω των βλαβών στα στεφανιαία αγγεία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη καρδιακή παροχή και κατά συνεπεία και την υποάρδευση του ιδίου του μυοκαρδίου αλλά και των περιφερικών ιστών. Η υποξαιμία συμβάλει στον ενίσχυση του αναερόβιου μεταβολισμού και την επιδείνωση του οξειδωτικού stress στα περιφερικά όργανα και στην καρδιά. Η συσσώρευση των προϊόντων του οξειδωτικού stress όπως είναι οι δραστικές μορφές οξυγόνου-reactive oxygen species (ROS) προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση και την έκκριση των προ-φλεγμονοδών κυτταροκινών IL-1, 6 και TNF- α και αυτά με την σειρά τους ενεργοποιούν την απελευθέρωση των συγκολλητικών πρωτεϊνών όπως ICAM-1 και vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) από τα αφρώδη κύτταρα και τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων [12].

Η αύξηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και όπως φαίνεται ο αριθμός αυτών των ασθενών έχει την τάση να αυξηθεί ακόμη περισσότερο, δεδομένου ότι ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού και στα δύο φύλα έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια στις περισσότερες χώρες του κόσμου και κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Από την άλλη η καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη στην στεφανιαία νόσο είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την χρόνια φλεγμονή και οι δείκτες της ενεργοποίησης και της διατήρησης της φλεγμονής είναι οι προ-φλεγμονώδες δείκτες [55]. Η συνέπεια της τοπικής και της συστηματικής φλεγμονής είναι η προσβολή του μυοκαρδίου με συνέπεια την έκπτωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και μείωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Η φλεγμονή που αναπτύσσεται έχει ως αποτέλεσμα την χρόνια αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών που προκαλούν την δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου, υπερτροφία της καρδιάς, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και στο τέλος την ίνωση που συνδυάζεται και σχετίζεται με την λειτουργική βλάβη της καρδιάς [53]. Η κυκλοφορία των φλεγμονωδών πρωτεϊνών επηρεάζει και τους σκελετικούς μύες προκαλώντας αδυναμία και επιδείνωση της γενικής κλινικής κατάστασης των ασθενών και επιρρέπεια στις λοιμώξεις [69]. Η συνέπεια των παραπάνω ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών είναι η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και κατά συνέπεια και της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Η αυξημένη συχνότητα των επανεισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω της απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας συμβάλει στην έκπτωση της ποιότητας ζωής και στην μέσο- και μακρο-πρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών [70]. Η μη έγκυρη αντιμετώπιση των ασθενών, και οι παραμελημένοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο, έχει ως αποτέλεσμα της επιδείνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας με συνέπεια οι ασθενείς αυτοί να εμφανίζουν προοδευτικά μη αναστρέψιμη τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια [70-73]. Από την άλλη η συντηρητική αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας με φαρμακευτική υποστήριξη έχει περιορισμένο εύρος επιλογής παρά την ανακάλυψη και ανάπτυξη αρκετών νεότερων φάρμακων [72-74]. Έτσι σε αυτούς τους ασθενείς με τελικού σταδίου ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται είτε σε μηχανική υποστήριξη της καρδιάς είτε σε μεταμόσχευση καρδιάς [75-76].

Η συμμετοχή της ICAM-1 στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης έχει μελετηθεί και αποδείχτηκε ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στον σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία [15]. Από την μελέτη μας προέκυψε ότι σε όλους τους ασθενείς ανιχνευτήκαν αυξημένα επίπεδα της ICAM-1 στο πλάσμα αίματος. Από την άλλη, οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με επηρεασμένο ΚΕ της αριστερής κοιλίας είχαν πιο αυξημένα επίπεδα ICAM-1 σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογικό ΚΕ>50%.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω φαίνεται ότι οι ασθενείς με $KE < 50\%$ επηρεαζόταν σε μεγαλύτερο βαθμό από την προ-φλεγμονώδη και φλεγμονώδη αντίδραση με την συμμετοχή της ICAM-1. Μια πιθανή εξήγηση της διαφοράς στις τιμές της ICAM-1 είναι ότι το χαμηλό KE της αριστερής κοιλίας που προκλήθηκε από την ΣΝ προκαλεί εντονότερη ανοσολογική αντίδραση σε κυτταρικό επίπεδο των μυοκαρδιακών κυττάρων και του ενδοθηλίου των αγγείων σε σχέση με τους ασθενείς με $KE > 50\%$. Η ίνωση του μυοκαρδίου λόγω της πρόωρης απόπτωσης του μυοκαρδιακών κυττάρων και της αύξησης του αναερόβιου μεταβολισμού στο ισχαιμικό μυοκάρδιο συμβάλει στην επιδείνωση της φλεγμονής και την περαιτέρω ίνωση του μυοκαρδίου.

Οι πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν τον καθοριστικό ρόλο που παίζει η ICAM-1 στο σύστημα αγγειοτενσίνης II (AT-II) και στην παθολογική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [77-78]. Φαίνεται πως η φαρμακευτική αναστολή της ICAM-1 σε πειραματόζωα αναστέλλει το σύστημα της AT-II με αποτέλεσμα την αναστολή του remodeling της αριστερής κοιλίας λόγω της μείωσης της ανοσολογικής αντίδρασης και της φλεγμονής και κατά συνέπεια και την αναστολή της ίνωσης του μυοκαρδίου. Η μείωση της ίνωσης του μυοκαρδίου έχει ως αποτέλεσμα την διατήρηση λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια του KE. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών καταδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο της ICAM-1 στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της πρόκλησης και της εξέλιξης στη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Οι προοπτικές της χρήσης φαρμάκων που αναστέλλουν την έκκριση ICAM-1 από τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα του ενδοθηλίου ή δεσμεύουν την ICAM-1 θα μπορούσε να δώσει νέες προοπτικές στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της ίνωσης του μυοκαρδίου και την έκπτωση της συστολικής απόδοσης της καρδιάς.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (οξεία ή αρχόμενη ή εγκαταστημένη καρδιακή ανεπάρκεια) συνδυάζεται με τα αυξημένα επίπεδα των προ-φλεγμονώδων και φλεγμονώδων κυτταροκινών, με την μειωμένη παραγωγή ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO, αύξηση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών και μυοκαρδιακών κυττάρων και μείωση της ροής αίματος στα αγγεία και αύξηση της παραγωγής των προϊόντων οξειδωτικού stress-ROS. Η πρωτεΐνη ICAM-1 παίζει καθοριστικό ρόλο στον φλεγμονώδη καταρράκτη της χρόνιας φλεγμονής της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων, όπως επίσης και στην φλεγμονή του μυοκαρδίου λόγω της οξείας ή χρόνιας ισχαιμίας που έχει ως συνέπεια την αντικατάσταση του μυοκαρδίου με τον ινώδη ιστό που με την σειρά του έχει ως αποτέλεσμα την έκπτωση της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια από τις πιο συχνές καρδιακές πάθησεις στους ενήλικες ανθρώπους. Η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας λόγω της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε σημαντικό βαθμό επηρεάζεται από τον αριθμό, τον βαθμό, το είδος, την εντόπιση των βλαβών (στενώσεων) των στεφανιαίων αγγείων. Η προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω της στεφανιαίας νόσου παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιβίωση και στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με την στεφανιαία νόσο. Η χρόνια φλεγμονή των στεφανιαίων αγγείων και η προοδευτική εναπόθεση του ινώδους ιστού στο μυοκάρδιο λόγω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω του φλεγμονώδους κυτταρικού και πρωτεϊνικού καταρράκτη έχει ως αποτέλεσμα την

προοδευτική έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Η ανίχνευση των βιοδεικτών (πρωτεϊνών) στο πλάσμα του αίματος των ασθενών με στεφανιαία νόσο και επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας θα μπορούσε να διαγνώσει και να προβλέψει την θεραπεία και την κλινική πορεία των ασθενών αυτών.

Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης μας έδειξαν ότι η ICAM-1 μάλλον σχετίζεται με την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με την στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα της ICAM-1 στο πλάσμα του αίματος των ασθενών με LVEF<50% ήταν υψηλότερη από ότι στους ασθενείς με LVEF≥50%. Η πρωτεΐνη ICAM-1 θα μπορούσε να χαρακτηρίζει τους στεφανιαίους ασθενείς με την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η έκπτωση της λειτουργία της αριστερής κοιλίας επηρεάζει την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της σχέσης της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας με την πρωτεΐνη ICAM-1 του πλάσματος αίματος στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Υλικό και Μέθοδος: Στην μελέτη αυτή συμπεριληφθήκαν 89 ασθενείς με στεφανιαία νόσο: 68 ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας ($ΚΕ \geq 50\%$) και 21 ασθενείς με επηρεαζόμενο ΚΕ ($ΚΕ < 50\%$). Η πρωτεΐνη που μετρήθηκε στο πλάσμα του περιφερικού φλεβικού αίματος των ασθενών ήταν η ICAM-1. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ασθενών εξετάστηκαν με parametric (Student t-test) και non-parametric tests (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Chi-square και Fisher's exact test). Η συσχέτιση της ICAM-1 με $ΚΕ < 50\%$ εκφράστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης Eta (η). Η διαγνωστική αξία της ICAM-1 για το $ΚΕ < 50\%$ εξετάστηκε με την μέθοδο ROC curve analysis.

Αποτελέσματα: Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων δεν διέφεραν μεταξύ τους (φύλο, ηλικία, BMI, $p > 0.05$). Στους ασθενείς με $ΚΕ < 50\%$ παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα ICAM-1 από ότι στους ασθενείς με $ΚΕ \geq 50\%$ (46682MFI versus 43810MFI, $p = 0.004$). Πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση (προσαρμοζόμενη στους παράγοντες κινδύνου) έδειξε ότι το $ΚΕ < 50\%$ σχετίζεται με \log ICAM-1 ($\beta = 0.06$, 95% CI: 0.005-0.122, $p = 0.03$). Η ROC curve ανάλυση ανέδειξε την διαγνωστική αξία της ICAM-1 για το $ΚΕ < 50\%$ (AUC=0.70, 95%CI: 0.57-0.83, $p = 0.004$, ευαισθησία=69.2%, ειδικότητα=38%, cut-off=45056MFI).

Συμπεράσματα: Τα επίπεδα της ICAM-1 στο πλάσμα του αίματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με $ΚΕ < 50\%$ από ότι στους ασθενείς με $ΚΕ \geq 50\%$. Η πρωτεΐνη ICAM-

1 θα μπορούσε να χαρακτηρίζει την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

7. SUMMARY-ABSTRACT

Introduction: Decreased of left ventricular ejection function affects the quality of life and survival of patients with cardiovascular disease. The purpose of this study is to investigate the relationship between left ventricular dysfunction and the blood plasma ICAM-1 protein in patients with coronary artery disease.

Material and Method: This study included 89 patients with coronary artery disease: 68 patients with normal left ventricular ejection fraction (LVEF \geq 50%) and 21 patients with affected ejection fraction (LVEF $<$ 50%). The protein which was measured in patients' peripheral venous blood plasma was ICAM-1. Differences between groups of patients were examined by parametric (Student t-test) and non-parametric tests (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Chi-square and Fisher's exact test). The correlation of ICAM-1 with LFEV $<$ 50% was expressed by the correlation coefficient Eta (η). The diagnostic value of ICAM-1 for LVEF $<$ 50% was examined by ROC curve analysis.

Results: The demographic characteristics of the two groups did not differ (gender, age, BMI, $p>0.05$). In patients with LVEF $<$ 50% higher levels of ICAM-1 were observed than in patients with LVEF \geq 50% (46682MFI versus 43810MFI, $p=0.004$). Multivariable linear regression (adjusted to risk factors) showed that LVEF $<$ 50% is associated with log ICAM-1 ($\beta=0.06$, 95% CI: 0.005-0.122, $p=0.03$). ROC curve analysis showed the diagnostic value of ICAM-1 for LVEF $<$ 50% (AUC=0.70, 95% CI: 0.57-0.83, $p=0.004$, sensitivity=69.2%, specificity=38%, cut-off=45056MFI).

Conclusions: ICAM-1 levels in blood plasma were higher in patients with LVEF $<$ 50% than in patients with LVEF \geq 50%. ICAM-1 could characterize the left ventricular dysfunction of patients with coronary artery disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική στατιστική υπηρεσία (ΕΛΣΤΑΤ). Στατιστικά στοιχεία θανάτων βάση ICD-10 από το 2014-2018. www.statistics.gr
2. Jayashree S, Arindam M, Vijay KV. Genetic epidemiology of coronary artery disease: an Asian Indian perspective. *J Genet.* 2015 Sep;94(3):539-49. doi: 10.1007/s12041-015-0547-4. PMID: 26440097.
3. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014 Oct 1;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173339.
4. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012

ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):e123-55. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404. Epub 2016 Mar 29. Erratum in: *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):e192-4. PMID: 27026020.

5. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 May-Jun;58(6):676-92. doi: 10.1016/j.pcad.2016.04.003. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27091673.

6. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML,

- Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296. Epub 2013 Aug 30. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Sep 1;35(33):2260-1. PMID: 23996286.
7. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2017 Aug 3;58(4):475-480. doi: 10.1536/ihj.17-191. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28717115.
8. Shroff GR, Chang TI. Risk Stratification and Treatment of Coronary Disease in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2018 Nov;38(6):582-599. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.004. PMID: 30413253.
9. Garcia-Labbé D, Ruka E, Bertrand OF, Voisine P, Costerousse O, Poirier P. Obesity and coronary artery disease: evaluation and treatment. *Can J Cardiol*. 2015 Feb;31(2):184-94. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.008. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25661553.
10. Madhavan MV, Gersh BJ, Alexander KP, Granger CB, Stone GW. Coronary Artery Disease in Patients ≥ 80 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 8;71(18):2015-2040. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.068. PMID: 29724356.
11. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3481-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878. PMID: 15983262.
12. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014 Dec;25(8):713-24. doi: 10.1097/MCA.000000000000178. PMID: 25365643; PMCID: PMC4220301.

13. Irie J, Itoh H. Dysbiosis in the Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):901-2. doi: 10.5551/jat.ED052. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27301463; PMCID: PMC7399293.
14. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, Secco GG, Lupi A, Nardi F, Rametta F, Bongo AS. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(1):10-3. doi: 10.2174/1871525713666141218163425. PMID: 25544119.
15. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1541-51. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23973684.
16. Gudbjartsson T, Andersen K, Danielsen R, Geirsson A, Thorgeirsson G. Yfirlitsgrein um kransæðasjúkdóm - fyrri hluti: faraldsfræði, meingerð, einkenni og rannsóknir til greiningar [Review on coronary artery disease - part I: epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and work-up]. *Laeknabladid*. 2014 Dec;100(12):667-76. Icelandic. doi: 10.17992/ibl.2014.12.572. PMID: 25519463.
17. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:435-56. doi: 10.2147/VHRM.S45704. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23983474; PMCID: PMC3751465.
18. Zaromytidou M, Siasos G, Coskun AU, Lucier M, Antoniadis AP, Papafaklis MI, Koskinas KC, Andreou I, Feldman CL, Stone PH. Intravascular hemodynamics and coronary artery disease: New insights and clinical implications. *Hellenic J Cardiol*. 2016 Nov-Dec;57(6):389-400. doi: 10.1016/j.hjc.2016.11.019. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894949.

19. Denktas AE, Paniagua D, Jneid H. Coronary Physiology Assessment for the Diagnosis and Treatment of Stable Ischemic Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 Oct;18(10):62. doi: 10.1007/s11883-016-0613-2. PMID: 27686574.
20. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002 Apr;18(4):371-9.
21. Zhang R, Ma S, Shanahan L, Munroe J, Horn S, Speedie S. Discovering and identifying New York heart association classification from electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2018 Jul 23;18(Suppl 2):48.
22. Sara JD, Eleid MF, Gulati R, Holmes DR Jr. Sudden cardiac death from the perspective of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2014 Dec;89(12):1685-98. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.022. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25440727.
23. Expert Group on Biomarkers. Biomarkers in Cardiology - Part 2: In Coronary Heart Disease, Valve Disease and Special Situations. *Arq Bras Cardiol*. 2015 May;104(5):337-46. doi: 10.5935/abc.20150061. Epub 2015 May 1. PMID: 26083777; PMCID: PMC4495448.
24. Wang LX, Lu SZ, Zhang WJ, et al. Comparison of high sensitivity C-reactive protein and matrix metalloproteinase 9 in patients with unstable angina between with and without significant coronary artery plaques. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1657–1661.
25. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Feb;14(2):135-150. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008. PMID: 28491088; PMCID: PMC5409355.
26. Wang J, Wei L, Yang X, Zhong J. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep

3;8(17):e012826. doi: 10.1161/JAHA.119.012826. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31432727; PMCID: PMC6755840.

27. Gohar A, Goncalves I, Vrijenhoek J, Haitjema S, van Koeverden I, Nilsson J, de Borst GJ, de Vries JP, Pasterkamp G, den Ruijter HM, Bjorkbacka H, de Jager SCA. Circulating GDF-15 levels predict future secondary manifestations of cardiovascular disease explicitly in women but not men with atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017; 241:430–436

28. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 115:962–971.

29. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T, Peter T, Siegbahn A, Venge P, Drexler H, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2007; 116:1540–1548.

30. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. Left Ventricular Ejection Fraction. 2020 May 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29083812.

31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14

32. Nesser HJ, Tkalec W, Patel AR, Masani ND, Niel J, Markt B, Pandian NG. Quantitation of right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography in patients: comparison with magnetic resonance imaging and radionuclide ventriculography. *Echocardiography*. 2006 Sep;23(8):666-80. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00286.x. PMID: 16970718.
33. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 15;59(20):1799-808. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.037. PMID: 22575319; PMCID: PMC3773600.
34. Singh RM, Singh BM, Mehta JL. Role of cardiac CTA in estimating left ventricular volumes and ejection fraction. *World J Radiol*. 2014 Sep 28;6(9):669-76. doi: 10.4329/wjr.v6.i9.669. PMID: 25276310; PMCID: PMC4176784
35. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;16(8):848-52. doi: 10.1093/ehjci/jeu313. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25736307.
36. Benz DC, Giannopoulos AA. Do we really need to look at volumetric measurements with ^{99m}Tc single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging? *J Nucl Cardiol*. 2019 Oct;26(5):1717-1719. doi: 10.1007/s12350-018-1263-2. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29589207.
37. Calnon DA, McGrath PD, Doss AL, Harrell FE Jr, Watson DD, Beller GA. Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon

emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1511-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01565-0. PMID: 11691532.

38. Se Hun Kang, Hyo In Choi, Young-Hak Kim, Eun Young Lee, Jung-Min Ahn, Seungbong Han, Pil Hyung Lee, Jae-Hyung Roh, Sung-Han Yun, Duk-Woo Park, Soo-Jin Kang, Seung-Whan Lee, Cheol Whan Lee, Dae Hyuk Moon, Seong-Wook Park, Seung-Jung Park. Impact of Follow-Up Ischemia on Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients with Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J*. 2017 Sep 1; 58(5): 934–943. Published online 2017 Jul 31. doi: 10.3349/ymj.2017.58.5.934

39. Lau JMC, Raptis DA, Laforest R, Nensa F, Zheng J, Gropler RJ, Woodard PK. Cardiac Positron Emission Tomography-Magnetic Resonance Imaging: Current Status and Future Directions. *J Thorac Imaging*. 2018 May;33(3):139-146. doi: 10.1097/RTI.0000000000000327. PMID: 29489584.

40. Lau JM, Laforest R, Nensa F, Zheng J, Gropler RJ, Woodard PK. Cardiac Applications of PET/MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017 May;25(2):325-333. doi: 10.1016/j.mric.2016.12.007. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28390532.

41. Garg N, Dresser T, Aggarwal K, Gupta V, Mittal MK, Alpert MA. Comparison of left ventricular ejection fraction values obtained using invasive contrast left ventriculography, two-dimensional echocardiography, and gated single-photon emission computed tomography. *SAGE Open Med*. 2016 Jun 24;4:2050312116655940. doi: 10.1177/2050312116655940. PMID: 27621804; PMCID: PMC5006806.

42. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;16(8):848-52. doi: 10.1093/ehjci/jeu313. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25736307.
43. Su R. [Biological function of intercellular adhesion molecule-1 gene in coronary heart disease and its mediated primary regulatory network: a literature based secondary analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019 Apr;31(4):434-438. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.012. PMID: 31109416.
44. Kotteas EA, Boulas P, Gkiozos I, Tsagkouli S, Tsoukalas G, Syrigos KN. The intercellular cell adhesion molecule-1 (icam-1) in lung cancer: implications for disease progression and prognosis. *Anticancer Res*. 2014 Sep;34(9):4665-72. PMID: 25202042.
45. Gu X, Ma C, Yuan D, Song Y. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review. *Transl Lung Cancer Res*. 2012 Mar;1(1):36-44. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.08.01. PMID: 25806153; PMCID: PMC4367581.
46. Vainer B. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in ulcerative colitis: presence, visualization, and significance. *APMIS Suppl*. 2010 Aug;(129):1-43. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02647.x. PMID: 20653648.
47. Mukhopadhyay S, Malik P, Arora SK, Mukherjee TK. Intercellular adhesion molecule-1 as a drug target in asthma and rhinitis. *Respirology*. 2014 May;19(4):508-13. doi: 10.1111/resp.12285. Epub 2014 Apr 1. PMID: 24689994.

48. Pabalan N, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. Association of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Oct;292(4):843-51. doi: 10.1007/s00404-015-3705-2. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25859827.
49. Niessen HW, Krijnen PA, Visser CA, Meijer CJ, Hack CE. Intercellular adhesion molecule-1 in the heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Nov;973:573-85. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04703.x. PMID: 12485931.
50. Lang PP, Bai J, Zhang YL, Yang XL, Xia YL, Lin QY, Li HH. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Lab Invest*. 2020 Mar;100(3):378-386. doi: 10.1038/s41374-019-0320-z. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527830.
51. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Sharrett AR, Fried LP, Psaty BM, Tracy RP. Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan;4(1):107-13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01678.x. PMID: 16409459.
52. Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):820-5. doi: 10.1161/01.cir.0000025636.03561.ee. PMID: 12176954.
53. Salvador AM, Nevers T, Velázquez F, Aronovitz M, Wang B, Abadía Molina A, Jaffe IZ, Karas RH, Blanton RM, Alcaide P. Intercellular Adhesion Molecule 1 Regulates Left Ventricular Leukocyte Infiltration, Cardiac Remodeling, and Function in Pressure Overload-Induced Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar

15;5(3):e003126. doi: 10.1161/JAHA.115.003126. PMID: 27068635; PMCID: PMC4943280.

54. Balciūnas M, Bagdonaite L, Samalavicius R, Baublys A. Markers of endothelial dysfunction after cardiac surgery: soluble forms of vascular-1 and intercellular-1 adhesion molecules. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(6):434-9. PMID: 19605962.

55. Keaney JF Jr, Massaro JM, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):168-73. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.048. PMID: 15234428.

56. Lino DOC, Freitas IA, Meneses GC, Martins AMC, Daher EF, Rocha JHC, Silva Junior GB. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2019 Nov 25;52(12):e8658. doi: 10.1590/1414-431X20198658. PMID: 31778438; PMCID: PMC6886400.

57. Holte E, Kleveland O, Ueland T, Kunszt G, Bratlie M, Broch K, Michelsen AE, Bendz B, Amundsen BH, Aakhus S, Damås JK, Gullestad L, Aukrust P, Wiseth R. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction. *Heart*. 2017 Oct;103(19):1521-1527. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310875. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432157.

58. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, Leite-Moreira AF, Musters R, Niessen HW, Linke WA, Paulus WJ, Hamdani N. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016 Apr;4(4):312-24. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26682792.

59. Wrigley BJ, Shantsila E, Tapp LD, Lip GY. Increased expression of cell adhesion molecule receptors on monocyte subsets in ischaemic heart failure. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):92-100. doi: 10.1160/TH13-02-0088. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23740177.
60. Savic-Radojevic A, Radovanovic S, Pekmezovic T, Pljesa-Ercegovac M, Simic D, Djukic T, Matic M, Simic T. The role of serum VCAM-1 and TNF- α as predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *J Clin Lab Anal.* 2013 Mar;27(2):105-12. doi: 10.1002/jcla.21570. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23349048; PMCID: PMC6807553.
61. Wirtz PH, Redwine LS, Linke S, Hong S, Rutledge T, Greenberg BH, Mills PJ. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) independently predict depressive symptom severity after 12 months in heart failure patients. *Brain Behav Immun.* 2010 Mar;24(3):366-9. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.004. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19217936.
62. Hartford M, Wiklund O, Mattsson Hultén L, Persson A, Karlsson T, Herlitz J, Caidahl K. C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes. *J Intern Med.* 2007 Nov;262(5):526-36. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01862.x. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908161.
63. Kotlyar E, Vita JA, Winter MR, Awtry EH, Siwik DA, Keaney JF Jr, Sawyer DB, Cupples LA, Colucci WS, Sam F. The relationship between aldosterone, oxidative stress, and inflammation in chronic, stable human heart failure. *J Card Fail.* 2006 Mar;12(2):122-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.08.005. PMID: 16520260.
64. Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, Lin SJ, Young MS. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients

with chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003 Aug;5(4):507-16. doi: 10.1016/s1388-9842(03)00009-6. PMID: 12921812.

65. Wang XM, Li Y, Li HF, Liu F, Jia GL. Effects of perindopril on soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2002 Oct;88(4):417. doi: 10.1136/heart.88.4.417. PMID: 12231609; PMCID: PMC1767370.

66. Ballantyne CM, Masri BM, Clubb FJ Jr, Radovancević B, Smith CW, Hawkins HK, Frazier OH, Willerson JT. Increased expression of ICAM-1 in a case of accelerated coronary artery disease after heart transplantation. *Tex Heart Inst J.* 1996;23(4):293-5. PMID: 8969030; PMCID: PMC325374.

67. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, Wada A, Maeda Y, Maeda K, Kinoshita M. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995 Oct 15;76(11):803-8. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80231-8. PMID: 7572659.

68. Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep.* 2009 Jan-Feb;61(1):22-32. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70004-0. PMID: 19307690.

69. Doumouras BS, Lee DS, Levy WC, Alba AC. An appraisal of biomarker-based risk-scoring models in chronic heart failure: which one is best? *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 24–36, doi: 10.1007/s11897-018-0375-y.

70. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikström G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Édes I, Gómez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, González Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, Schwinger RH, Wieser M, Yavelov I, Zymlński R. The patient perspective: Quality of life in advanced heart

failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 15;191:256-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.235. Epub 2015 May 1. PMID: 25981363.

71. MacIver J, Wentlandt K, Ross HJ. Measuring quality of life in advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Mar;11(1):12-16. doi: 10.1097/SPC.0000000000000250. PMID: 27926542.

72. Silavanich V, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Permsuwan U. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. *Heart Lung.* 2019 Mar-Apr;48(2):105-110. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.09.009. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30384984.

73. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikström G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Édes I, Gómez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, González Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, Schwinger RH, Wieser M, Yavelov I, Zymlński R. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol.* 2015 Jul 15;191:256-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.235. Epub 2015 May 1. PMID: 25981363.

74. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Butler J. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 May 21;73(19):2365-2383. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.015. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30844480; PMCID: PMC7197490.

75. Miller L, Birks E, Guglin M, Lamba H, Frazier OH. Use of Ventricular Assist Devices and Heart Transplantation for Advanced Heart Failure. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1658-1678. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313574. PMID: 31120817.
76. Miller LW, Rogers JG. Evolution of Left Ventricular Assist Device Therapy for Advanced Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018 Jul 1;3(7):650-658. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0522. PMID: 29710092.
77. Lin QY, Lang PP, Zhang YL, Yang XL, Xia YL, Bai J, Li HH. Pharmacological blockage of ICAM-1 improves angiotensin II-induced cardiac remodeling by inhibiting adhesion of LFA-1⁺ monocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019 Dec 1;317(6):H1301-H1311. doi: 10.1152/ajpheart.00566.2019. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31729904.
78. Lang PP, Bai J, Zhang YL, Yang XL, Xia YL, Lin QY, Li HH. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Lab Invest*. 2020 Mar;100(3):378-386. doi: 10.1038/s41374-019-0320-z. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527830.